

Badania i Rozwój Młodych Naukowców w Polsce

Nauki medyczne i nauki o zdrowiu

Część II



www.mlodzinaukowcy.com

Poznań 2021

Redakcja naukowa

dr Jędrzej Nyckowiak

dr hab. Jacek Leśny, prof. UPWR

Wydawca

Młodzi Naukowcy

www.mlodzinaukowcy.com

wydawnictwo@mlodzinaukowcy.com

ISBN (całość 978-83-66743-20-5)

ISBN (wydanie online 978-83-66743-44-1)

ISBN (wydanie drukowane 978-83-66743-43-4)

Ilość znaków w książce: 443 tys.

Ilość arkuszy wydawniczych: 11.1

Data wydania: sierpień 2021

Niniejsza pozycja jest monografią naukową. Jej rozdziały zostały wydrukowane zgodnie z przesłanymi tekstami po ich zaakceptowaniu przez recenzentów. Odpowiedzialność za zgodne z prawem wykorzystanie użytych materiałów ponoszą autorzy poszczególnych rozdziałów.

Spis treści

1. Zastosowanie techniki SMI - superb microvascular imaging, w diagnostyce zmian wybranych narządów	7
<i>Karol Bochyński, Michał Dacka, Martyna Janczewska, Monika Rogowska, Joanna Kobak, Grzegorz Jędrzejewski</i>	
2. Przydatność badania ultrasonograficznego w diagnostyce wola guzkowego	14
<i>Karol Bochyński, Michał Żuber, Joanna Kobak, Monika Rogowska, Witold Zardzewiały, Grzegorz Jędrzejewski</i>	
3. Potencjalne właściwości przeciwcukrzycowe pochodnych antrachinonu	21
<i>Chadryś Katarzyna, Adamek Ewa</i>	
4. Glejak – wyzwanie współczesnej medycyny	28
<i>Mateusz Kciuk, Beata Marciniak, Renata Kontek</i>	
5. Przegląd wybranych mobilnych elementów genetycznych bakterii i ich znaczenie w lekooporności	34
<i>Karolina Kiełbik</i>	
6. Czy stosowanie metforminy może okazać się przełomem w leczeniu gruczolakoraka przewodowego trzustki?	40
<i>Joanna Kobak, Jakub Radulski, Michał Korab, Martyna Janczewska, Karol Bochyński, Norbert Nowak, Andrzej Dąbrowski</i>	
7. Techniki minimalnie inwazyjne w chirurgii raka przetyku	46
<i>Joanna Kobak, Jakub Radulski, Michał Korab, Izabela Krzesińska, Martyna Janczewska, Norbert Nowak, Andrzej Dąbrowski</i>	
8. Zespół kruchości a niewydolność serca - cechy wspólne oraz odrębności diagnostyczno-kliniczne	52
<i>Kowaliński Mariusz, Pelar Kaja, Kurczyński Dominik</i>	
9. Zastosowanie Nowoczesnych Endoprotez w Leczeniu Mięsaków Kości u Dzieci	58
<i>Jakub Laskowski, Klaudia Kister, Paulina Bętkowska, Natalia Osiał, Katarzyna Skiba, Kinga Brzuszkiewicz, Aleksandra Ziółkiewicz, Joanna Nurzyńska-Flak</i>	
10. Nowe i obiecujące możliwości terapeutyczne pierwotnego chłoniaka skórniego T-komórkowego	65
<i>Marcela Maksymowicz, Natalia Baran</i>	
11. Cząsteczki mikroRNA w chłoniaku skórnym T-komórkowym	71
<i>Miśkiewicz Joanna, Gola Joanna</i>	
12. Aktualne podejście do zabiegu nacięcia krocza podczas porodu- przegląd literatury	80
<i>Oleszczuk Rafał, Kozińska Iga, Ziemiński Rafał, Semczuk-Sikora Anna</i>	
13. Nowoczesne leczenie raka endometrium- przegląd literatury	86
<i>Oleszczuk Rafał, Kozińska Iga, Ziemiński Rafał, Semczuk-Sikora Anna</i>	
14. Terapia tadalafillem w łagodnym rozroście gruczolu krokowego	93
<i>Sochacki Rafał, Kośmider Leon</i>	
15. Świąd u biorców przeszczepu nerki	99
<i>Kinga Tyczyńska, Kaja Bator, Wojciech Krajewski</i>	
16. Czerniak amelanotyczny– wyzwanie diagnostyki klinicznej	106
<i>Kinga Tyczyńska, Piotr K. Krajewski, Kaja Bator, Wojciech Krajewski</i>	
17. Zastosowanie technik radiologicznych w diagnostyce i leczeniu chorego z rozwarstwieniem aorty piersiowo – brzusznej	113
<i>Michał Żuber, Michał Dacka, Dominik Czekał, Karol Bochyński, Jan Sobstyl</i>	

Przedmowa

Szanowni Państwo, wydawnictwo „Młodzi Naukowcy” oddaje do rąk czytelnika kolekcję monografii naukowych dotyczących szerokiego spektrum nauk. Znajdują się tutaj pozycje dotyczące nauk medycznych i nauk o zdrowiu, nauk przyrodniczych, nauk technicznych i inżynierskich oraz szeroko pojętych nauk humanistycznych i społecznych.

W prezentowanych monografiach poruszany jest bardzo szeroki przekrój zagadnień, jednak każda z osobna składa się z kilkunastu rozdziałów, spójnych tematycznie, dających jednocześnie bardzo dobry przegląd tematyki naukowej jaką zajmują się studenci studiów doktoranckich lub ich najmłodsi absolwenci, którzy uzyskali już stopień doktora.

Czytelnikom życzymy wielu przemyśleń związanych z tematyką zaprezentowanych prac. Uważamy, że doktoranci i młodzi badacze z pasją i bardzo profesjonalnie podchodzą do swojej pracy, a doświadczenie jakie nabierają publikując prace w monografiach wydawnictwa „Młodzi Naukowcy”, pozwoli im udoskonalać swój warsztat pracy. Dzięki temu, z pewnością wielu autorów niniejszych prac, z czasem zacznie publikować prace naukowe w prestiżowych czasopismach. Przyczyni się to zarówno do rozwoju nauki, jak i każdego autora, budując jego potencjał naukowy i osobisty.

Redakcja

1. Zastosowanie techniki SMI - superb microvascular imaging, w diagnostyce zmian wybranych narządów

Application of the SMI technique - superb microflow imaging, in the diagnosis of changes in selected organs

Karol Bochyński⁽¹⁾, Michał Dacka⁽²⁾, Martyna Janczewska⁽²⁾, Monika Rogowska⁽²⁾, Joanna Kobak⁽²⁾, Grzegorz Jędrzejewski⁽³⁾

⁽¹⁾ Studenckie Koło Naukowe przy Zakładzie Radiologii Dziecięcej, Uniwersytet Medyczny w Lublinie

⁽²⁾ Studenckie Koło Naukowe Przy Zakładzie Radiologii Zabiegowej i Neuroradiologii, Uniwersytet Medyczny w Lublinie

⁽³⁾ Zakład Radiologii Dziecięcej, Uniwersytet Medyczny w Lublinie

Opiekun naukowy: dr hab. n. med. Grzegorz Jędrzejewski

Karol Bochyński: karolbochynski@gmail.com

Słowa kluczowe: USG, obrazowanie mikronaczyniowe, nowotwory

Streszczenie

Ultrasonograficzna technika obrazowania mikronaczyniowego SMI (superb micro-vascular imaging) to nowoczesna technika, która umożliwia wizualizację naczyń z wolną prędkością przepływów i umożliwia lepsze uwidocznienie mikrokrążenia. Jej skuteczność jest większa niż standardowych technik używanych w badaniach z użyciem aparatów ultrasonograficznych, których większość wyposażona jest w technologie dopplerowskie takie jak color i power Doppler. Przydatność użycia techniki SMI wykazano m.in. w przypadku obrazowania zmian w jądrach, tarczycy, piersiach, układzie naczyniowym i układzie pokarmowym. Technika ta ma też zastosowanie w położnictwie.

Abstract

The ultrasound technique of microvascular imaging SMI (superb micro-vascular imaging) is a modern technique that allows visualization of vessels with slow flow velocity and enables better visualization of microcirculation. Its effectiveness is greater than that of standard techniques used in examinations with the use of ultrasound machines, most of which are equipped with Doppler technologies such as color and power Doppler. The usefulness of using the SMI technique was demonstrated, among others for imaging changes in the testes, thyroid gland, breasts, vascular system and digestive system. This technique is also used in obstetrics.

1. Zasady techniki obrazowania mikronaczyniowego

Badanie ultrasonograficzne jest jednym z najczęściej wykonywanych badań diagnostycznych. Jest ono łatwo dostępne i stosunkowo tanie. Umożliwia uzyskanie obrazu w czasie rzeczywistym. Z reguły nie wymaga żadnego wcześniejszego przygotowania pacjenta i praktycznie nie ma przeciwwskazań do jego wykonywania. Ze względu na jego nieinwazyjność, bezbolesność, bezpieczeństwo i powtarzalność, jest powszechnie używane w diagnostyce zmian chorobowych wielu tkanek i narządów. Pozwala na oszacowanie wielkości i struktury narządów oraz obecność i charakter zmian ogniskowych, ocenę intensywności i typu unaczynienia badanego elementu. Podczas badania naczyń krwionośnych wykorzystuje się zjawisko Dopplera. Ultrasonografia dopplerowska pozwala na ocenę prędkości oraz kierunku przepływu krwi w naczyniach. Ultrasonografia dopplerowska jest badaniem rekomendowanym w ocenie przepływu krwi w naczyniach krwionośnych, zarówno tętnic jak i żył. Badanie to polega na określeniu stopnia zwężenia w badanym naczyniu na podstawie przyspieszenia prędkości przepływu. Dokładność tej metody w tętnicach jest oceniana jest na około 50–79% w porównaniu z wybiórczą arteriografią. Jednak w naczyniach o bardzo małej średnicy, ocena stopnia zwężenia jest niemożliwa, podobnie jak ograniczone jest obrazowanie zmian przyściennych lub zamykających ich światło.

Istotne znaczenie dla rozwoju naczyniowej diagnostyki nieinwazyjnej miało wprowadzenie metody duplex, czyli połączenia prezentacji B, gdzie echa ultradźwiękowe zamieniane są na plamki w odcieniach szarości na ekranie monitora, z prezentacją dopplerowską. Dołączenie do tej metody koloru – tzw. kolorowe dopplerowskie obrazowanie przepływu (color Doppler ultrasonography, CDU/color Doppler imaging, CDI) ułatwia obrazowanie i ocenę umiejscowienie zmian chorobowych i zaburzeń w prędkości przepływu krwi. Uzupełnienie kolorowej ultrasonografii dopplerowskiej o opcję dopplera mocy (power Doppler, PD) zwiększyło czułość wykrywania nawet niewielkich przepływów. Obrazy trójwymiarowej ultrasonografii (USG 3D), podobnie jak ultrasonografii czterowymiarowej (USG 4D), dzięki obróbce komputerowej i sumowaniu skanów ultradźwiękowych dają trójwymiarowe odwzorowanie struktury naczynia, umożliwiając plastyczne wyobrażenie kształtu zmian i ocenę powierzchni patologicznej masy. Istnieją jednak ograniczenia co do oceny mikronaczyń przy użyciu obecnie dostępnych na rynku technik dopplerowskich. W niektórych sytuacjach, gdy naczynia są drobne lub przepływy wolne, przepływy mogą być niewykrywalne tymi standardowymi metodami, bądź słabiej zobrazowane. To wyjaśnia, dlaczego wtedy wprowadza się ultrasonografię ze wzmocnieniem kontrastowym (CEUS), tomografię komputerową lub rezonans magnetyczny. Producenci aparatów ultrasonograficznych, dążąc do poprawy jakości swoich obrazów ultrasonograficznych opracowują nowe techniki interpretacji przepływu fal dźwiękowych. Ostatnio wprowadzono do diagnostyki technikę obrazowania mikronaczyniowego (superb microvascular imaging, SMI), która poprawiła wizualizację przepływu krwi.

Obrazowanie mikronaczyniowe jest nowoczesną techniką wykorzystywaną w ocenie przepływu krwi (bloodflow, BF), która w ostatnich latach rozwinęła się na podstawie konwencjonalnej techniki kolorowego obrazowania dopplerowskiego (color Doppler imaging technique, CDIT). Technika SMI wykorzystuje unikalny algorytm adaptacyjny, minimalizujący artefakty ruchu poprzez eliminację sygnałów na podstawie analizy ruchu tkanki, przy zachowaniu wysokiej liczby klatek na sekundę (>50 fps) W porównaniu z konwencjonalnymi obrazami przepływu krwi, takimi jak obrazowanie kolorowe i doppler mocy, SMI znacznie zmniejsza artefakty ruchowe i umożliwia wizualizację przepływu krwi nawet o małej prędkości i w małych naczyniach. SMI może więc skutecznie obrazować przepływ mikronaczyniowy BF, jak i przepływ o niskiej prędkości (low-velocity BF).

SMI może działać w dwóch trybach: kolorowym (cSMI) i monochromatycznym (mSMI). Tryb SMI kodowany w kolorze (color SMI, cSMI) wyświetla składniki przepływu kodowane kolorami sygnału Dopplera nałożonymi na obraz w skali szarości w trybie B. Tryb monochromatyczny SMI (monochrome SMI, mSMI) wyświetla tylko szczegółowy układ naczyniowy uzyskany od odjęcia sygnału obrazu tła.

2. Zastosowanie techniki obrazowania mikronaczyniowego

Zalety techniki obrazowania mikronaczyniowego są szczególnie istotne w diagnostyce chorób u dzieci, u których trudno jest zachować nieruchomą pozycję ciała w trakcie badania, a rozmiary badanych obiektów są małe. SMI nie wymaga zastosowania kontrastu dożylnego, co jest istotną zaletą dla dzieci bojących się iniekcji oraz u osób z ryzykiem uczulenia na kontrast. Duża liczba klatek na sekundę skraca czas przeprowadzenia badania ograniczając stres pacjenta. Technika SMI jest również skuteczna w badaniu pacjentów nieprzytomnych lub w ciężkim stanie ogólnym, którzy nie mogą kontrolować swoich ruchów oddechowych.

W piśmiennictwie spotykamy się z bardzo szerokim zakresem możliwych zastosowań, w zasadzie w zakresie diagnostyki zmian całego ciała. Między innymi przedstawiane są wyniki badań gruczołu tarczowego, przytarczyc, jąder, gruczołów piersiowych, łożyska, a także poszczególnych elementów układu pokarmowego i naczyniowego.

3. Badanie jąder

Ze względu na swoje położenie, jądra są narządem łatwo dostępnym do oceny w badaniu ultrasonograficznym i ta metoda jest pierwsza wśród badań obrazowych. Tureccy radiolodzy (Durmaz i Sivri 2018) postanowili zweryfikować przydatność różnych technik badania

ultrasonograficznego w badaniu jąder. Przeprowadzili ocenę łącznie 310 jąder u 156 pediatrycznych pacjentów. Obrazowali przepływ krwi w jądrach kolejno za pomocą technik color Doppler CDU, power Doppler PD, oraz mikronaczyniowego cSMI i mSMI. Analiza wyników wykazała, że obrazowanie techniką mikronaczyniową okazało się lepsze we wszystkich grupach wiekowych i przy wszystkich objętościach jąder pod względem oceny przepływu krwi. Zaobserwowano regułę, że wraz ze zmniejszaniem się objętości jąder obserwuje się znaczny wzrost skuteczności mSMI w porównaniu z innymi badaniami, zarówno w przypadkach w których zdiagnozowano jądro niezstąpione, a także u pacjentów, którzy przeszli operację jądra niezstąpionego. Dało to podstawę do wyciągnięcia wniosku, że technika SMI powinna być priorytetową częścią badania u dzieci z jądrami o małej objętości.

4. Badanie wola guzkowego

Badanie ultrasonograficzne tarczycy jest podstawowym narzędziem do badania struktury gruczołu tarczowego i oceny ewentualnych guzków gruczołu. Większość wytycznych kładzie duży nacisk na opis charakteru unaczynienia zmian ogniskowych. Powszechnie przyjmuje się regułę, że bogate i centralne unaczynienie guzka wskazuje na duże ryzyko złośliwości guzka, podczas gdy ubogie i obwodowe unaczynienie przemawiają za jego łagodnym charakterem.

Przydatność techniki mikronaczyniowej SMI w diagnostyce wola guzkowego badali chińscy naukowcy (Kong i in 2016). Chcieli sprawdzić, czy technika SMI ma przewagę nad obrazowaniem guzków tarczycy za pomocą power Doppler (PDFI) i przede wszystkim, czy ma skuteczność diagnostyczną przy wykrywaniu zmian złośliwych w tarczycy. Autorzy zbadali 113 guzków u 92 pacjentów wymagających strumektomii. Wśród badanych guzków 34 było zmianami łagodnymi, a 79 złośliwymi. Unaczynienie opisywano jako ubogie lub bogate, obwodowe, mieszane lub centralne. Innymi opisywanym cechami guzków były: skala szarości, w tym zwapnienia, echogeniczność, granice, kształt guzka i komponenty wewnętrzne. Porównano rozkład wzorców naczyniowych między PDFI i SMI, aby określić, która technika jest lepsza w określaniu ryzyka złośliwości. Do oceny dokładności SMI w połączeniu z ultrasonografią w skali szarości w przypadku nowotworów tarczycy zastosowano wieloczynnikową analizę regresji logistycznej. Analiza wykazała, że centralne unaczynienie wykryte techniką SMI miało 91,2% czułości i 75,9% specyficzności. Wskazuje to na przewagę SMI nad oceną przepływu w technice power Doppler, która wykazała 82,3% czułości i 41,8% specyficzności ($P < 0,01$). Wyciągnięto wniosek, że wykazanie techniką SMI unaczynienia wewnątrz guzka tarczycy jest przydatne w wykrywaniu raka tarczycy, a połączenie funkcji SMI i skali szarości daje wyższą skuteczność diagnostyczną niż jakakolwiek pojedyncza funkcja sonograficzna.

5. Badanie gruczołów piersiowych

Obrazowanie naczyń ultrasonograficzną techniką mikronaczyniową SMI, wykrywające wolniejszą prędkość, której nie jest w stanie wykryć konwencjonalny, kolorowy i przepływowy obraz dopplerowski, pozwala wykryć naczynia penetrujące w zmianach guzowatych piersi, pozornie nieunaczynionych. Wydaje się więc pomocna w diagnostyce różnicowej łagodnych i złośliwych zmian piersi.

Fakt ten udowodnili chińscy lekarze, oceniając 82 zmian w piersiach u 79 pacjentek (Zhan i in. 2016). Kobiety były wcześniej badane za pomocą konwencjonalnej ultrasonografii. Wykryto u nich zmiany 3 i 4 stopnia w klasyfikacji BI-RADS. Badanie color Doppler nie wykryło żadnego przepływu naczyniowego w tych zmianach. Kolejno oceniano te same zmiany w piersiach za pomocą metod Power Doppler (PD), Advanced Dynamic Flow (ADF), oraz SMI. Porównując wyniki tych wszystkich badań stwierdzono, że technika SMI ujawniła istotnie statystycznie większą ilość penetrujących naczyń w zmianach piersi, w porównaniu z innymi technikami. Obszar pod krzywą charakterystyki wynosił 0,914 przed klasyfikacją skorygowaną, wobec 0,947 po klasyfikacji skorygowanej ($P < 0,05$). Pozwoliło to na wyciągnięcie wniosku, że technika SMI jest pomocna w diagnostyce różnicowej łagodnych i złośliwych zmian beznaczyniowych w piersiach, zwłaszcza w zmianach 4 stopnia klasyfikacji BI-RADS.

Podobne wnioski wyciągnęli koreańscy radiolodzy (Park i in. 2021), którzy przeanalizowali wyniki badań piersi przeprowadzonych kilkoma technikami ultrasonograficznymi przez badaczy w wielu ośrodkach i korelowali je z wynikami badań histopatologicznych. Stwierdzili oni, że obrazowanie techniką mikronaczyniową, dostarcza bardziej użytecznych i szczegółowych informacji o naczyniach w wykrytych zmianach guzkowych piersi niż konwencjonalne techniki, color czy power Doppler. Ocenili, że dodatkowe zastosowanie obrazowania mikronaczyniowego mogłoby poprawić skuteczność diagnostyczną w różnicowaniu złośliwych i łagodnych guzów, a makroskopowe cechy naczyniowe, przedstawione w obrazowaniu mikronaczyniowym, mogą odzwierciedlać histologiczne cechy mikronaczyniowe i biomarkery guzów piersi, a co za tym idzie, przewidywać ich cechy genomowe. Aby ustalić standardowe kryteria diagnostyki raka piersi dla różnych technik obrazowania ultrasonograficznego potrzebne są jednak dalsze badania, na dużą skalę. Koreańscy radiolodzy przewidują wzrost liczby analiz radiogenomicznych przy użyciu mikronaczyniowych technik USG w celu identyfikacji nowych mutacji genetycznych, które mogą być odpowiednimi potencjalnymi celami terapeutycznymi lub markerami prognostycznymi.

6. Badanie układu pokarmowego

Badanie ultrasonograficzne, ze względu na jego dostępność i bezpieczeństwo stanowi często pierwszy krok w diagnostyce schorzeń układu pokarmowego. Nowa technika ultrasonograficzna obrazowania mikronaczyniowego może być szczególnie przydatna u pacjentów pediatrycznych ze względu na małe rozmiary ich narządów.

Wykazali to japońscy badacze (Ohno i in. 2017) na podstawie analizy wyników badań 56 pacjentów pediatrycznych, (średnia wieku 4 lata), u których wykonano łącznie 81 badań techniką mikronaczyniową. Wszystkie dzieci miały najpierw przeprowadzone badanie ultrasonograficzne metodą standardową, w tym USG dopplerowskie, a następnie techniką mikroobrazowania. Narządami docelowymi dla obrazowania mikronaczyniowego były wątroba, wyrostek robaczkowy, jelito, pęcherzyk żółciowy i węzeł chłonny. U większości pacjentów obrazowanie mikronaczyniowe zapewniło doskonałą wizualizację struktur mikronaczyniowych, ujawniając nieprawidłowe unaczynienie w 45,7% badań wątroby, 81,8% badań jelita oraz we wszystkich badaniach wyrostka robaczkowego i węzłów chłonnych. Obrazowanie mikronaczyniowe miało przewagę nad obrazowaniem dopplerowskim w ocenie drobnych naczyń. Badacze wyciągnęli wniosek, że technika obrazowania mikronaczyniowego jest szczególnie przydatna dla oceny przepływu w mikronaczyniach i stanowi dużą pomoc w postawieniu prawidłowej diagnozy i zaplanowaniu leczenia u pacjentów pediatrycznych ze schorzeniami układu pokarmowego.

Badano także przydatność techniki obrazowania mikronaczyniowego (SMI) do wykrywania szczegółów mikronaczyniowych w ogniskowych zmianach wątroby (FLL) oraz ustalenia korelacji między wynikiem badania techniką SMI a gęstością mikronaczyń (Yang i in. 2019). W badaniu ocenie poddano 83 zmian w wątrobie, w tym 35 raków wątrobowokomórkowych (HCC) i 48 innych zmian niż HCC. Wszyscy pacjenci zostali poddani obrazowaniu przepływowemu zarówno metodą color Doppler (CDFI) jak i techniką SMI. Zmiany w wątrobie zostały podzielone na podgrupy według półilościowej skali Adlera (stopień 0–3) lub mikronaczyniowych wzorców morfologicznych (wzór a–f). Następnie oceniono korelację między procentem sygnału przepływu krwi obliczonym za pomocą techniki SMI a gęstością mikronaczyń. Analiza wyników wykazała, że porównaniu z obrazowaniem metodą color Doppler (CDFI), technika SMI wykryła więcej sygnałów przepływu krwi na wysokim poziomie (stopień 2–3) i więcej zmian z wzorcem zaopatrzenia hiperwaskularnego (wzór e-f) w rakach wątrobowokomórkowych ($p < 0,05$). Ponadto, w HCC wykryto więcej zmian bogatounaczynionych i mniej zmian o ubogonaczyniowych w raku wątrobowokomórkowym w porównaniu z innymi zmianami w wątrobie ($p < 0,05$). Opierając się na skali Adlera lub wzorcach morfologicznych mikronaczyń, wyliczono obszary pod krzywą charakterystyki. Najlepszą skuteczność diagnostyczną wykazano dla techniki SMI. Stwierdzono istotną korelację między gęstością mikronaczyń a oceną sygnału przepływu krwi SMI w zmianach złośliwych ($r = 0,675$, $p < 0,05$). Wyniki tych badań dały podstawę do wyciągnięcia wniosku, że technika obrazowania mikronaczyniowego ma przewagę diagnostyczną stosunku do standardowej techniki obrazowania color Doppler w wykrywaniu sygnału przepływu krwi w mikrokrażeniu. Częstsze wykazywanie

bogatego unaczynienia w zmianach będących rakiem wątrobowokomórkowym w porównaniu ze innymi zmianami, sugeruje wyższą wartość diagnostyczną techniki SMI w różnicowaniu raka wątrobowokomórkowego z innymi zmianami wątroby. Autorzy, jako pierwsi wykazali, że odsetek sygnału przepływu krwi oceniony techniką SMI był skorelowany z gęstością mikronaczyń w zmianach złośliwych.

Do podobnych wniosków doszli inni chińscy autorzy (Sui i in. 2021), którzy dokonali systematycznego przeglądu literatury dostępnej do 30 listopada 2020 roku, przedstawiających badania dotyczące obrazowania mikronaczyniowe w diagnostyce w kierunku obecności raka wątroby. Wyniki tych badań poddali analizie statystycznej i udowodnili, że dokładność techniki SMI jest przydatna w diagnostyce różnicowej między łagodnymi i złośliwymi zmianami ogniskowymi w wątrobie.

7. Badanie układu naczyniowego

Polscy chirurdzy naczyniowi (Gabriel i in. 2018) przeprowadzili badanie, którego celem była ocena skuteczności doskonałego obrazowania mikronaczyniowego (SMI) jako alternatywy dla ultrasonografii wzmocnionej kontrastem (CEUS) i angiografii tomografii komputerowej naczyń krwionośnych (CTA) w wykrywaniu i klasyfikacji przecieków okołonaczyniowych. Przebadano 30 pacjentów będących w obserwacji po wewnątrznaczyniowej operacji tętniaka aorty brzusznej (EVAR). Oceniono średnicę tętniaka i drożność przeszczepu; rozpoznano i sklasyfikowano przecieki okołoprotezowe. Wartości: czułości, swoistości i dokładności obliczono dla każdej z czterech metod diagnostycznych użytych do wykrywania przecieków okołoprotezowych. Obliczono procent zgodności i współczynnik Kappa Cohena w celu porównania metod pod względem skuteczności identyfikacji przecieków okołoprotezowych. Nie stwierdzono statystycznie istotnych różnic między CTA, CEUS i SMI w zakresie zdolności do identyfikacji przecieków okołoprotezowych. W końcowych wnioskach autorzy stwierdzili, że technika SMI jest skuteczną, powtarzalną i porównywalną metodą wykrywania przecieków okołoprotezowych u pacjentów po operacji z powodu EVAR. Może być traktowana jako potencjalne narzędzie do systematycznego monitorowania pacjentów po implantacji protezy. Szczególnie przydatna jest u pacjentów z przeciwwskazaniem do podawania kontrastu z powodu niewydolności nerek lub uczulenia na jakiegokolwiek środek kontrastowy.

Obrazowanie mikronaczyniowe może być użyte do wykrywania neowaskularyzacji blaszki miażdżycowej w tętnicy szyjnej. Badanie tętnic szyjnych jest ważne przy ustalaniu ryzyka udaru mózgu. Udar jest dość rozpowszechnionym schorzeniem, które poważnie zagraża zdrowiu i życiu. Głównym czynnikiem ryzyka udaru niedokrwiennego jest miażdżycza tętnic, która cechuje się tworzeniem blaszek miażdżycowych. Neowaskularyzacja wewnątrzblaszkowa (IPN) sprzyja szybkiemu rozwojowi blaszki, może wywołać krwawienie i pęknięcie blaszki. Skrzepliny blaszkowe powodują udar niedokrwienny. Ultrasonografia ze wzmocnieniem kontrastowym (CEUS) skutecznie wizualizuje IPN. Obrazowanie mikronaczyniowe (SMI) jest nową techniką dopplerowską, która ocenia przepływ krwi o niskiej prędkości bez użycia środka kontrastowego. Wcześniejsze badania sugerowały, że SMI może, ale nie musi, wykrywać neowaskularyzację blaszki szyjnej z dokładnością porównywalną z CEUS. Aby zgłębić to zagadnienie oraz dostarczyć dowodów przydatnych dla praktyki klinicznej, ultrasonografiści z Uniwersyteckiego Szpitala w Dalian (Zhou i Wang 2020) dokonali systematycznego przeglądu i przeprowadzili metaanalizę wyników dostępnych badań naukowych opublikowanych do 31 czerwca 2020 roku, a porównujących skuteczność diagnostyczną obrazowania neowaskularyzacji wewnątrzprętkowej za pomocą techniki mikronaczyniowej z ultrasonografią CEUS. Na podstawie analizy statystycznej udowodnili przydatność techniki SMI w wykrywaniu neowaskularyzacji wewnątrzprętkowej bez konieczności używania środka kontrastującego.

8. Zastosowanie w położnictwie

Japońscy ginekolodzy stwierdzili, że technika obrazowania mikronaczyniowego może być szczególnie cenna w dziedzinie położnictwa (Hasegawa i in. 2018). Oni po raz pierwszy wykazali

wartość kliniczną i przyszły potencjał SMI. Znany jest fakt, że powiększona w przebiegu ciąży macica porusza się w odpowiedzi na ruchy oddechowe i pulsację aorty matki oraz poruszenia znajdującego się w niej płodu. Utrudnia to analizę obrazów ultrasonograficznych. Naukowcy wykazali, że zastosowanie techniki SMI jest przydatne do oceny unaczynienia różnych narządów u ciężarnych kobiet. Między innymi pokazali wyniki badania unaczynienia w nerce płodu w 30 tygodniu ciąży. Podczas oceny naczyń mózgu płodu w 14 tygodniu ciąży, stwierdzili, że nie tylko koło tętnicze Willis'a, ale także naczynia obwodowe biegnące na powierzchni mózgu były precyzyjnie wizualizowane, podczas gdy konwencjonalny kolorowy doppler nie jest w stanie uwidocznić naczyń mózgu płodu w tak wczesnej ciąży. Badanie SMI było także wykorzystane w ocenie małych naczyń w łożysku w 32. tygodniu ciąży. Wykazano, że SMI wyraźniej uwidacznia nawet bardzo drobne naczynia. Praca japońskich ginekologów wykazała, że nowa technika obrazowania przepływu krwi jest bardziej przydatna dla położników do celów okołoporodowych ocen klinicznych w łożysku niż power Doppler, pomimo ruchów oddechowych matki.

9. Inne narządy

Izraelscy naukowcy wykazali wyraźną przewagę techniki SMI nad konwencjonalną ultrasonografią color i power Doppler (Artul i in. 2017) w diagnostyce różnych narządów. W swojej pracy przedstawili 6 przypadków pacjentów, w których konwencjonalne badanie ultrasonograficzne nie dało podstaw do rozpoznania przyczyny objawów chorobowych. Przeprowadzone następnie obrazowanie techniką SMI pozwoliło na postawienie rozpoznania bez wykonywania innych, bardziej obciążających metod, umożliwiając rozpoczęcie właściwej terapii. Opisywanymi zmianami były: rak pęcherza, skręt jajnika, zapalenie kaletki przedrzepkowej, garb nerkowy, naczyniak wątroby.

10. Podsumowanie

Badanie ultrasonograficzne ze względu na swoje liczne zalety ma utrwalone czołowe miejsce wśród badań obrazowych. Rozwój innowacyjnych technik używanych w trakcie badania za pomocą nowoczesnych aparatów ultrasonograficznych rozszerza możliwości zastosowania tej metody. Szczególnie pozytywnie wyróżnia się wprowadzona ostatnio technika obrazowania mikronaczyniowego SMI. Coraz częściej pojawiają się prace naukowe opisujące badania, w których udowadnia się, że dzięki wykorzystaniu SMI uzyskuje się większą skuteczność diagnostyczną, bez wzrostu obciążenia dla pacjenta. Badania te są przeprowadzane przez specjalistów z różnych dziedzin i pochodzących z różnych ośrodków w wielu krajach, co wskazuje na dobrą akceptację tej techniki, uznanie jej przydatności i szybkie rozpowszechnienie.

11. Literatura

- Artul S, Nseir W, Armaly Z et al. (2017) Superb Microvascular Imaging: Added Value and Novel Applications. *J Clin Imaging Sci* 28(7):45.
- Durmaz MS, Sivri M. (2018) Comparison of superb micro-vascular imaging (SMI) and conventional Doppler imaging techniques for evaluating testicular blood flow. *J Med Ultrason* 45(3):443-452.
- Gabriel M, Tomczak J, Snoch-Ziółkiewicz M et al. (2018) Superb Micro-vascular Imaging (SMI): a Doppler ultrasound technique with potential to identify, classify, and follow up endoleaks in patients after Endovascular Aneurysm Repair (EVAR). *Abdom Radiol (NY)* 43(12):3479-3486.
- Hasegawa J, Yamada H, Kawasaki E et al. (2018) Application of superb micro-vascular imaging (SMI) in obstetrics. *J Matern Fetal Neonatal Med* 31(2):261-263.
- Kong J, Li JC, Wang HY et al. (2017) Role of Superb Micro-Vascular Imaging in the Preoperative Evaluation of Thyroid Nodules: Comparison With Power Doppler Flow Imaging. *J Ultrasound Med* 36(7):1329-1337.
- Ohno Y, Fujimoto T, Shibata Y. (2017) A New Era in Diagnostic Ultrasound, Superb Microvascular Imaging: Preliminary Results in Pediatric Hepato-Gastrointestinal Disorders. *Eur J Pediatr Surg.* 27(1):20-25.

- Park AY, Seo BK, Han MR. (2021) Breast Ultrasound Microvascular Imaging and Radiogenomics. Korean J Radiol. 22(5):677-687.
- Sui P, Wang X, Sun L et al. (2021) Diagnostic accuracy of ultrasound superb microvascular imaging for focal liver lesions: A protocol for systematic review and meta-analysis. Medicine (Baltimore) 100(3):23-26
- Yang F, Zhao J, Liu C et al. (2019) Superb microvascular imaging technique in depicting vascularity in focal liver lesions: more hypervascular supply patterns were depicted in hepatocellular carcinoma. Cancer Imaging 19: 92-93
- Zhan J, Diao XH, Jin JM et al. (2016) Superb Microvascular Imaging-A new vascular detecting ultrasonographic technique for avascular breast masses: A preliminary study. Eur J Radiol. 85(5):915-921.
- Zhou Y, Wang C. (2020) Superb microvascular imaging for detecting neovascularization of carotid plaque compared with contrast-enhanced ultrasound: A protocol for systematic review and meta-analysis. Medicine (Baltimore) 99(35):21.

2. Przydatność badania ultrasonograficznego w diagnostyce wola guzkowego

The usefulness of ultrasound in the diagnosis of nodular goiter

Karol Bochyński⁽¹⁾, Michał Żuber⁽²⁾, Joanna Kobak⁽²⁾, Monika Rogowska⁽²⁾, Witold Zardzewiały⁽²⁾, Grzegorz Jędrzejewski⁽³⁾

⁽¹⁾ Studenckie Koło Naukowe przy Zakładzie Radiologii Dziecięcej, Uniwersytet Medyczny w Lublinie

⁽²⁾ Studenckie Koło Naukowe Przy Zakładzie Radiologii Zabiegowej i Neuroradiologii, Uniwersytet Medyczny w Lublinie

⁽³⁾ Zakład Radiologii Dziecięcej, Uniwersytet Medyczny w Lublinie

Opiekun naukowy: dr hab. n. med. Grzegorz Jędrzejewski

Karol Bochyński: karolbochynski@gmail.com

Słowa kluczowe: USG, SWE, SMI, BACC, tarczycza

Abstrakt

Badanie ultrasonograficzne gruczołu tarczowego jest uznaną metodą w diagnostyce wola guzkowego. Ma duże znaczenie we wstępnym różnicowaniu guzków łagodnych i złośliwych. Rozwój nowoczesnych technik ultrasonograficznych, w tym elastografia i obrazowanie wewnątrznaczyniowe oraz przeprowadzenie cienkoigłowej aspiracyjnej biopsji celowanej zapewniają dokładną diagnostykę i umożliwiają skuteczną terapię.

Abstract

Ultrasound examination of the thyroid gland is a recognized method in the diagnosis of nodular goiter. It is of particular importance in the preliminary differentiation of benign and malignant nodules. The development of modern ultrasound techniques, including shear wave elastography and superb microvascular imaging as well as ultrasound-guided fine-needle aspiration biopsy, ensure accurate diagnostics and enable effective therapy.

1. Wprowadzenie

Wolem guzkowym tarczycy określamy powiększenie gruczołu tarczowego o niejednorodnej strukturze, z obecnością jednego lub wielu guzków. Tym pojęciem określamy także przypadki występowania guzka lub guzków bez uchwytnego powiększenia gruczołu. Obecność guzka może być wykryta palpacyjnie lub uwidocznioma w badaniach obrazowych.

Badanie ultrasonograficzne gruczołu tarczowego jest obecnie najbardziej rozpowszechnionym badaniem obrazowym tarczycy. Ma ono znaczenie zarówno we wstępnej diagnostyce chorób tarczycy, jak i w ocenie skuteczności prowadzonego leczenia. Wykonuje się je także jako badanie kontrolne po zakończeniu leczenia. Bywa także przydatne do badań przesiewowych.

2. Metody badania ultrasonograficznego

W obrazowaniu ultrasonograficznym stosuje się fale ultradźwiękowe o częstotliwościach od pojedynczych MHz do ok. 30 MHz. Do oceny gruczołu tarczowego używa się sondy (głowicy) liniowej, o częstości 5-7,5Hz. Pozwala ona na uzyskanie bardzo ostrego i wyraźnego obrazu z dużą ilością szczegółów. Głowice do badania śródnaczyniowego używają częstotliwości powyżej 20 Hz.

Klasyczne badanie w prezentacji typu B to najczęściej używany tryb badania. Dostarcza on obraz dwuwymiarowy. Kierunki poziome i pionowe stanowią rzeczywiste odległości w tkance, natomiast intensywność szarości wskazuje siłę echa. Obrazowanie typu B może zapewnić przekrój obrazu poprzez obszar objęty badaniem. Color Doppler - Prezentacja typu d (Doppler) polega na odbiorze fali dźwiękowej odbitej od krwinek. W zależności od kierunku przepływu krwi względem wiązki USG i kierunku propagacji fali następuje dopplerowskie przesunięcie fali nadawanej

i odebranej. Jeśli źródło (krwinki) poruszają się w kierunku odbiornika (do głowicy) powodują zwiększenie częstotliwości fali odbitej (na ekranie wyświetlane w kolorze czerwonym). Gdy źródło porusza się w kierunku przeciwnym do głowicy, częstotliwość odbitej fali jest mniejsza od rzeczywistej (kolor niebieski). Prezentacja ta służy do oceny przepływu krwi w tkankach i jego kierunku.

Rozwinięciem metody Color Doppler jest metoda Power Doppler (Doppler mocy) gdzie jasność koloru zależy nie od szybkości przepływu, ale od "mocy przepływu" – wielkości fizycznej, na którą ma wpływ objętość przepływu w stosunku do badanej powierzchni i czasu. Jest ona szczególnie przydatna w obrazowaniu zaburzeń tarczycy – ujawnia wielokierunkowe przepływy w drobnych naczyniach. Może ona dać informacje o wzmożeniu przepływu – w całym mięśniu tarczycy czy jego fragmentach, zwłaszcza przy podejrzeniu procesu złośliwego w zmianach ogniskowych.

Rzadziej przy ocenie guzków tarczycy korzysta się z możliwości obrazowania trójwymiarowego za pomocą głowic 3D, mających budowę matrycową. Sterowanie poszczególnymi elementami lub grupami formuje i odchyła wiązkę. W USG 3D zazwyczaj wykorzystuje się standardowe głowice z elektronicznie odchylaną wiązką, a modyfikacja polega na dodatkowym urządzeniu i algorytmie do wyznaczania położenia głowicy i trójwymiarowej płaszczyzny obrazowania. Obrazowanie trójwymiarowe stosuje się głównie w monitorowaniu w kierunku wznowy lub przerzutów do węzłów chłonnych pacjentów po strumektomii z powodu raka tarczycy (Frank i in. 2018).

3. Przygotowanie do badania ultrasonograficznego

Praktycznie nie jest potrzebne żadne wcześniejsze przygotowanie do przeprowadzenia badania. Pacjent nie musi być na czczo ani stosować żadnej diety. Na jego wynik nie wpływają przyjmowane przez pacjenta leki.

Badanie jest w pełni bezpieczne, trwa stosunkowo krótko. Wykonuje się je niezależnie od wieku i stanu klinicznego pacjenta, także w okresie ciąży i laktacji.

Jest to badanie niedrogie. Można je wykonać ambulatoryjnie. Obecnie jest to metoda diagnostyczna dość łatwo dostępna, gdyż aparaty ultrasonograficzne są na wyposażeniu większości poradni i wielu gabinetów specjalistycznych. W szpitalu badanie zazwyczaj przeprowadza się w pracowni ultrasonograficznej zakładu radiologii, czasem w izbie przyjęć czy w oddziale ratunkowym. Dzięki skonstruowaniu przenośnych aparatów, można także zbadać pacjenta leżącego na oddziale, a w wyjątkowych przypadkach badanie ultrasonograficzne wykonuje się także w domu chorego. Wiarygodne badania przeprowadzają nie tylko radiolodzy, ale także lekarze innych specjalności, w tym endokrynolodzy, chirurdzy.

Przeprowadzenie badania ultrasonograficznego tarczycy może być jedynym celem wizyty pacjenta w pracowni ultrasonograficznej, który z opisem wyniku badania wybiera się do innego specjalisty. Czasem badanie wykonywane jest w trakcie wizyty u lekarza, stanowiąc jeden element całego badania przedmiotowego pacjenta.

4. Technika przeprowadzenia badania

Zalecane jest aby ultrasonografista wcześniej poznał wywiad chorobowy pacjenta i znał cel wykonania badania. Przeprowadzenie badania ultrasonograficznego powinno być poprzedzone przez badanie palpacyjne nie tylko gruczołu tarczowego, ale i całej szyi co ułatwia prawidłową interpretację obrazu ultrasonograficznego. W przypadku, gdy jest to kolejne badanie ultrasonograficzne wykonywanego u tego pacjenta, dodatkową wartością ma porównanie uzyskanego obrazu z wynikiem z poprzedniego badania. Jest optymalną sytuacją, gdy kolejne badanie zostaje przeprowadzone przez tą samą osobę i za pomocą tego samego sprzętu.

Badanie ultrasonograficzne wykonuje się najczęściej u pacjenta leżącego na plecach, z uniesioną brodą, przy głowie maksymalnie odwróconej do tyłu. Taka pozycja zapewnia najlepszy dostęp do tarczycy. U pacjentów ze zaawansowanymi zmianami zwyrodnieniowymi lub ze skłonnością do zaburzeń krążenia kręgowo-podstawnego badanie lepiej wykonać w pozycji siedzącej.

Wygodę w trakcie badania zapewnia luźne ubranie, najlepiej z szerokim dekoltem lub rozpinaną koszulę. Przed badaniem konieczne jest usunięcie biżuterii i innych akcesoriów blokujących dostęp do szyi. Lekarz przykładając głowicę do szyi pacjenta pokrytą żelami głowicę ultrasonografu (lub pokrywa żelami skórę w okolicy badania). Przesuwając głowicę w różnych płaszczyznach, ogląda widoczną na monitorze aparatu tarczycę i znajdującą się w pobliżu strukturę. Żel zapewnia właściwe przewodnictwo fali ultradźwiękowej w głąb tkanek pacjenta i ma na celu wyeliminowanie pęcherzyków powietrza. Jest on obojętny dla skóry i łatwo usuwalny. Dla zwiększenia komfortu badania, zwłaszcza u dzieci, stosuje się podgrzewacze żelu. Zlokalizowanie gruczolu u większości mężczyzn jest to dość łatwe, gdyż wystające jableko Adama, będące wybrzuszeniem chrząstki tarczowatej, wyraźnie wskazuje na miejsce, pod którym z reguły usytuowany jest gruczoł tarczowy.

Pewien problem może stanowić nadwrażliwość zatoki szyjnej. U pacjentów z nadwrażliwością, mechaniczny ucisk głowicą może spowodować bradykardię, a nawet omdlenie w jej następstwie. Ograniczeniem badania ultrasonograficznego jest brak możliwości pełnej oceny dużego wola zamostkowego. Uwapniona tkanka kostna powoduje całkowite odbicie fali ultradźwiękowej co uniemożliwia ocenę dolnych biegunów płatów gruczolu.

5. Cechy gruczolu tarczowego oceniane w trakcie badania ultrasonograficznego

Badanie ultrasonograficzne pozwala na ustalenie położenia, wielkości i struktury gruczolu oraz na wykrycie ewentualnego przemieszczenia czy ucisku tchawicy. Ocenę przeprowadza się w przekroju poprzecznym i podłużnym. Na podstawie określenia długości, szerokości i grubości każdego płata z osobna, używając uproszczonego wzoru na objętość elipsoidy obrotowej, można wyliczyć objętość całego gruczolu. Pozwala to na kwalifikację gruczolu jako prawidłowy, hipoplastyczny – dla populacji polskiej przy objętości mniejszej niż 8ml lub wole - przy przekroczeniu 20ml u kobiet i 25ml u mężczyzn. Echostruktura mięszu prawidłowej tarczycy powinna być jednorodna, normoechogeniczna.

Jakkolwiek pojęcie guzka tarczycy powinno odnosić się tylko do zmiany wyczuwalnej palpacyjnie, to w praktyce używa się tej nazwy na określenie każdej litej zmiany ogniskowej wykrytej w gruczole. Przy stwierdzeniu zmiany ogniskowej tzw. guzka, opisuje się jego położenie, echogeniczność, wielkość, kształt i granice. Można wyraźnie stwierdzić czy jest to guzek całkowicie lity czy ze zmianami torbielowatymi i czy występują w nim zwapnienia. Uzupełnienie oceny o badanie dopplerowskie kodowane kolorem umożliwia opisanie intensywności i wzorca unaczynienia poszczególnych zmian.

6. Ocena ryzyka złośliwości guzków tarczycy na podstawie badania ultrasonograficznego

Wole guzkowe jest bardzo częstym schorzeniem, obecność co najmniej jednego guzka w tarczycy można wykryć u ok 60% populacji. Natomiast rak tarczycy, który wymaga z zasady leczenia operacyjnego, wykrywa się tylko w 5% guzków. Dla podjęcia odpowiedniej decyzji terapeutycznej ważnym zadaniem jest więc odróżnienie zmian łagodnych, od tych w których ryzyko zmiany złośliwej jest duże. Wiele krajowych i międzynarodowych towarzystw naukowych opracowywało własne rekomendacje dotyczące leczenia wola guzkowego w oparciu o stratyfikację ryzyka zmiany złośliwej w guzku (Grani i in. 2020).

Dla oceny ryzyka złośliwości powszechnie przyjęto skalę, która opiera się na wyniku badania ultrasonograficznego tarczycy. Skala TIRADS (ang. thyroid image reporting and data system), została po raz pierwszy zaproponowana w 2009 roku (Horvath i in. 2009). Potem ulegała ona pewnym modyfikacjom. Obecnie zaleca się skalę EU-TIRADS (Russ i in. 2017). Uznaje się, że za złośliwością guzka w tarczycy przemawiają następujące cechy: nieregularne granice, lity charakter i niska echogeniczność zmiany, kształt inny niż owalny, zwłaszcza gdy wysokość jest większa niż szerokość (tzn. stosunek wymiaru przednio-tylnego do poprzecznego jest większy niż 1), obecność mikrozwapnień. Ryzyko raka zwiększa się wraz z rosnącą liczbą powyższych cech. Dalsze postępowanie zależne jest także od średnicy badanego guzka. W zmianie dużego ryzyka (EU-TIRADS 5) gdy średnica guzka przekracza 10mm bezwzględnie zalecana jest biopsja. W przypadku uzyskania wyniku cytologicznego odpowiadającego zmianie łagodnej najlepiej powtórzyć ją w ciągu

3 miesięcy, aby wykluczyć możliwość wyniku fałszywie ujemnego. W zmianach o średnicy mniejszej niż 10 mm, jeżeli nie stwierdza się nieprawidłowych węzłów chłonnych, można prowadzić częste kontrole USG bądź wykonać biopsję. W zmianach o niższym ryzyku biopsję wykonuje się przy średnicy przekraczającej odpowiednio: 20mm w kategorii TIRADS 3 i 15mm dla TIRADS 4. Zgodnie z Rekomendacjami Polskich Towarzystw Naukowych „Diagnostyka i leczenie raka tarczycy” biopsję guzka należy wykonać nawet jeśli zmiana ogniskowa o największym wymiarze wynosi < 1 cm w przypadku obecności nasilonych klinicznych lub ultrasonograficznych cech złośliwości, pod warunkiem technicznej możliwości poddania jej wiarygodnej biopsji (Jarzab i in. 2018). Podobnie, jeśli stwierdzono przerzuty raka tarczycy do węzłów chłonnych lub odległe, wysokie stężenie kalcytoniny, lub nosicielstwo mutacji RET predysponującej do raka rdzeniastego.

7. Badanie elastograficzne (SWE)

Jako uzupełnienie typowego badania ultrasonograficznego wola guzkowego, można przeprowadzić badanie elastograficzne. Elastografia jest metodą diagnostyczną wykorzystującą fakt, że w wyniku procesu chorobowego znacząco zmienia się twardość tkanki. W celu uzyskania mapy twardości ultrasonografista wykonuje rytmiczne uciśnięcia głowicą USG powodujące odkształcenie guzka. Na podstawie stopnia odkształcenia i prędkości powrotu tkanki do stanu z przed ucisku, komputer wylicza różnicę twardości badanego guzka w stosunku do zdrowej, otaczającej tkanki. Wynik badania przedstawia się w postaci elastogramu - obrazu kombinacji barw od czerwonej do niebieskiej (256 odcieni), odzwierciedlających zróżnicowaną twardość tkanek. W zależności od zastosowanej skali, barwy czerwone obrazują obszary o znacznej miękkości, barwy zielone – pośrednie, a niebieskie – twarde, które przemawiają za procesem złośliwym. Ta nowoczesna technika badania ultrasonograficznego to metoda dokładna i odtwarzalna, niezależna od siły czy tempa nacisku, różniących się w zależności od wykonującego badanie.

Chcąc określić przydatność tej metody w diagnostyce guzków tarczycy, duńscy badacze (Swan i Nielsen 2021) dokonali kompleksowego przeglądu literatury na temat badania elastograficznego tarczycy. Stwierdzili oni, że w większości badań elastografia było opisywana jako przydatna w różnicowaniu złośliwych i łagodnych guzków tarczycy na poziomie grupowym, ale wyniki na poziomie indywidualnym były mniej przekonujące ze względu na duże nakładanie się wskaźników elastyczności. Stwierdzono brak konsensusu co do optymalnego wyniku odzwierciedlającego elastyczność guzka i brak określenia punktu odcięcia w przewidywaniu nowotworu tarczycy. Ze względu na heterogeniczność między badaniami co utrudniało klinicznie znaczącą metaanalizę, autorzy przedstawili wyniki w odniesieniu do zastosowania w praktyce klinicznej oraz metodologicznych zalet i pułapek tej technologii. Badacze ustalili, że istnieje przeszko dy technologiczne i biologiczne, aby SWE było klinicznie wiarygodne w ocenie łagodnych i złośliwych guzków tarczycy. Wynika to z niejednorodnej budowy guzków tarczycy oraz z wpływu czynników zależnych od ultrasonografisty, takich jak kompresja wstępna i wybór płaszczyzny skanowania. Badacze uznali, że konieczna jest standaryzacja badania elastograficznego, aby można było uznać je za przydatne narzędzie diagnostyczne do wykrywania raka tarczycy.

8. Aspiracyjna, celowana biopsja cienkoigłowa tarczycy

Dawno odeszło się już od wykonywania biopsji ślepej, gdzie materiał do badania cytologicznego pobierało się tylko z guzków wyczuwalnych palpacyjnie. Wykorzystanie badania ultrasonograficznego w ocenie tarczycy umożliwia wykonanie celowanej aspiracyjnej biopsji cienkoigłowej (BACC) także niewyczuwalnych palpacyjnie, małych zmian czy położonych głęboko, a wykrytych dopiero ultrasonograficznie. Zobrazowanie zmiany, określenie jej głębokości, zaplanowanie miejsca wkłucia i kierunku igły, daje większe prawdopodobieństwo trafienia w podejrzany guzek. Uwidocznienie końca igły, precyzyjnie określa miejsce pobrania materiału i umożliwia jego udokumentowanie. W przypadku guzków lito-torbielowatych ułatwia to pobranie do oceny cytologicznej zarówno płynu z torbieli jak i komórek z litej części guzka.

Monitorowana ultrasonograficznie biopsja guzka może być jednocześnie metodą leczniczą. Aspiracja płynu z torbieli, ewentualnie z jednoczesnym podaniem środka obliterującego, pozwala na

wyleczenie torbieli. Monitorowanie ultrasonograficzne wykorzystuje się także przy leczeniu toksycznego gruczolaka autonomicznego za pomocą wstrzyknięć etanolu.

9. Obrazowanie mikronaczyniowe

Badanie ultrasonograficzne wzbogaciło się o nową technikę obrazowania mikronaczyniowego (ang. superb microflow imaging - SMI), którą można zastosować przy wykorzystaniu nowoczesnych aparatów ultrasonograficznych. Jest to technika, która w ostatnich latach rozwinęła się na podstawie konwencjonalnej techniki kolorowego obrazowania dopplerowskiego (color Doppler) służącej do oceny przepływu krwi w tkankach. Technika SMI wykorzystuje unikalny algorytm adaptacyjny, minimalizujący artefakty ruchu poprzez eliminację sygnałów na podstawie analizy ruchu tkanki, przy zachowaniu wysokiej liczby klatek na sekundę (>50 fps). W porównaniu z konwencjonalnymi obrazami przepływu krwi, takimi jak obrazowanie kolorowym dopplerem i dopplerem mocy, SMI znacznie zmniejsza artefakty ruchowe i umożliwia wizualizację przepływu krwi nawet o małej prędkości i w małych naczyniach. SMI może więc skutecznie obrazować przepływ mikronaczyniowy, jak i przepływ o niskiej prędkości. SMI może działać w dwóch trybach: kolorowym (cSMI) i monochromatycznym (mSMI). Tryb SMI kodowany w kolorze (color SMI, cSMI) wyświetla składniki przepływu kodowane kolorami sygnału Dopplera nałożonymi na obraz w skali szarości w trybie B. Tryb monochromatyczny SMI (monochrome SMI, mSMI) wyświetla tylko szczegółowy układ naczyniowy uzyskany od odjęcia sygnału obrazu tła.

Przydatność techniki mikronaczyniowej SMI w diagnostyce wola guzkowego badali m.in. chińscy naukowcy (Kong i in. 2016). Chcieli sprawdzić, czy technika SMI ma przewagę nad obrazowaniem guzków tarczycy za pomocą power Doppler (PDFI) i przede wszystkim, czy ma skuteczność diagnostyczną przy wykrywaniu zmian złośliwych w tarczycy. Autorzy zbadali 113 guzków u 92 pacjentów wymagających strumektomii. Wśród badanych guzków 34 było zmianami łagodnymi, a 79 złośliwymi. Unaczynienie opisywano jako ubogie lub bogate, obwodowe, mieszane lub centralne. Innymi opisywanym cechami guzków były: skala szarości, w tym zwapnienia, echogeniczność, granice, kształt guzka i komponenty wewnętrzne. Porównano rozkład wzorców naczyniowych między PDFI i SMI, aby określić, która technika jest lepsza w określaniu ryzyka złośliwości. Do oceny dokładności SMI w połączeniu z ultrasonografią w skali szarości w przypadku nowotworów tarczycy zastosowano wieloczynnikową analizę regresji logistycznej. Analiza wykazała, że centralne uczynienie wykryte techniką SMI miało 91,2% czułości i 75,9% specyficzności. Wskazuje to na przewagę SMI nad oceną przepływu w technice power Doppler, która wykazała 82,3% czułości i 41,8% specyficzności. Wyciągnięto wniosek, że wykazanie techniką SMI unaczynienia wewnątrz guzka tarczycy jest przydatne w wykrywaniu raka tarczycy, a połączenie funkcji SMI i skali szarości daje wyższą skuteczność diagnostyczną niż jakakolwiek pojedyncza funkcja sonograficzna.

Do podobnych wniosków doszli inni badacze (Lu R i in. 2017). Przeanalizowali oni, wykonane przed zabiegiem strumektomii, wyniki badań ultrasonograficznych 52 guzków tarczycy. Każdy guzek był oceniany przez dwóch radiologów za pomocą konwencjonalnego USG składające się z ultrasonografii w skali szarości oraz color i power Doppler (CD /PDI), a następnie techniką SMI i ze wzmocnieniem kontrastowym (CEUS). Przeanalizowano objawy ultrasonograficzne w skali szarości i wzorce przepływu mikronaczyniowego w guzkach, aby odróżnić guzki łagodne (n = 13) i złośliwe (n = 39). Wykazano, że SMI był znacznie skuteczniejszy w wykrywaniu sygnałów przepływu mikronaczyniowego niż CDI / PDI. W guzkach złośliwych SMI wykazało obecność niepełnego otaczającego obwodowego mikrokrążenia i nieuporządkowanego heterogenicznego wewnętrznego mikrokrążenia. Łagodne guzki wykazywały pełne otaczające obwodowe mikrokrążenia i jednorodne, wewnętrzne rozgałęzienia. Dokładność konwencjonalnego USG połączonego z CDI / PDI, SMI lub CEUS w przewidywaniu nowotworu wynosiła odpowiednio 67,31, 86,54 i 92,31%. Dokładność SMI różniła się istotnie od CDI / PDI, ale nie od CEUS. Badacze stwierdzili, że SMI stanowi bezpieczną i niedrogą alternatywę dla CEUS w celu różnicowania łagodnych i złośliwych guzków tarczycy.

10. Dodatkowe korzyści z wykonania USG tarczycy w diagnostyce objawów pacjenta

Zdarzają się pacjenci, którzy są przekonani, że wszelkie dolegliwości w okolicy szyi muszą być powiązane z chorobą tarczycy. Nie chcą uwierzyć, że uczucie okresowej przeszkody w czasie mówienia, oddychania lub połykania, nie muszą wynikać z ucisku wola guzkowego. Przeprowadzenie badania ultrasonograficznego gruczołu tarczowego i prawidłowy wynik umożliwi skierowania pacjenta na diagnostykę w innym kierunku np. nerwicy bądź schorzeń krtani, czy przełyku.

11. Niekorzystne efekty przesiewowego wykonywania badania ultrasonograficznego tarczycy

Pomimo obfitości artykułów opisujących zalety wykorzystania badania ultrasonograficznego w ocenie gruczołu tarczowego, pojawiły się także zaskakujące prace wykazujące, że w pewnych sytuacjach zastosowanie badań ultrasonograficznych jako skriningowych, może mieć także niekorzystny efekt (Takano 2020). Japoński badacz przeanalizował pod kątem występowania i leczenia raka brodawkowatego tarczycy sytuację epidemiologiczną wśród dzieci, będących pod wpływem napromieniowania po awarii elektrowni jądrowej. Zwrócił uwagę, że wprowadzenie na szeroką skalę programu skriningowych badań ultrasonograficznych tarczycy, doprowadziło do nadrozpoznawalności raka brodawkowatego. Ze względu na łagodny, naturalny przebieg raka brodawkowatego u dzieci, stwierdził że ich stygmatyzacja chorobą nowotworową doprowadziła do większych problemów psychicznych, społecznych i ekonomicznych niż fizjologicznie mógłby na nie wpłynąć rak. Wniósł o zmianę stosunku do programu powszechnych badań skriningowych u dzieci bez jawnych objawów chorobowych.

Do podobnych wniosków doszli inni naukowcy (Bernier i in. 2019), którzy wykryli zjawisko nadrozpoznawalności raka tarczycy u pacjentów pediatrycznych w USA. Zaapelowali o skoncentrowanie się na identyfikacji modyfikowalnych czynników ryzyka rozwoju nowotworu i poznawaniu mechanizmów przyczynowych poprzez badania epidemiologiczne i eksperymentalne.

12. Podsumowanie

Badanie ultrasonograficzne, ze względu na swoje liczne zalety ma utrwalone, czołowe miejsce wśród badań obrazowych w diagnostyce wola guzkowego. Rozwój innowacyjnych technik, używanych w trakcie badania za pomocą nowoczesnych aparatów ultrasonograficznych, rozszerza możliwości zastosowania tej metody.

Szerokie rozpowszechnienie, wieloletnie doświadczenie dotyczące wykorzystania ultrasonografii i bogata literatura naukowa, ułatwiają postępowanie lekarskie w przypadkach wola guzkowego. Pozwalają na tworzenie standardów związanych z ewentualnym poszerzeniem diagnostyki, jak i standardów dotyczących decyzji terapeutycznych .

13. Literatura

- Bernier MO, Kitahara CM, Shiels MS (2019) Reply to Natural history of thyroid cancer suggests beginning of the overdiagnosis of juvenile thyroid cancer in the United States and Harm of overdiagnosis or extremely early diagnosis behind trends in pediatric thyroid cancer. *Cancer* 125(22):4109-4110.
- Frank SJ, Koenigsberg T, Gutman D et al. (2018) Applications of 3-Dimensional Ultrasonography in the Neck, Excluding the Thyroid. *J Ultrasound Med* 37(7):1791-1806.
- Grani G, Sponziello M, Pecce V et al. (2020) Contemporary Thyroid Nodule Evaluation and Management. *J Clin Endocrinol Metab*. 105(9):2869–83.
- Horvath E, Majlis S, Rossi R et al. (2009) An ultrasonogram reporting system for thyroid nodules stratifying cancer risk for clinical management. *J Clin Endocrinol Metab* 94(5):1748-51.
- Jarząb B, Dedecjus M, Słowińska-Klencka D et al. (2018) Guidelines of Polish National Societies Diagnostics and Treatment of Thyroid Carcinoma. *Endokrynol Pol*. 69(1):34-74.

- Kong J, Li JC, Wang HY et al. (2017) Role of Superb Micro-Vascular Imaging in the Preoperative Evaluation of Thyroid Nodules: Comparison With Power Doppler Flow Imaging. *J Ultrasound Med* 36(7):1329-1337.
- Lu R, Meng Y, Zhang Y et al. (2017) Superb microvascular imaging (SMI) compared with conventional ultrasound for evaluating thyroid nodules. *BMC Med Imaging* 17(1):65.
- Russ G, Bonnema SJ, Erdogan MF et al. (2017) European Thyroid Association Guidelines for Ultrasound Malignancy Risk Stratification of Thyroid Nodules in Adults: The EU-TIRADS. *Eur Thyroid J.* 6(5):225-237.
- Swan KZ, Nielsen VE, Bonnema SJ. (2021) Evaluation of thyroid nodules by shear wave elastography: a review of current knowledge. *J Endocrinol Invest.* 351(17):1764–1771.
- Takano T. (2020) Overdiagnosis of Juvenile Thyroid Cancer. *Eur Thyroid J.* 9(3):124-131.

3. Potencjalne właściwości przeciwcukrzycowe pochodnych antrachinonu

Potential antidiabetic properties of anthraquinone derivatives

Chadryś Katarzyna^(1,2), Adamek Ewa⁽³⁾

⁽¹⁾ Studenckie Koło Naukowe przy Zakładzie Chemii Ogólnej i Nieorganicznej na Wydziale Nauk Farmaceutycznych w Sosnowcu

⁽²⁾ Zespół Sekcji Studenckich Polskiego Towarzystwa Farmaceutycznego „Młoda Farmacja” przy Śląskim Uniwersytecie Medycznym w Katowicach

⁽³⁾ Zakład Chemii Ogólnej i Nieorganicznej, Wydział Nauk Farmaceutycznych w Sosnowcu, Śląski Uniwersytet Medyczny w Katowicach

Opiekun naukowy: dr hab. n. farm. Ewa Adamek

Chadryś Katarzyna: svvdne@gmail.com

Słowa kluczowe: cukrzyca, hiperglikemia, diabetes mellitus, antrazwiązki

Streszczenie

Antrachinony są związkami szeroko wykorzystywanymi w przemyśle farmaceutycznym ze względu na ich wielokierunkowe działanie. Szczególnie ciekawe wydają się być wyniki badań wskazujące na ich potencjalne działanie hipoglikemiczne i obniżające insulinooporność. Dalsze badania nad tymi związkami być może pozwolą na zaprojektowanie nowych leków, które mogą stanowić uzupełnienie terapii cukrzycy. Niniejsza praca przeglądowa przedstawia ogólne właściwości antrachinonów i podsumowuje dotychczasowe wyniki badań nad ich potencjalnym działaniem przeciwcukrzycowym.

1. Wstęp

Antrachinony, stanowiące największą grupę naturalnych chinonów, są związkami szeroko rozpowszechnionymi w przyrodzie. Występują najczęściej w roślinach z rodziny m.in. *Caesalpinaceae*, *Rhamnaceae*, *Rubiaceae* i *Liliaceae*, ale także w grzybach, porostach czy owadach. Wykorzystywane są nie tylko w przemyśle farmaceutycznym, ale również w przemyśle włókienniczym, spożywczym i kosmetycznym jako barwniki. Antrachinony wykazują szerokie spektrum działania. Już od dawna rośliny zawierające te związki, m.in. rabarbar i aloes, cieszyły się dużym zainteresowaniem w medycynie ludowej. W farmakoterapii wykorzystuje się m.in. ich działanie przeczyszczające, przeciwnowotworowe i przeciwzapalne. W literaturze opisywane jest także ich działanie przeciwrzybicze, przeciwwirusowe, przeciwbakteryjne, przeciwpłytkowe, przeciwartretyczne, neuroprotektoryjne oraz antyoksydacyjne. Niektóre prace wskazują na możliwość potencjalnego wykorzystania pochodnych antrachinonów w leczeniu malarii i stwardnienia rozsianego. W ostatnich latach prowadzone są badania dotyczące możliwości ich zastosowania w terapii cukrzycy (Aminu i in. 2020; Malik i Müller 2016).

2. Przegląd literatury

2.1 Definicja i etiologia cukrzycy

Cukrzyca jest znana człowiekowi od setek lat, a współcześnie zalicza się ją do chorób cywilizacyjnych, ponieważ występuje powszechnie zarówno w krajach rozwijających się, jak i rozwiniętych. Liczba potwierdzonych przypadków cukrzycy na świecie ciągle wzrasta (Lima 2017). Światowa organizacja zdrowia (WHO) szacuje, że w latach 2000-2030 liczba ludności na Ziemi wzrośnie o około 37%, natomiast liczba osób chorych na cukrzycę aż o 114% (Pandey i in. 2015). Szacuje się, że aż u połowy osób chorych cukrzyca pozostaje niezdiagnozowana.

Cukrzycę definiuje się jako przewlekłą chorobę metaboliczną, której towarzyszy podwyższone stężenie glukozy we krwi ze względu na upośledzenie metabolizmu węglowodanów, białek i lipidów. Hormonem odpowiedzialnym za regulowanie prawidłowego poziomu glukozy we

krwi, a więc zapobiegającym hiperglikemii, jest insulina. W organizmie chorego dochodzi do zaburzonego wydzielania insuliny lub upośledzonej odpowiedzi błonowych receptorów komórkowych na ten hormon. Przyjmuje się, że istnieją dwa podstawowe typy cukrzycy: typ 1 oraz typ 2. Cukrzyca typu 1 ma podłoże autoimmunologiczne lub idiopatyczne. W jej przebiegu dochodzi do zniszczenia komórek β trzustki przez limfocyty CD4 i CD8 oraz makrofagi. Prowadzi to do niedoboru insuliny w organizmie i tym samym do zaburzonej homeostazy glukozy. Degradacji komórek β towarzyszy nadmierne wydzielanie glukagonu, które jest efektem nieprawidłowego funkcjonowania komórek α trzustki. Wzrost stężenia glukagonu wpływa na podniesienie poziomu glukozy i tym samym dochodzi do zaostrzenia objawów choroby. Cukrzyca typu 2 jest najczęstszą postacią cukrzycy, co wynika z interakcji między czynnikami genetycznymi, środowiskowymi i behawioralnymi. Ten typ cukrzycy związany jest z predyspozycją genetyczną, otyłością, brakiem ruchu i starszym wiekiem, a także - co ciekawe - występuje częściej u kobiet. Cukrzyca typu 2 charakteryzuje się hiperglikemią, insulinoopornością (upośledzone działanie insuliny) oraz względnym niedoborem insuliny wskutek dysfunkcji komórek β trzustki. Dodatkowo wyróżnia się cukrzycę ciążową oraz typy cukrzycy o zróżnicowanej etiologii, m.in. wynikające z wad genetycznych, infekcji lub zażywania leków (Wondifraw 2015).

Jednymi z kluczowych enzymów, których działanie jest wykorzystywane w terapii cukrzycy są m.in. białkowa fosfataza tyrozynowa 1B (PTP-1B), α -glukozydaza i dipeptydylopeptydaza 4 (DPP-4). Białkowe fosfatazy tyrozynowe wraz z białkowymi kinazami tyrozynowymi poprzez reakcje defosforylacji i fosforylacji utrzymują równowagę we wzroście i różnicowaniu komórek. PTP-1 podczas połączenia insuliny z receptorem katalizuje reakcję defosforylacji zarówno receptora insuliny (IR), jak i substratów receptora insuliny (IRS). Prowadzi to do zahamowania sygnalizacji insulinowej, a więc do inhibicji działania metabolicznego insuliny. Podwyższona ekspresja insuliny powoduje, że nie łączy się ona ze swoim receptorem gdy jest to konieczne i prowadzi to do insulinooporności. PTP-1B może także defosforylować zarówno aktywowaną kinazę tyrozynową JAK2, jak i białko STAT3, powodując oporność na leptynę. W konsekwencji dochodzi do wystąpienia odpowiednio cukrzycy typu 2 i otyłości (Sun i in. 2016). Zahamowanie α -glukozydazy skutkuje opóźnieniem rozkładu oligosacharydów do przyswajalnych monosacharydów w jelitach (zmniejszenie poposiłkowej hiperglikemii), a inhibicja dipeptydylopeptydazy 4 prowadzi m.in. do zmniejszonej hydrolizy hormonów inkretynowych GLP-1 i GIP, podwyższenia wewnątrzkomórkowego poziomu cAMP w wysepkach trzustkowych. Dodatkowo dochodzi do zmniejszonego uwalniania glukagonu, co stymuluje wydzielanie insuliny.

Przy projektowaniu potencjalnych leków do leczenia cukrzycy analizuje się także zachowanie receptora aktywowanego proliferatorami peroksysomów γ (PPAR γ) i dehydrogenazy 11 β -hydroksysteroidowej typu 1 (11 β -HSD-1). Aktywacja pierwszego z nich stymuluje glikogenogenezę i lipogenezę oraz zwiększa ekspresję transporterów glukozy, natomiast zahamowanie drugiego wpływa na zmniejszenie działania glikokortykoidów i poprawia wrażliwość na insulinę (Aminu i in. 2020).

2.2 Wpływ budowy antrachinonów na zdolność działania przeciwcukrzycowego

Chinony zaliczane są do grupy cyklicznych diketonów. W wyniku kondensacji tworzą związki dicykliczne (pochodne naftalenu) i tricykliczne (pochodne antracenu). Wśród tych ostatnich (tzw. antrazwiązków) możemy wyróżnić pochodne antrachinonu, antronu i antranoli. Wymienione grupy różnią się stopniem utlenienia, a najbardziej utlenioną formą są antrachinony (Matławska i in. 2008). Ich szkielet stanowi antracen (C₁₄H₁₀) będący skondensowanym układem złożonym z trzech pierścieni benzenowych w układzie liniowym. Charakteryzuje się on znaczną sztywnością, jest płaski, hydrofobowy i bogaty w elektrony. Warunkuje to jego dobrą stabilność chemiczną (Somashakar i Chetana 2016).

Występujące w roślinach antrazwiązki posiadają stałe grupy funkcyjne: karbonylowe (>C=O) lub hydroksylowe (-OH) w zależności od stopnia utlenienia. W cząsteczkach antrachinonów (Rys.1) występują dwie grupy (>C=O), każda z nich w położeniu C-9 oraz C-10, w antronach - jedna grupa (>C=O) w położeniu C-9, natomiast w antranolach - jedna grupa (-OH) w położeniu C-9. W strukturze antrachinonów do podstawowego układu antracenu mogą być również przyłączone inne

dla emodyny, aloemodyny, alaterniny i kwestyny. Substancje wyizolowane z *Senna obtusifolia* tzn. emodyna, aloemodyna, alaternina i kwestyna wykazywały działanie inhibicyjne wobec aktywności PTP-1B. Wyznaczone wartości IC₅₀ wynosiły odpowiednio 3,51, 56,01, 1,22 i 5,69 µg/ml. Stwierdzono, że frakcja emodyny i jej pochodnych w octanie etylu wykazała najwyższe działanie hamujące aktywność enzymu. Najślabszy potencjał hamowania obu badanych enzymów posiadała frakcja wodna i n-butanolowa (Jung i in. 2017). W doświadczeniu przeprowadzonym przez Wang i in., emodyna wyizolowana z *Rheum palmatum* L. hamowała *in vitro* aktywność DPP-4 osiągając wartość IC₅₀ równą 5.76 µM. Równocześnie nie stwierdzono działania inhibicyjnego wobec DPP8 ani DPP9. Potwierdzeniem tych własności był eksperyment *in vivo*, w którym myszom podawano doustnie emodynę (3-30 mg/kg/4 godz.). Badacze zaobserwowali zmniejszoną aktywność DPP-4, zmniejszone stężenie glukozy na czczo (*fasting blood glucose*, FBG) oraz zwiększone stężenie peptydu glukagonopodobnego-1 (GLP-1) w osoczu myszy z genetycznie wywołaną otyłością (*ob/ob*) (Wang i in. 2017). Z kolei Jang i in. stwierdzili inhibicję aktywności reduktazy aldozy (IC₅₀ 15,9 µg/ml) oraz powstawania końcowych produktów zaawansowanej glikacji (IC₅₀ 118 µg/ml) pod wpływem emodyny z *Senna tora* (L.) Roxb. (Jang i in. 2007).

Arvindekar i in. badali *in vivo* m.in. emodynę i aloemodynę pozyskane z *Rheum emodi*. Zwierzętom (szczury Wistar) podawano doustnie glukozę (3 mg/g ciała) i ekstrakty antrachinonów (2 mg/kg ciała), a następnie - w odpowiednich odstępach czasu - pobierano krew. Doustny test tolerancji glukozy wykazał, że aloemodyna wykazała najlepsze działanie hipoglikemiczne. Po 2 godzinach od podania stwierdzono obniżenie poziomu glukozy o 84 mg/dl poniżej początkowego stężenia (Arvindekar i in. 2015). W innych badaniach *in vivo*, zwierzętom (myszy z samoistną cukrzycą na diecie wysokotłuszczowej i szczury z cukrzycą indukowaną streptozotocyną) podawano doustnie emodynę przez 6-8 tygodni w dawce 100 mg/kg masy ciała. Po zakończonym eksperymencie stwierdzono, że FBG zmniejszyło się o około 50%. Dodatkowo zaobserwowano ograniczenie hiperlipidemii oraz insulinooporności. Podobnie, w innym badaniu, podawanie dootrzewnowo emodyny (1,5 mg/kg masy ciała) zwierzętom z cukrzycą indukowaną streptozotocyną na diecie wysokotłuszczowej przez 3 tygodnie zmniejszyło FBG (45%) i poprawiło wykorzystanie glukozy. W przypadku myszy z samoistną cukrzycą (linia KKA^Y) doustne podawanie emodyny przez 2 tygodnie wykazało nie tylko działanie przeciwhiperlikemiczne (obniżenie glukozy o 40%), ale i zwiększenie ekspresji kanału wapniowego w trzustce i sercu u szczurów z cukrzycą. Wynik tego doświadczenia wskazuje na potencjalną rolę emodyny w zapobieganiu dysfunkcji serca wywołanej cukrzycą (Aminu i in. 2020).

Przyпуска się, że emodyna może mieć również potencjalne zastosowanie w prewencji cukrzycy typu 1 o podłożu autoimmunologicznym. Stwierdzono bowiem, że poprzez swoje działanie przeciwzapalne jest inhibitorem aktywności chemotaktycznej leukocytów poprzez inaktywację MAPK (*Mitogen-Activated Protein Kinase*) na etapie zapalenia wysp trzustkowych. Tym samym może zapobiegać uszkodzeniu komórek β trzustki i rozwojowi cukrzycy. Podobne działanie wykazuje również reina i fiscjon (Chien i in. 2015).

Reina

Ocenie potencjalnych właściwości hipoglikemicznych w badaniach *in vitro* i *in vivo* poddawano również reinę i jej pochodną diacereinę. Reinę do badań izoluje się najczęściej z *Rheum emodi*, *Rheum undulatum*, *Rheum tanguticum* i *Rheum palmatum* (Aminu i in. 2020).

Badania *in vitro* przeprowadzone przez Choi i in. wykazały, że reina zawarta w ekstrakcie z korzenia *Rheum undulatum* hamuje aktywność α-glukoamylazy i wyrównuje glikemię, a także zwiększa (w zależności od dawki) pobudzany insuliną wychwyt glukozy w adipocytach 3T3-L1. Jako wskaźnik maksymalnego wychwytu glukozy wykorzystano insulinę. Jednoczesne podanie ekstraktu z reiną w większym stopniu stymulowało wychwyt glukozy niż podanie samej insuliny (Choi i in. 2006). Arvindekar i in. udowodnili, że reina wyizolowana z *Rheum emodi* hamuje *in vitro* aktywność α-glukozydazy o 16% (Arvindekar i in. 2015).

Wang i in. przeprowadzili badanie w którym rejestrowano m.in. FBG i masę ciała. Pierwszej grupie zwierząt (myszy C57BL/KsJ-db/db z cukrzycą typu II) podawano roztwór celulozy (placebo), drugiej grupie podawano reinę (doustnie, 120 mg/kg/dzień), trzeciej - antybiotyki o szerokim

spektrum działania (wankomycynę, karbenicylinę, metronidazol i neomycynę), a czwartej zarówno reinę, jak i antybiotyki. Po 6 tygodniach podawania reiny zaobserwowano wzrost stężenia GLP-1 i obniżenie FBG (56%) u badanych zwierząt. Wyniki w czwartej grupie nieznacznie różniły się od wyników w grupie kontrolnej, co może wskazywać na to, że antybiotyki osłabiają działanie hipoglikemiczne reiny. Przypuszcza się, że mikrobiota jelitowa może mieć udział w działaniu przeciwcukrzycowym reiny (Wang i in. 2018). W eksperymencie Choi i in., myszom C57BL6J z cukrzycą indukowaną streptozotocyną podawano doustnie etanolowy ekstrakt z korzenia *Rheum palmatum* (5 mg/kg masy ciała) lub akarbozę (2 mg/kg masy ciała). Grupę kontrolną stanowiły zwierzęta, którym podawano celulozę (5 mg/kg masy ciała). Po ośmiu tygodniach eksperymentu stwierdzono, że ekstrakt poprawił tolerancję glukozy. Doszło do opóźnienia trawienia węglowodanów, czego prawdopodobną przyczyną było zwiększenie wrażliwości na insulinę i zahamowanie aktywności α -glukoamylazy. Zauważono również spadek masy ciała u myszy przyjmujących akarbozę i badany ekstrakt (Choi i in. 2006). Według Liu i in., reina wykazuje nie tylko zdolność do obniżania hiperглиkemii, ale również uszkodzeń oksydacyjnych wywołanych cukrzycą. W eksperymencie, w którym myszom db/db podawano doustnie reinę (120 mg/kg masy ciała), po 12 tygodniach stwierdzono zmniejszenie FBG o 75% oraz poprawę tolerancji glukozy. Ponadto zaobserwowano zahamowanie degradacji komórek β trzustki.

Właściwości hipoglikemiczne wykazuje również diacerein, którą badał, m.in. Tobar i in. Podawanie gryzoniom (myszy db/db z dietą wysokotłuszczową) diacereiny przez 10 dni w dawce 20 mg/kg masy ciała przyczyniło się do obniżenia FBG o 32% i do poprawy wykorzystania glukozy oraz uwalniania insuliny. W badaniu przeprowadzonym przez Malaguti i in., nieotyłym myszom z cukrzycą podawano diacereinę (50 mg/kg masy ciała) przez 4 tygodnie. Wyniki eksperymentu potwierdziły działanie hipoglikemiczne omawianej pochodnej reiny (Aminu i in. 2020).

Przeprowadzono również dwa badania, w których pacjentom chorym na cukrzycę typu 2 podawano diacereinę. Po 48 tygodniach stwierdzono, że podawanie diacereiny (100 mg/dzień) zmniejszyło średni poziom hemoglobiny glikowanej o 0,35% w porównaniu do placebo, a także ograniczenie hiperlipidemii (Cardoso i in. 2017). Ten sam związek podawany pacjentom przez 12 tygodni w dawce 50 mg/dobę przyczynił się do niewielkiego zmniejszenia FBG (<3%), a także ograniczenia insulinooporności i hiperlipidemii (Tres i in. 2018).

Fiscjon

Fiscjon jest antrachinonem występującym m.in. w *Rheum emodi*, *Juncus setchuensis* i *Senna obtusifolia*.

Badania *in vitro* wykazały, że - podobnie jak emodyna i reina oraz ich pochodne - wpływa on hamująco na aktywność α -glukozydazy. Jung i in. wykazali, że fiscjon pozyskany z *Senna obtusifolia* (400 μ g/ml) wywołał hamowanie aktywności α -glukozydazy przy wartości IC₅₀ 2,38 μ g/ml (Jung i in. 2017). Analogiczne działanie posiadał fiscjon wyizolowany z *Juncus setchuensis Buchen* (300 μ mol/l), który hamował aktywność omawianego enzymu o 60% (Cai i in. 2016). Fiscjon był także inhibitorem aktywności PTP-1B. Związek zawarty w ekstrakcie z *Senna obtusifolia* (100 μ g/ml) wywołał zmniejszenie aktywności przy IC₅₀ 7,28 μ g/ml (Jung i in. 2017). W badaniu *in vitro* zaobserwowano, że fiscjon spowodował zmniejszenie produkcji glukozy w komórkach wątrobiaka H4IIE szczura. Użycie roztworu fiscjonu o stężeniu 300 μ mol/l wywołało spadek produkcji glukozy o ponad 42%, a w stężeniu 100 μ mol/l - o 35% (Cai i in. 2016).

Chryzofanol

Chryzofanol i jego pochodne pozyskuje się z m.in. *Rheum undulatum* i *Senna obtusifolia*.

W badaniu *in vitro* wykazano, że chryzofanol (400 μ g/ml) pozyskany z *Senna obtusifolia* hamuje aktywność α -glukozydazy przy IC₅₀ 46,81 μ g/ml. Analizowane w trakcie eksperymentu glikozylowane pochodne chryzofanolu wykazały znacznie słabsze działanie (wyższe wartości IC₅₀ w porównaniu do chryzofanolu). Ponadto, badana pochodna antrachinonowa silnie inaktywuje PTP-1B. Użycie chryzofanolu (100 μ g/ml) wywołało inhibicję aktywności PTP-1B przy IC₅₀ 5,86 μ g/ml, a więc silniej inaktywuje ten enzym niż α -glukozydazę (Jung i in. 2017).

W eksperymencie przeprowadzonym przez Choi i in. (2005), w którym myszom z hiperglykemią wywołaną glukozą podano chryzofanol (180 μ g/kg masy ciała), już po 2 godzinach

od podania miało miejsce obniżenie stężenia glukozy we krwi o 42% (Aminu i in. 2020). W innym badaniu *in vivo*, myszom z cukrzycą wywołaną streptozotocyną wstrzyknięto dootrzewnowo chryzofanol w dawce 10 mg/kg/dzień. Po 11 dniach stwierdzono spadek FBG o około 45% i złagodzenie powikłań zapalnych związanych z cukrzycą (Chu i in. 2018).

Do oceny działania hipoglikemicznego chryzofanolu wykorzystano także modelowanie molekularne. Wykorzystując jedną z metod, tzw. dokowanie molekularne, Ravindran i Dorairaj wykazali, że chryzofanol dopasowuje się do miejsca aktywnego enzymu DPP-4 poprzez 5 wiązań wodorowych (o sile dokowania -5,67 kcal/mol). Może więc być potencjalnym inhibitorem tego enzymu, i tym samym może wykazywać potencjalne działanie hamujące wobec DPP-4 (Ravindran i Dorairaj 2016).

Obtusyna, obtusyfikoliny i pochodne

W przypadku innych pochodnych antrachinonów, m.in. obtusyny i obtusyfikoliny, badania dotyczące ich potencjalnego działania przeciwcukrzycowego prowadzone są najczęściej w warunkach *in vitro*.

Jung i in. przeprowadzili badania nad potencjalnym działaniem hamującym α -glukozydazę przez obtusynę, obtusyfikolinę, aurantio-obtusynę, chryso-obtusynę i inne pochodne podstawione grupami cukrowymi wyizolowane z *Senna obtusifolia*. Powyższe pochodne antrachinonu różniły się aktywnością wobec wymienionego enzymu. Najsilniejsze działanie inhibicyjne wykazywała obtusyna (IC₅₀ 20,92 μ g/ml), słabsze chryso- i aurantio-obtusyna (IC₅₀ wynosiło odpowiednio 36,01 i 41,20 μ g/ml), natomiast obtusyfikolina wykazała najsłabsze działanie (IC₅₀ 142,12 μ g/ml). Wymienione związki powodowały również inhibicję aktywności PTP-1B. Wynik doświadczenia był podobny do przedstawionego powyżej. Najsilniejsze działanie inaktywujące wykazała obtusyna (IC₅₀ 6,44 μ g/ml), a nieco słabsze chryso- i aurantio-obtusyna (IC₅₀ wynosiło odpowiednio 14,88 i 27,19 μ g/ml) (Jung i in. 2017). W innym eksperymencie Hou i in. zaobserwowali, że aurantio-obtusyna zmniejszała destrukcyjne działanie cytokin na komórki β trzustki w komórkach RAW264.7 (Aminu i in. 2020).

3. Podsumowanie

Prowadzenie intensywnych badań naukowych nad nowymi rozwiązaniami w leczeniu chorób cywilizacyjnych pozwala na uzyskanie coraz większych możliwości pomocy pacjentom zmagającym się z tymi schorzeniami. Liczba osób chorych na cukrzycę z roku na rok wzrasta, dlatego poszukiwanie nowych rozwiązań terapii jest szczególnie ważne. Opisywane w literaturze wyniki badań nad antrachinonami wskazują, że potencjalnie mogą być skuteczne w terapii uzupełniającej leczenia cukrzycy typu 2, jak i prewencji powstawania cukrzycy o podłożu autoimmunologicznym. Jednak nasuwa się pytanie, czy efekty działania przeciwcukrzycowego pochodnych antrachinonu, które są obserwowane w większości badań *in vitro* lub *in vivo*, będą faktycznie widoczne u pacjentów. W większości badań *in vivo*, stężenie pochodnych antrachinonu (po ich doustnym podaniu) w osoczu zwierząt jest stosunkowo niskie, niższe w porównaniu z wartościami IC₅₀ uzyskanymi w większości badań *in vitro*. Dlatego, wskazane jest przeprowadzenie dalszych badań doświadczalnych, mających na celu jednoznaczną odpowiedź czy pochodne antrachinonu mogą być stosowane w terapii jako substancje o działaniu hipoglikemicznym czy też nie.

4. Literatura

- Aminu M, Ibrahim MA, Tajuddeen N i in. (2020) Antidiabetic potential of anthraquinones: A review. *Phytotherapy Research* 34(3): 486-504.
- Arvindekar A, More T, Payghan PV i in. (2015) Evaluation of anti-diabetic and alpha glucosidase inhibitory action of anthraquinones from *Rheum emodi*. *Food & Function* 6(8): 2693-2700.
- Cai Y, Qiu R, Lu Y i in. (2016) Hypoglycemic activity of two anthraquinone derivatives from *Juncus setchuensis* Buchen. *International Journal of Clinical and Experimental Medicine* 9(10): 19664-19672.

- Cardoso CRL, Leite NC, Carlos FO i in. (2017) Efficacy and Safety of Diacerein in Patients With Inadequately Controlled Type 2 Diabetes: A Randomized Controlled Trial. *Diabetes Care* 40(10): 1356-1363.
- Chien SC, Wu YC, Chen ZW i in. (2015) Naturally Occurring Anthraquinones: Chemistry and Therapeutic Potential in Autoimmune Diabetes. *Evidence-Based Complementary and Alternative Medicine* 2015: 357357.
- Choi SB, Ko BS, Park SK i in. (2006) Insulin sensitizing and α -glucoamylase inhibitory action of sennosides, rheins and rhaponticin in Rhei Rhizoma. *Life Sciences* 78(9): 934-942.
- Chu X, Zhou S, Sun R i in. (2018) Chrysophanol Relieves Cognition Deficits and Neuronal Loss Through Inhibition of Inflammation in Diabetic Mice. *Neurochemical Research* 43: 972-983.
- Jang DS, Lee GY, Kim YS i in. (2007) Anthraquinones from the seeds of *Cassia tora* with inhibitory activity on protein glycation and aldose reductase. *Biological and Pharmaceutical Bulletin* 30(11): 2207-2210
- Jung HA, Ali MY, Choi JS (2017) Promising Inhibitory Effects of Anthraquinones, Naphthopyrone, and Naphthalene Glycosides, from *Cassia obtusifolia* on α -Glucosidase and Human Protein Tyrosine Phosphatases 1B. *Molecules* 22(1): 28.
- Lima LMTR (2017) Subclinical Diabetes. *Anais da Academia Brasileira de Ciências* 89(1): 591-614.
- Malik EM, Müller CE (2016) Anthraquinones As Pharmacological Tools and Drugs. *Medicinal Research Reviews* 36(4): 705-748.
- Matławska I, Bylka W, Gawron-Gzella A i in. *Farmakognozja. Podręcznik dla studentów farmacji. Uniwersytet Medyczny im. Karola Marcinkowskiego w Poznaniu, Poznań 2008: 158-162.*
- Pandey A, Chawla S, Guchhait P (2015) Type-2 Diabetes: Current understanding and future perspectives. *International Union of Biochemistry and Molecular Biology* 67(7): 506-513.
- Ravindran R, Dorairaj S (2016) In silico molecular modelling dynamics of chrysophanol DPP4. *World Journal of Pharmacy and Pharmaceutical Sciences* 5(8):1611-1617.
- Somashekar MN, Chetana PR (2016) A Review on Anthracene and Its Derivatives: Applications. *Research & Reviews: Journal of Chemistry* 5(3): 45-52.
- Sun J, Qu C, Wang Y i in. (2016) Type 2 diabetes mellitus and protein-tyrosine phosphatase 1b. *Journal of Diabetes, Metabolic Disorders & Control* 3(8): 180-183.
- Tres GS, Fuchs S.C., Piovesan F i in. (2018) Effect of Diacerein on Metabolic Control and Inflammatory Markers in Patients with Type 2 Diabetes Using Antidiabetic Agents: A Randomized Controlled Trial. *Journal of Diabetes Research* 2018: 4246521.
- Wang R, Zang P, Chen J i in. (2018) Gut Microbiota Play an Essential Role in the Antidiabetic Effects of Rhein. *Evidence-Based Complementary and Alternative Medicine* 2018: 6093282.
- Wang Z, Yang L, Fan H i in. (2017) Screening of a natural compound library identifies emodin, a natural compound from *Rheum palmatum* Linn that inhibits DPP4. *PeerJ* 5: 3283.
- Wondifraw H (2015) Classification, Pathophysiology, Diagnosis and Management of Diabetes Mellitus. *Journal of Diabetes and Metabolism* 6(5).

4. Glejak – wyzwanie współczesnej medycyny

Glioblastoma – challenge of modern medicine

Mateusz Kciuk^(1,2), Beata Marciniak⁽¹⁾, Renata Kontek⁽¹⁾

⁽¹⁾ Katedra Biotechnologii Molekularnej i Genetyki, Wydział Biologii i Ochrony Środowiska, Uniwersytet Łódzki

⁽²⁾ Szkoła Doktorska Nauk Ścisłych i Przyrodniczych UŁ Wydział Biologii i Ochrony Środowiska, Uniwersytet Łódzki

Opiekun naukowy: dr hab. Renata Kontek

Mateusz Kciuk: mateusz.kciuk94@gmail.com

Słowa kluczowe: białko TP53, nowotwory mózgu, szlaki sygnalizacyjne

Streszczenie

Glejak (ang. *glioblastoma*) stanowi jeden z najgroźniejszych nowotworów złośliwych człowieka. Standardowe leczenie obejmuje połączenie resekcji guza z radioterapią oraz chemioterapią temozolomidem, lecz nie pozwala na pełne wyleczenie choroby. Szczególną rolę w patogenezie glejaków odgrywiają zaburzenia szlaków sygnalizacyjnych. Poznanie podłoża molekularnego nowotworu jest obecnie podstawą dla opracowania nowych skuteczniejszych terapii, których efektywność ograniczona jest przez wiele czynników.

1. Wstęp

Glejak (GBM, ang. *glioblastoma*), jest jednym z najbardziej agresywnych nowotworów mózgu. Stanowi 16% wszystkich pierwotnych nowotworów mózgu oraz nowotworów ośrodkowego układu nerwowego. Diagnozowany jest z częstością 3.2 na 100 000 osób. 64 lata to średni wiek zachorowania na glejaki, jednak nowotwór ten diagnozowany jest również u dzieci i osób starszych. Ponadto, mężczyźni chorują zazwyczaj częściej, niż kobiety (Davis 2016).

Pomimo, że glejaki powstają głównie w mózgu, mogą również rozwinąć się w obrębie pnia mózgu, mózdzku oraz rdzenia kręgowego. Początkowo sądzono, że glejaki mogą rozwijać się wyłącznie z komórek glejowych. Nowe badania sugerują jednak, że glejaki mogą rozwijać się także z innych komórek nerwowych charakteryzujących się cechami właściwymi dla komórek macierzystych. Komórki te mogą znajdować się na różnym etapie różnicowania oraz charakteryzować się zmiennym fenotypem, który warunkowany jest zmianami molekularnymi procesu przekazywania sygnału w komórce.

Komórki glejaka charakteryzują się zaburzeniami w obrębie głównych komórkowych szlaków sygnalizacyjnych w tym: a) zaburzeniami szlaku zależnego od białka TP53 (ang. *cellular tumor antigen p53*), b) szlaku zależnego od receptorowych kinaz tyrozynowych PI3K (ang. *phosphoinositide 3-kinase*), c) szlaku związanego z białkiem retinoblastoma – pRB oraz d) szlaku RAS/MAPK (ang. *RAS/mitogen-activated protein kinase*) (Mao i in. 2012; Nakada i in. 2011).

Pomimo poznania biologii molekularnej glejaka nie poczyniono jak dotąd znacznych postępów w jego leczeniu. Standardową terapią pozostaje leczenie z zastosowaniem temozolomidu (TMZ) oraz radioterapii. Leczenie utrudnione jest również ze względu na wewnętrzną heterogenność guza, rozwijający się proces lekooporności oraz obecność bariery krew-mózg, która przyczynia się do wychwytywania leku i uniemożliwia jego penetrację do komórek nowotworu. Ponadto, komórki glejaka rozwinęły mechanizmy metaboliczne, które pozwalają na ich podział w obecności niekorzystnych warunków środowiskowych (Noch i in. 2018).

2. Zaburzenia szlaków sygnalizacyjnych w glejakach

2.1 Szlak TP53

Zaburzenia szlaku sygnałowego związanego z białkiem TP53 są jedną z najczęstszych przyczyn rozwoju glejaka. TP53 jest białkiem supresorowym, którego mutacje obserwuje się w 50%

wszystkich nowotworów. W przypadku glejaków, TP53 ulega mutacji z częstością wynoszącą 85.3-87%. Białko to nazywane jest strażnikiem genomu ze względu na kluczową funkcję jaką pełni w odpowiedzi na uszkodzenia DNA. Rolą białka jest określenie, czy prawidłowa struktura DNA może zostać przywrócona w procesach naprawczych, czy też komórka powinna zostać skierowana na drogę programowanej śmierci. W odpowiedzi na uszkodzenia DNA, białko TP53 tworzy czynnik transkrypcyjny, regulujący ekspresję wielu genów, których produkty białkowe warunkują zatrzymanie cyklu komórkowego oraz indukują apoptozę komórek (Mao i in. 2012; Williams i Schumacher 2016).

GBM można podzielić na dwa typy: pierwotne oraz wtórne. Pierwotne GBM rozwijają się szybciej w porównaniu do wtórnych, których rozwój przebiega przez stadium gwiaździstaka o niskim stopniu złośliwości. Mutacje w genie białka TP53 odpowiedzialne są głównie za rozwój drugiego typu GBM, chociaż mogą występować również w typach pierwotnych. Pierwotne i wtórne GBM różnią się profilem genetycznym (Mao i in. 2012). Ponadto, wyłącznie w przypadku wtórnych GBM obserwowana jest charakterystyczna mutacja w genie dehydrogenazy izocytrynianowej 1 (IDH1, ang. *isocitrate dehydrogenase 1 (NADP+)*) (Pearson i Regad 2017).

Kluczowym regulatorem białka TP53 jest ligaza ubikwitynowa E3 – MDM2 (ang. *double minute 2 protein*). Białko to hamuje aktywność TP53 poprzez bezpośrednie wiązanie się z białkiem supresorowym oraz poprzez kierowanie go na drogę degradacji zależnej od aktywności ligazy E3. Amplifikacje genu MDM2 obserwuje się w 10% glejaków złośliwych. Charakterystyczną cechą komórek w których dochodzi do amplifikacji MDM2 jest brak współwystępowania mutacji w genie TP53 (Mao i in. 2012; Iwakuma i Lozano 2003).

Innym białkiem zaangażowanym w omawianym szlaku może być również ARF (p14^{ARF}) (ang. *ARF tumor suppressor*), białko supresorowe regulujące aktywność transkrypcyjną białka TP53 poprzez wiązanie się z ligazą ubikwitynową MDM2 (Zhang i in. 1998). Mutacje w genie kodującym ARF wykrywane są zarówno w glejakach o niskim, jak i o wysokim stopniu złośliwości. Homozygotyczna delecja w obrębie locus p16^{INK4a}/p14^{ARF}/p15^{INK4b} jest jedną z najczęstszych zmian, przyczyniających się do rozwoju glejaków (Mao i in. 2012).

Ponadto, obserwuje się mutacje oraz delecje w regionach 9p, 10q23.3 oraz 10q 25–26. Kodują one kluczowe białka dla przeżycia oraz proliferacji komórki w tym: ARF, CDKN2A (ang. *cyclin-dependent kinase inhibitor 2A*), CDKN2B (ang. *cyclin-dependent kinase inhibitor B*), EGFR (ang. *epidermal growth factor receptor*), MDM2 oraz PTEN (ang. *phosphatase and tensin homolog deleted on chromosome ten*). Szlak sygnalizacyjny, w którym głównym białkiem jest TP53, ulega zakłóceniu w 80% glejaków o dużym stopniu złośliwości (nowotwory stopnia III oraz IV) (Mao i in. 2012).

2.2 Szlak PI3K

Szlak PI3K-AKT-mTOR jest zaangażowany w regulację wielu procesów komórkowych, w tym: proliferacji, apoptozy, a w przypadku komórek nowotworowych również przerzutowania. Aktywacja kinaz PI3K odbywa się poprzez oddziaływanie kinazy tyrozynowej z wieloma ligandami, do których zaliczamy czynniki wzrostu np. naskórkowy czynnik wzrostu – EGF (ang. *epidermal growth factor*). Aktywacja receptora PI3K prowadzi do syntezy fosfatydyloinozytolo-3,4,5-trifosforanu – PIP3 (ang. *phosphatidylinositol-3,4,5-triphosphate*), który aktywuje kinazę białkową B (PKB ang. *protein kinase B*). Kinaza ta aktywuje kolejną kinazę mTOR (ang. *serine/threonine-protein kinase mTOR*), która znajduje się w centrum komórkowych szlaków sygnalizacyjnych (Ersahin i in. 2015).

W przypadku glejaków kinaza PI3K jest konstytutywnie aktywowana, co przyczynia się do indukcji sygnalizacji promującej podziały komórek nowotworu. Zaburzenia szlaku PI3K obserwuje się w 70% przypadków GBM. Najczęściej dochodzi w nich do delecji genu kodującego PTEN, która jest fosfatazą zaangażowaną w regulację szlaku PI3K. Ponadto, obserwuje się amplifikację receptora naskórkowego czynnika wzrostu (EGFR), receptora dla czynnika wzrostu naczyń (VEGFR, ang. *vascular endothelial growth factor receptor*) lub receptorów płytkowego czynnika wzrostu α (PDGFR α , ang. *platelet-derived growth factor receptor alpha*) (Mao i in. 2012). Mutacje EGFR oraz PDGFR obserwuje się odpowiednio w 40-57% oraz 60% przypadków glejaka (Pearson i Regad 2017).

Kolejną kinazą w szlaku sygnalizacyjnym jest kinaza mTOR, która zbudowana jest z dwóch kompleksów mTORC1 (ang. *mTOR complexes 1*) oraz mTORC2 (ang. *mTOR complexes 2*). mTORC1 promuje onkogenezę poprzez stymulację procesu translacji, inhibicję autofagii oraz poprzez stymulację ekspresji białka HIF1- α (ang. *hypoxia-inducible factor 1 α*). HIF1- α może wzmacniać angiogenezę, oraz ułatwiać odżywienie komórek nowotworowych poprzez oddziaływanie z SREBP1c (ang. *sterol regulatory element binding protein 1c*). mTORC2 poprzez aktywację kinazy PKB promuje wzrost nowotworu, głównie poprzez regulację metabolizmu glukozy (Mao i in. 2012).

Istotną rolę w regulacji szlaku PI3K odgrywa fosfataza PTEN (ang. *phosphatase and tensin homologue, located on chromosome TEN*). Kodujący ją gen należy do genów supresorowych, a jego mutacje związane są z rozwojem wielu nowotworów, w tym GBM. Białko to, reguluje aktywność szlaku PI3K/PKB poprzez hamowanie sygnalizacji PKB w efekcie obniżenia wewnątrzkomórkowego stężenia PIP3. W przypadku glejaków, obserwuje się delecje oraz mutacje genu kodującego PTEN (Mao i in. 2012).

2.3 Szlak pRB

Białko retinoblastoma (pRB) jest kolejnym genem supresorowym, którego mutacje przyczyniają się do rozwoju GBM. Prawidłowe białko RB odgrywa rolę w inhibicji cyklu komórkowego poprzez wiązanie z kluczowym dla jego progresji czynnikiem transkrypcyjnym E2F1 (ang. *transcription factor E2F1*). pRB reguluje również aktywność kinaz zależnych od cyklin (CDKs, ang. *cyclin-dependent kinases*). W warunkach fizjologicznych pRB jest inaktywowane przez fosforylację zależną od kompleksów cykliny D/CDK4/CDK6, która umożliwia dysocjację kompleksów pRB-E2F. Uwolniony E2F działa, jako czynnik transkrypcyjny wielu genów zaangażowanych w progresję cyklu komórkowego (Du i Searle 2009).

Mutacje regionu 13q14.1-q14.2, w którym ulokowany jest gen kodujący białko pRB występują w przypadku 20% glejaków o wysokim stopniu złośliwości. Ponadto, obserwuje się inaktywację białka CDKN2B, którego fizjologiczną funkcją jest inhibicja CDK. W efekcie nie dochodzi do inaktywacji cyklin CDK4/CDK6, białko pRB jest fosforylowane, a progresja cyklu komórkowego nie zostaje zahamowana (Mao i in. 2012).

2.4 Szlak RAS/MAPK

Białka RAS należą do onkogenów kodowanych przez trzy spokrewnione geny *H-RAS*, *N-RAS* oraz *K-RAS*. Białka te należą do rodziny białek G, których aktywność regulowana jest przez wiązanie cząsteczki GTP lub GDP. Białka RAS posiadają aktywność enzymatyczną, gdy wiążą GTP. Pozostają natomiast nieaktywne, gdy wiążą GDP. W szlaku sygnalizacyjnym białka RAS fosforylują kinazę RAF (ang. *RAF proto-oncogene serine/threonine-protein kinase*), która przyczynia się do aktywacji szlaku MAPK. Ponadto, RAS reguluje inne szlaki przekazywania sygnału w tym szlak PI3K. W ten sposób białko RAS kontroluje wiele procesów komórkowych tj: proliferację, inwazję komórek nowotworowych oraz apoptozę (Simanshu i in. 2017).

Nadekspresję białka RAS obserwuje się w glejakach o dużym stopniu złośliwości. W wielu przypadkach wykrywana jest również nadekspresja innych białek, które z kolei regulują aktywność onkoproteiny. Wśród nich wyróżniamy m.in. PDGFR, EGFR oraz inne receptorowe kinazy tyrozynowe (RTKs) (Mao i in. 2012).

Zaburzenia innych szlaków sygnalizacyjnych w GBM

Patofizjologia GBM jest niezwykle złożona. W przekazywaniu sygnału proliferacyjnego w komórkach nowotworowych bierze udział wiele wyspecjalizowanych białek. Szczególną rolę w rozwoju GBM przypisuje się RTK. Związanie ligandu o charakterze czynnika wzrostu do zewnątrzkomórkowej domeny receptora prowadzi do jego dimeryzacji. Autofosforylacja reszt tyrozynowych znajdujących się w domenach wewnątrzkomórkowych ma na celu utworzenie miejsc wiązania dla białek adaptorowych, których funkcją jest przekazanie sygnału proliferacyjnego z udziałem szlaków białek RAS/MAPK oraz RAS/PI3K/PKB. Głównymi kinazami receptorowymi biorącymi udział w wyzwaniu sygnału są wspomniane wcześniej kinazy EGFR, VEGFR, PDGFR, ale również receptor czynnika wzrostu hepatocytów HGFR/c-MET (ang. *hepatocyte growth factor receptor*), receptor czynnika wzrostu fibroblastów FGFR (ang. *fibroblast growth factor receptor*) oraz

receptor insulinopodobnego czynnika wzrostu IGF-1R (ang. *insulin-like growth factor 1 receptor*) (Pearson i Regad 2017).

Badania sugerują również udział białka ZIP4 oraz białek STAT w patogenezie GBM. ZIP4 ulega nadekspresji w wielu typach nowotworów, w tym glejakach. Rola ZIP4 w patogenezie GBM warunkowana jest głównie jego interakcją z białkiem STAT3. STAT (ang. *signal transducers and activators of transcription*) należą do cytoplazmatycznych białek, których budowa charakteryzuje się obecnością domeny SH2 (ang. *src homology*). Białka te przekazują sygnały powierzchni komórki do jądra komórkowego, a następnie działają jako czynniki transkrypcyjne aktywujące transkrypcję genów docelowych, zaangażowanych w procesy proliferacji, inwazji oraz apoptozy. STAT3 posiada dualistyczną rolę w komórce i może działać zarówno, jako białko promujące, jak i hamujące rozwój nowotworu (Mao i in. 2012).

3. Leczenie glejaków - wyzwania i szanse

Mimo iż etiologia glejaków jest dobrze poznana, standardową formą leczenia pozostaje resekcja guza połączona z chemioterapią temozolomidem (TMZ) oraz radioterapią. Obecne leczenie pozwala na wydłużenie czasu życia chorego do około 15 miesięcy. TMZ jest podawanym doustnie środkiem chemioterapeutycznym. Mechanizm działania leku polega na uszkodzeniu DNA komórki nowotworowej poprzez jego metylację oraz alkilację. Skuteczność terapii TMZ warunkowana jest szybkością oraz wydajnością naprawy wprowadzanych przez lek uszkodzeń. Kluczowym enzymem zaangażowanym w naprawę tego typu uszkodzeń jest alkilotransferaza O-6-alkiloguaniny MGMT (ang. *O-6-alkylguanine-DNA alkyltransferase*). Poziom metylacji promotora genu *MGMT* ma kluczowe znaczenie dla efektywności terapii. Osoby ze zmetylowanym (hipermetylowanym) promotorem *MGMT* lepiej reagują na leczenie TMZ, ze względu na obniżoną ekspresję genu naprawczego w komórkach. Ponadto, metylacja regionu promotorowego może stanowić użyteczny biomarker odpowiedzi na leczenie. Zastosowanie TMZ niesie ze sobą również ryzyko efektów ubocznych, a sama terapia nie eliminuje choroby (Shergalis i in. 2018; Friedman i in. 2000).

Badania sugerują, że zastosowanie standardowej chemioterapii w połączeniu z inhibitorami szlaków sygnalizacyjnych, opisanych w sekcji drugiej, może zwiększyć skuteczność leczenia nowotworu. Ponadto, zastosowanie takich kombinacji pozwala na redukcję efektów ubocznych i/lub toksyczności oraz pozwala na efektywne zahamowanie proliferacji komórek guza. Przykładem jest zastosowanie skojarzonej terapii temozolomidem z radioterapią oraz inhibitorem kinazy EGFR – erlotinibem. Zastosowanie powyższej kombinacji pozwala na wydłużenie czasu życia pacjentów do okresu 14.1 - 19.3 miesięcy. Zastosowanie innych inhibitorów EGFR, w tym lapatinibu oraz gefitinibu nie przynosi podobnych korzyści. Ponadto, większość inhibitorów EGFR nie przenika bariery krew-mózg, co znacznie ogranicza możliwość ich zastosowania (Mao i in. 2012; Makhlin i in. 2019).

Analizy genomowe oraz proteomiczne pozwalają na poznanie nowych celów molekularnych dla niskocząsteczkowych inhibitorów, dając szanse na opracowanie nowych, skuteczniejszych terapii przeciwnowotworowych. Badania przeprowadzone przez Shergalis i in. wskazują na panel 20 genów, które ulegają nadekspresji w komórkach GBM. Wśród nich wyróżnić można: *BOC* (ang. *BOC cell adhesion associated, oncogene regulated*), *CLEC4G1* (ang. *c-type lectin domain family 4 member G pseudogene 1*), *ELOVL6* (ang. *ELOVL fatty acid elongase 6*), *EREG* (ang. *proepiregulin gene*), *ESR2* (ang. *estrogen receptor 2*), *FDCSP* (ang. *follicular dendritic cell secreted protein*), *FURIN* (ang. *furin, paired basic amino acid cleaving enzyme*), *FUT8AS1* (ang. *fucosyltransferase 8 antisense RNA 1*), *GZMB* (ang. *granzyme B*), *IRX3* (ang. *iroquois-class homeodomain protein IRX-3*), *LITAF* (ang. *lipopolysaccharide induced TNF factor*), *NDEL1* (ang. *nudE neurodevelopment protein 1 like 1*), *NKX3-1* (ang. *NK3 homeobox 1*), *PODNL1* (ang. *podocan like 1*), *PTPRN* (ang. *protein tyrosine phosphatase receptor type N*), *QSOX1* (ang. *quiescin sulphydryl oxidase 1*), *SEMA4F* (ang. *Semaphorin 4F*), *TH* (ang. *tyrosine hydroxylase*), *VEGFC* (ang. *vascular endothelial growth factor C*), oraz *C20orf166AS1* (ang. *chromosome 20 open reading frame 166 antisense RNA 1*). Wiele z nich związanych jest z sygnalizacją EGFR i koduje: proteazy (*FURIN*, *GZMB*, *NDEL1*), czynniki transkrypcyjne (*LITAF*, *IRX3*, *NKX3-1*, *VEGFC*) oraz receptory (*ERβ*, *BOC*, *EREG*, *PTPRN*). Ponadto, dziewięć z powyższych genów ulega nadekspresji wyłącznie w przypadku

glejaków o wysokim stopniu złośliwości. Produkty owych genów, mogą być związane z progresją nowotworu i nabyciem cech umożliwiających agresywny wzrost (Shergalis i in. 2018).

Niestety, w większości przypadków próby leczenia celowanego przynoszą korzyści jedynie w badaniach przedklinicznych, a większość z zastosowanych związków zostaje odrzucona z dalszych badań na etapie niezwykle kosztownych badań klinicznych (głównie faza III). Za tak wysoki współczynnik niepowodzeń odpowiada kilka czynników: słabe właściwości farmakokinetyczne leku, rozwinięcie przez komórki nowotworowe mechanizmów oporności na lek, złożona, wewnętrzna heterogenność guza oraz błędy w przygotowaniu badań klinicznych (Shergalis i in. 2018).

Szczególnym wyzwaniem w opracowywaniu nowych leków przeciwko glejakowi jest obecność bariery krew-mózg (BBB, ang. *blood-brain barrier*). BBB funkcjonuje, jako ochrona ośrodkowego układu nerwowego przed toksynami, komórkami zapalnymi oraz makromolekułami, które mogłyby dostać się do mózgu wraz z krążącą w organizmie krwią. Głównym składnikiem BBB jest warstwa komórek nabłonkowych wyścielejających naczynia krwionośne, które łączą się ze sobą poprzez ścisłe połączenia międzykomórkowe (Daneman i Prat 2015). BBB ogranicza penetrację leku do mózgu, czego efektem jest osiągnięcie przez substancje leczniczą jedynie stężenia subterapeutycznego w środowisku guza, a w konsekwencji obniżenie jej właściwości terapeutycznych. Komórki glejaka powodują również dysfunkcje BBB poprzez obniżenie ekspresji kładyn i okładyn odpowiadających za utrzymanie integralności błony oraz wzrost ekspresji białek transportujących, co zwiększa przepuszczalność BBB. Komórki glejaka charakteryzują się również zdolnością do tworzenia nowych naczyń krwionośnych, co ułatwia ich odżywianie. Sposobem na przezwycięzenie działania BBB jest terapia hiperosmotyczna, w trakcie której używa się wysokiego ciśnienia hydrostatycznego, aby rozluźnić ścisłe połączenia pomiędzy komórkami nabłonkowymi BBB, a w konsekwencji zwiększyć penetrację leku do ośrodkowego układu nerwowego (Noch i in. 2018).

Heterogenność guza wyklucza zastosowanie leków jedynie przeciwko jednemu celowi molekularnemu. Obserwuje się konieczność opracowywania terapii łączonych, które poprzez synergiczne działanie zwiększą skuteczność leczenia. Jednym z podejść są badania przesiewowe, umożliwiające wykrycie zależności o charakterze syntetycznej letalności. Syntetyczna letalność opiera się na założeniu, że komórki nowotworowe, które charakteryzują się genomową niestabilnością, posiadają zaburzenia jednego z dwóch kluczowych szlaków pozwalających na przetrwanie komórki. Inhibicja drugiego uniemożliwia komórce wzrost i prowadzi do jej śmierci. Jednym z identyfikowanych związków o charakterze syntetycznej letalności, który może zostać użyty w leczeniu GBM jest jednocześnie zahamowanie białka TP53 oraz kinazy PLK1 (ang. *polo-like kinase 1*) (Noch i in. 2018; Shergalis i in. 2018).

4. Podsumowanie

Glejak należy do nowotworów, których leczenie stanowi nadal wyzwanie współczesnej medycyny. Pomimo poznania podłoża molekularnego tego nowotworu oraz mimo opracowania nowych terapii ukierunkowanych na przerwanie proliferacyjnych szlaków sygnalizacyjnych w komórce, leczenie glejaków pozostaje nieefektywne. Wśród głównych szlaków, które ulegają deregulacji w komórce glejaka zaliczamy szlak TP53, PI3K, pRB oraz RAS/MAPK. Niestety, leczenie utrudnione jest przez wiele czynników. Komórki guza charakteryzują się wewnętrzną heterogennością, co ogranicza zastosowanie pojedynczego środka terapeutycznego. Ponadto, wykazują ekspresję białek, odpowiedzialnych za wychwyt leku i usuwanie go ze środowiska wewnętrznego komórki, co w konsekwencji przyczynia się do powstawania lekooporności guza. Obecność bariery krew-mózg dodatkowo utrudnia penetrację leków do ośrodkowego układu nerwowego i zmniejsza stężenie leku w mikrośrodowisku guza. Podejmowanych jest wiele prób ominięcia tych przeszkód, lecz leczenie wciąż pozostaje nieefektywne.

5. Literatura

Daneman R, Prat A (2015) The Blood–Brain Barrier. *Cold Spring Harbor Perspectives in Biology* 7 (1).

- Davis M E (2016) Glioblastoma: Overview of Disease and Treatment. *Clinical Journal of Oncology Nursing* 20 (5 Suppl): S2-8.
- Du W, Searle JS. (2009) The Rb Pathway and Cancer Therapeutics. *Current Drug Targets* 10 (7): 581–89.
- Ersahin T, Tuncbag N, Cetin-Atalay R (2015) The PI3K/AKT/MTOR Interactive Pathway. *Molecular BioSystems* 11 (7): 1946–54.
- Friedman H, Kerby T, Calvert H (2000) Temozolomide and Treatment of Malignant Glioma. *Clinical Cancer Research: An Official Journal of the American Association for Cancer Research* 6 (7): 2585–97.
- Iwakuma T, Lozano G (2003) MDM2, an Introduction. *Molecular Cancer Research: MCR* 1 (14): 993–1000.
- Makhlin I, Salinas RD, Zhang D i in. (2019) Clinical Activity of the EGFR Tyrosine Kinase Inhibitor Osimertinib in EGFR-Mutant Glioblastoma. *CNS Oncology* 8 (3): CNS43.
- Mao H, Lebrun DG, Yang J i in. (2012) Deregulated Signaling Pathways in Glioblastoma Multiforme: Molecular Mechanisms and Therapeutic Targets. *Cancer Investigation* 30 (1): 48–56.
- Nakada M, Kita D, Watanabe T i in. (2011) Aberrant Signaling Pathways in Glioma. *Cancers* 3 (3): 3242–78.
- Noch E, Ramakrishna R, Magge R (2018) Challenges in the Treatment of Glioblastoma: Multisystem Mechanisms of Therapeutic Resistance. *World Neurosurgery* 116 (August): 505–17.
- Pearson J, Regad T (2017) Targeting Cellular Pathways in Glioblastoma Multiforme. *Signal Transduction and Targeted Therapy* 2: 17040.
- Shergalis A, Bankhead A, Luesakul U i in. (2018) Current Challenges and Opportunities in Treating Glioblastoma. *Pharmacological Reviews* 70 (3): 412–45.
- Simanshu DK, Nissley D, McCormick F (2017) RAS Proteins and Their Regulators in Human Disease. *Cell* 170 (1): 17–33.
- Williams A, Schumacher B (2016) P53 in the DNA-Damage-Repair Process. *Cold Spring Harbor Perspectives in Medicine* 6 (5).
- Zhang Y, Xiong Y, Yarbrough WG (1998) ARF Promotes MDM2 Degradation and Stabilizes P53: ARF-INK4a Locus Deletion Impairs Both the Rb and P53 Tumor Suppression Pathways. *Cell* 92 (6): 725–34.

5. Przegląd wybranych mobilnych elementów genetycznych bakterii i ich znaczenie w lekooporności

Review of selected mobile genetic elements of bacteria and their importance in drug resistance

Karolina Kielbik

Katedra i Zakład Mikrobiologii Farmaceutycznej, Uniwersytet Medyczny w Lublinie

Opiekun naukowy: dr hab. n. farm. Izabela Korona-Główniak, prof. UM w Lublinie

Karolina Kielbik: kielbikkarolina.k@gmail.com

Słowa kluczowe: plazmidy, transpozony, sekwencje insercyjne

Streszczenie

Organizmy bakteryjne mimo stosunkowo prostej budowy, posiadają różnorodne elementy genetyczne, które odpowiadają za umiejętności przetrwania w zmieniających się warunkach środowiska i ich rozpowszechnianie w środowisku. Celem pracy, było omówienie wybranych mobilnych elementów genetycznych komórek bakteryjnych i ich roli w obserwowanej oporności w stosunku do poznanych antybiotyków.

1. Wstęp

Podczas ponad 3 milionów lat, bakterie wykształciły szereg mechanizmów aby przetrwać. Potrafiły przystosować się do zmian w środowisku, chroniąc się przed szkodliwymi czynnikami takimi jak antybiotyki, toksyny czy metale ciężkie (Bennett 2008). Chociaż bakterie, jako komórki prokariotyczne, nie posiadają jądra komórkowego, a ich podstawowy materiał genetyczny jest zlokalizowany w jednym chromosomie głównym, to w czasie badań, stwierdzono, że komórki bakteryjne są bogate w dodatkowe, różnorodne elementy genetyczne. To właśnie te elementy odpowiadają, za zdolność bakterii do przetrwania w niekorzystnych warunkach środowiskowych (Dioniso i in. 2019).

2. Opis zagadnienia

Umiejętność przystosowania się bakterii do zmian w środowisku jest spowodowana modyfikacjami i zróżnicowanymi procesami takim jak konjugacja, transdukcja i transformacja. W wymienionych mechanizmach rolę odgrywają plazmidy, sekwencje insercyjne, transpozony, wyspy genomowe, integrony i kasety genowe (Baj i Markiewicz 2006). Struktury te, są nazywane mobilnymi lub ruchomymi elementami genetycznymi i można je podzielić na dwie grupy. Pierwszą z nich stanowią plazmidy i transpozony koniugacyjne, które mogą przemieszczać się z jednej komórki do drugiej, tym samym przenosząc informację genetyczną pomiędzy nimi. Druga grupa również cechuje się umiejętnością przemieszczania się i zmiany położenia, ale w obrębie jednej komórki bakteryjnej. Taką zdolność posiadają m.in. transpozony opornościowe i kasety genowe. Elementami transpozycyjnymi nazywa się transpozony, struktury insercyjne i bakteriofagi zdolne do transpozycji (Bennett 2008).

3. Przegląd literatury

3.1 Plazmidy

Pierwszą definicję plazmidu sformułował Joshua Lederberg w 1952 roku. Według amerykańskiego naukowca, termin ten określał ogólnie wszystkie „pozachromosomalne cząstki genetyczne”, nie była to jednak precyzyjna definicja, ponieważ odnosiła się do każdej struktury genetycznej poza chromosomem gospodarza czyli także do pasożytów wewnętrznych, symbiontów czy organelli komórkowych (Baj i Markiewicz 2006).

Wraz z rozwojem badań, definicja ta, została doprecyzowana do stwierdzenia, iż plazmidy są niezależnymi, odrębnymi, pozachromosowymi elementami genetycznymi zbudowanymi

z dwuniciowego DNA. Plazmidy posiadają zdolność do replikowania się w komórce oraz pozostawania i utrzymywania się w niej w niezmienionej formie. Dodatkowo, nie zawierając genów metabolizmu podstawowego, nie są niezbędne do życia komórki. Zatem usunięcie ich, nie niesie ze sobą konsekwencji w postaci śmierci komórki bakteryjnej. Wywierają natomiast wpływ na zdolności adaptacyjne organizmu bakteryjnego, ponieważ zwiększają ilość informacji genetycznej (Baj i Markiewicz 2006). Biorąc pod uwagę, że zawierają informacje dotyczące cech takich jak oporność na antybiotyki, czynniki wirulencji, oraz, że są podstawowymi elementami horyzontalnego transferu genów – HGT (z ang. horizontal genes transfer), plazmidy mają istotny wpływ na ewolucje prokariotów (Bethke i in. 2020). Wyróżnia się kilka rodzajów plazmidów: opornościowe, koniugacyjne typu F, kolicynowe, degradacyjne, wirulencji (Baj i Markiewicz 2020).

Plazmidy zbudowane są z dwuniciowego DNA, do tej pory nie poznano u prokariotów plazmidów zawierających RNA. Przez wiele lat, sądzono, że plazmidy przybierają formę kulistą, teoria ta została obalona, po tym jak u drożdży *Kluyveromyces lactis*, a także u bakterii m.in. z rodzaju *Borelia*, *Streptomyces* i *Nocardia*, wykryto plazmidy liniowe (Baj i Markiewicz 2006). Rozmiar plazmidu jest zależny od wielkości przenoszonej informacji genetycznej, mogą to być 2-3 geny, jak również może to być 10% lub więcej informacji zawartej w chromosomie, np. *Escherichia coli* zawiera w swojej komórce plazmid, który koduje około 4700 genów (Bennett 2008; Mayer 1988).

Plazmidy bakterii Gram-ujemnych są z reguły większe od tych, znajdujących się w komórkach bakterii Gram-dodatnich (Bennett 2008).

Plazmidy mogą mieć szeroki lub wąski zakres gospodarzy, m.in. zależy to od ekspresji danego receptora powierzchniowego na powierzchni potencjalnej komórki akceptorowej (Bennett 2008).

Ze względu na występowanie plazmidów w licznych rodzajach bakterii, są dobrym markerem do śledzenia rozprzestrzeniania się lekooporności (Rogalska i in. 2004).

W 1975 roku w Minneapolis wyizolowano szczep *Klebsiella pneumoniae* odporny na gentamycynę. W wyniku badań odkryto, że komórki bakteryjne tego szczepu zawierały plazmid kodujący oporność właśnie na gentamycynę, jak również na o tobramycynę, kanamycynę, ampicilinę, chloramfenikol, and sulfatiazol (Mayer 1988). Plazmidy o podobnych właściwościach zostały zidentyfikowane i zbadane w innych klinicznych izolatach bakteryjnych *Klebsiella pneumoniae*, a także *Escherichia coli* i *Enterobacter cloacae* (Mayer 1988). Wybrane, determinowane przez plazmidy mechanizmy oporności na antybiotyki opisano poniżej.

Enzymatyczna hydroliza cząsteczki antybiotyku, prowadzi do inaktywacji cząsteczki, przykładem może być hydroliza antybiotyków beta-laktamowych. Bakterie wytwarzając beta-laktamazy stają się niewrażliwe na działanie penicylin, cefalosporyn czy karbapenemów. Zdolność do wytwarzania beta-laktamaz jest znana u bakterii Gram-dodatnich jak i u Gram-ujemnych (Baj i Markiewicz 2006). Przykładami tego typu plazmidów opornościowych może być m.in. R6K u naturalnego gospodarza pałeczki *Escherichia coli*; RK2 po raz pierwszy odkryty u bakterii *Pseudomonas aeruginosa* i *Klebsiella pneumoniae* (Ingram i in. 1973).

Modyfikacja antybiotyku poprzez wprowadzenie do cząsteczki nowych podstawników przy pomocy enzymów bakteryjnych. Najpopularniejszym przykładem jest oporność na aminoglikozydy gdzie w skutek enzymatycznej O-fosforylacji, O-adenylacji lub N-acetylacji właściwych pozycji cząsteczki, dochodzi do inaktywacji antybiotyku (Baj i Markiewicz 2006).

Plazmidem opornościowym, jest określany każdy plazmid przenoszący co najmniej jeden gen kodujący oporność na antybiotyk (Bennett 2008). Niektóre plazmidy bakteryjne zawierają geny kodujące oporność na wiele rodzajów antybiotyków (Baj i Markiewicz 2006). Wiele plazmidów kodujących oporność na antybiotyki jest jednocześnie plazmidami koniugacyjnymi, a zatem kodują też funkcje niezbędne do transferu pomiędzy komórkami. W innym przypadku, plazmidom opornościowym, przy przekazaniu informacji genetycznej, towarzyszą niezbędne plazmidy koniugacyjne (Bennett 2008).

3.2 Transpozony koniugacyjne

Transpozony koniugacyjne (CTn z ang. conjugative transposons), to bardzo niejednorodna grupa elementów genetycznych. Transpozony koniugacyjne, pomimo, że są nazywane

transpozonomi, to nie cechują się właściwościami charakterystycznymi dla typowych elementów transpozycyjnych. Nie zawierają genów kodujących transpozazy, sekwencja docelowa nie ulega replikacji w miejscu integracji, a także nie posiadają końcowych sekwencji odwróconych. Transpozony koniugacyjne, dzięki miejscowo specyficznym rekombinazom, wykazują odmienny mechanizm wycinania i integracji, w porównaniu do typowych transpozonów (Baj i Markiewicz 2006). Można jednak wyróżnić cechy, które są dla nich wspólne i łączą w sobie właściwości innych struktur. Będąc transpozonomi, posiadają zdolność generowania mutacji insercyjnych, integracji z DNA. Wykazując cechy plazmidów, występują w formie kolistej i kodują własny system transferu koniugacyjnego, aczkolwiek nie kodują własnego systemu replikacyjnego. Ich mechanizm wycinania i integracji jest zgodny z tym, który posiadają bakteriofagi (Bennet 2008).

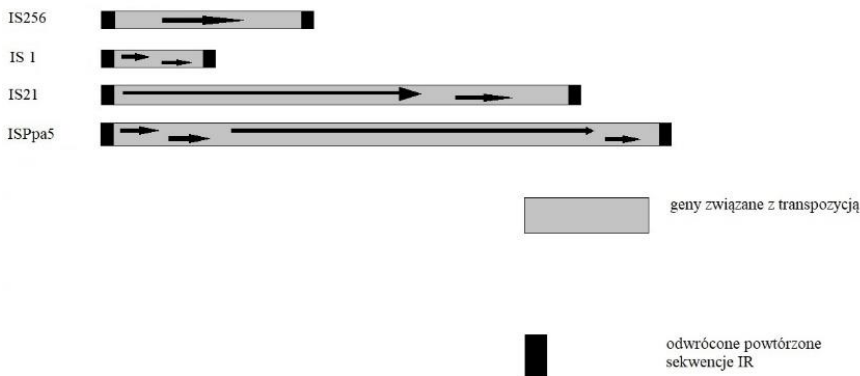
Pierwszym poznany transpozonom koniugacyjnym był transpozon zidentyfikowany u *Enterococcus faecalis*. Transpozony koniugacyjne posiadają szeroki zakres gospodarzy, występują zarówno u bakterii Gram-dodatnich jak i Gram-ujemnych. Są izolowane nawet w odległych filogenetycznie grupach. Biorąc pod uwagę ich zdolności do wprowadzania nowej, a także rearanżacji, informacji genetycznej do komórki gospodarza, transpozony koniugacyjne pełnią istotną rolę w ewolucji genomów bakteryjnych (Baj i Markiewicz 2006).

3.3 Elementy transpozycyjne

Ogólną definicją elementów transpozycyjnych można ująć w sposób, że są to cząstki DNA, które mają zdolność do przemieszczania się w genomie bakteryjnym na skutek transpozycji. To przemieszczanie się może zająć w obrębie jednego replikonu lub między różnymi replikonami. Można przyjąć różne kryteria klasyfikacji elementów transpozycyjnych, np. przyjmując kryterium budowy genetycznej, można je podzielić na sekwencje insercyjne IS i transpozony (Bennett 2008).

3.4 Sekwencje insercyjne

Sekwencje insercyjne (IS, z ang. insertion sequences) są uważane za najprostsze w budowie elementy transpozycyjne. Ich występowanie w świecie bakterii jest bardzo powszechne. Informacja zawarta w IS dotyczy jedynie transpozycji i mają zdolność do powielania krótkich sekwencji nukleotydowych (DR, z ang. direct repeats) w docelowym miejscu wbudowania się. Centralna część IS niesie ze sobą geny kodujące enzym transpozazę, a otoczona jest krótkimi sekwencjami odwróconymi (IR, z ang. inverted repeats) (Baj i Markiewicz 2006). Budowę sekwencji insercyjnych przedstawiono na poniższej rycinie.



Rys. 1. Organizacja genetyczna sekwencji insercyjnych na wybranych przykładach. Strzałkami oznaczono kierunek transkrypcji genów (Baj i Markiewicz 2006).

3.5 Transpozony

Transpozony można zdefiniować jako przeskakujący systemem genów i jak sama nazwa wskazuje, kodującym np. oporność na dany antybiotyk lub grupę antybiotyków. Transpozony mogą występować w różnych formach, które wyróżniają się strukturą, stopniem pokrewieństwa

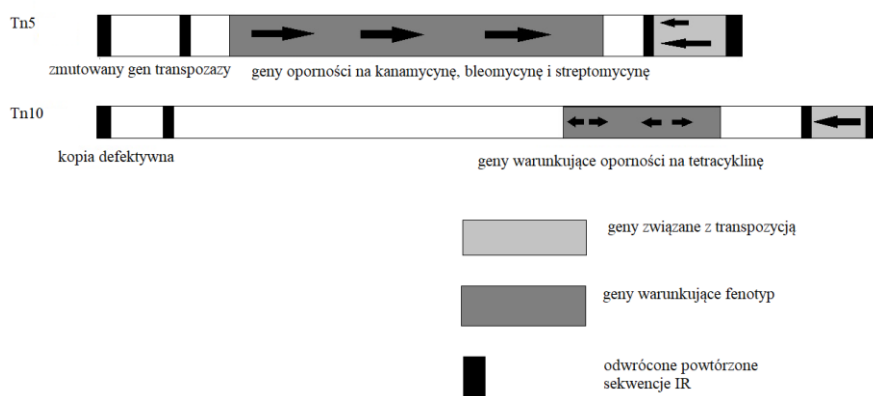
genetycznego oraz mechanizmem transpozycji (Bennett 2008). Transpozony mogą przemieszczać się, a dokładnie przeskakiwać, z jednego miejsca w obrębie jednej cząsteczki DNA w inne, jak również, ruch ten może zajść pomiędzy różnymi cząsteczkami DNA. W takim przypadku transpozon przeskakuje z plazmidu do chromosomu bakteryjnego, lub na odwrót. Zgodnie z zasadą transpozycji, nie musi być zachowana homologia sekwencji nukleotydowych między elementem, a miejscem insercji (Bennett 2008).

Transpozony zaliczając się do grupy zwanej elementami transpozycyjnymi, wyróżniają się tym, że kodują funkcję, która w przewidywalny sposób zmienia fenotyp bakterii (Bennet 2008). W przeciwieństwie do struktur insercyjnych, transpozony mają znacznie bardziej złożoną strukturę genetyczną, można je podzielić na złożone i niezłożone (Rys.1.) (Baj i Markiewicz 2006).

Transpozony złożone

Ten typ transpozonów charakteryzuje się występowaniem na obydwu końcach sekwencji insercyjnych (Rys.2). Wewnętrzna, centralna część zbudowana jest z segmentu DNA, który z natury nie niesie ze sobą genów transpozycji, może wpływać na fenotyp komórki bakteryjnej poprzez kodowanie czynników wirulencji, oporności na antybiotyki, jony metali ciężkich, a także zdolności do degradacji innych związków organicznych (Baj i Markiewicz 2006).

Przykładami transpozonów złożonych Tn5 i Tn10, a ich mechanizm transpozycji zachodzi zgodnie z mechanizmem konserwatywnym. Transpozon Tn5 niesie ze sobą geny kodujące oporność na aminoglikozydy takie jak kanamycyna i neomycyna, a Tn10 na tetracyklinę. Tn5 i Tn10 znajdują się w wielu komórkach bakterii Gram-ujemnych, a głównie w rodzinie *Enterobacteriaceae* (Bennett 2008).

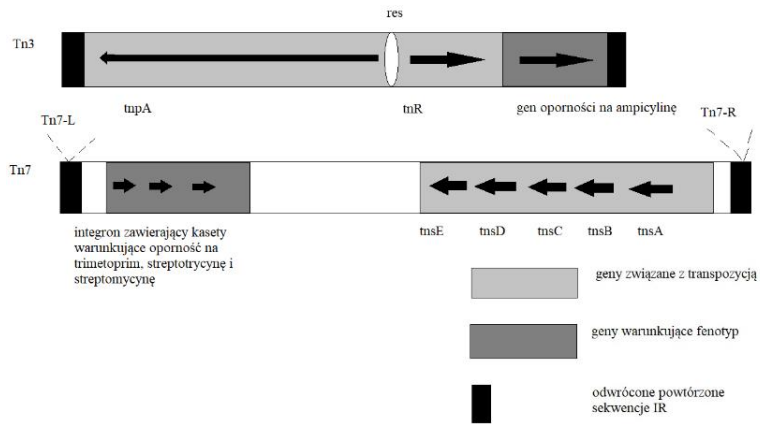


Rys. 2. Organizacja genetyczna transpozonów złożonych na przykładzie wybranych transpozonów. Strzałkami oznaczono kierunek transkrypcji genów (Baj i Markiewicz 2006).

Transpozony niezłożone

Transpozony niezłożone, w przeciwieństwie do opisanych powyżej, nie zawierają na swoich końcach sekwencji insercyjnych IS, a jedynie odwrócone powtórzone sekwencje IR (Rys.3) (Baj i Markiewicz 2006).

Przykładami transpozonów niezłożonych jest transpozon Tn3, który w centralnej części transpozonu koduje enzymy: rekombinazy takie jak transpozaza i resolwaza, biorące udział w transpozycji, a także β -laktamazę, która warunkuje oporność komórki bakteryjnej na ampicylinę. Transpozon Tn7, którego budowę można również podzielić na dwa regiony, transpozycyjny i opornościowy, przede wszystkim, charakteryzuje się preferencją wobec docelowego miejsca DNA. Transpozon ten może się też preferencyjnie wbudowywać się w plazmidy koniugacyjne (Baj i Markiewicz 2006).

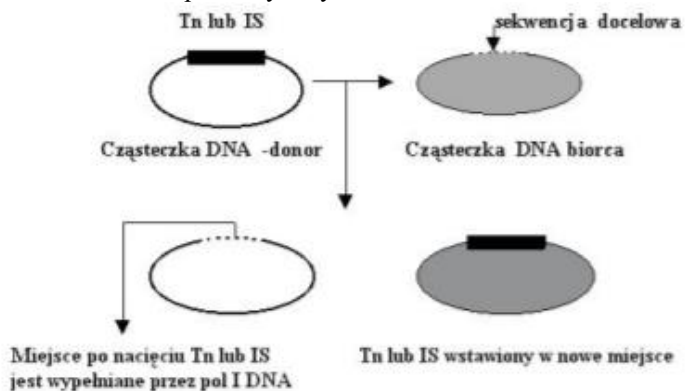


Rys. 3. Organizacja genetyczna transpozonów niezłożonych na przykładzie wybranych transpozonów. Strzałkami oznaczono kierunek transkrypcji genów (Baj i Markiewicz 2006).

3.6 Transpozycja

Transpozycja jest procesem niezależnym od rekombinacji homologicznej, co oznacza, że jej mechanizm nie wymaga homologii genetycznej pomiędzy DNA elementu, a sekwencją miejsca wbudowania się (Craig 1997; Bennett 2008). Aktywność specyficznej rekombinazy, zwanej transpozazą, jest niezbędna do zajścia procesu. Enzym ten, działa w miejscach powtórzeń sekwencji odwróconych IR oraz w miejscu docelowym. Mechanizm transpozycji może zachodzić w dwóch schematach, konserwatywnym lub replikacyjnym (Bennett 2008).

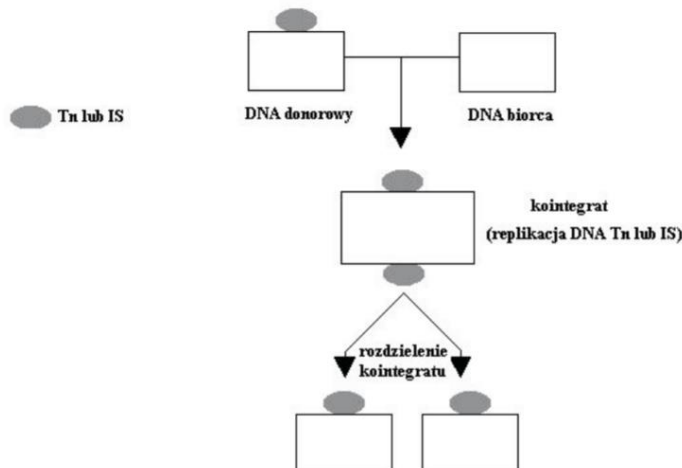
Transpozycja konserwatywna przebiega według porcesu „wycinij i wstaw”, czyli element jest wycinany z pierwotnego miejsca DNA (DNA donorowe) i następnie wbudowany w nowe (DNA docelowe). Pierwszym etapem jest wycięcie elementu transpozycyjnego z donorowej sekwencji w wyniku działania transpozazy na obydwie nici DNA w obrębie flankujących sekwencji odwróconych IR. Wolne końce IS razem z transpozazą tworzą kompleks nazwany transpozosomem. W wyniku reakcji estryfikacji dochodzi do transferu i włączenia DNA do sekwencji docelowej. Ostatnim etapem transpozycji konserwatywnej, jest synteza komplemetarnych sekwencji na jednoniciowej matrycy przez polimerazę DNA I, w efekcie czego powstają powtórzenia sekwencji nukleotydowej (DR, z ang. direct repeats) flankujących wbudowany element (Baj i Markiewicz 2006). Proces ten przedstawiono na poniższych rycinach:



Rys. 4. Mechanizm transpozycji konserwatywnej (Rogalska i in. 2004).

Transpozycja replikacyjna jest bardziej złożonym procesem. W pierwszym etapie, transpozaza przecina tylko jedną nić DNA, a element transpozycyjny jest nadal połączony z cząsteczką DNA donorowego. W wyniku dwóch reakcji transestryfikacji dochodzi do transferu nici IS do miejsca docelowego i powstania kompleksu zwanego kompleksem pośrednim Shapiro,

w którym DNA donorowy i docelowy są ze sobą połączone. Kolejnym etapem jest przekształcenie się kompleksu Shapiro w kointegrat, poprzez replikację sekwencji IS na obydwu końcach elementu. Kointegrat zbudowany jest zatem z replikonów połączonych kopiami IS, ułożonych w tej samej orientacji. W wyniku rekombinacyjnego rozdziału kointegratu, zarówno donor jak i biorca, posiadają pojedynczą kopię transpozowanego elementu (Craig 1997; Baj i Markiewicz 2006). Proces transpozycji replikacyjnej, przedstawiono poniżej:



Rys. 5. Mechanizm transpozycji replikacyjnej (Rogalska i in. 2004).

4. Wnioski

Geny oporności na antybiotyki w ludzkich patogenach bakteryjnych pochodzą z wielu źródeł bakteryjnych, co wskazuje, że genomy wszystkich bakterii można uznać za jedną globalną pulę genów. Bakterie mają zdolność do szybkiej ewolucji w kierunku oporności na antybiotyki i rozprzestrzeniania między szczepami genów, kodujących te właściwości.

Badania nad nowymi antybiotykami powinny być pilnie i intensywnie opracowywane, ponieważ już nadszedł czas, kiedy obecnie stosowane związki są zagrożone przez oporność do tego stopnia, że nie można już zagwarantować skutecznej terapii klinicznej. W związku z tym, zrozumienie, w jaki sposób oporność na antybiotyki jest rozprzestrzeniana przez ruchome elementy genetyczne, jest właściwym kierunkiem do projektowania i rozwoju strategii interwencji mających na celu zminimalizowanie zagrożenia infekcjami bakteryjnymi.

5. Bibliografia

- Baj J, Markiewicz Z (red.) (2006) *Biologia Molekularna*, Warszawa: PWN, 365–453.
- Bennett PM (2008) Plasmid encoded antibiotic resistance: acquisition and transfer of antibiotic resistance genes in bacteria. *British journal of pharmacology*, 153 Suppl 1(Suppl 1): S347–S357.
- Bethke JH, Davidovich A, Cheng L et al. (2020). Environmental and genetic determinants of plasmid mobility in pathogenic *Escherichia coli*. *Science advances*, 6(4),:3173.
- Craig NL (1997) Target site selection in transposition. *Annual review of biochemistry*, 66, 437–474.
- Dionisio F, Zilhão R, Gama, JA, (2019). Interactions between plasmids and other mobile genetic elements affect their transmission and persistence. *Plasmid*, 102: 29–36.
- Ingram LC, Richmond MH, Sykes RB (1973) Molecular characterization of the R factors implicated in the carbenicillin resistance of a sequence of *Pseudomonas aeruginosa* strains isolated from burns. *Antimicrobial agents and chemotherapy*, 3(2), 279–288.
- Mayer LW (1988) Use of plasmid profiles in epidemiologic surveillance of disease outbreaks and in tracing the transmission of antibiotic resistance. *Clinical microbiology reviews*, 1(2), 228–243.
- Rogalska SM, Kalinka A, Achrem MA i in. (2004) Genetyczne elementy ruchome u roślin i innych organizmów, *Kosmos problemy nauk biologicznych*, 5, 3–4 (264–265): 325–342.

6. Czy stosowanie metforminy może okazać się przełomem w leczeniu gruczolakoraka przewodowego trzustki?

Could usage of metformin be crucial in the treatment of pancreatic ductal adenocarcinoma?

Joanna Kobak⁽¹⁾, Jakub Radulski⁽¹⁾, Michał Korab⁽¹⁾, Martyna Janczewska⁽¹⁾, Karol Bochyński⁽¹⁾, Norbert Nowak⁽²⁾, Andrzej Dąbrowski⁽²⁾

⁽¹⁾ Studenckie Koło Naukowe przy II Katedrze i Klinice Chirurgii Ogólnej, Gastroenterologicznej i Nowotworów Układu Pokarmowego, Uniwersytet Medyczny w Lublinie

⁽²⁾ II Katedra i Klinika Chirurgii Ogólnej, Gastroenterologicznej i Nowotworów Układu Pokarmowego, Uniwersytet Medyczny w Lublinie

Opiekun naukowy: Prof. dr hab. n. med. Andrzej Dąbrowski, Prof. dr hab. n. med. Grzegorz Wallner

Joanna Kobak: kobak.joannaelzbieta@gmail.com

Słowa kluczowe: 1,1-dimetylobiguanid, nowotworowe komórki macierzyste, rak trzustki

Streszczenie

Gruczolakorak przewodowy trzustki (PDAC) jest nowotworem o niezwykle agresywnym charakterze i bardzo niepomyślnym rokowaniu. Ze względu na brak specyficznych objawów rozpoznawany jest często w stadium nieoperacyjnym, gdzie jedyną opcją terapeutyczną pozostaje leczenie paliatywne. Dostępnymi obecnie metodami leczenia PDAC są resekcja chirurgiczna, chemioterapia czy radioterapia, jednak pomimo podjęcia właściwego na danym etapie choroby leczenia, wskaźnik 5-letniego przeżycia pacjentów wynosi zaledwie 5-10%. Nadzieję na osiągnięcie wyższych wskaźników przeżywalności pacjentów z PDAC okazuje się być terapia uzupełniająca metforminą – znanym i łatwo dostępnym lekiem, powszechnie stosowanym w leczeniu cukrzycy typu 2. Liczne badania laboratoryjne na liniach komórkowych wskazują, że metformina zwiększa wrażliwość komórek nowotworowych na chemio- i radioterapię, prowadząc do istotnej redukcji ich przeżywalności w porównaniu z samą chemio- i radioterapią. Podobnie wyniki badań na zwierzętach wykazały skuteczność metforminy w zapobieganiu i leczeniu PDAC. Najistotniejszych wyników dostarczyły wstępne badania kliniczne, gdzie wykazano, że u pacjentów z PDAC leczonych metforminą wskaźnik przeżycia całkowitego (OS) jest istotnie wyższy niż w grupie pacjentów nieprzyjmujących metforminy. Wpływ terapii metforminą na przeżywalność chorych z PDAC jest jednak nadal kontrowersyjny. Opublikowano także badania niepotwierdzające korzystnych rezultatów stosowania metforminy w terapii PDAC.

1. Wstęp

Rak trzustki (pancreatic cancer, PC) jest 14. najczęściej występującym nowotworem na świecie i 7. najczęstszą przyczyną zgonów z powodu nowotworu (McGuigan i in. 2018). W Polsce w 2020 roku raka trzustki zdiagnozowano u 5934 osób, przy czym w tym samym czasie z powodu PC zmarło 5768 chorych. Globalnie odnotowano w 2020 roku 495 773 nowo zdiagnozowanych przypadków PC oraz 466 003 zgonów z powodu PC (Globocan 2020). Bardzo zbliżone wskaźniki zachorowań i zgonów w skali roku obrazują niezwykle agresywny charakter raka trzustki oraz bardzo niepomyślne rokowanie. Z roku na rok obserwuje się zwiększoną zachorowalność oraz śmiertelność z powodu PC. Zdecydowaną większość, bo aż 85-90% wszystkich przypadków PC stanowi gruczolakorak przewodowy (pancreatic ductal adenocarcinoma, PDAC), stąd terminy „rak trzustki” i „gruczolakorak przewodowy trzustki” są często stosowane zamiennie. Ze względu na brak specyficznych objawów, PDAC jest diagnozowany bardzo późno, zwykle już w stadium miejscowo zaawansowanym lub z obecnością przerzutów odległych. Dostępnymi obecnie opcjami terapeutycznymi są resekcja chirurgiczna, chemioterapia adiuwantowa (uzupełniająca leczenie

chirurgiczne) czy chemioradioterapia neoadiuwantowa (mająca na celu zmniejszenie rozmiarów guza pierwotnego przed resekcją chirurgiczną oraz redukcję mikroprzerzutów). Niestety 80-85% przypadków PDAC to guzy nieresekcyjne w momencie rozpoznania. Leczenie paliatywne pacjentów z nowotworem nieresekcyjnym oraz obecnością przerzutów polega na zastosowaniu chemioterapii oraz kontrolowaniu objawów choroby (McGuigan i in. 2018; Candido i in. 2018). Pomimo podjęcia odpowiedniego leczenia, średni wskaźnik 5-letnich przeżyć pacjentów z PDAC wynosi zaledwie 5-10% (Candido i in. 2018). Nawet w przypadku pacjentów wcześniej zdiagnozowanych, u których wykonano resekcję z ujemnym marginesem chirurgicznym, wskaźnik 5-letniego przeżycia wynosi jedynie 24% (Wan i in. 2018). Ze względu na oporność PDAC na terapię, zaczęto poszukiwać nowych metod czy substancji uzupełniających leczenie podstawowe i poprawiających wskaźniki przeżycia. Obiecującą opcją terapeutyczną dla pacjentów z PDAC okazuje się być leczenie uzupełniające metforminą- znaną od dawna substancją, stosowaną obecnie jako lek I rzutu u chorych na cukrzycę typu 2., u osób z otyłością czy u pacjentek z zespołem policystycznych jajników (Fasih i in. 2014; Thomas i Gregg 2017).

Metformina (1,1-dimetylobiguanid) została po raz pierwszy zsyntetyzowana w 1922 roku, jednakże opisy jej wykorzystania z naturalnych źródeł pojawiają się w spisach ziół pochodzących z XVII wieku, gdzie stosowano ją u chorych z objawami odpowiadającymi obecnie objawom cukrzycy. Metformina jest lekiem bezpiecznym, na ogół dobrze tolerowanym przez pacjentów oraz nie wykazuje ciężkich działań niepożądanych. Charakteryzuje się korzystnym wpływem na masę ciała i czynniki ryzyka sercowo-naczyniowego, przystępną ceną oraz łatwą dostępnością (Thomas i Gregg 2017; Saini i Yang 2018).

2. Opis zagadnienia

Metformina wywiera swoje działanie przeciwnowotworowe poprzez dwa mechanizmy: oddziałując na komórki nowotworowe ścieżką klasyczną oraz wpływając na nowotworowe komórki macierzyste (cancer stem cells, CSCs). Główne działanie metforminy w ścieżce klasycznej polega na hamowaniu fosforylacji oksydacyjnej w mitochondriach oraz aktywacji AMPK (kinazy białkowej aktywowanej AMP). Metformina hamuje I kompleks mitochondrialny, indukując stres metaboliczny oraz powodując powstawanie reaktywnych form tlenu, co ostatecznie prowadzi do śmierci komórek nowotworowych. Aktywacja AMPK poprzez liczne ścieżki sygnałowe prowadzi do zahamowania syntezy białek, wstrzymania cyklu komórkowego oraz zahamowania proliferacji komórek nowotworowych (Saini i Yang 2018). Według teorii nowotworowych komórek macierzystych, CSCs stanowią populację komórek zdolnych do wyzwolenia nowotworzenia. Masę guza tworzą zasadniczo heterogenne populacje komórek, składające się z CSCs oraz komórek nieposiadających właściwości komórek macierzystych (non-stem cancer cells, NSCCs). Twierdzi się, że CSCs są odpowiedzialne za inicjację nowotworu, powstawanie przerzutów, wytwarzanie oporności na zastosowane leczenie oraz wznowy po leczeniu (Saini i Yang 2018; Candido i in. 2018).

PDAC CSCs wykazują kilka charakterystycznych cech: zwiększoną ekspresję białek zaangażowanych w oporność na chemioterapeutyki (pompy lekowe), ekspresję pewnych czynników transkrypcyjnych oraz antygenów powierzchniowych. CSCs są również związane ze zmienną ekspresją różnego rodzaju mikro RNA (miRNA), będących aktywatorami bądź supresorami nowotworu (Candido i in. 2018). Posiadają one także typowe właściwości komórek macierzystych: zdolność do samoodnawiania, różnicowania oraz nieograniczonej proliferacji. Metformina wpływa negatywnie na CSCs, hamując liczne molekularne ścieżki sygnałowe związane z samoodnawianiem, różnicowaniem czy przerzutowaniem oraz wpływając na ekspresję rozmaitych cząsteczek mikro RNA (Candido i in. 2018; Saini i Yang 2018).

3. Przegląd literatury

3.1 Wyniki badań na liniach komórkowych

W badaniu prowadzonym na trzech różnych liniach komórkowych gruczolakoraka trzustki (ASPC-1, BXPC-3 i MiaPaCa-2) wykazano, że podanie metforminy w dawce suboptymalnej (250nM) w skojarzeniu z lekami przeciwnowotworowymi stosowanymi w terapii PDAC powoduje

istotne działanie synergistyczne w postaci znacznego zmniejszenia IC₅₀ (medialnego stężenia hamującego, czyli stężenia koniecznego do zahamowania żywotności 50% komórek) tych leków. Najlepsze efekty, obejmujące wszystkie badane linie komórkowe zauważono w przypadku połączenia metforminy z 5-fluorouracylem i gemcytabiną. Połączenie metforminy z cisplatyną spowodowało zmniejszenie IC₅₀ w dwóch liniach komórkowych (ASPC-1, BxPC-3), a w połączeniu z wismodegibem jedynie w linii Mia-PaCa-2. W badaniu tym wykazano także, iż podanie samej metforminy w dawce 5000nM nie wpływa znacząco na rozwój komórek nowotworowych (Candido i in. 2018).

Kolejne badanie, przeprowadzone na komórkach linii MiaPaCa-2 i Panc1, miało na celu określenie poziomu radiosensytyzacji pod wpływem metforminy w dawkach 10-100μM, a także wpływu skojarzenia metforminy z gemcytabiną i radioterapią na komórki raka trzustki. Oceniano także rolę szlaku AMPK w badanych zjawiskach. Wykazano, że linie komórkowe były silnie uwrażliwiane przez metforminę na radio- i chemioterapię w sposób zależny od dawki. W przypadku dawki 100μM maksymalny współczynnik wzmocnienia promieniowania wynosił 1,65 dla MiaPaCa-2 i 1,42 dla Panc1, a dla 30μM odpowiednio 1,37 i 1,33 (Fasih i in. 2014). W testach klonogennych wykazano, że przeżycie komórek linii MiaPaCa-2 poddanych napromienianiu w dawce 8 Gy zmniejszyło się z 4,2% do 2,5% przy podaniu 30 μM metforminy. Dodatkowo, przeżycie zmalało do 1,1% przy zastosowaniu kombinacji radioterapii, metforminy i gemcytabiny. Wyniki te sugerują, że metformina uwrażliwia badane komórki na radioterapię, hamuje proliferację komórek nowotworowych, zmniejsza rozmiar tworzonych kolonii i zmniejsza w nich gęstości komórek. Określono również wpływ skojarzenia metforminy z samą chemioterapią na komórki linii MiaPaCa-2, uzyskując istotną chemosensytyzację komórek na działanie gemcytabiny. Wykazano też, że farmakologiczne hamowanie sygnalizacji AMPK odwraca radiosensytyzację- w której pośredniczy metformina. Badania te pokazują, że radiosensytyzacja komórek raka trzustki pod wpływem metforminy działa poprzez szlak AMPK i może wpływać na sygnalizację uszkodzenia DNA (Fasih i in. 2014).

3.2 Wyniki badań *in vivo*

Jedno z badań *in vivo* prowadzono na transgenicznym myszom z mutacją onkogenu KRAS oraz z indukowanym, poprzez podanie ceruleiny, przewlekłym zapaleniem trzustki. Zwierzętom podawana była metformina w dawce 200 mg/kg dziennie przez zgłębnik. W badaniu histopatologicznym, przeprowadzonym po zakończeniu terapii metforminą, zaobserwowano zachowane duże obszary prawidłowych komórek pęcherzykowych trzustki oraz stłumione postępy zmian prekursorowych, określone jako procentowe zmniejszenie PanIN2+PanIN3 (Chen i in. 2017). Śród nabłonkowa neoplazja trzustki (PanIN) jest nieinwazyjną zmianą mikroskopową, która występuje w małych (zwykle poniżej 0,5 cm) przewodach trzustkowych. PanIN może odgrywać rolę w rozwoju miejscowego zapalenia trzustki, a wynikający z niego uraz nabłonka i cykle naprawcze mogą dalej propagować proces nowotworowy. Zmiany te są klasyfikowane w skali od 1 do 3 odzwierciedlając postępujące nowotworowe zmiany morfologiczne (McGuigan i In. 2018). Wyniki badań immunohistochemicznych wykazały, że metformina hamuje onkogenę poprzez upośledzenie sygnalizacji STAT3 (biorącej udział w rozwoju nowotworu trzustki indukowanym przez KRAS) oraz zahamowanie proliferacji komórek. Po podaniu metforminy u zwierząt stwierdzono hamowanie tumorogenezy indukowanej przewlekłym zapaleniem trzustki, a u zwierząt z obecnością PDAC mniejszą objętość i masę guza, wydłużony czas przeżycia całkowitego oraz zmniejszoną ilość nacieków innych narządów i struktur jamy brzusznej- w porównaniu do grupy, której nie podawano metforminy (Chen i in. 2017).

W kolejnym badaniu z wykorzystaniem modeli zwierzęcych, u myszy transgenicznym z mutacją KRAS, czynnik indukujący powstanie PDAC stanowiła dieta wysokotłuszczowa i wysokokaloryczna (HFCD). Metformina podawana była w wodzie pitnej w dawce 5 mg/ml dziennie. Po 3 miesiącach stosowania wykazano, że metformina istotnie zapobiega wzrostowi masy ciała, stłuszczeniu wątroby oraz hamuje powstawanie zaawansowanych zmian PanIN i zmniejsza częstotliwość występowania PDAC w porównaniu do grupy kontrolnej (Chang i in. 2018).

3.3 Wyniki badań klinicznych

Wpływ terapii uzupełniającej metforminą na przeżycie pacjentów z PDAC budzi wiele kontrowersji. Lek w badaniach *in vitro* niewątpliwie zwiększa wrażliwość komórek nowotworowych na chemo- i radioterapię. Wyniki badań klinicznych są jednak rozbieżne- wiele zależy od wybranej grupy badanych, zastosowanych metod statystycznych i czynników modulujących- dobieranych inaczej w każdym badaniu. Dodatkowy problem stanowi różnica wyników w zależności od stopnia zaawansowania PDAC i pochodzenia etnicznego pacjentów, jak również brak danych dla pacjentów czarnoskórych (Wan i in. 2018; Saini i Yang 2018).

Najbardziej kompleksowym badaniem, analizującym wpływ metforminy na przeżycie pacjentów z PDAC, jest metaanaliza przeprowadzona w 2018, gdzie przeanalizowano wyniki kliniczne grupy 36791 pacjentów. Wynika z niej, że stosowanie metforminy jest istotnie związane z dłuższym czasem przeżycia całkowitego (overall survival, OS) pacjentów z PDAC. Analiza badań pod względem pochodzenia etnicznego wykazała znaczne zmniejszenie ryzyka zgonu dla Azjatów ale nieistotne zmiany OS dla rasy białej. Ważny aspekt w ocenie skuteczności działania metforminy stanowił stopień zaawansowania nowotworu. Istotne zmniejszenie ryzyka zgonu obserwowano w I-II stopniu zaawansowania klinicznego, jak również w grupie pacjentów ze stopniami zaawansowania I-IV. Lek jednak nie wpływał na OS grupy w stadium III – IV. Podczas analizy różnicującej strategię leczenia wykazano, że metformina zwiększa istotnie przeżycie pacjentów po zabiegach chirurgicznych i poddanych terapii skojarzonej. Nie wykazano zwiększenia OS u pacjentów stosujących metforminę jeśli jedyną formą leczenia była chemioterapia. W artykule autorzy wskazują na istotną rolę metforminy w terapii adiuwantowej oraz konieczność prowadzenia dalszych badań (Wan i in. 2018).

Podobnych wyników dostarczyły analizy retrospektywne z 2019 i 2020 roku. W grupie weteranów armii USA, chorujących na PDAC i cukrzycę wykazano wyższe wskaźniki przeżywalności u osób rasy białej, z przerzutami- którzy zaczęli przyjmować metforminę po lub w trakcie diagnozy nowotworu. Warto dodać, że podgrupa u której obserwowano zadowalające rezultaty cechowała się młodszym wiekiem i niższym BMI (Toriola i in. 2019). W kolejnym badaniu analiza podgrupy chorych z PDAC i cukrzycą wykazała, że pacjenci leczeni metforminą z powodu cukrzycy mieli istotnie wyższy wskaźnik przeżycia 5-letniego niż pacjenci z PDAC i cukrzycą- nie leczeni metforminą (66,7% w stosunku do 24,4%). Co ciekawe, nie wykazano różnic w przeżyciu 5-letnim pomiędzy grupą pacjentów z PDAC i cukrzycą (leczonych i nieleczonych metforminą z powodu cukrzycy) a grupą pacjentów z PDAC bez cukrzycy (Terasaki i in. 2020). Retrospektywne badanie Kozak i in. (2016) eksplorujące grupę 171 chorych z rakiem trzustki wykazało, że korzystniejszy OS u pacjentów leczonych metforminą jest zależny od dawki stosowanego leku. Odpowiednio dla grupy przyjmującej dawkę większą niż 1000 mg dziennie mediana OS wynosiła 49,8 miesiąca, a dla pacjentów przyjmujących mniej niż 1000 mg dziennie 26,1 miesiąca. Oba wyniki przewyższały istotnie medianę OS grupy kontrolnej wynoszącą 15,8 miesiąca (Kozak i in. 2016).

Opublikowano również badania niewskazujące na korzystne działanie metforminy w terapii adiuwantowej. Retrospektywna analiza przeżycia 430 pacjentów z PDAC po resekcji chirurgicznej nie wykazała istotności statystycznej pomiędzy OS pacjentów leczonych metforminą i grupą kontrolną (Tamburrino i in. 2021). Wspomniane wcześniej badanie weteranów armii USA również nie wykazało skuteczności terapii metforminą w pełnych analizach pozostałych podgrup pacjentów (Toriola i in. 2019). Dodatkowo badanie dużej kohorty z 2017 roku (12572 chorych), mające na celu porównanie korzyści wynikających z przyjmowania metforminy, statyn lub obu leków u pacjentów z PDAC, wykazało jedynie skuteczność terapeutyczną statyn, nie potwierdzając skuteczności ani dla metforminy, ani dla terapii mieszanej (E i in. 2017). Ważnym głosem w dyskusji jest badanie na grupie 980 pacjentów z PDAC, w którym po analizie zmiennych takich jak: wiek, płeć, BMI, zaawansowanie kliniczne nowotworu, rok diagnozy wykazano, że przyjmowanie metforminy nie wiąże się z istotną statystycznie poprawą przeżycia. Co ciekawe, jedyną grupą odnoszącą istotne statystycznie korzyści z leczenia tym lekiem byli chorzy z miejscowo zaawansowanym nowotworem. Autorzy zwrócili również uwagę na możliwość występowania błędów statystycznych w innych badaniach (Chaiteerakij i in. 2016).

4. Podsumowanie i wnioski

Stosowanie metforminy w połączeniu z klasycznymi schematami leczenia (resekcją chirurgiczną, chemioterapią, radioterapią czy leczeniem skojarzonym) jawi się jako niezwykle obiecująca opcja terapeutyczna dla pacjentów z PDAC, dodatkowo jest to lek tani, łatwo dostępny i na ogół dobrze tolerowany przez pacjentów. Poprzez liczne mechanizmy molekularne metformina oddziałuje na komórki PDAC, w tym na nowotworowe komórki macierzyste, prowadząc do zahamowania syntezy białek, zahamowania proliferacji komórek, zniszczenia DNA i apoptozy. Badania *in vitro* prowadzone na liniach komórkowych PDAC pokazały, że metformina uwrażliwia komórki nowotworowe na napromienianie i chemioterapię, prowadząc do istotnej redukcji ich przeżywalności. Metformina w połączeniu z napromienianiem indukuje wstrzymanie cyklu komórkowego oraz zniszczenie DNA. Ze względu na istotne obniżenie IC₅₀ (połowy maksymalnego stężenia hamującego) niektórych leków stosowanych w chemioterapii- gemcytaby, 5-fluorouracylu, cisplatyny (w przypadku łącznego ich stosowania z metforminą), metformina może pozwolić na zmniejszenie dawek leków stosowanych w chemioterapii utrzymując ich skuteczność i redukując toksyczność- zmniejszając tym samym działania niepożądane u pacjentów. Z drugiej strony, metformina stosowana ze standardowymi dawkami chemioterapii mogłaby nasilać efekt cytotoksyczny, nasilając tym samym redukcję masy guza. Badania na modelach zwierzęcych potwierdzają skuteczność stosowania metforminy w terapii PDAC. Po podaniu metforminy myszom transgenicznym, które wystawione zostały na czynniki indukujące PDAC, obserwowano zmniejszenie częstości występowania PDAC, zahamowanie powstawania zaawansowanych zamian PanIN, wydłużenie czasu przeżycia oraz redukcję ilości przerzutów w przypadku rozwinięcia nowotworu w porównaniu do grup kontrolnych.

Obiecujące wyniki uzyskiwane podczas badań na liniach komórkowych oraz na zwierzętach przekładają się na wzrost przeżywalności pacjentów z PDAC w badaniach klinicznych. Znaczną redukcję ryzyka zgonu pacjentów z rakiem trzustki i leczonych metforminą obserwowano w I i II stopniu zaawansowania klinicznego nowotworu, u pacjentów leczonych chirurgicznie lub poddanych terapii skojarzonej, oraz u Azjatów- biorąc pod uwagę pochodzenie etniczne. Pomimo stosowania metforminy istotnej redukcji ryzyka zgonu nie obserwowano u pacjentów z zaawansowanym rakiem trzustki (III i IV stopień zaawansowania klinicznego), u pacjentów rasy kaukaskiej czy pacjentów poddanych tylko chemioterapii. Warto jednak zwrócić uwagę, że samodzielna chemioterapia stosowana jest zwykle w stadium zaawansowanym, nieoperacyjnym, gdzie rokowanie jest od początku bardzo niepomyślne.

Większość badań klinicznych przeprowadzonych do tej pory to badania kohortowe. Aby określić jednoznaczny wpływ terapii uzupełniającej metforminą na przeżywalność pacjentów z gruczolakorakiem przewodowym trzustki, niezbędne są dalsze randomizowane badania kliniczne z grupą kontrolną na dużych grupach pacjentów. Większość autorów w swoich publikacjach wskazuje na złożoność i niejasności dotyczące klinicznego stosowania metforminy w terapii PDAC. Tym bardziej konieczne jest prowadzenie dalszych badań, które pomogą rozwiązać wszelkie wątpliwości.

5. Literatura

- Candido S, Abrams SL, Steelman L et al. (2018) Metformin influences drug sensitivity in pancreatic cancer cells. *Adv Biol Regul.* 68:13-30.
- Chaiteerakij R, Petersen GM, Bamlet WR et al. (2016) Metformin Use and Survival of Patients With Pancreatic Cancer: A Cautionary Lesson. *J Clin Oncol.* 34(16):1898-904.
- Chang HH, Moro A, Chou CEN et al. (2018) Metformin Decreases the Incidence of Pancreatic Ductal Adenocarcinoma Promoted by Diet-induced Obesity in the Conditional KrasG12D Mouse Model. *Sci Rep.* 8(1). doi:10.1038/s41598-018-24337-8
- Chen K, Qian W, Jiang Z et al. (2017) Metformin suppresses cancer initiation and progression in genetic mouse models of pancreatic cancer. *Mol Cancer.* 16(1).

- E JY, Lu SE, Lin Y et al. (2017) Differential and Joint Effects of Metformin and Statins on Overall Survival of Elderly Patients with Pancreatic Adenocarcinoma: A Large Population-Based Study. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev.* 26(8):1225-1232.
- Fasih A, Elbaz HA, Hüttemann M et al. (2014) Radiosensitization of pancreatic cancer cells by metformin through the AMPK pathway. *Radiat Res.* 182(1):50-9.
- Globocan 2020. <https://gco.iarc.fr/today/home> Dostęp: 21.04.2020
- Kozak MM, Anderson EM, von Eyben R et al. (2016) Statin and Metformin Use Prolongs Survival in Patients With Resectable Pancreatic Cancer. *Pancreas.* 45(1):64-70.
- McGuigan A, Kelly P, Turkington RC et al. (2018) Pancreatic cancer: A review of clinical diagnosis, epidemiology, treatment and outcomes. *World J Gastroenterol.* 24(43):4846-4861.
- Saini N, Yang X (2018) Metformin as an anti-cancer agent: actions and mechanisms targeting cancer stem cells. *Acta Biochim Biophys Sin* 50(2):133-143.
- Tamburrino D, Guarneri G, Pagnanelli M et al. (2021) Chemopreventive Agents After Pancreatic Resection for Ductal Adenocarcinoma: Legend or Scientific Evidence? *Ann Surg Oncol.* 28(4):2312-2322
- Terasaki F, Sugiura T, Okamura Y et al. (2020) Oncological benefit of metformin in patients with pancreatic ductal adenocarcinoma and comorbid diabetes mellitus. *Langenbecks Arch Surg.* 405(3):313-324.
- Thomas I, Gregg B (2017) Metformin; a review of its history and future: from lilac to longevity. *Pediatr Diabetes.* 18(1):10-16.
- Toriola AT, Luo S, Thomas TS et al. (2020) Metformin Use and Pancreatic Cancer Survival among Non-Hispanic White and African American U.S. Veterans with Diabetes Mellitus. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev.* 29(1):169-175.
- Wan G, Sun X, Li F et al. (2018) Survival Benefit of Metformin Adjuvant Treatment For Pancreatic Cancer Patients: a Systematic Review and Meta-Analysis. *Cell Physiol Biochem.* 49(3):837-847.

7. Techniki minimalnie inwazyjne w chirurgii raka przełyku

Minimally invasive techniques for the esophageal cancer surgery

Joanna Kobak⁽¹⁾, Jakub Radulski⁽¹⁾, Michał Korab⁽¹⁾, Izabela Krzesińska⁽¹⁾, Martyna Janczewska⁽¹⁾, Norbert Nowak⁽²⁾, Andrzej Dąbrowski⁽²⁾

(1) Studenckie Koło Naukowe przy II Katedrze i Klinice Chirurgii Ogólnej, Gastroenterologicznej i Nowotworów Układu Pokarmowego, Uniwersytet Medyczny w Lublinie

(2) II Katedra i Klinika Chirurgii Ogólnej, Gastroenterologicznej i Nowotworów Układu Pokarmowego, Uniwersytet Medyczny w Lublinie

Opiekun naukowy: Prof. dr hab. n. med. Andrzej Dąbrowski, Prof. dr hab. n. med. Grzegorz Wallner

Joanna Kobak: kobak.joannaelzbieta@gmail.com

Słowa kluczowe: laparoscopia, torakoscopia, chirurgia robotowa, rak płaskonabłonkowy przełyku, gruczolakorak przełyku

Streszczenie

Rak przełyku jest nowotworem bardzo agresywnym, o niepomyślnym rokowaniu. Wskaźnik 5-letniego przeżycia pacjentów wynosi zaledwie 15-25%. W większości przypadków strategiczną rolę w terapii odgrywa operacja- poprzedzona lub uzupełniona, o ile to konieczne, chemio i/lub radioterapią. Wśród dostępnych technik operacyjnych znajdują się otwarta resekcja przełyku oraz techniki chirurgii minimalnie inwazyjnej: laparoscopia i torakoscopia oraz minimalnie inwazyjna chirurgia robotowa. Minimalnie inwazyjna resekcja przełyku w porównaniu do ezofagektomii otwartej charakteryzuje się istotnie mniejszą utratą krwi w czasie zabiegu, niższym odsetkiem powikłań płucnych, sercowo-naczyniowych czy jatrogennych oraz niższą śmiertelnością wewnątrzszpitalną. Chirurgia robotowa jest metodą odpowiadającą na ograniczenia laparoskopii i torakoskopii, zapewnia komfortowe preparowanie tkanek wewnątrz klatki piersiowej oraz stwarza szansę radykalnej resekcji w zaawansowanych guzach przełyku. Rzeczywiste korzyści płynące z wyboru małoinwazyjnej metody resekcji oraz wpływ małoinwazyjnego podejścia na przeżywalność pacjentów z rakiem przełyku są jednak nadal kontrowersyjne.

1. Wstęp

Rak przełyku jest jednym z najbardziej agresywnych nowotworów złośliwych przewodu pokarmowego i stanowi szóstą najczęstszą przyczynę zgonów związaną z rakiem na świecie. Wskaźnik przeżyć 5-letnich waha się od 15 do 25%. Dwa główne podtypy histologiczne raka przełyku to rak płaskonabłonkowy (SCC) i gruczolakorak (AC) (Watanabe i in. 2020). W krajach zachodnich SCC występuje rzadko, a większość przypadków stanowi AC piersiowej części przełyku, podczas gdy w regionie Azji i Pacyfiku zdecydowana większość przypadków raka przełyku to SCC (Kikuchi i Takeuchi 2018).

Chociaż postępowanie terapeutyczne w SCC i AC różni się nieco, w obydwu przypadkach operacja odgrywa strategiczną rolę w osiągnięciu kontroli lokoregionalnej. Chirurgiczne leczenie raka przełyku polega na usunięciu przełyku, limfadenektomii dwu- lub trójpolowej oraz rekonstrukcji z użyciem tkanek pacjenta, np. żołądka. Ezofagektomia pozostaje jednak zabiegiem wysoce inwazyjnym, który może prowadzić do ciężkich powikłań pooperacyjnych. Utrata apetytu, wczesna sytość, dysfagia, aspiracja treści pokarmowej czy refluks mogą znacznie pogarszać jakość życia pacjentów. Z tego powodu poszukuje się mniej inwazyjnej alternatywy dla ezofagektomii, zwłaszcza u pacjentów we wczesnym stadium choroby. Niestety rak przełyku często jest wykrywany już w zaawansowanym stadium, kiedy sama operacja nie zapewnia wyleczenia. W takich przypadkach wymagana jest multidyscyplinarna strategia leczenia (Watanabe i in. 2020). Co ciekawe, wrażliwość raka przełyku na chemioterapię i radioterapię jest wyższa w porównaniu z innymi nowotworami przewodu pokarmowego (Sohda i Kuwano 2017).

Odpowiednie leczenie dobierane jest na podstawie stadium zaawansowania guza, a także zależy od jego lokalizacji, podtypu histologicznego, chorób współistniejących i wieku pacjenta (Borggreve i in. 2018). U pacjentów z wczesnym rakiem przełyku (dysplazja wysokiego stopnia (Tis)/ rak naciekający błonę śluzową (T1a) i rak naciekający błonę podśluzową (T1b)) terapia oparta na endoskopowym usunięciu zmiany jest wysoce skuteczna i stanowi preferowaną metodę leczenia. W zależności od parametrów histopatologicznych wyciętego preparatu, wskazana może być późniejsza resekcja chirurgiczna. U pacjentów niekwalifikujących się do resekcji chirurgicznej, jako leczenie alternatywne stosuje się chemioterapię lub chemioradioterapię. Pacjenci z lokalnie zaawansowanym guzem są potencjalnymi kandydatami do leczenia neoadiuwantowego z następową resekcją chirurgiczną. Oprócz chemioterapii i radioterapii możliwe są terapie celowane. Pacjenci z gruczolakorakiem przełyku powinni być badani m.in. pod kątem nadekspresji receptora ludzkiego naskórkowego czynnika wzrostu 2 (HER2) w biopsji guza, którego identyfikacja pozwala na bardziej indywidualne dobranie leczenia (Borggreve i in. 2018). Jeśli guz zajął sąsiedni narząd lub występują odległe przerzuty, terapią z wyboru jest chemioterapia, radioterapia lub chemioradioterapia (Sohda i Kuwano 2017).

Minimalnie inwazyjna ezofagektomia została raz pierwszy opisana w latach 90. XX wieku. Techniki minimalnie inwazyjne w chirurgii raka przełyku (MIE, minimally invsive esophagectomy) dzieli zasadniczo się na dwie grupy: klasyczne techniki minimalnie inwazyjne (CMIE, conventional minimally invasive esophagectomy) oraz minimalnie inwazyjną ezofagektomię robotową (RAMIE, robot-assisted minimally invasive esophagectomy). Podstawą mało inwazyjnych technik jest utrzymanie skuteczności terapii i jakości operacji otwartych (open esophagectomy, OE), przy jednoczesnej redukcji urazów okołoperacyjnych. Rzeczywiste korzyści płynące z mało inwazyjnego podejścia do ezofagektomii są jednak nadal kontrowersyjne (Yibulayin i in. 2016; Yang i in. 2019).

2. Opis zagadnienia i przegląd literatury

2.1 Klasyczne techniki minimalnie inwazyjne

Klasyczne techniki minimalnie inwazyjne w chirurgii raka przełyku opierają się na wykorzystaniu laparoskopii i/lub torakoskopii.

Obecnie zarówno w ramach MIE jak i operacji otwartych stosowane są 3 sposoby resekcji przełyku: McKeown'a (który polega na dokonaniu resekcji z 3 dostępów- brzuszego, prawej strony klatki piersiowej oraz szyjnego, z wykonaniem zespolenia z dostępu szyjnego), Ivor Lewis'a (który polega na resekcji z 2 dostępów- brzuszego i prawej strony klatki piersiowej, z wykonaniem zespolenia wewnątrzkiłkowego) oraz metoda przezrozworowa (transhiatal, transmediastinal), która polega na resekcji z dostępu brzuszego- przez rozwór przełykowy oraz z dostępu szyjnego, bez otwierania klatki piersiowej. W przypadku resekcji przezrozworowej zespolenie wykonuje się z dostępu szyjnego (Peng i in.2019; Wallner i in. 2014). MIE nie powinna być jednak stosowana u pacjentów z masywnymi zrostami opłucnej, rozległymi zrostami w obrębie jamy brzusznej, guzem naciekającym sąsiadujące narządy- szczególnie układ oddechowy czy z ciężką chorobą współistniejącą, np. marskością wątroby. Istotnymi wadami CMIE są wąska przestrzeń operacyjna- szczególnie w śródpiersiu, 2- wymiarowe obrazowanie czy ograniczenia używanych instrumentów (Wallner i in. 2014). CMIE są obecnie powszechnie wykorzystywane na świecie w odpowiedzi na potrzebę redukcji stresu związanego z urazem operacyjnym czy zmniejszenia nasilenia bólu pooperacyjnego (Borggreve i in. 2018). Dobór metody leczenia (zarówno techniki minimalnie inwazyjnej- CMIE lub RAMIE jak i sposobu resekcji przełyku- przezrozworowy, McKeown'a, Ivor-Lewis'a) dla konkretnego pacjenta zależy w głównej mierze od lokalizacji guza, doświadczenia chirurga, lokalnych zasobów (personel, sprzęt) oraz predyspozycji pacjenta (Peng i in.2019).

Ze względu na trudności w wykonaniu niektórych części zabiegu techniką CMIE, np. zespolenia wewnątrzkiłkowego przy wykorzystaniu torakoskopii, dostępną opcją są podejścia hybrydowe. Zabiegi hybrydowe łączą techniki minimalnie inwazyjne z operacją otwartą (np. laparoskopię z torakotomią), co i tak poprawia wyniki pacjentów w porównaniu do operacji otwartych z obu dostępów- łączących laparotomię i torakotomię, zmniejszając chociażby częstość występowania powikłań płucnych. Operacje hybrydowe mogą być szczególnie przydatne

w niewielkich ośrodkach, gdzie operatorzy nie są odpowiednio przeszkoleni w wykonywaniu ezofagektomii metodą torakoskopii. Zabiegi MIE są relatywnie nowymi oraz technicznie złożonymi procedurami, stąd trudności w wykonywaniu zabiegów minimalnie inwazyjnych mogą być związane z osiąganiem krzywej uczenia przez operatorów (Borggreve i in. 2018). Krzywą uczenia wyznacza się przy wdrażaniu nowej procedury przez oddział, który wcześniej jej nie wykonywał, lub podczas nauki nowej umiejętności przez niedoświadczonego w danej procedurze chirurga- w jednostce, która posiada doświadczenie w danej technice. Obrazuje ona mierzalną zmianę wyników (umiejętności), osiąganą w pewnym czasie. Krzywa uczenia nie byłaby możliwa do wyznaczenia gdyby nie mierniki rezultatów, jak np. utrata krwi, powikłania śródzabiegowe, powikłania pooperacyjne czy nawrót choroby zasadniczej (Kurek i Król 2016).

Analiza wieloośrodkowego badania oceniającego chorobowość związaną z krzywą uczenia podczas zabiegu ezofagektomii metodą Ivor Lewisa wykazała, że fazę plateau w krzywej uczenia osiągnięto po 119 wykonanych zabiegach. Pierwszorzędnym punktem końcowym (miernikiem rezultatów) w badaniu było pojawienie się nieszczelności (przeciekania) zespolenia wewnątrzkiłkowego. Warto wspomnieć, że zanim rozpoczęto przeprowadzanie operacji sposobem Ivor Lewisa i wykonywanie zespolenia wewnątrzkiłkowych technikami MIE, chirurdzy posiadali doświadczenie w zabiegach MIE z wykonywaniem zespolenia z dostępu szyjnego. W badaniu tym wskazano, że u 10,1% wszystkich pacjentów operowanych przed ukończeniem krzywej uczenia doszło do nieszczelności zespolenia związanej z uczeniem się. Nieszczelności tej można byłoby uniknąć, gdyby zabieg przeprowadzał doświadczony chirurg, który osiągnął już fazę plateau w krzywej uczenia. Średni zakres nieszczelności zespolenia wahał się od 18,8% w okresie uczenia przed osiągnięciem fazy plateau do 4,5% po osiągnięciu fazy plateau. Dodatkowo oceniono, że zakres „książkowych wyników operacji” zwiększył się z 28% do 53% wraz z czasem w krzywej uczenia oraz średni czas operacji zmniejszył się z 344 minut do 270 minut (van Workum i in. 2019).

2.2 Minimalnie inwazyjna chirurgia robotyczna

Wprowadzenie technik robotycznych w chirurgii raka przełyku dało możliwość sprawnego preparowania przełyku i wykonywania zespolenia wewnątrz klatki piersiowej (Wallner i in. 2014). Pierwsza operacja resekcji przełyku przy użyciu robota da Vinci została przeprowadzona w 2003 roku jako odpowiedź na główne wyzwania chirurgii minimalnie inwazyjnej (MIE), takie jak ograniczony dostęp i widzenie pola operacyjnego. W zaletach RAMIE w porównaniu do klasycznych technik minimalnie inwazyjnych wymienia się 3-wymiarowe widzenie pola operacyjnego w 10-krotnym powiększeniu, imitację naturalnych ruchów dłoni, redukcję drżenia oraz uniknięcie efektu sztywnych narzędzi w stosunkowo nieelastycznej jamie klatki piersiowej- stanowiących jedno z większych wyzwań MIE (Borggreve i in. 2018; Li i in. 2021; Mann i in. 2020). Niezwykle ważnym etapem MIE jest dokładne wypreparowanie i usunięcie węzłów chłonnych, przede wszystkim tych położonych w okolicy nerwu krtaniowego wstecznego (recurrent laryngeal nerve, RLN), gdyż w nich najczęściej lokalizują się przerzuty. Podczas limfadenektomii może dojść do uszkodzenia RLN, co prowadzi do porażenia strun głosowych. Wydaje się jednak, że RAMIE dzięki 3-wymiarowemu obrazowaniu, niezwykle dokładnym ruchom w małej przestrzeni oraz stabilnej i samokontrolującej trakcji jednego z ramion robota pozwala na łatwiejsze i bezpieczniejsze preparowanie węzłów chłonnych oraz redukuje ryzyko uszkodzenia RLN (Jin i in. 2019).

RAMIE jawi się jako opcja dla pacjentów uznanych za nieoperacyjnych technikami klasycznymi z powodu guza lub przerzutów do węzłów chłonnych w górnym śródpiersiu. W prospektywnym badaniu, gdzie operacji RAMIE poddano 31 pacjentów z guzem w zaawansowanym stadium, zlokalizowanym w górnej części śródpiersia z licznymi przerzutami do węzłów chłonnych, autorzy na podstawie uzyskanych wyników wskazali, że technika RAMIE może stanowić skuteczną opcję terapeutyczną w tej grupie pacjentów (wysoki wskaźnik resekcji całkowitych), chociaż wiązało się to ze stosunkowo wysoką śmiertelnością (tj. 10%) (Borggreve i in. 2018).

W jednośrodkowym, randomizowanym, kontrolowanym badaniu z udziałem 112 pacjentów, porównano RAMIE i OE, przyjmując częstość występowania ogólnych powikłań (według zmodyfikowanej klasyfikacji Clavien-Dindo) jako pierwszorzędowy punkt końcowy. Zabiegowi

RAMIE towarzyszył znacząco niższy ogólny odsetek powikłań (59% vs 80%), najprawdopodobniej wynikający z redukcji powikłań płucnych i sercowych. Ponadto ból pooperacyjny, krótkoterminowa jakość życia i krótkotrwała pooperacyjna poprawa sprawności były istotnie korzystniejsze w grupie RAMIE. Pod względem radykalności chirurgicznej stwierdzono, że liczba pobranych węzłów chłonnych, jak i wskaźnik przeżycia ogólnego są równe. Wydaje się więc, że chirurgia robotyczna oferuje kilka krótkoterminowych zysków przy zachowaniu wysokich standardów onkologicznych w porównaniu z klasycznymi technikami chirurgicznymi. Ze względu na te same punkty krytyki co procedura CMIE - długi czas trwania zabiegu i złożony proces uczenia się- należy ją postrzegać jako odpowiednią alternatywę dla CMIE (Mann i in. 2020).

RAMIE zapewnia bezpieczne preparowanie tkanek w delikatnych okolicach (krtań, przełyk, górne śródpiersie), umożliwiając wystarczający zakres limfadenektomii nawet w bardzo skomplikowanych przypadkach np. po radioterapii. Dodatkowo system robotyczny oferuje rozszerzenie wskazań dla pacjentów z miejscowo zaawansowanymi guzami. Nowotwory w zaawansowanym stadium przedoperacyjnym (guzy naciekające okoliczne tkanki lub sąsiedni narządy) są często leczone za pomocą chemioradioterapii neoadiuwantowej. Po takim leczeniu w tkance występuje transformacja zwłóknieniowa utrudniająca przyszłą resekcję chirurgiczną. Jednak dzięki lepszemu dostępowi do górnego śródpiersia w zabiegach RAMIE możliwa jest resekcja zaawansowanych, wcześniej leczonych chemioterapią i proksymalnie zlokalizowanych guzów, przy jednoczesnym uniknięciu uszkodzenia podstawowych struktur i uzyskaniu odpowiednich marginesów resekcji onkologicznej (Mann i in. 2020).

W University Medical Center Utrecht przeprowadzono badanie z udziałem pacjentów, u których od czerwca 2012 r. do listopada 2019 r. wykonywano zabiegi RAMIE po zakończeniu cyklu chemioterapii i radioterapii miejscowej z powodu raka przełyku naciekającego sąsiednie struktury. Do badania włączono 24 pacjentów z potwierdzonym histopatologicznie gruczolakorakiem w stadium T4b lub rakiem płaskonabłonkowym przełyku. Nie zaobserwowano konwersji ani poważnych powikłań śródoperacyjnych. Radykalną resekcję uzyskano u 22 chorych (92%). Powikłania pooperacyjne stopnia 2. lub wyższego (czyli powikłania potencjalnie zagrażające życiu lub powikłania skutkujące powstaniem trwałej niepełnosprawności) wystąpiły u 20 chorych (83%). Przeżycie wolne od choroby po 24 miesiącach wyniosło 68% dla pacjentów, u których wykonano radykalną resekcję. U pacjentów z rakiem przełyku leczonych chemio- i radioterapią, a następnie ratunkowym zabiegiem RAMIE, uzyskano odsetek resekcji wynoszący 92% z akceptowalnymi powikłaniami i obiecującymi wskaźnikami przeżycia. W momencie analizy mediana czasu obserwacji dla całej grupy (pacjenci z RAMIE i bez RAMIE) wynosiła 11 miesięcy (zakres 0–90 miesięcy). Współczynnik całkowitego przeżycia pacjentów operowanych inną metodą niż RAMIE wynosił 29% po 12 miesiącach i 21% po 24 miesiącach. W przypadku pacjentów poddanych RAMIE wskaźnik całkowitego przeżycia wyniósł 83% po 12 miesiącach i 51% po 24 miesiącach. Wyniki te pokazują, że RAMIE stanowi obiecującą opcję leczenia pacjentów z początkowo nieoperacyjnym rakiem przełyku (Defize i in. 2021).

Należy wspomnieć o aspekcie kosztów technologii RAMIE w europejskim systemie opieki zdrowotnej. Platforma robota jest nie tylko początkowo drogą inwestycją, ale wiąże się również z wysokimi kosztami utrzymania. Pierwsze doświadczenia pokazują jednak, że chociaż koszty jednego zabiegu RAMIE są duże, całkowite koszty leczenia pacjentów (w tym leczenia powikłań) mogą być niższe, ponieważ powikłania będą rzadsze (Mann i in. 2020).

2.3 Porównanie technik operacyjnych w chirurgii raka przełyku

Wiele metaanaliz i badań randomizowanych wskazuje na wyższość MIE nad OE, zwłaszcza jeśli chodzi o ryzyko powikłań okołoperacyjnych. Za główne zalety MIE uważa się minimalne urazy, mniejsze cięcia i mniejszą utratę krwi. Niemniej rzeczywiste korzyści wynikające z wyboru metody małoinwazyjnej bywają nadal kontrowersyjne. Zwraca się uwagę na niekonsekwencję wyników dotyczącą śmiertelności wewnątrzszpitalnej oraz na często nieuwzględniane przedoperacyjne dane kliniczne jak stopień zaawansowania choroby czy zastosowanie terapii neoadiuwantowej (Yibulayin i in. 2016).

Z analizy przeprowadzonej na szerokiej grupie pacjentów (15790 chorych) wynika, że CMIE charakteryzuje się mniejszą utratą krwi podczas wykonywania zabiegu, krótszym czasem hospitalizacji, niższą śmiertelnością wewnątrzszpitalną oraz istotnie niższym odsetkiem powikłań całkowitych, płucnych, sercowo-naczyniowych czy jatrogennych. Niezmiernie ważne jest ograniczenie powikłań w obrębie układu oddechowego, ponieważ mają one związek z aż 1/3 śmiertelnych powikłań, a wystąpienie zapalenia płuc wiąże się z istotnie gorszym rokowaniem. Na wiele aspektów dotyczących operacji nie wpływa znacząco zastosowana technika operacyjna (OE lub CMIE), należą do nich: liczba pobranych węzłów chłonnych, przeciek zespolenia czy porażenie nerwu kraniowego wstecznego, a także czas pobytu na oddziale intensywnej terapii czy wystąpienie powikłań żołądkowo-jelitowych. Wyraźną wadą CMIE uwzględnioną w badaniu jest dłuższy czas operacji. Czas powrotu pacjenta do zdrowia zdaje się być szybszy w CMIE niż w OE, jednak dane w tym zakresie są bardzo rozbieżne, co może wskazywać na dużą rolę kompetencji operatora i zaawansowania klinicznego nowotworu. Autorzy pracy zwracają uwagę na niewystarczającą pulę badań randomizowanych, stanowiących podstawę rzetelnej oceny procedury. Problem stanowi również pomijanie w badaniach stanu klinicznego, chorób współistniejących, wieku i zaawansowania choroby u operowanych chorych. Stosowanie CMIE we wczesnym etapie choroby może mieć wpływ na lepsze wyniki okołoperacyjne w porównaniu z OE (Yibulayin i in. 2016). Ograniczeniem CMIE jest 2-wymiarowe obrazowanie pola operacyjnego, co zmniejsza harmonię ręka-oko i zaburza percepcję operatora. Wysoka złożoność techniczna metody wyraźnie wydłuża krzywą uczenia, a przy większej złożoności operacji trudności rosną. Odpowiedzią na te problemy ma być RAMIE, którego realistyczne, trójwymiarowe obrazowanie znacznie poprawia percepcję operatora i ułatwia pracę w małej przestrzeni. Wadami RAMIE są dłuższy czas operacji i jej wysoki koszt. Analiza przeprowadzona na grupie 1862 chorych wykazała, że stosowanie RAMIE wiąże się z istotnie mniejszą utratą krwi podczas operacji oraz istotnie rzadziej dochodzi do porażenia strun głosowych w porównaniu do CMIE. W wielu innych porównywanych aspektach takich jak: wskaźnik resekcji z ujemnym marginesem chirurgicznym (R0), odsetek konwersji do metody otwartej, śmiertelność okołoperacyjna, powikłania pooperacyjne, liczba pobranych węzłów chłonnych, czas pobytu w szpitalu- nie wykazano różnicy istotnej statystycznie (Jin i in. 2019). Kolejna analiza przeprowadzona na 1749 pacjentach wykazała istotnie lepsze wyniki dla RAMIE względem CMIE jeśli chodzi o całkowitą liczbę wypreparowanych węzłów chłonnych, liczbę węzłów chłonnych z grupy brzusznych i węzłów chłonnych położonych wzdłuż nerwu kraniowego wstecznego. RAMIE znacznie zmniejszyła szacunkową utratę krwi podczas zabiegu oraz istotnie redukowała częstość porażenia strun głosowych (Li i in. 2021). W innej analizie, porównującej RAMIE i CMIE, wzięto pod uwagę wyniki 2887 pacjentów z rakiem przełyku poddanych ezofagektomii, a historie chorych analizowano przede wszystkim pod kątem długości operacji i krótkoterminowej zapadalności na powikłania płucne. Czas operacji RAMIE pozostaje nadal istotnie dłuższy niż w przypadku CMIE, jednakże komplikacje w postaci porażenia strun głosowych czy zapalenia płuc były istotnie rzadsze w grupie RAMIE (Zheng i in. 2021). Ze względu na powyższe fakty autorzy badań twierdzą, że RAMIE należy uznać za standardowe leczenie raka przełyku (Li i in. 2021; Zheng i in. 2021).

3. Wnioski

RAMIE i CMIE wykazują podobną skuteczność i bezpieczeństwo. Obie metody minimalnie inwazyjne prezentują istotnie mniejszą utratę krwi podczas zabiegu oraz znacznie niższy odsetek powikłań okołoperacyjnych w porównaniu do OE. Dane dotyczące wskaźników całkowitego przeżycia pacjentów z rakiem przełyku w zależności od zastosowanej techniki operacyjnej nadal są kontrowersyjne, wydaje się bowiem że wskaźniki całkowitego przeżycia dla OE i MIE nie różnią się znacząco. RAMIE może okazać się szansą dla pacjentów z mocno zaawansowanym guzem, naciekającym sąsiednie struktury. Autorzy prac naukowych sygnalizują potrzebę przeprowadzenia większej ilości badań randomizowanych porównujących techniki operacyjne u chorych z rakiem przełyku.

4. Literatura

Borggreve AS, Kingma BF, Domrachev SA et al. (2018) Surgical treatment of esophageal cancer in the era of multimodality management. *Ann N Y Acad Sci.* 1434(1):192-209.

- Defize IL, van der Horst S, Bülbül M, et al. (2021) Salvage Robot-Assisted Minimally Invasive Esophagectomy (RAMIE) for T4b Esophageal Cancer After Definitive Chemoradiotherapy. *Ann Surg Oncol*. 28(5):2730-2738.
- Jin D, Yao L, Jun Yu (2019) Robotic-assisted minimally invasive esophagectomy versus the conventional minimally invasive one: A meta-analysis and systematic review. *Int J Med Robotics Comput Assist Surg* 15:e1988.
- Kikuchi H, Takeuchi H (2018) Future perspectives of surgery for esophageal cancer. *Ann Thorac Cardiovasc Surg*. 24(5):219-222.
- Kurek A, Król R (2016) Krzywa uczenia w kontekście praktyki chirurgicznej. *Polish Surgery*. 18:16-23.
- Li XK, Xu Y, Zhou H et al. (2021) Does robot-assisted minimally invasive oesophagectomy have superiority over thoraco-laparoscopic minimally invasive oesophagectomy in lymph node dissection? *Dis Esophagus*. 34(2):doaa050.
- Mann C, Berlth F, Hadzijusufovic E et al. (2020) Minimally invasive esophagectomy: cliniclevidence and surgical techniques. *Langenbecks Arch Surg*. 405(8):1061-1067.
- Peng JS, Kukar M, Mann GN et al. (2019) Minimally Invasive Esophageal Cancer Surgery. *Surg Oncol Clin N Am*. 28(2):177-200.
- Sohda M, Kuwano H. (2017) Current status and future prospects for esophageal cancer treatment. *Ann Thorac Cardiovasc Surg*. 23(1):1-11.
- van Workum F, Stenstra MHBC, Berkelmans GHK et al. (2019) Learning Curve and Associated Morbidity of Minimally Invasive Esophagectomy: A Retrospective Multicenter Study. *Ann Surg*. 269(1):88-94.
- Wallner G, Zgodziński W, Masiak-Segit W et al. (2014) Minimally invasive surgery for esophageal cancer - benefits and controversies. *Kardiochirurgia i torakochirurgia polska= Polish journal of cardio-thoracic surgery*. 11(2):151-155.
- Watanabe M, Otake R, Kozuki R et al. (2020) Recent progress in multidisciplinary treatment for patients with esophageal cancer. *Surg Today*. 50(1):12-20.
- Xiao-Kun Li, Xu Y, Zhou H et al. (2021) Does robot-assisted minimally invasive oesophagectomy have superiority over thoraco-laparoscopic minimally invasive oesophagectomy in lymph node dissection? *Diseases of the Esophagus* 34:1–12.
- Yang Y, Zhang X, Li B et al. (2019) Robot-assisted esophagectomy (RAE) versus conventional minimally invasive esophagectomy (MIE) for resectable esophageal squamous cell carcinoma: protocol for a multicenter prospective randomized controlled trial (RAMIE trial, robot-assisted minimally invasive Esophagectomy). *BMC Cancer*. 19(1):608.
- Yibulayin W, Abulizi S, Hongbo Lv et al. (2016) Minimally invasive oesophagectomy versus open esophagectomy for resectable esophageal cancer: a meta-analysis. *World Journal of Surgical Oncology* 14:304.
- Zheng C, Li XK, Zhang C (2021) Comparison of short-term clinical outcomes between robot-assisted minimally invasive esophagectomy and video-assisted minimally invasive esophagectomy: a systematic review and meta-analysis. *J Thorac* 13(2):708-719.

8. Zespół kruchości a niewydolność serca - cechy wspólne oraz odrębności diagnostyczno-kliniczne

Frailty syndrome and heart failure – common features, diagnostic and clinical differences

Kowaliński Mariusz, Pelar Kaja, Kurczyński Dominik

Koło Studenckiego Towarzystwa Naukowego przy II Katedrze i Oddziale Klinicznym Kardiologii w Zabrze, Śląski Uniwersytet Medyczny w Katowicach
Opiekun naukowy: dr hab. n. med. Andrzej Tomasik

Mariusz Kowaliński: kowalinski.mariusz@gmail.com

Słowa kluczowe: HF, zespół słabości, wiek starszy

Streszczenie

Niewydolność serca i zespół kruchości są problemami klinicznymi, których częstość występowania wzrasta wraz ze starzeniem się społeczeństwem. Najczęstszą przyczyną prowadzącą do rozwoju niewydolności serca (HF) jest niedokrwienie, nadciśnienie lub choroby zastawek. W zespole kruchości przewlekłe zapalenie jest prawdopodobnie kluczowym mechanizmem leżącym u podstaw tego zespołu chorobowego. Wczesna diagnostyka tego zespołu polega na przeprowadzaniu kwestionariuszy, oceniających deficyty zdrowotne pacjenta, przeprowadzaniu testów czynnościowych a także definicji fenotypowej. Podejrzenie HF u pacjenta należy ocenić na podstawie wywiadu, wyników badania przedmiotowego i podmiotowego a następnie na podstawie wykonanych badań EKG lub ECHO i oceny stężeń peptydów natriuretycznych. Interwencje ukierunkowane na czynniki sprawcze mogą działać prewencyjnie na rozwój zespołu kruchości i niewydolności serca jak i pomóc w zapobieganiu przekształcania się choroby w niepełnosprawność. Obecnie tak samo ważne w leczeniu zespołu kruchości jest leczenie chorób współistniejących jak wprowadzenie odpowiedniej diety i aktywności fizycznej. Podstawą leczenia HF nadal pozostaje farmakoterapia.

1. Wstęp

Zespół kruchości (*frailty*), nazywany także zespołem słabości lub zespołem wyczerpania rezerw, to stan związany ze starzeniem się, chorobami współistniejącymi i niepełnosprawnością. Chodź wcześniej trudne było jednoznaczne zdefiniowanie pojęcia, aktualnie za najważniejsze cechy zespołu słabości uznaje się dysfunkcję wieloukładową i związaną z nią zmniejszenie rezerw. Zespół słabości opisuje osoby starsze, które są bardziej narażone na niekorzystne skutki zdrowotne, takie jak: choroby, hospitalizacje, niepełnosprawność i większe ryzyko zgonu. Klinicznie rozpoznaje się ją na podstawie połączenia określonych objawów, takich jak: utrata masy ciała, osłabienie, męczliwość, mała aktywność fizyczna i mała szybkość chodzenia.

Niewydolność serca (HF) jest globalnym problemem klinicznym, który dotyczy rosnącej liczby pacjentów na całym świecie. Jest to zespół kliniczny, którego objawy wynikają ze strukturalnego lub czynnościowego uszkodzenia serca, które upośledza zdolność komory serca do wypełniania się lub wyrzutu krwi. Wyróżniamy niewydolność serca z zachowaną (HFpEF), pośrednią (HFmrEF) i obniżoną (HFrfEF) frakcją wyrzutową. Różnicowanie niewydolności serca pod względem funkcji skurczowej lewej komory jest istotne w celu ustalenia etiologii choroby, chorób współistniejących, rokowania, a także w celu doboru odpowiedniego leczenia.

Zespół kruchości znacząco częściej diagnozowany jest w grupie chorych z niewydolnością serca. Szacuje się że u > 70% pacjentów z niewydolnością serca w wieku > 80 lat można stwierdzić również zespół słabości (Vidán, 2014). Jednostki te mogą prezentować się w podobny sposób, warto dlatego wskazać na cechy wspólne jak i odrębności diagnostyczne przy ich omawianiu.

2. Opis zagadnienia

Wraz ze starzeniem się społeczeństwa, wzrasta zapadalność na choroby układu sercowo-naczyniowego, nadciśnienie, cukrzycę czy osteoporozę. Z wiekiem wzrasta również

prawdopodobieństwo wystąpienia zespołu kruchości i szacuje się, że może występować nawet u 38% populacji w wieku 85-89 lat. Mimo że występowanie niewydolności serca obserwowane jest rzadziej (> 7.2%) to nadal stanowi najczęstszą przyczynę zgonów starszych dorosłych. Obie te jednostki w znacznym stopniu obniżają jakość życia pacjentów i wiążą się ze złą prognozą, dlatego ważne jest aby w grupie ryzyka wprowadzać odpowiednią profilaktykę i monitorować pacjentów przed pojawieniem się pierwszych objawów. Interwencje ukierunkowane na czynniki sprawcze mogą działać prewencyjnie na rozwój zespołu kruchości i niewydolności serca, jak i pomóc w zapobieganiu przekształcania się choroby w niepełnosprawność. Celem niniejszego artykułu jest opisanie diagnostyki obu jednostek chorobowych, omówienie możliwej profilaktyki i leczenia.

3. Epidemiologia

Ogólna częstość występowania klinicznie rozpoznanej niewydolności serca szacowana jest na 3–20 przypadków / 1000 osób, ale wzrasta do > 100 przypadków / 1000 u osób w wieku powyżej 65 lat. Częstość potwierdzonej dysfunkcji skurczowej lewej komory również wzrasta wraz z wiekiem i występuje częściej u mężczyzn (McMurray, 2000). Według Bleumink i in., niewydolność dotyczy około 1-2% dorosłej populacji w krajach rozwiniętych (Bleumink 2004). Natomiast w grupie pacjentów po 70 roku życia HF występuje już u 10% populacji (Redfield 2003).

Częstość występowania zespołu kruchości wzrasta wraz z wiekiem i waha się od 4 do 59% w populacjach w wieku 65 i starszych (Rohrman 2020). Częściej jest diagnozowana u kobiet niż u mężczyzn. Analizując dostępne dane trzeba pamiętać że zespół słabości nie jest stanem stałym i progresja jak i regresja jest częstym zjawiskiem. Chociaż przeprowadzono wiele badań dotyczących rozpowszechnienia tego zespołu, prace porównujące wyniki w różnych populacjach są rzadkie, co ogranicza porównywalność zebranych danych.

4. Etiologia

Najczęstszą przyczyną HF jest osłabienie funkcji miokardium lewej komory. Do głównych mechanizmów patogennych prowadzących do HF zaliczamy: przeciążenie hemodynamiczne, niedokrwienie, przebudowę komór, nadmierną stymulację nerwowo-humoralną, nieadekwatną proliferację macierzy zewnątrzkomórkowej, a także mutacje genetyczne. Etiologia, która dominuje w danej populacji różni się w zależności od rejonu świata.

W patogenezie zespołu słabości rolę odgrywają procesy patofizjologiczne oddziałujące w głównej mierze na układ mięśniowo-szkieletowy, endokryny, sercowo-naczyniowy i krwionośny. Znalaziono bezpośredni związek pomiędzy podwyższonym poziomem interleukiny (IL)-6, cytokiny prozapalnej, a zespołem kruchości (Chen 2014). Interleukina 6 indukuje przewlekły stan zapalny oraz aktywację immunologiczną. Przewlekłe zapalenie jest prawdopodobnie kluczowym mechanizmem leżącym u podstaw tej jednostki chorobowej. Potencjalne czynniki etiologiczne obejmują procesy starzenia, czynniki genetyczne i epigenetyczne, stresory związane ze stylem życia oraz choroby.

5. Zespół kruchości - diagnostyka

Klinicznie zespół kruchości rozpoznaje się na podstawie oceny wielu funkcji - to jest: połączenia określonych objawów, takich jak utrata masy ciała, osłabienie / zmęczenie mięśni, mała aktywność fizyczna i spowolnienia szybkości chodzenia. Dostępne są skale oceny umożliwiające bardziej obiektywną ocenę takie jak: test prędkości chodu, test „up-and-go”, kwestionariusz PRISMA 7 (*seven-item, self-completion questionnaire to identify older adults with moderate to severe disabilities*), „*Frail Score*”, skalę Frieda oraz SPPB (*Short Physical Performance Battery*). Najpopularniejsze testy diagnostyczne to określenie fenotypu (*Fried's frailty phenotype*) i obliczenie wskaźnika kruchości (*frailty index -FI*). FI to suma deficytów zdrowotnych występujących u pacjenta. Deficyty mogą oznaczać jakąkolwiek niepełnosprawność fizyczną lub psychiczną, chorobę, pojedynczy objaw lub nieprawidłowości w wynikach laboratoryjnych. Wskaźnik jest często wyrażany jako liczba obecnych deficytów podzielona przez całkowitą liczbę rozważanych deficytów (Searle, 2008). Skala Frieda pozwala dokonać rozpoznania przez ocenę objawów: wolnej szybkości chodzenia, obniżonej siły chwytu dłoni, obniżonej aktywności fizycznej, zgłaszanego zmęczenia

i niecelowej utraty masy ciała. Zespół kruchości można rozpoznać, jeśli u pacjenta występują co najmniej 3 z 5 wymienionych kryteriów (Fried, 2001).

6. Niewydolność serca - diagnostyka

HF należy podejrzewać u chorego, u którego stwierdzamy: obecność choroby wieńcowej, nadciśnienia tętniczego, stosowanie diuretyków, wcześniejsza ekspozycja na leki kardiotoksyczne i na napromienianie. Obraz kliniczny HF obejmuje objawy podmiotowe takie jak duszność, ortopnoe, nocną napadową duszność, zmęczenie oraz objawy przedmiotowe: trzeszczenia nad polami płucnymi, symetryczne obrzęki okołokostkowe, poszerzenie żył szyjnych, szmer nad sercem i przemieszczone uderzenie koniuszkowe. Pacjent zgłaszający się z takimi objawami do gabinetu lekarza rodzinnego powinien mieć wykonane podstawowe wstępne badania: ocenę osoczowych stężeń peptydów natriuretycznych (NP) i badanie elektrokardiograficzne (EKG). W przypadku podwyższenia stężenia NP: NT-proBNP ≥ 125 pg/ml, BNP ≥ 35 pg/ml lub jeśli badanie NP jest niedostępne należy dokonać oceny badania echokardiograficznego. Po potwierdzeniu HF na podstawie wszystkich dostępnych badań należy ustalić etiologię i rozpocząć adekwatne leczenie. HFpEF należy stwierdzić u chorego gdy występują u niego objawy przedmiotowe i podmiotowe HF, stężenie BNP wynosi > 35 pg/ml i/lub NT-proBNP > 125 pg/ml, a frakcja wyrzutowa lewej komory (LVEF) jest $\geq 50\%$. Składowym powinny towarzyszyć nieprawidłowości budowy i funkcji serca, które są przyczyną rozwoju HF. Niewydolność serca z umiarkowanym upośledzeniem funkcji skurczowej lewej komory HFmrEF (LVEF 40–49%) jest szczególną postacią niewydolności serca, która wymaga wnikliwej obserwacji celem określenia naturalnego przebiegu (powrót funkcji skurczowej do normy, bądź przeciwnie, pogorszenie frakcji wyrzutowej lewej komory).

7. Profilaktyka

W obu przypadkach - niewydolności serca i zespole kruchości możliwe jest podjęcie działań, które w efekcie będą prowadzić do opóźnienia rozwoju albo zapobiegania pełnoobjawowemu rozwojowi choroby. Podjęcie aktywności fizycznej jako sposób zapobiegania, opóźnienia początku i leczenia zespołu kruchości było sprawdzane w kilku dużych badaniach (Heuberger 2011). Udowodniono że systematyczna aktywność fizyczna w ciągu życia działa protekcyjnie. Zależność udowodniono w przypadku gdy aktywność fizyczna była podejmowana co najmniej 3 razy w tygodniu, przez okres 6 miesięcy wraz ze zwiększonym spożyciem wysokiej jakości białka pokarmowego i mikroelementów. Rodzaj podejmowanego treningu musiał być zróżnicowany i uwzględniać trening oporowy (siłowy). Aktywność nie tylko zapobiegała wystąpieniu sarkopenii, ale również odpowiadała za łagodzenie przewlekłego stanu zapalnego, zahamowanie utraty włókien mięśniowych typu II, zwiększenie siły mięśni, a dodatkowo wprowadzana dieta łagodziła zaburzenia poznawcze. Podawanie białka było przedmiotem badań, które na celu miały leczenie nie tylko zespołu kruchości ale też samej sarkopenii. W badaniu Women's Health Initiative Observational Study wykorzystując Frequency Questionnaires wykazano istotną zależność między spożyciem białka a występowaniem zespołu kruchości. Wyniki wykazały, że zwiększenie spożycia białka skorygowanego o wartość energetyczną odpowiadało w sposób zależny od dawki za zmniejszenie ryzyka wystąpienia choroby (20% wzrost spożycia białka skutkowało 32% mniejszym ryzykiem). Odpowiada to spożyciu 1,5g białka na kilogram masy ciała lub pokrywaniu 20% zapotrzebowania kalorycznego białkiem (Beasley 2010). W randomizowanym badaniu z udziałem 41 pacjentów z sarkopenią, spożycie doustnych mieszanek aminokwasów egzogennych powodowało zwiększenie masy ciała, zmniejszenie insulinooporności, zmniejszenie stężenia czynnika martwicy nowotworów (TNF- α), podwyższenie stężenia insulinopodobnego czynnika wzrostu (IGF-1) i zwiększenie beztłuszczowej masy ciała (LBM) bez negatywnego wpływu na czynność nerek (Solerte 2008). Wykazano również, że stosowanie równoległe suplementów zmniejsza śmiertelność aż o 34% u osób niedożywionych, których zapotrzebowanie energetyczne szacuje się na 20–30 kcal/kg masy ciała (Heuberger 2011). Niskie poziomy witamin rozpuszczalnych w tłuszczach - A, D i E, oraz witamin rozpuszczalnych w wodzie, takich jak B6, B12, kwasu foliowego i witaminy C były niezależnymi czynnikami ryzyka wystąpienia zespołu kruchości. Cynk wpływa na stężenie IGF-1, metabolizm

kości, transport protein, ich przyswajanie i wykorzystywanie. Podawany wraz z aminokwasami egzogennymi wpływał na zmniejszenie wskaźników resorpcji kości, zwiększenie IGF-1 i poprawę ogólnego funkcjonowania (Heuberger 2011). Na procesy przemiany kości negatywny wpływ ma nawet subkliniczny niedobór witaminy B12. Stwierdzono, że kwas foliowy chroni przed upadkami. Wzrost stężenia tej witaminy o 1 ng w surowicy powodował zmniejszenie liczby upadków o 19%. Analiza NHANES wykazała że niskie poziomy witaminy D w surowicy, definiowane jako niższe niż 15 ng/ml wiązały się z 3,7-krotnym zwiększeniem ryzyka wystąpienia zespołu słabości. Poziom witaminy D u osób z zespołem kruchości jest ogólnie niższy niż w populacji ogólnej. Wiąże się to z faktem, że czynniki zmniejszające wchłanianie wapnia zaczynają przeważać (zaawansowany wiek, wysoki poziom fosforu, fitynianów) podczas gdy wymagane spożycie wapnia rośnie. Prowadzi to do złego stanu kości i dalszej niepełnosprawności. Niestety dotychczasowe badania na pacjentach nie wykazały znaczącej poprawy stężenia witaminy D podczas suplementowania 200,000 IU dziennie. Podwyższenie dawki do 500,000 IU skutkowało wzrostem aktywności witaminy D w surowicy, a następnie osiągnięciem plateau (Bacon, 2009). Nie zanotowano natomiast zmian w stężeniu wapnia, parathormonu (PTH) ani zmniejszenia stężenia biomarkerów zapalnych, markerów aktywności koagulacyjnej, markerów metabolizmu i obrotu kostnego, pomimo podwyższenia w krążeniu poziomów aktywnej witaminy D. Nie tylko niedowaga ale również nadwaga powinna być leczona ze względu na korelację z gorszymi wynikami leczenia. Profilaktyka w postaci diety wysokobiałkowej jak i bogatej w mikroelementy jest trudniejsza do opracowania jeśli dodatkowo musi być ona niskokaloryczna. Tu stawia się na dokładne dopasowanie diety dla indywidualnych pacjentów.

Modyfikowanie czynników ryzyka niewydolności serca i leczenie postaci bezobjawowej przekładają się znacząco na poprawę wyników leczenia pacjentów - opóźniają rozwój objawowej HF. Antagoniści receptora dla angiotensyny i inhibitory konwertazy angiotensyny umożliwiają kontrolę nadciśnienia tętniczego. Wyniki badań HOPE, EUROPA i PEACE wykazały że ACEI zmniejszyły śmiertelność z jakiegokolwiek przyczyny, z powodu niewydolności serca - do 2,1 z 2,7%, ($p = 0,0007$). Również inhibitory SGLT2, empagliflozyna działa kardioprotekcyjnie i podawana pacjentom zmniejsza liczbę hospitalizacji i śmiertelność (Zinman, 2015). Korzyści w leczeniu są obserwowane po rzuceniu palenia i przy umiarkowanym picciu (do 7 jednostek/tydzień). Istnieje odwrotna zależność między wystąpieniem HF a aktywnością fizyczną. Sama otyłość zdefiniowana jest jako jeden z czynników ryzyka. W celu bardziej znaczącego zmniejszenia ryzyka HF zalecane jest uprawianie sportu w większej intensywności i dłużej niż minimalnie wymagały tego dotychczasowe sugerowane rekomendacje (500 MET-min/wk; MET (ekwiwalent metaboliczny)). W niektórych badaniach oprócz redukcji incydentów sercowo-naczyniowych, stosowanie statyn opóźnia lub nawet zapobiega zachorowaniu na pełnoobjawową niewydolność serca (Scirica, 2006).

8. Leczenie farmakologiczne

Dotychczas podawanie testosteronu pacjentom z zespołem kruchości powodowało że gęstości mineralnej kości wzrastała, jak również masa i siła mięśniowa. Wyniki te jednakże nie korelowały z lepszym funkcjonowaniem. Administrowano również estrogen u kobiet pomenopauzalnych z analogicznymi korzyściami na układ mięśniowo-szkieletowy. Niestety korelowały one z gorszymi wynikami terapii leczenia raka u tych pacjentów. Dehydroepiandrosteron, miostatyna i grelina mimo obiecujących początkowych rezultatów nie powodowały długoterminowej poprawy stanu klinicznego (Morley, 2010). Selektywne modulatory receptora androgenowego (SARMs) powodują nasilenie anabolizmu w mięśniach szkieletowych i kościach, bez negatywnego wpływu na układu sercowo-naczyniowego. Oxandrolone, doustny steryd metaboliczny, wykorzystywany jest u pacjentów chorych na AIDS, chorych po leczeniu chemioterapią lub z chorobami przewlekłymi ze względu na zwiększanie siły i masy mięśniowej, jak i poprawę funkcjonowania. Jego działanie jednak wiąże się z długotrwałymi działaniami niepożądanymi (Orr, 2004). Stosowane jest również leczenie mające na celu poprawę apetytu u osób dorosłych, szczególnie u chorych na anoreksję wieku podeszłego. Podejmowano leczenie off-label testosteronem, GH lub dronabinolem. Metformina wydaje się obiecującym lekiem jako że przeciwdziała insulinooporności i stanom zapalnym. Badania kliniczne mające na celu zbadanie

możliwości wykorzystywania metforminy w zapobieganiu i leczeniu zespołu kruchości nadal trwają, a na ich wyniki nadal czekamy.

Leczenie HF ma na celu poprawę prognozy, zmniejszenie śmiertelności i złagodzenie objawów. Leczenie farmakologiczne zależy od czynników wywołujących i objawów. Klasyczną farmakoterapię stanowią inhibitory konwertazy angiotensyny (ACE I) i w razie nietolerancji, antagoniści receptora dla angiotensyny (ARB), a także antagoniści receptora mineralokortykoidowego (MRA). Modyfikują one regulację neurohormonalną i działają wazodylatacyjnie. Leczenie stanowią również β adrenolityki. Działają one przez regulację neurohormonalną i przez osłabienie aktywacji współczulnej. Dla chorych opornych na leczenie od niedawna dostępnym lekiem jest ARNI - połączenie inhibitora neprilizyny z ARB - sakubitrylu z walsartanem. Nowym lekiem zarejestrowanym w leczeniu HF rEF jest dapagliflozyna, działająca kardioprotekcyjnie. Leki te redukują objawy HF i poprawiają przeżycie, zapobiegają przebudowie komór i poprawiają czynność serca. Przy rytmie zatokowym większym lub równym 70 uderzeń na minutę pacjentowi można podać iwabradynę. Tak prawidłowo prowadzona farmakoterapia zmniejszając ryzyko hospitalizacji i zgonu z przyczyn sercowo-naczyniowych.

9. Podsumowanie

Znaczną liczbę zgonów można by odwlec w czasie, gdyby dzięki prewencji opóźnić rozwój zespołu kruchości. Dlatego obecnie uwaga lekarzy powinna być skupiona na środkach zaradczych - promowaniu aktywności fizycznej, implementacji adekwatnej diety i utrzymaniu prawidłowej masy ciała przez leczenie niedowagi i otyłości. Stosowanie środków farmakologicznych: inhibitorów ACE, hormonów: testosteronu i estrogenu u kobiet pomenopauzalnych, a także SARMs i oxandrolone (który aktualnie nie jest dostępny w Polsce) w zespole kruchości będzie przekładało się na lepsze wyniki leczenia.

Zespół słabości w przeciwieństwie do HF nie jest stanem stałym i progresja jak i regresja jest częstym zjawiskiem. Cechami wspólnych obu diagnoz jest: starszy wiek i wzrost zachorowalności wraz z wiekiem, sarkopenia (w niewydolności serca kacheksja), duszność wysiłkowa i spowolnienie chodzenia. W obu przypadkach wykazano znaczący wpływ prewencji w postaci aktywności fizycznej. Interwencje ukierunkowane na czynniki sprawcze mogą działać prewencyjnie na rozwój zespołu kruchości i niewydolności serca, jak i pomóc w zapobieganiu przekształcania się choroby w niepełnosprawność.

10. Wnioski

Zespół kruchości znacząco częściej diagnozowany jest w grupie chorych z niewydolnością serca. Zachorowalność obu wzrasta wraz z wiekiem. W obu jednostkach chorobowych znacząca jest profilaktyka, która działa prewencyjnie i poprawia wyniki leczenia. Obecnie tak samo ważne w leczeniu zespołu kruchości jest leczenie choroby podstawowej jak wprowadzenie odpowiedniej diety, wysokobiałkowej, bogatej w mikroelementy i aktywność fizyczna, które znacząco poprawiają ogólne funkcjonowanie chorych pacjentów.

11. Literatura

- Bacon CJ, Gamble GD, Horne AM, et al. (2009) High-dose oral vitamin D3 supplementation in the elderly. *Osteoporosis Int.* 20(8):1407–9.
- Beasley JM, LaCroix AZ, Neuhaus ML, et al. (2010) Protein intake and incident frailty in the Women's Health Initiative observational study. *J Am Geriatr Soc.*; 58:1063–71.
- Bleumink GS, Knetusch AM, Sturkenboom MCJM et al. (2004) Quantifying the heart failure epidemic: prevalence, incidence rate, lifetime risk and prognosis of heart failure The Rotterdam Study. *Eur Heart J England*; 25: 1614–1619.
- Chen X, Mao G, Leng SX (2014) Frailty syndrome: an overview. *Clin Interv Aging.* 9: 433–441.

- Dagenais GR, Pogue J, Fox K, et al. (2006) Angiotensin-converting-enzyme inhibitors in stable vascular disease without left ventricular systolic dysfunction or heart failure: a combined analysis of three trials. *Lancet*. 368: 581–588.
- Fried LP, Tangen CM, Walston J, et al. (2001) Frailty in older adults: evidence for a phenotype. *J Gerontol A Biol Sci Med Sci* 56(3): M146-156.
- Heuberger RA (2011) The Frailty Syndrome: A Comprehensive Review, *Journal of Nutrition in Gerontology and Geriatrics*, 30:4, 315-368
- McMurray JJ, Stewart S (2000) Epidemiology, etiology, and prognosis of heart failure. *Heart (British Cardiac Society)*; 83(5):596-602
- Morley JE. (2011) Sarcopenia With Limited Mobility: An International Consensus. *J Am Med Direct Assoc*. 11(8):533–6.
- Orr R, Fiatarone-Singh M (2015) The anabolic androgenic steroid oxandrolone in the treatment of wasting and catabolic disorders: a review of efficacy and safety. *M. Drugs*. 64(7):725–50.
- Redfield MM, Jacobsen SJ, Burnett JC, et al. (2003) Burden of systolic and diastolic ventricular dysfunction in the community: appreciating the scope of the heart failure epidemic. *JAMA*; 289: 194–202.
- Rohrmann S (2020) Epidemiology of Frailty in Older People. *Frailty and Cardiovascular Diseases* pp 21-27
- Won C (2020). Diagnosis and Management of Frailty in Primary Health Care. *Korean J Fam Med*. 41(4): 207–213.
- Scirica BM, Morrow DA, Cannon CP et al. (2006) Intensive statin therapy and the risk of hospitalization for heart failure after an acute coronary syndrome in the PROVE IT-TIMI 22 study. *J Am Coll Cardiol*. 47: 2326–2331.
- Searle SD, Mitnitski A, Gahbauer EA et al. (2008) A standard procedure for creating a frailty index. *BMC geriatrics* 8.
- Solerte S, Gazzaruso C, Bonacasa R, et al. (2008) Nutritional supplements with oral amino acid mixtures increases whole-body lean mass and insulin sensitivity in elderly subjects with sarcopenia. *Am J Cardiol*. 101(11A):69E–77E.
- Vidán MT, Sánchez E, Fernández-Avilés F, et al. (2014) FRAIL-HF, a study to evaluate the clinical complexity of heart failure in nondependent older patients: rationale, methods and baseline characteristics. *Clin Cardiol*; 37: 725–732.
- Yeolekar ME, Sukumaran S (2014) Frailty Syndrome: A Review. *J Assoc Physicians India*. Nov;62(11):34-8.
- Zinman B, Wanner C, Lachin JM et al. (2015) Empagliflozin, cardiovascular outcomes, and mortality in type 2 diabetes. *N Engl J Med*; 373: 2117–2128.

9. Zastosowanie Nowoczesnych Endoprotez w Leczeniu Mięsaków Kości u Dzieci

The Use of Modern Endoprostheses in the Treatment of Bone Sarcomas in Children

Jakub Laskowski⁽¹⁾, Klaudia Kister⁽¹⁾, Paulina Bętkowska⁽¹⁾, Natalia Osiał⁽¹⁾, Katarzyna Skiba⁽¹⁾, Kinga Brzuszkiewicz⁽¹⁾, Aleksandra Ziółkiewicz⁽¹⁾, Joanna Nurzyńska-Flak⁽²⁾

⁽¹⁾Studenckie Koło Naukowe przy Klinice Hematologii, Onkologii i Transplantologii Dziecięcej Uniwersytet Medyczny w Lublinie

⁽²⁾Klinika Hematologii, Onkologii i Transplantologii Dziecięcej Uniwersytet Medyczny w Lublinie

Jakub Laskowski: j.laskowski0609@gmail.com

Słowa kluczowe: osteosarcoma, endoprotezoplastyka, nowotwory kości

Streszczenie

W przeszłości leczenie nowotworów kości u dzieci wiązało się z radykalnym zabiegiem amputacji kończyny. Wykrycie guza w okolicy kolana stanowiło konieczność resekcji powyżej stawu oraz dogłównie od zajętej nowotworem kości. Obecne leczenie jest ukierunkowane na oszczędzające zabiegi chirurgiczne, mając na uwadze nie tylko wyleczenie nowotworu, ale także poprawę jakości życia pacjentów. Postępem w leczeniu są endoprotezy, a u dzieci, które jeszcze nie zakończyły procesu wzrastania stosuje się endoprotezy rosnące.

Przeanalizowano przypadki dwóch pacjentów (dziewczynka lat 16 oraz chłopiec lat 15) leczonych w Klinice Onkologii, Hematologii i Transplantologii Dziecięcej w Lublinie z powodu osteosarcoma okolicy okołokolanej. U obojga pacjentów pierwszymi objawami były dolegliwości bólowe kolana. Na podstawie badań obrazowych oraz biopsji potwierdzono zlokalizowaną postać osteosarcoma. Zastosowano chemioterapię przedoperacyjną, wykonano radykalną resekcję guza oraz implantowano protezę GMRS/MRH Stryker. Badania kontrolne po leczeniu wykazały remisję choroby nowotworowej.

Najnowsze postępy w leczeniu osteosarcoma umożliwiły pacjentom pełny powrót do zdrowia. Dzięki endoprotezom podstawowe funkcje kończyny dolnej – podporowa oraz możliwość chodzenia zostały zachowane. Rosnące protezy są istotne dla dzieci, ponieważ pozwalają uniknąć wymian części w związku ze wzrostem.

Ta opcja leczenia umożliwia im zachowanie samodzielności, uczestnictwa w życiu społecznym oraz lepszą kondycję zdrowia psychicznego. Najnowsze doniesienia wskazują, że pacjenci z endoprotezami przy efektywnej rehabilitacji mogą uprawiać sporty i prowadzić aktywny tryb życia.

1. Wstęp

Pierwotne nowotwory złośliwe kości występują u dzieci rzadko i stanowią duże wyzwanie diagnostyczno-terapeutyczne. U osób poniżej 20 roku życia, najczęstszymi guzami kości są kostniakomięsak (osteosarcoma) oraz mięsak Ewinga. Kostniakomięsaki według *American Cancer Society* u dzieci i młodzieży stanowią około 56% pierwotnych nowotworów kości. Najczęstszym ich umiejscowieniem, a zarazem najczęstszymi lokalizacjami późniejszej endoprotezoplastyki są: dalsza część kości udowej, odcinki proksymalne kości ramiennej i piszczeli.

2. Opis zagadnienia

Kostniakomięsak jest na ósmym miejscu najczęstszych nowotworów wieku dziecięcego. Stanowi ponad 2% wszystkich guzów u dzieci (Sadykova i in. 2020). Istnieje wiele czynników ryzyka rozwoju tego nowotworu, do najważniejszych zalicza się: wiek, płeć oraz rasa (Mirabello i in. 2009). Najbardziej narażeni są rdzenni Afrykanie płci męskiej. Średnia wieku dzieci, w której najczęściej rozpoznaje się osteosarcoma wynosi 10-14 lat. Średni wiek zapadalności w grupie pediatrycznej różni

się także między płciami. Wykrycie nowotworu przypada na okres intensywnego wzrostu, w związku z czym u dziewczynek, które dojrzewają szybciej, kostniakomięsak jest wykrywany we wcześniejszych latach niż u chłopców (Geller i Gorlick 2010).

Najczęstszą lokalizacją kostniakomięsaka jest przynasada kości długich, kolejno części dystalnej kości udowej, części proksymalnej kości piszczelowej oraz proksymalna część kości ramiennej.⁵ Jednakże należy mieć na uwadze, że kostniakomięsak może rozwinąć się w każdej lokalizacji kostnej. Do pierwszych objawów pojawiających się w przebiegu osteosarcoma zalicza się opuchliznę bliskiego stawu oraz ból zajętej lokalizacji, najczęściej opisywany jako stały i tępy. Objaw ten typowo występuje w nocy, nasila się w związku z aktywnością fizyczną. Jest to konsekwencja zaburzeń struktury kości spowodowanej rozrostem guza.

2.1 Diagnostyka

Proces diagnostyczny rozpoczyna się od zdjęcia RTG zajętej kości, wykonanego w dwóch płaszczyznach. W badaniu ocenie podlegają: lokalizacja zmiany, wielkość, obecność osteolizy lub osteosklerozy oraz charakter odczynu okostnowego, w zależności od którego, wyróżniamy postać osteosklerotyczną i osteolityczną. Postać osteosklerotyczna charakteryzuje się zagęszczeniem struktury kości bez wyraźnego odgraniczenia od tkanki zdrowej. Natomiast w osteolitycznej kość niszczona jest bezodczynowo, z przerwaniem warstwy korowej. Odczyn okostnej powoduje charakterystyczne dla kostniakomięsaka zjawisko w RTG zwane trójkątem Codmana. Inny obraz, który także może być zaobserwowany w przypadku kostniakomięsaka to tzw. kość wygryziona przez mole - prostopadłe do kości igielki lub przejaśnienia bez odczynu kostnego.

Przy podejrzeniu kostniakomięsaka niezbędne jest rozszerzenie diagnostyki o badanie MRI, które pozwala na określenie stagingu oraz umożliwia ocenę tkanek otaczających. Podstawą rozpoznania jest ocena histopatologiczna pobranego materiału. Rozpoznanie opiera się na wielkości, lokalizacji, stopnia złośliwości histologicznej oraz obecności lub braku przerzutów. Najlepiej rokującymi pacjentami są ci z lokalizacją kończynową. Najgorsze rokowanie ma osteosarcoma kręgow i kości miednicy.

2.2 Leczenie

Metody leczenia osteosarcoma nie zmieniły się w istotny sposób od wielu lat, jednak nadal prowadzone są badania nad wprowadzeniem nowych metod terapeutycznych.

Leczenie opiera się w głównie na chemioterapii oraz zabiegu operacyjnym. Najistotniejszym elementem jest chemioterapia neo- i adjuwantowa z wykorzystaniem doksorubicyny, cisplatyny, ifosfamidu oraz metotreksatu (Pogorzała i Rohde 2014). Kolejnym etapem terapii jest zabieg chirurgiczny resekcji guza wraz z częścią niezmiennych chorobowo otaczających tkanek. Po wykonanym zabiegu usunięcia guza rozważa się rekonstrukcje utraconej kości. Można do nich zaliczyć wszczepienie endoprotezy oraz przeszczepy auto- i allogeniczne kości. Obecnie nie zaleca się zabiegów okaleczających takich jak amputacje lub wyluszczenie kończyny w stawie (Rutkowski i in. 2016). Osteosarcoma jest jednym z rzadszych wskazań do amputacji kończyn, dlatego wykonuje się ją tylko w wyjątkowych przypadkach, gdy wykorzystano wszystkie dostępne metody leczenia i nie można zachować kończyny (Reed i in. 2017).

2.3 Protezy

Obecnie standardem w postępowaniu chirurgicznym jest leczenie operacyjne oszczędzające kończynę. Do metod najczęściej wykorzystywanych w leczeniu oszczędzającym należą modułarne endoprotezy onkologiczne (megaprotezy), endoprotezy rosnące stosowane u dzieci, auto- lub allopreszczepy kostne (Goryń i in. 2018).

Endoprotezoplastyka w pediatrii wykorzystywana jest głównie w przypadku konieczności resekcji fragmentu kości, wykonywanej w ramach terapii pierwotnych nowotworów złośliwych kości lub, rzadziej, przerzutów nowotworowych, zlokalizowanych w kościach kończyny górnej lub dolnej.

Endoproteza rosnąca jest to implant wykonany z tytanu, pokryty ceramiczną powłoką. Dzięki temu nie wywołuje reakcji odrzucania i znacząco minimalizuje ryzyko infekcji. Wprowadzenie tytanu jako materiału rekonstrukcyjnego oraz zastosowanie nowoczesnych modyfikacji powierzchni implantów w postaci dodatnich jonów srebra, w istotny sposób zmniejsza

ryzyko infekcji w okresie pooperacyjnym. Efektem jest coraz lepsza jakość rekonstrukcji i dłuższe funkcjonowanie leczonej kończyny. Endoprotezy pozwalają uniknąć amputacji kończyny, zastępując zaatakowaną przez nowotwór kość udową, piszczelową lub ramienną. Implant umożliwia bezinwazyjne wydłużanie operowanej kończyny o kilka milimetrów. Decyzja o zasięgu takiego zabiegu jest podejmowana indywidualnie. Procedura wydłużania jest szybka i nie wiąże się z dolegliwościami bólowymi.

Rosnąca endoproteza pozwala uniknąć reoperacji związanych z rozwojem dziecka. Bez względu na rodzaj endoprotez, o wydłużeniu decyduje chirurg lub onkolog. Decyzja jest podejmowana po wcześniejszym pomiarze długości kończyn.

Wraz z rozwojem medycyny, w ostatnich latach coraz większy nacisk kładzie się na poprawę jakości życia i funkcjonowania pacjentów, którzy przeżyli chorobę nowotworową. Warto pamiętać o fakcie, że uratowanie kończyny poprzez założenie protezy, może przynieść korzyści psychologiczne ze względu na to, że wyglądem przypomina normalną kończynę.

Biorąc pod uwagę złożoność postępowania terapeutycznego oraz rzadkie występowanie mięsaków kości (według Krajowego Rejestru Nowotworów w Polsce notuje się 60-100 nowych zachorowań na osteosarcoma), Polskie Towarzystwo Chirurgii Onkologicznej zaleca leczenie wyłącznie w ośrodkach referencyjnych lub jednostkach z dużym doświadczeniem, w których rocznie leczonych jest minimum 25 chorych z mięsakami kości. Obecnie polskie ośrodki referencyjne realizują program endoprotez, zawarty w projekcie Ministerstwa Zdrowia w ramach “Narodowego Programu Zwalczania Chorób Nowotworowych na lata 2016-2024”, dotyczący refundacji endoprotez onkologicznych poresekcyjnych dla dzieci. W latach 2006-2014 w wyniku realizacji podobnego zadania, wynikającego z “Narodowego Programu Zwalczania Chorób Nowotworowych na lata 2006-2015”, liczba zakupionych endoprotez onkologicznych dla dzieci i młodzieży do 18 roku życia, wyniosła 286.

Za kwalifikację i dobór odpowiedniej endoprotezy odpowiada wielodyscyplinarny zespół specjalistów. Według zaleceń Polskiego Towarzystwa Onkologii Klinicznej, operacja oszczędzająca nie może skracać czasu wolnego od nawrotu choroby oraz pogarszać jakości życia chorego, natomiast musi zapewniać lepsze efekty funkcjonalne niż po amputacji i protezowaniu zewnętrznym. Zachowanie dobrej sprawności kończyny definiuje się jako brak bólu, obecność czucia oraz zachowanie podstawowych funkcji czynnościowych (kończyna górna - funkcja chwytana, kończyna dolna - funkcja podporowa i zdolność chodzenia). Natomiast przeciwwskazania do operacji oszczędzającej obejmują: niezastosowanie lub brak reakcji na wstępną chemioterapię, rozległe zajęcie tkanek miękkich, naczyń i nerwów, nieprawidłowa lokalizacja biopsji otwartej, patologiczne złamanie kości (przeciwwskazanie względne) oraz brak możliwości właściwej obserwacji pacjenta po leczeniu i powikłania po wcześniejszej endoprotezoplastyce (Rutkowski i in. 2016). Wybór rodzaju rekonstrukcji zależy od wielkości i lokalizacji nowotworu, aktywności dziecka, wiedzy i doświadczenia zespołu operującego, a przede wszystkim od wieku dziecka, na podstawie którego szacuje się zakres i intensywność dalszego wzrostu.

Osiągnięcie satysfakcjonujących wyników leczenia zależy również w dużym stopniu od rehabilitacji. Stopniowo wprowadzane ćwiczenia już w trakcie chemioterapii pooperacyjnej mają na celu prewencję zaników mięśni oraz korektę ubytków w sprawności leczonej kończyny.

3. Opis Przypadku

W niniejszej pracy przeanalizowano przypadki dwóch pacjentów, szesnastoletniej dziewczyny oraz piętnastoletniego chłopca, leczonych w Uniwersyteckim Szpitalu Dziecięcym w Lublinie z powodu osteosarcoma zlokalizowanego w okolicy stawu kolanowego. U dziewczynki nowotwór rozwinął się w dystalnej części kości udowej prawej, natomiast u chłopca w okolicy przynasady bliższej kości piszczelowej lewej.

U obojga pacjentów pierwszymi niepokojącymi sygnałami były narastające, przewlekłe dolegliwości bólowe kolana trwające około 4-6 tygodni. Ból nasilał się w nocy, utrudniał prawidłowe funkcjonowanie kończyn. Wykonane badania RTG badanych okolic sugerowały wystąpienie zmiany o charakterze rozrostowym. Po poszerzeniu diagnostyki obrazowej o badanie MRI, wykonano biopsję guza z analizą histopatologiczną, której wynik potwierdził rozpoznanie osteosarcoma. Na podstawie

całości obrazu klinicznego - badań obrazowych i analizy histopatologicznej, w obu przypadkach zdiagnozowano zlokalizowaną postać osteosarcoma. Pacjenci zostali zakwalifikowani do leczenia wg Programu OSSA-PL w Klinice Hematologii, Onkologii i Transplantologii Dziecięcej w Lublinie. Terapię rozpoczęto od zastosowania chemioterapii przedoperacyjnej trwającej 10 tygodni. Następnie w Klinice Ortopedii COZL w Lublinie przeprowadzono zabieg radykalnej resekcji guza wraz z implantacją nowoczesnej, nieinwazyjnie wydłużanej endoprotezy GMRS/MRH Stryker.

Po zabiegu operacyjnym i ocenie histopatologicznej, która potwierdziła wstępne rozpoznanie, kontynuowano chemioterapię pooperacyjną. Leczenie w obu przypadkach przebiegło planowo, a tolerancja chemioterapii u pacjentów była dość dobra. Po zakończeniu terapii wykonano kontrolne obrazowe badania - TK klatki piersiowej, MRI oraz RTG operowanych kończyn, wyniki potwierdziły pełną remisję choroby nowotworowej. W trakcie chemioterapii pooperacyjnej wdrożono intensywną rehabilitację zaprotezowanych kończyn.

Po zakończonym leczeniu oboje pacjentów pozostaje pod stałą kontrolą kliniki Hematologii, Onkologii i Transplantologii Dziecięcej w Lublinie. Obecnie dziewczynka jest 3 lata, a chłopiec 13 miesięcy po zakończonym leczeniu. U żadnego z pacjentów nie rozwinęły się powikłania infekcyjne. Pacjenci odczuwają nieznaczne zmniejszenie siły mięśniowej leczonych kończyn, ograniczenia biernego i czynnego zginania w stawie skokowym oraz porażenie nerwu strzałkowego. Dodatkowo u chłopca zaobserwowano niewielki przykurcz zgięciowy kolana lewego. Pacjenci nadal regularnie uczęszczają na zabiegi rehabilitacyjne w celu przywrócenia pełnej sprawności lezonej kończyny. Pacjenci stopniowo usprawniali chód, posługując się przyrządami ortopedycznymi, obecnie chodzą samodzielnie, bez pomocy, bez potrzeby używania laski. Mimo obecnych niedoskonałości, podstawowe funkcje kończyny, takie jak chód i podpora organizmu zostały zachowane.

Zarówno chłopiec jak i dziewczynka dobrze tolerują posiadane endoprotezy, nie ukrywają swojego kalectwa przed innymi, stosunkowo dobrze funkcjonują w środowisku rówieśniczym. Z uwagi na trwającą pandemię COVID-19 oraz związaną z nią konieczność izolacji, pełna ocena przystosowania dzieci do życia w społeczeństwie, nawiązywania relacji z innymi czy aktywnego uczestnictwa w codziennych obowiązkach nie jest w pełni możliwa.

4. Przegląd literatury

Leczenie kostniakomięsaka w grupie najmłodszych pacjentów przynosi coraz lepsze rezultaty, jednak nadal wyzwaniem dla lekarzy pozostaje zapewnienie pacjentowi nie tylko wieloletniego przeżycia wolnego od zdarzeń, ale też dobrej jakości i komfortu życia. Pacjenci mierzą się z negatywnymi skutkami terapii, licznymi operacjami, ryzykiem nawrotu choroby, dlatego obecnie głównym celem jest poprawa jakości życia i zapewnienie jak najlepszej funkcjonalności kończyny po zabiegu.

Dotan i in. analizowali pacjentów poniżej 14 roku życia leczonych z powodu osteosarcoma oraz mięsaka Ewinga kończyny dolnej. Guz rozwijał się w obrębie kości udowej lub piszczelowej. Pacjentów leczono multimodalną terapią. Ubytek kostny skorygowano przy użyciu różnych typów rozszerzalnych endoprotez. Okres obserwacji wyniósł 113 miesięcy. Osiągnięto przeżycie na poziomie 55% osób, u których uzyskano dojrzałość kostną podczas obserwacji. W trakcie obserwacji zanotowano zadowalające funkcje leczonych kończyn u ponad 70% pacjentów. U pozostałych uzyskano niezadowalające efekty. Z powodu wznowy miejscowej nowotworu konieczne było przeprowadzenie 3 zabiegów amputacji. Powikłania odnotowano u prawie 60% pacjentów. Wśród najczęstszych należy wymienić: infekcję, złamania protezy, rozejście się rany, uszkodzenia nerwów kończyny dolnej oraz awarię protezy. Wszyscy pacjenci z obecnymi powikłaniami wymagali intensywnego nadzoru fizjoterapeutycznego oraz rehabilitacji (Botan i in. 2010).

Z analizy wywnioskowano, że w celu zmniejszenia liczby powikłań oraz uzyskania lepszych wyników terapeutycznych należy zminimalizować liczbę zabiegów inwazyjnych. Te efekty można otrzymać przez stosowanie nieinwazyjnie rozszerzalnych endoprotez lub rekonstrukcji biologicznej.

Tsuda i in. poddali analizie retrospektywnej 124 pacjentów, którzy w momencie diagnozy kostniakomięsaka nie zakończyli wzrostu kostnego. Chorzy zostali poddani zabiegowi wszczepiania endoprotezy rozszerzalnej i przeżyli ponad 10 lat po zabiegach chirurgicznych. Obserwacja pacjentów trwała średnio 24 lata. Autorzy zauważają, że niezależnie od lokalizacji anatomicznej

zabieg ten zapewnia bardzo dobre długoterminowe wskaźniki prawidłowego funkcjonowania kończyny, 10-letnie przeżycie bez amputacji wyniosło 93%, a 86% pacjentów osiągnęło prawidłową docelową długość kończyny. Średnia ocena funkcjonalna pacjentów w skali MSTS (Musculoskeletal Tumor Society Score) wynosiła 82%. 96% pacjentów wymagało wydłużenia implantu przynajmniej raz w życiu, a średnia liczba zabiegów wydłużania na pacjenta wynosiła 6,3, osiągając średnie wydłużenie implantu 39,55 mm (Tsuda i in. 2020). Mimo powodzenia zabiegów większość pacjentów doświadczyła powikłań oraz wymagała kilku zabiegów rewizyjnych. Najczęstsze powikłania dotyczyły tkanek miękkich (27%), głównie rozwinęła się sztywność stawów. Równie częste były aseptyczne obluźnienia protezy lub powikłania strukturalne (26%). 85% pacjentów miała dodatkowe operacje niezwiązane z zabiegami wydłużania, natomiast 11% wymagało amputacji z powodu głębokiego zakażenia ran lub wznowy miejscowej.

Innym czynnikiem, który wpływa na przeżywalność i jakość życia pacjentów z kostniakomięsakiem są nawroty miejscowe i związane z nimi amputacje oraz przerzuty do płuc – w badaniu Dotan i in. wśród 35 pacjentów objętych badaniem wystąpiły 3 nawroty miejscowe wymagające amputacji i zakończone zgonem pacjentów. U wszystkich zmarłych wykryto przerzuty w płucach. Pomimo wątpliwości co do zastosowania tego typu protez u młodszych pacjentów, Tsuda i in. wskazują, że endoprotezy rozszerzalne dają podobne wyniki u młodszych (<9 lat), jak i starszych (>9 lat) pacjentów. Liczba zabiegów wydłużania jest większa u młodszych pacjentów, natomiast powodzenie zabiegu, przeżycie wolne od zdarzeń, przeżycie bez rewizji oraz wyniki w skali MSTS są zbliżone w obu grupach wiekowych. Średnie wyniki MSTS były znacznie lepsze w przypadku nieinwazyjnych mechanizmów wydłużania i wynosiły 93% w porównaniu z 82% dla wszystkich innych mechanizmów. Wskazuje to, że choć zabieg nadal obciążony jest ryzykiem powikłań, zastosowanie endoprotez rozszerzalnych daje pacjentom wysokie szanse na przeżycie i uniknięcie amputacji kończyny, jednocześnie zapewniając wysoki poziom rozwoju funkcjonalnego kończyny i niski LLD (leg length discrepancy). Zabieg zapewnia także dobre wyniki w grupie młodszych pacjentów z potencjalnie dłuższym okresem wzrostu i wymagających większej liczby wydłużeń implantu.

Lang i in. w swojej pracy poddali analizie możliwość sprawnego funkcjonowania pacjentów po zakończonym leczeniu osteosarcoma. Poddano analizie możliwość uprawiania sportu oraz prowadzenie aktywnego trybu życia. Badania wykazały, że przebycie choroby istotnie zmniejszyło możliwość pacjentów do prowadzenia aktywnego trybu życia. Najistotniejszy spadek odnotowano w pierwszym roku po zakończonym leczeniu. Autorzy uzyskali wyniki mówiące, że odsetek pacjentów uprawiających sport zwiększa się wprost proporcjonalnie do liczby lat po zakończonym leczeniu. Ponadto stwierdzono, że prowadzenie aktywnego trybu życia przed zachorowaniem istotnie przyczynia się do szybszego powrotu do sprawności fizycznej. Wśród badanych 89% mogło wykonywać zajęcia sportowe po 5 latach od zakończonej terapii. U pacjentów nie stwierdzono żadnego wpływu sportu na możliwość wystąpienia komplikacji protetycznych oraz powikłań zdrowotnych. Do najczęstszych uprawianych dyscyplin autor zalicza kolarstwo, pływanie, narciarstwo, fitness oraz turystykę pieszą.

Choroba nowotworowa wiąże się z silnym stresem dla pacjenta, z możliwym rozwojem depresji z powodu izolacji, braku kontaktu z rówieśnikami oraz doświadczeniami związanymi z terapią. Z tego powodu aktywność fizyczna jako element rehabilitacji umożliwia odzyskanie kontroli nad chorobą, co przekłada się na lepszą samoocenę oraz pewność siebie.

Analiza Langa i in. pokazuje, że pacjenci z osteosarcoma po zakończonym leczeniu mogą uprawiać sport i prowadzić zdrowy, aktywny tryb życia. Ponadto wyniki badań wskazują na fakt, że efektywna rehabilitacja jest istotnym czynnikiem umożliwiającym odniesienie terapeutycznego sukcesu (Lang i in. 2015).

Podobne wnioski uzyskali Garcia i in. w swojej pracy na temat aspektów wpływających na wyniki leczenia osteosarcoma u nastoletnich pacjentów. Autorzy zwrócili uwagę na zdrowie emocjonalne oraz psychospołeczne u chorych. Wskazują oni na wagę tych kwestii oraz ich wpływu na motywację pacjenta do codziennej rehabilitacji oraz dążenie do przywrócenia pełnej sprawności fizycznej. Wskazano na możliwości, jakie daje rehabilitacja – powrót do życia społecznego dzięki zajęciom grupowym, nawiązanie kontaktu z rówieśnikami oraz dzielenie się doświadczeniami

związanymi z chorobą. Takie rozwiązania pozytywnie wpływają na kondycję psychiczną pacjentów. Dla pacjentów w tym wieku istotna jest także pomoc psychologów oraz psychoterapeutów, którą należy wprowadzać jak najszybciej po postawieniu diagnozy guza kości (Garcia i in. 2020).

Analizowane przypadki dzieci z kostniakomięsakiem leczonych nowoczesnymi endoprotezami kości kończyn dolnych wskazują na możliwość uzyskania dobrych wyników leczenia. Nowoczesna chirurgia z nieinwazyjnym rozszerzaniem endoprotezy umożliwia funkcjonowanie bez znaczących powikłań. Podstawowe funkcje kończyny dolnej – takie jak chód, podpora organizmu zostały zachowane. Pacjenci przy wspomaganej rehabilitacji mogą prowadzić normalny tryb życia i uzyskać dobrą jakość życia mimo zaistniałej choroby nowotworowej.

5. Wnioski

- a) Pacjenci ze zdiagnozowanymi guzami kości, pomimo uzyskania całkowitej remisji, muszą mieć świadomość ryzyka związanego z możliwymi nawrotami, komplikacjami zastosowanej terapii oraz przeszkód w powrocie do normalnego funkcjonowania sprzed choroby.
- b) Nowoczesne metody leczenia – zastosowanie nieinwazyjnie wydłużanych endoprotez umożliwiają pacjentom, którzy jeszcze nie osiągnęli pełnej dojrzałości szkieletu odzyskać sprawność fizyczną.
- c) Uzyskanie dobrej sprawności kończyn po zakończonym leczeniu przekłada się na kondycję psychiczną związaną z funkcjonowaniem w życiu społecznym – niezwykle istotnym w tej grupie wiekowej, akceptacją wśród rówieśników, a także w przyszłości wyzwaniem życia dorosłego jak znalezienie pracy czy założenie rodziny.
- d) Całość uzyskanego wyniku leczenia odzwierciedla jakość życia pacjentów po przebyciu osteosarcoma.

6. Literatura

- Sadykova LR, Ntekim AI, Muiyangwa-Semenova, et al. (2020) Epidemiology and Risk Factors of Osteosarcoma. *Cancer Invest.*, 38(5): 259-269.
- Mirabello L, Troisi RJ, Savage SA. (2009) International osteosarcoma incidence patterns in children and adolescents, middle ages and elderly persons. *International journal of cancer* 125(1): 229-34.
- Geller DS, Gorlick R (2010) Osteosarcoma: a review of diagnosis, management, and treatment strategies. *Clinical Advances Hematology Oncology* 8(2): 705-18.
- Taran SJ, Taran R, Malipatil NB. (2017) Pediatric Osteosarcoma: An Updated Review. *Indian J Med Paediatr Oncology* 38(1): 33-43.
- Rutkowski P, Mazurkiewicz T, Kotrych D, et al. (2016) Recommendations for diagnostics and therapy of patients with primary malignant bone tumors, *Chir. Narządów Ruchu Ortop. Pol.* 81(5): 183-194.
- Reed DR., Hayashi M, Wagner L, et al. (2017) Treatment pathway of bone sarcoma in children, adolescents, and young adults. *Cancer* 123(6): 2206-2218.
- Goryń T, Szostakowski B, Pieńkowski A (2018) Advances in bone reconstructions after sarcoma resection. *Oncol Clin Pract.* 14.
- Załącznik do uchwały nr 28 Rady Ministrów z dnia 3 listopada 2015r. Program wieloletni na lata 2016-2024 "Narodowy Program Zwalczenia Chorób Nowotworowych".
- Rutkowski P, Mazurkiewicz T, Kotrych D i in. (2016) Zalecenia dotyczące postępowania diagnostyczno-terapeutycznego u chorych na pierwotne nowotwory złośliwe kości. *Biuletyn Polskiego Towarzystwa Onkologicznego* 1(3): 284–297.
- Dotan A, Dadia S, Bickels J, et al. (2010) Expandable endoprosthesis for limb-sparing surgery in children: long-term results. *Journal of children's orthopaedics*, 4(5): 391-400.
- Tsuda, Yusuke, Tsoi, Kim, Stevenson, Jonathan D, et al. (2020) Extendable Endoprostheses in Skeletally Immature Patients. *The Journal of Bone and Joint Surgery*: 102(2): 151-162.
- Lang, NW, Hobusch GM, Funovics PT, et al. (2015) What Sports Activity Levels Are Achieved in Patients With Modular Tumor Endoprostheses of Osteosarcoma About the Knee? *Clin Orthop Relat Res* 473(1): 847–854.

Garcia MB, Ness KK, Schadler KL (2020) Exercise and Physical Activity in Patients with Osteosarcoma and Survivors. *Adv Exp Med Biol* 1257(1): 193-207.

10. Nowe i obiecujące możliwości terapeutyczne pierwotnego chłoniaka skórniego T-komórkowego

New and promising therapeutic options for primary cutaneous T-cell lymphoma

Marcela Maksymowicz, Natalia Baran

Studenckie Koło Naukowe przy Katedrze i Klinice Endokrynologii, Uniwersytet Medyczny w Lublinie

Marcela Maksymowicz: marcela.maksymowicz@gmail.com

Słowa kluczowe: ziarniniak grzybiasty, zespół Sézary'ego, brentuksymab vedotin, mogamulizumab, Staphylococcus aureus

Streszczenie

Chłoniaki skórne T-komórkowe są heterogenną grupą chorób limfoproliferacyjnych charakteryzujących się gromadzeniem złośliwych limfocytów T w skórze. Ziarniniak grzybiasty jest najczęściej występującym podtypem klinicznym. Ograniczenie procesu nowotworowego do skóry sprawia, że pacjenci z rozpoznaniem ziarniniakiem grzybiastym mają dobre rokowanie i stosunkowo rzadko dochodzi u nich do progresji nowotworu. Chociaż zapadalność na zespół Sézary'ego jest znacznie niższa, ten wariant kliniczny wyróżnia obecność komórek nowotworowych we krwi, co skutkuje złym rokowaniem i krótkim 5-letnim czasem przeżycia. Żadna spośród stosowanych metod leczenia, oprócz allogenicznego przeszczepu szpiku, nie pozwala na całkowite wyleczenie, dlatego proces terapeutyczny skupia się na zahamowaniu dalszego rozwoju choroby, łagodzeniu uciążliwych objawów takich jak świąd i polepszeniu jakości życia pacjentów. W początkowych stadiach terapia skupia się na leczeniu miejscowym z zastosowaniem sterydów, retinoidów i fototerapii. W stadiach zaawansowanych metody leczenia są ograniczone. Metotreksat wraz z beksarotenem, pomimo tego, że są najczęściej stosowanymi terapiami systemowymi, cechują się krótkotrwałym efektem terapeutycznym, dlatego istotne stało się poszukiwanie nowych skutecznych leków, które wywoływałyby lepszą odpowiedź na leczenie. Brentuksymab vedotin i mogamulizumab są nowymi lekami, które dają szansę pacjentom na dłuższy czas przeżycia bez progresji i lepszą jakość życia pomimo zaawansowanego stadium choroby, co sprawia, że stały się ważną opcją leczenia u chorych z chłoniakiem skórny.

1. Wstęp

Pierwotny chłoniak skórny z komórek T jest nowotworem zaliczonym do grupy chłoniaków niezłośliwych, charakteryzującym się klonalną proliferacją złośliwych limfocytów T CD4+ zlokalizowanych w skórze (Willemze i in. 2005). Etiopatogeneza do tej pory jest nie do końca poznana, ale podejrzewa się, że istotną rolę może odgrywać rozregulowanie niektórych genów oraz szlaków sygnałowych. Sugeruje się, że pewne allele HLA klasy II mogą być związane z rozwojem CTCL (Jackow i in. 1997). Za potencjalne promotory chłoniaka skórniego uważano liczne czynniki infekcyjne, w tym Staphylococcus aureus, Chlamydia pneumoniae, ludzki wirus limfotropowy typu 1 (HTLV-1), wirus Epsteina-Barr i wiele innych. Jednak przeprowadzone badania nad patogenezą przyniosły niespójne wyniki bądź nie wykazały żadnego związku z czynnikami chorobotwórczymi. Chłoniak skórny jest chorobą rzadko występującą i trudną w diagnostyce ze względu na podobieństwo objawów do innych znacznie częściej występujących chorób skóry takich jak atopowe zapalenie skóry czy łuszczyca. Trudności diagnostyczne mogą prowadzić do opóźnienia rozpoznania nawet o kilka lat (Jawed i in. 2014). Zapadalność na ten typ nowotworu jest niska (0,5-0,7 przypadków na 100 tys. mieszkańców), a w Polsce jest około 2000 osób z postawionym rozpoznaniem chłoniaka skórniego T-komórkowego (Sokołowska-Wojdyło 2020). Ziarniniak grzybiasty (MF), pierwotnie skórny chłoniak anaplastyczny z dużych komórek CD30+ (pcALCL) i postać białaczkowa – zespół Sézary'ego (SS) stanowią łącznie około 80–85% wszystkich chłoniaków skóry z komórek T (Alpdogan i in. 2019). Ziarniniak grzybiasty jest najczęściej występującym podtypem, stanowiącym 60% wszystkich przypadków tego nowotworu. Większości pacjentów

z ziarniniakiem grzybiastym prezentuje zmiany w postaci plam i blaszek, które są ograniczone do skóry. Pacjenci w początkowym stadium mają bardzo dobre rokowanie, a ich przewidywana długość życia nie różni się od populacji ogólnej. Do progresji choroby dochodzi rzadko, ale wyższe stadia zaawansowania wiążą się z gorszym rokowaniem i znacznym pogorszeniem jakości życia. Zespół Sézary'ego występuje znacznie rzadziej niż ziarniniak grzybiasty, charakteryzuje się obecnością komórek białaczkowych w krwi obwodowej, uogólnioną limfadenopatią oraz erythrodermią. Niestety rokowanie w tym podtypie chłoniaka skórno jest złe, a mediana przeżycia chorych wynosi 2-4 lata (Willemze i in. 2005).

2. Opis zagadnienia

Istotą terapii chłoniaków skórnych z komórek T jest zahamowanie procesu nowotworowego we wczesnym stadium oraz poprawa jakości życia chorych. Ze względu na wysoki odsetek nawrotów cechujący obecnie stosowane metody terapeutyczne, szczególnie w zaawansowanych stadiach, konieczne jest poszukiwanie nowych linii leczenia. Przeszczepienie allogenicznym komórek macierzystych, pomimo tego, że jest jedyną metodą dającą szansę na wyleczenie, jest terapią wyjątkowo rzadko stosowaną ze względu na bardzo wysokie ryzyko poważnych powikłań, w tym zgonu. Dostępnych jest wiele metod leczenia i chociaż u większości pacjentów mogą one wywołać remisję, żadne z nich, poza allogenicznym przeszczepem szpiku, nie powoduje całkowitego wyleczenia. Zwykle terapię ziarniniaka grzybiastego w początkowych stadiach zaawansowania rozpoczyna się od stosowania miejscowych glikokortykosteroidów oraz retinoidów. Terapia wyłącznie ukierunkowana na skórę we wczesnym stadium choroby jest zwykle skuteczna i pozwala na złagodzenie objawów towarzyszących chorobie. Dobre efekty terapeutyczne u tych chorych przynosi również fototerapia promieniowaniem ultrafioletowym po zastosowaniu psoralenów. W zaawansowanej chorobie metody leczenia są ograniczone. Opcje leczenia systemowego obejmują najczęściej wykorzystywany metotreksat lub rzadziej stosowany interferon alfa. Przez długi czas niepowodzenie jednej terapii systemowej pozwalało na zastosowanie ostatniej linii leczenia jaką był beksaroten (Kamijo i Miyagaki 2021). W przeciwieństwie do innych chłoniaków, w przypadku skórnych rozrostów limfoproliferacyjnych chemioterapia jest rzadko stosowana, ponieważ ryzyko ciężkich powikłań jest w większości przypadków wyższe niż szansa na uzyskanie długotrwałej odpowiedzi terapeutycznej. Czas przeżycia bez progresji trwa średnio tylko 3-6 miesięcy, a sama chemioterapia wiąże się z licznymi powikłaniami, często śmiertelnymi (Alpdogan i in. 2019).

Pacjenci z nawrotowym lub opornym na leczenie chłoniakiem skórny z komórek T, szczególnie w zaawansowanych stadiach, mają złe rokowanie i znacznie obniżoną jakość życia. Obecnie dostępne metody terapii mają ograniczone zastosowanie i niską efektywność w zaawansowanych stadiach tego nowotworu oraz charakteryzują się wysokim odsetkiem nawrotów. Sprawia to, że istnieje ciągła potrzeba poszukiwania nowych, skutecznych opcji terapeutycznych.

3. Przegląd literatury

3.1 Brentuksymab vedotin (BV)

Brentuksymab vedotin jest substancją złożoną ze sprzężonego przeciwciała monoklonalnego przeciwko CD30 z lekiem cytostatycznym – monometylaurystatyną E (MMAE). Koniugat przeciwciało-lek jest selektywnie dostarczany do komórek wykazujących ekspresję CD30. Wewnątrzkomórkowo związek przeciwmiotyczny uwolniony z koniugatu rozrywa sieć mikrotubul będących niezbędnym elementem wrzeciona kariokinetycznego. Zatrzymanie mitozy na etapie G2/M uniemożliwia dalsze podziały komórkowe. Opisany mechanizm prowadzi do apoptozy komórek nowotworowych z obecnością antygeny CD30+ na ich powierzchni (van de Donk i Dhimolea 2012).

Liczne nowotwory, w szczególności chłoniak Hodgkina (HL) oraz układowy chłoniak anaplastyczny z dużych komórek (sALCL) wykazują ekspresję CD30+. Niektóre warianty kliniczne pierwotnego chłoniaka skórno T-komórkowego również charakteryzują się powyższą cechą, najczęściej pierwotny skórny chłoniak anaplastyczny z dużych komórek (pcATCL) oraz ziarniniak grzybiasty (MF), a rzadziej zespół Sézary'ego (SS) i lymphomatoid papulosis (LyP). Obecnie w wymienionych nowotworach brentuksymab vedotin stanowi jedną z opcji leczenia systemowego,

lecz początkowo był stosowany jedynie w nawracającym chłoniaku Hodgkina oraz chłoniaku anaplastycznym z dużych komórek. Korzyści terapeutyczne obserwowane w tej grupie chorych spowodowały, że brentuksymab vedotin został przetestowany również w innych chłoniakach nieziarniczych, w tym w chłoniakach skórnych (Younes i in. 2010; van de Donk i Dhimolea, 2012). Nowy lek pod postacią koniugatu został zaaprobowany w grudniu 2017 roku przez Europejską Agencję Leków (EMA) do leczenia chłoniaków skórnych CD30+. Podstawą do wprowadzenia brentuksymabu vedotin były wyniki badania klinicznego ALCANZA, w którym wykazano bezpieczeństwo nowej opcji terapeutycznej, a ponadto jej wyższą skuteczność w porównaniu z terapią beksarotenenem lub metotreksatem – najczęściej do tej pory stosowanym leczeniem systemowym. Wśród chorych leczonych brentuksymabem vedotin, 56% uzyskało długotrwałą odpowiedź utrzymującą się nie mniej niż 4 miesiące, w grupa kontrolnej stosującej metotreksat bądź beksaroten odsetek chorych z obiektywną odpowiedzią na leczenie wyniósł zaledwie 12,5%. Co istotne, niezależnie od stadium zaawansowania choroby pacjenci z grupy badawczej odpowiadali na zastosowane leczenie, natomiast w grupie kontrolnej żaden z pacjentów w stadium od IIIA nie zareagował na metotreksat i beksaroten. Powyższe dane potwierdzają skuteczność leczenia przeciwciałem anti-CD30. Lek okazał się również bezpieczny, a najczęściej występującym, obserwowanym u znacznego odsetka pacjentów działaniem niepożądanym terapii była neuropatia obwodowa. Powikłanie to u większości badanych było odwracalne po dobraniu odpowiedniej dawki leku, bądź zakończeniu leczenia (Prince i in. 2017).

Przewlekły charakter choroby oraz obecność uciążliwych objawów takich jak ból czy uporczywy świąd ma znaczący wpływ na zdrowie psychiczne i fizyczne chorych na chłoniaka skórny T-komórkowy. Badanie ALCENZA potwierdza, że terapia brentuksymabem vedotin zmniejsza nasilenie objawów skórnych zgłaszanych przez pacjentów, co pozwala na poprawę jakości życia chorych.

Biorąc pod uwagę wyniki najnowszych badań, sugeruje się, że w zaawansowanym procesie nowotworowym, począwszy od stadium IIB do IVB, leczenie brentuksymabem vedotin powinno być preferowaną metodą leczenia ze względu na jego wyższą skuteczność w stosunku do terapii beksarotenenem lub metotreksatem. We wczesnych stadiach IA–IIA terapia nowym lekiem powinna być rozważana dopiero po niepowodzeniu terapii miejscowej, fototerapii oraz dotychczas stosowanych leków w terapii systemowej. Potwierdzenie ekspresji antygenu CD30 na złośliwych limfocytach za pomocą metod immunohistochemicznych oraz wcześniejsze poddanie pacjenta co najmniej jednej terapii systemowej zakończonej niepowodzeniem są to kryteria niezbędne do zastosowania brentuksymabu vedotin (Sokołowska-Wojdyło i in. 2018).

Obecnie brentuksymab vedotin stanowi ważną opcję leczenia pacjentów z CD30-dodatnim chłoniakiem skórny T-komórkowy, która pozwala na wydłużenie przeżycia bez progresji i ograniczenie nasilenia objawów towarzyszących chorobie.

3.2 Mogamulizumab

Mogamulizumab to przeciwciało monoklonalne skierowane przeciwko receptorowi chemokiny CC typu 4 (CCR4), biorącym udział w migracji limfocytów T, indukując zależną od przeciwciała cytotoksyczność komórkową (ADCC) (Moore i in. 2020). Dzięki defukozylacji regionu Fc cytotoksyczność komórkowa jest silniejsza w porównaniu z innymi przeciwciałami monoklonalnymi. Cel działania leku – CCR4 ulega ekspresji na komórkach nowotworowych większości T-komórkowych chłoniaków skórnych, co przyczynia się do zastosowania mogamulizumabu w terapii ich nawrotowych lub opornych postaci. Aktualnie, lek ten jest zatwierdzony do leczenia dorosłych pacjentów z nawracającym lub opornym na leczenie ziarniniakiem grzybiastym (MF) lub zespołem Sézary'ego (SS), którzy otrzymali co najmniej 1 linię leczenia (Ollila i in. 2019).

W randomizowanym badaniu III fazy mogamulizumab podawany dożylnie w dawce 1 mg/kg w leczeniu CTCL skutkował skutecznością, potwierdzoną wyższym odsetkiem obiektywnych odpowiedzi (ORR = 28%) w porównaniu z worinostatatem (5%). Również czas wolny od progresji (PFS) był dłuższy dla mogamulizumabu – mediana 7,7 miesiąca w porównaniu z 3,1 miesiąca w przypadku worinostatu.

Najczęstsze toksyczne działania mogamulizumabu w badaniach klinicznych obejmowały reakcje związane z infuzją (IRR), zwykle łagodne i występujące w większości w trakcie pierwszej infuzji. Jednak możliwe jest zapobieganie ich rozwojowi lub zmniejszanie ich nasilenia poprzez stosowanie paracetamolu i difenhydraminy. Inne częste powikłania to cytopenie, wysypka, zmęczenie i biegunka. Ze względu na cel działania leku, limfopenia stanowiła najczęstszą hematologiczną toksyczność terapii. Niepożądane działania występujące na skórze w postaci zespołu Stevensa-Johnsona czy toksycznej nekrolizy naskórka stanowią zagrożenie życia, dlatego istotne jest jak najszybsze rozpoznanie stopnia toksyczności i leczenia. Niebezpiecznymi, potencjalnie śmiertelnymi niepożądanymi działaniami mogą być też posocznica i zapalenie wielomięśniowe. Ponadto, mogamulizumab zwiększa ryzyko wystąpienia choroby przeszczep przeciw gospodarzowi (GVHD) u pacjentów poddających się allo-HSCT, dlatego okres pomiędzy stosowaniem mogamulizumabu i przeprowadzania allo-HSCT powinien wynosić więcej niż 50 dni.

3.3 Inhibitory immunologicznych punktów kontroli (ICIs)

Zastosowanie inhibitorów immunologicznych punktów kontroli (ICIs), takich jak PD-1, PD-L1 czy CTLA-4, stanowiło przełom w terapii czerniaka czy niedrobnokomórkowego raka płuca. Również komórki chłoniaków mogą cechować się obecnością tych cząsteczek na swojej powierzchni, stanowiąc cel immunoterapii. Khodadoust i in. wykazali, iż blokada szlaku PD-1/PD-L1 z użyciem pembrolizumabu w terapii nawrotowego ziarniniaka grzybiastego i zespołu Sezary'ego skutkuje osiągnięciem odsetka obiektywnej odpowiedzi na równym 38%, oraz dwuletnim przeżyciem wolnym od progresji (PFS) wynoszącym 69% (Elsayad i in. 2020). Toksyczne działania ujawniały się w postaci skórnych reakcji o podłożu immunologicznym. Natomiast zastosowanie niwolumabu – przeciwciała anti-PD-1 w leczeniu MF skutkowało odsetkiem obiektywnych odpowiedzi na leczenie wynoszącym 15% oraz czasem przeżycia wolnym od progresji równym 2,5 miesiąca. Działania niepożądane były w większości łagodne – w stopniu 1-2. Najczęściej występowały jako zmęczenie, zapalenie płuc oraz hematologiczne powikłania w postaci niedokrwistości i leukopenii. Skuteczność ICIs wykazano nie tylko w monoterapii, ale i w skojarzeniu z napromienianiem całego ciała szybkimi elektronami (TSEB, ang. total skin electron beam therapy). Uważa się, że radioterapia i adiuwantowa terapia z wykorzystaniem przeciwciał PD-(L)1 mogą skutecznie powodować odpowiedź przeciwnowotworową układu immunologicznego.

3.4 Antybiotykoterapia

Infekcje bakteryjne stanowią istotny problem u pacjentów z chłoniakami skórnymi. Związane jest to z zajęciem skóry przez proces nowotworowy, co uszkadza barierę skórną, a ponadto z osłabioną odpornością chorych na chłoniaka skórny z komórek T. Co szczególnie ważne, główną przyczyną śmierci wśród chorych na chłoniaki skórne nie jest nowotwór per se, ale powikłania infekcyjne. Jednym z głównych czynników etiologicznych zakażeń skórnych oraz sepsy jest *Staphylococcus aureus* (Blaizot i in. 2018). Kolonizacja tą gram dodatnią bakterią jest powszechna wśród pacjentów z chłoniakami skórnymi T-komórkowymi. Jackow i in. stwierdzili dodatnie posiewy gronkowców ze skóry lub krwi u większości pacjentów z MF i SS (Jackow i in. 1997). Ponadto od dawna podejrzewano, że infekcja *Staphylococcus aureus* jest czynnikiem wyzwalającym progresję chłoniaków skórnych z komórek T. Enterotoksyny gronkowcowe, będące superantygenami, wywołują przewlekłą stymulację antygenową, która powoduje klonalną proliferację złośliwych komórek T (Tokura i in. 1992). Woetmann i in. wykazali, że superantygeny nie działają bezpośrednio na złośliwe limfocyty, ale oddziałują na łagodne limfocyty T i poprzez tzw. cross-talk między populacjami łagodnymi i złośliwymi pobudzają proliferację komórek nowotworowych (Woetmann i in. 2007). W szczególności działanie to wykazuje enterotoksyna typu A (SEA). Pobudzone przez antygeny bakteryjne komórki niezłośliwe uwalniają duże ilości cytokin, w tym IL-2. Doprowadza to do aktywacji onkogennej sygnalizacji STAT3 w złośliwych limfocytach, czego następstwem jest uwalnianie przez komórki nowotworowe licznych cytokin w tym IL-10 i IL-17. Sugeruje się, że wysoki poziom IL-10 jest związany ze zwiększoną aktywnością oraz progresją choroby, a także opornością na terapię. Rola IL-17 w chłoniaku skórnym nie została do końca zbadana, ale jej wysokie miano koreluje ze stopniem zaawansowania nowotworu (Krejsgaard i in. 2013; Krejsgaard i in. 2014).

M. Lindahl i in. badali wpływ podaży antybiotyków na aktywność choroby oraz na komórki nowotworowe wśród 8 pacjentów z zaawansowanym chłoniakiem skórnym T-komórkowym. U pacjentów nie występowały objawy aktywnej infekcji *S. aureus*, ale wszyscy byli skolonizowani szczepami gronkowca złocistego produkującego enterotoksynę. U wszystkich pacjentów po 2 miesiącach leczenia zaobserwowano wyraźną poprawę kliniczną choroby, co zostało potwierdzone znacznym spadkiem współczynnika mSWAT, służącym do ilościowej oceny powierzchni skóry zajętej przez nowotwór. Ponadto, 7 z 8 pacjentów podawało znaczące zmniejszenie objawów subiektywnych, takich jak świąd oraz ból. U wszystkich chorych zostały wykonane biopsje skóry zmienionej chorobowo na początku i po zakończonej antybiotykoterapii. W celu oceny aktywności choroby in situ wykonano badanie immunohistochemiczne pobranych wycinków, które wykazało wyraźne zmniejszenie wskaźnika proliferacji Ki-67 oraz aktywności STAT3 i IL2RA, których wysoka ekspresja jest związana z wyższą aktywnością choroby. Ponadto, terapia antybiotykami zahamowała proliferację złośliwego klonu limfocytów T w uszkodzonej skórze w porównaniu do liczby limfocytów nowotworowych przed antybiotykoterapią. Odsetek złośliwych limfocytów T in situ znacznie spadł, co prawdopodobnie wskazuje, że eradykacja *S. aureus* jest odpowiedzialna za obserwowany spadek aktywności choroby (Lindahl i in. 2019).

Biorąc pod uwagę liczne dane literaturowe, które wykazały związek między zakażeniem *S. aureus*, a ciężkością przebiegu chłoniaka oraz spadek aktywności choroby po zastosowanej antybiotykoterapii, należy rozważyć wprowadzenie antybiotyków, w szczególności u pacjentów skolonizowanych bądź z aktywną infekcją gronkowcową, jako leczenie dodatkowe zaawansowanego chłoniaka skóry T-komórkowego.

4. Podsumowanie

Chociaż u wielu pacjentów z wczesną postacią CTCL choroba ma charakter wolno postępujący, a oczekiwana długość życia jest zbliżona do populacji, rokowanie u pacjentów z zaawansowanymi stadiami CTCL nie jest pomyślne. Dotychczas stosowane terapie systemowe rzadko zapewniały trwałe odpowiedzi. Nowe leki, takie jak brentuksymab vedotin czy mogamalizumab, stanowią nowe opcje terapeutyczne, które mogą dać szansę chorym na dłuższy czas przeżycia bez progresji, lepszą odpowiedź na leczenie i poprawę jakości życia. Zastosowanie antybiotykoterapii nie jest aktualnie zawarte w wytycznych leczenia chłoniaków skórnych, dlatego wprowadzanie takiej dodatkowej formy leczenia powinno być rozważone w sposób indywidualny, w szczególności u pacjentów w zaawansowanym stadium w fazie erythrodermii, natomiast istnieje potrzeba przeprowadzenia większej ilości badań w tym kierunku.

5. Literatura

- Alpdogan O, Kartan S, Johnson W et al. (2019) Systemic therapy of cutaneous T-cell lymphoma (CTCL). *Chin Clin Oncol* 8(1): 10.
- Blaizot R, Ouattara E, Fauconneau A et al. (2018) Infectious events and associated risk factors in mycosis fungoides/Sézary syndrome: a retrospective cohort study. *Br J Dermatol* 179(6): 1322-1328.
- Elsayad K, Stadler R, Steinbrink K et al. (2020) Combined total skin radiotherapy and immune checkpoint inhibitors: A promising potential treatment for mycosis fungoides and Sézary syndrome. *J Dtsch Dermatol Ges* 18(3): 193-197.
- Jackow CM, Cather JC, Hearne V et al. (1997) Association of erythrodermic cutaneous T-cell lymphoma, superantigen-positive *Staphylococcus aureus*, and oligoclonal T-cell receptor V beta gene expansion. *Blood* 89(1): 32-40.
- Jawed SI, Myskowski PL, Horwitz S et al. (2014) Primary cutaneous T-cell lymphoma (mycosis fungoides and Sézary syndrome): part I. Diagnosis: clinical and histopathologic features and new molecular and biologic markers. *J Am Acad Dermatol* 70(2): 205.e1-16.
- Kamijo H, Miyagaki T. Mycosis Fungoides and Sézary Syndrome: Updates and Review of Current Therapy. *Curr Treat Options Oncol*. 2021 Jan 7;22(2): 10.

- Krejsgaard T, Litvinov IV, Wang Y, et al. (2013) Elucidating the role of interleukin-17F in cutaneous T-cell lymphoma. *Blood*. 122(6): 943-950.
- Krejsgaard T, Willerslev-Olsen A, Lindahl LM et al. (2014) Staphylococcal enterotoxins stimulate lymphoma-associated immune dysregulation. *Blood* 124(5): 761-770.
- Lindahl LM, Willerslev-Olsen A, Gjerdrum LMR et al. (2019) Antibiotics inhibit tumor and disease activity in cutaneous T-cell lymphoma. *Blood* 134(13): 1072-1083.
- Moore DC, Elmes JB, Shibu PA et al. (2020) Mogamulizumab: An Anti-CC Chemokine Receptor 4 Antibody for T-Cell Lymphomas. *Annals of Pharmacotherapy* 54(4): 371-379.
- Ollila TA, Sahin I, Olszewski AJ. (2019) Mogamulizumab: a new tool for management of cutaneous T-cell lymphoma. *Onco Targets Ther.* 12: 1085-1094.
- Prince HM, Kim YH, Horwitz SM et al. (2017) ALCANZA study group. Brentuximab vedotin or physician's choice in CD30-positive cutaneous T-cell lymphoma (ALCANZA): an international, open-label, randomised, phase 3, multicentre trial. *Lancet* 390(10094): 555-566.
- Sokołowska-Wojdyło Małgorzata, Jan Walewski, Wiesław W. Jędrzejczak i in. (2018) Stanowisko polskich ekspertów dotyczące zastosowania leku brentuksymab vedotin w leczeniu chorych na pierwotne chłoniaki skóry CD30+ *Hematologia* 2018, tom 9, nr 2, 83–89.
- Sokołowska-Wojdyło Małgorzata. (2020) Pierwotne chłoniaki skóry. *Onkologia w Praktyce Klinicznej. Edukacja* vol. 6, nr supl. A, 467-492.
- Tokura Y, Heald PW, Yan SL et al. (1992) Stimulation of cutaneous T-cell lymphoma cells with superantigenic staphylococcal toxins. *J Invest Dermatol* 98(1): 33-37
- van de Donk NW, Dhimolea E. (2012) Brentuximab vedotin. *MAbs* 4(4): 458-65.
- Willemze R, Jaffe ES, Burg G et al. (2005) WHO-EORTC classification for cutaneous lymphomas. *Blood* 105(10): 3768-3785.
- Woetmann A, Lovato P, Eriksen KW et al. (2007) Nonmalignant T cells stimulate growth of T-cell lymphoma cells in the presence of bacterial toxins *Blood*. 109(8):3 325-3332.
- Younes A, Bartlett NL, Leonard JP et al. (2010) Brentuximab vedotin (SGN-35) for relapsed CD30-positive lymphomas *N Engl J Med*. 363(19): 1812-21.

11. Cząsteczki mikroRNA w chłoniaku skórnym T-komórkowym

MicroRNAs in cutaneous T-cell lymphoma

Miśkiewicz Joanna^(1,2), Gola Joanna⁽²⁾

⁽¹⁾ Szkoła Doktorska, Śląski Uniwersytet Medyczny w Katowicach

⁽²⁾ Zakład Biologii Molekularnej Katedry Biologii Molekularnej, Wydział Nauk Farmaceutycznych w Sosnowcu, Śląski Uniwersytet Medyczny w Katowicach

Opiekun naukowy: dr hab. n. med. Joanna Gola, prof. SUM

Miśkiewicz Joanna: d201010@365.sum.edu.pl

Słowa kluczowe: miRNA, CTCL, chłoniaki nieziarnicze, biomarkery,

Streszczenie

Chłoniaki skórne T-komórkowe (CTCL, ang. *cutaneous T cell lymphoma*) to grupa chłoniaków nieziarniczych charakteryzujących się klonalną proliferacją limfocytów T. CTCL są zróżnicowane pod względem histologicznym, immunologicznym, klinicznym oraz rokowniczym, przy czym najczęstszymi rodzajami CTCL są: zespół Sezary'ego (SS, ang. *Sezary syndrome*) oraz ziarniak grzybiasty (MF, ang. *Mycosis fungoides*). Pomimo wieloletnich badań etiopatogeneza CTCL wciąż pozostaje niesprecyzowana. Ponadto, we wczesnych stadiach schorzenia trudność stanowią: dokładna diagnostyka, sprecyzowanie terapii, monitorowanie jej postępu oraz określenie ryzyka progresji choroby. W związku z tym szczególną uwagę skierowano ku małym, niekodującym cząsteczkom mikroRNA regulującym potranskrypcyjną ekspresję genów docelowych, odgrywających ważną rolę w procesach komórkowych. Deregulacja ekspresji miRNA może prowadzić do zaburzeń szeregu ważnych procesów takich jak: apoptoza, podziały i różnicowanie, onkogeneza oraz angiogeneza. Wieloletnie badania udowodniły deregulację wielu cząsteczek miRNA w CTCL w tym, m.in. miR-155, miR-200c, miR-203, miR-205, miR-223, miR-342, czy miR-338.

Okazuje się, iż określone cząsteczki miRNA mogą stanowić użyteczne biomarkery diagnostyczne, różnicujące czy prognostyczne. Ponadto umożliwiają klasyfikację pacjentów do grup wysokiego bądź niskiego ryzyka progresji. Poznanie mechanizmów molekularnych pozwala na dokładne poznanie patogenezy schorzenia a tym samym umożliwia spersonalizowanie terapii, monitorowanie jej postępów, a także mogą stanowić ważną informację w odniesieniu do oporności na zastosowane leczenie.

1. Chłoniak skórnym T-komórkowy

Chłoniaki skórne T-komórkowe (CTCL, ang. *cutaneous T cell lymphoma*) to heterogenna grupa chłoniaków nieziarniczych, charakteryzujących się obecnością naciekających skórę monoklonalnych limfocytów T. CTCL charakteryzuje się wysokim zróżnicowaniem klinicznym, immunotypowym, histologicznym oraz rokowniczym (Phyo i in. 2020; Peterson i in. 2019). Z uwagi na znaczące zróżnicowanie opracowano system klasyfikacji Światowej Organizacji Zdrowia (WHO, ang. *World Health Organization*) oraz Europejskiej Organizacji na rzecz Badań i Leczenia Raka (EORTC, ang. *European Organisation for Research and Treatment of Cancer*) (Willemze i in. 2019). Klasyfikację CTCL przedstawiono w *Tab.1*.

Przedstawiona klasyfikacja umożliwia skorelowanie cech immunofenotypowych, genetycznych i histologicznych z obrazem klinicznym (Peterson i in. 2019). Jednakże istotne zróżnicowanie wspomnianych cech CTCL może stanowczo utrudniać i opóźniać diagnostykę (Peterson i in. 2019).

Postępowanie diagnostyczne zostało sprecyzowane przez grupę ds. chłoniaka skórnego EORTC, Międzynarodowe Towarzystwo Chłoniaków Skórnych (ISCL, ang. *International Society for Cutaneous*) oraz *National Comprehensive Cancer Network* (NCCN). Rozpoznanie CTCL powinno opierać się na klinicznym stwierdzeniu charakterystycznych zmian skórnych. Kolejne etapy diagnostyki opierają się na ocenie materiału biopsyjnego, analizie immunofenotypowania, a także

analizie dysregulacji genu TCR (ang. *T-cell receptor*). Ponadto, zaleca się przeprowadzenie badań laboratoryjnych obejmujących: morfologię, profil metaboliczny, oznaczenie dehydrogenazy mleczanowej oraz badanie metodą cytometrii przepływową (Peterson i in. 2019; Benjamin Chase i in. 2015). W postępowaniu diagnostycznym wykorzystuje się również tomografię komputerową z kontrastem oraz rezonans magnetyczny, umożliwiające ocenę zajęcia węzłów chłonnych oraz zajęcia ogólnoustrojowego (Peterson i in. 2019).

Tab. 1. Klasyfikacja WHO-EORTS chłoniaków skórnych T-komórkowych (Willemze i in. 2019).

CHŁONIAKI SKÓRNE T-KOMÓRKOWE
<p>Ziarniak grzybiasty (MF, ang. <i>mycosis fungoides</i>)</p> <ul style="list-style-type: none"> - MF odmiana folikulotropowa (ang. <i>Folliculotropic MF</i>) - siatkowica pagetoidalna (ang. <i>Pagetoid reticulosis</i>) - MF typu skóry obwisłej i ziarniniakowej (ang. <i>Granulomatous slack skin</i>)
<p>Zespół Sezary’ego (SS, ang. <i>Sezary syndrome</i>)</p>
<p>Białaczka/chłoniak z komórek T dorosłych (ang. <i>Adult T-cell leukemia/lymphoma</i>)</p>
<p>Skórne pierwotne choroby limfoproliferacyjne z komórek T CD30+ (ang. <i>Primary cutaneous CD30+ lymphoproliferative disorders</i>)</p> <ul style="list-style-type: none"> - C-ALCL - pierwotny skórny chłoniak anaplastyczny z dużych komórek (ang. <i>cutaneous anaplastic large cell lymphoma</i>) - LyP – (ang. <i>lymphomatoid papulosis</i>)
<p>Chłoniak z komórek T tkanki podskórnej typu zapalenia tkanki podskórnej (ang. <i>Subcutaneous panniculitis-like T-cell lymphoma</i>)</p>
<p>Chłoniak pozawęzłowy z komórek NK/T typu nosowego (ang. <i>Extranodal NK/T-cell lymphoma, nasal type</i>)</p>
<p>Przewlekła czynna infekcja EBV (ang. <i>Chronic active EBV infection</i>)</p>
<p>Pierwotne chłoniaki skóry z obwodowych komórek T, typy rzadkie (ang. <i>Primary cutaneous peripheral T-cell lymphoma, rare subtypes</i>)</p> <ul style="list-style-type: none"> - Pierwotny chłoniak skóry z komórek T γ/δ (ang. <i>Primary cutaneous γ/δ T-cell lymphoma</i>) - Pierwotny chłoniak skóry agresywny epidermotropowy z cytotoksycznych komórek CD8+ (ang. <i>CD8+ AECTCL, primary cutaneous aggressive epidermotropic CD8+ cytotoxic T-cell lymphoma</i>) - Pierwotne skorne schorzenie limfoproliferacyjne z małych/średnich komórek T CD4+ (ang. <i>Primary cutaneous CD4+ small/medium T-cell lymphoproliferative disorder</i>) - Pierwotny skórny chłoniak kończynowy z komórek T CD8+ (ang. <i>Primary cutaneous acral CD8+ T-cell lymphoma</i>) - pierwotny skórny chłoniak z obwodowych komórek T nieokreślony (ang. <i>Primary cutaneous peripheral T-cell lymphoma, NOS</i>)

Leczenie pacjentów chorych na CTCL ma na celu wywołanie remisji, zminimalizowanie objawów i zatrzymanie dalszych postępów schorzenia. Terapia CTCL obejmuje wiele metod leczenia w tym: radioterapię, fototerapię, fotoferezę, chemioterapię, leczenie biologiczne, miejscowe oraz ogólnoustrojowe. Dobór schematu terapeutycznego wymaga dokładnej i wnikliwej analizy zaawansowania choroby (Peterson i in. 2019; Benjamin Chase i in. 2015).

1.1 Patogeneza chłoniaków skórnych T-komórkowych

Pomimo wieloletnich badań etiopatogeneza pozostaje dalej nie w pełni wyjaśniona. Jednakże uważa się iż w rozwój CTCL zaangażowane są: czynniki środowiskowe, zakaźne, czynniki epigenetyczne, genetyczne, przewlekła stymulacja antygenowa, aktywność endonukleazy RAG1/RAG2 zaangażowanej w rekombinację somatyczną V(D)J receptora limfocytów T oraz promieniowanie ultrafioletowe (Peterson i in. 2019; Fava i in. 2016). Kluczową rolę odgrywają zaburzenia szlaków molekularnych. Wykazano, iż rozregulowaniu ulega wiele czynników w szlakach sygnałowych, w tym m.in.: JAK-3/STAT, PTEN oraz NFκB (Peterson i in. 2019; Lauenborg i in. 2015; Katona i in. 2013; van Kester i in. 2012). Zaburzenia w szlakach sygnałowych NF-κB oraz JAK-3/STAT wpływając na przewlekłą stymulację limfocytów T, powodują znacząco zwiększoną indukcję proliferacji komórek. Rozwój CTCL umożliwia również zaburzona sygnalizacja cytokin. Ponadto uważa się, iż receptory chemokin, takie jak CCR6 oraz CCR7, mogą wpływać na proces naciekania przez limfocyty T, m.in. naczyń krwionośnych jak i węzłów chłonnych (Peterson i in. 2019; Ikeda i in. 2016). We wszystkich podtypach CTCL wykazano również zaburzenia szlaku receptora TCR tłumacząc mechanizmy oporności na czynniki supresyjne (McGirt i in. 2015).

Poniżej przedstawiono przykłady zaburzeń ekspresji i mutacji w CTCL:

- a) nieprawidłowe profile ekspresji genów (Peterson i in. 2019; Dulmage i Geskin 2013; Litvinov i in. 2015)

- zaburzenia apoptozy:

MCL1 (ang. *myeloid cell leukemia-1*),

TWIST1 (ang. *Twist-related protein 1*),

STAT3 (ang. *Signal transducer and activator of transcription 3*),

FAS (ang. **F**as cell surface death),

Bcl-2 (ang. *B-cell lymphoma 2*)

- migracja komórek:

SATB1 (ang. *special AT-rich sequence-binding protein-1*),

CCR4 (ang. *C-C chemokine receptor type 4*),

DNM3 (ang. *Dynamamin-3*), PLS3 (ang. *Plastin 3*),

EPHA4 (ang. *ephrin type-A receptor 4*)

- różnicowanie limfocytów T:

Bcl11A (ang. *B-cell lymphoma/leukemia 11A*),

CD40 (ang. *cluster of differentiation 40*),

STAT4 (ang. *Signal transducer and activator of transcription 4*),

JUNB (ang. *JunB proto-oncogene*),

GATA3 (ang. *GATA Binding Protein 3*),

SATB1 (ang. *special AT-rich sequence-binding protein-1*),

TOX (ang. *Thymocyte Selection Associated High Mobility Group Box*)

- sygnalizacja/aktywacja komórek T:

FYB (ang. *FYN binding protein*)

LCK (ang. *lymphocyte-specific protein tyrosine kinase*)

KIR3DL2 (ang. *Killer cell immunoglobulin-like receptor 3DL2*)

NFKB2 (ang. *Nuclear factor NF-kappa-B p100 subunit*)

PTPRCAP (ang. *Protein tyrosine phosphatase receptor type C-associated protein*)

- b) częste mutacje genów (Peterson i in. 2019; McGirt i in. 2015; Choi i in. 2015; da Silva Almeida in. 2015)

- naprawa DNA i modyfikacja chromatyny :

CTCF (ang. *Transcriptional repressor CTCF; CCCTC-binding factor*)

DNMT3A (ang. *de novo methyltransferases 3A*)

ARID1A (ang. *AT-rich interactive domain-containing protein 1A*)

ATM (ang. *serine/threonine protein kinase*)

- cykl komórkowy i apoptoza:

PTEN, (ang. *Phosphatase and tensin homolog*)

MYC, (ang. *v-myc myelocytomatosis viral onco-gene homolog [avian]*)

TP53, (ang. *tumor protein p53*)

BRAF, (ang. *B-Raf proto-oncogene*)

RB1, (ang. *retinoblastoma gene*)

CDKN2A (ang. *cyclin-dependent kinase inhibitor 2A*)

FAS

- rozwój i funkcja limfocytów T:

STAT3, (ang. *Signal transducer and activator of transcription 3*)

CD28, (ang. *cluster of differentiation 28*)

JAK2, (ang. *Janus kinase 2*)

NFKB2 (ang. *Nuclear factor NF-kappa-B p100 subunit*)

W poszukiwaniu czynników patogenetycznych CTCL, badano również cząsteczki mikroRNA, które okazują się być istotne w rozwoju schorzenia.

2. Cząsteczki mikroRNA

Cząsteczki mikroRNA (miRNA) to małe, niekodujące, regulatorowe cząsteczki, liczące około 22 nukleotydów. MiRNA uczestniczą w potranskrypcyjnej regulacji ekspresji mRNA genów, w wyniku komplementarności między miRNA a 3'UTR mRNA genu docelowego. W przypadku całkowitej komplementarności dochodzi do degradacji mRNA, natomiast przy częściowej komplementarności zachodzi blokowanie procesu translacji (Matsuyama i Suzuki 2020). Wielokrotne badania udowodniły rolę mikroRNA w stanie fizjologicznym jak i patologicznym organizmu.

Biogeneza cząsteczek miRNA obejmuje szlak kanoniczny oraz szlak niekanoniczny. Szlak kanoniczny rozpoczyna się od powstania pri-miRNA, czyli pierwotnych transkryptów mikroRNA. Geny kodujące mikroRNA kodowane są w trzech możliwych postaciach: jako klastry – policistronowe, jako pojedyncze geny – monocistronowe oraz w intronach genów – intronowe (Matsuyama i Suzuki 2020; Ha i Kim 2014). W kolejnym etapie pri-miRNA są przetwarzane w jądrze przez kompleks Drosha w pre-miRNA o strukturze spinki do włosów (Matsuyama i Suzuki 2020). Kompleks Drosha składa się z białka jądrowego DGCR8 (ang. *DiGeorge syndrome critical region 8*) rozpoznającego i przyłączającego się do pri-miRNA oraz enzymu Drosha należącego do RNaz III. Pre-miRNA jest z kolei transportowane do cytoplazmy, gdzie enzym Dicer należący do RNaz-III, uwalnia 21-24-nukleotydowy dupleks. Enzym Dicer funkcjonuje wraz z kompleksem białek takich jak: PACT (ang. *The protein activator of protein kinase R*), TRBP (ang. *Transactivation response element RNA-binding protein*) oraz ADAR1 (ang. *adenosine deaminase acting on double-stranded RNA1*) (Matsuyama i Suzuki 2020; Grenda i in. 2013). Utworzony dupleks miRNA jest wbudowywany do kompleksu RISC (ang. *microRNA induced silencing complex*), w którym główną rolę odgrywają białka Ago (ang. *Agronaute*). Dupleks miRNA jest zbudowany z nici wiodącej oraz nici pasażerskiej. Jednakże tylko nić wiodąca jest przyłączana do białka Ago tworząc ostatecznie kompleks RISC (Matsuyama i Suzuki 2020; Grenda i in. 2013). Kompleks białek Ago z miRNA może w sposób specyficzny łączyć się z 3'UTR mRNA genu docelowego. Ponadto scharakteryzowano również szlak niekanonicznej biogenezy miRNA, który charakteryzuje się procesem niezależnym od enzymu Drosha i niezależnym od enzymu Dicer. Przykładami szlaków jest m.in. biogeneza mirtronów, małych jądrowych RNA (snoRNA) czy transportujących RNA (tRNA, ang. *transfer RNA*). tRNA mogą z kolei generować małe RNA (tsRNA, ang. *tRNA-derived small RNAs*): tRNA wywołane stresem (tiRNA, ang. *tRNA-derived stress-induced RNA*) oraz fragmenty tRNA (tRF, ang. *tRNA-derived fragment*) (Matsuyama i Suzuki 2020; Annese i in. 2020).

Udowodniono, iż cząsteczki mikroRNA ulegają zaburzeniom w wielu rodzajach nowotworów. Wiadomo, iż prawie połowa genów kodujących cząsteczki miRNA występuje w miejscach łamliwych będących obszarami, w których dochodzi do częstych zmian fragmentów

chromosomów. W związku z tym, ekspresja genów kodujących miRNA występujących w pobliżu miejsc łamliwych może ulegać deregulacji, a tym samym wpływać na zakłócenia wielu szlaków komórkowych (Grenda i in. 2013). Wspomniane zaburzenia obserwuje się w wielu nowotworach, w tym w CTCL. Wciąż trwają badania nad sprecyzowaniem zestawu specyficznych mikroRNA wpływających na patogenezę wspomnianego typu chłoniaka. Sugeruje się więc, iż mikroRNA mogą służyć nie tylko poznaniu patogenezы, ale również mogą pełnić rolę jako biomarkery użyteczne w diagnostyce, różnicowaniu czy monitorowaniu terapii oraz progresji.

3. Cząsteczki mikroRNA w CTCL

Jedną z najlepiej poznanych miRNA w onkologii jest cząsteczka miR-155, która wpływa m.in. na funkcjonowanie komórek odpornościowych. Udowodniono, iż wysoka ekspresja miR-155 wpływa na indukcję przeżycia i proliferacji komórek, a także skutkuje niestabilnością genomową. Ponadto, miR-155 może odgrywać rolę w powstawaniu nowotworów hematologicznych, w tym CTCL (Seto i in. 2018; Dusílková i in. 2017). W wielu badaniach wykazano zwiększoną ekspresję miR-155. Moyal i in. wykazali, iż miR-155 zakłóca mechanizmy punktów kontrolnych cyklu komórkowego skutkując nagromadzeniem komórek z uszkodzeniami DNA. Autorzy sugerują, iż nadekspresja miR-155 powoduje zakłócenie punktu kontrolnego cyklu w fazie G2/M w komórkach MF, powodując uniknięcie procesu apoptozy. Ponadto, wnioskuje się, iż miR-155 nie odgrywa roli w patogenezie zespołu Sezary’ego, z uwagi na niską ekspresję omawianej cząsteczki oraz brak efektu nowotworzenia w przypadku jego nadekspresji (Moyal i in. 2017).

MiR-155 celuje również w białko SATB1 (ang. *Special AT-rich sequence-binding protein - 1*) obniżając jego ekspresję, co w konsekwencji skutkuje indukcją ekspresji m.in.: IL-5 oraz IL-9 (Fredholm i in. 2018; Gluud i in. 2020). MiR-155 wpływa również na czynnik transkrypcyjny STAT4 oraz szlaki komórkowe, takie jak: HGF/cMet, JAK/STAT, p38-MAPK oraz PI3K/AKT (Litvinov i in. 2014; Seto i in. 2018). Okazuje się, iż wraz z miR-155, cząsteczki miR-203 oraz miR-205 mogą być cennymi diagnostycznie biomarkerami w CTCL. Wykazano, iż ekspresja miR-203 oraz miR-205 w CTCL jest obniżona, natomiast ich rola w CTCL nie jest do końca wyjaśniona (Dusílková i in. 2017). MiR-203 jest ważnym czynnikiem dla właściwego różnicowania keratynocytów. Ekspresja cząsteczki jest wyciszana w wielu nowotworach poprzez hipermetylację promotora (Ralfkiaer i in. 2014; Yi i in. 2008; Chim i in. 2011). Ponadto wiadomo, iż celami miR-203 są: p63, surwiwina oraz CREB (ang. *cAMP response element binding protein*) (Ralfkiaer i in. 2014). Natomiast miR-205 może pełnić funkcję zarówno onkogenu, jak i supresora w guzach litych, a także jest ważnym czynnikiem dla różnicowania nabłonka gruczołowego i płaskiego (Qin i in. 2013; Ralfkiaer i in. 2014).

Kolejną cząsteczką odgrywającą ważną rolę w patogenezie CTCL jest miR-200c, która okazuje się być wyciszana epigenetycznie poprzez metylację promotora. Proces ten skutkuje aktywacją sygnalizacji Notch – rodziny receptorów, regulujących homeostazę, rozwój embrionalny oraz przeżycie i różnicowanie komórek. Wykazano, iż jeden z ligandów Notch – Jagged 1 jest celem miR-200c, którego wyciszenie prowadzi do zwiększenia poziomu Jagged 1 i aktywacji szlaku Notch1 (Gallardo i in. 2015).

Badania nad cząsteczkami miRNA w CTCL wykazały, iż istnieją miRNA umożliwiające różnicowanie podtypów CTCL. Przykładem wspomnianego różnicowania jest miR-93 ulegający nadekspresji w MF. Omawiana cząsteczka jest onkogenem - zapobiega apoptozie, promuje proliferację oraz przeżycie komórek T (van Kester i in. 2011; Gluud i in. 2021). Ponadto, powoduje dysregulację p21 w komórkach T MF, natomiast nie powoduje wspomnianego skutku w SS (Gluud i in. 2021). Kolejną cząsteczką umożliwiającą różnicowanie podtypów CTCL jest miR-214, która ulega nadekspresji u pacjentów chorych na SS, stanowiąc negatywny czynnik rokowniczy. MiR-214 pośredniczy w obniżeniu ekspresji białka PTEN, promując proliferację komórek (Narducci i in. 2011; Jindra i in. 2010). W kontroli ekspresji miR-214 bierze udział czynnik transkrypcyjny TWIST1, uczestniczący w przemianie nabłonkowo-mezenchymalnej (Jung i Yang 2015; Kohnken i in. 2019). TWIST1 nie ulega ekspresji w prawidłowych komórkach T, jednakże ulega nadekspresji w SS (Wong i in. 2015; Kohnken i in. 2019). Innym białkiem wpływającym na ekspresję miR-214 jest białko

BRD4, ulegające zwiększonej ekspresji w CTCL i istotnie wpływające na proliferację oraz przeżycie komórek nowotworowych (Kohnken i in. 2019).

Badania nad cząsteczkami mikroRNA w CTCL dostarczają również dowodów na udział przedstawicieli klastra miR-17/92 (miR-106a, miR-19a, miR-17-5p, miR-92) w patogenezie omawianej choroby. Zaobserwowano obniżenie ekspresji wspomnianego klastra w komórkach T SS. Nadekspresja miR-17-5p wywołała indukcję apoptozy przy obniżeniu zdolności proliferacyjnej komórek nowotworowych SS (Ballabio i in. 2010).

Kolejną cząsteczką odgrywającą ważną rolę w patogenezie jest cząsteczka miR-342. Badania Ballabio i in. (Ballabio i in. 2010) wykazały obniżoną ekspresję wspomnianej cząsteczki. Jest ona regulowana przez inną cząsteczkę – miR-199a*. Dowiedziono odwrotnej zależności między tymi miRNA w SS – hamowanie miR-199a* skutkowało wzrostem miR-342. Ponadto, miR-199a* jest regulowany przez TWIST1, ulegający nadekspresji w SS (Lee i in. 2009; Ballabio i in. 2010). Obniżenie poziomu miR-342 doprowadza do hamowania apoptozy komórek w SS (Ballabio i in. 2010). Wspomniany proces wiąże się z genami kodującymi czynniki odpowiadające za śmierć komórkową. Przykładem takiego genu jest TNFSF11- antyapoptotyczny czynnik o udowodnionym wzroście u pacjentów w SS (Booken i in. 2008; Ballabio i in. 2010). Wykazano, iż transfekcja miR-342 oraz miR-199a* skutkowała obniżeniem poziomu TNFSF11 (Ballabio i in. 2010).

MiR-223 to cząsteczka o obniżonej ekspresji u pacjentów chorych na CTCL, celująca w ekspresję czynnika MEF2C (ang. *Myocyte Enhancer Factor 2C*), czynnika E2F1 (ang. *E2F Transcription Factor 1*) oraz białka TOX (ang. *Thymocyte selection-associated high mobility group box protein TOX*), których poziom ulega znacznemu podwyższeniu w CTCL (McGirt i in. 2014). MiR-223 wykazuje obniżony poziom we wczesnym jak i późnym MF, a także stopniowo obniża się wraz z postępowaniem terapii (McGirt i in. 2014). Postęp rozwoju komórek nowotworowych ulega istotnemu zahamowaniu pod wpływem wzrostu poziomu miR-223, w tym dzięki celowaniu w ekspresję wspomnianych czynników indukujących proliferację – MEF2C, E2F1, a także białka TOX, które powodują deregulację wzrostu oraz progresję rozwoju komórek w CTCL pod wpływem obniżonej ekspresji miR-223 (McGirt i in. 2014).

Cząsteczki mikroRNA odgrywają również ważną rolę w progresji choroby. Identyfikacja tak znaczących różnic w profilu miRNA może być użyteczna w sprecyzowaniu swoistych biomarkerów progresji. Dwie cząsteczki miR-181 oraz miR-146a ulegają istotnej deregulacji w określonych etapach MF. Wspomniane cząsteczki wykazują zwiększoną ekspresję w MF. Indukcję cząsteczki miR-146a powodują zarówno CD11b komórek dendrytycznych, jak i ligandy TLR keratynocytów poprzez NF- κ B, skutkując wzrostem poziomu miR-146a a tym samym obniżeniem TNF- α , CCL20 oraz IL-8 (Dusílková i in. 2017; Bai i in. 2012; Manso i in. 2018; Meisgen i in. 2014). MiR-146a jest inhibitorem STAT1, a w przypadku progresji choroby prowadzi do nadekspresji STAT3, który z kolei indukuje ekspresję miR-146a (Sun i in. 2015; Manso i in. 2018). Ponadto, zarówno miR-146a jak i miR-181 może wpływać na ekspresję FOXO3 (Zhou i in. 2016; Manso i in. 2018). MiR-181 celuje w geny *PTEN* oraz *BCL2*, a także poprzez negatywną regulację czynnika szlaku sygnałowego NOTCH1 – NRARP, prowadzi do nadekspresji *NOTCH1* (Fragoso i in. 2012; Manso i in. 2018). Tym samym wnioskuje się, iż miR-181 oraz miR-146a promuje hamowanie apoptozy oraz indukcję proliferacji komórek nowotworowych MF (Manso i in. 2018).

Tuż po rozpoznaniu CTCL, istnieje trudność w określeniu przebiegu i progresji choroby u pacjenta. W związku z powyższym badano potencjał cząsteczek mikroRNA w funkcji prognostycznej. Wyróżniono m.in. rolę dwóch cząsteczek mikroRNA w MF: miR-338 oraz miR-148, które klasyfikują pacjentów na grupy niskiego i wysokiego ryzyka progresji MF. MiR-148a oraz miR-338 ulegają deregulacji również w innych rodzajach nowotworów, wpływając na migrację, proliferację oraz przerzuty komórek (Lindahl i in. 2018). MiR-148a, poprzez celowanie w ekspresję antyapoptotycznego białka Bcl-2 oraz proapoptotycznego białka BIM, kontroluje apoptozę komórek nowotworowych oraz poprzez kontrolę szlaku PI3K/AKT/mTOR uczestniczy w proliferacji komórek w CTCL (Lindahl i in. 2018; Li i in. 2016). Natomiast miR-338 celuje w PTEN-AKT, wywierając wpływ na apoptozę (Lindahl i in. 2018; Guo i in. 2014).

4. Podsumowanie

Chłoniak skórny T-komórkowy jest schorzeniem o wciąż niesprecyzowanej etiopatogenezie. Diagnostyka czy określenie ryzyka progresji wciąż pozostaje dużym wyzwaniem w obecnej medycynie. W związku z tym szczególną uwagę zwrócono na cząsteczki mikroRNA, których ekspresja w CTCL jest zaburzona. Okazuje się, iż dokładne sprecyzowanie profilu miRNA ulegających deregulacji w CTCL może służyć wskazaniu zestawu swoistych biomarkerów usprawniających diagnostykę chorych, a także rozróżnienie podtypów chłoniaka. Ponadto, poznanie mechanizmów molekularnych regulujących zarówno ekspresję, jak i funkcjonowanie miRNA w CTCL, może służyć lepszemu poznaniu patogenezy, monitorowaniu ryzyka progresji, a także może służyć planowaniu sprecyzowanej terapii.

5. Bibliografia

- Annese T, Tamma R, De Giorgis M, Ribatti D. (2020) MicroRNAs Biogenesis, Functions and Role in Tumor Angiogenesis. *Frontiers in Oncology*. 10, 581007.
- Bai Y, Qian C, Qian L. et al. (2012) Integrin CD11b negatively regulates TLR9-triggered dendritic cell cross-priming by upregulating microRNA-146a. *Journal of Immunology*. 188(11): 5293–302.
- Ballabio E, Mitchell T, van Kester MS, et al. (2010) MicroRNA expression in Sezary syndrome: identification, function, and diagnostic potential. *Blood*, 116(7), 1105–1113.
- Benjamin Chase A, Markel K, Tawa MC. (2015) Optimizing care and compliance for the treatment of mycosis fungoides cutaneous T-cell lymphoma with mechlorethamine gel. *Clinical Journal of Oncology Nursing*. 19(6): E131-E139.
- Booken N, Gratchev A, Utikal J. et al. (2008) Sézary syndrome is a unique cutaneous T-cell lymphoma as identified by an expanded gene signature including diagnostic marker molecules CDO1 and DNM3. *Leukemia*. 22(2): 393-399.
- Chim CS, Wong KY, Leung CY, et al. (2011) Epigenetic inactivation of the hsa-miR-203 in haematological malignancies. *Journal of Cellular and Molecular Medicine*. 15(12): 2760-2767.
- Choi J, Goh G, Walradt T, et al. (2015) Genomic landscape of cutaneous T cell lymphoma. *Nature Genetics*. 47(9): 1011-1019.
- da Silva Almeida AC, Abate F, Khiabani H, et al. (2015) The mutational landscape of cutaneous T cell lymphoma and Sézary syndrome. *Nature Genetics*, 47(12): 1465-1470.
- Dulmage BO, Geskin LJ. (2013) Lessons learned from gene expression profiling of cutaneous T-cell lymphoma. *British Journal of Dermatology*. 169(6): 1188-1197.
- Dusílková N, Bašová P, Polívka J, et al. (2017) Plasma miR-155, miR-203, and miR-205 are Biomarkers for Monitoring of Primary Cutaneous T-Cell Lymphomas. *International Journal of Molecular Sciences*, 18(10): 2136.
- Fava P, Bergallo M, Astrua C, et al. (2016) Human endogenous retrovirus expression in primary cutaneous T-cell lymphomas. *Dermatology*. 232(1): 38-43.
- Fragoso R, Mao T, Wang S. et al. (2012) Modulating the strength and threshold of NOTCH oncogenic signals by mir-181a-1/b-1. *PLoS Genetics*. 8(8): e1002855.
- Fredholm S, Willerslev-Olsen A, Met Ö, et al. (2018) Special AT-rich Sequence Binding1 Protein (SATB1) in malignant T cells. *Journal of Investigative Dermatology*. 138(8):1805-1815.
- Gallardo F, Sandoval J, Díaz-Lagares A, et al. (2015) Notch1 Pathway Activation Results from the Epigenetic Abrogation of Notch-Related MicroRNAs in Mycosis Fungoides. *The Journal of Investigative Dermatology*. 135(12): 3144–3152.
- Gluud M, Fredholm S, Blümel E, et al. (2021) MicroRNA-93 Targets p21 and Promotes Proliferation in Mycosis Fungoides T Cells. *Dermatology*. 237(2): 277-282.
- Gluud M, Willerslev-Olsen A, Gjerdrum LMR, et al. (2020) MicroRNAs in the pathogenesis, diagnosis, prognosis and targeted treatment of cutaneous T-cell lymphomas. **Cancers**. 12(5): 1229.

- Grenda A, Budzyński M, Filip AA. (2013) Biogeneza cząsteczek mikroRNA oraz ich znaczenie w powstawaniu i przebiegu wybranych zaburzeń hematologicznych. *Postępy Higieny i Medycyny Doświadczalnej*. 67: 174-185.
- Guo B, Liu L, Yao J. et al. (2014) miR-338-3p suppresses gastric cancer progression through a PTEN-AKT axis by targeting P-REX2a. *Molecular Cancer Research: MCR*. 12(3): 313-321.
- Ha M, Kim VN. (2014) Regulation of microRNA biogenesis. *Nature Reviews. Molecular Cell Biology*. 15(8): 509–524.
- Ikeda S, Kitadate A, Ito M. et al. (2016) Disruption of CCL20-CCR6 interaction inhibits metastasis of advanced cutaneous T-cell lymphoma. *Oncotarget*. 7: 13563-13574.
- Jindra PT, Bagley J, Godwin JG, Iacomini J. (2010) Costimulation-dependent expression of microRNA-214 increases the ability of T cells to proliferate by targeting Pten. *The Journal of Immunology*. 185(2): 990-997.
- Jung HY, Yang J. (2015) Unraveling the TWIST between EMT and cancer stemness. *Cell Stem Cell*. 16(1): 1-2.
- Katona TM, Smoller BR, Webb AL. Et al. (2013) Expression of PTEN in mycosis fungoides and correlation with loss of heterozygosity. *The American Journal of Dermatopathology*. 2013; 35(5): 555-560.
- Kohnken R, McNeil B, Wen J. et al. (2019) Preclinical Targeting of MicroRNA-214 in Cutaneous T-Cell Lymphoma. *The Journal of Investigative Dermatology*. 139(9): 1966-1974.
- Lauenborg B, Christensen L, Ralfkiaer ., et al. (2015) Malignant T cells express lymphotoxin α and drive endothelial activation in cutaneous T cell lymphoma. *Oncotarget*, 6: 15235-15249
- Lee YB, Bantounas I, Lee DY. et al. (2009) Twist-1 regulates the miR-199a/214 cluster during development. *Nucleic Acids Research*. 37(1): 123-128.
- Li Y, Deng X, Zeng X, Peng X. (2016) The Role of Mir-148a in Cancer. *Journal of Cancer*. 7(10): 1233-1241
- Lindahl LM, Besenbacher S, Rittig AH. et al. (2018) Prognostic miRNA classifier in early-stage mycosis fungoides: development and validation in a Danish nationwide study. *Blood*. 131(7): 759–770.
- Litvinov IV, Netchiporouk E, Cordeiro B. et al. (2015) The use of transcriptional profiling to improve personalized diagnosis and management of cutaneous T-cell lymphoma (CTCL). *Clinical Cancer Research: an official journal of the American Association for Cancer Research*. 21(12): 2820-2829.
- Litvinov IV, Cordeiro B, Fredholm S. et al. (2014) Analysis of STAT4 expression in cutaneous T-cell lymphoma (CTCL) patients and patient-derived cell lines. *Cell Cycle*. 13(18): 2975-2982.
- Manso R, Martínez-Magunacelaya N, Eraña-Tomás I. et al. (2018) Mycosis fungoides progression could be regulated by microRNAs. *PLoS One*. 13(6): e0198477.
- Matsuyama H, Suzuki HI. (2020). Systems and Synthetic microRNA Biology: From Biogenesis to Disease Pathogenesis. *International Journal of Molecular Sciences*, 21(1), 132.
- McGirt LY, Adams CM, Baerenwald DA. et al. (2014) miR-223 regulates cell growth and targets proto-oncogenes in mycosis fungoides/cutaneous T-cell lymphoma. *The Journal of Investigative Dermatology*, 134(4), 1101–1107.
- McGirt LY, Jia P, Baerenwald DA. et al. (2015) Whole genome sequencing reveals oncogenic mutations in mycosis fungoides. *Blood*. 126(4): 508-519.
- Meisgen F, Xu Landén N, Wang A. et al. (2014) MiR-146a negatively regulates TLR2-induced inflammatory responses in keratinocytes. *The Journal of Investigative Dermatology* 134(7):1931-1940.
- Moyal, L, Yehezkel S, Gorovitz B. et al. (2017) Oncogenic role of microRNA-155 in mycosis fungoides: an in vitro and xenograft mouse model study. *British Journal of Dermatology*, 177(3): 791-800.
- Narducci MG, Arcelli D, Picchio MC. et al. (2011) MicroRNA profiling reveals that miR-21, miR486 and miR-214 are upregulated and involved in cell survival in Sézary syndrome. *Cell Death & Disease*. 2, e151.

- Peterson E, Weed J, Lo Sicco K, Latkowski JA. (2019) Cutaneous T Cell Lymphoma: A Difficult Diagnosis Demystified. *Dermatologic Clinics*. 37(4): 455-469
- Phyo ZH, Shanbhag S, Rozati S. (2020). Update on Biology of Cutaneous T-Cell Lymphoma. *Frontiers in oncology*, 10: 765.
- Qin AY, Zhang XW, Liu L. et al. (2013) MiR-205 in cancer: an angel or a devil? *European Journal of Cell Biology*. 92(2): 54-60.
- Ralfkiaer U, Lindahl LM, Litman T. et al. (2014) MicroRNA expression in early mycosis fungoides is distinctly different from atopic dermatitis and advanced cutaneous T-cell lymphoma. *Anticancer Research*. 34(12): 7207-7217. Erratum in: *Anticancer Research*. 2015; 35(2):1219.
- Seto AG, Beatty X, Lynch JM. et al. (2018) Cobomarsen, an oligonucleotide inhibitor of miR-155, co-ordinately regulates multiple survival pathways to reduce cellular proliferation and survival in cutaneous T-cell lymphoma. *British Journal of Haematology*, 183(3): 428-444.
- Sibbesen NA, Kopp KL, Litvinov IV, et. al. (2015) Jak3, STAT3, and STAT5 inhibit expression of miR-22, a novel tumor suppressor microRNA, in cutaneous T-Cell lymphoma. *Oncotarget*. 6: 20555-20569.
- Sun X, Zhang J, Hou Z. et al. (2015) miR-146a is directly regulated by STAT3 in human hepatocellular carcinoma cells and involved in anti-tumor immune suppression. *Cell Cycle*. 14(2): 243–252.
- van Kester MS, Ballabio E, Benner MF. et al. (2011) miRNA expression profiling of mycosis fungoides. *Molecular Oncology*. 5(3): 273-280.
- van Kester MS, Borg MK, Zoutman WH. et al. (2012) A meta-analysis of gene expression data identifies a molecular signature characteristic for tumor-stage mycosis fungoides. *The Journal of Investigative Dermatology*. 132(8): 2050-2059.
- Willemze R, Cerroni L, Kempf W. et al. (2019) The 2018 update of the WHO-EORTC classification for primary cutaneous lymphomas. *Blood*. 133(16): 1703-1714.
- Wong HK, Gibson H, Hake T. et al. (2015) Promoter-Specific Hypomethylation Is Associated with Overexpression of PLS3, GATA6, and TWIST1 in the Sezary Syndrome. *The Journal of Investigative Dermatology*. 135(8): 2084-2092.
- Yi R, Poy MN, Stoffel M, Fuchs E. (2008) A skin microRNA promotes differentiation by repressing 'stemness'. *Nature* 452(7184): 225–229
- Zhou Y, Li GY, Ren JP. et al. (2016) Protection of CD4+ T cells from hepatitis C virus infection-associated senescence via Δ Np63-miR-181a-Sirt1 pathway. *Journal of Leukocyte Biology*. 100(5):1201–1211.

12. Aktualne podejście do zabiegu nacięcia krocza podczas porodu- przegląd literatury

Current approach to episiotomy during labor- a literature review

Oleszczuk Rafał⁽²⁾, Kozińska Iga⁽²⁾, Ziemiński Rafał⁽¹⁾, Semczuk-Sikora Anna⁽¹⁾

⁽¹⁾ Katedra i Klinika Położnictwa i Patologii Ciąży, Wydział Lekarski, Uniwersytet Medyczny w Lublinie

⁽²⁾ Studenckie Koło Naukowe przy Katedrze i Klinice Położnictwa i Patologii Ciąży, Wydział Lekarski, Uniwersytet Medyczny w Lublinie

Opiekun naukowy: dr hab. n. med. Anna Semczuk-Sikora

Oleszczuk Rafał: rafal.ole@gmail.com

Słowa kluczowe: nacięcie krocza, epizjotomia, położnictwo

Streszczenie

Epizjotomia, czyli nacięcie krocza, jest zabiegiem położniczym wykonywanym w drugim okresie porodu i polega na nacięciu w linii pośrodkowej lub pośrodkowo-bocznej ściany pochwy i krocza, i jest wykonywany w celu zwiększenia średnicy kanału rodnego. Ginekolodzy-położnicy decydują się na ten zabieg w celu zmniejszenia ryzyka pęknięcia krocza przy porodach zabiegowych, jak również w stanach zagrożenia płodu, gdy kluczowe jest skrócenie czasu trwania porodu. Do możliwych powikłań zaliczyć można zwiększoną utratę krwi, poporodowy ból krocza, infekcje, uszkodzenia mięśni dna miednicy oraz krwiaki, a w przyszłości dyspareunię oraz nietrzymanie moczu i stolca. Na pewnym etapie historii położnictwa procedura ta wykonywana było niemalże rutynowo, jednak później pojawiły się dane, że wykonywanie rutynowego nacięcia krocza wiąże się z wyższym odsetkiem powikłań, niż próba ochrony krocza. Według najnowszych zaleceń WHO odsetek wykonywanych nacięć krocza powinien być obniżony.

1. Wstęp

Poród drogami natury, choć jest zjawiskiem fizjologicznym, może wiązać się z pewnymi powikłaniami. Dość często w jego trakcie pojawiają się urazy tkanek krocza, które mogą być przyczyną bólu, zwiększonej utraty krwi i zakażeń, a w przyszłości zwiększać ryzyko powstawania przetok, zaburzeń statyki narządu rodowego oraz nietrzymania moczu i/lub stolca. Celem zapobiegania śródporodowym uszkodzeniom krocza wprowadzono zabieg jego nacięcia, czyli epizjotomii. Jest to położnicza procedura wykonywana w drugim okresie porodu, polega na nacięciu ściany pochwy i krocza, i jest wykonywana w celu zwiększenia średnicy kanału rodnego. Historia tego zabiegu rozpoczyna się w 1742 r. w Dublinie, gdzie po raz pierwszy nacięcie krocza zostało wykonane w celu ratowania życia noworodka przez Fieldinga Oulda. Początkowo nacięcie wykonywane było w linii pośrodkowej, ale wraz z upływem czasu i rozprzestrzenieniem się tego zabiegu po świecie, techniki zaczynały ewoluować i być udoskonalane. Pojawiły się epizjotomie pośrodkowo-boczne, boczne oraz w kształcie litery J lub T. Ginekolodzy-położnicy decydują się na ten zabieg w celu zmniejszenia ryzyka pęknięcia krocza przy porodach zabiegowych, jak również w stanach zagrożenia płodu, gdy kluczowe jest skrócenie czasu trwania porodu. Jednak epizjotomia nie jest pozbawiona powikłań, do których należy m.in. zwiększona utrata krwi, poporodowy ból krocza, infekcje, uszkodzenia mięśni dna miednicy oraz krwiaki, a w przyszłości dyspareunia oraz nietrzymanie moczu i stolca. Początkowo nacięcie krocza miało być wykonywane jedynie w sytuacjach alarmowych. Z biegiem czasu wprowadzono procedurę rutynowej epizjotomii i dokonywano jej przy zdecydowanej większości porodów. Dopiero pod koniec XX wieku pojawiły się dane, które mówiły, że wykonywanie rutynowego nacięcia krocza wiąże się z wyższym odsetkiem powikłań, niż próba ochrony krocza. Według najnowszych zaleceń WHO, odsetek wykonywanych nacięć krocza powinien być stale obniżany. W poniższej pracy opierającej się na przeglądzie najnowszego piśmiennictwa przyjrzelśmy się badaniom nad krótko- i długofalowymi skutkami nacięcia krocza

zarówno pod kątem jego korzyści, jak i powikłań. Staraliśmy się znaleźć odpowiedź na pytanie, czy rutynowe nacięcie krocza może być korzystne dla pacjentek, czy też bardziej adekwatne byłoby raczej unikanie tej procedury i stosowanie jej wyłącznie w sytuacjach, gdy jest to naprawdę konieczne. Do zgłębienia problemu wykorzystaliśmy artykuły zawarte w bazie danych UpToDate oraz prace naukowe wyszukane w bazie danych PubMed i Medline.

2. Opis zagadnienia

2.1 Rys historyczny

Pierwsze informacje o nacięciu krocza można znaleźć w dokumentach z 1742 roku, a pionierem epizjotomii stał się dr Fielding Ould z Dublina. Jednak ze względu na brak znieczulenia i wysokie ryzyko infekcji procedura ta wykonywana była niezwykle rzadko. Dlatego też opisywana była jako nagły zabieg wykonywany w celu ratowania życia dziecka. W konsekwencji procedura nacięcia krocza była bardzo słabo udokumentowana w piśmiennictwie z XVIII wieku. Jednak w Niemczech Gustav Adolf Michaelis z Kilonii odtworzył nacięcie opisywane przez irlandzkiego lekarza w linii pośrodkowej w 1799 r. Epizjotomia zaczęła stawać się coraz popularniejsza, a kolejni ginekolodzy zaczęli stosować ją w swoich krajach oraz zaczęli modyfikować pierwotną technikę. Ritgen w 1820 roku zasugerował wykonywanie obustronnych nacięć prostopadłych do ujścia pochwy, a pierwsze pośrodkowo-boczne nacięcie krocza wykonał we Francji Dubois w 1847 r. W USA epizjotomia metodą pośrodkowo-boczną została wprowadzona przez Taliaferro dopiero w 1851 r., ze względu na późne wprowadzenie znieczuleń i rozwój aseptyki. Wreszcie termin „epizjotomia” został użyty po raz pierwszy w artykule opublikowanym przez Brauna w 1857r.

Pomimo postępów w medycynie stosowanie nacięcia krocza było bardzo ograniczone, ponieważ podobnie jak w przypadku wszystkich zabiegów położniczych, w środowisku naukowym ta procedura była sprzeczna z filozofią porodu fizjologicznego. Pod koniec XIX wieku nastąpił wzrost liczby zwolenników szerszego stosowania nacięcia. Jako wyraz poparcia, na czterdziestym piątym dorocznym spotkaniu Amerykańskiego Towarzystwa Ginekologów i Położników DeLee wystąpił z apelem o rutynowe wykonywanie profilaktycznego nacięcia krocza w celu zminimalizowania bólu porodowego i wysiłków matki. Swoją tezę opierali na czterech twierdzeniach. Po pierwsze, nacięcie krocza zapobiega zranieniu krocza i związanej z tym chorobowości matki. Po drugie, po epizjotomii naprawione krocze łatwo wraca do stanu sprzed ciąży. Po trzecie procedura ta skraca drugi etap porodu i zapobiega chorobowości i śmiertelności niemowląt i po czwarte, zapobiega powikłaniom ginekologicznym, takim jak wypadanie i nietrzymanie moczu.

Pojawienie się koncepcji porodu jako patologicznego procesu wymagającego działań profilaktycznych takich, jak nacięcie krocza, przeniesienie porodów do szpitala, rozwój położnictwa, potrzeba kontrolowania pacjentek i skierowanie uwagi na płód zachęcały do akceptacji rutynowego nacięcia krocza od 1930 roku. Doprowadziło to do uogólnienia praktyki nacinania krocza w USA, aż stało się rutynową procedurą stosowaną aż u 84 procent urodzeń w latach pięćdziesiątych XX wieku (Clesse i in. 2019).

2.2 Epizjotomia- informacje podstawowe

Epizjotomia to chirurgiczne powiększenie ujścia pochwy poprzez nacięcie krocza pod koniec drugiego okresu porodu. Nacięcie można wykonać skalpelem lub nożyczkami chirurgicznymi. Po porodzie sposobem przywrócenia anatomii i funkcji krocza jest przybliżenie brzegów rany i zszycie. (Muhleman i in. 2017).

Literatura wskazuje na kilka różnych technik epizjotomii (Kalis i in. 2012). Każda metoda ma swoje zalety i wady w zależności zarówno od anatomii rodzącej kobiety, jak i od umiejętności lekarza. Przed wykonaniem nacięcia krocza lekarz musi wziąć pod uwagę rodzaj nacięcia (jaki kąt zastosować) i jego długość (Muhleman i in. 2017). Najczęstsze rodzaje nacięć to pośrodkowe i pośrodkowo-boczne (Ghulmiyyah i in. 2020).

Pierwszą i najstarszą techniką jest nacięcie krocza w linii pośrodkowej. Jest ona preferowana w USA ze względu na łatwiejszą naprawę. Dwoma palcami wyprostowuje się skórę i wykonuje się nacięcie w linii pośrodkowej w kierunku odbytu. Ponieważ technika ta ma najwyższy odsetek poszerzania się rany po epizjotomii się do ran szarpanych wyższego stopnia, należy zachować

ostrożność, aby nie doszło do uszkodzenia zwieracza odbytu lub błony śluzowej odbytu (Ghulmiyyah i in. 2020).

Modyfikację pośrodkowej epizjotomii wykonuje się poprzez dodanie dwóch poprzecznych nacięć w przeciwnych kierunkach, tuż nad spodziewanym umiejscowieniem zwieracza odbytu. Cięcia poprzeczne wykonuje się z obu stron, prostopadle do linii środkowej, tak, aby łącznie mierzyło 2,5 cm. Uważa się, że zastosowanie tej modyfikacji zwiększa średnicę ujścia pochwy o 83% w porównaniu ze standardowym pośrodkowym nacięciem krocza (Kalis i in. 2012).

Kolejną popularną techniką jest nacięcie krocza pośrodkowo-boczne. Skierowane ono jest w bok pod kątem co najmniej 60 stopni od linii środkowej w kierunku guza kulszowego. Nacięcie należy wykonać bardziej poziomo, aby uniknąć urazu zwieracza odbytu. Ta technika jest częściej stosowana w Europie (Ghulmiyyah i in. 2020).

Boczna epizjotomia jest rzadko stosowana, z wyjątkiem Finlandii. Wykonuje się ją przez nacięcie 1–2 cm z boku do linii pośrodkowej w kierunku guza kulszowego. Niesie jednak ze sobą ryzyko uszkodzenia gruczołu i przewodów Bartholina (Ghulmiyyah i in. 2020).

Historycznie wykorzystywano również radykalne nacięcie boczne, inaczej Schuchardta. Jest to rozległe nacięcie pochwy, przecinające mięsień opuszkowo-jamisty oraz mięsień dźwignacz odbytu i kończące się w jego okolicy. Obecnie nie jest już wykorzystywane, ze względu na wysokie ryzyko krwawienia oraz powstawania przetok pęcherzowo-pochwowych (Kubicki 2004).

Epizjotomia w kształcie litery J to hybryda nacięć pośrodkowych i pośrodkowo-bocznych. Została wprowadzona w celu uniknięcia ran szarpanych. Podczas tej techniki wykonuje się środkowe nacięcie, ale na końcu operator kieruje nożyczki w bok (w odległości 2–5 cm od odbytu), aby naśladować literę J. Cięcie wykonuje się w kierunku guzowatości kulszowej z dala od zwieracza odbytu (Ghulmiyyah i in. 2020). Przy tej technice szycie po porodzie jest trudne ze względu na różny wygląd przeciwnych krawędzi rany, a linia szwu jest zwykle pomarszczona (Muhleman i in. 2017).

Ginekolodzy-położnicy od lat prowadzą dyskusję, która z dwóch najbardziej popularnych technik (pośrodkowa i pośrodkowo-boczna) jest korzystniejsza dla pacjentki. Pośrodkowe nacięcie krocza jest związane z większym ryzykiem zranienia zwieracza odbytu i znaczącą utratą krwi niż pośrodkowo-boczne. Ponadto historycznie uważano, że nacięcie krocza pośrodkowo-boczne powoduje większy ból krocza i dyspareunię. Jednakże najnowsza literatura sugeruje, że nie ma różnic w między obiema procedurami w poziomie odczuwania bólu przez pacjentki. Warto zauważyć, że sam uraz zwieracza odbytu wiąże się ze zwiększonym bólem krocza. Powyższe argumenty doprowadziły do przekonania, o wyższości epizjotomii pośrodkowo-bocznej (Berkowitz i in. 2020).

3. Przegląd literatury

3.1 Wskazania do epizjotomii

Lekarz prowadzący poród, decydując się na nacięcie krocza powinien oszacować, czy korzyści płynące z zabiegu będą przewyższały ryzyko z nim związane. Epizjotomia zalecana jest, kiedy okoliczności kliniczne narażają pacjentkę na duże ryzyko pęknięcia krocza lub stan kliniczny płodu wymaga przyspieszenia porodu drogami natury. Pierwotną ideą zabiegu epizjotomii była ochrona krocza przed powstawaniem ran szarpanych III i IV stopnia, na które najbardziej narażone były pierworódki. Jednak z biegiem czasu zauważono, że nacięcie krocza samo w sobie może być przyczyną powstania takich uszkodzeń (Ghulmiyyah i in.2020).

Decyzja o wykonaniu nacięcia krocza jest silnie uzależniona od sytuacji klinicznej w czasie porodu. Nie istnieją bezwzględne wskazania do nacięcia krocza. Jest to rozsądna opcja, gdy lekarz uważa, że powiększenie dróg rodnych w celu ułatwienia porodu przyniesie korzyści zarówno matce, jak i dziecku. Najczęstszą sytuacją, w której ginekolog-położnik decyduje się na wykonanie epizjotomii jest konieczność przyspieszenia II fazy porodu z powodu występującego zagrożenie dla zdrowia i życia płodu (Berkowitz i in. 2020).

Nacięcie krocza jest stosowane również w celu ułatwienia umieszczenia kleszczy lub próżniociągu u kobiet z wąskim ujściem pochwy. W przeciwieństwie do zaleceń historycznych, aktualnie na świecie pojawiają się grupy eksperckie, które odradzają wykonywanie tej procedury rutynowo przy operacyjnym porodzie drogami natury i zalecają, aby decyzja o jej wykonaniu należała

do lekarza (Cichowski i in. 2016). Natomiast rekomendacje Polskiego Towarzystwa Ginekologów i Położników pozostają przy zaleceniu, aby epizjotomia była wykonywana jako zabieg wspomagający przy użyciu kleszczy lub próżnością położniczego (Czajkowski i in. 2009). Ponieważ pośrodkowe nacięcie krocza podczas operacyjnego porodu drogami natury zwiększa trzykrotnie ryzyko urazu zwieracza odbytu w porównaniu z samym operacyjnym porodem drogami natury, epizjotomia pośrodkowo-boczna jest bezpieczniejszym rozwiązaniem (van Bavel i in. 2018).

W niektórych przypadkach wykonanie nacięcia krocza przy wystąpieniu dystocji barkowej może zwiększać przestrzeń dla palców operatora, a tym samym ułatwić poród tylnego barku i inne procedury, ale nie zapobiega dystocji barkowej ani nie uwalnia przedniego barku. Dlatego też rutynowe stosowanie nacięcia krocza w celu leczenia dystocji barku nie jest zalecane (Sagi-Dain i in. 2015).

3.2 Powikłania epizjotomii

Nacięcie krocza, podobnie jak wszystkie inne zabiegi chirurgiczne, niesie za sobą ryzyko powikłań. Rana powstała w wyniku nacięcia krocza podczas porodu może poszerzyć się, co doprowadzi ostatecznie do powstania rany szarpanej III lub IV stopnia. Badania dowodzą, że kobiety, które zostały poddane pośrodkowemu nacięciu krocza, mają 50 razy wyższe ryzyko powstania ciężkich ran krocza, w porównaniu do tych pacjentek u których zostało wykonane pośrodkowo-boczne nacięcie. Ta druga grupa badanych, w zestawieniu z kobietami u których nie wykonano epizjotomii, wykazała 8 krotnie wyższe ryzyko powstania ciężkich ran krocza (Ghulmiyyah i in.2020). W badaniu z 1990 roku porównano pierwiastki i wieloródki poddane pośrodkowo-bocznemu i pośrodkowemu nacięciu krocza z pacjentkami, u których nie zastosowano tego zabiegu. Stwierdzono, że pierworódki, u których dokonano nacięcie pośrodkowo-boczne, mają 2,5 raza wyższe ryzyko powstania ciężkich ran krocza, w porównaniu do pacjentek bez wykonanej epizjotomii. U wieloródek ryzyko to nie różniło się szczególnie od pierworódek i było 2,4 razy wyższe. W przypadku pośrodkowego nacięcia krocza, u kobiet rodzących po raz pierwszy, ryzyko powstania ran III i IV stopnia jest 4,2 razy, a u wieloródek 12,8 razy wyższe, względem kobiet niepoddanych nacięciu krocza (Carey i in. 1990). Badania przeprowadzone w Stanach Zjednoczonych wykazały, że kobiety poddane zabiegowi epizjotomii przy pierwszym porodzie w zestawieniu z tymi, które nie zostały poddane nacięciu, miały znacznie częściej pęknięcia krocza II stopnia. W przeglądzie 6000 porodów, w którym porównano kobiety z nacięciem krocza przy pierwszym porodzie z kobietami bez nacięcia krocza, pacjentki po wcześniejszej epizjotomii miały większą liczbę poważnych pęknięć krocza (4,8 w porównaniu z 1,7%) i więcej pęknięć drugiego stopnia (51,3 w porównaniu z 26,7%) podczas kolejnych rozwiązań ciąży. Ponadto cechowały się wyższym odsetkiem pęknięć krocza III i IV stopnia w czasie kolejnego porodu, niż te niepoddane epizjotomii przy poprzednim porodzie. Procedura ta ma również wpływ na czas trwania porodu. Stwierdzono bowiem, że dokonana epizjotomia pośrodkowo-boczna u pierwiastki może wydłużyć czas trwania jej kolejnych porodów. Natomiast nacięcie w linii pośrodkowej wydłuża czas trwania zarówno pierwszego, jak i kolejnych porodów (Alperin i in. 2008).

Początkowo sądzono, że wykonanie epizjotomii zmniejsza utratę krwi podczas porodu. Stwierdzenie to oparte było na przekonaniu, że niekontrolowane pęknięcie krocza powoduje obfitsze krwawienia niż kontrolowane nacięcie. Obecnie eksperci zgodni są w kwestii, że nacięcie krocza powoduje znaczną utratę krwi (Muhleman i in. 2017). Również warto zaznaczyć, że wraz z rozwojem aseptyki i antyseptyki spadł odsetek zakażeń po wykonaniu tego zabiegu, jednak nadal jest wyższy niż w przypadku samoistnie powstałych ran krocza. Kolejnym powikłaniem może być ból poporodowy. Badania wykazują, że nacięcie pośrodkowo-boczne daje więcej dolegliwości bólowych poporodowych i skutkuje częściej dyspareunią niż pośrodkowe. Dodatkowo istnieją badania, które dowodzą, że po epizjotomii dyspareunia oraz dysfunkcje seksualne, utrzymują się dłużej niż u kobiet u których doszło do samoistnego pęknięcia krocza (Ghulmiyyah i in.2020).

3.3 Epizjotomia rutynowa a selektywna

Badania porównujące rutynowe z selektywnym nacięciem krocza, dowodzą, że rutynowe zastosowanie tej procedury, skutkuje większą ilością kobiet z ciężkimi urazami, a także w tej grupie kobiet stosowane są częściej środki przeciwbólowe niż w przypadku epizjotomii selektywnej

(Hartman i in. 2005). Przeprowadzone badania wskazują na mniejszą ilość powikłań podczas przeprowadzanej epizjotomii, na korzyść dla selektywnego nacięcia, takich jak utrata krwi, występowanie bólu i długotrwałej dyspareunii trwającej od 6 do 12 miesięcy. Podczas selektywnie wykonywanego nacięcia krocza rodzi się nieznacznie niższa liczba noworodków z mniejszą niż 7 ilością punktów w skali Apgar, w pierwszych 5 minutach ich życia (Hong i in. 2017). Literatura naukowa jednoznacznie wskazuje na brak korzyści stosowania rutynowej epizjotomii. Badania pokazują, że skutkować może ona narażeniem niektórych kobiet na niepotrzebny zabieg chirurgiczny, który może prowadzić wyżej wymienionych powikłań. Stwierdzono, że tendencja do wykonywania selektywnej epizjotomii, w sytuacjach klinicznych w których jest ona pomocna w porodzie drogami natury jest słuszna i poprawna (Hong i in. 2017).

3.4 Porównanie ilości wykonywanych nacięć na świecie

W latach osiemdziesiątych XX wieku doniesiono, że stosowanie epizjotomii przy porodach pierwsiastek było na poziomie 90% w Stanach Zjednoczonych i 91% w Wielkiej Brytanii. W pewnym momencie historii medycyny, lekarze zachwycili się wykonywaniem epizjotomii. Powstał termin „rutynowego nacięcia krocza”. Jednak z biegiem czasu, pojawili się zwolennicy selektywnej epizjotomii podważający realne korzyści tego zabiegu. W połowie lat 90. cały ten ruch doprowadził do stworzenia publikacji przeciwko nacinaniu krocza, uogólnienia dyskursu naukowego przeciwko rutynowym nacinaniu krocza i stworzenie licznych organizacji, które odrzucały „interwencje chirurgiczne mające na celu promowanie porodu uznawanego za zdarzenie patologiczne”. Spowodowało to drastyczny spadek liczby epizjotomii w krajach anglosaskich. W 1996 roku debata dotycząca kwestii nacięcia krocza wyłoniła się ze sfery naukowej i została przejęta przez inne, bardziej polityczne organy, takie jak Światowa Organizacja Zdrowia. W swoim praktycznym przewodniku WHO zdecydowała się potępić wiarygodność rutynowego stosowania nacinania krocza, proponując wskazanie ograniczające jego stosowanie do mniej niż 10% porodów, chociaż wskaźnik ten zniknął z późniejszych zaleceń (Clesse i in. 2019).

Obecnie liczba wykonywanych epizjotomii została znacznie zmniejszona w wielu krajach na całym świecie. W 2010 roku we Francji wskaźnik nacięcia krocza wyniósł 26,8%, a w Niemczech 27,7%. W latach 2011–2012 w Anglii wskaźnik ten wynosił 15,2 %, w USA wynosił 9,4 %, podczas gdy Islandia i Dania odnotowały jeszcze niższe wskaźniki (7,2 i 4,9% w 2010 r.). Obecnie wydaje się, że spadek ten utrzymuje się też w niektórych krajach, takich jak Francja, w której w 2014 r. wskaźnik nacięcia krocza wyniósł 19,9 % . Na świecie warto zwrócić szczególną uwagę na kraje o niskich dochodach, które rzadko korzystają z infrastruktury zdrowotnej. W tych krajach dostępne są bardzo ograniczone dane (64% wskaźnik nacięcia krocza w 2005 r. na Filipinach lub 16,5% w Tanzanii w 2004 r.). Różnice w tych wskaźnikach wskazują na potrzebę uzyskania większej ilości danych epidemiologicznych i badań w tej dziedzinie, zanim będzie można dokładniej prześledzić historię nacięcia krocza w tych regionach świata. (Clesse i in. 2018,2019).

W Polsce dane statystyczne prowadzi się jedynie odnośnie cięć cesarskich, dlatego problem ilości nacięć krocza może być aktualnie niepolityczny. Według danych prowadzonych przez fundację „Rodzić po Ludzku”, w 2003 roku w 111 oddziałach położniczych w Polsce, epizjotomię wykonano przy 57,5% porodach. (Kubicka-Kraszyńska i in. 2010). Nowsze dane z 2010 roku wskazują na wykonywanie epizjotomii przy 67.5% wszystkich porodów w Polsce (Euro-Peristat Project & SCPE with Eurocat 2013). W 2018 roku pojawiło się polskie badanie, w którym dokonano retrospektywnej analizy porodów w latach 2013-2014 w populacji województwa małopolskiego. Jest to ono porównywalne dla naszej krajowej populacji, ponieważ według Głównego urzędu statystycznego udział kobiet w populacji Małopolski nie różni się od odsetka w kraju. Wśród kobiet rodzących drogą pochwową 59,5% zostało poddanych nacięciu krocza. U kobiet w wieku <18 lat odsetek porodów drogami natury z nacięciem krocza był dwukrotnie większy niż u kobiet w wieku 18–34 lat, podczas gdy kobiety w wieku powyżej 35 lat częściej rodziły pochwowo z osłoną krocza (Kopeć-Godlewska i in. 2018). Porównując te trzy badania, zauważyć można spadek ilości wykonywanych epizjotomii, jednak w dalszym wynik ten jest wyższy niż zalecenia światowych organizacji położniczo-ginekologicznych.

4. Podsumowanie i wnioski

Liczba wykonywanych epiziotomii to wciąż aktualny problem na oddziałach położniczych. Pomimo toczącej się dyskusji od ponad 20 lat nad realnymi korzyściami wykorzystywania nacięcia krocza uważa się, że zabieg ten jest przeprowadzany zbyt często. Zgromadzone badania i artykuły naukowe udowodniły, że epiziotomia nie powinna być wykonywana rutynowo, a aktualny światowy trend do redukcji jej ilości wydaje się być słuszny. W Polsce nadal odsetek porodów z nacięciem krocza jest zbyt wysoki, dlatego też, ginekolodzy-położnicy powinni bardziej indywidualnie i rozważnie podchodzić do sytuacji klinicznej każdego porodu.

5. Literatura

- Alexander S, Blondel B, Bouvier-Colle MH i in. (2013) Euro-Peristat Project & SCPE with Eurocat. Health and Care of Pregnant Women and Babies in Europe in 2010. European perinatal health report.
- Alperin M, Krohn MA, Parviainen K. (2008) Episiotomy and increase in the risk of obstetric laceration in a subsequent vaginal delivery. *Obstet Gynecol.* 111(6):1274–1278.
- Carey JC (1990) Midline episiotomies: more harm than good? *Obstet Gynecol.* 75(5):765–770.
- Cichowski S, Rogers R i in. (2016) American College of Obstetricians and Gynecologists' (ACOG) Committee on Practice Bulletins-Obstetrics. Practice Bulletin No. 165: Prevention and Management of Obstetric Lacerations at Vaginal Delivery. *Obstet Gynecol.* 128(1):1-15.
- Clesse C, Lighezzolo-Alnot J, De Lavergne S i in. (2018) Statistical trends of episiotomy around the world: Comparative systematic review of changing practices. *Health Care Women Int.*, 39(6):644-662.
- Clesse C, Lighezzolo-Alnot J, De Lavergne S i in. (2019) Socio-historical evolution of the episiotomy practice: A literature review. *Women Health* 2019; 59(7):760-774.
- Czajkowski K, Bręborowicz G, Kotarski J i in. (2009) Rekomendacje Zespołu Ekspertów Polskiego Towarzystwa Ginekologicznego dotyczące opieki okołoporodowej i prowadzenia porodu
- Ghulmiyyah L, Sinno S, Mirza F i in. (2020) Episiotomy: history, present and future - a review. *J Matern Fetal Neonatal Med.* 26:1-6.
- Hartmann K, Viswanathan M, Palmieri R, i in. (2005) Outcomes of routine episiotomy: a systematic review. *JAMA.* 4;293(17):2141-8.
- Jiang H, Qian X, Carroli G, i in. (2017) Selective versus routine use of episiotomy for vaginal birth. *Cochrane Database Syst Rev* ;2(2):CD000081.
- Kalis V, Laine K, de Leeuw JWi i in. (2012) Classification of episiotomy: towards a standardisation of terminology. *BJOG*;119(5):522-6.
- Kopeć-Godlewska K, Pac A, Różańska A i in. (2018) Is Vaginal Birth without an Episiotomy a Rarity in the 21st Century? Cross-Sectional Studies in Southern Poland. *Int J Environ Res Public Health.* 5;15(11):2462.
- Kubicka-Kraszyńska U, Otffinowska A, Siemińska A i in. (2010) Nacięcie krocza – konieczność czy rutyna? Fundacja Rodzić po Ludzku
- Kubicki J. (2004) Karl August Schuchardt (1856–1901). *Ginekologia Praktyczna.*(3):54-54.
- Lori R Berkowitz, Caroline E Foust-Wright (2020) Approach to episiotomy, Uptodate.com
- Muhleman MA, Aly I, Walters A i in. (2017) To cut or not to cut, that is the question: A review of the anatomy, the technique, risks, and benefits of an episiotomy. *Clin Anat.*;30(3):362-372.
- Sagi-Dain L, Sagi S. (2015) The role of episiotomy in prevention and management of shoulder dystocia: a systematic review. *Obstet Gynecol Surv.*;70(5):354-62.
- Van Bavel J, Hukkelhoven CWPM, De Vries C i in. (2018) The effectiveness of mediolateral episiotomy in preventing obstetric anal sphincter injuries during operative vaginal delivery: a ten-year analysis of a national registry. *Int Urogynecol J.*;29(3):407-413.

13. Nowoczesne leczenie raka endometrium- przegląd literatury

Modern treatment of endometrial cancer – literature review

Oleszczuk Rafał⁽¹⁾, Kozińska Iga⁽¹⁾, Ziemiński Rafał⁽²⁾, Semczuk-Sikora Anna⁽²⁾

⁽¹⁾Katedra i Klinika Położnictwa i Patologii Ciąży, Wydział Lekarski, Uniwersytet Medyczny w Lublinie

⁽²⁾Studenckie Koło Naukowe przy Katedrze i Klinice Położnictwa i Patologii Ciąży, Wydział Lekarski, Uniwersytet Medyczny w Lublinie

Opiekun naukowy: dr hab. n. med. Anna Semczuk-Sikora

Oleszczuk Rafał: rafal.ole@gmail.com

Słowa kluczowe: rak trzonu macicy, nowotwór, ginekologia onkologiczna

Streszczenie

Rak endometrium jest czwartym co do częstości występowania nowotworem u kobiet w Polsce. Najczęstszym objawem występowania tego nowotworu jest nieprawidłowe krwawienie z jamy macicy. Rozpoznanie stawiane jest na podstawie wyników badań histopatologicznych materiału pobranego podczas biopsji endometrium. Stopień zaawansowania choroby określa się w oparciu o klasyfikację Międzynarodową Federację Ginekologii i Położnictwa (FIGO). Leczenie polega na zabiegu operacyjnym usunięcia macicy, z ewentualnym rozszerzeniem o całkowite usunięcie węzłów chłonnych miednicy oraz okołoaortalnych (limfadenektomię) oraz o terapię adjuwantową (chemio- i/lub radioterapię). Terapia adjuwantowa stosowana jest u pacjentów pośredniego i wysokiego ryzyka. Jednak w związku z wysoką toksycznością i licznymi powikłaniami po radioterapii, aktualnie zalecane jest rozważenie nowszych metod terapeutycznych, czyli brachyterapii waginalnej lub radioterapii z modulacją intensywności (Intensity-Modulated Radiation Therapy).

1. Wstęp

Postęp cywilizacyjny spowodował między innymi pojawienie się nowych czynników środowiskowych, które przyczyniły się do zwiększenia częstości występowania chorób nowotworowych w populacji. Rak endometrium jest obecnie najczęściej rozpoznawanym schorzeniem onkologicznym w ginekologii. To nowotwór złośliwy, który dotyczy głównie pacjentek w wieku pomenopauzalnym, a czynnikami ryzyka są między innymi otyłość i insulinooporność. Najczęstszym jego objawem jest nieprawidłowe krwawienie z narządów płciowych. Na przestrzeni lat powstały liczne skale służące do oceny jego stopnia zaawansowania oraz złośliwości, które są pomocne w opracowaniu nowszych strategii leczenia oraz zapobiegania dalszej progresji choroby. Aktualnie kierunki terapeutyczne obejmują leczenie chirurgiczne, z możliwością zastosowania limfadenektomii oraz terapię adjuwantową, czyli chemio i/lub radioterapię. Zastosowanie poszczególnych metod powinno być ściśle dostosowane do aktualnej sytuacji klinicznej pacjentki.

Cel pracy

Celem pracy jest przedstawienie najnowszej wiedzy na temat sposobów leczenia raka endometrium.

Metoda

Dokonano przeglądu najnowszego piśmiennictwa w oparciu o bazy danych PubMed, Medline i UpToDate używając następujących słów kluczowych: rak trzonu macicy, rak endometrium.

2. Opis zagadnienia

2.1 Informacje podstawowe

Krajowa Rada Nowotworów (KRN) podaje, że w 2010 roku rak endometrium był czwartym najczęściej występującym nowotworem u kobiet w Polsce, plasując się na tym miejscu tuż po raku

piersi, jelita grubego oraz płuc. Szacuje się, że na świecie w 2012 roku ten typ nowotworu rozpoznano u 527600 kobiet. Największa zapadalność na raka endometrium przypada na okres między 60 a 70 rokiem życia. W oparciu o badanie histopatologiczne wyróżnia się dwa typy raka endometrium. Typ 1 to rak endometrialny G1/G2, który stanowi 80-90% rozpoznań nowotworów trzonu macicy. Cechuje się wysokim stopniem zróżnicowania komórkowego i najczęściej poprzedza go rozrost endometrium. W procesie jego powstawania biorą udział estrogeny, dzięki czemu jest wrażliwy na leczenie hormonalne. Objawia się przede wszystkim nieprawidłowymi krwawieniami z jamy macicy i ma dobre rokowanie. Natomiast typ 2 obejmuje gruczolakoraki endometrialne G3 oraz inne typy histologiczne, tzw. raki nieendometrialne (surowiczy, jasnokomórkowy, śluzowy, mieszany, płaskokomórkowy, niezróżnicowany), które cechują się dużo gorszym rokowaniem (Felix i in. 2010).

Podział, który jest oparty jedynie na histopatologii, ma wiele wad. Wynik badania histopatologicznego materiału pobranego podczas biopsji endometrium często różni się od wyniku badania wykonanego po zabiegu chirurgicznego wycięcia macicy (histerektomii). Ponadto systematyzacja raka endometrium oparta na badaniu histopatologicznym nie daje możliwości jednoznacznego określenia ryzyka wystąpienia lokalnych lub odległych przerzutów. Badania opublikowane w 2013 roku w The Cancer Genome Atlas (TCGA) pozwoliły zrozumieć biologię molekularną raka endometrium oraz umożliwiły wyodrębnienie bardziej wiarygodnego systemu klasyfikacji, dając tym samym wgląd w patogenezę tego nowotworu. Metoda ta jest wysoce powtarzalna, a wyniki badań histopatologicznych z biopsji i po histerektomii są zgodne. Cechuje ją wysoka wartość prognostyczna i predykcyjna. We wrześniu 2020 r Światowa Organizacja Zdrowia dokonała klasyfikacji nowotworów żeńskich narządów płciowych w oparciu o molekularną charakterystykę i zaproponowała nowy system wyodrębniając 4 molekularne typy raka endometrium. (Mayr i in. 2021).

Rozpoznanie raka endometrium stawiane jest na podstawie wyników badań histopatologicznych materiału pobranego podczas biopsji aspiracyjnej endometrium w gabinecie ginekologicznym za pomocą pipelli lub przez dylatację i łyżeczowanie w szpitalu. Badania wykazują, że biopsję aspiracyjną cechuje około 90% czułość, przy czym jest mało inwazyjna i dlatego jest to zalecana metoda pobierania materiału do badań histopatologicznych (Kotdawała P i in. 2013).

Do czynników ryzyka wystąpienia raka endometrium zaliczyć możemy między innymi szerzącą się w zatrważającym tempie epidemię otyłości. Współistniejąca insulinooporność oraz wahania stężenia insulinopodobnego czynnika wzrostu, sprzyjają powstawaniu raka endometrium. Badania dowodzą ponadto, że nie bez znaczenia wydaje się być przewlekły brak owulacji, czy stosowanie monoterapii hormonalnej estrogenami. Tamoksyfen (selektywny modulator receptora estrogenowego) stosowany u kobiet po menopauzie działa jak agonista estrogenowy, przez co uznawany jest jako czynnik ryzyka wystąpienia raka endometrium. Zespół Lyncha, czyli dziedziczny rak jelita grubego niezwiązany z polipowością, to choroba uwarunkowana genetycznie, dziedziczona autosomalnie dominująco, która także uznawana jest za czynnik ryzyka rozwoju raka endometrium. Badania dowodzą, że u kobiet stosujących doustną antykoncepcję hormonalną estrogenowo-progestronową ryzyko wystąpienia raka endometrium jest niższe o 30-40%, w porównaniu do kobiet, nieprzyjmujących takiej antykoncepcji. Obserwuje się utrzymanie tego ochronnego "efektu" lata po zaprzestaniu terapii. Ponadto aktywność fizyczna i odpowiednia dieta zmniejszają ryzyko występowania otyłości, a co za tym idzie także raka endometrium (Lee-may i in. 2020).

3. Przegląd literatury

3.1 Staging i leczenie chirurgiczne

Główną metodą leczenia raka endometrium jest chirurgiczne wycięcie macicy wraz z przydatkami (laparoskopowo lub za pomocą chirurgii robotycznej). Zabieg ten pozwala uzyskać informacje kliniczno-patologiczne umożliwiające wybór dalszego leczenia uzupełniającego. Typ histologiczny guza, stopień zróżnicowania, jego wielkość, lokalizacja i głębokość naciekania ściany macicy powinny zostać ocenione w czasie operacji. Podczas zabiegu konieczna jest kontrola naczyń limfatycznych i węzłów chłonnych. Wybór metody zabiegu zależy od typu histologicznego raka, jego

stopnia zróżnicowania oraz czynników indywidualnych pacjenta. Stopień zaawansowania choroby określa się w oparciu o klasyfikację FIGO zaktualizowaną w 2009 roku (Tab.1).

Tab. 1 System klasyfikacji raka endometrium według FIGO z 2009 r.

FIGO 2009	
I	Nowotwór ściśle ograniczony do trzonu macicy
IA	Brak nacieku lub głębokość nacieku obejmuje <50% mięśniówki
IB	Naciek obejmuje >50% mięśniówki
II	Nowotwór nacieka podścielisko szyjki macicy, ale nie wychodzi poza macicę
III	Lokalne i/lub regionalne naciekanie
IIIA	Rak nacieka surowicówkę macicy i/lub przydatki
IIIB	Przerzuty do pochwy i/lub przymacic
IIIC	Przerzuty do węzłów miednicy i/lub węzłów około aortalnych
IIIC1	Zajęte węzły chłonne miednicy
IIIC2	Zajęte węzły chłonne okołoaortalne z zajętymi lub nie węzłami chłonnymi miednicy
IV	Naciek pęcherza moczowego i/lub śluzówki odbytnicy i/lub odległe przerzuty
IVA	Naciek pęcherza moczowego i/lub śluzówki odbytnicy
IVB	Przerzuty odległe, obejmujące przerzuty do narządów jamy brzusznej i/lub węzłów chłonnych pachwinowych

Zabieg histerektomii, czyli wycięcia macicy, należy poprzedzić szczegółową diagnostyką. Zaleca się wykonanie RTG klatki piersiowej, USG przezpochwowego, morfologii krwi, oznaczenia markerów nowotworowych oraz ocenę czynności nerek. W celu uwidocznienia ewentualnych przerzutów wykonuje się tomografię komputerową lub rezonans magnetyczny (MRI) z kontrastem. Histerektomia jako izolowana metoda lecznicza skuteczna jest u kobiet, u których występuje niskie ryzyko przetrwania lub nawrotu choroby (Cohn i in. 2020). Kobiety z rozpoznaniem wewnątrznałobkowej neoplazji endometrium oraz dobrze zróżnicowanego raka endometrialnego (FIGO I, G1/G2), u których nie występuje naciekanie mięśniówki macicy, mogą być poddane terapii hormonalnej (np. octanem medroksyprogesteronu 160 mg/dobę) trwającej 6 miesięcy. Takie podejście terapeutyczne pozwala na zachowanie płodności u kobiet (Sznurkowski i in.2017).

Natomiast leczenie pacjentek o średnim i wysokim ryzyku należy uzupełnić terapią adjuwantową (Cohn i in. 2020).

3.2 Metody chirurgiczne

Całkowita histerektomia z obustronnym usunięciem przydatków (jajowodów i jajników) jest podstawową metodą leczenia kobiet z rakiem endometrium. Około 75% kobiet ma chorobę w stadium zaawansowania I i można ją całkowicie wyleczyć chirurgicznie. Najczęściej wybieraną techniką operacyjną jest laparoscopia klasyczna lub w asyście robota. Wiele badań randomizowanych wykazało, że laparoskopowa histerektomia w zestawieniu z klasyczną histerektomią cechuje się taką samą skutecznością, ale mniejszym ryzykiem wystąpienia powikłań. Najczęściej stosowaną metodą chirurgiczną jest małoinwazyjna operacja laparoskopowa (Cusimano i in. 2019). U kobiet u których rozpoznano gruczolakoraka endometrialnego G1 w stadium FIGO IA, bez zespołu Lyncha oraz dziedzicznego raka piersi-jajnika, mających mniej niż 45 lat można dokonać histerektomii z pozostawieniem jajników, jednak należy wówczas usunąć jajowody (Sznurkowski i in. 2017).

The Gynecologic Oncology Group LAP2 przeprowadziło badania porównujące histerektomię wykonywaną metodą laparoskopową z klasycznym wycięciem macicy wraz z przydatkami drogą brzuszną podczas laparotomii. Grupę badaną stanowiły kobiety z rakiem endometrium w stadium zaawansowania FIGO I-II. Dowiedziono, że obie metody operacyjne nie różniły się znacząco w zakresie powikłań śródoperacyjnych. Zabiegi laparoskopowe trwały dłużej, niż laparotomie, natomiast chore poddane zabiegowi laparoskopii miały mniej ciężkich powikłań, a czas pobytu w szpitalu był krótszy, niż w przypadku pacjentek po laparotomii. Wykazano, że po laparoskopii ocena jakości życia po zabiegu (ocena bólu, sprawności fizycznej czy wyglądu ciała) była wyższa niż po laparotomii. U kobiet, u których choroba ograniczona jest do macicy, ale zabieg laparoskopii nie jest możliwy, na przykład z powodu zbyt dużej macicy, zalecana jest laparotomia. Chirurgia robotyczna jest kosztowną metodą, a specjaliści uważają, że nie jest lepsza niż klasyczna laparoscopia. (Susini i in. 2005).

3.3 Limfadenektomia

Stosowanie limfadenektomii, czyli wycięcia węzłów chłonnych, jest kwestią sporną wśród specjalistów. Badania przeprowadzone w tym zakresie są bowiem ograniczone, gdyż nie porównują w odpowiedni sposób wszystkich metod terapeutycznych oraz są mało wiarygodne z powodu niedociągnięć metodologicznych. W przypadku raka endometrium ograniczonego do macicy istnieje niewielka ilość danych dotyczących skuteczności poszczególnych koncepcji postępowania w zakresie limfadenektomii (całkowite odstąpienie od limfadenektomii, rutynowa limfadenektomia u wszystkich pacjentek, limfadenektomia u pacjentek z wysokim ryzykiem przerzutów lub wycięcie węzłów wartowniczych po uprzednim mapowaniu). Stan histopatologiczny węzłów informuje o zaawansowaniu choroby, dlatego problem postępowania z węzłami chłonnymi wydaje się mieć istotne znaczenie w prognozowaniu oraz przy wyborze dalszego leczenia adjuwantowego. W latach 80. całkowite wycięcie węzłów chłonnych miednicy oraz okołoaortalnych uznane zostało za odpowiednie podejście terapeutyczne. Późniejsze badania, pokazały, że limfadenektomia całkowita nie przyczynia się do wydłużenia przeżycia u kobiet z rakiem endometrium. Porównano efekty LND wykonywanej rutynowo przy każdym zabiegu histerektomii z limfadenektomią wykonywaną tylko w przypadku, gdy widoczne były nieprawidłowości w wyglądzie węzłów chłonnych. W drugiej grupie badanych rzadziej stosowana była terapia adjuwantowa (17%), niż w przypadku grupy limfadenektomii stosowanej rutynowo (25%). Wykazano, że oba podejścia terapeutyczne mają podobne współczynniki ryzyka nawrotu choroby oraz zgonu pacjenta (Benedetti Panici i in. 2008).

Ze względu na trudności w zaplanowaniu badań nie udało się ustalić jednoznacznego postępowania z węzłami chłonnymi w przypadku raka ograniczonego do macicy. Dlatego, ginekolodzy powinni indywidualnie dla każdej pacjentki określić prawdopodobieństwo wystąpienia przerzutów do węzłów chłonnych oraz ewentualny dostęp chirurgiczny. Zastosowanie całkowitej limfadenektomii miednicznej zalecane jest u pacjentów wysokiego ryzyka wystąpienia przerzutów do węzłów chłonnych zaotrzewnowych. Pozwala ona uzyskać najwięcej informacji na temat rozległości nowotworu. Wiąże się jednak z pooperacyjnym limfatycznym obrzękiem kończyn dolnych oraz zapaleniem tkanki łącznej, a co za tym idzie, obniżeniem jakości życia pacjentek po

zabiegu. U kobiet u których pooperacyjnie potwierdzone zostały przerzuty do węzłów chłonnych zaleca się chemioterapię. Badania dowiodły, że jeśli występują przerzuty w węzłach chłonnych miednicy, to istnieje duże prawdopodobieństwo ich wystąpienia w węzłach okołoaortalnych, dlatego większość chirurgów limfadenektomię miedniczną rozszerza o limfadenektomię okołoaortalną (Talukdar i in. 2014).

W większości przypadków wyniki całkowitej limfadenektomii nie wpływają na wybór dalszego leczenia adjuwantowego. Dowiedziono, że limfadenektomia selektywna może być alternatywą dla limfadenektomii całkowitej w przypadku pacjentów z niskim ryzykiem przerzutów. Badania wykazują, że w przypadku raka endometrialnego FIGO I/II stopień G1 lub G2 przy guzie o średnicy mniejszej lub równej 2 cm oraz przy naciekaniu myometriu nieprzekraczającym 50% jego grubości, ryzyko przerzutów lokalnych do węzłów chłonnych jest niższe, niż 5%. Uzasadnione zatem byłoby zastosowanie u tych pacjentek limfadenektomii selektywnej. W ostatnich latach udoskonalona została technika mapowania limfatycznego z następowym preparowaniem węzłów wartowniczych (SLND - sentinel lymph nodes dissection). Metoda ta zalecana jest przez National Comprehensive Cancer Network (NCCN) oraz European Society of Gynecological Oncology (ESGO). Metoda cechuje się rzadkim występowaniem wyników fałszywie ujemnych oraz mniejszą ilością powikłań w porównaniu z limfadenektomią konwencjonalną (Holloway i in. 2017).

3.4 Terapia adiuwantowa

Podjęcie decyzji o konieczności zastosowania terapii adiuwantowej następuje w oparciu o czynniki kliniczno-patologiczne. Należy uwzględnić typ histopatologiczny raka, stopień jego zróżnicowania oraz zaawansowania. W przypadku raka endometrium FIGO I, raka endometrialnego G1/G2, inwazji mięśniówki mniejszej niż 50% oraz braku inwazji przestrzeni limfatycznej, obserwuje się niskie ryzyko nawrotu, dlatego w przypadku tych pacjentek nie ma wskazań do leczenia adjuwantowego i zalecana jest obserwacja. Samo leczenie chirurgiczne jest skuteczne przy raku pośredniego ryzyka (FIGO I, rak endometrioidalny G1/G2, inwazja mięśniówki większa od 50%, brak inwazji przestrzeni limfatycznej). Badania wykazują, że tutaj stosowanie chemioterapii lub radioterapii nie przynosi dodatkowych korzyści leczniczych. W raku endometrium pośredniego wysokiego ryzyka, tj.: FIGO I, rak endometrioidalny G3, inwazja mięśniówki mniejsza od 50% lub FIGO I, rak endometrioidalny G1/G2, inwazja przestrzeni limfatycznej, leczenie chirurgiczne powinno zostać uzupełnione o radioterapię. Badania dowodzą, że zmniejsza ona ryzyko nawrotu raka, choć nie przyczynia się do wzrostu całkowitego przeżycia. Radioterapia jest wysoce toksyczna, ponieważ powoduje powikłania oraz niepożądane objawy ze strony układu pokarmowego i moczowego, które ostatecznie obniżają jakość życia pacjentki. Zamiennie do niej zaleca się zastosowanie brachyterapii waginalnej (VBT). Podobnie jak teleradioterapia zmniejsza ona ryzyko wystąpienia nawrotów i odległych przerzutów oraz ma podobny wynik pięcioletniego przeżycia, wiąże się jednak z mniejszą liczbą działań niepożądanych. Wymieniana w literaturze nowa metoda Intensity-Modulated Radiotherapy (IMRT), czyli radioterapia z modulacją intensywności, jest trudno dostępna i dlatego jest stosowana na małą skalę w przypadku raka endometrium pośredniego i wysokiego ryzyka. (Keys i in.2004).

Z powodu rozbieżności klinicznych obrazu raka endometrium wysokiego ryzyka (FIGO I, rak endometrioidalny G3, inwazja mięśniówki większa od 50%, gruczolakorak surowiczy, jasnokomórkowy, FIGO III i IV) niemożliwe jest określenie jednego wspólnego postępowania terapeutycznego dla wszystkich przypadków z tej grupy nowotworu endometrium. Dla raka wysokiego ryzyka gruczolakoraka surowiczego i jasnokomórkowego w stadium FIGO IA bez inwazji myometriu, zalecana jest obserwacja lub przy współistnieniu wysokiego ryzyka nawrotu choroby, wykonanie VBT. Badania dowodzą, że stosowanie tutaj terapii adjuwantowej nie wpływa ostatecznie na czas przeżycia. Radioterapia miednicy stosowana razem z chemioterapią zalecana jest w przypadku gruczolakoraka surowiczego, jasnokomórkowego w stadium FIGO IA z współwystępującymi naciekiem myometriu oraz w stadium FIGO IB/II wysokiego ryzyka. U większości kobiet z rakiem endometrium FIGO III lub resekcyjnym FIGO IV sugeruje się zastosowanie chemioterapii uzupełniającej z lub bez VBT. Chemioterapię z zastosowaniem

karboplatyny z paklitakselem, wykonuje się w sześciu cyklach, niezależnie od tego czy podawana jest radioterapia czy nie (Fleming i in. 2021).

3.5 Rokowanie

Rokowanie raka endometrium w szczególności zależy od stadium rozwoju choroby oraz złośliwości histologicznej nowotworu. W przypadku FIGO I wskaźnik 5 letniego przeżycia pacjentki wynosi około 85%, FIGO II około 75%, natomiast FIGO III i IV waha się w granicach 20-60%. Rozwój medycyny pozwala aktualnie na poszukiwanie genetycznych czynników wpływających na pojawienie się choroby. Również szereg czynników molekularnych pozwala określić rokowanie raka endometrium. Należą do nich między innymi: nadekspresja p53 i p16, mutacje fosfatazy i homologu tensyny, markery proliferacji, czy niestabilność mikrosatelitarna. Lokalizacja guza jest istotna rokowniczo. Nowotwór znajdujący się w dolnym odcinku macicy ma gorsze rokowanie, gdyż częściej w jego przypadku dochodzi do rozsiania do okolicznych węzłów chłonnych. Wiek kobiety wydaje się być niebagatelny w prognozowaniu choroby. U pacjentek powyżej 65 roku życia nowotwór wykazuje częściej głębsze naciekanie myometrium, wysoki stopień złośliwości i zaawansowania. Pacjentki powyżej 80 roku życia z rakiem endometrium FIGO I i II, mają mniejszy niż 54% wskaźnik przeżycia pięcioletniego, w momencie, gdy u chorych poniżej 80 roku życia jest on większy niż 71%. Badania wskazują również, że czarnoskóre kobiety mają gorsze rokowanie niż rasy kaukaskiej, a kobiety pochodzenia azjatyckiego mają wyższy wskaźnik przeżycia całkowitego w porównaniu z innymi populacjami. Prawdopodobnie wynika to z faktu, że w krajach azjatyckich wcześniej diagnozowane są nowotwory. Z danych SEER National Cancer Institute wynika, że u 1 na 50 kobiet w Azji przed 35 rokiem życia rozpoznano raka endometrium, podczas, gdy wśród kobiet rasy kaukaskiej, należących do tej samej grupy wiekowej rozpoznano tę chorobę u 1 osoby na 150 (Plaxe i in. 2020).

4. Podsumowanie

Rak trzonu macicy to wciąż poważny problem dla ginekologów-onkologów, a narastająca częstość występowania otyłości i wzrost częstości występowania innych czynników ryzyka w populacji doprowadza do zwiększenia się częstości występowania tego nowotworu. Wcześniej postawiona diagnoza pozwalała na zmniejszenie liczby wykonanych procedur medycznych, pozwala ograniczyć leczenie jedynie do histerektomii, czyli operacji usunięcia macicy, i zapobiega przerzutom choroby do węzłów chłonnych i odległych narządów. Przy wyborze techniki histerektomii należy rozpoczynać od zaproponowania najmniej inwazyjnej. Stosowanie limfadenektomii jest kwestią sporną i nie ustalono jednoznacznego stanowiska, dlatego też decyzja o jej wykonaniu powinna być zindywidualizowana. Ostatecznie w najbardziej zaawansowanych stadiach należy sięgnąć po chemio- i radioterapię, dokładnie analizując korzyści lecznicze dla pacjentki, ze względu na potencjalne powikłania zastosowanej terapii. Rozważyć można również nowocześniejsze metody takie jak brachyterapię waginalną, IMRT.

5. Literatura

- Allen N, Beral V, Kan SW i in. (2015) Collaborative Group on Epidemiological Studies on Endometrial Cancer. Endometrial cancer and oral contraceptives: an individual participant meta-analysis of 27 276 women with endometrial cancer from 36 epidemiological studies. *Lancet Oncol*; 16:1061.
- Benedetti Panici P, Basile S, Maneschi F i in. (2008). Systematic pelvic lymphadenectomy vs. no lymphadenectomy in early-stage endometrial carcinoma: randomized clinical trial. *J Natl Cancer Inst*; 100:1707.
- Cohn DE (2020) Endometrial carcinoma: Staging and surgical treatment, uptodate.com
- Creasman WT, Morrow CP, Bundy BN i in. (1987). Surgical pathologic spread patterns of endometrial cancer. A Gynecologic Oncology Group Study. *Cancer*; 60:2035.

- Cusimano MC, Simpson AN, Dossa F i in. (2019). Laparoscopic and robotic hysterectomy in endometrial cancer patients with obesity: a systematic review and meta-analysis of conversions and complications. *Am J Obstet Gynecol*; 221:410
- Felix AS, Weissfeld JL, Stone RA, i in (2010): Factors associated with Type I and Type II endometrial cancer. *Cancer Causes Control* 21:1851.
- Fleming G, DiSilvestro PA (2021) Adjuvant treatment of high-risk endometrial cancers, Uptodate.com
- Holloway RW, Abu-Rustum NR, Backes FJ i in. (2017). Sentinel lymph node mapping and staging in endometrial cancer: A Society of Gynecologic Oncology literature review with consensus recommendations. *Gynecol Oncol*; 146:405.
- Kandoth C, Schultz N i in. (2013). Cancer Genome Atlas Research Network Integrated genomic characterization of endometrial carcinoma. *Nature*; 497:67.
- Keys HM, Roberts JA, Brunetto V i in. (2004). A phase III trial of surgery with or without adjunctive external pelvic radiation therapy in intermediate risk endometrial adenocarcinoma: a Gynecologic Oncology Group study. *Gynecol Oncol*; 92:744.
- Lee-May C, Berek JS (2020): Endometrial carcinoma: Epidemiology, risk factors, and prevention, Uptodate.com
- León-Castillo A, de Boer SM, Powell ME i in. (2020). Molecular Classification of the PORTEC-3 Trial for High-Risk Endometrial Cancer: Impact on Prognosis and Benefit From Adjuvant Therapy. *J Clin Oncol*; 38:3388.
- Mayr D, Schmoeckel E, Höhn AK i in. (2021). Aktuelle WHO-Klassifikation des weiblichen Genitale : Viel Neues, aber auch manch Altes. *Pathologe*.
- Plaxe SC, Mundt AJ (2020) Overview of endometrial carcinoma from uptodate.com
- Susini T, Massi G, Amunni G i in. (2005). Vaginal hysterectomy and abdominal hysterectomy for treatment of endometrial cancer in the elderly. *Gynecol Oncol*; 96:362.
- Talukdar S, Kumar S, Bhatla N i in. (2014). Neo-adjuvant chemotherapy in the treatment of advanced malignant germ cell tumors of the ovary. *Gynecol Oncol*; 132:28.
- Torres ML, Weaver AL, Kumar S i in. (2012). Risk factors for developing endometrial cancer after benign endometrial sampling. *Obstet Gynecol*; 120:998.
- Wright JD, Burke WM, Tergas AI i in. (2016). Comparative Effectiveness of Minimally Invasive Hysterectomy for Endometrial Cancer. *J Clin Oncol*; 34:1087.
- Sznurkowski JJ, Knapp P, Bodnar L i in. (2017). Zalecenia Polskiego Towarzystwa Ginekologii Onkologicznej dotyczące diagnostyki i leczenia raka endometrium. *Curr Gynecol Oncol* 2017, 15 (1), p. 34–44
- Kotdawala P, Kotdawala S, Nagar N. (2013) Evaluation of endometrium in peri-menopausal abnormal uterine bleeding. *J Midlife Health*. Jan;4(1):16-21.

14. Terapia tadalafillem w łagodnym rozroście gruczołu krokowego

Tadalafil therapy for benign prostatic hyperplasia

Sochacki Rafał, Kośmider Leon

Zakład Chemii Ogólnej i Nieorganicznej, Wydział Nauk Farmaceutycznych w Sosnowcu. Śląski Uniwersytet Medyczny w Katowicach

Sochacki Rafał: rafalsochacki@op.pl

Słowa kluczowe: BPH, Prostata, PDE5, Tadalafilum

Streszczenie

Łagodny rozrost gruczołu krokowego jest chorobą związaną z wiekiem. Szacuje się, że aż 70% mężczyzn po 60 roku życia zmaga się z tą chorobą. Do tej pory nieznanym jest mechanizm jej powstawania. Charakteryzuje się stopniowym zwiększeniem objętości gruczołu krokowego, a także zmniejszeniem przepływu cewkowego. Oczekuje się, że koszty wynikające z leczenia łagodnego rozrostu gruczołu krokowego będą stale rosły, ze względu na starzenie się społeczeństwa, a zatem ważne jest znalezienie skutecznych metod leczenia. Rozrost stercza znacznie zmniejsza jakość życia pacjentów z powodu dolegliwości ze strony układu moczowego, tj.: trudności w mikcji, nocne parcie na mocz, ból podczas oddawania moczu. Do tej pory podstawę leczenia stanowi farmakoterapia, która ma zmniejszyć ryzyko konieczności leczenia chirurgicznego oraz poprawić jakość życia. Aktualnie głównie stosowanymi grupami leków są: inhibitory 5-alfa-reduktazy oraz blokery receptorów alfa-adrenergicznych. W ostatnich latach coraz większym zainteresowaniem cieszą się inhibitory 5-fosfodiesterazy, stosowane na co dzień w zaburzeniach erekcji. Tadalafil, jako jedyny z tej grupy leków posiada wskazanie w dawce 5mg do codziennego stosowania w przebiegu łagodnego rozrostu gruczołu krokowego. Istnieje wiele proponowanych mechanizmów działania. Do najważniejszych należy regulacja układu NO/cGMP, zwiększenie perfuzji krwi przez gruczoł, a także zmniejszenie przewlekłego stanu zapalnego prostaty. Warte uwagi jest nie tylko monoterapia tadalafillem, ale także terapia łączona z finasterydem lub tamsulosyną. Włączenie tadalafilu do terapii jest niezależne od tego czy pacjent zgłasza zaburzenia erekcji. Tadalafil jest bezpieczny nawet podczas długotrwałej terapii, a działania niepożądane występujące podczas jego stosowania są nieliczne. Możliwość włączenia tadalafilu do terapii pacjentów z łagodnym rozrostem gruczołu krokowego otworzyła nowe ścieżki terapeutyczne, które pozwolą zwiększyć ich jakość życia.

1. Wstęp

Liczba mężczyzn z łagodnym rozrostem gruczołu krokowego rośnie z roku na rok. Może to wynikać ze stale ulepszanych metod diagnostycznych, ale również z starzenia się społeczeństwa i wydłużania średniej długości życia. Warto zauważyć, że BPH może wystąpić już u pacjentów po 30 roku życia. Do głównych celów leczenia łagodnego rozrostu stercza (BPH) należą: zmniejszenie nasilenia LUTS (lower urinary tract symptoms), zapobieganie powstawaniu lub zmniejszanie przeszkód w odpływie moczu, a także zatrzymaniu moczu (AUR). Ważnym aspektem leczenia jest również uniknięcie konieczności leczenia chirurgicznego. Bardzo ważnym elementem leczenia tej jednostki chorobowej jest farmakoterapia. Powszechnie stosowane są inhibitory 5-alfa-reduktazy oraz selektywni antagoniści receptorów alfa-adrenergicznych, a także niektóre fitoterapeutyki. (Ostrowski. 2006)

W ostatnich latach coraz większym zainteresowaniem cieszą się inhibitory fosfodiesterazy typu 5 (PDE-5i) stosowane na co dzień w zaburzeniach erekcji. Wiąże się to z uwzględnieniem tadalafilu (5mg) w wytycznych Europejskiego Towarzystwa Urologicznego. Może być on stosowany codziennie u mężczyzn z łagodnym rozrostem gruczołu krokowego zarówno z jak i bez współistniejących zaburzeń erekcji (ED). (Park i in. 2013)

2. Przegląd literatury

2.1 Tadalafil jako przedstawiciel inhibitorów PDE-5

Tadalafil należy do inhibitorów fosfodiesterazy typu 5 (PDE-5), leków pierwszego rzutu w terapii zaburzeń erekcji. Leki z tej grupy strukturalnie przypominają cykliczny monofosforan guanozyny (cGMP), dzięki temu mogą wiązać się kompetycyjnie z PDE-5 i hamować jej działanie. Hydroliza cGMP prowadzi do wzwodu prącia. (Gong i in. 2017)

PDE-5 bierze istotny udział w szlakach sygnałowych syntezy tlenu azotu w ciałach jamistych prącia. Tlenek azotu powoduje rozluźnienie mięśni gładkich, co umożliwia wypełnienie się ciał jamistych krwią powodując wzwód. Odkrycie molekularnego miejsca działania PDE-5 w szlaku transdukcji sygnału NO umożliwiło zastosowanie inhibitorów tego enzymu jako leków w leczeniu zaburzeń erekcji. Hamując katalityczną degradację cGMP zwiększają jego stężenia wewnątrzkomórkowe, które jest wymagane do syntezy NO, wywierającego działanie erekto-genne. Inhibitory PDE-5 nie tylko hamują rozkład cGMP, ale także wykorzystują wiązania chemiczne i właściwości konformacyjne enzymu, zapewniając maksymalną erekto-genneze. (Burnett. 2008)

Do najczęściej stosowanych leków z tej grupy należą: sildenafil, wardenafil, awanafil oraz tadalafil. Tadalafil znacznie różni się od pozostałych inhibitorów PDE-5 po względem budowy chemicznej. Jego skuteczność stosując dawkę 20mg w ciągu 12 tygodniowej terapii szacuje się na aż 88%, co stanowi największy procent wśród reprezentantów tej grupy leków. Do najczęstszych działań niepożądanych tadalafilu zaliczamy bóle głowy, oczu i pleców. Charakteryzuje się długim czasem działania, nawet do 36h, a jego stosowanie nie zwiększa ryzyka incydentów krążeniowych. Dowiedzono także, że lek ten nie wpływa na stan nasienia u mężczyzn oraz ich stężenie testosteronu. Badania ankietowe wskazują, że wśród pacjentów z długotrwałymi zaburzeniami erekcji nawet 45% preferuje stosowanie tadalafilu nad pozostałe inhibitory PDE-5. (Lew-Starowicz. 2003)

Tadalafil jest skuteczny w leczeniu zaburzeń erekcji o różnych przyczynach: organicznych, psychogennych, a także mieszanych. Potwierdzono także jego skuteczność u pacjentów z wieloma chorobami współistniejącymi, np.: cukrzycą. Posiłki nie wpływają na jego wchłanianie, co go znacznie wyróżnia wśród pozostałych inhibitorów PDE-5, w przypadku których mogą opóźnić lub zmniejszyć skuteczność leku. W przypadku wardenafilu wchłanianie może być opóźnione nawet o 1 godzinę, gdy przyjmie się go z posiłkiem wysokotłuszczowym. Brak interakcji z pożywieniem może być ważnym czynnikiem podczas wybierania molekuly do terapii. Ponadto tadalafil jest lekiem dobrze tolerowanym, a jego działania niepożądane są nieliczne. Wpływ tej substancji na układ krążenia jest minimalny. Nie powinien być włączony do terapii pacjentów leczonych azotanami. (Carson i in. 2004)

Zaletą tego leku jest długi czas trwania w organizmie, co z kolei umożliwia spontaniczną aktywność seksualną, a także daje możliwość wielokrotnych kontaktów seksualnych, w przypadku stosowania przez pacjenta sildenafilu lub wardenafilu konieczne jest planowanie aktywności seksualnej. Leki z grupy PDE-5 różnią się budową oraz powinowactwem do fosfodiesteraz, a także czasem półtrwania i maksymalnym czasem działania, zatem nie można ich traktować jako zamienniki. (Lew-Starowicz. 2003)

2.2 Łagodny rozrost gruczołu krokowego

Prostata, którą nazywamy inaczej gruczołem krokowym lub sterczem znajduje się w sąsiedztwie dna pęcherza moczowego, przepony moczowo-płciowej i otacza tylny odcinek cewki moczowej. Jest elementem męskiego układu rozrodczego. Ze względu na swoje położenie zachodzące w niej zmiany wpływają na stan dróg moczowych. Możemy ją podzielić na 4 strefy, które różnią się morfologią oraz funkcjami czynnościowymi: strefa obwodowa, strefa przejściowa, strefa środkowa oraz przegroda przednia. Prostata jest narządem hormonozależnym i podlega ścisłej regulacji przez hormony płciowe. (Szopiński i in. 2012)

Do trzech najlepiej opisanych jednostek chorobowych tego narządu należą: rak prostaty, zapalenie gruczołu krokowego oraz łagodny rozrost gruczołu krokowego (BPH), który charakteryzuje się jako niezłośliwe powiększenie gruczołu krokowego i odnosi się do rozrostu nabłonka podścieliska i gruczołu, który występuje w strefie przejściowej prostaty. To schorzenie objawia się

dolegliwościami ze strony dolnych dróg moczowych (LUT) np.: niepełne opróżnianie pęcherza, oddawanie moczu słabym strumieniem, a także objawami podrażnienia tj.: częste i nagłe parcie na mocz, nokturia. (Aaron i in. 2016)

BPH jest chorobą związaną z wiekiem. Dane pokazują, iż występuje u połowy pacjentów po 50 roku życia oraz 70% po 60 roku życia. Zwracając uwagę na fakt starzenia się społeczeństwa wkrótce będzie już dolegliwością powszechną. Schorzenie rozwija się powoli i na początku nie daje objawów. Charakteryzuje się stopniowym zwiększeniem objętości gruczołu krokowego ($>30\text{cm}^3$), a także zmniejszeniem przepływu cewkowego ($Q_{\text{MAX}} < 15 \text{ ml/s}$). (Boniecki. 2011) Ocenia się, że w Polsce z BPH zmagają się aż ponad 2 miliony mężczyzn. (Szopiński i in. 2012)

Nasilenie objawów związanych z BPH można ocenić za pomocą International Prostate Symptoms Score (IPSS) oraz indeksu jakości życia (QoL) i w diagnostyce klinicznej stanowi on ważniejszy parametr niż IPSS. Na tej podstawie można ocenić stopień zaawansowania BPH:

Etap I- brak znaczącej przeszkody i uciążliwych objawów.

Etap II- brak znaczącej przeszkody, ale występują uciążliwe objawy.

Etap III- znacząca przeszkoda niezależnie od objawów.

Etap IV- kliniczne powikłania BPH, tj.: retencja moczu, nawracający krwimocz, zakażenie pęcherza moczowego i kamienie pęcherza moczowego. (Tatt Foo. 2019)

Oszacowano, że leczenie BPH kosztuje około 4 miliardów dolarów rocznie w Stanach Zjednoczonych. Obliczono także szacowany roczny przyrost kosztów związanych z leczeniem tej choroby i wyniósł on 1536 USD rocznie. Średni stracony czas w pracy związany z dolegliwościami wynikającymi z BPH wynosi 7,3h rocznie. Diagnoza i leczenie BPH stanowi największy segment praktyki urologicznej, reprezentujący 23% wszystkich wizyt w gabinecie. Oczekuje się, że koszty wynikające z leczenia łagodnego rozrostu gruczołu krokowego będą stale rosły, ze względu na starzenie się społeczeństwa. (Vuichoud i inn. 2015)

Do najczęstszych badań laboratoryjnych zalecanych w celu zdiagnozowania łagodnego rozrostu stercza należą: badanie ogólne moczu z ewentualnym posiewem, oznaczenie stężenia kreatyniny w surowicy krwi, a także swoistego antygenu sterczowego (PSA). (Szopiński i in. 2012)

Dokładna etiologia BPH nie jest dobrze poznana. Charakteryzuje się zwiększoną liczbą komórek nabłonka i zrębu w dniu okołocewkowym. Wzrost liczby komórek może być spowodowany wzmogoną proliferacją komórek nabłonka i zrębu lub zaburzeniami programowanej śmierci komórki (apoptozy). Oba te mechanizmy mogą prowadzić do akumulacji komórkowej. Dla rozwoju BPH istotne jest również stężenie androgenów. Nie jest to jednak testosteron, a jego aktywny metabolit (DHT), który powoduje rozrost stercza. Testosteron jest konwertowany do DHT przez enzym 5-alfa-reduktazę. Dodatkowo literatura wskazuje na znaczenie stanu zapalnego w patogenezie BPH. W rejonach włóknisto-mięśniowych gruczołu krokowego identyfikuje się zwiększoną ilość cytokin prozapalnych, do których należą IL-2, TFN-alfa, IL-6, IL-8 oraz IL-15. (Vuichoud i inn. 2015).

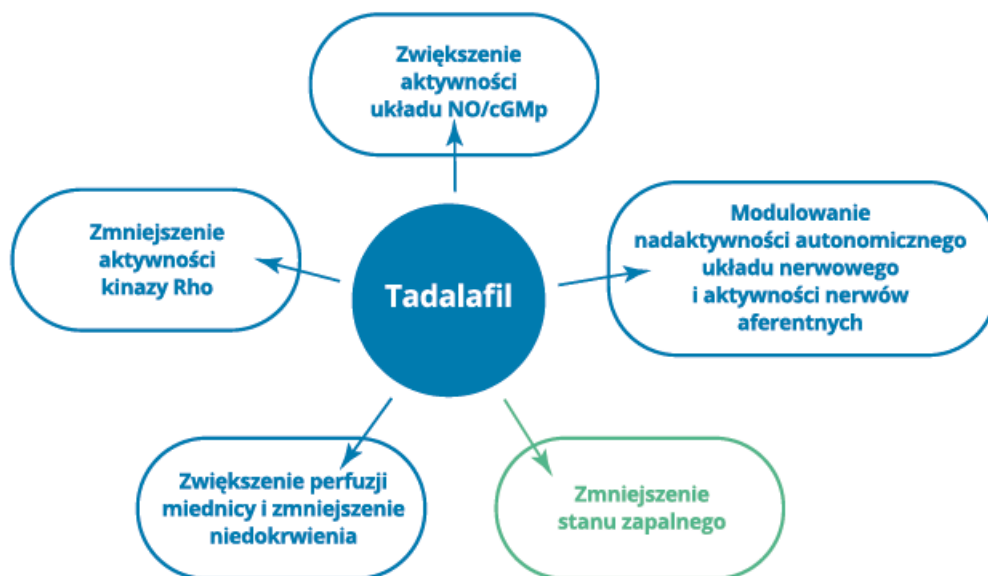
Genetycznie uwarunkowania tej choroby nie są do końca jasne. Szacuje się, że BPH dziedziczone autosomalnie dominująco może odpowiadać, ze mniej niż 10% przypadków. W badaniach wykazano, większe prawdopodobieństwo do występowania łagodnego rozrostu stercza, gdy przynajmniej jeden z członków rodziny miał zdiagnozowany BPH. Zaobserwowano także predyspozycje rodzinne do występowania objawów klinicznych łagodnego rozrostu prostaty. Na funkcje i wielkość prostaty w przebiegu choroby mają wpływ warianty polimorficzne genów SRD5A1 i SRD5A2, które kodują 5-alfa-reduktazę typu 1 i 2. Ryzyko BPH wiąże się z liczbą powtórzeń TA w genie SRD5A2. Istnieją także doniesienia wskazujące na istotną rolę witaminy D3 i jej analogów, a także genów kodujących receptor dla witaminy D (VDR) w rozwoju BPH. Oddziaływanie witaminy D z VDR wpływa na aktywację receptorów androgenowych, co sprzyja rozwojowi BPH. Witamina D3 jest silnym regulatorem wzrostu i różnicowania się komórek nabłonkowych prostaty. Niestety dane wskazywane w piśmiennictwie są niewystarczające, aby wskazać kluczowe geny odgrywające rolę w rozwoju łagodnego rozrostu gruczołu krokowego. (Ryl i in. 2018)

BPH przez wiele lat był leczony głównie operacyjnie, jednak w latach 90-tych XX wieku zastąpiono to podejście przez leczenie farmakologiczne. Obecnie leczeniem pierwszej linii są inhibitory 5-alfa-reduktazy, głównie finasteryd, a także blokery receptorów alfa-adrenergicznych, tj.:

doksazosyna i tamsulosyna. Są one stosowane odpowiednio do obkurczania i rozluźniania narządu. Finasteryd jest skuteczniejszy w zmniejszaniu progresji LUT niż którykolwiek z leków podawanych samodzielnie. Chociaż metody farmakologiczne są skuteczne u wielu pacjentów, to aż 35% pacjentów wykazuje postępującą chorobę nawet stosując kombinacje dwóch leków. (Aaron i in. 2016)

2.3 Terapia tadalafilą w łagodnym rozroście gruczołu krokowego

Badania kliniczne wykazują, że wszystkie inhibitory PDE-5 są również korzystne w leczeniu LUTS. Jednak tylko tadalafil 5mg raz na dobę został zatwierdzony do leczenia BPH-powiązane z LUTS u mężczyzn z zaburzeniami wzdrodu lub bez. Pozwoliło to rozszerzyć armamentarium urologiczne o nowe metody farmakologicznego leczenia BPH. Proponowanych mechanizmów działania tadalafilu w łagodnym rozroście gruczołu krokowego jest wiele. Jednym z najważniejszych jest regulacja układu NO/cGMP, poprzez zwiększanie stężenia cGMP. Zauważono także zmniejszenie przykurczu mięśni gładkich prostaty oraz działanie antyproliferacyjne. Istnieją również dowody wskazujące, że tadalafil moduluje nadwyrężenia autonomicznego układu nerwowego. W badaniach *in vivo* wykazano, że zwiększa on także oksydację prostaty oraz perfuzję krwi przez gruczoł krokowy. Dodatkowo osłabia ekspresje różnych markerów stanu zapalnego, poprzez zmniejszenie stężenia leukocytów. (Hatzimouratidis. 2014)



Rys. 1. Proponowane mechanizmy działania Tadalafilu (Hatzimouratidis 2014).

Dane pokazują, że terapia skojarzona finasterydu z tadalafilą jest idealnym rozwiązaniem dla mężczyzn z umiarkowanym do ciężkiego BPH-LUTS z objętością gruczołu krokowego ok. 30g. W takim połączeniu finasteryd spowoduje zmniejszenie objętości prostaty, podczas gdy tadalafil odpowiada za rozluźnienie mięśni gładkich dolnych dróg moczowych poprzez hamowanie PDE5. Ten podwójny mechanizm działania skutkuje addytywną poprawą kliniczną z porównaniu z leczeniem samym finasterydem. Profil bezpieczeństwa terapii jest spójny z tym obserwowanym podczas codziennej terapii tadalafilą. (Elkelany i in. 2015)

Tadalafil ma podobne działanie terapeutyczne jak tamsulosyna w leczeniu LUTS w przebiegu BPH, ponadto ma dodatkową zaletę w postaci istotnej poprawy erekcji pacjentów z BPH w porównaniu z tamsulosyną. Wyniki badań pokazują, że tadalafil może istotnie statystycznie poprawić jakość życia starzejących się mężczyzn z BPH w zakresie dolegliwości ze strony układu moczowego i zaburzeń erekcji. Kilka badań skupiło się na skuteczności połączenia tadalafilu

i tamsulosyny w leczeniu LUTS i ED jednocześnie, a wyniki ujawniły, że kombinacja ta jest lepsza od monoterapii tamsulosyną. (Guo i in. 2020)

Wykazano również skuteczność tadalafilu w monoterapii w przebiegu LUTS/BPH, mierzoną za pomocą skali IPSS i IIEF. Poprawę IIEF obserwowano również u pacjentów z współistniejącymi BPH i ED (zaburzenia erekcji). Każda z zastosowanych dawek spowodowała poprawę Q_{MAX} , jednak tylko w przypadku dawki 5mg poprawa była istotna statystycznie. U wszystkich pacjentów tadalafil był dobrze tolerowany. Z tego powodu można uznać tadalafil za terapie pierwszego rzutu u pacjentów u których występuje LUTS/BPH z ED. (Dong i in. 2013)

Badanie przeprowadzone w Japonii dowodzi, że tadalafil jest bezpieczny przy długotrwałym stosowaniu (18 miesięcy). Do najczęstszych działań niepożądanych zgłaszanych przez pacjentów stosujących tadalafil przewlekłe należą: bóle głowy, niestrawności, samoistna erekcja prącia, biegunka, częstomocz, obniżenie ciśnienia tętniczego krwi. Występowały one stosunkowo wcześniej po podaniu tadalafilu (w ciągu 3 miesięcy) i zmniejszały się w czasie. To może sugerować, że działania niepożądane związane z tadalafillem w BPH/LUTS są widocznie tylko na początku leczenia, a ponad połowa pacjentów była w stanie kontynuować kurację tadalafillem przez 18 miesięcy, co było spowodowane niską częstością występowania działań niepożądanych oraz niewielką ilością poważnych skutków ubocznych. (Yamazaki i in. 2020)

U pacjentów z umiarkowanymi oraz ciężkimi LUTS stosowane są inhibitory 5-alfa reduktazy. Jest to grupa leków zapobiegająca dalszemu powiększaniu się gruczołu krokowego poprzez zahamowanie konwersji testosteronu do dihydrotestosteronu w jądrach. Mechanizm działania tych leków warunkuje działania niepożądane w postaci zaburzeń życia seksualnego, np.: zaburzenia wytrysku i erekcji, spadek libido, ginekomastię. Badania pokazują, że tadalafil w połączeniu z finasterydem nie tylko niweluje skutki uboczne finasterydu, ale także redukuje dolegliwości ze strony dolnych dróg moczowych. (Cieślowski. 2014)

BPH jest związany ze stanem zapalnym oraz przewlekłą aktywacją limfocytów naciekających gruczoł krokowy. W badaniach wykazano, że pacjenci z BPH/LUTS-ED wykazują wyższe stężenie prozapalnych interleukin w krwi obwodowej. Rozregulowanie odpowiedzi immunologicznej u tych pacjentów może następować poprzez wysoką ekspresję IL-17, która stymuluje IL-6, co przyczynia się do rozrostu komórek zrębu w BPH. Utrzymywanie przewlekłego stanu zapalnego prostaty przyczynia się do uszkodzeń tkanki gruczołu krokowego. Tadalafil redukuje obwodowe prozapalne interleukiny i normalizuje proporcje autoreaktywnych limfocytów T podczas 6 miesięcznej terapii dobową dawką 5mg. Wskazuje to na właściwości przeciwzapalne i przeciwtleniające tej substancji. Dodatkowo zaobserwowano poprawę funkcji poznawczych u pacjentów leczonych tadalafillem w przebiegu LUTS/BPH-ED. (Urios i in. 2019)

3. Podsumowanie

Powyższy przegląd literaturowy pozwala stwierdzić, że tadalafil (5mg) jest skuteczną metodą leczenia łagodnego rozrostu gruczołu krokowego u pacjentów z występującymi lub bez zaburzeń erekcji. Mechanizm działania tadalafilu nie jest do końca poznany. Istnieje wiele teorii i każda z nich wydaje się być prawdopodobna. Można snuć przypuszczenia, że za skuteczność tadalafilu w przebiegu BPH opowiada wypadkowa tych mechanizmów. Konieczne są jednak dalsze badania wyjaśniające dokładny mechanizm działania tej substancji. Badania dowodzą, że codzienna terapia tadalafillem jest bezpieczna, a działania niepożądane są nieliczne.

4. Literatura

- Aaron L, Franco O, Hayward WS (2016) Review of Prostate Anatomy and Embryology and the Etiology of BPH. *Eurol Clin North Am.*43(3); 279-288.
- Boniecki R (2011) Ocena dolegliwości związanych z łagodnym rozrostem prostaty. *Geriatrics* 4: 257-266.
- Burnett LA (2008) Molecular Pharmacotherapeutic Targeting of PDE5 for Preservation of Penile Health. *Journal of Andrology.* 29(1); 3-14.

- Carson CC, Rajfer J, Eardley I, et al. (2004) The efficacy and safety of tadalafil: an update. *Bju International*. 93; 1275-1281.
- Cieślakowski WA (2014) Tadalafil 5mg dziennie w monoterapii BPH/LUTS oraz w terapii skojarzonej z finasterydem w mężczyzn z ED. *Przegląd Urologiczny*; 3.
- Dong Y, Hao L, Shi Z, et al. (2013) Efficacy and Safety of Tadalafil Monotherapy for Lower Urinary Tract Symptoms Secondary to Benign Prostatic Hyperplasia: A Meta-Analysis. *Urologia Internationalis*. 91; 10-18.
- Elkany OO, Owen RC, Kim ED (2015) Combination of tadalafil and finasteride for improving the symptoms of benign prostatic hyperplasia: critical appraisal and patient focus. *Therapeutics and Clinical Risk Management*. 11; 507-513.
- Foo KT (2019) What is a disease? What is the disease clinical benign prostatic hyperplasia (BPH)? *World Journal of Urology*. 37; 1293-1296.
- Gong B, Ma M, Xie W, et al. (2017) Direct comparison of tadalafil with sildenafil for the treatment of erectile dysfunction: a systematic review and meta-analysis. *Int Urol Nephrol*. 49; 1731-1740.
- Guo B, Chen X, Wang M, et al. (2020) Comparative Effectiveness of Tadalafil versus Tamsulosin in Treating Lower Urinary Tract Symptoms Suggestive of Benign Prostate Hyperplasia: A Meta-Analysis of Randomized Controlled Trials. *Medical Science Monitor*. 26; e923179.
- Hatzimouratidis KA (2004) Review of the use of tadalafil in the treatment of benign prostatic hyperplasia in men with and without erectile dysfunction. *Ther Adv Urol*. 6(4); 135-147.
- Lew-Starowicz Z (2003) Inhibitory fosfodiesterazy 5- podobieństwa i różnice. *Seksuologia Polska*. 1(2); 79-82.
- Ostrowski I (2006) Łagodny rozrost stercza- zagadnienia wybrane, część I. *Patogeneza i epidemiologia. Przegląd Urologiczny*. 5.
- Park HJ, Won JEJ, Sorsaburu S, et al. (2013) Urinary Tract Symptoms (LUTS) Secondary to Benign Prostatic Hyperplasia (BPH) and LUTS/BPH with Erectile Dysfunction in Asia Men: A Systematic Review Focusing on Tadalafil. *World J Mens Health*. 31(3); 193-207.
- Rył A, Rotter L, Leszczyńska M (2018) Czynniki genetyczne w patogenezie łagodnego rozrostu prostaty. *Postępy Andrologii*. 5(2); 37-47.
- Szopiński T, Dobruch J, Chłosta PL, et al. (2012) Leczenie farmakologiczne łagodnego rozrostu stercza (BPH). *Postępy Nauk Biomedycznych*. 25(4); 362-370.
- Urios A, Ordone F, Garcia-Garcia R (2019) Tadalafil Treatment Improves Inflammation, Cognitive Function And Mismatch Negativity Of Patients With Low Urinary Tract Symptoms And Erectile Dysfunction. *Scientific Reports*. 9; 17119.
- Vuichoud C, Loughlin KR (2015) Benign prostatic hyperplasia: epidemiology, economics and evaluation. *Can J Urol*. 1:1-6.
- Yamazaki H, Tsujimoto N, Koyanagi M et al. (2020) Patients with Lower Urinary Tract Symptoms Secondary to Benign Prostatic Hyperplasia: A Japanese Post-Marketing Surveillance Study. *Programatic and Observational Research*. 2020; 11; 45-54.

15. Świąd u biorców przeszczepu nerki

Itch in Renal Transplant Recipients

Kinga Tyczyńska⁽¹⁾, Kaja Bator⁽¹⁾, Wojciech Krajewski⁽²⁾

⁽¹⁾ Studenckie Koło Naukowe przy Katedrze i Klinice Urologii i Urologii Onkologicznej, Uniwersytet Medyczny im. Piastów Śląskich we Wrocławiu

⁽²⁾ Katedra i Klinika Urologii i Onkologii Urologicznej, Uniwersytet Medyczny im. Piastów Śląskich we Wrocławiu

Opiekun naukowy: dr hab. Wojciech Krajewski

Kinga Tyczyńska: tyczynska.king@gmail.com

Słowa kluczowe: przeszczep, nerka, mocznica, swędzenie

Streszczenie

Przewlekły świąd (Chronic Itch - CI) to najczęstszy objaw dermatologiczny definiowany jako doznanie, które prowokuje chęć drapania, utrzymujące się przez okres co najmniej 6 tygodni. Jego rozpowszechnienie zależne jest od wieku, w populacji dorosłych szacuje się je na 18,6%. Obecność CI silnie wiąże się z pogorszeniem jakości życia pacjentów, wpływając zarówno na aspekty fizyczne, psychiczne, jak i środowiskowe. Szczególną formą CI jest świąd towarzyszący schyłkowej niewydolności nerek, którego patogenezą nie została w pełni poznana. Jednakże dotychczasowe doniesienia wskazują na jej wieloczynnikowy charakter. Leczenie obejmujące zarówno terapie miejscową, jak i systemową, często okazuje się nieefektywne. Według aktualnej wiedzy CI po przeszczepie nerki występuje istotnie rzadziej niż u pacjentów poddawanych hemodializie. Niemniej jednak częstość występowania świądu u biorców przeszczepu nerki jest około 3-krotnie większa niż w populacji zdrowej. Uzasadnia to potrzebę podjęcia dalszych badań, mających na celu poszerzenie wiedzy, dotyczącej danego zagadnienia. Dokładniejsze opisanie zjawiska umożliwiłoby wprowadzenie skuteczniejszych metod leczenia CI u pacjentów po TN.

1. Wstęp

Przewlekła choroba nerek (PChN) to globalny problem, dotyczący aż do 13.4% światowej populacji. Definiowana jest jako nieprawidłowa budowa lub funkcja nerek, wpływająca na zdrowie przez okres ponad 3 miesiące. Do postawienia diagnozy konieczne jest stwierdzenie przynajmniej jednego z następujących kryteriów: wskaźnik filtracji kłębuszkowej (GFR) $<60\text{ml/min/1.73m}^2$, obecność markerów niewydolności nerek, histologiczne i radiologiczne nieprawidłowości lub przeczepienie nerki w wywiadzie. Na podstawie wartości GFR pacjenta, można dokonać oceny stadium zaawansowania PChN (Hill i in. 2016; Lv i Zhang 2019; Krajewski i in. 2021) (Tab.1).

Konsekwencje utraty funkcji jednego z najważniejszych narządów ludzkiego organizmu są liczne. Wśród najważniejszych należy wymienić anemię, nadczynność przytarczyc, mineralne choroby kości, komplikacje sercowo-naczyniowe, dyslipidemie. Skórne objawy PChN szczególnie wyraźnie manifestują się w schyłkowej niewydolności nerek (End-Stage Renal Disease -ESRD). Należą do nich zmiany koloru skóry, elastoza, wybroczyny, suchość skóry, jak i również specyficzne zaburzenia, takie jak nabyte zaburzenia perforacji, zaburzenia z obecnością zwapnień przerzutowych, pęcherzowate zaburzenia hemodializy (Panuccio i in. 2017; Thomas i in. 2018). Ponadto, aż do 13% pacjentów w 1-5 stadium niewydolności nerek oraz 35% pacjentów hemodializowanych zgłasza przewlekły świąd związany z ESRD (End-Stage Renal Disease Chronic Itch - ESRDCI). Z powodu niecałkowicie poznanego patomechanizmu, leczenie ESRD stanowi duże wyzwanie dla współczesnej medycyny. Jednakże literatura opisuje istotny spadek częstości występowania CI po transplantacji nerki (TN). Swędzenie skóry obecne u biorców może stanowić kontynuację objawu sprzed przeszczepu, jak i również pojawić się u pacjentów de novo. Niemniej jednak wiele kwestii z tym związanych nadal pozostaje niewyjaśnionych (Krajewski i in. 2021).

Tab. 1 Ocena stadium PChN na podstawie wartości GFR.

I.	PChN z prawidłowym GFR	≥ 90
II.	PNN wczesna	60-89
III.	PNN umiarkowana	30-59
IV.	PNN ciężka	15-29
V.	PNN schyłkowa	<15 lub dializoterapia
PChN- przewlekła choroba Nerek PNN- przewlekła niewydolność nerek GFR – wskaźnik filtracji kłębuszkowej (glomerular filtration rate)		

2. Opis zagadnienia

Przewlekły Świąd (Chronic Itch) jest szczególnie uciążliwym objawem powszechnie znanym medycynie. International Forum for the Study of Itch (IFSI) zdefiniowało go jako doznanie, które prowokuje chęć drapania, utrzymujące się przez okres co najmniej 6 tygodni (Weisshaar i in. 2019). Rzeczywiste rozpowszechnienie CI nie jest jasno określone. Badania szacują częstość występowania CI w populacji dorosłych na 16,8%, jednocześnie około 8-9% doświadcza świądu w charakterze ostrym. Obie formy nasilają się wraz z wiekiem. Problem ostrego świądu dotyka do 60% osób w podeszłym wieku. Częstość występowania CI wykazuje różnicowanie w poszczególnych grupach wiekowych i wynosi kolejno 12,3% dla populacji młodych dorosłych oraz nawet 20,3% dla osób starszych. (Krajewski i in. 2021;). Przyczynę CI stanowią zarówno liczne dermatozy, jak i schorzenia ogólnoustrojowe, wśród których często wymienia się nieprawidłowości wątroby i dróg żółciowych, nowotwory o charakterze złośliwym, choroby zakaźne, zaburzenia neurologiczne, choroby metaboliczne, endokrynologiczne oraz dotyczące nerek. Według ustaleń IFSI świąd można sklasyfikować według 6 kategorii: (I) dermatologiczny, (II) układowy, (III) neurologiczny, (IV) psychogeny/psychosomatyczny, (V) mieszany i (VI) inny (Reszke i Szepietowski 2019; Weisshaar i in. 2019). Bez względu na przyczynę, CI stanowi ogromne obciążenie dla osób cierpiących z jego powodu i silnie wiąże się ze znacznym obniżeniem jakości życia pacjentów. Szczególną formą CI jest wspomniany już we wstępie ESRDCI, znany również jako świąd mocznicowy. Po raz pierwszy opisany został on w 1932 roku i wciąż stanowi istotny problem zarówno dla pacjentów, jak i lekarzy. Świąd mocznicowy związany jest ze znacznym pogorszeniem czynności nerek w przebiegu PChN. Zazwyczaj dotyczy konkretnych lokalizacji, lecz w prawie 25% przybiera charakter uogólniony (Krajewski i in 2020).

Pomimo, że dotychczasowe badania wciąż nie zdołały ustalić dokładnej patogenezы ESRDCI, istnieje uzasadnione przypuszczenie o jej wielowymiarowym charakterze. Wśród najczęściej wymienianych czynników ryzyka znajdują się: wysoki poziom parathormonu w surowicy krwi, mocznika i kreatyniny, suchość skóry, procesy zapalne, deregulacje receptorów opioidowych i neuropatie. Ponadto nie udowodniono, by któryś z najpopularniejszych, wymienianych czynników ryzyka ESRDCI dotyczył świądu u pacjentów po TN. Krajewski i in. podjęli próbę korelacji nasilenia świądu ze stężeniami najczęściej wymienianych czynników ryzyka, jednak różnice okazały się nieistotne statystycznie. Dodatkowo w pracy nie wykazano znaczących różnic w poziomie wyżej wymienionych czynników pomiędzy pacjentami odczuwającymi świąd i wolnymi od świądu (Krajewski i in 2021). Badanie Pannucio i in., którzy skorelowali nasilenie świądu m.in. ze stanem zapalnym, zaburzeniami mineralnymi kości, terapią immunosupresyjną i funkcją przeszczepu, także nie ujawniło powiązania między wybranymi aspektami (Pannucio i in. 2017). Jednakże w przypadku analiz Schrickera i in. stwierdzono umiarkowaną, pozytywną zależność między intensywnością CI i funkcją przeszczepionego narządu (Schricker 2020). Niezwykle interesujący zdaje się fakt zaobserwowany w badaniu Krajewskiego i in. dotyczący znacznego obniżenia poziomu fosfatazy alkalicznej (ALP) u pacjentów ze świądem po TN. Powszechnie wiadomo, że zwiększony poziom ALP stanowi objaw zaburzeń wątroby i dróg żółciowych, w tym cholestazy. Schorzenia te charakteryzują się występowaniem nasilonego świądu u pacjentów. Niski poziom ALP dotychczas nie towarzyszył CI.

Dodatkowo, wielolekowe terapie obecne w postępowaniu po transplantacji mogą odgrywać istotną, choć niepoznaną jak dotąd, rolę w powstawaniu świądu. Ponadto pot oraz przepływ ciepłego powietrza to najczęściej zgłaszane przez pacjentów czynniki zaostrzające świąd po TN, co może nasunąć skojarzenie z przebiegiem atopowego zapalenia skóry, czy też łuszczycy. Pot może indukować lub nasilać doznanie świądu w mechanizmie zaburzonego składu lub „alergii na pot”. Istnieje przypuszczenie, że nasilenie świądu przez przepływ ciepłego powietrza to skutek przeczulicy u pacjentów po TN. Ponadto uwrażliwienie nerwów obwodowych może sprawić, że stymulacja termiczna odczuwana jest jako swędzenie skóry. Odnotowano również częstsze występowanie świądu u kobiet. Jednakże autorzy wiążą tę relację z odmienną niż u mężczyzn percepcją świądu (Krajewski i in. 2021).

Należy podkreślić fakt, że obecność ESRDCI wykazuje istotny wpływ na obniżenie jakości życia pacjentów. W badaniu Suseł i in. na grupie 200 hemodializowanych osób w przebiegu ESRD 38% osób doświadczyło swędzenia skóry. Osoby te osiągnęły istotnie gorsze wyniki przy ocenie jakości życia związanej ze zdrowiem (HRQoL – Health-related quality of life) względem pacjentów niedotkniętych problemem CI. Zaobserwowano, że ogólne postrzegane zdrowie było gorsze wśród pacjentów cierpiących z powodu świądu. Dermatologiczny wskaźnik jakości życia (Dermatology Life Quality Index - DLQI) i ocena nasilenia świądu przy pomocy wizualnej skali analogowej (Visual analogue scale - VAS) oraz kwestionariusza świądu (4- item Itch Questionnaire) wykazały powiązanie spadku jakości życia z obecnością i nasileniem świądu. Skala Depresji Becka (Beck's Depression Inventory - BDI), wykorzystana do określenia częstości występowania i nasilenia depresji w badanej grupie, ujawniła brak istotnych różnic między wynikami BDI pacjentów odczuwających CI i od niego wolnych. Wykryto natomiast statystycznie pozytywną zależność pomiędzy wynikami BDI oraz 4- item Itch Questionnaire (Suseł i in. 2014). Badania Pisoni i in. wskazały, że osoby doświadczające od „umiarkowanego” do „ekstremalnie nasilonego” świądu czuły się wyczerpane częściej niż pacjenci bez świądu lub z jego łagodną formą. Ponadto ich jakość snu była niska, a zdiagnozowana przez specjalistę depresja występowała częściej. Autorzy pracy zaobserwowali, że ponad 43% pacjentów w przebiegu schyłkowej niewydolności nerek DLQI wskazuje obniżenie jakości życia. „Poważne” oraz „wyjątkowo poważne” pogorszenie codziennego funkcjonowania dotyczyło odpowiednio 4,5% oraz 1,5%. Ocena jakości snu wdrożona u pacjentów przy użyciu Athens Insomnia Scale ujawniła problem z indukcją snu u pacjentów dotkniętych CI, a nocne przebudzenia występowały w tej grupie istotnie częściej. Jakość snu, a co za tym idzie wydolność funkcjonowania pacjentów uległy pogorszeniu (Pisoni i in. 2016). Z analizy Ramakrishnan i in. angażującej ponad 70 000 hemodializowanych osób z ESRD, wynik że 60% badanych odczuwało w pewnym stopniu świąd, w 14,5% przypadków doznanie stawało się dla pacjentów „bardzo” lub

„ekstremalnie” dokuczliwy. Ponadto wykazano, że CI oddziałuje zarówno na aspekty fizyczne, jak i środowiskowe. Satysfakcja z relacji osobistych była istotnie wyższa wśród pacjentów, którzy nie cierpieli z powodu CI. Znaczna różnica między grupami dotyczyła również kwestii wsparcia okazywanego przez przyjaciół, osoby zdrowe deklarowały jej większe poczucie. Jednakże satysfakcja z życia seksualnego wykazywała podobieństwo w obu grupach. Jak wynika z powyższych doniesień, CI silnie związany z pogorszeniem funkcji nerek stanowi nie tylko problem fizyczny, ale również społeczny, psychiczny i emocjonalny (Ramakrishnan 2013).

Z powodu wielu niejasności dotyczących patogenezы oraz czynników ryzyka, leczenie pacjentów cierpiących z powodu CI po TN nadal stanowi wyzwanie. ESRDCI wymaga zarówno miejscowej, jak i systemowej terapii. Rozpoczynająca postępowanie pielęgnacja skóry środkami nawilżającymi często okazuje się nieskuteczna. Wykorzystywana farmakoterapia obejmuje leki, takie jak: agonistów i antagonistów opioidów, gabapentynę i pregabalinę, leki przeciwdepresyjne. Ponadto stosowana jest fototerapia. Udowodniono również redukcyjny wpływ dializy otrzewnowej na świąd mocznicowy, a gdy nie jest ona możliwa zaleca się w tym celu odpowiednie dostosowywanie parametrów hemodializy (HD) (np. przepływ krwi). Ponadto według aktualnej wiedzy częstość występowania CI po TN jest 13% niższa niż wśród pacjentów poddawanych HD. Przede wszystkim efektywność HD w redukcji toksyn średniej wielkości lub tych związanych z białkami jest znacząco niższa niż zdrowej, przeszczepionej nerki. Sprawniejsza detoksykacja umożliwia usunięcie czynników ryzyka świądu. Dodatkowo transplantacja rozwiązuje problem produkcji i uwalniania cytokin prozapalnych podczas kontaktu limfocytów krwi obwodowej z błoną dializacyjną. Nie mniej istotne zdaje się zrównoważenie poziomów wapnia, fosforanu, PTH oraz witaminy D u pacjentów po przeszczepie nerki. Co więcej, opisano także przypadki łagodzenia mocznicowej polineuropatii oraz neuropatii autonomicznej u pacjentów po TN (Krajewski i in. 2021; Reszke i Szepietowski 2019).

Warto również zaznaczyć, że świąd po TN może być zupełnie innego pochodzenia niż świąd mocznicowy. Według aktualnej wiedzy 88% biorców rozwija infekcje, aż 58,4% prezentuje skórne zmiany polekowe. Należy brać pod uwagę możliwość wystąpienia u pacjenta zupełnie nowej dermatozy takiej jak liszaj płaski, łuszczyca. Omawiany objaw nasilać może także przetrwała lub trzeciorzędowa nadczynność przytarczyc. Niemniej jednak, literatura dotycząca poruszanego zagadnienia jest mocno ograniczona (Avermaete i in. 2002; Krajewski i in. 2020).

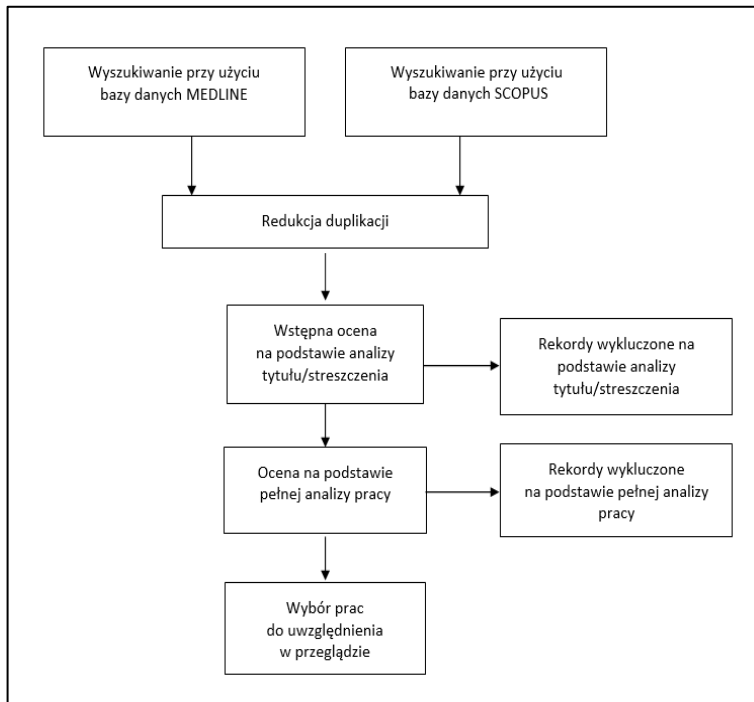
3. Przegląd literatury

Przegląd literatury został przeprowadzony w kwietniu 2021 roku według wytycznych PRISMA w ramach baz danych Medline i SCOPUS. Poszukiwanie dotyczyło prac omawiających temat występowania świądu u pacjentów po przeciępieniu nerki, bez ustawień limitów czasowych, za pomocą terminów takich jak „świąd”, „swędzenie” w zestawieniu z „nerka”, „przeszczep”. Artykuły ograniczały się do literatury angielskiej i polskiej. Ostatecznie zdecydowano o wykorzystaniu 9 prac i włączeniu i w poniższy przegląd (Rys.1).

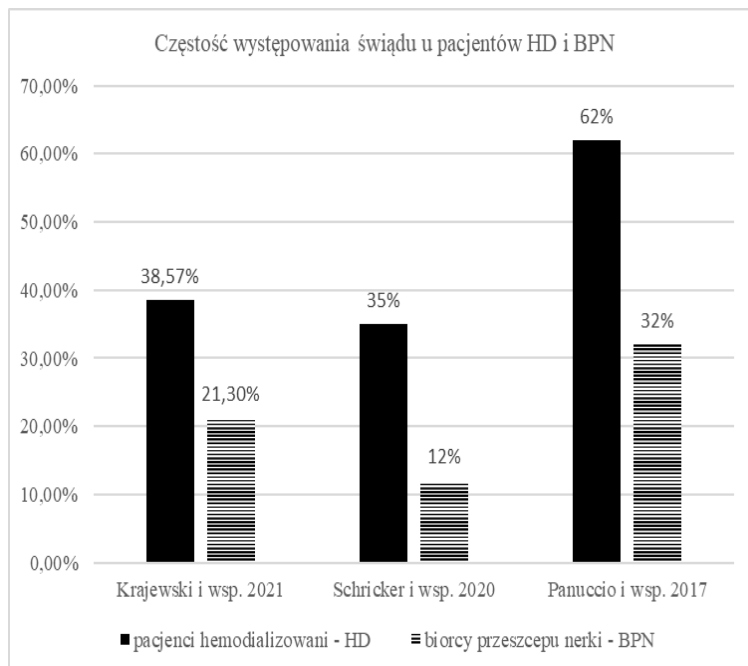
Najnowsze badanie Krajewskiego i in. przeprowadzone zostały w oparciu o największą, jak dotąd próbę biorców nerek (197 osób – 121 mężczyzn 61,4% i 76 kobiet 38,6%), co czyni je najistotniejszymi w tym temacie. Według autorów świąd odczuwało aż 38,57% pacjentów podczas HD, a jedynie 21,3% po TN (Rys.2).

W 52,4 % przypadków objaw pojawił się po przeszczepieniu. Blisko 74% badanych zgłosiło zupełny zanik świądu po TN, w zdecydowanej większości ulga nastąpiła natychmiastowo. U 23,68% pacjentów odnotowano jedynie częściowe ustąpienie objawu po przeszczepie, a jedynie 2,64% nie odczuło żadnej poprawy. Przy pomocy 10 punktowej skali numerycznej (NRS numeral rating scale), pacjenci ocenili największe nasilenie świądu na $6 \pm 2,2$ punkta, co wskazuje na jego umiarkowany charakter. Ponadto udowodniono, że kobiety po TN statystycznie częściej odczuwają świąd skóry. Najczęściej objaw dotyczy licznych okolic ciała, wśród których autorzy wymieniają kończyny (50%) i powierzchnię pleców (50%). Odczucie trwało zazwyczaj krótko i najczęściej pojawiała się w godzinach wieczornych. Najpopularniejszym (16,7%) wymienianym czynnikiem łagodzącym była gorąca woda, pot zaostrzał objawy świądu w niemal 40% przypadków. We wnioskach podkreślono fakt braku uczucia swędzenia podczas dializy u ponad połowy biorców przeszczepu nerki (Krajewski

i in. 2021). Badania Schrickera i in. wykazały, że u 12% biorców przeszczepu nerki występował CI. Świąd po TN występował statystycznie rzadziej niż w grupie osób hemodializowanych (12% i 35%).



Rys. 1. Procedura przeglądu literatury



Rys. 2. Porównanie częstości występowania świądu.

Przy pomocy wizualnej skali analogowej pacjenci ocenili świąd na 3,2 punkty, co ukazuje jego łagodny charakter. Autorzy zauważyli również umiarkowaną korelację między intensywnością CI oraz funkcją przeszczepu (Schricker i in. 2020). Altmeyer i in. przeprowadzili badania na 49 osobach po TN, podczas których zanotowali występowanie wszystkich schorzeń dermatologicznych związanych z ESRD po całkowicie udanym przeszczepieniu. Nieprawidłowości skórne obejmowały również świąd oraz suchość. Wykonane u pacjentów biopsje umożliwiły przeprowadzenie badań histologicznych, które wykazały normalizację skóry ze zmianami mocznicowymi. Jednakże poprawa nie dotyczyła schorzeń w obrębie tkanki łącznej, które według autorów utrzymywały się również po transplantacji (Altmeyer i in. 1986). Spośród 174 biorców przeszczepu nerek przebadanych przez Maloneya i in. aż 43 osoby (24,9%) skarżyły się na uczucie swędzenia skóry (Maloney i in. 2005). Ponadto u 57% osób tej grupy świąd posiadał znaczny wpływ na jakość ich życia. Amro i in. przeanalizowali 110 pacjentów po TN, odnotowując statystyczną i kliniczną redukcję negatywnego wpływu świądu na jakość życia biorców (Amro i in. 2016). Przewagę częstości występowania świądu u pacjentów podczas HD nad grupą po TN wykazała również analiza autorstwa Avermaete i in. Stanowiła ona kolejno 48-73% i 2% (Avermaete i in. 2002). Ponadto Tăranu i in. odnotowali CI 5,3% biorców przeszczepu nerki. Sami autorzy zasugerowali jednak powiązanie objawu z przyjmowaną immunoterapią. (Tăranu i in. 2005) Interesujący przypadek uogólnionego świądu opisał również Yets i in. Ustalono, że objaw spowodowany był nietypowym wysiępowaniem chronicznej inwazji świerzbu, a po skutecznym leczeniu permetryną dolegliwości ustąpiły (Yets i in. 2013). W pracy autorstwa Panuccio i in. podjęto się porównania występowania świądu i jego wpływu na jakość życia pacjentów. W tym celu przebadano 133 osoby po TN, 29 podczas HD oraz 62 zdrowych. Stwierdzono istotną różnicę w częstości występowania omawianego objawu. Świąd odczuwało aż 62% pacjentów z grupy HD i blisko o połowę mniej osób po przeszczepieniu – 32%. Niezwykle istotny jest fakt niemalże 3-krotnie częstszego występowania świądu u pacjentów po TN w stosunku do grupy zdrowej (32% i 11%). Sami autorzy zwrócili szczególną uwagę na powiązanie CI po TN z ograniczeniami społecznymi, emocjonalnymi oraz dotyczącymi pracy (Panuccio i in. 2017).

4. Podsumowanie i wnioski

PChN dotyczy aż do 13,4% światowej populacji. Konsekwencje utraty funkcji jednego z najważniejszych narządów ludzkiego organizmu są liczne i obejmują występowanie nieprawidłowości w obrębie skóry. Dermatologiczne objawy PChN szczególnie wyraźnie manifestują się w schyłkowej niewydolności nerek. Należą do nich lokalne zmiany koloru skóry, elastoza, wybroczyny, suchość skóry, jak i również specyficzne zaburzenia, takie jak nabyte zaburzenia perforacji, zaburzenia z obecnością zwapnień przerzutowych, pęcherzowe zaburzenia hemodializy. Ponadto znacząca grupa biorców przeszczepu nerki zgłasza problem swędzącej skóry, wykazujący zróżnicowanie pod względem nasilenia, charakteru, lokalizacji oraz częstotliwości występowania. Świąd występujący u pacjentów po TN to istotny problem współczesnej interdyscyplinarnej opieki medycznej. Jego patogeneza oraz czynniki ryzyka nie są w pełni poznane. Literatura skupiająca się na danym zagadnieniu nadal pozostaje mocno ograniczona. Niezbędne jest przeprowadzanie dalszych badań, mających na celu dokładniejsze poznanie patomechanizmów poruszanego zagadnienia. Umożliwiłoby to wprowadzenie celowanego, efektywniejszego leczenia i tym samym poprawiło zdecydowanie obniżoną jakość życia pacjentów cierpiących z powodu CI po TN.

5. Literatura

- Altmeyer P, Kachel HG, Schäfer G i in. (1986) Normalisierung der urämischen Hautveränderungen nach Nierentransplantation. *Der Hautarzt; Zeitschrift für Dermatologie, Venerologie, und verwandte Gebiete* 37(4): 217–221.
- Amro A, Waldum-Grevbo B, von der Lippe N i in. (2016) Symptom Clusters From Dialysis to Renal Transplantation: A Five-Year Longitudinal Study. *Journal of Pain and Symptom Management* 51(3): 512-519.

- Avermaete A, Altmeyer P, Bacharach-Buhles M (2002) Skin changes and tumours after renal transplantation. *Nephron* 91(2): 188–196.
- Gagnon AL, Desai T (2013) Dermatological diseases in patients with chronic kidney disease. *Journal of nephropathology* 2(2): 104–109.
- Hill NR, Fatoba ST, Oke JL i in. (2016) Global Prevalence of Chronic Kidney Disease - A Systematic Review and Meta-Analysis. *PloS one* 11(7): e0158765.
- Ibrahim MK, Elshahid AR, El Baz TZ i in. (2016) Impact of Uraemic Pruritus on Quality of Life among End Stage Renal Disease Patients on Dialysis. *Journal of clinical and diagnostic research: JCDR* 10(3): WC01–WC5.
- Krajewski PK, Krajewska M, Szepietowski JC (2020) Pruritus in renal transplant recipients: Current state of knowledge. *Advances in clinical and experimental medicine: official organ Wrocław Medical University* 29(6): 769–772.
- Krajewski PK, Olczyk P, Krajewska M i in. (2021) Clinical Characteristics of Itch in Renal Transplant Recipients. *Frontiers in medicine* 7: 615334.
- Lv JC, Zhang LX (2019) Prevalence and disease burden of chronic kidney disease. *Adv Exp Med Biol* 1165:3–15.
- Moloney FJ, Keane S, O'Kelly P i in. (2005) The impact of skin disease following renal transplantation on quality of life. *The British journal of dermatology* 153(3): 574–578.
- Panuccio V, Tripepi R, Bellantoni M i in. (2017) Pruritus and quality of life in renal transplant patients. *Clinical transplantation* 31(3): 10.1111/ctr.12893.
- Pisoni RL, Wikstroöm B, Elder SJ i in. (2006) Pruritus in haemodialysis patients: international results from the Dialysis Outcomes and Practice Patterns Study. *Nephrol Dial Transpl* 21:3495–505.
- Ramakrishnan K, Bond TC, Claxton A i in. (2013) Clinical characteristics and outcomes of end-stage renal disease patients with self-reported pruritus symptoms. *International journal of nephrology and renovascular disease* 7: 1–12.
- Reszke R., Szepietowski JC (2018) End-Stage Renal Disease Chronic Itch and Its Management. *Dermatologic Clinics* 36(3): 277–292.
- Schricker S, Weisshaar E, Kupfer T i in. (2020) Prevalence of Pruritus in a Single Cohort of Long-term Kidney Transplant Recipients. *Acta dermato-venereologica* 100(4): adv00066.
- Suseł J, Batycka-Baran A, Reich A i in. (2014) Uraemic pruritus markedly affects the quality of life and depressive symptoms in haemodialysis patients with end-stage renal disease. *Acta dermato-venereologica* 94(3): 276–281.
- Tăranu T, Covic A, Buhăescu i in. (2005) Patologia dermatologică iatrogenă la pacienții cu transplant renal. *Revista medico-chirurgicala a Societatii de Medici si Naturalisti din Iasi* 109(1): 36–39.
- Thomas R, Kanso A, Sedor JR (2008) Chronic kidney disease and its complications. *Primary care* 35(2): 329–vii.
- Weisshaar E, Szepietowski JC, Dalgard FJ i in. (2006) European S2k guideline on chronic pruritus. *Acta Derm Venereol* 99:469–506.
- Yates JE, Bleyer AJ, Yosipovitch i in. (2013) Erratum: Enigmatic pruritus in a kidney transplant patient. *Clinical kidney journal* 6(3): 363.

16. Czerniak amelanotyczny – wyzwanie diagnostyki klinicznej

Amelanotic melanoma – the challenge of clinical diagnosis

Kinga Tyczyńska⁽¹⁾, Piotr K. Krajewski⁽²⁾, Kaja Bator⁽¹⁾, Wojciech Krajewski⁽³⁾

⁽¹⁾Studenckie Koło Naukowe przy Katedrze i Klinice Urologii i Urologii Onkologicznej, Uniwersytet Medyczny im. Piastów Śląskich we Wrocławiu

⁽²⁾Katedra i Klinika Dermatologii, Wenerologii i Alergologii, Uniwersytet Medyczny im. Piastów Śląskich we Wrocławiu

⁽³⁾Katedra i Klinika Urologii i Onkologii Urologicznej, Uniwersytet Medyczny im. Piastów Śląskich we Wrocławiu

Opiekun naukowy: dr hab. Wojciech Krajewski

Kinga Tyczyńska: tyczynska.king@gmail.com

Słowa kluczowe: melanocyty, nowotwór, bezbarwnikowy

Streszczenie

Melanoma malignum (MM), inaczej czerniak złośliwy, to najbardziej agresywny nowotwór skóry i błon śluzowych, wywodzący się z neuroektodermalnych komórek melanocytarnych. Rocznie na świecie notuje się ponad 132 000 przypadków czerniaka, podczas gdy w Polsce roczna liczba zachorowań wynosi około 2400. Kliniczna prezentacja czerniaków różni się w zależności od anatomicznej lokalizacji oraz ich histopatologicznego charakteru. Literatura medyczna opisuje cztery główne podtypy MM: czerniak szerzący się powierzchownie, czerniak guzkowy, czerniak wywodzący się ze złośliwej plamy soczewicowatej oraz czerniak dosiebnych części ciała. Ponadto wyróżnia się rzadko spotykane kliniczne manifestacje MM, takie jak czerniak amelanotyczny (amelanotic melanoma -AM), który stanowi około 2% wszystkich typów MM. Diagnostyka AM stanowi dla klinicystów ogromne wyzwanie. Bezbarwnikowe zmiany mogą imitować szereg zmian o charakterze zarówno łagodnym: keloid, znamię śródskórne, rogowacenie łojotokowe, brodawkę, ziarniak ropotwórczy, jak i złośliwym: rak podstawnkomórkowy, rak kolczystokomórkowy, choroba Bowena, rak wywodzący się z komórek Merkla, oraz atypowa postać fibroxanthoma. Błędnie postawione kliniczne rozpoznania AM zdarzają się niezwykle często i mogą dotyczyć nawet 89% przypadków.

1. Wstęp

Skóra jest narządem najczęściej dotkniętym przez złośliwe nowotworzenie. Guzy złośliwe skóry dzieli się na podstawie obrazu klinicznego oraz pochodzenia z poszczególnych struktur: naskórka, melanocytów, przydatków oraz tkanek mezenchymalnych. Najczęściej obserwowane nowotwory skóry - podstawnkomórkowy (basal cell carcinoma -BCC) oraz rak kolczystokomórkowy (squamous cell carcinoma) wykazują pochodzenie nabłonkowe. Melanoma malignum (MM), znany również jako czerniak złośliwy, wywodzi się z komórek barwnikowych, cechuje się znacząco mniejszym rozpowszechnieniem, jednak przez wzgląd na wyjątkowo agresywny charakter stanowi istotny problem onkologiczny. Częstość występowania zarówno niemelanocytarnych raków skóry (non-melanoma skin cancers -NMSC), jak i MM wzrosła istotnie w przeciągu ostatnich dziesięcioleci. Według szacunku World Health Organization (WHO) obecnie każdego roku na świecie pojawia się od 2 do 3 milionów NMSC oraz 132 000 MM (Dummer i in. 2003; [https://www.who.int/news-room/q-a-detail/radiation-ultraviolet-\(uv\)-radiation-and-skin-cancer](https://www.who.int/news-room/q-a-detail/radiation-ultraviolet-(uv)-radiation-and-skin-cancer)).

2. Opis zagadnienia

Melanoma malignum (MM) to najbardziej agresywny nowotwór skóry i błon śluzowych, wywodzący się z neuroektodermalnych komórek melanocytarnych. Najczęściej rozwija się na

podłożu niezmienionej chorobowo skóry lub rzadziej ze zmian prekursorowych - znamion barwnikowych oraz plam soczewicowatych złośliwych (Rastrelli i in. 2014).

Standaryzowany współczynnik zachorowalności stanowi w Polsce około 6,5/100 000, co odpowiada 2400 zachorowaniom rocznie. Względnie rzadko występującego czerniaka złośliwego charakteryzuje największa wśród nowotworów dynamika wzrostu liczby zachorowań. Lata 1982-2002 przyniosły w Polsce jej 3-krotny wzrost. Szybki przyrost liczby przypadków MM to nie tendencja lokalna, lecz globalny problem, wpływający negatywnie na światowe warunki socjo-ekonomiczne. Mediana wieku zachorowania nie wykazuje predylekcji do żadnej z płci i wynosi około 50 lat. Standaryzowany współczynnik umieralności w Polsce osiąga wartość 3,3/100 000 dla mężczyzn i 2,6/100 000 dla kobiet (odpowiednio 550 i 600 zgonów rocznie). Czerniak występuje częściej w populacji osób rasy kaukaskiej, o jasnej karnacji oraz po oparzeniach w dzieciństwie, co stanowi efekt skumulowanego działania UV (promieniowanie ultrafioletowe) (<https://www.akademiaczerniaka.pl/dla-lekarzy/diagnoza-leczenie-lista-osrodkow/czerniaki-w-polsce>).

Wieloczynnikowa przyczyna rozwoju MM obejmuje zarówno predyspozycje genetyczne, jak i narażenie na szkodliwe działanie środowiska. Najistotniejszym i potencjalnie modyfikowalnym czynnikiem ryzyka jest ekspozycja na promieniowanie słoneczne, skutkująca efektem genotoksycznym (Rastrelli i in. 2014). Ponadto wykazano, że główny wyznacznik ryzyka rozwoju czerniaka stanowi przerywany charakter ekspozycji. Historia licznych oparzeń słonecznych wskazująca na intensywną, niestałą ekspozycję na promieniowanie UV oraz dodatni wywiad w kierunku oparzeń w dzieciństwie stanowią najistotniejsze czynniki ryzyka dla MM. Natomiast pacjenci nieprzerwanie narażeni na działanie słońca wykazują większą predylekcję do prezentowania rogowacenia słonecznego oraz nowotworów niebędących czerniakami (Elwood i in. 1997). Należy podkreślić, że źródło promieniowania również ma znaczenie w kontekście ryzyka rozwoju MM. Ilość promieniowania UV obecna podczas typowej sesji solarium, jest znacznie wyższa w porównaniu z tą osiąganą podczas ekspozycją ze źródła naturalnego (Rastrelli i in. 2014). Za najważniejsze czynniki ryzyka uwarunkowane cechami pacjenta uznaje się obecność licznych znamion barwnikowych, dodatni wywiad rodzinny, wystąpienie czerniaka w przeszłości oraz predyspozycje genetyczne. Szacuje się, że około 25% MM wyrasta na podłożu znamienia barwnikowego o charakterze wrodzonym lub nabytym. Całkowita liczba znamion wykazuje pozytywną korelację z ryzykiem rozwoju MM, które różni się także w zależności wielkości i rodzaju zmian barwnikowych. Obecność ponad 100 znamion 7-krotnie zwiększa prawdopodobieństwo wystąpienia czerniaka. Znacznie wyższe ryzyko skojarzone jest także ze średnicą wynoszącą >5mm oraz cechami atypowymi znamienia takimi jak nierównomierna pigmentacja, nieregularny, asymetryczny kształt oraz niewyraźne, zatarte granice. Podczas gdy obecność nawet pojedynczej zmiany, prezentującej powyższe właściwości zwiększa możliwość zachorowania, występowanie 5 atypowych znamion jest równoznaczne z 6-krotnym wzrostem ryzyka rozwoju MM. Warto podkreślić, że ryzyko powstania kolejnego guza jest 10-25-krotnie wyższe także u chorych, u których pojawił się on już w przeszłości. Jako kolejną, silną komponentę predysponującą do wystąpienia czerniaka wymienia się dodatni wywiad rodzinny w jego kierunku. Towarzyszy on 5-10% przypadkom rozpoznania czerniaka. Zdiagnozowanie MM u przynajmniej jednego krewnego pierwszego stopnia ponad 2-krotnie zwiększa ryzyko zachorowania. Częste skupianie się przypadków MM w obrębie rodziny sugeruje jego dziedziczną naturę (Rastrelli et al 2014). Badania wykazały klasyczny wzór dziedziczenia autosomalnie dominującego wśród rodzin dotkniętych tym nowotworem skóry. Mutacje dotyczące inhibitora kinazy zależnej od cyklin 2A (cyclin-dependent kinase inhibitor 2A - *CDKN2A* or *p16*) stanowiły najczęstszą stwierdzoną nieprawidłowość genetyczną, rzadziej natomiast odnotowywano mutację w kinazie zależnej od cyklin 4 (*CDK4*). Ponadto, zespoły nowotworowe takie jak: rodzinnie występujący siatkówczak, zespół Li-Fraumeni oraz Zespół Lynch II również skojarzone są z większym ryzykiem rozwoju MM (Rastrelli i in. 2014; Tsao i in. 2004).

Literatura dotycząca zagadnienia podkreśla także istnienie konkretnych cech fenotypowych usposabiających do wystąpienia czerniaka złośliwego. Wśród nich wymienia się jasny kolor oczu, jasne lub rude włosy, liczne piegi, jasną karnację, wrażliwą na działanie promieni słonecznych skórę,

która przy ekspozycji zawsze ulega oparzeniu (Fitzpatrick I). Obecność wspomnianych cech zwiększa ryzyko wystąpienia MM aż o około 50% (Titus-Ernstoff i in. 2005).

Kliniczna prezentacja czerniaków różni się w zależności od anatomicznej lokalizacji oraz ich histopatologicznego charakteru. Literatura medyczna opisuje cztery główne podtypy MM: czerniak szerzący się powierzchownie (superficial spreading melanoma- SSM), czerniak guzkowy (nodular malignant melanoma -NMM), czerniak wywodzący się ze złośliwej plamy soczewicowatej (lentigo maligna melanoma LMM) oraz czerniak dosiebnych części ciała (acral lentiginous melanoma -ALM). Ponadto wyróżnia się rzadko spotykane kliniczne manifestacje MM, takie jak czerniak błon śluzowych (mucosal melanoma), czerniak desmoplastyczny (desmoplastic melanoma) oraz czerniak amelanotyczny (amelanotic melanoma -AM). Warto również podkreślić, że każdy histologiczny podtyp czerniaka skóry może przyjmować amelanotyczny charakter (Situm i in. 2014).

3. Przegląd literatury

Przegląd literatury został przeprowadzony w kwietniu 2021 roku w ramach baz danych Medline i SCOPUS. Poszukiwanie dotyczyło prac omawiających temat rzadko spotykanej manifestacji MM - czerniaka amelanotycznego, bez ustawień limitów czasowych, za pomocą terminu „czerniak złośliwy”, w zestawieniu z „bezbarnikowy”, „amelanotyczny”. Artykuły ograniczały się do literatury angielskiej, niemieckiej i polskiej. Ostatecznie zdecydowano o wykorzystaniu 13 prac i włączeniu i w poniższy przegląd.

AM stanowi około 8% wszystkich typów MM. Jednakże częstość występowania „prawdziwie” bezbarwnikowych czerniaków szacuje się na zaledwie 2%. Powodem rozbieżności w ocenie rozpowszechnienia AM jest brak precyzji w jego definiowaniu. Amelanotyczność opisywana jest przez autorów na dwa różne sposoby: jako całkowity brak pigmentu w cytoplazmie komórek nowotworowych (tzw. „prawdziwy AM”) lub jako brak makroskopowo widocznego pigmentu, który wykrywany jest jedynie w badaniu demoskopowym (hypomelanotic melanoma). Według niektórych autorów najbardziej optymalne, unikające nieporozumień określenie to amelanotic/hypomelanotic melanoma (AHM). Powyższe rozbieżności uniemożliwiają dokładne ustalanie skali omawianego problemu (Gong i in. 2019; Muinonen-Martin 2018; Thomas i in. 2014).

AM dotyczy głównie reprezentantów rasy kaukaskiej po 50 roku życia. Częściej dotyka pacjentów z I. typem skóry według klasyfikacji Fitzpatrick. Ponadto AM jest względnie często obserwowany w populacji pediatrycznej. Szacuje się, że czerniaki bezbarwnikowe mogą stanowić aż do 77% MM u dzieci poniżej 10 roku życia oraz do 25% w wieku 11-19 lat. (Cordoro i in. 2013; Vernali i in. 2017). Istotę problemu podkreśla fakt, że pediatryczne kryteria ABCD, służące do wstępnej diagnostyki MM zawierają dodatkową komponentę - „bezbarnikowy” (Corodoro i in. 2013). Predominacja konkretnie płci w przypadku AM jest kwestią kontrowersyjną. W zależności od źródła przyznaje się przewagę w rozpowszechnieniu czerniaka bezbarwnikowego wśród mężczyzn lub kobiet, bądź neguje się występowanie różnic w tym zakresie (Gong i in. 2019; Thomas i in. 2014).

Literatura wyodrębnia 3 główne kliniczne formy AM. Najpopularniejszą z nich jest forma grudkowo-guzkowa, która może manifestować się jako wrzodzący guzek lub zmiana naczyniowa. Dwa pozostałe typy opisywane są jako rumieniowe plamki z obecnością zmian naskórkowych oraz płytki koloru skóry, bez zmian naskórkowych. AM przyjmuje czerwone zabarwienie w blisko 70% przypadków. Ponadto spotykane są też zmiany w kolorze skóry, różowawe lub rumieniowate. Czasami zatarty brzeg peryferyjnie rozproszony niewielkiej ilości barwnika stanowi subtelną wskazówkę dla postawienia wstępnej diagnozy czerniaka hipomelanotycznego (Adler i in. 1997; Gong i in. 2019; Pampena i in. 2020). Owrzodzenie, kruchość oraz łatwość krwawienia stanowią niekorzystną wartość rokowniczą. Warto podkreślić, że AM wykazuje tendencję do powolnego rozwoju, trwającego tygodniami lub miesiącami. Czerniak bezbarwnikowy zlokalizowany akralnie charakteryzuje się jeszcze wolniejszym wzrostem. Stanowi to źródło złudnego poczucia kontroli i bezpieczeństwa wśród pacjentów i sprawia, że ignorują oni powstający nowotwór (Muinonen-Martin i in. 2018). AM może zajmować każdą okolice ciała. Najczęstsza lokalizacja różni się w zależności od rasy i płci. Wśród mężczyzn obserwuje się predylekcję do występowania AM w obrębie skóry tułowia, a wśród kobiet na powierzchni nóg (Cheung i in. 2012; Gong i in. 2019). Średnica AM w czasie jej diagnozy wynosi około 10.9 mm (2.0-25mm) a średnia głębokość

naciekania w skali Breslowa to 1,4 mm (0-11.mm) (Pampena i in. 2020). Ponadto AM może powstać zarówno jako pierwotna, jak i przerzutowa zmiana. W tej ostatniej, czerniak bezbarwnikowy często przyjmuje formę pojedynczego lub mnogiego wykwitu, nawet jeśli pierwotny nowotwór zawierał pigment (Gong i in. 2019).

Diagnostyka AM składa się z klinicznego i histopatologicznego badania. Część kliniczną stanowi oglądanie skóry nieuzbrojonym okiem, dermatoskopia oraz nieinwazyjne techniki obrazowania, takie jak mikroskopia konfokalna (Gong i in. 2019). Dermatoskopowa diagnoza AM opiera się głównie na ocenie cech naczyniowych, szczególnie gdy zmiana wykazuje całkowity brak pigmentacji. Naczyniowe polimorficzne formy, w tym obszary o mleczno-rumieniowym zabarwieniu, naczynia w kształcie „spinki do włosów”, punktowate bądź linearne i nieregularne naczynia są charakterystyczne dla obrazu czerniaka bezbarwnikowego (Cabrera i in. 2018; Gong i in. 2019). Błędnie postawione kliniczne rozpoznania AM zdarzają się niezwykle często i mogą dotyczyć nawet 89% przypadków. Czerniak bezbarwnikowy potrafi imitować liczne wykwity skórne. Diagnostyka różnicowa powinna obejmować zarówno zmiany o charakterze łagodnym: keloid, znamię śródskórne, rogowacenie łojotokowe, brodawkę, ziarniniak ropotwórczy, znamię bezbarwnikowe, zarniniak obrączkowy, rogowacenie słoneczne, chłoniak skóry, jak i zmiany złośliwe: rak podstawnokomórkowy, rak kolczystokomórkowy, choroba Bowena, rak wywodzący się z komórek Merkla, oraz atypowa postać fibroxanthoma (Koch i in. 2000; Muinonen-Martin i in. 2018).

Złoty standard diagnostyki AM stanowi ocena histologiczna i immunohistochemiczna. Rekomendowane jest wykonanie pełnej grubości biopsji wycinającej z zachowaniem 1-3 mm marginesu zdrowej skóry. Rozpoznanie histopatologiczne opiera się na połączeniu cech architektonicznych, cytologicznych i odpowiedzi gospodarza. Do markerów powiązanych z obecnością AM należą S100, MelanA, HMB-45, tyrosinase, MITF and Ki-67. Jednakże to HMB-45 wykazuje największą specyficzność, a jego stężenie dobrze koreluje z występowaniem melaniny niewykrywalnej przy pomocy konwencjonalnego barwienia hematoksylina-eozyna (H-E). Podczas diagnozowania szczególnie problematycznych przypadków MM przydatna może okazać się również mikroskopia elektronowa (Gong i in. 2019; Rutkowski i in. 2019).

Według aktualnej wiedzy, określone podtypy czerniaków mogą wiązać się ze specyficznymi mutacjami np. pacjenci, u których rozpoznano czerniaka pod paznokciowego lub błon śluzowych częściej wykazują nieprawidłowości w genie KIT. Uogólnione stadium choroby, jak i również sytuacja wysokiego ryzyka nawrotu zobowiązuje do zbadania obecności mutacji genu BRAF oraz opcjonalnie KIT i NRAS. Nie zaleca się wykonywania oceny mutacji u chorych na pierwotne czerniaki bez przerzutów (Rutkowski i in. 2019).

W celu zrozumienia biologii nowotworu i zaplanowania optymalnej strategii terapeutycznej powinno się przeprowadzić identyfikację klinicznych i patomorfologicznych cech rokowniczych.

Najważniejszymi czynnikami rokowniczymi u pacjentów z czerniakiem skóry bez przerzutów są głębokość naciekania skóry w milimetrach (oceniana w pięciostopniowej klasyfikacji Breslowa) oraz obecność (mikro-)owrzodzenia ogniska pierwotnego. W przypadku obecności przerzutów do regionalnych węzłów chłonnych, najistotniejsza jest ich liczba oraz rodzaj. Mikroprzerzuty, czyli ogniska nowotworowe wykrywane w trakcie badania mikroskopowego w klinicznie niewyczuwalnym węzle chłonnym, cechuje lepsze rokowanie niż makroprzerzuty występujące w powiększonym klinicznie węzle chłonnym. Dodatkowo negatywny wpływ rokowniczy wykazuje obecność naciekania nowotworu poza torebkę węzła chłonnego. Natomiast przy przerzutach w narządach odległych najważniejsza jest ich lokalizacja oraz aktywność LDH (dehydrogenazy mleczanowej). Najgorzej rokoją pacjenci, u których przerzuty umiejscawiają się w ośrodkowym układzie nerwowym (Rutkowski i in. 2019).

Postępowanie terapeutyczne dotyczące czerniaka bezbarwnikowego nie odbiega w znacznym stopniu od leczenia innych typów MM. Złoty standard stanowi leczenie chirurgiczne. Po wykonaniu biopsji wycinającej oraz histopatologicznym zdiagnozowaniu czerniaka należy zdecydować o ewentualnym „docięciu” blizny z odpowiednimi marginesami oraz wykonaniu biopsji wartowniczego węzła chłonnego. Jeżeli przy pomocy biopsji aspiracyjnej cienkoigłowej stwierdzi się przerzuty obecne w wyczuwalnych klinicznie regionalnych węzłach chłonnych, należy

przeprowadzić radykalną limfadenektomię. Należy ją rozważyć również po stwierdzeniu przerzutu w wartowniczym węzle chłonny. Leczenie uzupełniające ma zastosowanie jedynie w szczególnych przypadkach. Poniżej przedstawione zostaną poszczególne opcje terapeutyczne, znajdujące zastosowanie w różnych stadiach zaawansowania MM (Rutkowski i in. 2019).

Leczenie chirurgiczne pierwotnego ogniska czerniaka polega na doszczętnym wycięciu blizny po biopsji wycinającej zmiany pierwotnej. Dla optymalnego efektu terapeutycznego powinno się zachowywać następujące marginesy: czerniak in situ — margines 5 mm, czerniak o grubości ≤ 2 mm — margines 1 cm, czerniak o grubości > 2 mm — margines 2 cm. Stosowanie marginesu większego niż 2 cm zmniejsza odsetek wznów miejscowych, ale nie poprawia przeżyć odległych (Morton i in. 2014; Rutkowski i in. 2019).

Limfadenektomie regionalnych węzłów wartowniczych u chorych z powodu MM wykonuje się obecnie jedynie w przypadku stwierdzenia obecności przerzutu przy pomocy biopsji cienkoigłowej (ewentualnie biopsji chirurgicznej) w powiększonych i klinicznie podejrzanych węzłach lub w niektórych przypadkach w węzłach klinicznie niewzbudzających podejrzeń. Ponadto do limfadenektomii terapeutycznej, w przypadku podejrzenia przerzutów w narządach odległych, należy kwalifikować chorych na podstawie dokładnych badań tomografii komputerowej (TK) lub pozytonowej tomografii komputerowej połączonej z wielorzędowym tomografem komputerowym (PET -TK) i rezonansu magnetycznego (MR) (Rutkowski i in. 2019).

Wznowy miejscowe oraz przerzuty in-transit (zlokalizowane pomiędzy ogniskiem pierwotnym czerniaka, a węzłem chłonny) wymagają indywidualnego podejścia. Podstawową metodę postępowania stanowi leczenie chirurgiczne, które różni się w zależności od liczby zmian, wielkości, lokalizacji i przebiegu klinicznego. W przypadku mnogich i/lub nieerekcyjnych zmian należy rozważyć metody leczenia miejscowego (ablacja, radioterapia, krioterapia), immunoterapię doguzową lub leczenie systemowe (Rutkowski i in. 2019).

Leczenie uzupełniające nie jest standardem, a postępowaniem wdrażanym w szczególnych przypadkach. Obecnie, do systemowego leczenia uzupełniającego w klinicznej praktyce u pacjentów po radykalnej limfadenektomii zarejestrowano: dabrafenib z trametynibem, pembrolizumab oraz niwolumab. W indywidualnych przypadkach po leczeniu operacyjnym czerniaków możliwe jest zastosowanie uzupełniającej radioterapii (RTH). Stosowne jest hiperfrakcjonowanie po 3-8 Gy/frakcję lub frakcjonowanie konwencjonalne. Wskazania do uzupełniającej RTH obejmują: czerniaka desmoplastycznego, wyciętego z wąskimi marginesami, obecność zmian w obrębie marginesów, zwłaszcza po wycięciu wznowy miejscowej, obecność ognisk satelitarnych, nasilony neurotropizm lub lokalizację w regionie głowy i szyi. Ponadto, RTH ma zastosowanie, gdy po wycięciu wznowy miejscowej i limfadenektomii regionalnych węzłów, występuje naciekanie pozatorebkowe węzła, zajęte są przynajmniej 4 węzły chłonne, średnica przerzutu wynosi powyżej 3 cm, stwierdza się przerzuty w węzłach chłonnych szyi lub występuje nawrót po resekcji. Jednakże warto zaznaczyć, że dotychczas nie wykazano wpływu na przeżycie całkowite po zastosowaniu RTH uzupełniającej. Ponadto jakość życia chorych po zastosowaniu tej metody ulega pogorszeniu i jednocześnie zwiększa się ryzyko odległych powikłań regionalnych. Zatem stosowanie RTH powinno być wdrażane jedynie w szczególnych przypadkach (Rutkowski i in. 2019).

Leczenie chorych w stadium uogólnionym MM nadal pozostaje niesatysfakcjonujące, lecz dzięki zastosowaniu nowych terapii, jego efektywność wzrasta. W przypadku występowania zmian resekcyjnych w skórze, tkankach miękkich, pozaregionalnych węzłach chłonnych lub izolowanych przerzutów do narządów mięszowych należy rozważyć postępowanie chirurgiczne. Jeśli możliwość wycięcia zmian nie istnieje, wybór metody zależy od obecności przerzutów w ośrodkowym układzie nerwowym, w przypadku których stosuje się leczenie neurochirurgiczne i/lub napromienianie (napromienianie stereotaktyczne lub radiochirurgia). Niekiedy napromienianie może być skojarzone z immunoterapią lub leczeniem ukierunkowanym molekularnie na białko BRAF. Postępem w leczeniu uogólnionego czerniaka niewątpliwie stała się immunoterapia nieswoista oraz leczenie ukierunkowane molekularnie. Skuteczność dakarbazyny, jedynej zarejestrowanej w uogólnionym czerniaku leku cytotoksycznego, jest mocno ograniczona. Stosowanie chemioterapii w leczeniu stadium uogólnionego czerniaka powinno ograniczać się jedynie do sytuacji ratunkowych, gdy zawiedzie immunoterapia lub leczenie ukierunkowane molekularnie (Rutkowski i in. 2019).

Immunoterapia nieswoista w leczeniu czerniaka skóry polega na ogólnoustrojowym hamowaniu mechanizmów immunosupresji przy pomocy przeciwciał monoklonalnych anti-PTD1 w monoterapii (niwolumab lub pembrolizumab) lub w skojarzeniu z przeciwciałami anti-CTLA-4. Ma to na celu wywołanie odpowiedzi przeciwnowotworowej. Zarejestrowany do leczenia uogólnionego stadium czerniaka ipilimumab nie powinien stanowić podstawowego rodzaju immunoterapii, ponieważ według aktualnej wiedzy wykazuje gorszą efektywność i profil bezpieczeństwa niż przeciwciała anti-PD-1. Zatem leczenie choroby uogólnionej należy rozpocząć od zastosowania niwolumabu lub pembrolizumabu w monoterapii. Przy obecności bezobjawowych przerzutów czerniaka do ośrodkowego układu nerwowego uzasadnione jest skojarzenie terapii z przeciwciałami anti-CTLA-4.

U chorych w stadium uogólnienia lub związanym z dużym ryzykiem nawrotu choroby zaleca się wykonanie badania stanu genu BRAF, którego mutacja często towarzyszy czerniakom. W systemowym leczeniu ukierunkowanym molekularnie u chorych z obecnością mutacji BRAF V600 znajduje zastosowanie inhibitor BRAF (wemurafenib, dabrafenib, enkorafenibu) oraz inhibitor MEK (trametynib, kobimetynibem, binimetynibem). Zastosowanie kombinacji inhibitorów BRAF i MEK przynosi lepsze efekty niż monoterapia bez zwiększenia toksyczności. Leki te cechuje szybka odpowiedź, dobra kontrola nowotworu w większości przypadków. Jednakże aktywacja mechanizmów oporności na inhibitory BRAF i MEK ogranicza znacząco czas odpowiedzi, dlatego ich zastosowanie ma znaczenie głównie u chorych z objawami choroby i/lub dużą masą guza (Rutkowski i in. 2019).

Okres obserwacji, częstotliwość oraz rodzaj badań kontrolnych zależą od szacowanego ryzyka nawrotu choroby, który może również nastąpić po okresie ponad 10 lat od pierwotnego leczenia. (55,56) Pierwsze 3 lata po leczeniu wykazują największe prawdopodobieństwo nawrotu. Obserwacja opiera się na ocenie blizn po usunięciu ogniska pierwotnego i po zabiegu limfadenektomii. Kontrola regionalnych węzłów chłonnych prócz palpacji obejmuje także badanie ultrasonograficzne (USG). Niezwykle ważną rolę w odgrywa samokontrola pacjenta, która polega na regularnej obserwacji okolic po wycięciu zmiany pierwotnej i regionalnego wpływu chłonnego (Jassem i in. 2014; Rutkowski i in. 2019).

4. Podsumowanie i wnioski

AM stanowi rzadki kliniczny wariant MM, stwarzający wiele problemów diagnostycznych. Amelanotyczne oraz hipomelanotyczne czerniaki mogą imitować szereg różnych zmian o charakterze łagodnym lub złośliwym. Ekstremalnie wysoki (89%) odsetek błędnie postawionych rozpoznań, często skutkuje podjęciem leczenia nowotworu w stadium zaawansowanym i przy obecności przerzutów. Przekłada się to na istotne rokowanie oraz zwiększoną śmiertelność z powodu AM. Uzasadnia to potrzebę edukacji społeczeństwa w omawianej kwestii. Popularyzacja wiedzy na temat bezbarwnikowej formy czerniaka, mogłaby pośrednio przyspieszyć rozpoczęcie i proces diagnostyki AM, a w konsekwencji przyczynić się do spadku liczby zgonów z jego powodu.

5. Literatura

- Adler MJ, White CR Jr. (1997) Amelanotic malignant melanoma. *Seminars in Cutaneous Medicine and Surgery* 16(2):122-130
- Cabrera R, Recule F. (2018) Unusual clinical presentations of malignant melanoma: a review of clinical and histologic features with special emphasis on dermatoscopic findings. *Am J Clin Dermatol* 9: 15-23
- Cheung WL, Patel RR, Leonard A (2012) Amelanotic melanoma: a detailed morphologic analysis with clinicopathologic correlation of 75 cases. *J Cutan Pathol* 39: 33-39
- Cordoro KM, Gupta D, Frieden IJ i in. (2013) Pediatric melanoma: results of a large cohort study and proposal for modified ABCD detection criteria for children. *J Am Acad Dermatol* 68: 913-925.
- Dummer R, Beyeler M, Morcinek J i in. (2003) *Neoplasien der Haut. Praxis* 92(36): 1470-1478

- Elwood JM, Jopson, J (1997) Melanoma and sun exposure: an overview of published studies. *International journal of cancer* 73(2), 198–203
- Gong HZ, Zheng HY, Li J. (2019) Amelanotic melanoma. *Melanoma Res* 29: 221–230
<https://www.akademiaczerniaka.pl/dla-lekarzy/diagnoza-leczenie-lista-osrodkow/czerniaki-w-polsce>
- [https://www.who.int/news-room/q-a-detail/radiation-ultraviolet-\(uv\)-radiation-and-skin-cancer](https://www.who.int/news-room/q-a-detail/radiation-ultraviolet-(uv)-radiation-and-skin-cancer)
- Jassem J, Duchnowska R, Kawecki A i in. (2014) Badania kontrolne po leczeniu w najczęstszych nowotworach litych u dorosłych. *Nowotwory. Journal of Oncology* 64(5): 415–435
- Koch SE, Lange JR (2000) Amelanotic melanoma: the great masquerader. *J Am Acad Dermatol* 42: 731–734
- Morton DL, Thompson JF, Cochran AJ, i in. (2014) Final trial report of sentinel-node biopsy versus nodal observation in melanoma. *N Engl J Med.* 370(7): 599–609
- Muinonen-Martin AJ, O’Shea SJ, Newton-Bishop J. (2018) Amelanotic melanoma. *BMJ* 360: k826
- Pampena R, Lai M, Lombardi M i in. (2020) Clinical and dermoscopic features associated with difficult-to-recognize variants of cutaneous melanoma: a systematic review. *JAMA Dermatol* 156(4): 430-439
- Rastrelli M, Tropea S, Rossi CR i in. (2014) Melanoma: epidemiology, risk factors, pathogenesis, diagnosis and classification. *In Vivo* 28: 1005–1011
- Rutkowski P, Wysocki PJ, Nasierowska-Guttmejer A i in. (2019) Cutaneous melanomas. *Oncol Clin Pract* 15: 1-19
- Situm M, Buljan M, Kolic M i in. (2014) Melanoma – clinical, dermatoscopic, and histopathological morphological characteristics. *Acta Dermatovenerol Croat* 22(1):1-12
- Thomas NE, Kricke A, Waxweiler WT i in. (2014) Comparison of clinicopathologic features and survival of histopathologically amelanotic and pigmented melanomas: a population-based study. *JAMA Dermatol* 150: 1306–1314
- Titus-Ernstoff L, Perry AE, Spencer SK I in. (2005) Pigmentary characteristics and moles in relation to melanoma risk. *International journal of cancer* 116(1): 144–149

17. Zastosowanie technik radiologicznych w diagnostyce i leczeniu chorego z rozwarstwieniem aorty piersiowo – brzusznej

The use of radiological techniques in the diagnosis and treatment of a patient with thoracoabdominal aortic dissection

Michał Żuber⁽¹⁾, Michał Dacka⁽¹⁾, Dominik Czekaj⁽¹⁾, Karol Bochyński⁽¹⁾, Jan Sobstyl⁽²⁾

⁽¹⁾Studenckie Koło Naukowe w Zakładzie Radiologii Zabiegowej i Neuroradiologii, Wydział Lekarski, Uniwersytet Medyczny w Lublinie

⁽²⁾Zakład Radiologii Zabiegowej i Neuroradiologii, Wydział Lekarski, Uniwersytet Medyczny w Lublinie

Michał Żuber: michal.zuber10@gmail.com

Słowa kluczowe: angiografia, echokardiografia, stentgraft, tomografia komputerowa, ostre zespoły aortalne

Streszczenie

Rozwarstwienie aorty to stan zagrażający życiu. Schorzenie to polega na rozdarciu błony wewnętrznej aorty, czego skutkiem jest dostawanie się krwi pomiędzy jej warstwy i progresja rozwarstwienia w kierunku proksymalnym i/lub dystalnym. Powikłaniami tego stanu może być pęknięcie ściany aorty z krwotokiem wewnętrznym oraz niedokrwienie narządów zaopatrywanych przez odgałęzienia aorty. Zdiagnozowanie rozwarstwienia aorty wyłącznie na podstawie obrazu klinicznego pacjenta jest trudne i może powodować postawienie błędnego rozpoznania. Dlatego też w diagnostyce rozwarstwienia aorty używa się różnych metod obrazowych. Leczenie rozwarstwienia aorty może odbywać się na wiele sposobów, w zależności od zaawansowania rozwarstwienia oraz jego lokalizacji. Wyróżnia się metody farmakologiczne, chirurgiczne, oraz coraz częściej swoje miejsce w leczeniu rozwarstwienia aorty znajdują procedury wewnątrznaczyniowe które wspomagane są obrazowaniem techniką rentgenowską. W pracy dokonano przeglądu piśmiennictwa na temat najnowszych doniesień o tych metodach. Przeanalizowano zalety oraz wady tych metod.

1. Wstęp

Rozwarstwienie aorty

Rozwarstwienie aorty jest chorobą polegającą na rozdarciu błony wewnętrznej aorty, skutkiem czego jest dostawanie się krwi pomiędzy jej warstwy i progresja rozwarstwienia w kierunku proksymalnym i/lub dystalnym. Gdy uszkodzenie aorty dociera do miejsca odejścia odgałęzień aorty, dochodzi do niedokrwienia narządu zaopatrywanego przez daną gałąź aorty. Powikłaniami rozwarstwienia może być pęknięcie ściany aorty z krwotokiem wewnętrznym, którego skutkiem jest rozwijający się zagrażający życiu wstrząs. Schorzenie to objawia się najczęściej wystąpieniem silnego bólu w klatce piersiowej lub plecach, często opisywanego jako „rozdzierający”. Ból swój początek najczęściej ma w okolicy mostka, następnie zaczyna promieniować do łopatek, szyi, żuchwy oraz brzucha, co przemawia za postępującym rozwarstwieniem. Mogą również wystąpić nudności, wymioty, pocenie się oraz światłowstręt. Rozwarstwienie aorty jest schorzeniem występującym stosunkowo rzadko. Częstość występowania rozwarstwienia aorty szacuje się na 2-3 przypadków na 100000 osób rocznie. Jednakże w populacji osób powyżej 65 roku życia częstość występowania tego schorzenia wzrasta, i wynosi 35 przypadków na 100000 osób rocznie. Rozwarstwienie aorty występuje 2-3 krotnie częściej u mężczyzn niż u kobiet, zwykle w wieku 60-80 lat. Średni wiek pacjenta u którego występuje rozwarstwienie aorty to 63 lata (Olsson i in. 2006). Jedynie 10% przypadków rozwarstwienia aorty stwierdza się u osób poniżej 40. roku życia (Hagan i in. 2000). W Polsce zachorowalność klaruje się w przedziale 300-800 przypadków rocznie. Głównymi czynnikami ryzyka predysponującymi do wystąpienia rozwarstwienia aorty są: nadciśnienie tętnicze (75% pacjentów z rozwarstwieniem aorty ma zdiagnozowane nadciśnienie tętnicze); zaburzenia przemiany tkanki łącznej, takie jak zespół Marfana, zespół Loeyisa-Dietza, zespół Ehlersa-Danlosa (wśród młodej części populacji z wykrytym rozwarstwieniem aorty, 20% pacjentów stanowią osoby

z rozpoznaniem genetycznym zaburzeniem przemiany tkanki łącznej); wrodzone choroby serca, takie jak dwupłatkowa zastawka aortalna lub koarktacja aorty; choroby zapalne zarówno o podłożu infekcyjnym (kiła, gruźlica), jak i autoimmunologicznym (olbrzymiokomórkowe zapalenie tętnic, zapalenie tętnic Takayasu, choroba Behceta) (Hiratzka i in. 2010); czynniki jatrogenne takie jak cewnikowanie serca czy zabiegi na zastawce aortalnej (Nienaber i Powell 2012). Najczęściej spotykanymi systemami klasyfikacji rozwarstwienia aorty w codziennej praktyce klinicznej są systemy DeBakeya oraz Stanforda, na podstawie których w dużej mierze opiera się decyzja o sposobie leczenia. Klasyfikacja DeBakeya opiera się na lokalizacji wrót rozwarstwienia i wyróżnia trzy typy rozwarstwienia: typ I - rozpoczyna się w aorcie wstępującej i obejmuje aortę wstępującą, łuk aorty i aortę zstępującą; typ II – rozpoczyna się w aorcie wstępującej i ogranicza się do niej; typ III zawiera w sobie dwa podtypy; typ IIIa – początek w aorcie zstępującej dystalnie od lewej tętnicy podobojczykowej ale rozszerza się proksymalnie i dystalnie; typ IIIb – rozwarstwienie rozpoczyna się dystalnie od lewej tętnicy podobojczykowej, ale rozszerza się tylko dystalnie. Klasyfikacja Stanford różnicuje typy rozwarstwienia na podstawie odcinka aorty objętego rozwarstwieniem i wyróżnia dwa typy: typ A dotyczy aorty wstępującej; typ B dotyczy aorty zstępującej.

2. Przegląd literatury

2.1 RTG klatki piersiowej

Rola zdjęcia rentgenowskiego w diagnostyce rozwarstwienia aorty jest ograniczona, dostępność nowszych oraz bardziej precyzyjnych technik obrazowania marginalizuje jego rolę w diagnostyce tego schorzenia. Jednakże w przypadku wystąpienia rozwarstwienia aorty radiogram klatki piersiowej może wykazać zmiany w morfologii aorty piersiowej. Klasyczną zmianą w radiogramie klatki piersiowej jest nowopowstałe poszerzenie śródpiersia, które ma umiarkowaną czułość w diagnostyce rozwarstwienia. Charakteryzuje się ono jednak niską swoistością, co spowodowane jest tym, że wiele innych stanów chorobowych w obrębie klatki piersiowej może powodować poszerzenie śródpiersia (Von Kodolitsch i in. 2004). Charakterystycznym znaleziskiem jest „znak wapnia” – jest to pozorne oddzielenie się zwapnień intymy aorty od jej zewnętrznej granicy o ponad 10mm. Mimo że jest to charakterystyczny objaw, nie spotyka się go często. Zatarcie łuku aorty, wgłobienie lewego oskrzela czy odchylenie tchawicy również może zostać wykryte w trakcie badania rentgenowskiego u chorego z rozwarstwieniem aorty piersiowej. Jednakże, do 20% przypadków rozwarstwienia aorty piersiowej nie będzie prezentować zmian w badaniu rentgenowskim klatki piersiowej, dlatego też brak odchyień w tym badaniu nie upoważnia do wykluczenia rozwarstwienia aorty piersiowej.

2.2 Tomografia komputerowa

Tomografia komputerowa naczyń krwionośnych, w skrócie nazywana angio-CT jest jedną z podstawowych metod diagnostyki rozwarstwienia aorty. Jest nieinwazyjnym badaniem, które dostępne jest w większości izb przyjęć i może być szybko wykonana. Tomografia komputerowa wyraźnie uwidacznia miejsce, lokalizację, wrota rozwarstwienia aorty oraz jego rozległość. Badanie tomografii komputerowej umożliwia również równoczesną ocenę odgałęzień aorty (tętnice wieńcowe, nerkowe, trzewne itd.) pod kątem ich rozwarstwienia czy niedrożności. W wykrywaniu rozwarstwienia aorty cechuje się czułością i swoistością na poziomie bliskim 100% (Yoshida i in. 2004). Najpowszechniej stosowaną techniką tomografii komputerowej jest technika MD-CT (multi-detector computed tomography), ponieważ skraca czas akwizycji obrazu (przetworzenia obrazu obiektu fizycznego do postaci obrazu cyfrowego który nadaje się do dalszego przetworzenia), w porównaniu z jednodetektorową tomografią komputerową. Schemat badania w przypadku oceny aorty, przebiega w następującej kolejności: w pierwszej fazie badania wykonywane są sekwencje zdjęć bez podania środków kontrastujących. W następnej kolejności podawany jest środek cieniujący oraz wykonywane są sekwencje skanów w momencie gdy środek kontrastowy znajduje się w aorcie, faza ta nazywana jest fazą tętniczną badania. Niekiedy wykonuje się również skany po kilku, bądź kilkunastu minutach po podaniu kontrastu, tzw. faza opóźniona. W celu przeprowadzenia oceny aorty w badaniu TK, obrazowanie powinno rozpoczynać się co najmniej 3 cm powyżej łuku aorty i rozciągać się do głowy kości udowej, aby zapewnić ocenę wszystkich segmentów aorty (Nagpal

i in. 2015). Płynny wysięk w jamie opłucnej lub przestrzeni osierdziowej może być również rozpoznany za pomocą zwykłej TK, jednak do podjęcia ostatecznej decyzji o rozpoznaniu i postępowaniu u chorych z ostrym rozwarstwieniem aorty zwykle wykorzystuje się TK z kontrastem. U chorych z rozwarstwieniem aorty w badaniu widoczny jest charakterystyczny płat błony wewnętrznej aorty dzielący światło naczynia na dwa kanały – prawdziwy i fałszywy. Wśród chorych z rozwarstwieniem aorty typu A występuje płat błony wewnętrznej w aorcie wstępującej, z rozwarstwieniem typu B płat występuje w aorcie zstępującej. U chorych wielkość kanału fałszywego z reguły jest większa niż kanału prawdziwego. Bardzo istotnym elementem badania jest ocena gałęzi aorty w celu sprawdzenia, które gałęzie perfundowane są jedynie przez kanał fałszywy aorty. Konieczna jest również ocena tętnic biodrowych i udowych, gdyż rozwarstwienie tych naczyń ma wpływ na podejście chirurgiczne, oraz leczenie wewnątrznacyniowe chorego. W ostatnim czasie coraz większe uznanie zdobywa technika akwizycji obrazów tomografii komputerowej z bramkowaniem EKG, które pozwala na dokładniejsze pomiary pierścienia aorty, zatok Valsalvy i proksymalnej aorty wstępującej. TK w połączeniu z EKG dobrze uwidocznia morfologię zastawki aortalnej. Główną zaletą tego badania jest eliminacja artefaktów związanych z ruchem serca. Wadą tego badania jest jednak zwiększone narażenie pacjenta na promieniowanie rentgenowskie, które jest prawie dwukrotnie większe niż w tradycyjnym badaniu tomografii komputerowej (8,85mSv vs 4,5mSv) (Roose 2002). Czulość i specyficzność CT bramkowanej sygnałem EKG w rozpoznawaniu ostrego zespołu aortalnego wynosi prawie 100% (Ueda i in. 2012). Ograniczenia badania angio-CT wynikają z artefaktów występujących podczas badania. Najczęściej opisywane artefakty, to występowanie smug żylnych, które jednak są łatwe do zidentyfikowania, ponieważ wykraczają poza granice ściany aorty, oraz artefakty ruchowe aorty, związane z ruchem ściany aorty, a w szczególności płata śródściennego w przedziale czasowym między końcem rozkurczu a końcem skurczu. W celu przeprowadzenia badania konieczne jest podanie środka kontrastowego, co może być ograniczeniem w przypadku osób chorujących na niewydolność nerek oraz uczulonych na jodowe środki kontrastowe.

2.3 Rezonans magnetyczny

Badanie rezonansem magnetycznym uważane jest za dokładne narzędzie diagnostyczne w wykrywaniu ostrego rozwarstwienia aorty i charakteryzuje się czulością i swoistością na poziomie 98% (Litmanovich i in. 2009). Za pomocą MRI można dokładnie wykryć rozwarstwienie aorty i określić jego rozległość, uwidocznić miejsce rozdarcia oraz ocenić gałęzie aorty. Badanie wykonywane jest u pacjentów uczulonych na jodowe środki kontrastowe które wykorzystywane są w tomografii komputerowej, gdyż środkiem kontrastowym wykorzystywanym w badaniu MRI są najczęściej chelaty gadolinu, bądź jako dodatkowe narzędzie diagnostyczne, gdy wynik tomografii komputerowej nie pozwala na postawienie jednoznacznej diagnozy. W standardowym protokole badania wyróżnia się cztery fazy: szybką zmodyfikowaną sekwencją echa spinowego (SE, spin echo), szybką zmodyfikowaną sekwencją echa gradientowego (GRE, gradient echo), angiografię kontrastu fazowego (PC, phase contrast), oraz angiografię rezonansu magnetycznego ze wzmocnieniem kontrastowym (CE MRA, contrast enhancement magnetic resonance angiography). Obrazy uchwycone w sekwencji echa spinowego charakteryzuje niski sygnał napływającej krwi, tzw. sekwencja dark blood, pośredni sygnał tkanek miękkich i wysoki sygnał tkanki tłuszczowej. Uzyskany trójwymiarowy obraz umożliwia wstępną ocenę aorty oraz pomiar średnicy aorty w pierścieniu aortalnym oraz ocenę obszarów o zwolnionym przepływie krwi. W sekwencjach echa gradientowego które wykonywane są u pacjentów stabilnych hemodynamicznie ocenia się zmiany średnicy aorty w trakcie cyklu pracy serca oraz przepływ krwi w poszczególnych segmentach aorty ze szczególnym uwzględnieniem miejsc turbulentnego przepływu krwi w miejscach przewężeń aorty. W tej sekwencji sygnał przez przepływającą krew jest wysoki, co tworzy obraz jasnej krwi, co eliminuje potrzebę podawania kontrastu, dlatego sekwencję tą nazywa się również sekwencją „jasnej krwi” (Holloway i in. 2011). Uwidocznienie zwężeń i turbulentnego przepływu krwi jest wskazaniem do wykonania angiografii kontrastu fazowego. Sekwencje ze wzmocnieniem kontrastem gadolinowym umożliwiają zobrazowanie całej aorty podczas tzw. pierwszego przejścia środka kontrastowego. Służą również do zróżnicowania powolnego przepływu krwi w naczyniu od

skrzepliny powstałej w kanale fałszywym rozwarstwionej aorty (Hiratzka i in. 2010). Rezonans magnetyczny jest rzadko wykonywany w podejrzeniach stanów ostrego rozwarstwienia aorty. Wynika to między innymi z tego, iż nie jest on dostępny na większości oddziałów ratunkowych, konieczności współpracy ze strony pacjenta oraz czas akwizycji obrazu jest stosunkowo długi w porównaniu z tomografią komputerową. Kolejnym ograniczeniem w jego zastosowaniu jest brak możliwości wykonania tego badania u osób z rozrusznikiem serca, klipsami do tętniaków bądź innymi metalowymi urządzeniami.

2.4 Echokardiografia

Zaletami echokardiografii w ocenie pacjentów z rozwarstwieniem aorty są: łatwa dostępność, szybkość wykonania oraz możliwość obrazowania przy łóżku chorego. Echokardiografia przezklatkowa (TTE) nie jest techniką z wyboru do pełnej oceny aorty, ale przydatna jest w diagnostyce i obserwacji proksymalnych segmentów aorty (Evangelista i in. 2010). Zobrazowanie aorty na całym jej przebiegu jest możliwe w badaniu w kilku projekcjach i wymaga współpracy pacjenta (przybrania przez niego pozycji lewobocznej). W projekcji przymostkowej w osi długiej klasycznej możliwe jest zobrazowanie opuszki aorty i proksymalnej części aorty wstępującej. W projekcji przymostkowej w osi długiej 'wysokiej' – długiego odcinka aorty wstępującej. W projekcji nadmostkowej – łuku aorty oraz początkowego odcinka aorty zstępującej. W zmodyfikowanej projekcji koniuszkowej dwujamowej – piersiowego fragmentu aorty zstępującej, oraz w projekcjach podmostkowych – proksymalnego odcinka aorty brzusznej. Rozpoznanie rozwarstwienia aorty za pomocą TTE w trybie M-mode i echokardiografii dwuwymiarowej opiera się na wykrywaniu szczelin śródściennych w aorcie. Objawami które sugerują rozwarstwienie aorty w badaniu TTE są również unoszące się płaty błony wewnętrznej aorty, powiększenie korzenia i łuku aorty, oraz wzrost grubości ściany aorty. Mniejsze rozdarcia błony wewnętrznej mogą być wykryte również za pomocą funkcji kolor Doppler poprzez uwidocznienie strumieni w poprzek aorty. Ponadto kolor Doppler jest bardzo przydatny w przypadku rozwarstwienia aorty brzusznej w celu wykrycia perfuzji zarówno fałszywego jak i prawdziwego kanału aorty, oraz potencjalnych miejsc niedrożności odgałęzień aorty. Echokardiografia przezklatkowa jest mniej inwazyjna w porównaniu z innymi metodami diagnostyki obrazowej, ma jednak ograniczenia związane z wąskim oknem uzyskiwanym przez sondę z powodu kości i płuc, oraz jej wynik zależy w dużym stopniu od umiejętności operatora (Gueret i in. 1991). Innym rodzajem echokardiografii wykorzystywanej w diagnostyce rozwarstwienia aorty jest echokardiografia przezprzełykowa (TEE), która charakteryzuje się dobrą jakością obrazu oraz zakres jej badania obejmuje łuk aorty oraz aortę zstępującą. U większości chorych z ostrym rozwarstwieniem aorty typu A w badaniu można wykryć płat błony wewnętrznej oraz fałszywy kanał aorty wstępującej. Za pomocą TEE można dobrze uwidocznić miejsca początku rozwarstwienia w łuku i aorcie zstępującej a także wykryć niedrożność wieńcową spowodowaną rozwarstwieniem. Śródoperacyjne TEE przydatne jest do oceny funkcji serca i zastawki aorty. Echokardiografia przezprzełykowa jest bardziej inwazyjna w porównaniu do echokardiografii przezklatkowej oraz jest badaniem wymagającym sedacji pacjenta. W przypadku TEE występuje również obszar tzw. martwego pola, który obejmuje proksymalną część łuku aorty, który spowodowany jest zalegającym powietrzem w oskrzelach (Nienaber 2013).

2.5 Leczenie

Istnieją trzy sposoby leczenia rozwarstwienia aorty: leczenie farmakologiczne, otwarty zabieg chirurgiczny oraz wewnątrznaczyniowy zabieg naprawczy. Wybór sposobu leczenia zależy od zajęcia aorty wstępującej. U chorych z rozwarstwieniem aorty typu A złotym standardem jest leczenie chirurgiczne. W ciągu pierwszych 48 godzin u osób u których nie wykonano zabiegu operacyjnego śmiertelność rośnie o 1-2% na godzinę i sięga 50% jeśli nie wykona się operacji. Śmiertelność okołoperacyjna w tym typie rozwarstwienia waha się w granicach 10-30% (Erbel i in. 2014). U chorych z rozwarstwieniem typu A zabiegi wewnątrznaczyniowe nie są zalecane z powodu występujących trudności anatomicznych. U większości pacjentów z niepowikłanym rozwarstwieniem aorty typu B stosuje się leczenie farmakologiczne obejmujące analgezję, leki obniżające ciśnienie (zalecane są metoprolol i labetalol) i odpoczynek w łóżku (Nienaber i Powell 2012). Jednak powikłane rozwarstwienie aorty typu B, takie jak pęknięcie aorty zstępującej, niekontrolowany ból,

niedokrwienie narządów zaopatrywanych przez odgałęzienia aorty lub kończyn dolnych, jest wskazaniem do pilnego zabiegu operacyjnego. Klasyczne zabiegi operacyjne w leczeniu rozwarstwienia typu B noszą ze sobą wysokie ryzyko okołoperacyjne, dlatego w wielu przypadkach zostaje podjęta decyzja o wykonaniu zabiegu endowaskularnego. Zabieg ten charakteryzuje się wysokim odsetkiem skutecznych zabiegów przy małym odsetku powikłań. Założeniem zabiegu wewnątrznaczyniowego jest wprowadzenie do kanału prawdziwego aorty, pod kontrolą promieni rentgenowskich, stentgraftu i zamknięcie nim wejścia do kanału fałszywego powstałego w wyniku rozwarstwienia, oraz pokrycie ściany rozwarstwionej aorty stentem bądź stentgraftem, co ma na celu usprawnienie przebudowy jej ściany. W wyniku tych działań przepływ krwi jest przekierowywany do kanału prawdziwego aorty, co poprawia perfuzję narządów zaopatrywanych przez odgałęzienia aorty. Jak podaje literatura powiększenie się kanału prawdziwego następuje po miesiącu u 1/3 chorych, po roku u 1/2, a po 5 latach u 3/4 chorych. Wraz z powiększaniem się światła kanału prawdziwego, następuje zmniejszanie się światła kanału fałszywego (Kim i in. 2011). Po implantacji stentgraftu odnotowuje się korzystną przebudowę ściany aorty u ponad 90% chorych (Nienaber 2011). Najczęstszymi powikłaniami po implantacji stentgraftu odnotowanymi w literaturze są: udar mózgu, TIA, paraplegia, wsteczne rozwarstwienie i niewydolność nerek. Śmiertelność okołoperacyjna wynosi ok. 5%. (Lombardi i in. 2012).

3. Podsumowanie

Rozwarstwienie aorty jest chorobą zagrażającą życiu i kluczem do odpowiedniego zaopatrzenia chorego i szansą do jego wyzdrowienia jest odpowiednio i szybko postawiona diagnoza. Objawy kliniczne rozwarstwienia aorty nie są jednoznaczne i mogą wprowadzać w błąd wielu klinicystów, a późnienia w diagnozie znacząco obniżają szanse chorego na przeżycie. Zaprezentowane w pracy metody diagnostyczne są nieocenioną pomocą dla klinicysty, szczególnie angio-CT, które jest badaniem z wyboru do oceny rozwarstwienia aorty i charakteryzuje się bardzo wysoką czułością i swoistością i doskonale sprawdza się w ostrych przypadkach, gdy czas na postawienie diagnozy jest ograniczony. Na podstawie trafnej diagnozy i ocenie której części aorty dotyczy rozwarstwienie, podejmowana jest decyzja co do sposobu zaopatrzenia rozwarstwienia oraz dalszego postępowania z chorym.

4. Literatura

- Hagan PG, Nienaber CA, Isselbacher EM, et al. (2000) The International Registry of Acute Aortic Dissection (IRAD): new insights into an old disease. *JAMA* 283:897-903.
- Olsson C, Thelin S, Stahle E (2006) Thoracic aortic aneurysm and dissection: increasing prevalence and improved outcomes reported in a nationwide population-based study of more than 14000 cases from 1987 to 2002. *Circulation* 114: 2611-2618
- Nienaber CA, Powell JT (2012) Management of acute aortic syndromes. *Eur Heart J* 33: 26-35b.
- Hiratzka LF, Bakris GL, Beckman JA, et al. (2010) 2010 ACCF/AHA/AATS/ACR/ASA/SCA/SCAI/SIR/STS/SVM. *J Am Coll Cardiol* 55: 27-129.
- Von Kodolitsch Y, Nienaber CA, Dieckmann C, et al. (2004) Chest radiography for the diagnosis of acute aortic syndrome. *Am J Med* 116: 73-77.1
- Yoshida S, Akiba H, Tamakawa M, et al. (2003) Thoracic involvement of type A aortic dissection and intramural hematoma: Diagnostic accuracy-comparison of emergency helical CT and surgical findings. *Radiology* 228: 430-435.
- Ueda T, Chin A, Petrovitch I, et al. (2012) A pictorial review of acute aortic syndrome: Discriminating and overlapping features as revealed by ECG-gated multidetector-row CT angiography. *Insights Imaging* 3: 561-571.
- Roose JE, Willmann JK, Weishaupt D, et al. (2002) Thoracic aorta: motion artifact reduction with retrospective and prospective electrocardiography-assisted multidetector-row CT. *Radiology* 222: 271-277
- Nagpal P, Khandelwal A, Saboo SS, et al. (2015) Modern imaging techniques: Applications in the management of acute pathologies. *Postgrad Med J* 91: 449-462.

- Nienaber CA (2013) The role of imaging in acute aortic syndromes. *Eur Heart J Cardiovasc Imaging* 14:15-23
- Gueret P, Senechal C, Roudaut R, et al. (1991) Comparison of transesophageal and transthoracic echocardiography in acute aortic dissection. A multi-center prospective study. *J Am Coll Cardiol* 17:A260.
- Evangelista A, Flachskampf FA, Erbel R (2010) Echocardiography in aortic diseases: EAE recommendations for clinical practice. *Eur J Echocardiogr* 11: 645–658.
- Litmanovich D, Bankier AA, Cantin L (2009) CT and MRI in diseases of the aorta. *AJR Am J Roentgenol* 193: 928–940.
- Holloway BJ, Rosewarne D, Jones RG (2011) Imaging of thoracic aortic disease. *Br J Radiol* 84 Spec No 3: S338–S354.
- Nienaber CA, von Kodolitsch Y, Nicolas V (1993) et al. The diagnosis of thoracic aortic dissection by non-invasive imaging procedures. *N Engl J Med* 328: 1–9.
- Erbel R, Aboyans V, Boileau C, et al. (2014) ESC Committee for Practice Guidelines. 2014 ESC Guidelines on the diagnosis and treatment of aortic diseases: document covering acute and chronic aortic diseases of the thoracic and abdominal aorta of the adult. The Task Force for the Diagnosis and Treatment of Aortic Diseases of the European Society of Cardiology (ESC). *Eur Heart J* 35:2873–926.
- Lombardi JV, Cambria RP, Nienaber CA, et al. (2012) Prospective multicenter clinical trial (STABLE) on the endovascular treatment of complicated type B aortic dissection using a composite device design. *J Vasc Surg* 55: 629-40.
- Kim KM, Donayre CE, Reynolds TS (2011) Aortic remodeling, volumetric analysis, and clinical outcomes of endoluminal exclusion of acute complicated type B thoracic aortic dissections. *J Vasc Surg* 54: 316-24.
- Nienaber CA (2011) Influence and critique of the INSTEAD Trial (TEVAR versus medical treatment for uncomplicated type B aortic dissection). *Semin Vasc Surg* 24: 167-71.