

Wyzwania współczesnej hematologii i onkologii

Wyzwania współczesnej hematologii i onkologii

Redakcja:
Paulina Stefaniuk
Agnieszka Wójtowicz
Robert Ściślak

Lublin 2019

**Wydawnictwo Naukowe TYGIEL składa serdeczne podziękowania dla zespołu
Recenzentów za zaangażowanie w dokonane recenzje oraz merytoryczne wskazówki
dla Autorów.**

Recenzentami niniejszej monografii byli:

dr hab. Barbara Zdzińska, prof. nadzw.

dr hab. Anna Jarosz-Wilkołazka

dr n. med. Agnieszka Bartoszek

dr n. o zdr. Grażyna Dykowska

dr n. o zdr. Mariola Janiszewska

dr n. med. Michał Pikuła

dr n. med. Ewa Rojczyk

Wszystkie opublikowane rozdziały otrzymały pozytywne recenzje.

Skład i łamanie:

Magdalena Śliwa

Projekt okładki:

Marcin Szklarczyk

© Copyright by Wydawnictwo Naukowe TYGIEL sp. z o.o.

ISBN 978-83-65932-77-8

Wydawca:

Wydawnictwo Naukowe TYGIEL sp. z o.o. ul. Głowackiego 35/341, 20-060 Lublin

www.wydawnictwo-tygiel.pl

Spis treści

Danuta Krasowska, Aleksandra Szczepanek, Agnieszka Gerkowicz <i>Gammapatia monoklonalna o nieustalonym znaczeniu z towarzyszącą krieglobulinemią</i>	9
Klara Stępniewska, Anna Buczarska, Mikołaj Skrzypczak, Piotr Trojanowski <i>Czerniak błony śluzowej trąbki słuchowej – objawy, diagnostyka i leczenie</i>	19
Małgorzata Mazur, Izabela Leśkiewicz, Mateusz Bilski, Ludmiła Grzybowska-Szatkowska <i>Zastosowanie radioterapii stereotaktycznej w leczeniu guzów przysadki</i>	32
Marcelina Kaleta, Marek Lew, Izabela Cwynar, Joanna Zawitkowska <i>Zastosowanie inhibitorów kinazy tyrozynowej w leczeniu ostrej białaczki limfoblastycznej z chromosomem Philadelphia u dzieci – opis przypadku</i>	43
Adrian Juda, Joanna Nurzyńska-Flak <i>Radioterapia u dzieci – wskazania, działania niepożądane oraz wiedza rodziców dotycząca tej metody leczenia</i>	52
Bartłomiej Zaremba, Karolina Brzozowska, Krystian Cholewa, Joanna Milanowska <i>Świadomość mężczyzn na temat raka jądra w zależności od wieku i miejsca zamieszkania</i>	63
Magdalena Jańczyk, Ilona Samek, Katarzyna Sidor, Joanna Milanowska <i>Diagnostyka i leczenie raka piersi u kobiet w ciąży oraz ryzyko związane z narażeniem płodu</i>	75
Joanna Hacıuk, Agnieszka Kamińska, Patrcja Kłębek, Andrzej Semczuk <i>Znaczenie czynników prognostycznych we wzroście częstości zachorowań na raka błony śluzowej trzonu macicy w populacji polskiej</i>	88
Paulina Stefaniuk, Mateusz Bilski, Monika Ruszała, Ludmiła Grzybowska-Szatkowska <i>Mutacje genów BRCA1 i BRCA2 – problem nie tylko „kobięcy”, czyli o aberracjach genetycznych w raku gruczołu krokowego</i>	101
Marzena Kukła, Martyna Karoń, Bartosz Kępka, Irena Woźnica-Karczmarz, Katarzyna Drabko <i>Rola profilaktyki krwawień u chorych na hemofilię</i>	112
<i>Indeks autorów</i>	122

Szanowni Państwo,

Z radością oddajemy do rąk Czytelników monografię „Wyzwania współczesnej hematologii i onkologii”. Zawiera ona dziesięć rozdziałów, poświęconych kwestiom epidemiologii, diagnostyki oraz leczenia chorób onkologicznych u dorosłych i dzieci. Autorami prac są studenci, lekarze a także pracownicy naukowcy uczelni medycznych.

Dziękujemy wszystkim osobom, które przyczyniły się do wydania publikacji. Szczegółe podziękowania składamy Prorektor ds. Kształcenia Uniwersytetu Medycznego w Lublinie, Pani prof. dr. hab. n. med. Barbarze Jodłowskiej-Jędrych, Panu prof. dr. hab. n. med. Jerzemu Kowalczykowi, Pani prof. dr. hab. Monice Podhoreckiej, Panu dr. hab. n. med. Markowi Husowi, Pani dr. n. med. Joannie Nurzyńskiej-Flak. Dziękujemy także wszystkim opiekunom naukowym, dzięki którym Autorzy-studenci, mogą stawiać swoje pierwsze kroki w środowisku naukowym. Jesteśmy wdzięczni, że towarzyszyacie nam Państwo na początku tej fascynującej drogi!

Wierzymy, że dobór tematów rozdziałów oraz ich merytoryczne opracowanie przyczyni się do pogłębienia wiedzy, zainspiruje do dalszych badań w zakresie hematologii i onkologii, a także przyczyni się do rozwiązania wielu problemów badawczych.

Redaktorzy
Paulina Stefaniuk
Agnieszka Wójtowicz
Robert Ściślak

Gammapatia monoklonalna o nieustalonym znaczeniu z towarzyszącą krioglobulinemią

1. Wstęp

Gammapatia monoklonalna o nieustalonym znaczeniu (ang. MGUS – *monoclonal gammopathy of undetermined significance*) to występowanie jednego rodzaju immunoglobulin w następstwie wzmożonego rozrostu plazmocytów. W zależności od rodzaju białka monoklonalnego wyróżnia się 3 podtypy: MGUS inny niż IgM, MGUS IgM oraz MGUS łańcuchów lekkich. Częstość występowania MGUS wzrasta wraz z wiekiem a choroba wykrywana jest u 3,2% osób > 50 r.ż. i u 5,3% osób > 70 r.ż., nieco częściej u mężczyzn [1, 3, 4, 5]. Z uwagi na brak zmian typowych dla uszkodzenia narządów wewnętrznych spowodowanych przez rozrastające się plazmocyty MGUS zazwyczaj przebiega bezobjawowo i dlatego nie wymaga stosowania żadnego leczenia. Jednakże u ponad połowy pacjentów, u których występuje białko monoklonalne typu IgM może pojawić się polineuropatia [1].

Jedną z chorób współwystępujących z MGUS jest krioglobulinemia. Jest ona schorzeniem polegającym na obecności we krwi krioglobulin, czyli monoklonalnych lub poliklonalnych przeciwciał, ulegających odwracalnej precypitacji (wytrącaniu w niskich temperaturach, poniżej 37°C) i ponownemu rozpuszczeniu po ogrzaniu. Pierwszy raz to zjawisko opisano w 1933 roku natomiast termin krioglobuliny wprowadzono w 1947 roku [2].

2. Kryteria rozpoznania MGUS oraz rokowanie

W znacznym odsetku przypadków dochodzi do progresji MGUS w szpiczaka plazmocytowego (ang. MM – *multiple myeloma*), rzadziej w makroglobulinemię Waldenströma (ang. WM – *Waldenström's macroglobulinemia*) lub amyloidozę. Z uwagi na ryzyko progresji w MM, MGUS uważana jest za stan przednowotworowy. Najczęściej (bo aż w 80% przypadków) do takiej transformacji dochodzi u chorych z podtypem MGUS innym niż IgM, a u pacjentów z MGUS łańcuchów lekkich w 20% przypadków. Ewolucja MGUS w szpiczaka plazmocytowego zależy również od stężenia i rodzaju białka monoklonalnego, liczby plazmocytów w szpiku, i wskaźnika (stosunku stężeń) wolnych łańcuchów lekkich w surowicy (ang. FLCr free light chain concentration ratio) [5]. Ryzyko progresji MGUS do MM przedstawiono w tabeli 1.

¹ dana.krasowska@gmail.com, Studenckie Koło Naukowe przy Klinice Dermatologii, Wenerologii i Dermatologii Dziecięcej, Uniwersytet Medyczny w Lublinie.

² szczepanekal@gmail.com, Studenckie Koło Naukowe przy Klinice Dermatologii, Wenerologii i Dermatologii Dziecięcej, Uniwersytet Medyczny w Lublinie.

³ agerkowicz@wp.pl, Katedra i Klinika Dermatologii, Wenerologii i Dermatologii Dziecięcej, Uniwersytet Medyczny w Lublinie.

Tabela 1. Model ryzyka progresji gammapatii monoklonalnej o nieustalonym znaczeniu (MGUS) do szpiczaka plazmocytoowego (MM) według Mayo Clinic

Czynniki ryzyka	Ryzyko progresji w ciągu 20 lat w zależności od liczby czynników ryzyka
Nieprawidłowy wskaźnik wolnych łańcuchów lekkich w surowicy (rFLC)	3 czynniki ryzyka – 58%
Gammapatia innego typu niż IgG	2 czynniki ryzyka – 37%
Stężenie białka M w surowicy > 15 g/l	1 czynnik ryzyka – 21%

Opracowanie własne w oparciu o źródło: [1, 6]

Z tego powodu zwraca się uwagę nie tylko na prawidłowe rozpoznanie MGUS, ale również na określenie jej podtypu. Rozpoznanie MGUS wymaga spełnienia trzech, następujących kryteriów: 1) stwierdzenia obecności białka monoklonalnego w surowicy < 30 g/l, 2) obecności odsetka klonalnych plazmocytoów w szpiku < 10% oraz 3) braku zmian narządowych charakterystycznych dla szpiczaka [1, 3, 4, 5]. Opublikowane w 2016 przez Polską Grupę Szpiczakową kryteria rozpoznania poszczególnych podtypów MGUS oraz szpiczaka bezobjawowego będącego stanem przejściowym między MGUS a MM przedstawiono w tabeli 2.

Tabela. 2. Zaktualizowane kryteria rozpoznania MGUS i szpiczaka bezobjawowego

MGUS	Inny niż IgM	<p>Białko monoklonalne inne niż IgM (np.: IgG, IgA)</p> <p>< 30 g/l</p> <p>Obecność klonalnych plazmocytów w szpiku</p> <p>< 10%</p>	<p>Brak SLiMCRAB*</p> <p>Brak amyloidozy</p>
	IgM	<p>IgM < 30 g/l</p> <p>Infiltracja szpiku, obecność klonalnych plazmocytów < 10%</p>	<p>Brak niedokrwistości, nadlepkkości, limfadenopatii, hepatosplenomegalii lub innych objawów wskazujących na występowanie procesów limfoproliferacyjnych</p>
	Łańcuchów lekkich	<p>Nieprawidłowy stosunek stężeń wolnych łańcuchów lekkich w surowicy (kappa/ lambda) (FLCr; free light chain concentration ratio) (< 0,26 lub > 1,65)</p> <p>oraz</p> <p>Wzrost stężenia klonalnych łańcuchów lekkich w surowicy przy nieprawidłowym FLCr</p> <p>oraz</p> <p>Brak gammapatii łańcucha ciężkiego w immunofiksacji</p> <p>oraz</p> <p>obecność białka monoklonalnego w dobowej zbiorce moczu < 500 mg/24 h</p> <p>Odsetek klonalnych plazmocytów w szpiku < 10%</p>	<p>Brak SLiMCRAB amyloidozy</p>

Szpiczak bezobjawowy	Białko monoklonalne w surowicy (IgG lub IgA) ≥ 30 g/l	Brak SLiMCRAB oraz amyloidozy
	lub	
	Białko monoklonalne w dobowej zbiórce moczu ≥ 500 mg/24 h	
	lub	
	Odsetek klonalnych plazmocytołów w szpiku 10-60%	

* SLiMCRAB *Sixty, Light chains, MR, Calcium, Renal, Anemia, Bones*

Opracowanie własne w oparciu o źródło: [5]

W celu ułatwienia diagnostyki MGUS w ostatnim okresie wprowadzono zmodyfikowane kryteria uszkodzenia narządowego tzw. zmodyfikowany CRAB (SLiM CRAB), które określają wartości poszczególnych parametrów laboratoryjnych, pozwalających na rozpoznanie zajęcia procesem chorobowym narządów wewnętrznych [5]. Zmodyfikowane kryteria CRAB przedstawione są w tabeli 3.

Tabela 3. Zmodyfikowane kryteria zajęcia narządów w MM (SLiM CRAB)

C calcium poziom wapń	Skorygowane stężenie wapnia w surowicy $> 0,25$ mmol/l (>1 mg/dl) powyżej górnej granicy wartości referencyjnej lub $> 2,75$ mmol/l (> 11 mg/dl)
R renal insufficiency – niewydolność nerek	Stężenie kreatyniny w surowicy > 177 mmol/l (> 2 mg/dl) lub klirens kreatyniny < 40 ml/min
A anemia – niedokrwistość	Stężenie hemoglobiny 2 g/dl poniżej dolnej wartości referencyjnej lub < 10 g/dl
B bones – kości	Jedno lub więcej ognisko osteolityczne w klasycznym badaniu radiologicznym, tomografii komputerowej (CT) lub badaniu pozytronowej tomografii emisyjnej (PET-CT)
S sixty – 60	Odsetek klonalnych plazmocytołów w szpiku lub biopsji tkankowej co najmniej 60%
Li light chains – łańcuchy lekkie	Stosunek stężenia klonalnych do nieklonalnych (involved/uninvolved) wolnych łańcuchów lekkich w surowicy ocenianego przy pomocy metody opartej o przeciwciała poliklonalne (Binding Site, UK) co najmniej 100, przy czym stężenie łańcucha klonalnego w surowicy (involved) wynosi co najmniej 100 mg/l
M magnetic resonance – rezonans magnetyczny	Obecność co najmniej dwóch ogniskowych nacieków w badaniu rezonansu kośćca (Whole Body STIR) o wymiarze co najmniej 5 mm każdy

Opracowanie własne w oparciu o źródło: [5]

Warto podkreślić, że MGUS może wystąpić także w przebiegu chorób tkanki łącznej (między innymi reumatoidalnego zapalenia stawów, tocznia rumieniowatego układuowego, zespołu Sjögrena), choroby Leśniowskiego–Crohna, schorzeń endokrynologicznych, neurologicznych, wspomnianej we wstępie krioglobulinemii, choroby zimnych aglutynin, jak i niektórych nowotworów [1, 3]. Związek MGUS z chorobami dermatologicznymi nie jest jednoznacznie określony jakkolwiek zwraca się uwagę na możliwość wystąpienia tego zaburzenia u chorych z pęcherzycą zwykłą, pemfigoidem, nabytym pęcherzowym oddzielaniem się naskórka, zespołem Sezary’ego, limfomato-id papulosis, piodermią zgorzelinową czy zespołem Sweeta [7].

3. Krioglobulinemia – obraz kliniczny i podział

Klasyfikacja krioglobulinemii została oparta na analizie immunologicznej rodzaju krioglobulin oraz jednoczesnym określeniu aktywności w stosunku do czynnika reumatoidalnego (ang. RF – *rheumatoid factor*) [8]. W tabeli 4 przedstawiono typy krioglobulinemii, a w tabeli 5 wybrane jednostki chorobowe związane z poszczególnymi typami krioglobulinemii.

Tabela 4. Zmodyfikowana klasyfikacja krioglobulinemii według Broueta

Parametr	Typ I	Typ II (mieszana krioglobulinemia)	Typ III (poliklonalna)
Częstość	25-30%	25%	50%
Klonalność	Monoklonalne Ig	1 lub więcej monoklonalne Ig + poliklonalne Ig	Poliklonalne Ig Oligoklonalne Ig + Poliklonalne Ig
Klasa immunoglobulin	IgM (liczne) IgG (IgG2, IgG3) IgA (rzadko) FLCs	IgM vs. IgG IgG vs. IgG IgA vs. IgG (rzadko)	IgM-IgG IgM-IgG-IgA IgG-IgA-FLCs
Aktywność względem RF	Brak aktywności	Obecna	Obecna

Ig: immunoglobuliny; FLCs: łańcuchy lekkie immunoglobulin; RF: czynnik reumatoidalny
Opracowanie własne w oparciu o źródło: [9]

Tabela 5. Typy krioglobulinemii i wybrane jednostki chorobowe związane z krioglobulinami

Typ krioglobulinemii	Rodzaj białka	Choroby towarzyszące
Typ I (monoklonalna)	immunoglobuliny IgM i IgG rzadko IgA lub łańcuchy lekkie	<ul style="list-style-type: none"> •przewlekła białaczka limfatyczna •makroglobulinemia Waldenströma •szpiczak mnogi •chłoniaki niezziarnicze
Typ II, Krioglobulinemia mieszana (monoklonalna i poliklonalna)	monoklonalne IgM i poliklonalne IgG	<ul style="list-style-type: none"> •wirusowe zapalenie wątroby typu C •wirusowe zapalenie wątroby typu B •zespół Sjögrena •choroby autoimmunologiczne i limfoproliferacyjne
Typ III (poliklonalna)	poliklonalne IgG i IgM	<ul style="list-style-type: none"> •choroby zakaźne (bakteryjne, wirusowe, grzybicze) •SLE •reumatoidalne zapalenie stawów •zespół Sjögrena •guzkowe zapalenie tętnic •przewlekłe zapalenia (wątroby, tarczycy, kłębuszkowe zapalenie nerek)

Źródło: Opracowanie własne w oparciu o źródło [2]

Typ I krioglobulinemii związany jest z procesami hematologicznymi, z czego u 40% pacjentów współistnieje z MGUS, a u pozostałych 60% chorych stwierdza się procesy nowotworowe typowe dla linii B-komórkowej takie jak MM, a także WM czy przewlekła białaczka limfatyczna [2]. Natomiast typ II i III przeważnie związany jest z chorobami tkanki łącznej, infekcjami wirusowymi, pasożytniczymi czy bakteryjnymi [2]. Warto podkreślić, że poziomy krioglobulin nie różni się pomiędzy pacjentami z MGUS, a pacjentami z nowotworami wywodzącymi się z komórek B i na tej podstawie nie można zróżnicować czy u chorego doszło już do rozwoju procesu nowotworowego czy też nie. Dlatego konieczne jest określenie jakościowe krioglobulin [2].

Objawy kliniczne zależą od typu krioglobulinemii. U pacjentów z typem I charakterystyczną cechą są objawy będące skutkiem zamknięcia małych naczyń krwionośnych, w przebiegu zespołu nadlepkości lub zakrzepicy. Konsekwencją tych procesów są zmiany skórne w postaci plamicy, livedo reticularis, objawu Raynauda, plamicy, akrocjanozy, martwicy skóry oraz bolesnych owrzodzeń. Przeważnie zmiany lokalizują się na dystalnych częściach kończyn, nosie czy małżowinie usznej. U około 30% pacjentów najczęściej obserwowanym objawem są owrzodzenia i zmiany martwicze w obrębie kończyn dolnych. Z uwagi na upośledzony przepływ krwi gojenie owrzodzeń jest zazwyczaj utrudnione, zaś częstym powikłaniem z uwagi na współistniejące infekcje jest amputacja kończyny. Poza skórą, u pacjentów obserwuje się również zmiany w nerkach (zwłaszcza błoniasto-rozplemowe kłębuszkowe zapalenie nerek), a także zaburzenia neurologiczne [2, 10].

4. Współwystępowanie MGUS i krioglobulinemii

Niekiedy obserwuje się współwystępowanie MGUS z krioglobulinemią. Kagaya i wsp. opisali przypadek współwystępowania krioglobulinemii i MGUS u 79-letniego pacjenta z przewlekłą niewydolnością nerek. Pierwsze zmiany skórne w postaci plamicy i wybroczyn na kończynach dolnych pojawiły się około 5 lat przed postawieniem właściwego rozpoznania i początkowo interpretowane były jako zmiany typowe dla wieku. W późniejszym okresie pojawiła się przewlekła niewydolność nerek wymagająca hemodializoterapii, co było wskazaniem do poszerzenia diagnostyki. Autorzy sugerują, że u każdego chorego z zaburzeniami funkcji nerek i obecnością wybroczyn lub plamicy powinno być oznaczone białko monoklonalne, w celu wczesnego zdiagnozowania MGUS [11]. W innym doniesieniu przedstawiono przypadek 59-letniej pacjentki z nawracającymi od wielu lat, szybko powstającymi i bardzo bolesnymi owrzodzeniami podudzi i stóp. Owrzodzeniom towarzyszyły objawy martwiczego, niedokrwiennego palców obu kończyn dolnych, gorączka oraz nasilone (zwłaszcza w godzinach nocnych) dolegliwości bólowe wymagające przyjmowania narkotycznych leków przeciwbólowych. U pacjentki rozpoznano krioglobulinemię typu I współistniejącą z MGUS. Z uwagi na objawy zespołu nadlepkości u chorej włączono plazmaferezę w połączeniu z cyklofosfamidem co spowodowało znaczną poprawę [12]. Terrier i wsp. w badaniu oceniającym występowanie zapalenia naczyń związanego z krioglobulinemią typu I w grupie 69 chorych stwierdzili MGUS u 44% chorych (28 osób). U większości pacjentów w tej grupie chorych (93%) stwierdzono zmiany skórne jak plamica, akrocytoza, zmiany martwicze lub owrzodzenia. U 39% chorych występowały objawy typowe dla polineuropatii obwodowej. Podobna grupa chorych miała dolegliwości stawowe, natomiast zajęcie nerek stwierdzono u 29% chorych. Co ciekawe, autorzy wykazali, że zarówno objawy kliniczne, jak i wyniki badań laboratoryjnych były podobne u chorych z MGUS, jak i osób z rozpoznaniem nowotworem wywodzącym się z układu krwiotwórczego. Jakkolwiek, w grupie chorych z krioglobulinemią i towarzyszącym procesem nowotworowym stężenie składowej C3 było istotnie obniżone w porównaniu do grupy z MGUS [13].

5. Leczenie

Leczenie zarówno MGUS, jak i krioglobulinemii uzależnione jest zarówno od obecności chorób towarzyszących (będących niejako przyczyną wystąpienia patologii), jak i stopnia nasilenia objawów chorobowych. U każdego pacjenta konieczne jest przeprowadzenie dokładnej diagnostyki pozwalającej na wykrycie chorób współistniejących. W przypadku łagodnych dolegliwości zaleca się zwykle leczenie objawowe z zastosowaniem kortykosterydów lub innych leków immunosupresyjnych [13].

Nasilone objawy chorobowe wymagają często terapii cytoredukcyjnej, Niekiedy rozważana jest konieczność podania przeciwciał monoklonalnych, anti-CD20 (rutyksymab) [13,14]. Jakkolwiek, z uwagi na brak cząstek CD20 na plazmocytach terapia rutyksymabem nie zawsze jest skuteczna, Zwraca się uwagę na możliwość występowania zaostrzenia zmian o charakterze zapalenia naczyń w ciągu 48 godzin po podaniu leku [13]. W badaniu Terrier i wsp. [13] oceniającym skuteczność różnych

metod terapii u pacjentów z MGUS i krioglobulinemią typu I u 20 pacjentów podawano wyłącznie prednizon w dawce 60 mg na dobę, u 3 pacjentów w połączeniu z plazmaferezą, u 5 z lekami alkilującymi natomiast rutyksybam i azatypinę odpowiednio u 2 i 1 osoby. Terapia ta spowodowała trwałą remisję u 35% chorych, u 39% obserwowano nawrót zmian po wcześniejszej poprawie, natomiast 6 chorych nie zareagowało na leczenie [14].

W przypadku stwierdzenia u chorego zespołu nadlepkkości konieczne jest przeprowadzenie plazmaferez [14]. Uważa się, że plazmafereza nie tylko usuwa krioglobuliny, krążące kompleksy oraz mediatory zapalne, ale także wpływa na zdolność krioglobulin do precypitacji [12].

Pojawiają się również doniesienia o możliwości stosowania leków nowej generacji, o większych możliwościach deplecji limfocytów B, takich jak inhibitory proteasomu (bortezomib) [15]. Niezależnie od zastosowanej metody leczenia sugeruje się, aby u wszystkich pacjentów z rozpoznaną MGUS określić ryzyko transformacji nowotworowej. Grupę chorych z wysokim ryzykiem transformacji należy poddać regularnemu monitorowaniu, podczas gdy u pacjentów znajdujących się w grupie z niskim ryzykiem taki monitoring nie jest konieczny [6].

6. Podsumowanie

Podsumowując, interdyscyplinarny charakter schorzenia, jakim jest krioglobulinemia z towarzyszącą MGUS wymaga przeprowadzenia wnikliwej diagnostyki, uwzględniającej możliwość występowania licznych jednostek chorobowych i dysfunkcji wielu narządów. Ustalenie właściwego rozpoznania wymaga przeprowadzenia wielu badań laboratoryjnych, obrazowych, jak i uważnej obserwacji chorego. Dotyczy to zwłaszcza chorych z MGUS i dużym ryzykiem transformacji w MM.

Literatura

1. Dmoszyńska A., *Wielka Interna – Hematologia*, Medical Tribune Polska, Warszawa 2011, wydanie I, s. 532-533.
2. Muchtar E., Magen H., Gertz M.A., *How I treat cryoglobulinemia*, Blood Journal 2017 129: s. 289-298.
3. Vanderschueren S., Mylle M., Dierickx D., Delforge M., Verhamme P., Peerlinck K., Meersseman W., Knockaert DC., *Monoclonal Gammopathy of Undetermined Significance Beyond Hematology*, Mayo Clinic Proceedings, 2009 Sep; 84(9): s. 842-845.
4. Kyle RA., Therneau TM., Rajkumar S V., Larson DR., Plevak MF., Offord JR., Dispenzieri A., Katzmann JA., Melton LJ., *Prevalence of Monoclonal Gammopathy of Undetermined Significance*, Mayo Clinic Proceedings, 2010 Oct; 85(10): s. 933-942.
5. Dmoszyńska A., Usnarska-Zubkiewicz L., Walewski J., Lech-Marańda E., Walter-Croneck A., Pińkowska-Grela B., Charliński G., Jędrzejczak WW., Małkowski B., Jamroziak K., Druzd-Sitek A., Dytfeld D., Komarnicki M., Robak T., Jurczyszyn A., Mańko J., Skotnicki A., Giebel S., Wiater E., Czepko R., Meder J., Giannopoulos K., *Zalecenia Polskiej Grupy Szpiczakowej dotyczące rozpoznawania i leczenia szpiczaka plazmocytozy oraz innych dyskrazji plazmocytozy na rok 2017 Recommendations of Polish Myeloma Group concerning diagnosis and therapy of multiple myeloma and other plasmacytic dyscrasias for 2017*, Acta Haematol Pol. (2017), <http://dx.doi.org/10.1016/j.achaem.2017.05.003>.
6. Rajkumar V., Kyle RA., Buadi KD, *Advances in the Diagnosis, Classification, Risk Stratification, and Management of Monoclonal Gammopathy of Undetermined Significance: Implications for Recategorizing Disease Entities in the Presence of Evolving Scientific Evidence*. Mayo Clin Proc., 2010 Oct; 85(10): 945-948.

7. Harati A., Brockmeyer NH, Altmeyer P., Kreuter A., *Skin disorders in association with monoclonal gammopathies*. Eur J Med Res. 2005 Mar 29;10(3):93-104.
8. Suszek D., Majdan M., *Krioglobuliny i krioglobulinemiczne zapalenie naczyń*, 2018; Wiad. Lek. 71: s. 59-63.
9. Passerini G., Basile U., *Recommendations for a protocol to detect, quantify and characterize cryoglobulins*. Bioch Clin. 2010; 34: s. 218-222.
10. Harel S., Mohr M., Jahn I., Aucouturier F., Galicier L., Asli B., Malphettes M., Szalat R., Brouet J.C., Lipsker D., Ferman J.P., *Clinico-biological characteristics and treatment of type I monoclonal cryoglobulinaemia: A study of 64 cases*, British Journal of Haematology, 2015 Mar;168(5): s. 671-678.
11. Kagaya M., Takahashi H., *A case of Type I Cryoglobulinemia Associated with a Monoclonal Gammopathy of Undetermined Significance (MGUS)*, The Journal of Dermatology 2005, 32: 128-131.
12. Krasowska D., Kozłowicz K., Legieć W., Nowicka P., Dobel M., Krzowska-Firych J., Pietrzak A., Dmoszyńska A., Chodorowska G., *Extensive leg and foot ulcers as a manifestation of cryoglobulinaemia with accompanying monoclonal gammopathy of undetermined significance*, Post Dermatol Alergol 2011; XXVIII, 2: 145-149.
13. Ramos-Casals M., Stone J.H., Cid M.C, Bosch X., *The cryoglobulinaemias*, Lancet. 2012; 379: s. 348-360.
14. Terrier B., Karras A., Kahn J.E., Le Guenno G., Marie I., Benarous L., Lacraz A., Diot E., Hermine O., de Saint-Martin L., Cathébras P., Leblond V., Modiano P., Léger J.M., Mariette X., Senet P., Plaisier E., Saadoun D., Cacoub P., *The Spectrum of Type I Cryoglobulinemia Vasculitis. New Insights Based on 64 Cases*, Medicine (Baltimore), 2013 Mar; 92: s. 61-68.
15. Cohen S., Pittelkow M., R., Daniel Su W.P., *Cutaneous manifestations of cryoglobulinemia: Clinical and histopathologic study of seventy-two patients*, Journal of the American Academy of Dermatology 1991, 21-27.

Gammapatia monoklonalna o nieustalonym znaczeniu z towarzyszącą krioglobulinemią

Streszczenie

Celem pracy był przegląd piśmiennictwa dotyczący gammapatii monoklonalnej o nieustalonym znaczeniu (ang. MGUS – *monoclonal gammopathy of undetermined significance*) i współwystępowania krioglobulinemii oraz diagnostyki i leczenia. MGUS charakteryzuje się występowaniem homogenego białka monoklonalnego, w następstwie wzmożonej proliferacji jednego klonu plazmocytów. Klinicznie choroba przebiega bez charakterystycznych objawów, a u niektórych pacjentów może prowadzić do rozwoju szpiczaka plazmocytozowego (ang. MM – *multiple myeloma*). MGUS może również przebiegać z innymi chorobami tkanki łącznej, chorobami endokrynologicznymi, chorobami neurologicznymi, jak również z opisywaną w pracy krioglobulinemią. Krioglobulinemia jest schorzeniem polegającym na obecności we krwi krioglobulin, czyli monoklonalnych lub poliklonalnych przeciwciał, ulegających odwracalnej precypitacji pod wpływem zmian temperatury. Klasyfikacja krioglobulinemii została oparta na analizie immunologicznej rodzaju krioglobulin oraz jednoczesnym określeniu aktywności w stosunku do czynnika reumatoidalnego. Wyróżnia się trzy typy krioglobulinemii, z czego typ I związany jest z procesami hematologicznymi, w tym u 40% pacjentów może współistnieć MGUS, a u pozostałych 60% chorych stwierdza się procesy nowotworowe typowe dla linii B-komórkowej. Natomiast typ II i III przeważnie związany jest z chorobami tkanki łącznej, infekcjami wirusowymi, pasożytniczymi czy bakteryjnymi. Objawy kliniczne zależą od typu krioglobulinemii, a leczenie stanowi wyzwanie dla personelu medycznego. U pacjentów z typem I charakterystyczną cechą są objawy będące skutkiem zamknięcia małych naczyń krwionośnych, w przebiegu zespołu nadlepkoci lub zakrzepicy.

Słowa kluczowe: gammapatia monoklonalna o nieustalonym znaczeniu, krioglobulinemia, szpiczak plazmocytowy

Monoclonal gammopathy of undetermined significance with accompanying cryoglobulinemia

Abstract

Monoclonal gammopathy of undetermined significance (MGUS) is a condition characterized by the presence of homogeneous monoclonal protein, following the increased proliferation of one plasmocyte clone. Clinically, the disease does not present any characteristic symptoms, but in some patients it may lead to the development of multiple myeloma (MM). MGUS may also occur with endocrinological, neurological or connective tissue diseases, as well as with the cryoglobulinemia. Cryoglobulinemia is a condition involving the presence of cryoglobulins in the blood or monoclonal or polyclonal antibodies, undergoing reversible precipitation under the influence of temperature changes. The classification of cryoglobulinemia is based on the immunological analysis of the type of cryoglobulins and the determination of activity in relation to the rheumatoid factor. There are three types of cryoglobulinemia, type I is associated with hematological processes and may coexist in 40% of patients with MGUS. In the remaining 60% B-cell line neoplastic processes are observed. Symptoms resulting from the closure of small blood vessels in the course of hyperactivity or thrombosis syndrome are a characteristic feature. Type II and type III are usually associated with connective tissue diseases, viral, parasitic or bacterial infections. Clinical symptoms depend on the type of cryoglobulinemia and treatment often remains a challenge. The aim of the study was to review the literature on monoclonal gammopathy of undetermined significance (MGUS) coexisting with cryoglobulemia, including its diagnostic and treatment.

Keywords: monoclonal gammopathy of undetermined significance, cryoglobulinemia, multiple myeloma

Czerniak błony śluzowej trąbki słuchowej – objawy, diagnostyka i leczenie

1. Wprowadzenie

Czerniak jest nowotworem złośliwym, który najczęściej dotyka skóry, jednak ze względu na duże rozpowszechnienie komórek barwnikowych w organizmie ludzkim lokalizuje się także w innych miejscach, takich jak: gałka oczna (najczęściej błona naczyniowa), opony mózgowo-rdzeniowe i błony śluzowe. W przypadku tych ostatnich stwierdzono znacznie większą agresywność nowotworu i gorsze rokowanie w porównaniu do czerniaka skóry. Zachorowalność na czerniaka błon śluzowych (mucosal melanoma, MM) utrzymuje się na stałym poziomie, w przeciwieństwie do rosnącej liczby przypadków czerniaka skóry. Średni wiek podczas diagnozy to 70 lat. Uznaje się, że MM to tylko nieco ponad 1% wszystkich rozpoznawanych czerniaków, a najczęściej występuje w obrębie głowy i szyi, odbytu i odbytnicy oraz żeńskich dróg rodnych. Częstszy u mężczyzn czerniak błon śluzowych głowy i szyi spotykany jest przeważnie w jamie nosowej i zatokach przynosowych oraz w jamie ustnej. Stanowi on ponad połowę przypadków czerniaka śluzówek [1]. W niniejszej pracy opisany zostanie problem czerniaka błony śluzowej trąbki słuchowej, który jest bardzo rzadkim zjawiskiem – dotychczas opisano zaledwie kilkanaście takich przypadków. Jest on trudny do zdiagnozowania ze względu na lokalizację anatomiczną oraz niecharakterystyczne objawy, a na skutek niewielkiej ilości rozpoznawanych przypadków nie opracowano oficjalnych wytycznych co do leczenia. Nie ma także uniwersalnej metody oceny stopnia zaawansowania [2]. Na podstawie dostępnej literatury przedstawiamy pokrótce patogenezę, objawy, diagnostykę, rokowanie oraz leczenie.

2. Patogeneza

Czynniki ryzyka rozwoju czerniaka w błonach śluzowych nie są dobrze poznane, w przeciwieństwie do guzów skóry. Z powodu braku ekspozycji, promieniowanie UV nie jest odpowiedzialne za ich powstawanie. Nie udowodniono wpływu wirusów: brodawczaka ludzkiego (HPV, Human papillomavirus), herpes (HHV, Human herpesvi-

¹ klarus@onet.eu, Studenckie Koło Naukowe przy Katedrze i Klinice Otolaryngologii i Onkologii Laryngologicznej przy SPSK4 w Lublinie, I Wydział Lekarski z Oddziałem Stomatologicznym, Uniwersytet Medyczny w Lublinie.

² anna1buczarska@gmail.com, Studenckie Koło Naukowe przy Katedrze i Klinice Otolaryngologii i Onkologii Laryngologicznej przy SPSK4 w Lublinie, I Wydział Lekarski z Oddziałem Stomatologicznym, Uniwersytet Medyczny w Lublinie.

³ Miko19959@interia.pl, Studenckie Koło Naukowe przy Katedrze i Klinice Otolaryngologii i Onkologii Laryngologicznej przy SPSK4 w Lublinie, I Wydział Lekarski z Oddziałem Stomatologicznym, Uniwersytet Medyczny w Lublinie.

⁴ troja23@gmail.com, Katedra i Klinika Otolaryngologii i Onkologii Laryngologicznej przy SPSK4 w Lublinie, I Wydział Lekarski z Oddziałem Stomatologicznym, Uniwersytet Medyczny w Lublinie.

rus), polioma (Human polyomavirus) ani dymu tytoniowego; nie mniej jednak palenie papierosów jest zgłaszane przez 66% chorych z MM gardła i krtani. Podejrzewa się udział urazów mechanicznych związanych z żuciem w rozwoju MM jamy ustnej. W 1/3 przypadków o tej lokalizacji rozwój czerniaka poprzedzała melanoza [3, 4].

Obecnie czerniaka uważa się nie za konkretną chorobę, a za zbiór chorób o specyficznych zaburzeniach genetycznych i molekularnych. Komórki czerniaka błon śluzowych w 80% przypadków cechują się zwiększoną ekspresją białka C-KIT o aktywności kinazy tyrozynowej. Mutacje onkogenu, który je koduje, występują również w guzach stromalnych przewodu pokarmowego, ostrych białaczkach szpikowych i mastocytozie układowej. Częste dla czerniaka błony naczyniowej mutacje GNAQ/11 zdarzają się w MM. W przeciwieństwie do czerniaka skóry, mutacja BRAF V600 oraz ekspresja PD-L1 (programmed death-ligand 1) są rzadkie wśród guzów błon śluzowych [1, 5].

3. Najczęstsze dolegliwości

Trąbka słuchowa jest częścią ucha środkowego, łączącą jamę bębenkową z gardłem, służącą wyrównywaniu ciśnień po obu stronach błony bębenkowej. Jedna trzecia trąbki od strony jamy bębenkowej jest częścią kostną, pozostałe dwie trzecie to część zbudowana z chrząstki sprężystej. Wnętrze trąbki wyścielone jest nabłonkiem jednowarstwowym migawkowym. Dodatkową pomocą w wyrównywaniu ciśnień jest mięsień napinacz podniebienia miękkiego [6, 7].

Ze względu na lokalizację anatomiczną czerniak trąbki słuchowej może dawać różne niecharakterystyczne objawy sugerujące inne rozpoznanie, stąd trudności diagnostyczne i terapeutyczne. Najczęstszymi objawami zgłaszanymi przez pacjentów z czerniakiem trąbki słuchowej były: pogorszenie słuchu, przewlekłe zapalenie ucha środkowego, wysiękowe zapalenie ucha środkowego, uczucie pełności w uchu, zapalenie wyrostka sutkowatego, uczucie zatkania nosa oraz okresowe krwawienia z nosa. Objawy najczęściej zaczynały się od pogorszenia słuchu, które niektórzy pacjenci obserwowali nawet od 2 lat, natomiast później dołączały się pozostałe objawy, włącznie z krwawieniem z nosa, które zwykle zgłaszano od miesiąca. Początkowo chorzy zwykle leczeni byli z powodu zapalenia ucha środkowego, dopiero po nieskutecznej farmakoterapii brano pod uwagę inne możliwości i poszerzano diagnostykę między innymi o badania obrazowe. Szczególnie przydatne w tym wypadku okazało się badanie rezonansem magnetycznym. Wszystkie te czynniki składały się na opóźnienie rozpoznania i rozpoznanie nowotworu w bardzo zaawansowanym stadium. Pokazuje to konieczność świadomości tego schorzenia, bez względu na rzadkość występowania, co skutkuje lepszym rokowaniem w przypadku wcześniejszej prawidłowej diagnozy [8-13].

4. Cel pracy

Celem pracy jest przedstawienie opisanych czynników ryzyka, mechanizmów powstawania, objawów klinicznych oraz dostępnych metod leczenia czerniaka błony śluzowej trąbki słuchowej na podstawie dostępnej literatury.

5. Materiały i metody

Przeszukano bazę danych PubMed używając słów kluczowych: eustachian tube, melanoma. Znalaziono 18 wyników, z których wszystkie były opisami przypadków klinicznych. Pełny tekst był dostępny dla 10 artykułów. Trzy prace opisujące metaplastykę melanotyczną zostały zdyskwalifikowane z uwagi na brak potwierdzonego rozpoznania czerniaka. Jednej z publikacji nie uwzględniono z powodu dostępności jedynie w języku chińskim. W analizie końcowej uwzględniono 6 publikacji, opisujących 7 chorych z czerniakiem błony śluzowej trąbki słuchowej.

6. Analiza wyników

Wśród 7 chorych było czterech mężczyzn i trzy kobiety. Wiek zachorowania wynosił od 35 do 75 lat (mediana: 63 lata). W chwili rozpoznania przerzuty odległe wykryto u jednego pacjenta; w toku kontroli po leczeniu wystąpiły w jednym przypadku. Miejscami rozsiewu były: węzły chłonne szyjne, płuco oraz wątroba.

Większość chorych zgłosiła się do lekarza z powodu pogorszenia słuchu i uczucia pełności w uszach. Dwoch chorych leczono antybiotykoterapią doustną z powodu zapalenia ucha środkowego przed rozpoznaniem nowotworu. U wszystkich chorych przeprowadzono badanie laryngologiczne obejmujące m.in. otoskopię i fiberoskopię. Wykonanymi badaniami obrazowymi były: USG węzłów chłonnych, tomografia komputerowa i/lub rezonans magnetyczny głowy, pozytonowa tomografia emisyjna całego ciała, scyntygrafia kości. Rozpoznanie czerniaka błony śluzowej potwierdzono w badaniu histopatologicznym po pobraniu materiału drogą biopsji. U jednej chorej wykonano biopsję aspiracyjną cienkoigłową (BAC) węzłów chłonnych szyi.

Cztery prace zawierały informacje o przebiegu terapii, która obejmowała: leczenie operacyjne, radioterapię i chemioterapię. Leczenie systemowe, wdrożone u jednej chorej, zostało zastosowane z uwagi na jej zaawansowany wiek i rozległość choroby (przerzuty do lokalnych węzłów chłonnych i płuca). Długość przeżycia po leczeniu była podana dla 3 pacjentów (2 – resekcja chirurgiczna, 1 – radioterapia) i wynosiła u nich minimum 8 miesięcy [8-14].

7. Diagnostyka

7.1. Obrazowanie

Oprócz badania klinicznego, do oceny stopnia zaawansowania choroby i zaplanowania leczenia niezbędne jest wykonanie badań obrazowych. Obecnie za najdokładniejsze badanie uznaje się rezonans magnetyczny. Dobre uwidocznienie guza w MRI jest skutkiem właściwości paramagnetycznych melaniny oraz wiążących się z nią metali i wolnych rodników. Udowodniono, że czerniaki błon śluzowych są hiperintensywne w obrazach T_1 -zależnych oraz hipointensywne w obrazach T_2 -zależnych. Siła sygnału jest proporcjonalna do koncentracji barwnika. Czerniaki amelanotyczne prezentują się w odwrotny sposób – są hipointensywne w obrazach T_1 -zależnych oraz hiperintensywne w obrazach T_2 -zależnych. Ocena guza w MRI pozwala na dokładne określenie jego lokalizacji i rozmiarów oraz naciekania sąsiadujących struktur [8, 9].

Tomografia komputerowa cechuje się mniejszą rozdzielczością uzyskanych obrazów tkanek miękkich. Jest jednak przydatna do uwidocznienia destrukcji kości przez naciekający guz. Wzmoczona intensywność sygnału w MRI oraz hiperdensyjność w TK w badaniach z podaniem kontrastu wynika z bogatego unaczynienia czerniaków [8-10].

Pozytonowa tomografia emisyjna w modyfikacji PET/CT (positron emission tomography/computed tomography) jest wykorzystywana zarówno do ustalenia lokalizacji zmiany pierwotnej, jak i wykrywania przerzutów oraz oceny odpowiedzi na leczenie. Z tych powodów znajduje zastosowanie w diagnostyce wstępnej oraz w monitorowaniu terapii. W znalezionych przez nas opisach przypadków badanie PET wykonano przed rozpoczęciem radioterapii u jednego chorego [10] oraz przed operacyjnym usunięciem guza u dwóch pacjentów [11, 12]. W żadnym z tych przypadków nie wykazało ono obecności przerzutów odległych.

7.2. Badanie histopatologiczne

W celu rozpoznania czerniaka materiał pobrany podczas biopsji wycinającej poddaje się barwieniu i badaniom immunohistochemicznym. We wszystkich z 7 przypadków uzyskano wynik dodatni z przeciwciałem HMB45, w sześciu wykazano obecność białka S-100, a w trzech Melan-A. Obecność melaniny potwierdzono u 6 chorych, a u jednego z pacjentów rozpoznano czerniaka amelanotycznego.

Jedna z publikacji opisywała zwiększoną ekspresję genów CTLA-4, IL-17A, IL-17C, oraz IL-17E w wyciętym guzie, co może świadczyć o podatności nowotworu na leczenie immunologiczne przeciwciałami anti-CTLA-4 [12].

7.3. Status węzłowy

Identyfikacja i biopsja węzłów chłonnych wartowniczych nie jest rutynowo stosowanym postępowaniem u chorych z czerniakiem błon śluzowych głowy i szyi. Guzy zlokalizowane w jamie nosowej i/lub zatokach przynosowych oraz w jamie ustnej dają przerzuty do regionalnych węzłów chłonnych w odpowiednio 10% i 25%, co pogarsza rokowanie. Gdy przerzuty do węzłów zostaną rozpoznane w badaniu klinicznym, limfadenektomia może zostać wykonana jednocześnie z usunięciem guza pierwotnego. Nie wykazano, aby takie postępowanie wydłużało przeżycie, lecz może skutkować uzyskaniem regionalnej kontroli nowotworu [14].

W przypadku opisanym przez Racic'a i wsp. stwierdzono obustronne powiększenie węzłów chłonnych szyjnych, które było głównym powodem zgłoszenia się chorej do laryngologa. Wykonano USG i TK szyi oraz BAC powiększonych węzłów, w którym rozpoznano przerzuty czerniaka. Nie znaleziono zmiany skórnej mogącej być guzem pierwotnym, a w badaniu laryngologicznym uwidoczniono guz wyrastający z ujścia gardłowego lewej trąbki słuchowej. Wykonano biopsję nacinającą, która potwierdziła rozpoznanie czerniaka błony śluzowej. W badaniach obrazowych wykryto obecność przerzutów do płuc. Ze względu na rozsiew choroby i zaawansowany wiek pacjentki zdecydowano o odstąpieniu od operacji i wdrożeniu chemioterapii [13].

7.4. Staging

Stosowanie systemu TNM opracowanego przez American Joint Committee on Cancer (AJCC) do oceny stopnia zaawansowania czerniaka błon śluzowych jest obecnie zalecane tylko w przypadku guzów głowy i szyi. Ze względu na wysoką agresywność tego nowotworu, pominięto cechy T_1 i T_2 , a co za tym idzie stopnie zaawansowania I i II (stosowane w ocenie czerniaka skóry).

Tabela 1. Cechy: T – guz pierwotny, N – regionalne węzły chłonne, M – przerzuty odległe

T_3	choroba ograniczona do błony śluzowej
T_{4a}	Umiarkowanie zaawansowana choroba – nowotwór nacieka tkanki miękkie położone głęboko, chrząstki, kości lub skórę.
T_{4b}	Bardzo zaawansowana choroba – nowotwór nacieka mózg, oponę twardą, podstawę czaszki, nerwy czaszkowe (IX, X, XI, XII), przestrzeń żwaczy, tętnicę szyjną, przestrzeń przedkręgową lub struktury śródpiersia.
N_x	Nie oceniano regionalnych węzłów chłonnych.
N_0	Nie stwierdza się przerzutów w regionalnych węzłach chłonnych.
N_1	Stwierdza się przerzuty w regionalnych węzłach chłonnych.
M_0	Nie stwierdza się przerzutów odległych.
M_1	Stwierdza się przerzuty odległe.

Źródło: [15]

Tabela 2. Stopnie zaawansowania klinicznego nowotworu

Stopień zaawansowania	Cecha T	Cecha N	Cecha M
III	T_3	N_0	M_0
IVA	T_{4a}	N_0	M_0
	T_3	N_1	M_0
	T_{4a}	N_1	M_0
IVB	T_{4b}	Dowolne N	M_0
IVC	Dowolne T	Dowolne N	M_1

Źródło: [15]

7.5. Rokowanie

Pięcioletnie przeżycia wśród chorych na czerniaka błon śluzowych głowy i szyi są znacznie gorsze niż w przypadku czerniaka skóry, i wynoszą 25% (w porównaniu z 80% dla guzów skóry). Niezależnie od zastosowanego leczenia i jego radykalności, u większości pacjentów dochodzi do rozwoju przerzutów odległych [14]. Najgorsze rokowanie mają guzy zlokalizowane w zatokach przynosowych.

Jako niekorzystne czynniki rokownicze podaje się: grubość nacieku w badaniu histopatologicznym > 5mm, > 10 podziałów mitotycznych w polu widzenia oraz obecność owrzodzenia guza [2].

8. Terapia

8.1. Leczenie operacyjne

Resekcję guza należy rozważyć w każdym przypadku, mając na uwadze rozmiary i lokalizację guza, rozległość choroby oraz stan pacjenta. Przyjmuje się, że jest leczeniem z wyboru dla pacjentów z III i IVA stopniem zaawansowania nowotworu. Ze względu na warunki anatomiczne, radykalność resekcji guzów trąbki słuchowej jest trudna do osiągnięcia. W praktyce dąży się do usunięcia jak największej masy guza, a w uzasadnionych przypadkach stosuje się adjuwantową radioterapię [1, 11, 13]. Jedną z metod leczenia operacyjnego jest resekcja endoskopowa, która może wiązać się z mniejszą ilością powikłań po operacji. Peters i wsp. przeprowadzili częściowo endoskopowe usunięcie guza zajmującego ucho środkowe, jamę sutkową i trąbkę słuchową stosując dostęp przez jamę nosową [11].

Pomimo agresywnego leczenia chirurgicznego często dochodzi do wznowy miejscowej. W wybranych sytuacjach można ponownie zastosować leczenie operacyjne [14].

8.2. Radioterapia

Radioterapia (RT) jest stosowana jako jedyne leczenie u pacjentów niezakwalifikowanych do operacji lub jako leczenie uzupełniające. Nie dowiedziono, aby adjuwantowa RT wydłużała przeżycie chorych. Nie jest zalecana, gdy guzy położone są w sąsiedztwie gałki ocznej i struktur ośrodkowego układu nerwowego [1, 14]. W 1 z 7 znalezionych przypadków czerniaka trąbki słuchowej zastosowano RT. Pacjentem był 41-letni mężczyzna, u którego nie wykryto przerzutów regionalnych ani odległych czerniaka. Przez 8 miesięcy kontroli po zastosowaniu leczenia nie zaobserwowano u niego postępu choroby [10].

8.3. Leczenie systemowe

Klasyczna chemioterapia przeciwnowotworowa ma obecnie zastosowanie jedynie w leczeniu paliatywnym. Czerniak trąbki słuchowej, jak każdy czerniak, a więc nowotwór lity, jest bardzo oporny na chemioterapię. Skutkuje to tym iż stosowane dawki chemioterapeutyków są duże, co przekłada się na ich liczne i często poważne działania niepożądane [17]. Klasyczne chemioterapeutyki przeciwnowotworowe są

bowiem lekami nieselektywnymi. Działają także na zdrowe komórki, przez co z jednej strony zmniejsza to ich skuteczność przeciw komórkom nowotworowym, gdyż stężenie leków działających na nowotwór jest mniejsze, a po drugie objawia się to właśnie licznymi działaniami niepożądanymi z powodu niszczenia zdrowych komórek. Obecnie, po wprowadzeniu leczenia celowanego, zarówno immunologicznego, jak i ukierunkowanego molekularnie, klasyczna chemioterapia zeszała na dalszy plan. Podstawowym chemioterapeutycznym jest dakarbazyna – lek alkilujący DNA. Niegdyś był to lek pierwszego wyboru w leczeniu czerniaka. Jej liczne działania niepożądane to między innymi zahamowanie aktywności szpiku kostnego, uszkodzenie wątroby, objawy grypopodobne, nudności i wymioty, a także uszkodzenie tkanek w przypadku wynaczynienia.

Kolejnymi lekami stosowanymi w chemioterapii czerniaka są temozolomid, paklitaksel, karboplatyna oraz karmustyna. Temozolomid to analog dakarbazyny. Ma on podobną skuteczność i podobne działania niepożądane, a różnice dotyczą głównie sposobu podania. W złożonej chemioterapii podaje się również alkaloidy Vinca jak na przykład winblastynę lub taksany: paklitaksel. Leki te w monoterapii mają małą aktywność przeciwko komórkom czerniaka. Dlatego zazwyczaj łączy się je z innymi lekami i stosuje się jako leki drugiego rzutu. Najczęściej paklitaksel łączy się z karboplatiną [19]. Karboplatyna wykazuje podobny efekt terapeutyczny jak cisplatyna, lecz jest lepiej tolerowana. Ostatnią grupą leków stosowanych w chemioterapii czerniaka są pochodne nitrozomocznika: karmustyna lub lomustyna. Mają one podobną skuteczność jak dakarbazyna, lecz znacznie więcej działań niepożądanych [18].

Po wprowadzeniu pierwszych leków biologicznych zaczęto łączyć je z klasycznymi lekami cytostatycznymi. Nie wykorzystuje się tu jednak leków celowanych, a interferon alfa i interleukinę 2. Choć połączenie cisplatyny/karboplatyny z winblastyną i dakarbazyną z interleukiną 2 lub interferonem alfa było skuteczniejsze niż same cytostatyki to jednak znacznie liczniejsze działania niepożądane niwelowały zyski [20]. Ostatecznie przełom w postaci wprowadzenia biologicznych i chemicznych leków celowanych zmienił zasadniczo farmakologiczne metody walki z czerniakiem.

Obserwacja czerniaka i zdarzające się sporadycznie samoistne remisje dawały nadzieję na poprawę stanu pacjentów dzięki zastosowaniu immunoterapii. Układ odpornościowy dawał bowiem radę w tych rzadkich przypadkach zwalczyć nowotwór. Nie były to jednak przypadki częste, więc szanse na sukces również nie były duże. Jednak lata badań i rozwoju zarówno immunoterapii, jak i badań nad biologią czerniaka przyniosły owoce w postaci odkrycia mechanizmów jego rozwoju i co ważniejsze w postaci zrozumienia jego sposobów na uniknięcie odpowiedzi immunologicznej ze strony komórek gospodarza. Drugim kamieniem milowym było zrozumienie szlaku przekazywania informacji w czerniaku i dzięki temu kontrola jego metabolizmu, a zwłaszcza podziałów. Dzięki temu można było stworzyć leki działające selektywnie na komórki czerniaka, a jednocześnie charakteryzujące się znacznie większą skutecznością.

8.4. Mechanizm immunologiczny

Odkrycie cząsteczki CTLA-4 i mechanizmu hamowania limfocytów T stanowiło przełom. Okazało się, że w warunkach fizjologicznych, następuje połączenie cząsteczki CD28 na powierzchni limfocyty z jej ligandami: CD80 i CD86 na po-

wierzchni komórki prezentującej antygen. Powoduje to aktywację limfocytu T. Jednak następstwem tej aktywacji jest zwiększenie ilości cząsteczek CTLA-4 na powierzchni limfocytu. Blokują one możliwość połączenia się CD28 z ligandami i w rezultacie uniemożliwiają aktywację limfocytu T; a jak wiadomo nieaktywny limfocyt to nieskuteczny limfocyt. W warunkach fizjologicznych stanowi to zabezpieczenie przed nadmierną aktywacją układu immunologicznego [21], a zwłaszcza komórek T. Jednak komórki czerniaka przez wytwarzanie znacznie większej ilości CTLA-4 zdołały uzyskać możliwość ucieczki immunologicznej. Dzięki temu, gdy limfocyt T zbliży się do komórek czerniaka nie zostanie aktywowany, gdyż CTLA-4 to uniemożliwia. Dodatkowym skutkiem jest zmniejszenie liczby komórek T regulatorowych [22].

Rozwiązaniem stało się wprowadzenie w 2011 roku ipilimumabu, przeciwciała anty CTLA-4. Lek ten, łącząc się z cząsteczkami CTLA-4 unieczynnia je. Dzięki temu nie hamuje połączenia CD28 z ligandami i aktywacji limfocytu T, który będzie mógł niszczyć komórki nowotworowe. Mimo dużej, zwłaszcza w porównaniu do klasycznej chemioterapii skuteczności, lek ten ma także działania niepożądane. Przede wszystkim są to efekty uboczne nadmiernej immunizacji, a więc zmiany w skórze, hepatotoksyczność, endokrynopatie i biegunki.

Aby zwiększyć skuteczność leczenia i zmniejszyć liczbę działań niepożądanych wprowadzono leki działające na inny mechanizm.

Na komórkach czerniaka, tak jak i na zdrowych komórkach występują cząsteczki PD-1L1 i PD1-L2. Są to ligandy występujących na limfocytach T cząsteczek PD-1. Po ich połączeniu dochodzi do zahamowania pobudzenia limfocytów T czego skutkiem jest spadek ich aktywności. W warunkach fizjologicznych chroni to zdrowe komórki przed nadmierną aktywnością układu immunologicznego i autoagresją [23]. Jednocześnie pozwala na odróżnianie komórek własnych od obcych. Komórki czerniaka wykazują znacznie zwiększoną ekspresję cząsteczek PD-1L1/2 [24]. Dzięki temu, gdy zbliży się do nich limfocyt T, ligandy połączą się z receptorami PD-1 i limfocyt otrzyma sygnał hamujący, którego efektem będzie zmniejszenie jego aktywności, a więc brak efektywności w zwalczaniu komórek nowotworowych. Dzięki temu komórki nowotworowe uciekają układowi immunologicznemu; nie są rozpoznawane jako obce a komórki efektorowe nie są w stanie ich zniszczyć, gdyż ulegają supresji.

Aby temu zaradzić wprowadzono przeciwciała łączące się z PD-1 i PD1L. Dzięki temu nie dochodzi do zahamowania aktywności limfocytów T i wykazują one prawidłową aktywność przeciwnowotworową. Leki te to pembrolizumab i niwolumab. Są one skuteczniejsze w monoterapii niż ipilimumab, a także mają mniej działań niepożądanych; również mających w większości podłoże autoimmunologiczne. Aby maksymalnie zwiększyć skuteczność leczenia stosuje się kombinacje leków działających na oba mechanizmy immunologiczne [25]. Skutkuje to znacznie większą skutecznością, lecz niestety ceną są, obok wyższych kosztów samej terapii, także większa liczba działań niepożądanych, mająca związek ze zbyt dużym pobudzeniem układu immunologicznego.

8.5. Leczenie molekularne

Drugą metodą nowoczesnego leczenia czerniaka jest wykorzystanie leczenia ukierunkowanego molekularnie. Choć tak jak w przypadku immunoterapii, tu również stosuje się lek

stworzony do oddziaływania na konkretne miejsce np. receptor, to jednak, w odróżnieniu od immunoterapii cząsteczka efektorowa jest cząsteczką chemiczną, a nie biologiczną.

Lata badań molekularnych, genetycznych i biochemicznych pozwoliły poznać metabolizm i genetykę komórek czerniaka. Dzięki temu odkryto mutacje, które znacznie pogarszają przebieg choroby. Efektem tych mutacji; mających charakter mutacji aktywujących, jest stała aktywność kinaz. Kinazy, czyli grupa białek odpowiadają za fosforylację innych białek. Proces ten zmienia ich strukturę przestrzenną, a w rezultacie ich aktywność. Efektem działania większości kinaz jest zwiększenie aktywności białek, zwłaszcza w szlakach metabolicznych komórki. W przypadku komórek czerniaka najważniejsze są kinazy seroninowo-treoninowe szlaku MAP/ERK kodowanej przez gen BRAF i tyrozynowe kodowane przez gen c-KIT.

Największe znaczenie w leczeniu czerniaka ma zahamowanie genu BRAF. Ten protoonkogen koduje bowiem kinazę seroninowo-treoninową, która działa aktywująco na szlak MAP/ERK. Efektem jej działania jest zahamowanie apoptozy, znaczne zwiększenie potencjału replikacyjnego komórki, co prowadzi do niekontrolowanych podziałów oraz zwiększenie angiogenezy i zwiększenie zdolności do tworzenia przerzutów [26].

Rozwój terapii anty-BRAF stanowił rewolucję w leczeniu czerniaka. Pierwszym lekiem dopuszczonym do użytku i stosowanym do dziś jest wemurafenib. Jest to pierwszy wysoce specyficzny lek działający jako inhibitor na BRAF [27]. Hamuje on aktywność kinazy, przez co zmniejsza potencjał replikacyjny komórek czerniaka. Lek ten ma dużą skuteczność, zwłaszcza w początkowym okresie choroby. Badania wykazały, że w monoterapii jest co najmniej 1,5 razy bardziej skuteczny od dakarbazyny, dotychczas podstawowego leku stosowanego w chemioterapii. Jednak stosowanie go w monoterapii skutkuje dość szybko pojawiającą się opornością na lek [28]. Działania niepożądanego wemurafenibu: reakcje nadwrażliwości, ciężkie reakcje skórne, zwłaszcza indukowane promieniowaniem UV, nudności, wymioty, biegunka, a także rozwój nowotworów wtórnych, takich jak rak kolczysto komórkowy czy rogowiak kolczystokomórkowy zmniejszają skuteczność leku. Aby temu zaradzić rozwijano dalej leki z tej grupy czego efektem było wprowadzenie dabrafenibu, charakteryzującego się podobną skutecznością, lecz znacznie mniejszą liczbą działań niepożądanych.

Jednocześnie w toku badań nad szlakami przekazywania sygnałów w komórkach czerniaka odkryto nowy cel dla leków ukierunkowanych molekularnie. Były to białka MEK – MEK1 i MEK2. Są one również częścią szlaku RAS-RAF-MEK-ERK. Białka te są one uaktywniane za pomocą fosforylacji przez kinazy BRAF, zaś same po tym procesie aktywują kinazy MAP. Aby zahamować proces transdukcji sygnału w innym miejscu niż początkowy wprowadzono wysoce selektywny wobec białek MEK inhibitor – trametynib i jego pochodną selumetynib [27]. W monoterapii leki te są mniej skuteczne niż inhibitory BRAF, dlatego stosuje się je samodzielnie wyłącznie u chorych BRAF+ mających odporność wobec inhibitorów BRAF. Dużo częściej leki te stosuje się razem z inhibitorami BRAF, gdyż uzyskuje się wówczas efekt podwójnej blokady [29]. Poza zwiększeniem skuteczności dodatkowym efektem jest zmniejszenie prawdopodobieństwa wystąpienia oporności. Ceną za to jest jednak częstsze występowanie działań niepożądanych, zwłaszcza gorączki, ale także śródmiąższowego zapalenia płuc i zmian zakrzepowo-zatorowych. Zmianą na plus jest jednak znaczny spadek nowotworów wtórnych, a zwłaszcza raków kolczystokomórkowych.

Drugą mutacją występującą w czerniaku jest mutacja c-KIT. Jest to częsta mutacja w czerniaku błon śluzowych, gdyż jej częstość wynosi ok. 20% [30]. Mutacja ta prowadzi do znacznego zwiększenia aktywności kinazy tyrozynowej, która fosforylując białka szlaków metabolicznych w tym RAS-RAF-MEK-ERK zwiększa potencjał proliferacyjny komórki czego efektem jest szybszy wzrost i zwiększona zdolność do tworzenia przerzutów. Aby zahamować jej aktywność używa się imatynibu. Lek ten jest pierwszym inhibitorem kinaz tyrozynowych i pierwszym lekiem ukierunkowanym molekularnie w ogóle. Choć pierwotnie powstał w celu leczenia nowotworów układu krwiotwórczego a dokładniej do leczenia przewlekłej białaczki szpikowej, stosuje się go również w leczeniu nowotworów podścieliskowych przewodu pokarmowego, oraz właśnie do leczenia czerniaka u pacjentów c-KIT+ [31]. Choć FDA zarejestrowało go w 2001 r. i jest lekiem szeroko stosowanym to w leczeniu czerniaka ma on znaczenie tylko u pacjentów c-KIT+ co stanowi ok. 20% pacjentów z czerniakiem błon śluzowych i ok. 1% pacjentów z czerniakiem skóry. W badaniu klinicznym 50% pacjentów leczonych imatynibem osiągnęło 1 roczne przeżycie całkowite. Efekty uboczne tego leku to przede wszystkim: nudności, wymioty, biegunka oraz obrzęk wokół oczu i obrzęki kończyn dolnych.

9. Podsumowanie

Czerniak błony śluzowej trąbki słuchowej jest niezwykle rzadkim nowotworem złośliwym o podstępny przebieg. Objawia się pogorszeniem słuchu i wysiękiem w uchu środkowym co skutkuje rozpoznaniem zapalenia ucha środkowego i antybiotykoterapią, a to z kolei opóźnia diagnostykę i leczenie onkologiczne. Terapią z wyboru jest resekcja chirurgiczna, często nieradykalna ze względu na położenie guza. Leczeniem uzupełniającym jest radioterapia i leczenie systemowe, stosowane też w przypadku niemożności przeprowadzenia operacji. Nowe metody leczenia: immunoterapia i leczenie molekularne, o dowiedzionej skuteczności wydłużania czasu przeżycia u chorych na czerniaka skóry, mogą znaleźć zastosowanie również u chorych na czerniaka błon śluzowych.

Literatura:

1. Yde S.S., Sjoegren P., Heje M., Stolle L.B., *Mucosal Melanoma: a Literature Review*, Current Oncology Reports, 20, 2018, 28.
2. López F., Rodrigo J.P., Cardesa A., Triantafyllou A., Devaney K.O., Mendenhall W. M., Haightz M., Stojan P., Pellitteri P.K., Bradford C.R., Shaha A.R., Hunt J.L., de Bree R., Takes R.P., Rinaldo A., Ferlito A., *Update on primary head and neck mucosal melanoma*, Head & Neck, 38, 2016, 147-155.
3. Spencer K. R., Mehnert J.M., *Mucosal melanoma: Epidemiology, biology and treatment*, Cancer Treatment and Research, 167, 2016, 295-320.
4. Rambhia P. H., Stojanov I. J., Arbesman J., *Predominance of oral mucosal melanoma in areas of high mechanical stress*, <https://doi.org/10.1016/j.jaad.2018.07.064>, data dostępu: 11.12.2018.
5. Abbaspour Babaei M., Kamalidehghan B., Saleem M., Huri H.Z., Ahmadipour F., *Receptor tyrosine kinase (c-Kit) inhibitors: a potential therapeutic target in cancer cells*, Drug design, development and therapy, 10, (2016), 2443-2459.
6. Malejczyk J., Sawicki W., *Histologia*, Wydawnictwo Lekarskie PZWL, Warszawa 2012.

7. Becker W., Naumann H., Pfaltz C., *Choroby uszu, nosa i gardła*, BEL CORP Scientific Publications, Warszawa 1999.
8. Yang B.T., Wang Z.C., Xian J.F., Chen Q. H., *MR Imaging Features of Primary Mucosal Melanoma of the Eustachian Tube: Report of 2 Cases*, American Journal of Neuroradiology, 30 (2), (2009), 431-433.
9. Kim H. C., Jang H.W., Lee H.J., *Imaging finding of malignant melanoma of Eustachian tube with extension to middle ear cavity: case report*, Korean journal of radiology, 13(6), 2012, 812-815.
10. Tanaka H., Kohno A., Gomi N., Matsueda K., Mitani H., Kawabata K., Yamamoto N., *Malignant mucosal melanoma of the Eustachian tube*, Radiation medicine, 26(5), 2008, 305-308.
11. Peters G., Arriaga M.A., Nuss D. W., Pou A.M., DiLeo M., Scrantz K., *Mucosal melanoma of the middle ear cavity and Eustachian tube: a case report, literature review, and focus on surgical technique*, Otology & Neurotology, 33(2), (2012), 239-243.
12. Wei C., Sirikanjanapong S., Lieberman S., Delacure M., Martiniuk F., Lewis W., Wang B.Y., *Primary mucosal melanoma arising from the Eustachian tube with CTLA-4, IL-17A, IL-17C, and IL-17E upregulation*, Ear, nose, & throat journal, 92(1), (2013), 36-40.
13. Racic G., Kurtovic D., Roje Z., Tomic S., Dogas Z., *Primary mucosal melanoma of the Eustachian tube*, European Archives of Oto-Rhino-Laryngology and Head & Neck, 261(3), 2004, 139-142.
14. Carvajal R.D., Hamid O., Ariyan C., *Mucosal melanoma*, <https://www.uptodate.com/contents/mucosal-melanoma>, data dostępu: 13.12.2018.
15. Wysocki W.M., Małeckki K., *Czerniak błony śluzowej regionu głowy i szyi. Klasyfikacja TNM*, <https://www.mp.pl/onkologia/nowotwory/czerniak/57448,czerniak-blony-sluzowej-regionu-glowy-i-szyi-klasyfikacja-tnm>, data dostępu: 13.12.2018.
16. DeVita V.T., Lawrence T. S., Rosenberg S.A., *Devita, Hellman & Rosenberg's Cancer: Principles & Practice of Oncology*, Wyd. 8. Lippincott Williams & Wilkins, 2008.
17. Falkson C. I., Ibrahim J., Kirkwood J.M., Coates A.S., Atkins M.B., Blum R.H., *Phase III trial of dacarbazine versus dacarbazine with interferon alpha-2b versus dacarbazine with tamoxifen versus dacarbazine with interferon alpha-2b and tamoxifen in patients with metastatic malignant melanoma: an Eastern Cooperative Oncology Group study*, Journal of Clinical Oncology, 16 (5), (1998), 1743-1751.
18. Pflugfelder A., Eigentler T.K., Keim U., Weide B., Leiter U., Ikenberk K., Berneburg M., Garbe C., *Effectiveness of Carboplatin and Paclitaxel as First – and Second-Line Treatment in 61 Patients with Metastatic Melanoma*, PLoS One, 6 (2), 2011, e16882.
19. Atkins M.B., Hsu J., Lee S., Cohen G.I., Flaherty L.E., Sosman J.A., Sondak V.K., Kirkwood J.M., *Phase III trial comparing concurrent biochemotherapy with cisplatin, vinblastine, dacarbazine, interleukin-2, and interferon alfa-2b with cisplatin, vinblastine, and dacarbazine alone in patients with metastatic malignant melanoma (E3695): a trial coordinated by the Eastern Cooperative Oncology Group*, Journal of clinical oncology: official journal of the American Society of Clinical Oncology, 26(35), 2008, 5748-5754.
20. Camacho L. H., *CTLA-4 blockade with ipilimumab: biology, safety, efficacy, and future considerations*, Cancer Medicine, 4 (5), 2015, 661-672.
21. Ito A., Kondo S., Tada K., Kitano S., *Clinical Development of Immune Checkpoint Inhibitors*, <https://www.hindawi.com/journals/bmri/2015/605478/>, data dostępu: 14.12.2018.
22. Pardoll D. M., *The blockade of immune checkpoints in cancer immunotherapy*, Nature Reviews Cancer, 12(4), 2012, 252.
23. Luke J. J., Ott P. A., *PD-1 pathway inhibitors: the next generation of immunotherapy for advanced melanoma*, Oncotarget, 6(6), 2015, 3479-3492.
24. Larkin J. M., Chiarion-Sileni V., Gonzalez R.C., Grob J.J., Cowey C.L., Lao C.D., Schadendorf D., Dummer R., Smylie M.G., Rutkowski P., Ferrucci P. F., Hill A.G., Wagstaff J., Carlino M., Haanen J.B., Maio M., Márquez-Rodas I., Mearthur G., Ascierto P.A., Long G. V., Callahan M. K., Postow M. A., Grossmann K. F., Sznol M., Dréno B., Bastholt L., Yang A. S., Rollin L.M., Horak C.E., Hodi F.S., Wolchok J.D., *Combined Nivolumab and Ipilimumab*

- ab or Monotherapy in Untreated Melanoma*, The New England journal of medicine, 373 (1), 2015, 23-34.
25. Ascierto P.A., Kirkwood J.M., Grob J.J., Simeone E., Grimaldi A.M., Maio M., Palmieri G., Testori A., Marincola F. M., Mozzillo N., *The role of BRAF V600 mutation in melanoma*, Journal of translational medicine, 10, 2012, 85.
26. Niezgodą A., Niezgodą P., Czajkowski R., *Novel Approaches to Treatment of Advanced Melanoma: A Review on Targeted Therapy and Immunotherapy*, BioMed research international, 2015, 2015, 851387.
27. Fisher R., Larkin J., *Vemurafenib: a new treatment for BRAF-V600 mutated advanced melanoma*, Cancer management and research, 4, 2012, 243-252.
28. Robert C., Karaszewska B., Schachter J., Rutkowski P., Mackiewicz A., Stroiakovski D., Lichinitser M., Dummer R., Grange F., Mortier L., Chiarion-Sileni V., Drucis ., Krajsova I., Hauschild A., Lorigan P., Wolter P., Long G. V., Flaherty K., Nathan P., Ribas A., Martin A.-M., Sun P., Crist W., Legos J., Rubin S. D., Little S. M., Schadendorf D., *Improved overall survival in melanoma with combined dabrafenib and trametinib*, New England Journal of Medicine, 372(1), 2015, 30-39.
29. Carlino M. S., Todd J. R., Rizos H., *Resistance to c-Kit inhibitors in melanoma: insights for future therapies*, Oncoscience, 1(6), 2014, 423-426.
30. Coit D.G., Thompson J.A., Algazi A., Andtbacka R., Bichakjian C.K., Carson III W. E., Daniels G.A., DiMaio D., Fields R. C., Fleming M.D., Gastman B., Gonzalez R., Guild V., Johnson D., Joseph R. W., Lange J. R., Martini M. C., Materin M. A., Olszanski A.J., Ott P., Gupta A.P., Ross M.I., Salama A.K., Skitzki J., Swetter S. M., Tanabe K. K., Torres-Roca J.F., Trisal V., Urist M.M., McMillian N., Engh A., *NCCN Guidelines Insights: Melanoma, Version 3.2016*, Journal of the National Comprehensive Cancer Network, 14 (8), 2016, 945-958.
31. Long G. V., Stroyakovskiy D., Gogas H., Levchenko E., de Braud F., Larkin J., Garbe C., Jouary T., Hauschild A., Grob J. J., Sileni V. C., Lebbe C., Mandalà M., Millward M., Arance A., Bondarenko I., Haanen J. B.A.G., Hansson J., Utikal J., Ferraresi V., Kovalenko N., Mohr P., Probachai V., Schadendorf D., Nathan P., Robert C., Ribas A., DeMarini D.J., Irani J.G., Casey M., Ouellet D., Martin A.M., Le N., Patel K., Flaherty K., *Combined BRAF and MEK Inhibition versus BRAF Inhibition Alone in Melanoma*, New England Journal of Medicine, 371 (20), 2014, 1877-1888.

Czerniak błony śluzowej trąbki słuchowej – objawy, diagnostyka i leczenie

Streszczenie

W niniejszej pracy przybliżono tematykę czerniaka błony śluzowej trąbki słuchowej – jego objawy, diagnostykę i leczenie. Przeszukano bazę danych PubMed, szukając haseł: mucosal melanoma, eustachian tube. Na podstawie znalezionych publikacji przedstawiono najczęstsze objawy, proponowane metody diagnostyczne oraz stosowane leczenie, szczególną uwagę skupiając na immunoterapii i leczeniu celowanym. Podsumowując, czerniak błony śluzowej trąbki słuchowej to bardzo rzadka i słabo poznana choroba. Na świecie opisano kilkanaście przypadków. Choroba ma złe rokowanie, 5-letnie przeżycie nie przekracza 25%. Podstawową metodą leczenia jest chirurgiczne wycięcie, a w wybranych przypadkach należy rozważyć radioterapię. Wprowadzenie leczenia celowanego i immunoterapii daje szansę na poprawę sytuacji pacjentów.

Słowa kluczowe: czerniak, trąbka słuchowa

Mucosal melanoma of the Eustachian tube – symptoms, diagnosis and treatment

Abstract

This article elaborates on the topic of mucosal melanoma of the eustachian tube – its' symptoms, diagnosis and treatment. The PubMed database was searched using keywords: mucosal melanoma, eustachian tube. Basing on found publications the most common symptoms, diagnostic methods and used treatments are presented, focusing on immunotherapy and targeted therapies. To sum up, mucosal melanoma of the eustachian tube is an extremely rare and a not well understood disease. There are only a few cases reported in the global literature. Prognosis is bad, and the 5-year survival does not exceed 25%. Surgical excision is the primary treatment, and radiotherapy should be considered in chosen cases. The introduction of targeted and immunomodulating therapies is a chance for improving patients' situation.

Keywords: melanoma, eustachian tube

Zastosowanie radioterapii stereotaktycznej w leczeniu guzów przysadki

1. Wstęp

Wśród guzów przysadki zdecydowanie najczęściej występującymi są gruczolaki. Najczęściej wyróżniano podział uwzględnia gruczolaki prolaktynowe (ok. 40% wszystkich gruczolaków), somatotropinowe (ok. 20%), kortykotropowe (ok. 10%) oraz hormonalnie nieczynne. Ze względu na wielkość gruczolaki dzieli się na mikro – (średnica < 1 cm) oraz makrogruczolaki (średnica 1 cm). Podziały te mają zastosowanie kliniczne jeśli chodzi o proponowane leczenie, które obejmuje zarówno leczenie chirurgiczne, farmakoterapię, jak i radioterapię. Zastosowanie radioterapii w leczeniu guzów przysadki zwiększyło się wraz z wprowadzeniem technik stereotaktycznych – frakcjonowanej radioterapii stereotaktycznej (FSRT) i radiochirurgii stereotaktycznej (SRS), których celem jest polepszenie dawki dystrybucyjnej trafiającej do guza przy jednoczesnym zmniejszeniu ilości promieniowania otrzymywanego przez zdrową tkankę mózgową.

Celem pracy jest omówienie zastosowania technik radioterapii stereotaktycznej w guzach przysadki, biorąc pod uwagę i zróżnicowanie i podział.

2. Charakterystyka anatomiczna i czynnościowa przysadki, obraz kliniczny poszczególnych guzów przysadki oraz standardowe metody ich leczenia

Przysadka jest gruczołem wydzielania wewnętrznego, położonym w środkowym dole czaszki, w siodło tureckim, które tworzy fragment kości klinowej. Nad nią znajduje się miejsce skrzyżowania nerwów wzrokowych, co należy uwzględnić przy planowaniu leczenia, ze względu na potencjalne ryzyko uszkodzenia nerwów. Przysadkę tworzą dwa płaty. Przedni płat wywodzi się z kieszonki Rathkego i to tzw. część gruczolowa przysadki, zbudowana z komórek gruczolowych kwasochłonnych i zasadochłonnych. Wydzielają one hormony, które mają budowę białkową lub polipeptydową. Komórki kwasochłonne syntetyzują hormon laktotropowy (PRL) oraz hormon wzro-

¹. gos.mazur@gmail.com, Studenckie Koło Naukowe przy Zakładzie Onkologii, II Wydział Lekarski z Oddziałem Anglojęzycznym, Uniwersytet Medyczny w Lublinie, <https://www.umlub.pl/uczelnia/struktura-organizacyjna/szczegoly,140.html>.

². izabela.leskiewicz94@gmail.com, Studenckie Koło Naukowe przy Zakładzie Onkologii, II Wydział Lekarski z Oddziałem Anglojęzycznym, Uniwersytet Medyczny w Lublinie, <https://www.umlub.pl/uczelnia/struktura-organizacyjna/szczegoly,140.html>.

³. bilskimat@gmail.com, Zakład Onkologii, Uniwersytet Medyczny w Lublinie, <https://www.umlub.pl/uczelnia/struktura-organizacyjna/szczegoly,140.html>.

⁴. ludgr@poczta.onet.pl, Zakład Onkologii, Uniwersytet Medyczny w Lublinie, <https://www.umlub.pl/uczelnia/struktura-organizacyjna/szczegoly,140.html>.

stu (GH), a komórki zasadochłonne pozostałą część hormonów – tyreotropinę (TSH), adrenokortykotropinę (ACTH), lutropinę (LH), folikulotropinę (FSH) oraz proopiomelanokortynę (POMC), która ulega rozkładowi do ACTH, β -endorfinę, melanotropinę (MSH) oraz hormon β -lipotropowy (LPH) [1, 2]. Tylny płąt stanowi część nerwową przysadki; zbudowany jest z aksonów komórek nerwowych, które wychodzą z jąder podwzgórza – nadwzrokowego i przykomorowego. Magazynuje on oraz uwalnia wazopresynę (VP) oraz oksytocynę (OXY), które zostały wytworzone w podwzórzu [1].

Czynność przedniego płata przysadki regulowana jest przez wydzielane w podwzórzu liberyny o działaniu pobudzającym oraz statyny, hamujące wydzielanie hormonów tropowych przysadki. Oś podwzgórzowo-przysadkowa jest regulowana przez pętle sprzężeń zwrotnych – ujemnych – kiedy hormony gruczołów docelowych – np. tarczycy, kory nadnerczy czy gonad, prowadzą do zmniejszonej sekrecji odpowiedniego hormonu tropowego przysadki (pętla krótka sprzężenia zwrotnego) oraz hormonów podwzgórza (pętla długa sprzężenia zwrotnego). Dodatkowo w pętli ultrakrótkiej hamowania zwrotnego dochodzi do zahamowania sekrecji hormonów podwzgórza przez hormony tropowe przysadki.

Ogółem guzy przysadki stanowią blisko 15% pierwotnych guzów wewnątrzczaszkowych wśród osób dorosłych, a wśród nich dominują gruczolaki pochodzące z przedniego płata przysadki, które są hormonalnie czynne [3, 4]. Jeśli chodzi o częstotliwość występowania poszczególnych gruczolaków, najczęstszymi guzami tej okolicy są guzy wydzielające prolaktynę – 40%, kolejno hormon wzrostu – 20% oraz ACTH – 10%. Grupa guzów, wydzielających hormony glikoproteinowe, takie jak FSH, LH, TSH lub ich wolne podjednostki stanowi około 30%, natomiast wydzielające ponad jeden hormon przedniego płata przysadki (gruczolaki wielohormonalne) między 10 a 15%. Najrzadziej występującymi guzami przysadki są gruczolaki nieczynne hormonalnie [5].

Objawy kliniczne guza wiążą się z wydzielaniem do krwiobiegu odpowiedniego hormonu lub z tzw. efektem masy guza – kiedy jego wzrost powoduje ucisk otaczających tkanek. W tym wypadku głównym zagrożeniem jest ucisk na skrzyżowanie nerwów wzrokowych, który może prowadzić do ubytków w polu widzenia.

Ostateczne rozpoznanie stawia się na podstawie badania MR okolicy podwzgórzowo-przysadkowej, którego ograniczeniem jest to, że uwidacznia guzy większe niż 3 mm. W przypadku stwierdzenia guza w badaniu MR należy bezwzględnie ocenić czynność hormonalną przysadki w badaniach laboratoryjnych.

2.1. Guz wydzielający prolaktynę

Etiologia nie jest jasno określona, jedynie w wypadku prolactinoma występujących w zespole mnogich nowotworów gruczołów dokrewnych typu 1 (MEN 1) przyczyną jest mutacja genu MEN1, położonym na chromosomie 11 (11q13). Cechą tego zespołu jest współwystępowanie gruczolaków przytarczyc, guzów trzustki, najczęściej o typie gastrinoma oraz guzów przedniego płata przysadki (w 30-40% przypadków), wśród których najczęstszym jest prolactinoma (20%) [7].

Najczęstszymi objawami klinicznymi prolactinoma są bóle głowy, zaburzenia funkcji seksualnych, zaburzenia pola widzenia. Wśród pozostałych objawów u kobiet

można wymienić mlekotok, niepłodność, niewydolność ciała żółtego, niepłodność, hipogonadyzm a występowanie konkretnych objawów jest związane z określonym stężeniem prolaktyny w surowicy. U mężczyzn głównymi objawami są: zaburzenia wzdwo, niepłodność, ginekomastia i niepłodność [2].

Przy ustaleniu rozpoznania istotny jest obraz kliniczny pacjenta oraz wykluczenie innych przyczyn hiperprolaktynemii, takich jak stosowanie niektórych leków – trójpierścieniowych leków przeciwdepresyjnych, neuroleptyków, H₂-blokerów, niektórych leków na nadciśnienie – metyldopy, spironolaktonu. Kolejnymi stanami, które należy wykluczyć są: niedoczynność tarczycy, która wiąże się ze zwiększonym wydzielaniem podwzgórzowego TRH, które oprócz zwiększania poziomu TSH, podwyższa poziom prolaktyny, niewydolność wątroby czy nerek, w efekcie których dochodzi do akumulacji prolaktyny w ustroju, ciąża i karmienie piersią. W procesie diagnostycznym należy także wziąć pod uwagę makroprolaktynemię, która wiąże się z obecnością przeciwciał anti-PRL w klasie IgG. Prolaktyna w takiej formie jest nieaktywna biologicznie, ale wykazuje aktywność immunologiczną, dlatego badania laboratoryjne mierzą jej zawartość w pobranej próbce. Jeśli w procesie diagnostycznym poziom prolaktyny mieści się w zakresie 25-150 µg/l należy wykonać test z metoklopramidem po podaniu którego ponownie oznaczamy poziom hormonu. Normą jest wzrost poziomu hormonu od 2 do 6 raz. Jeśli jego wzrost jest > 6-krotny diagnozujemy hiperprolaktynemię czynnościową, która w przypadku występowania objawów jest leczona agonistami dopaminy – karbegoлина uznawana jest za skuteczniejszą od bromokryptyny [6]. Natomiast jeśli w teście nie obserwujemy wzrost poziomu prolaktyny lub jest on ≤ 2 krotny, lub jeśli w pierwotnym oznaczeniu poziom prolaktyny był > 150 µg należy podejrzewać guz prolaktynowy. Dokonuje się wtedy oceny pola widzenia oraz okolicy podwzgórzowo-przysadkowej w badaniu MR. W przypadku stwierdzenia guza początkowo stosuje się leki dopaminergiczne a w przypadku nieskuteczności takiego leczenia, wykonuje się przezklinową resekcję guza, dla której alternatywą staje się radioterapia stereotaktyczna. Stosowanie leczenia inwazyjnego należy także rozważyć, gdy guz objawowo uciska na skrzyżowanie nerwów wzrokowych [2, 6].

2.2. Guz wydzielający hormon wzrostu

Guzy te stanowią około 20% gruczolaków przysadki. Najczęstszą przyczyną ich powstawania jest mutacja punktowa receptora dla GH-RH komórek somatotropinowych, które syntetyzują zwiększone ilości hormonu wzrostu. W efekcie działania GH na receptory hepatocytów, syntetyzują one zwiększone ilości insulino-podobnego czynnika wzrostu typu 1 (IGF-1), który odpowiada za biologiczne efekty działania hormonu wzrostu (GH).

Jeśli doszło już do zarośnięcia chrząstek nasadowych kości obrazem klinicznym jest akromegalia – związana z rozrostem kości rąk, stóp, żuchwy, powiększeniem narządów wewnętrznych, wadami zgryzu. Jeśli proces wzrastania trwa, nadmiar GH, stymuluje wzrost kości długich, co wiąże się z niezmiernie wysokim wzrostem – gigantyzmem. Pozostałymi objawami są: zwiększenie potliwości, bóle stawowe, zespół cieśni nadgarstka, kardiomegalia, liczne zaburzenia metaboliczne, bóle głowy.

W procesie diagnostycznym znaczenie mają objawy kliniczne, podwyższone stężenie IGF-1 oraz test hamowania wydzielania GH po doustnym podaniu 75 g

glukozy – w którym poziom GH nie ulega zmniejszeniu. Istotne są także badania obrazowe, potwierdzające obecność guza [2].

Leczeniem pierwszego rzutu jest przezklinowa resekcja, której skuteczność waha się od 50 do 95% w zależności od tego, czy mamy do czynienia z makrogruczolakami (do 95%) czy mikrogruczolakami (do 72%) [2, 6]. Leczenie farmakologiczne jest włączane przed leczeniem operacyjnym, celem zmniejszenia rozmiarów guza, co ułatwi dokładniejsze usunięcie masy guza; po operacji, jeśli nie była doszczętna i stężenie GH nie uległo normalizacji; w przypadku guzów nieresekcyjnych, jako leczenie przewlekłe. Wśród stosowanych leków znajdują się analogi somatostatyny (SSA) – lantreotyd oraz oktreotyd – podawany podskórnie 3-4 razy na dobę oraz oktreotyd LAR – podawany jeden raz na miesiąc. W badaniach stwierdzono, że oktreotyd LAR wykazuje większą skuteczność od lantreotydu. Stosuje się także leki z innych grup – antagonistę receptora GH – pegwisomant, stosowany w przypadku oporność na SSA [6]. Radioterapia pełni rolę leczenia uzupełniającego, kiedy leczenie chirurgiczne oraz farmakologiczne okazują się nieskuteczne.

2.3. Guz wydzielający ACTH (choroba Cushinga)

Najczęściej są to mikrogruczolaki przysadki, które w 60-70% są przyczyną zespołu Cushinga. Wydzielane przez nie ACTH, stymuluje korę nadnerczy do produkcji androgenów oraz kortyzolu, odpowiadającego za objawy kliniczne guza. Do objawów zespołu należą m.in.: cukrzyca typu 2, nadciśnienie tętnicze, osłabienie siły mięśniowej, centralne rozmieszczenie tkanki tłuszczowej, podatność skóry na powstawanie rozstępów oraz infekcje, zaburzenia psychiczne, zmniejszenie gęstości tkanki kostnej. U kobiet dołączają się zaburzenia miesiączkowania, hirsutyzm, które mogą przypominać obraz zespołu policystycznych jajników [2, 6].

W procesie diagnostycznym celem potwierdzenia podwyższonego poziomu kortyzolu wykonuje się: 1. ocenę rytmu dobowego kortyzolu, 2. dobową zbiórkę moczu na zawartość wolnego kortyzolu, 3. krótki test hamowania deksametazonem – który w tym przypadku nie prowadzi do spadku poziomu kortyzolu. Do rozpoznania zespołu Cushinga niezbędne jest występowanie typowych objawów klinicznych w połączeniu z dwoma z trzech wyżej wymienionych badań.

Aby określić skąd pochodzi nadmierna ilość ACTH wykonuje się test hamowania 8 mg deksametazonu, który w przypadku gruczolaka przysadki powoduje spadek poziomu kortyzolemii o $\geq 50\%$ lub test stymulacji CRH, który w tym przypadku zwiększy stężenie ACTH.

Leczeniem z wyboru jest przezklinowe usunięcie guza, które wiąże się z 65-90% remisją. Radioterapię stosuje się w przypadku nieskuteczności leczenia operacyjnego, której skuteczność ocenia się na około 50%. Z kolei skuteczniejszą alternatywą dla tej metody jest radioterapia stereotaktyczna [6]. Istotnym elementem leczenia jest zastosowanie przed wykonaniem operacji leków hamujących nadnerczową produkcję hormonów steroidowych – ketokonazolu lub metyraponu [2]. Zdarzają się jednak przypadki odporne na leczenie, kiedy koniecznością staje się obustronna adrenalectomia. Należy wtedy włączyć suplementację glikokortykosteroidami oraz mineralokortykosteroidami. Pomimo tego jako powikłanie zabiegu u około 30% pacjentów poddanych

adrenalektomii może rozwinąć się zespół Nelsona, związany z szybkim rozwojem gruczolaka wydzielającego ACTH [6].

2.4. Guzy wydzielające hormony glikoproteinowe

Hormony takie jak gonadotropiny – LH i FSH oraz TSH składają się dwóch, oddzielnie syntetyzowanych podjednostek α - wspólnej dla tych trzech hormonów oraz β - charakterystycznej dla danego hormonu. Guzy tego typu wydzielają zwykle wolne podjednostki hormonów, przez co są nieczynne hormonalnie. Z tego względu mogą osiągać znaczne rozmiary, zanim zostaną zdiagnozowane i pierwszymi ich objawami są objawy neurologiczne. W leczeniu stosuje się operacyjne usunięcie guza, radioterapia jest stosowana w przypadku nieskuteczności resekcji [2].

2.5. Guz wydzielający TSH

Należy do najrzadszych guzów przysadki zwykle jest makrogruczolakiem [6]. Może on występować jako guz mieszany, wydzielający także GH, PRL, lub rzadziej FSH, LH. W obrazie klinicznym nad objawami nadczynności tarczycy dominują objawy neurologiczne. Leczeniem z wyboru jest neurochirurgiczne usunięcie gruczolaka. W przypadku nieoperacyjności guza stosowana jest radioterapia [6].

3. Radioterapia stereotaktyczna – opis metod i ich zastosowanie w leczeniu guzów przysadki

3.1. Opis metod należących do radioterapii stereotaktycznej

Słowo „stereotaksja” oznacza zastosowanie zewnętrznego układu współrzędnych, zwykle specjalnej spersonalizowanej ramy stereotaktycznej, zapewniającego najwyższą precyzję w lokalizacji guza. Radioterapię stereotaktyczną dzielimy na:

- radiochirurgię stereotaktyczną (Stereotactic Radiosurgery – SRS)
- frakcjonowaną radioterapię stereotaktyczną (Fractionated Stereotactic Radiotherapy – FSRT) [8].

Główną cechą odróżniającą od siebie te dwie techniki jest sposób frakcjonowania dawki promieniowania. Radiochirurgia stereotaktyczna polega na podaniu jednej dawki promieniowania, natomiast istotą frakcjonowanej radioterapii stereotaktycznej jest podanie podobnej dawki, która zostaje podzielona na kilka frakcji. W ten sposób SRS sprowadza się do jednego zabiegu (stąd też nazwa „radiochirurgia” – jako pojedynczy zabieg radioterapii, niemający de facto do czynienia z naruszaniem ciągłości powłok), natomiast FSRT to seria kilku naświetlań. Obie metody znajdują zastosowanie w leczeniu czynnych, jak i nieczynnych hormonalnie guzów przysadki. Głównym celem jest optymalizacja i ulepszenie dawki dystrybucyjnej skierowanej do guza przy jednoczesnym zmniejszeniu obszaru zdrowej tkanki mózgowej narażonej na otrzymanie znaczących dawek promieniowania, co skutkuje zmniejszeniem krótko – i długoterminowych komplikacji i skutków ubocznych związanych z zastosowaniem radioterapii. Głównym celem w przypadku guzów nieczynnych hormonalnie jest zahamowanie wzrostu guza i zmniejszenie jego rozmiarów, natomiast jeśli chodzi o guzy hormonalnie czynne –

normalizacja funkcji wydzielniczej i osi podwzgórzowo-przysadkowej [8, 9].

Wiązki promieniowania są skierowane do guza pod wieloma różnymi kątami, tak aby zmaksymalizować siłę skupienia promieni i penetrację do zmienionej nowotworowo tkanki. Wyróżnia się dwa sposoby rozprowadzania promieniowania:

- w krótkim czasie wąskie wiązki promieniowania pochodzącego z generatora są skupiane w obszarze guza pod setkami różnych kątów. Pojedyncza wiązka promieniowania jest słaba, ale wszystkie skupiają się w punkcie docelowym tworząc wysoką dawkę ostateczną promieniowania. Nie wszystkie źródła promieniowania zostają użyte, zależy to od wielkości i rodzaju guza, co pozwala na indywidualne dopasowanie metody do przypadku i polepszenia ostatecznych efektów leczenia. Aby zapewnić najlepszą dystrybucję promieniowania pacjent zostaje umieszczony w specjalnej pozycji, w której jego głowa ustawiona jest w specjalnej metalowej ramie przymocowanej do skóry i kości. W ten sposób działa Gamma Knife, który wykorzystuje radioaktywny izotop kobaltu⁶⁰. Co w celu dostarczenia promieniowania. Zwykle wykorzystywany jako SRS.

- ruchomy akcelerator (przyspieszacz) liniowy jest najpopularniejszym i najprostszym narzędziem stosowanym w radioterapii. Pobudza elektrony, następnie zamienia ich energię na wysokoenergetyczne promieniowanie X (fotony). Jest ruchomy, porusza się dookoła głowy i wysyła pod różnymi kątami wiązki promieniowania. Ze względu na większą mobilność, pacjent może przyjąć wygodniejszą pozycję w trakcie napromieniania. W przeciwieństwie do poprzedniej metody, akcelerator nie dostarcza wielu wiązek promieniowania jednocześnie. Przykładem maszyn emitujących promieniowanie w ten sposób są X-Knife, CyberKnife i Clinac. Powyższe metody generowania promieniowania znajdują zastosowanie zarówno jako SRS, jak i FSRT [8, 9, 10].

3.2. Przygotowanie pacjenta i wybór metody leczenia

Zastosowanie metod radioterapii stereotaktycznej wymaga odpowiedniego przygotowania pacjenta. Niezbędne są jak najbardziej aktualne skany CT lub MR, które pozwalają na określenie dokładnej lokalizacji i kształtu guza, co wpływa na wybór techniki leczenia. Konieczne jest także wykonanie maski stereotaktycznej, będącej zewnętrznym układem współrzędnych i punktem odniesienia dla odpowiedniego skierowania promieniowania. Istotne jest także wykonanie badań laboratoryjnych, szczególnie poziomów hormonów wydzielanych przez przysadkę, w celu dalszego monitorowania efektów leczenia i pojawienia się ewentualnych efektów ubocznych radioterapii, w postaci zaburzeń funkcji wydzielniczej przysadki [9].

Wybór metody leczenia zależy od kilku czynników, z których najważniejsze wydają się być:

- bezpieczeństwo – w przypadku guzów znajdujących się zbyt blisko (3-5 mm) struktur wrażliwych na promieniowanie, takich jak skrzyżowanie czy nerw wzrokowy, wykazano mniejsze ryzyko uszkodzenia ww. struktur stosując FSRT, ze względu na fakt, że pojedyncza duża dawka promieniowania może poważnie uszkodzić powyższe tkanki. FSRT jest metodą preferowaną także w leczeniu makrogruczolaków, ze względu na dużą objętość tkanek poddanych napromienianiu.

- odpowiedź terapeutyczna – istnieją badania, w których dowiedziono szybsze zmniejszenie podwyższonego poziomu hormonów po zastosowaniu SRS, w po-

równaniu do FSRT. Jednakże należy wziąć pod uwagę ryzyko uszkodzenia nerwów wzrokowych, które występuje w przypadku SRS i fakt, że większość pacjentów leczoną tą metodą miała mniejsze guzy, umiejscowione w pewnej odległości od nerwów wzrokowych w porównaniu do pacjentów leczonych metodą frakcjonowania.

- wygodą – leczenie SRS zwykle zamyka się w jednym zabiegu, który rzadko trzeba powtórzyć, natomiast FSRT wymaga ok. 25-30 zabiegów, rozłożonych na czas ok. 5-6 tygodni [8, 11]. Jak wspomniano wyżej, rodzaj wybranej metody zależy od odległości guza od nerwów wzrokowych, jego rozmiarów oraz jego typu. Dawka promieniowania dobierana jest indywidualnie na podstawie jego typu (czynny, nieczynny hormonalnie) rozmiarów i położenia guza. W przypadku guzów nieczynnych hormonalnie średnia dawka wynosi 14-16 Gy, w zależności od techniki napromieniania, natomiast jeśli chodzi o guzy czynnie hormonalnie – od 16 do 35 Gy, zależnie od techniki napromieniania [11].

Wybór metody zależy głównie od rodzaju guza (czynny, nieczynny hormonalnie), jego rozmiaru i położenia:

- SRS – zwykle rozważa się wykorzystanie tej metody, jeśli guz jest położony w większej odległości od nerwów wzrokowych niż 3-5 mm, a jego średnica nie przekracza 2,5-3 cm. Odnotowano także większą wrażliwość guzów wydzielających ACTH na leczenie SRS, w porównaniu do guzów wydzielających PRL i GH. SRS jest także preferowaną metodą, jeśli chodzi o guzy wydzielające GH i PRL, w których zawiodły inne metody leczenia. Dawka promieniowania używana w SRS wynosi średnio od 12 do 25 Gy, w zależności od źródła [8, 9, 10, 11].

- FSRT – zwykle wybierana w przypadku guzów o średnicy większej niż 3 cm i/lub położonych bliżej nerwów wzrokowych. Standardowa dawka wynosi średnio od 45 do 55 Gy, ze średnią dzienną frakcją wynoszącą 1,8-2,0 Gy [8, 9, 10, 11].

3.2.1. Guzy nieczynne hormonalnie

Dla guzów nieczynnych hormonalnie rozważa się zastosowanie radioterapii gdy:

- po zabiegu chirurgicznym pozostaje szczątkowy gruczolak, widoczny w badaniu MR. W większości takich przypadków w ciągu 5 lat obserwuje się przyrost guza o ok. 30-60%. W przypadku pozostania utkania nowotworu poza siodłem tureckim odsetek progresji jest większy niż w przypadkach ograniczonych do obszaru siodła tureckiego. Zaleca się monitorowanie pozostałej tkanki nowotworowej, głównie za pomocą MR, w celu wybrania optymalnego momentu zastosowania radioterapii, tak aby możliwie jak najbardziej opóźnić lub uniknąć potencjalnych skutków ubocznych naświetlania [8, 13].

- po zabiegu chirurgicznego wycięcia gruczolaka następuje wznowa. Radioterapia jest metodą alternatywną w stosunku do reoperacji.

- gdy w badaniu MR nie stwierdza się szczątkowej tkanki nowotworowej lub znajduje się jej minimalna ilość zalecana jest obserwacja. Ryzyko wznowy w takim przypadku jest mniejsze niż 5% w ciągu 5 lat lub waha się w granicach 10-25% po upływie 10 lat.

Głównym celem radioterapii w tym typie guzów jest zatrzymanie i kontrola ich wzrostu. Zmniejszenie guza, częściowe lub całkowite, jest pożądanym efektem, ale nie jest konieczne do uznania leczenia za udane.

3.2.2. Guzy czynne hormonalnie

W przypadku guzów czynnych hormonalnie celem radioterapii jest nie tylko kontrola wzrostu guza, ale także kontrola jego aktywności hormonalnej, co skutkuje zastosowaniem większych dawek promieniowania. Dawki dostosowuje się także ze względu na typ guza:

- Guz wydzielający ACTH – radioterapia znajduje zastosowanie w przypadku niepowodzenia leczenia chirurgicznego. Głównym celem jest obniżenie stężenia ACTH, a co za tym idzie poziomu kortyzolu we krwi. Metodą z wyboru w przypadku guzów położonych w dalszej odległości (> 3-5 mm) od nerwów wzrokowych jest SRS, w dawce 20-25 Gy. W przypadku guzów położonych bliżej stosowana jest FSRT w dawce frakcjonowanej 50-4 Gy. Obniżenie poziomu kortyzolu do poziomu prawidłowego obserwuje się średnio u 50% pacjentów po upływie 2-5 lat i procent ten zwiększa się wraz z upływem czasu. Względnie szybciej następuje to w przypadku SRS w porównaniu do FSRT. Kontrolę wzrostu guza udaje się uzyskać u 90-100% pacjentów [8, 9, 11].

- Guz wydzielający GH – rozważa się zastosowanie radioterapii w przypadku braku pożądanego efektu działania leczenia operacyjnego i farmakologicznego. Dawki stosowane w SRS to 20-25 Gy, natomiast w FSRT 50-54 Gy. Obniżenie stężenia GH i IGF-1 do wartości prawidłowych następuje względnie wolno – u 50-60% pacjentów po upływie 5-10 lat i u 65-87% po upływie 15 lat; zaobserwowano lepszą odpowiedź na leczenie u pacjentów mających niższe wartości poziomu hormonów we krwi przed zastosowaniem naświetlania. Kontrola wzrostu guza występuje u 95-100% pacjentów.

- Guz wydzielający PRL – w 90% guzy te dobrze odpowiadają na leczenie agonistami dopaminy i operacyjne, w związku z czym radioterapia wykorzystywana jest głównie w celu zmniejszenia dużych guzów. U ok. 50% pacjentów odnotowuje się powrót do prawidłowych wartości. Kontrola wzrostu guza występuje u 89-100% pacjentów zarówno przy użyciu SRS, jak i FSRT.

Największym minusem wykorzystania radioterapii w leczeniu guzów przysadki jest względnie wolna odpowiedź na leczenie w porównaniu do leczenia operacyjnego i farmakologicznego, jednakże zapewnia także odpowiednią kontrolę rozmiarów i wzrostu guza.

3.3. Omówienie skutków ubocznych zastosowania radioterapii stereotaktycznej w leczeniu guzów przysadki

Do najczęstszych powikłań radioterapii w tym obszarze należą:

- uszkodzenie niezmienionej części przysadki, skutkujące zaburzeniami czynnościowymi związanymi z nieprawidłowym wydzielaniem hormonów, zwykle skutkujące niedoczynnością przysadki (RIH – Radiation Induced Hypopituitarism);

- uszkodzenie nerwu wzrokowego;

- uszkodzenie zdrowej tkanki mózgowej otaczającej przysadkę i guza, co może skutkować zaburzeniami w jej dotychczasowym funkcjonowaniu i zaburzeniu pracy ośrodków w niej zlokalizowanych;

- zwiększenie ryzyka rozwoju wtórnego nowotworu ośrodkowego układu nerwowego [8, 9, 11, 12].

Ogólny odsetek poważnych komplikacji po zastosowaniu SRS jest stosunkowo niewielki. Najczęstszym powikłaniem jest niedoczynność przysadki, która występuje zarówno po zastosowaniu SRS, jak i FSRT, jednak częściej po terapii SRS (ok. 21-24% po 2-4 latach) w porównaniu do FSRT (ok. 6-20% po takim samym czasie). Zaobserwowano także mniejsze ryzyko wystąpienia niedoczynności przysadki w przypadku zastosowania mniejszej dawki promieniowania i ograniczenia jej do podwzgórza [8, 11]. Kolejnym najczęściej występującym powikłaniem jest uszkodzenie drogi wzrokowej, które jest minimalne (0-4% w przypadku SRS i 1-5% w przypadku FSRT) przy użyciu dawki promieniowania < 10 Gy (SRS) i < 50-54 Gy w dawkach podzielonych na 1.8 Gy (FSRT) [8, 10, 11]. Uszkodzenia pozostałych nerwów czaszkowych są niezmiernie rzadkie i zwykle są następstwem powtórnej radioterapii. Jeśli chodzi o guzy wtórne istnieje potrzeba przeprowadzenia długoterminowych badań, biorących pod uwagę długi czas obserwacji, co najmniej kilkunastoletni, pacjentów poddanych radioterapii. Zaobserwowano także zwiększone ryzyko udaru u pacjentów poddanych radioterapii, u których występowały czynniki ryzyka chorób sercowo-naczyniowych przed zastosowaniem naświetlania.

4. Podsumowanie

Guzy przysadki mogą być leczone za pomocą radioterapii, szczególnie radioterapii stereotaktycznej w postaci radiochirurgii stereotaktycznej (SRS) oraz frakcjonowanej radioterapii stereotaktycznej (FSRT).

Głównym celem terapii jest kontrola wielkości i wzrostu guza, którą udaje się uzyskać u 90-100%. W przypadku guzów hormonalnie czynnych celem terapeutycznym jest także zmniejszenie ilości hormonów wydzielanych przez przysadkę, jednak efekt ten widoczny jest dopiero po pewnym czasie (do normalizacji poziomu hormonów dochodzi u ok. 50% pacjentów po upływie 10 lat).

Najczęściej występującym powikłaniem jest niedoczynność przysadki, która występuje rzadziej w przypadku użycia FSRT.

Zaleca się zastosowanie SRS w przypadku guzów leżących co najmniej 3-5 mm w stosunku do nerwów wzrokowych i mających mniej niż 3 cm średnicy.

W przypadku guzów nieczynnych hormonalnie zaleca się średnią dawkę promieniowania 14-16 Gy w przypadku SRS i 45-55 Gy w dawkach podzielonych 1.8-2.0 Gy w przypadku FSRT.

Guzy hormonalnie czynne naświetla się dawką dobraną na podstawie rodzaju guza, jego wielkości i położenia. W przypadku SRS średnia dawka wynosi 20-25 Gy; FSRT – 50-54 Gy w dawce podzielonej 1,8-2,0 Gy.

Literatura:

1. Traczyk W., Trzebski A., *Fizjologia człowieka z elementami fizjologii stosowanej i klinicznej*, Wydawnictwo Lekarskie PZWL, Warszawa 2001, s. 345-348.
2. Szczeklik A., Gajewski P., *Interna Szczeklika 2017*, Medycyna Praktyczna, Kraków 2017.
3. Nowakowska K., *Epidemiologia, klasyfikacja oraz diagnostyka czynnych i nieczynnych hormonalnie gruczolaków przysadki*, <http://biuletynfarmacji.wum.edu.pl/1506Nowakowska/Nowakowska.html>, data dostępu: 30.12.2018.
4. Yoon P.H., Kim D.I., Jeon P. i wsp., *Pituitary adenomas: early postoperative MR imaging*

- after transsphenoidal resection, American Journal of Neuroradiology, nr 22, 2001, s.1097-1104.
5. Nowacki P., *Guzy okolicy podwzgórzowo-przysadkowej*, Polski Przegląd Neurologiczny, nr 1, 2009, s. 7-12.
 6. Lleva R.R., Inzucchi S., *Rozpoznawanie i leczenie gruczolaków przysadki mózgowej*, Onkologia po Dyplomie, nr 2, 2011, s. 57-65.
 7. Gietka-Czernel M., Kozakowski J., Szczepańska E., *Zespół mnogich nowotworów gruczolaków dokrewnych typu 1 (MEN1)*, Postępy Nauk Medycznych, nr 12, 2017, s. 665-673.
 8. Loeffler J.S., Shih H.A., *Radiation therapy of pituitary adenomas*, <https://uptodate.com/contents/radiations-therapy-of-pituitary-adenomas#H50914038>, data dostępu: grudzień 2018.
 9. Sallabanda K., Usyckin S., Puebla F., Bustos J.C., Gutierrez-Diaz, J.A., Peraza C., Beltran C., Marsiglia H., Sambalas J., *Stereotactic radiosurgery in pituitary adenomas: long-term single institution experience and role of the hypothalamic-pituitary axis*, Journal of radiosurgery and SBRT, 2011; 1(3):213-220.
 10. Cohen-Inbar. *Radiosurgery for pituitary adenomas*, Harefuah, 2017;156(1):45-50.
 11. Minniti G., Clarke E., Scaringi C., Enrici R.M., *Stereotactic radiotherapy and radiosurgery for non-functioning and secreting pituitary adenomas*, Reports of practical oncology and radiotherapy, 2016 Jul-Aug; 21(4): 370-378.
 12. Balik S., Chao S., Neyman G., *Gamma Knife and volumetric modulated arc therapy stereotactic radiosurgery plan quality and OAR sparing comparison for pituitary adenomas and vestibular schwannomas*, Journal of radiosurgery and SBRT, 2018; 5(3): 237-247.
 13. Brochier S., Galland F., Kujas M., *Factors predicting relapse of nonfunctioning pituitary macroadenomas after neurosurgery: a study of 142 patients*, Eur J Endocrinol 2010; 163:193.

Zastosowanie radioterapii stereotaktycznej w leczeniu guzów przysadki

Streszczenie

Wstęp: Wśród guzów przysadki zdecydowanie najczęściej występującymi są gruczolaki. Najczęściej wyróżniany podział uwzględnia gruczolaki prolaktynowe (ok. 40% wszystkich gruczolaków), somatotropinowe (ok. 20%), kortykotropowe (ok. 10%) oraz hormonalnie nieczynne. Ze względu na wielkość gruczolaki dzieli się na mikro – (średnica < 1 cm) oraz makrogruczolaki (średnica > 1 cm). Podziały te mają zastosowanie kliniczne, jeśli chodzi o proponowane leczenie, które obejmuje zarówno leczenie chirurgiczne, farmakoterapię, jak i radioterapię. Zastosowanie radioterapii w leczeniu guzów przysadki zwiększyło się wraz z wprowadzeniem technik stereotaktycznych – frakcjonowanej radioterapii stereotaktycznej (FSRT) i radiochirurgii stereotaktycznej (SRS), których celem jest uzyskanie skutecznej dawki dystrybucyjnej trafiającej do guza, przy jednoczesnym zmniejszeniu ilości promieniowania otrzymanego przez zdrową tkankę mózgową.

Cel pracy: Omówienie zastosowania radioterapii stereotaktycznej oraz schematów frakcjonowania w poszczególnych typach guzów przysadki.

Materiały i metody: Przegląd piśmiennictwa dostępnego w bazie Pubmed i Uptodate.

Omówienie wyników: W przypadku gruczolaków wydzielających hormony dawki promieniowania są wyższe (18-34 Gy) niż przy gruczolakach nieczynnych hormonalnie (14-16 Gy). Metoda SRS jest skuteczniejsza w stosunku do guzów czynnych hormonalnie. Najlepsze wyniki w postaci kontroli rozmiaru guza (94-100%) i remisji hormonalnej (17-84%) uzyskuje się w guzach wydzielających ACTH. Powikłania w postaci niedoczynności przysadki najrzadziej występują przy napromienianiu guzów wydzielających hormon wzrostu. Metoda FSRT w której całkowita dawka promieniowania jest wyższa, ale zostaje podzielona na dużą liczbę frakcji, najrzadziej powoduje uszkodzenie nerwu wzrokowego, dlatego stosuje się ją w leczeniu guzów o tej lokalizacji. Wnioski: Radioterapia stereotaktyczna wydaje się być skuteczną metodą leczenia gruczolaków przysadki. SRS i FSRT kontrolują nadmierne wydzielanie hormonów w około 50 % przypadków, natomiast kontrolę rozmiaru guza w 85-95%. Do głównych powikłań należą niedoczynność przysadki oraz uszkodzenie nerwu wzrokowego.

Słowa kluczowe: radioterapia stereotaktyczna, przysadka, gruczolak

The use of stereotactic radiotherapy in treatment of pituitary tumors

Abstract

Introduction: Among pituitary tumors the ones that occur the most are by far adenomas. The most common ones are prolactine adenomas (ca. 40%), somatotropin adenomas (ca. 20%), corticotropin adenomas (ca. 10%) and non-functioning adenomas. Due to the size, adenomas are divided into microadenomas (diameter < 1 cm) and macroadenomas (diameter > 1 cm). Such divisions are clinically significant when it comes to treatment, whether it is surgical treatment, pharmacotherapy or radiotherapy. The use of radiotherapy in treating pituitary tumors increased with the introduction of stereotactic techniques – Fractionated Stereotactic Radiotherapy (FSRT) and Stereotactic Radiosurgery (SRS). The aim of those techniques is to provide the effective dose to the tumor with the decrease of the amount of radiation to the healthy brain tissue at the same time.

The aim of the article: Overview of the use of stereotactic radiotherapy and the fractionation schemes in different types of pituitary adenomas.

Materials and methods: Overview of the literature available in Pubmed and Uptodate.

Discussion of results: In case of secreting adenomas radiation dose is higher (18-34 Gy) comparing to the non-secreting adenomas (14-16 Gy). SRS technique is more effective in treating secreting adenomas. The best results when it comes to growth control of the tumor (94-100%) and hormonal normalization (17-84%) are seen among ACTH-secreting adenomas. Complications such as hypopituitarism happen the least in GH-secreting adenomas. FSRT technique, in which total doses of radiations is higher, but fractionated into smaller doses, is the one which causes the least damage to the optic nerve and thus is used in treatment of the tumors located in the neighborhood of the optic nerve.

Conclusions: Stereotactic radiotherapy seems to be effective method of treatment of pituitary adenomas. The control of the hormonal secretion is seen in ca. 50% of cases while tumor growth control in 85-95% cases, after the use of SRS or FSRT. The main complications are hypopituitarism and damage to the optic nerve.

Keywords: stereotactic radiotherapy, pituitary, adenoma

Zastosowanie inhibitorów kinazy tyrozynowej w leczeniu ostrej białaczki limfoblastycznej z chromosomem Philadelphia u dzieci – opis przypadku

1. Wprowadzenie

Ostra białaczka limfoblastyczna jest najczęstszym typem nowotworu w populacji pediatrycznej. Jednym z czynników pogarszających rokowanie jest obecność u około 3-5% dzieci chromosomu Philadelphia [1, 2]. Dotychczas, jedyną metodą leczenia Ph+ ALL (*Philadelphia chromosome positive acute lymphoblastic leukemia* – ostra białaczka limfoblastyczna z chromosomem Philadelphia) była agresywna chemioterapia w połączeniu z transplantacją komórek macierzystych. Wprowadzenie do leczenia inhibitorów kinazy tyrozynowej (TKI – *tyrosine kinase inhibitors*) stworzyło nowe możliwości. Okazuje się, że imatinib (pierwszy opracowany TKI) zastosowany monoterapii daje dobrą, ale niestety przejściową odpowiedź. W odróżnieniu od tego terapia skojarzona leku z chemioterapeutykiem, wydaje się być lepszą i stanowić alternatywę wobec dotychczas preferowanej transplantacji. Nadzieję wiąże się również z podawaniem inhibitora przed lub po transplantacji, co jak dowodzą badania prowadzi do radykalnej poprawy chorych, zmniejszenia wskaźnika wczesnej śmiertelności oraz ryzyka wznowy [3-6].

Zaprezentowany poniżej przypadek kliniczny ma na celu zaznaczenie skuteczności TKI włączonego do leczenia ostrej białaczki limfoblastycznej z obecnym chromosomem Philadelphia. Poszerzenie badań dotyczących patogenezy procesu nowotworzenia może w przyszłości doprowadzić do opracowania terapii skuteczniejszych, docelowo działających w konkretnym miejscu ścieżki karcynogenezy.

2. Chromosom Philadelphia – rola w patogenezie ostrej białaczki limfoblastycznej

Chromosom Philadelphia został odkryty w 1960 roku przez: Petera Nowella i Davida Hungerforda. Powstaje w wyniku translokacji pomiędzy chromosomami 9 i 22 zapisywanej jako t(9;22)(q34.1;q11.2), według standardów ISCN (*International System for Human Cytogenetic Nomenclature* – Międzynarodowy System Nazewnictwa

¹ marcelina_kaleta@wp.pl, SKN przy Klinice Hematologii, Onkologii i Transplantologii Dziecięcej, II Wydział Lekarski z Oddziałem Anglojęzycznym, Uniwersytet Medyczny w Lublinie, www.umlub.pl.

² mareklew94@gmail.com, SKN przy Klinice Hematologii, Onkologii i Transplantologii Dziecięcej, II Wydział Lekarski z Oddziałem Anglojęzycznym, Uniwersytet Medyczny w Lublinie, www.umlub.pl

³ cw.izabela@gmail.com, SKN przy Klinice Hematologii, Onkologii i Transplantologii Dziecięcej, II Wydział Lekarski z Oddziałem Anglojęzycznym, Uniwersytet Medyczny w Lublinie, www.umlub.pl.

⁴ jzawitkowska1971@gmail.com, Klinika Hematologii, Onkologii i Transplantologii Dziecięcej, II Wydział Lekarski z Oddziałem Anglojęzycznym, Uniwersytet Medyczny w Lublinie, www.umlub.pl.

Cytogenetycznego). Jego obecność wykrywana jest u ponad 95% chorych z przewlekłą białaczką szpikową, a także u około 10-20% dorosłych oraz 2-5% dzieci z ostrą białaczką limfoblastyczną. Mutacja ta wyjątkowo rzadko występuje u pacjentów ostrą białaczką szpikową, chłoniakiem immunoblastycznym oraz szpiczakiem plazmocytowym.

Gen ABL-1 znajdujący się na długim ramieniu chromosomu 9 to protoonkogen kodujący powstawanie białka z rodziny kinazy tyrozynowej, którego aktywność podlega ścisłej kontroli. Podczas omawianej translokacji, po fuzji genu ABL1 ze znajdującym się na długim ramieniu chromosomu 22 genem BCR dochodzi do utraty możliwości regulacyjnych. Powstaje onkogen *BCR-ABL1* (jednostka o nadmiernej aktywności), którego ekspresja doprowadza do syntezy patologicznego białka o aktywności kinazy tyrozynowej, odpowiadającej za zwiększenie częstotliwości multiplikacji, blokowanie systemów naprawy DNA (szybkie gromadzenie mutacji), upośledzenie zdolności do fizjologicznej, zaprogramowanej śmierci (apoptozy) oraz zaburzenie interakcji i adhezji komórek do podłoża [7].

Wyodrębniono różne rodzaje transkryptów *BCR-ABL1*. Gen BCR, w odróżnieniu od ABL1 posiada ściśle określone miejsce złamania. W przypadku ostrej białaczki limfoblastycznej miejsce to najczęściej znajduje się w obrębie długiego intronu tzw. m-bcr (*minor break point cluster region*). W wyniku tego powstaje transkrypt e1a2, którego ekspresja prowadzi do syntezy białka p190. U 20% chorych z ALL i większości z przewlekłą białaczką szpikową złamanie odbywa się w obszarze znanym jako M-bcr (*major break point cluster region*). Powstają wówczas dwa różne transkrypty: b3a2 i b2a2, kodujące białko p210. Wydaje się, że powyższe różnice mogą wiązać się z występowaniem określonych cech fenotypowych białaczki [8]. Możliwe, że od tego zależy także charakter przebiegu choroby.

3. Inhibitory kinazy tyrozynowej

Inhibitory kinazy tyrozynowej to nowoczesna grupa leków o ukierunkowaniu molekularnym, pełniących funkcję tzw. inhibitorów przewodzenia sygnału [9]. Mają one zastosowanie w leczeniu białaczek z obecnym chromosomem Philadelphia – przewlekłej białaczki szpikowej (Ph+CML) i ostrej białaczki limfoblastycznej (Ph+ALL), a także zespołów: mielodysplastycznego, mieloproliferacyjnego, hipereozynofilowego oraz przewlekłej białaczki eozynofilowej.

Pierwszym opracowanym w 1992 roku związkiem tej grupy był imatynib, który na okładce czasopisma Time został okrzyknięty nową bronią w walce przeciw nowotworom. Mechanizm działania leku charakteryzuje swoistość ze względu na to, że łączy się on jedynie z nieufosforylowaną, nieaktywną formą kinazy *BCR-ABL1*. Cząsteczka imatynibu nie współzawodniczy z ATP. Tylko niewielki jej fragment przyłącza się do pętli wiążącej trifosforan. Pozostała, większa część wiąże się z centralnym regionem kinazy (między pętlą aktywacyjną i α -helisą). Liczne wiązania i oddziaływania stabilizują kompleks inhibitor-kinaza w konformacji nieaktywnej, niezdolnej do wiązania ATP. Dochodzi do zahamowania autofosforylacji kinazy oraz fosforylacji substratów, a w konsekwencji do zatrzymania proliferacji komórkowej oraz indukcji apoptozy. Imatynib hamuje wszystkie formy kinazy ABL1, a także kinazę c-kit, procesy aktywowane przez PDGF (*platelet-derived growth factor* – czynnik aktywacji płytek) i SCF (*stem*

cell factor – czynnik komórek pnia) oraz receptory dla obu powyższych czynników [6].

Odnotowanie przypadków oporności na imatynib zrodziło potrzebę poszerzenia badań. Wyróżnia się oporność niezależną i zależną od genu *BCR/ABL*. Przyczynami pierwszej są: nieprzestrzeganie zaleceń lekarskich, zaburzenia wchłaniania, interakcje z innymi lekami, zaburzenia wiązania z białkami osocza [10]. Do oporności zależnej od *BCR-ABL* doprowadzają mechanizmy takie jak duplikacja genu *BCR-ABL* oraz mutacje punktowe w obrębie jego sekwencji, co wpływa na upośledzenie funkcji kinazy lub uniemożliwienie przyłączenia do niej inhibitora.

Poznanie powyższych mechanizmów doprowadziło do opracowania inhibitorów kinazy tyrozynowej drugiej generacji. Jednym z przedstawicieli jest dazatynib hamujący także aktywność innych kinaz: c-KIT, PDGFR oraz tych z rodziny SRC. Badania *in vitro* wykazały, iż dazatynib w porównaniu do imatynibu posiada około 325-krotnie większą skuteczność [11]. Jest to między innymi spowodowane zdolnością do interakcji z aktywną, jak i nieaktywną konformacją kinazy (imatynib przyłącza się tylko do formy nieaktywnej). Randomizowane badania wykazały także istotnie mniejszą toksyczność inhibitorów tej generacji [10].

Inhibitory kinazy tyrozynowej są stosunkowo dobrze tolerowanymi lekami. Najczęstsze działania niepożądane to: wysypka, ból głowy, ból brzucha, wymioty i nudności, biegunka, zaburzenia gospodarki wodno-elektrolitowej, bóle kostno-mięśniowe. Spośród cięższych, rzadko spotykanych efektów toksyczności najczęściej wymienia się: hepatotoksyczność oraz zaburzenia hematologiczne pod postacią niedokrwistości, leukopenii i małopłytkowości [9, 12].

4. Opis przypadku

W październiku 2017 roku do Kliniki Hematologii, Onkologii i Transplantologii Dziecięcej Uniwersyteckiego Szpitala Dziecięcego w Lublinie został przyjęty 13-letni chłopiec, który w 2010 roku zakończył leczenie podtrzymujące z powodu ALL pre-common (+) *BCR-ABL* dodatni. Pacjent został zakwalifikowany wówczas do grupy wysokiego ryzyka. Rozpoczęto leczenie zgodnie z protokołem ALL IC 2002 w połączeniu z radioterapią ośrodkowego układu nerwowego. Ze względu na brak dawcy szpiku zastosowano wyłącznie chemioterapię. Chłopiec zgłosił się ponownie do Kliniki z powodu gorączki, nudności, wymiotów, bólów i zawrotów głowy (od tygodnia) oraz towarzyszącej od kilku miesięcy utraty apetytu. W badaniach laboratoryjnych zaobserwowano następujące odchylenia od normy: erytrocyty 2,9 mln/ μ l, hemoglobina 5,7 g/dl, hematokryt 16%, leukocyty 3770/ μ l, neutrofile 1580/ μ l, płytki krwi 611 tys./ μ l. W mielogramie stwierdzono jednorodny obraz z odsetkiem 87,6% młodych, blastycznych komórek, hipoplazję układu ziarnistokomórkowego oraz aplazję układu czerwonokrwinkowego. Wykonane badanie metodą FISH (*fluorescence in situ hybridization* – fluorescencyjna hybrydyzacja in situ) wykazało rearanżację *BCR-ABL* w 60% jąder interfazalnych oraz wykluczyło obecność rearanżacji *MLL* (*mixed lineage leukemia gene* – gen białaczki mieszanokomórkowej występujący na chromosomie 11q23) i *ETV6/RUNX1* (kiedyś *TEL/AML* – gen fuzyjny utworzony w wyniku translokacji t(12;21)(p13;q22)). Na podstawie otrzymanych wyników postawiono diagnozę – późna wznowa szpikowa ALL pre-common (+) *BCR-ABL* dodatni. Pacjent

zakwalifikowany do grupy standardowego ryzyka rozpoczął leczenie zgodnie z protokołem InTreALL SR 2010 (*International study for treatment of childhood relapsed ALL 2010 with standard therapy*). Wykonane jakościowe badanie molekularne przy użyciu metody PCR (*polymerase chain reaction* – reakcja łańcuchowa polimerazy) zidentyfikowało obecność transkryptu e1a2 kodującego białko p190, co zadecydowało o dołączeniu imatynibu w 15. dobie protokołu. Pierwszy blok (SIA) był powikłany głęboką aplazją szpiku oraz zapaleniem płuc prawdopodobnie o podłożu grzybiczym. W 28. dobie leczenia w wykonanych badaniach potwierdzono dobrą odpowiedź na leczenie; w mielogramie stwierdzono zmniejszenie liczby blastów, ujemną wartość minimalnej choroby resztkowej (MRD – *minimal residual disease*), a w badaniu molekularnym metodą RQ-PCR (*Real-Time Quantitative Polymerase Chain Reaction* – reakcja łańcuchowa polimerazy w czasie rzeczywistym) zaobserwowano spadek ilości transkryptu *BCR-ABL* p190. W trakcie bloku SCA1 (8. tydzień leczenia) wystąpiło krwawienie z przewodu pokarmowego, któremu towarzyszyły epizody smolistych stolców oraz utrata przytomności. Po kolejnych pięciu dniach u chorego pojawiły się miernie nasilone bóle w okolicy nadbrzusza. W badaniach laboratoryjnych z odchyień od normy stwierdzono: wzrost aktywności lipazy (664 U/l) i amylazy (226 U/l) oraz stężenia trójglicerydów (298 mg/dl), a w obrazie ultrasonograficznym jamy brzusznej – trzustkę normoechogeniczną, niejednorodną, nieco powiększoną. Powyższe powikłania doprowadziły do 3-tygodniowej przerwy w leczeniu. W badaniach kontrolnych mielogramu w 1. dobie bloku SCA2 (9. tydzień leczenia) i 1. dobie bloku SCA3 (13. tydzień leczenia) nadal utrzymywała się remisja procesu rozrostowego. Bloki SCA2 i SCA3 przebiegały z głęboką aplazją szpiku kostnego, masywnym zapaleniem jamy ustnej, zakażeniem przewodu pokarmowego oraz zespołem SIADH (*syndrome of inappropriate antidiuretic hormone hypersecretion* – zespół niewłaściwego uwalniania wazopresyny). Ze względu na liczne, ciężkie powikłania chemioterapii chłopiec został zakwalifikowany do transplantacji komórek macierzystych, która została przeprowadzona w maju 2018 roku. Miesiąc po przeszczepie komórek krwiotwórczych chłopiec ponownie rozpoczął terapię imatynibem, którą będzie kontynuował przez rok. W kontrolnym mielogramie wykonanym w październiku 2018 roku wykazano pełną remisję hematologiczną oraz molekularną.

Tabela 1. Wyniki badań mielogramu w momencie diagnozy i w trakcie leczenia

	październik 2017 rok początek leczenia	28. doba bloku SIA	1. doba bloku SCA2	1. doba bloku SCA3	październik 2018 rok (5 miesięcy po HSCT)
BLASTY	87,6%	7%	2,4%	2%	0%
MRD	nie badano	ujemna	Ujemna	ujemna	ujemna
BCR-ABL	60%	17%	0,04%	0,014%	0%

Źródło: Opracowanie własne

5. Dyskusja

Obecność Chromosomu Philadelphia znajduje się w grupie czynników niekorzystnie wpływających na rokowanie w ostrej białaczce limfoblastycznej. Jeszcze niedawno złotym standardem leczenia tego typu nowotworu było zastosowanie agresywnej chemioterapii wraz z przeszczepem komórek krwiotwórczych. Bardziej szczegółowe poznanie mechanizmu nowotworzenia pozwoliło na opracowanie inhibitorów kinazy tyrozynowej, które dotychczas zrewolucjonizowały leczenie przewlekłej białaczki szpikowej i wydają się stanowić skuteczną alternatywę leczenia Ph+ ALL [13]. W literaturze niejednokrotnie próbowano określić wpływ TKI na wyniki leczenia, przeżywalność oraz ryzyko wznowy.

Opisany przypadek chłopca z późną wznową szpikową stanowi przykład zastosowania TKI w procesie leczniczym. Wyniki badań otrzymane w testach kontrolnych świadczyły o zredukowaniu komórek klonu białaczkowego. Indywidualne uwarunkowania, wrażliwość organizmu na poszczególne leki doprowadziły do rozwoju licznych powikłań. Zadecydowały one o kwalifikacji do transplantacji, po której pacjent kontynuował terapię imatynibem. Obecnie chłopiec znajduje się w stanie całkowitej remisji, co świadczy o skuteczności podjętych decyzji terapeutycznych.

Schultz i współautorzy w swej pracy dowodzą, iż chemioterapia w połączeniu z imatynibem przynosi równie skuteczne efekty jak przeprowadzona transplantacja. Autor zauważa, że obecność dodatkowych mutacji może nieznacznie pogarszać wyniki pacjentów [13].

Biondi i wsp. zaklasyfikowali pacjentów do grupy wysokiego i niskiego ryzyka na podstawie odpowiedzi na leczenie indukcyjne. Pacjenci z grupy niskiego ryzyka otrzymywali samą chemioterapię lub podobnie jak cała grupa wysokiego ryzyka imatynib w połączeniu z chemioterapią. Jak się okazało 4-letnie przeżycie wolne od choroby było wyższe u chorych z grupy niskiego ryzyka leczonych inhibitorem kinazy tyrozynowej (brak jednak statystycznego znaczenia). Ponadto okazało się, że obserwowane działania niepożądane nie różniły się istotnie pomiędzy poszczególnymi grupami. Na podstawie otrzymanych wyników autorzy sugerują, iż imatynib w połączeniu z chemioterapią jest dobrze tolerowany i może być skuteczny w leczeniu Ph+ ALL u dzieci [14].

Leoni i wsp. pewnie podkreślają, że zastosowanie imatynibu wraz z chemioterapią znacznie poprawiło wyniki, obniżyło wskaźnik wczesnej śmiertelności oraz ryzyko wznowy. Twierdzą oni także, iż zastosowanie TKI w fazie indukcji i konsolidacji poprzedzającej przeszczep jest bardzo skuteczne. Autorzy w swej publikacji odnoszą się między innymi do wyników Brissota i wsp. dostarczających dowodów na radykalną poprawę wyników po podaniu inhibitorów przed HSCT (*hematopoietic stem cell transplantation* – przeszczepienie komórek hematopoetycznych). Okazuje się, że 5-letnie przeżycie jest znacznie wyższe u pacjentów, u których zastosowano powyższe leki [2, 3]. Podobnie twierdzą Manabe i wsp. pisząc, że „zastosowanie imatynibu przed transplantacją może mieć potencjalny efekt terapeutyczny” [4].

W 2007 roku Carpenter i wsp. zbadali skuteczność podawania imatynibu przez 365 dni po transplantacji. Badaniem objęli 15 dorosłych z Ph+ ALL i 7 z przewlekłą białaczką szpikową. Leczenie było dobrze tolerowane, powikłane niewielkiego stopnia

wymiotami oraz wzrostem transaminaz w surowicy. Siedemnastu pacjentów nadal żyje bez wykrywalnego *BCR/ABL*, czterech (2 z Ph+ ALL) miało hematologiczny nawrót w czasie 0,3 do 2 lat, zaś 3 osoby zmarły [5]. Podobne wyniki otrzymał Anderlini i wsp. [15].

Salami i wsp. w swej pracy podkreślają ogólną poprawę rokowania pacjentów *BCR-ABL* dodatnich. Zawdzięczają ten efekt zaawansowaniu technik przeprowadzania zabiegu transplantacji, rozwojowi metod kwalifikujących dawców oraz wprowadzeniu inhibitorów kinazy tyrozynowej. Autorzy piszą o możliwości skutecznego leczenia z udziałem imatynibu i pochodnych w połączeniu z chemioterapeutykami. Ograniczenia procesu badawczego w postaci niewystarczającej ilości badanych przypadków nie doprowadzają do wybrania jednej, najlepszej opcji leczenia [16].

W pracy Zawitkowskiej i wsp. przeanalizowano 2500 dzieci z ALL leczonych w latach 2005-2017. Spośród nich u 44 wykryto obecność chromosomu Philadelphia [1]. Ze względu na brak jednolitego schematu postępowania dzieci leczone były różnymi programami terapeutycznymi: ALL IC-BFM 2002/ 2009 oraz EsPhALL (*European intergroup study on post-induction treatment of Philadelphia positive ALL*). 28 chorym podawano imatynib. Spośród nich u 20 wykonano przeszczepienie szpiku kostnego. Najczęściej obserwowanym (u 12 dzieci) powikłaniem imatynibu była hepatotoksyczność objawiająca się nieznacznie podwyższonym poziomem transaminaz. Autorzy na podstawie otrzymanych wyników wysuwają wniosek, że „inhibitory kinazy są dobrze tolerowane, w połączeniu z wielolekową chemioterapią wydają się poprawiać wyniki”. Nadal czynnikiem ograniczającym możliwość postawienia jednoznacznej, pewnej hipotezy odnośnie skuteczności leczenia jest zbyt mała liczba chorych oraz różne protokoły terapeutyczne z lub bez stosowania imatynibu [1].

6. Wnioski

Inhibitory kinazy tyrozynowej wydają się być skuteczną alternatywą leczenia Ph+ ALL. Zbyt mała liczba badań oraz brak ujednoczonego protokołu leczenia tego typu białaczki ograniczają możliwość jednoznacznego określenia skutków ich zastosowania. Dotychczas osiągnięty sukces terapeutyczny zachęca do poszukiwania terapii ukierunkowanych na poszczególne etapy ścieżki nowotworzenia. Pozwoli to na optymalizację i indywidualizację postępowania terapeutycznego, a w konsekwencji poprawi przeżywalność oraz zmniejszy ryzyko wznowy choroby nowotworowej.

Literatura:

1. Zawitkowska J., Lejman M., Zaucha-Prażmo A., et al., *Clinical characteristics and analysis of treatment result in children with Ph-positive acute lymphoblastic leukemia in Poland between 2005 and 2017*, European Journal of Haematology, 2018, 1-7.
2. Leoni V., Biondi A., *Tyrosine kinase inhibitors in BCR-ABL positive acute lymphoblastic leukaemia*, Haematologica, 2015, 100(3): 295-299.
3. Brissot E., Labopin M., Beckers M.M., *Tyrosine kinase inhibitors improve long-term outcome of allogeneic hematopoietic stem cell transplantation for adult patients with Philadelphia chromosome positive acute lymphoblastic leukemia*, Haematologica, 2015, 100; 392-399.
4. Manabe A., Kawasaki H., Shimada H., et al., *Imatinib use immediately before stem cell transplantation in children with Philadelphia chromosome-positive acute lymphoblastic leukemia: results from japanese paediatric leukemia/lymphoma study group (JPLSG) study Ph(+) *ALL04**, Cancer Medicine, 2015, 4(5):682-689.
5. Carpenter PA., Snyder DS., Flowers M.E., et al., *Prophylactic administration of imatinib after hematopoietic cell transplantation for high-risk Philadelphia chromosome-positive leukemia*, Blood, 2007, 109: 2791-2793.
6. Pfeifer H., Wassmann B., Bethge W., et al., *Randomized comparison of prophylactic and minimal residual disease-triggered imatinib after allogeneic stem cell transplantation for BCR-ABL1-positive acute lymphoblastic leukemia*, Leukemia, 2013, 27: 1254-1262.
7. Żołnierowicz J., Kawiak J., Hoser G., *Patogeneza przewlekłej białaczki szpikowej – od genu do terapii celowanej*, Hematologia, 2010, 1(3): 195-218.
8. Góra-Tybor J., Robak T., *Współczesne poglądy na etiopatogenezę przewlekłej białaczki szpikowej*, Postępy Nauk Medycznych, 2000, 4: 29-32.
9. Grzybowska-Izydorczyk O., Góra-Tybor J., Robak T., *Inhibitory kinaz tyrozynowych w terapii przewlekłej białaczki szpikowej*, Postępy Higieny i Medycyny Doświadczalnej, 2006, 60: 490-497.
10. Skotnicki A.B., Sacha T., Foryciarz K., *Inhibitory kinaz tyrozynowych drugiej generacji w leczeniu chorych na przewlektą białaczkę szpikową opornych na imatinib w świetle doniesień literaturowych i doświadczeń własnych*, Acta Haematologica Polonica, 2011, 42(2): 141-152.
11. Shah NP, Tran C, Lee FY, et al., *Overriding imatinib resistance with a novel ABL kinase inhibitor*, Science, 2004, 305: 399-401.
12. Suzuki R., MD, Kobayashi C., MD, PhD, Sakai A., MD, et al., *Imatinib-induced severe hepatitis in a 9-year-old girl with Philadelphia chromosome-positive acute lymphoblastic leukemia*, Journal of Pediatric Hematology/Oncology, 2015, 37(6): 368-371.
13. Schultz KR., Carroll A., Heerema NA., et al., *Children's oncology group. long-term follow-up of imatinib in paediatric Philadelphia chromosome positive acute lymphoblastic leukemia: children's oncology group study AALL0031*, Leukaemia, 2014, 28(7): 1467-1471.
14. Biondi A., Schrappe M., De Lorenzo P., Castor A., *Imatinib after induction for treatment of children and adolescents with Philadelphia-chromosome-positive acute lymphoblastic leukemia (EsPhALL): a randomised, open-label, intergroup stud*, Lancet Oncology, 2012, 13(9): 936-945.
15. Anderlini P., Seth S., Hicks K., et al., *Re: imatinib mesylate administration in the first 100 days after stem cell transplantation [letter]*, Biology of Blood and Marrow Transplantation. 2004, 10: 883-884.
16. Salami K., Alkayed K., Halalsheh H., Hussein AA., et al., *Hematopoietic stem cell transplant versus chemotherapy plus tyrosine kinase inhibitor in the treatment of paediatric Philadelphia chromosome-positive acute lymphoblastic leukemia (ALL)*, Hematology Oncology and Stem Cell Therapy, 2013, 6(1): 34-41.

Zastosowanie inhibitorów kinazy tyrozynowej w leczeniu ostrej białaczki limfoblastycznej z chromosomem Philadelphia u dzieci – opis przypadku

Streszczenie

Ostra białaczka limfoblastyczna stanowi najczęściej spotykany typ nowotworu w populacji pediatrycznej. Wśród tej grupy odsetek 3-5% wykazuje obecność chromosomu Philadelphia, co znacznie pogarsza rokowanie chorych. Dotychczas prowadzone badania nie wykazały najskuteczniejszej metody leczenia. Bardziej szczegółowe poznanie ścieżki nowotworzenia było początkiem prób opracowania terapii celowanej. Wydaje się, że inhibitory kinazy tyrozynowej efektywnie redukują ilość komórek klonu białaczkowego.

Opisany poniżej przypadek dotyczy 13-letniego chłopca, który w 2010 roku zakończył leczenie podtrzymujące z powodu ALL pre-common (+) *BCR/ABL* dodatni, grupa wysokiego ryzyka. Ze względu na brak dawcy szpiku pacjent leczony protokołem ALL IC 2002 z radioterapią ośrodkowego układu nerwowego. W październiku 2017 roku trafił ponownie do Kliniki Hematologii, Onkologii i Transplantologii Dziecięcej. Z wywiadu od około tygodnia gorączka, nudności, wymioty, bóle i zawroty głowy oraz towarzysząca od kilku miesięcy utrata apetytu. Na podstawie badania szpiku kostnego rozpoznano późną wznowę szpikową ALL pre-common (+) *BCR/ABL* dodatni. Chory zakwalifikowany do grupy standardowego ryzyka. Rozpoczął leczenie zgodnie z protokołem InTreALL SR 2010 z dołączonym w 15. dobie leczenia imatynibem. Blok SIA doprowadził do głębokiej aplazji szpiku. W czasie bloku SCA1 doszło do rozwoju następujących powikłań: grzybicy płuc, krwawienia z przewodu pokarmowego oraz ostrego zapalenia trzustki. Doprowadziło to do ok. 3-tygodniowej przerwy w leczeniu. Bloki SCA2 i SCA3 przebiegały z głęboką aplazją szpiku kostnego, masywnym zapaleniem jamy ustnej oraz zakażeniem przewodu pokarmowego oraz zespołem SIADH. Ze względu na liczne powikłania chemioterapii chłopiec został zakwalifikowany do transplantacji komórek macierzystych, która została przeprowadzona w maju 2018 roku. Miesiąc po przeszczepie komórek krwiotwórczych chłopiec ponownie rozpoczął terapię imatynibem, którą będzie kontynuował przez rok. Kontrolny mielogram wykonany w październiku bieżącego roku wykazał całkowitą redukcję komórek klonu białaczkowego.

Terapia celowana wpisująca się w ramy tzw. medycyny spersonalizowanej przyczyniła się do ogromnego postępu w leczeniu chorób nowotworowych. W podanej pracy chcielibyśmy zwrócić uwagę na skuteczność inhibitorów kinazy tyrozynowej w leczeniu ostrej białaczki limfoblastycznej z obecnym chromosomem Philadelphia. Wydaje się, że stanowią one odpowiednią alternatywę wobec do tej pory zalecanego przeszczepu, ale także poprawiają wyniki w przypadku ich podawania przed lub po transplantacji. Nadal potrzeba większej liczby badań oraz ujednoczenia protokołu dla podanej grupy pacjentów.

Słowa kluczowe: ostra białaczka limfoblastyczna, dzieci, chromosom Philadelphia, inhibitory kinazy tyrozynowej

Tyrosine kinase inhibitors in the treatment of childhood Philadelphia chromosome positive acute lymphoblastic leukemia – case report

Abstract

Acute lymphoblastic leukemia is the most common type of cancer in the pediatric population. 3-5% of all patients in this group show the presence of the Philadelphia chromosome. The prognosis in these patients is poor. Previous studies have not distinguished the most effective method of treatment. A more detailed understanding of the pathogenesis was the beginning of attempts to develop targeted therapy. Tyrosine kinase inhibitors appear to effectively reduce the number of leukemia clone cells.

13-year-old boy completed therapy due to ALL pre-common (+) *BCR/ABL* positive (high-risk group) in 2010 year. Due to the lack of bone marrow donor, the patient was treated with the ALL IC 2002 protocol with radiotherapy of the central nervous system. In October 2017 he once again admitted to the Department of Hematology, Oncology and Pediatric Transplantology. He had suffered from a fever, nausea, vomiting, headache and dizziness for about a week and also loss of appetite for a few months. Bone marrow puncture was performed. A diagnosis was made on the basis of given results – late bone marrow relapse of ALL pre-common (+) *BCR/ABL* positive. The patient was qualified to the standard risk group. He started the therapy according to the InTreALL SR 2010 protocol and on the 15th day he was also treated with imatinib. The complication of SIA block was bone marrow aplasia. During the SCA1 block occurred side effects such as: lung mycosis, gastrointestinal bleeding and acute pancreatitis. Chemotherapy was stopped for 3 weeks. The SCA2 and SCA3 blocks were complicated by bone marrow aplasia, massive stomatitis, gastrointestinal infection and SIADH syndrome. Due to the numerous complications of chemotherapy the boy was qualified for stem cell transplantation which was carried out in May 2018. He was prescribed to use imatinib for a year after the procedure. A control myelogram performed in October 2018 showed complete reduction of leukemia clone cells.

The targeted therapy, which is a part of the so-called personalized medicine, has contributed to the progress in the treatment of cancer. This study shows effect of tyrosine kinase inhibitors in the treatment of acute lymphoblastic leukemia with Philadelphia chromosome. These drugs seem to be a good alternative for hematopoietic stem cell transplantation. Additionally, tyrosine kinase inhibitors also improve the results if they are administered both before or after transplantation. It is still necessary to further research and unification of the therapy protocol for these group of patients.

Keywords: acute lymphoblastic leukemia, children, Philadelphia chromosome, tyrosine kinase inhibitors

Radioterapia u dzieci – wskazania, działania niepożądane oraz wiedza rodziców dotycząca tej metody leczenia

1. Wprowadzenie

Radioterapia jest miejscową metodą leczenia nowotworów. Jest znana i wykorzystywana od dziesięcioleci, a podwaliny pod jej stosowanie dały wynalazki Wilhelma Roentgena [1] oraz małżeństwa Marii i Pierra Curie [2]. Może być wdrożona przed leczeniem operacyjnym, jako jej uzupełnienie bądź też w niektórych przypadkach jako samodzielna forma terapii. Według szacunków około 60% pacjentów onkologicznych wymaga radioterapii [3]. Jej zastosowanie u pacjentów będących w wieku rozwojowym nie jest jednak tak szerokie. Wynika to z odmiennej epidemiologii i biologii nowotworów występujących w tym okresie. W niniejszej pracy przedstawione zostaną dane literaturowe dotyczące wskazań do radioterapii u dzieci oraz działań niepożądanych, a także wyniki badań własnych, koncentrujących się na świadomości rodziców na temat tej metody leczenia oraz zaistniałych powikłaniach.

2. Fizyczne, biologiczne i medyczne podstawy radioterapii

Promieniowanie elektromagnetyczne wykorzystywane w radioterapii może pochodzić z naturalnego procesu rozpadu pierwiastków promieniotwórczych (promieniowanie gamma) lub też być wytwarzane w akceleratorach liniowych (promieniowanie X) [4]. Są to urządzenia, w których elektrony są rozpędzane przy pomocy pola elektromagnetycznego do wartości bliskich prędkości światła, a następnie hamowane na płycie metalu. Powoduje to uwolnienie cząstek niosących energię – fotonów, które tworzą falę elektromagnetyczną. Podczas przechodzenia oddziałują one z tkankami, tracąc stopniowo swą energię. Działanie toksyczne względem komórek wynika z możliwości niszczenia nici DNA bezpośrednio przez promieniowanie jonizujące (tzw. efekt tarczy, odpowiadający za 25% uszkodzeń) oraz pośrednio przez wolne rodniki powstałe podczas procesu radiolizy wody (pozostałe 75%) [5]. Radioterapia prowadzi do zaburzeń w funkcjonowaniu zarówno komórek zdrowych, jak i nowotworowych. Jednak w przypadku tych ostatnich procesy naprawcze są znacznie upośledzone. Wrażliwość komórek na promieniowanie jest zależna od wielu czynników, między innymi: stopnia zróżnicowania, fazy cyklu komórkowego, stężenia tlenu. Generalnie najbardziej narażone na uszkodzenie są tkanki, które podlegają intensywnym podziałom (szpik

¹ adrianjuda@op.pl, Studenckie Koło Naukowe przy Klinice Hematologii, Onkologii i Transplantologii Dziecięcej, I Wydział Lekarski z Oddziałem Stomatologicznym, Uniwersytet Medyczny w Lublinie, <http://umlub.pl>.

² asia.nurz@o2.pl, Klinika Hematologii, Onkologii i Transplantologii Dziecięcej, II Katedra Pediatrii, II Wydział Lekarski z Oddziałem Anglojęzycznym, Uniwersytet Medyczny w Lublinie, <http://umlub.pl>.

kostny, skóra). W radioterapii wykorzystywane bywa także promieniowanie cząsteczkowe (korpuskularne), składające się z elektronów, protonów, czy też neutronów. Ze względu na umiejscowienie źródła promieniowania, radioterapię podzielić można na teleradioterapię (urządzenie emitujące znajduje się w pewnej odległości od ciała pacjenta) oraz brachyterapię (źródło styka się z ciałem pacjenta lub znajduje się w jamach ciała czy narządach wewnętrznych) [6]. Wykorzystuje się w niej pierwiastki promieniotwórcze, takie jak: iryd (^{192}Ir), kobalt (^{60}Co), cez (^{137}Cs) [5]. Główną zasadą radioterapii nowotworów jest dostarczenie jak największej ilości energii precyzyjnie w miejsce złośliwego procesu rozrostowego, przy minimalnej absorpcji przez zdrowe tkanki otaczające guz. Jest to możliwe przez zastosowanie radioterapii z modulacją intensywności wiązki, w której to napromieniany obszar jest planowany przy pomocy technik obrazowania (głównie tomografii komputerowej), a wiązka promieniowania jest podzielona na kilka mniejszych i kierowana na cel z różnych kierunków, co znacząco redukuje ekspozycję niezmiennych tkanek [7]. Kolejny, większy poziom precyzji dają najnowsze metody, takie jak obrazowanie ciała i możliwość korekcji kierunku wiązki w czasie rzeczywistym, a nawet uwzględnienie zmiany pozycji ciała wynikającej z ruchów oddechowych [8].

3. Wskazania do radioterapii w wieku rozwojowym

Ze względu na odmienną biologię i epidemiologię nowotworów wieku rozwojowego, radioterapia nie jest używana tak często, jak w onkologii dorosłych [10]. Należy zauważyć, że ta metoda leczenia ma ograniczone zastosowanie w przypadku dzieci poniżej 3 roku życia. Związane jest to z obawą przed uszkodzeniem ważnych organów, szczególnie mózgu, które w tym okresie rozwijają się bardzo intensywnie [11, 12]. W tej grupie wiekowej decyzje o radioterapii podejmowane są indywidualnie, przy uwzględnieniu rokowania i całości obrazu klinicznego. Precyzyjne dostarczenie promieniowania do zmiany złośliwej wymaga utrzymania przez chorego stałej pozycji. W tym celu w grupie pacjentów pediatrycznych konieczne jest zastosowanie znieczulenia, co stanowić może pewną trudność w organizacji zabiegu (potrzeba zaangażowania zespołu anestezjologicznego). Całkowita dawka pochłonięta dzielona jest na frakcje wielkości 1-2 Gy. Dzięki temu jednorazowa dawka, na którą narażony jest pacjent, mieści się w bezpiecznym przedziale.

3.1. Białaczki

Najczęstszym rodzajem choroby nowotworowej u dzieci są białaczki, a wśród nich ostra białaczka limfoblastyczna. Najistotniejsze manifestacje to: zakażenia, osłabienie w przebiegu niedokrwistości, zaburzenia krzepnięcia krwi. Podstawą leczenia białaczek jest wielolekowa chemioterapia. Radioterapia stosowana jest tylko w niektórych przypadkach, np. przy wyjściowym zajęciu ośrodkowego układu nerwowego, w dawce 12-18 Gy. W przypadku wznowy bądź braku odpowiedzi na leczenie, konieczne jest przeprowadzenie allogenicznego przeszczepienia macierzystych komórek krwiotwórczych. Przed wdrożeniem tej metody należy dokonać ablacji (zniszczenia) komórek szpiku kostnego pacjenta, w celu umożliwienia przyjęcia przeszczepu. Jedną z metod tego wykorzystywanych jest radioterapia, a właściwie jej specjalna forma – napro-

mienianie całego ciała (ang. *Total Body Irradiation*, TBI). Stosowane dawki oscylują w granicach 12 Gy [6]. Skuteczność takiego postępowania jest porównywalna z efektami uzyskanymi przy zastosowaniu chemioterapii mieloablacyjnej. Wczesne działania niepożądane to głównie nudności, wymioty, suchość w ustach, gorączka [6]. Toksyczność późna często dotyka układu oddechowego, manifestując się jako włóknienie płuc [13].

3.2. Nowotwory OUN (Ośrodkowego Układu Nerwowego)

Ze względu na lokalizację wyróżniamy guzy położone podnamiotowo (najczęstsze) i nadnamiotowo. Wśród guzów podnamiotowych dominują te o niskim stopniu złośliwości, zaś najczęstszą zmianą o wysokim stopniu złośliwości jest rdzenia zarodkowy (*medulloblastoma*) [14]. Objawiają się one porannymi, intensywnymi wymiotami, niepoprzedzonymi nudnościami. Guzy nadnamiotowe mogą mieć bogatą symptomatologię, obejmującą m. in. napady padaczkowe, zaburzenia funkcji poznawczych, wzroku, zmianę zachowania. Podstawą leczenia jest radykalna resekcja, a w przypadku guzów o wysokim stopniu złośliwości również chemioterapia. Radioterapia stanowi istotny element leczenia nowotworów ośrodkowego układu nerwowego. W guzach o niskim stopniu złośliwości jest stosowana przy zmianach nieoperacyjnych. Natomiast przy zmianach o wysokim stopniu złośliwości zawsze napromienia się łożę po guzie (do 54 Gy), lub rozszerza się pole radioterapii na cały OUN (do 32 Gy), zgodnie z protokołami terapeutycznymi. Ostatnio postuluje się redukcję promieniowania pochłoniętego przez głowę i kręgosłup do 18 Gy w grupie pośredniego ryzyka, co pozwala zmniejszyć ryzyko rozwinięcia się zaburzeń funkcji neurokognitywnych [14].

3.3. Guz Wilmsa (nerczak zarodkowy)

Guz Wilmsa zaliczany jest do nowotworów zarodkowych. Najczęściej chorują chłopcy między 5-7 rokiem życia. Zlokalizowany jest przeważnie jednostronnie, objawia się wyczuwalną masą w obrębie jamy brzusznej, rzadziej bólem brzucha i krwimoczem [10]. Standardowe postępowanie obejmuje neoadjuwantową chemioterapię z następczą nefrektomią i chemioterapią pooperacyjną. Radioterapia stosowana jest w przypadku niekorzystnych czynników rokowniczych (m.in. obecność komórek nowotworowych w linii cięcia, zajęcie węzłów chłonnych) [15]. W tych przypadkach napromienia się okolicę boczną brzucha do dawki całkowitej 10,8-14,4 Gy, stosując frakcje po 1,8 Gy [15, 16]. Przy przerzutach do płuc stosuje się dawki promieniowania 12-15 Gy [16].

3.4. Chłoniak Hodgkina

Jest to choroba nowotworowa, wywodząca się z obwodowych limfocytów B. Występuje on przeważnie u dzieci między 5 a 15 rokiem życia. Najczęściej zajęte są węzły chłonne szyjne (w 80% przypadków) [17] i śródpiersiowe. Objawy obejmują głównie limfadenopatię z towarzyszącymi objawami ogólnymi (gorączka, nocne poty, utrata masy ciała). Do rozpoznania niezbędne jest badanie histopatologiczne całego węzła chłonnego [10, 17]. Techniki obrazowe, jak np. tomografia komputerowa, są

wykorzystywane w celu określenia stopnia zaawansowania choroby. Podstawą leczenia jest wielolekowa chemioterapia z następczą radioterapią [18]. Stosowane dawki mieszczą się w granicach 15-25 Gy [19, 20]. Dzięki postępowaniu skojarzonemu wyliczenie możliwe jest u 90% pacjentów [10].

3.5. Mięsaki tkanek miękkich

Mięsaki to heterogenna grupa złośliwych nowotworów pochodzenia mezenchymalnego. Najczęstszym mięsakiem tkanek miękkich jest mięsak prążkowany komórkowy (*rhabdomyosarcoma*). Stanowi on 7% nowotworów wieku dziecięcego. Może się on być zlokalizowany w różnych okolicach ciała, np. w rejonie głowy i szyi. Objawy wynikają z obecności guza pierwotnego, rzadziej przerzutów. Wśród nich można wymienić m.in. krwawienie z nosa, wytrzeszcz oczy, zaburzenia słuchu [10, 21]. Leczenie obejmuje metody chirurgiczne, chemioterapię i radioterapię (dawka pochłonięta między 45 a 54 Gy) [15, 22]. Całkowite wyleczenie osiąga około 65% chorych.

3.6. Mięsaki kości

Mięsak kościopochodny (*osteosarcoma*) występuje głównie u chłopców między 15 a 19 rokiem życia [10]. Objawia się bólem, obrzękiem, ograniczeniem ruchomości kończyny. Podstawą leczenia jest doszczętna resekcja. Radioterapia nie jest stosowana z powodu małej promieniowrażliwości nowotworu (konieczność stosowania dużych dawek, rzędu 55-70 Gy) [23]. Mięsak Ewinga to złośliwy, niskozróżnicowany nowotwór kości. W leczeniu, oprócz standardowych metod postępowania w przypadku mięsaków, stosuje się autologiczne przeszczepienie macierzystych komórek krwiotwórczych poprzedzone tak zwaną megachemioterapię (wysokie dawki cytostatyków) [10,17]. Radioterapia stosowana jest w dawkach 50-55 Gy [24].

3.7. Neuroblastoma (nerwiak zarodkowy współczulny)

Jest to złośliwy nowotwór wywodzący się z komórek nerwowych, z których różnicują się zwoje nerwowe współczulne i rdzeń nadnerczy. Neuroblastoma to najczęstszy nowotwór wieku niemowlęcego [10]. Lokalizuje się głównie w jamie brzusznej, manifestując się bólem brzucha, wymiotami, wyniszczeniem. Leczenie prowadzone jest zgodnie z protokołami przewidzianymi przez Polską Pediatriczną Grupę ds. Leczenia Guzów Litych. W przypadkach wysokiego ryzyka wykorzystuje się radioterapię. Napromieniony zostaje obszar odpowiadający pierwotnemu umiejscowieniu guza. Najczęściej stosuje się dawkę wynoszącą 21 Gy.

4. Działania niepożądane radioterapii

Radioterapia, jak każda metoda leczenia, niesie za sobą możliwość pewnych reakcji niepożądanych. Możemy je podzielić na wczesne (pojawiają się do 90 dnia od zakończenia radioterapii) oraz późne (obserwujemy je ponad 90 dni po napromienieniu, mogą wystąpić przez całe życie chorego). Wczesny odczyn popromienny dotyczący skóry jest najpowszechniejszym z nich. Według niektórych statystyk dotyka on

nawet 95% chorych [25]. Najczęściej przyjmuje łagodną postać, obejmującą rumień oraz suchość. Wraz z akumulacją dawki rośnie ryzyko poważnych efektów ubocznych. Przy pochłonięciu 20 Gy dochodzi do suchego łuszczenia się naskórka, natomiast powyżej 40 Gy mogą pojawić się pęcherze, ból oraz przeczulica skóry [26]. Inne częste wczesne działania niepożądane radioterapii to: nudności i wymioty, zaburzenia smaku, niedokrwistość. Mechanizm powstawania późnych odczynów popromiennych nie jest do końca poznany. Przypuszcza się, że mogą one wynikać z dysfunkcji śródbłonna naczyń krwionośnych, komórek macierzystych czy też z uszkodzenia DNA [16]. Ich powstanie i nasilenie jest zależne od pochłoniętej dawki, tolerancji danej tkanki oraz wieku pacjenta. Im młodsze dziecko, tym intensywniejszy rozwój organów, a co za tym idzie większe ryzyko wystąpienia późnych efektów ubocznych. Badanie przeprowadzone przez Greenena i współpracowników [27] wykazało, że późne efekty uboczne o ciężkim przebiegu dotyczyły 55% dzieci leczonych jedynie przy pomocy radioterapii. Według tego badania radioterapia zwiększała ponad dwukrotnie ryzyko wystąpienia chorób sercowo-naczyniowych, zaburzeń poznawczych i wtórnych nowotworów [27]. Pacjenci poddani napromienieniu rejonu głowy i szyi mieli cechy demielinizacji w obrębie ciała modzelowatego [28], co może wiązać się z pogorszeniem rozwoju psychologicznego i neurologicznego. Ekspozycja przysadki mózgowej i podwzgórza na promieniowanie jonizujące może wywołać niedobory wielu hormonów. Vatner i wsp. [29] zaobserwowali, że 48,8% pacjentów leczonych z powodu guzów mózgu radioterapią podczas długoletniej obserwacji miało niedobór hormonu wzrostu. Napromienianie miednicy mniejszej zwiększa ryzyko wtórnej niepłodności, powstałej w mechanizmie przedwczesnego wygasania czynności jajników czy też uszkodzenia naczyń krwionośnych oraz nabłonka macicy [30]. Jednym z najbardziej niekorzystnych działań radioterapii jest możliwość wyindukowania wtórnego nowotworu. Ryzyko to jest zdecydowanie większe w przypadku dzieci młodszych, poddanych ekspozycji na wysokie dawki promieniowania. Najczęstszym rozrostem złośliwym u pacjentów, którzy przeszli leczenie w dzieciństwie, jest mięsak kościopochodny, lokalizujący się w okolicy, która była napromieniana [31, 32].

5. Analiza wyników badań własnych

5.1. Cel badania

Przedstawienie najczęstszych wskazań do radioterapii, ocena profilu bezpieczeństwa, ze szczególnym uwzględnieniem wczesnych i późnych skutków ubocznych oraz sprawdzenie wiedzy rodziców na temat radioterapii, w celu ewentualnej modyfikacji informacji przedstawianych przez lekarza przed rozpoczęciem terapii.

5.2. Materiał i metoda

Badanie przeprowadzono za pomocą autorskiego kwestionariusza, zawierającego 29 pytań (otwartych i zamkniętych), metodą ankiety bezpośredniej. Grupę badaną stanowiło sześcioro rodziców pacjentów Kliniki Hematologii, Onkologii i Transplantologii Dziecięcej Uniwersyteckiego Szpitala Dziecięcego w Lublinie, u których w latach 2013-2018 zastosowano radioterapię. Podstawowe informacje charakteryzujące grupę

badaną przedstawia tabela 1 i 2. W przypadku dzieci starszych do badania zostały również dopuszczone odpowiedzi przez nie udzielone.

Tabela 1. Charakterystyka grupy badanej

	Pacjent A	Pacjent B	Pacjent C	Pacjent D	Pacjent E	Pacjent F	Średnia
Płeć	Męska	Męska	Męska	Żeńska	Męska	Żeńska	
Wiek w momencie radioter. (lata)	15	7	7,5	12	3	6	8,4
Czas od zakończenia radioter. (miesiące)	1	18	1	12	2	60	15,7
Czas trwania radioter. (tygodnie)	4	8	2	4	11	2	5,2
Całkowita dawka pochłonięta (Gy)	54	54	15	54	15	15	34,5

Źródło: opracowanie własne

Tabela 2. Charakterystyka grupy badanej – ciąg dalszy

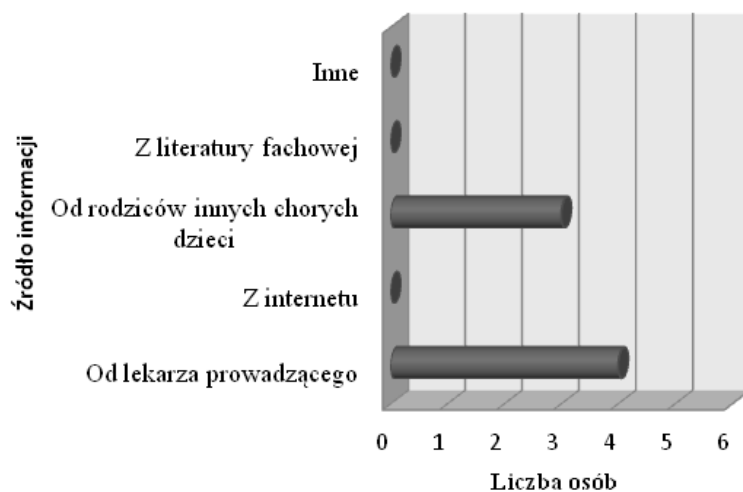
	Pacjent A	Pacjent B	Pacjent C	Pacjent D	Pacjent E	Pacjent F
Znieczulenie	Nie wiem	Nie	Nie	Nie	Tak	Nie
Choroba	Guz mózgu	Guz mózgu	Guz Wilmsa	Guz mózgu	Guz Wilmsa	Guz Wilmsa
Napromieniana okolica ciała	Głowa i kręgo.	Głowa i kręgo.	Klatka piers.	Głowa i kręgo.	Klatka piers. i brzuch	Klatka piers.

Źródło: opracowanie własne

5.4. Wyniki

Wskazania do radioterapii w grupie badanej w 3 przypadkach stanowił nerczak zarodkowy z przerzutami do płuc. U pozostałych pacjentów były to guzy ośrodkowego układu nerwowego (angioglioma, medulloblastoma). Rodzice jednego chorego nie byli w stanie podać dokładnego rozpoznania histopatologicznego. Przed rozpoznaniem cho-

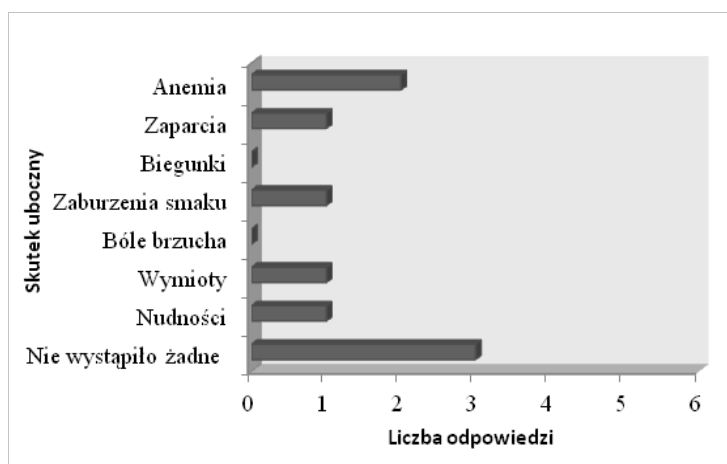
roby nowotworowej u dziecka w jednym przypadku osoba z rodziny lub najbliższego otoczenia była poddana radioterapii. Pięcioro rodziców uznało, że zdanie „Radioterapia uszkadza nowotwór, może też działać w mniejszym stopniu na zdrowe tkanki i wywoływać skutki uboczne” za prawdziwe. Informacje o radioterapii czerpane były głównie od lekarza prowadzącego. Rozkład odpowiedzi przedstawia Wykres 1. Na pytanie „Czy rozmowa z lekarzem przed rozpoczęciem radioterapii odpowiadała na Państwa pytania i zmniejszyła obawy” 5 osób udzieliło odpowiedzi twierdzącej. Pięcioro rodziców przed rozpoczęciem radioterapii u dziecka rozmawiało z opiekunami innych dzieci, które już przeszły napromienianie. Zredukowało to poziom lęku u czworga rodziców. Opiekunowie zostali także poproszeni o ocenę jego poziomu przed rozpoczęciem radioterapii w pięciostopniowej skali, gdzie 1 to niewielki lęk a 5 bardzo duży lęk. Średnia wartość przedstawiona przez rodziców to 2,5 (zakres od 1 do 5). Nikt z ankietowanych osób nie stwierdził, że po pierwszym napromienianiu jego obawy wzrosły. Zmniejszenie zadeklarowało pięć osób. Zbadano także poziom lęku przed radioterapią u dzieci. Zastosowano czterostopniową skalę, gdzie 1 to brak lęku, a 4 to bardzo duży lęk. Średni poziom wyniósł 2 (zakres od 1 do 3). Wszyscy rodzice obawiali się skórnych odczynów popromiennych. Wystąpiły one w jednym przypadku i obejmowały rumień, obrzęk oraz złuszczenie się naskórka skóry poddanej ekspozycji na promieniowanie. Czas ich trwania wyniósł 1-2 tygodnie. Rodzaj pozostałych ostrych reakcji ubocznych, a także częstość ich występowania przedstawiono na Wykresie 2.



Wykres 1. Przed rozpoczęciem radioterapii u dziecka wiedzę na jej temat czerpał/a Pan/Pani głównie [opracowanie własne]

W żadnym przypadku nie trwały one dłużej niż 2 tygodnie. Ankietowani mieli także za zadanie określić sposób pielęgnacji skóry ekspozowanej na promieniowanie. Dwie osoby odpowiedziały, że należy unikać mycia tejże okolicy. Pozostali wskazywali na delikatne mycie skóry letnią wodą z mydłem czy też ograniczanie ekspozycji na promieniowanie ultrafioletowe. Jeżeli chodzi o powikłania przewlekłe, pytano o występowanie któregoś z podanych: osłabienie; dolegliwości ze strony układu nerwowego; zaburzenia

wzroku, słuchu; zmniejszenie wydolności nerek; dolegliwości ze strony układu krążenia; bóle mięśni, kości i stawów; zaburzenia wzrastania; zaburzenia procesu dojrzewania płciowego. Jeden rodzic wykazywał wystąpienie osłabienia jako przewlekłego powikłania radioterapii. Pozostali nie wybrali żadnej z przedstawionych nieprawidłowości. Czterech ankietowanych uznało, że przewlekłe powikłania radioterapii mogą wystąpić do roku od jej zakończenia. Jedynie w jednym przypadku wskazano prawidłową odpowiedź (przez całe życie). Pięcioro rodziców nie miało wiedzy, czy radioterapia zwiększa ryzyko powstawania nowotworów w dalszym okresie życia dziecka.



Wykres 2. Wczesne objawy niepożądane radioterapii deklarowane przez rodziców [opracowanie własne]

5.5. Analiza wyników

W większości przypadków rozmowa z lekarzem prowadzącym przed rozpoczęciem procedury napromieniania zmniejszała obawy rodziców. Podobną funkcję spełniał kontakt z innymi rodzicami. Radioterapia jest bezpieczną formą leczenia. Według literatury zmiany skórne są najczęstszą manifestacją wczesnych odczynów popromiennych. W grupie badanej wystąpiły one w jednym przypadku, mając charakter łagodny i krótkotrwały. Dwoje chorych prezentowało anemię, natomiast troje nie miało żadnych wczesnych działań ubocznych. Rodzice mieli także odpowiednią wiedzę, jeśli chodzi o pielęgnację skóry ekspozowanej na promieniowanie. Niestety, świadomość możliwości wystąpienia przewlekłych powikłań radioterapii, w tym najpoważniejszych z nich, czyli wtórnych nowotworów, jest niewystarczająca. U obserwowanych dzieci nie wystąpiły długotrwałe powikłania, które mogłyby wpłynąć na rozwój fizyczny i psychiczny. Należy jednak nadmienić, że badanie zostało przeprowadzone na stosunkowo małej grupie. Konieczne wydają się dalsze obserwacje, w szczególności wielośrodkowe badania prospektywne.

6. Podsumowanie

Radioterapia stosowana współcześnie jest metodą o wysokim profilu bezpieczeństwa i skuteczności. Poważne działania niepożądane obserwowane są względnie rzadko. Prawdopodobnie wraz z dalszym rozwojem technik radioterapii wskazania do jej zastosowania w wieku rozwojowym ulegną poszerzeniu.

Literatura:

1. <https://www.cancer.org/cancer/cancer-basics/history-of-cancer/cancer-treatment-radiation.html>
2. http://www.rsc.org/images/Dronsfield_tcm18-200827.pdf
3. https://cozl.eu/images/downloads/poradniki/radioterapia_poradnik.pdf
4. Gunderson L.L., Tepper J.E. (red.), *Clinical Radiation Oncology*, Elsevier, Philadelphia 2016.
5. Dyczka J., Jassem J., Fijuth J., *Radioterapia nowotworów*, [w:] Kordek R. (red.), Onkologia. Podręcznik dla studentów i lekarzy, VIA MEDICA, Gdańsk 2013.
6. Hoppe R.T., Philips T., Roach M. (red.), *Leibel and Phillips Textbook of Radiation Oncology*, Elsevier, Philadelphia 2010.
7. Niederhuber J., Armitage J.O., Doroshow J.H., Katan M.B., Tepper J.E., (red.), *Abeloffs Clinical Oncology*, Elsevier, Philadelphia 2014.
8. Cox J.D., Ang K., *Radiation oncology: Rationale, technique, results*, Elsevier, Philadelphia 2010.
9. Kawalec W., Kubicka K. (red.), *Repetitorium z pediatrii*, Wydawnictwo Lekarskie PZWL, Warszawa 2005.
10. Kowalczyk J.R. (red.), *Pediatrics – wybrane zagadnienia*, Uniwersytet Medyczny w Lublinie, Lublin 2014.
11. Gupta N., Banerjee A., Haas-Kogan D. (red.), *Pediatric CNS Tumors*, Springer, Cham 2017.
12. Mahajan A. Paulino A. (red.), *Radiation Oncology for Pediatric CNS Tumors*, Springer, Cham 2018.
13. Kim D., Kim I., Yoon S., Kang H., Shin H., Kang H., Effect of dose rate on pulmonary toxicity in patient with hematolymphoid malignancies undergoing Total body irradiation, *Radiation Oncology*, 13, 2018, 1-9.
14. Uda Y.T., Packer R.J., *Pediatric Brain Tumors*, *Neurologic Clinics*, 36, (2018), 533-556.
15. Fajardo R.D., Oldenburger E., Rube C., Yurda M., Jones K. et al, Evaluation of boost irradiation in patients with intermediate-risk stage III Wilms tumour with positive lymph nodes only: Results from the SIOP-WT-2001 Registry, <https://onlinelibrary.wiley.com/doi/epdf/10.1002/pbc.27085>, 10.12.2018.
16. Orkin S., Fisher D., Ginsburg D., Look T., Lux S., Nathan D., *Nathan and Oski's Hematology and Oncology of Infancy and Childhood*, Elsevier, Philadelphia 2015.
17. Matysiak M., Pere D., Teisseyre M., *Hematologia i onkologia*, [w:] Dobrzańska A., Ryżko J. (red.), *Pediatrics Podręcznik do Państwowego Egzaminu Lekarskiego i egzaminu specjalizacyjnego*, Elsevier Urban & Partner, Wrocław 2004, 616-618.
18. Breneman J., Donaldson S., Constine L., Merchant T., Marcus K., et al, *The Children's Oncology Group Radiation Oncology Discipline: 15 Years of Contributions to the Treatment of Childhood Cancer*, *International Journal of Radiation Oncology biology, physics*, 4, (2018), 860-874.
19. Lanzkowsky P., Lipton J.M., Fish J.D. (red.), *Lanzkowsky's Manual of Pediatric Hematology and Oncology*, Elsevier, Philadelphia 2016.
20. Parzuchowski A., Bush R., Pei Q., Friedman D., Wolden S., et al, *Patterns of Involved-Field Radiation Therapy Protocol Deviations in Pediatric Versus Adolescent and Young Adults With Hodgkin Lymphoma: A Report From the Children's Oncology Group AHOD0031*, *International Journal of Radiation Oncology biology, physics*, 5, (2018), 1119-1125.
21. Lissauer T., Clayden G. (red.), *Pediatrics*, Elsevier Urban & Partner, Wrocław 2013.

22. Brennan B., Zanetti I., Orbach D., Gallego S., Francotte N., et al, *Alveolar soft part sarcoma in children and adolescents: The European Paediatric Soft Tissue Sarcoma study group prospective trial (EpSSG NRSTS 2005)*, <https://onlinelibrary.wiley.com/doi/full/10.1002/pbc.26942>, 10.12.2018.
23. Tinkle C.L., Lucas J.T., *The Non-rhabdomyosarcoma Soft Tissue Sarcomas, Desmoid Tumor and Osteosarcoma*, [w:] Merchant T. Kortmann RD.(red.), Pediatric Radiation Oncology. Pediatric Oncology, Springer, Cham 2018.
24. Mavrogenis A., Ruggieri P., *Therapeutic approaches for bone sarcomas*, [w:] Heymann D.(red), Bone cancer, Elsevier, Philadelphia 2015.
25. Ryan J.L., *Ionizing radiation: the good, the bad, and the ugly*, The Journal of investigative dermatology, 3, 2012, 985-993.
26. Hegedus F., Matthew L., Schwartz R., *Radiation dermatitis: an overview*, International Journal of Dermatology, 9, 2017, 909-914.
27. Greenen M., Cardous-Ubbik M., Kremer L., van Den Bos C., van Der Pal H., et al, *Medical Assessment of Adverse Health Outcomes in Long-term Survivors of Childhood Cancer*, Journal of American Medical Association, 24, (2007), 2705-2715.
28. Makola M., Ris M., Mahone E., Yeates K., Cecil K., *Long-term effects of radiation therapy on white matter of the corpus callosum: a diffusion tensor imaging study in children*, Pediatric Radiology, 47, 2017, 1809-1816.
29. Vatner R., Niemierko A., Misra M., Weyman E., Goebel C., et al, *Endocrine Deficiency As a Function of Radiation Dose to Hypothalamus and Pituitary in Pediatric and Young Adult Patients With Brain Tumor*, Journal of Clinical Oncology, 36, (2018), 2854-2862.
30. Żulpaite R., Bumbulienė Ž., *Reproductive health of female childhood cancer survivors*, Ginekologia Polska, 5, 2018, 280-286.
31. Bhatia S., Sklar C., *Second Cancers in Survivors of Childhood Cancer*, Nature Reviews Cancer, 2, 2002, 124-132.
32. Çağlar K., Varan A., Akyüz C., Selek U., Kutluk T., et al, *Second Neoplasms in Pediatric Patients Treated for Cancer: A Center's 30 – Year Experience*, Journal of Pediatric Hematology/Oncology, 6, 2006, 374-378.

Radioterapia u dzieci – wskazania, działania niepożądane oraz wiedza rodziców dotycząca tej metody leczenia

Streszczenie

Radioterapia jest miejscową metodą leczenia nowotworów. Jej zastosowanie w wieku rozwojowym jest ograniczone. Główne wskazania obejmują nowotwory ośrodkowego układu nerwowego, guz Wilmsa oraz mięsaki tkanek miękkich. Działania niepożądane najczęściej dotyczą skóry. Należy jednak pamiętać o możliwości wyindukowania wtórnych nowotworów. Celem pracy była ocena działań niepożądanych oraz wiedzy rodziców dzieci poddanych radioterapii na jej temat. Grupę badaną stanowiło 6 pacjentów onkologicznych leczonych radioterapią. Wczesne odczyny popromienne obejmowały łagodne zmiany skórne, anemię oraz dolegliwości ze strony układu pokarmowego. Poważnych długotrwałych działań niepożądanych nie zaobserwowano. Wiedza rodziców na temat przewlekłych skutków radioterapii jest niewystarczająca i wymaga poszerzenia.

Słowa kluczowe: radioterapia, działania niepożądane, wiek rozwojowy, wskazania

Radiotherapy in childhood – indications, adverse effects and parents knowledge

Abstract

Radiotherapy is local form of neoplasms treatment. Use of it in developmental age is limited. Main indications are: central nervous system neoplasms, Wilms tumor and soft tissue sarcomas. Adverse effects common affected skin. It is necessary to remember about possibility of second malignant tumors induction. Aim to this work was evaluation of sides effects and parents consciousness. Study group included 6 oncologicall patient, treated by radiotherapy. Early radiation reaction was benign skin abnormalities, anaemia and digestive system disorders. Grave and long term adverse effects was not observed. Parents knowledge about extended radiation sides effects is insufficient and should be completed.

Keywords: radiotherapy, adverse effects, developmental age, indications

Świadomość mężczyzn na temat raka jądra w zależności od wieku i miejsca zamieszkania

1. Wstęp

Nowotwory jądra należą do najczęściej spotykanych stałych nowotworów złośliwych dotykających mężczyzn w wieku od 15 do 35 roku życia, chociaż stanowią one jedynie około 1% wszystkich guzów litych u mężczyzn [1]. Dwiema głównymi kategoriami nowotworów jąder są guzy zarodkowe (GCT), które stanowią 95 procent przypadków oraz guzy podścieliska płciowego.

Patologia jądra jest złożonym nozologicznie obiektem ze względu na spektrum podtypów histologicznych i zmienne zachowanie kliniczne, szczególnie wśród GCT. Przewidywanie zachowań biologicznych zależy od rodzaju obecnych nowotworów, a także od cech klinicznych, w tym wieku pacjenta i miejsca pierwotnego, ponieważ histologicznie identyczne guzy mogą zachowywać się inaczej w zależności od tych klinicznych parametrów. Dokładna ocena histologiczna i ocena zaawansowania pomogą ustalić, czy pacjent powinien być leczony chirurgicznie (wycięcie jądra, wycięcie węzła chłonnego zaotrzewnowego) i czy wskazana jest chemioterapia.

Klinicznie nowotwory jądra dzieli się na nasieniaki i nienasieniaki (NGSCT – non-seminomatous germ cell tumors). Średni wiek zachorowań na te pierwsze wynosi około 40 lat (około 10 lat więcej niż dla NSGCT). Nazwa rak jądra nie jest histopatologicznie poprawna, ponieważ najczęściej złośliwe nowotwory wywodzą się z tkanki germinalnej, a nie nabłonkowej.

Guzy jąder występują zwykle jako guzek lub bezbolesny obrzęk jednego jądra, co można zauważyć przypadkowo przez pacjenta lub jego partnera seksualnego [2]. Zdarza się, że mężczyzna z poprzednio małą atrofią jądra zauważy powiększenie. Około 30 do 40 procent pacjentów skarży się na tępy ból lub uczucie ciężkości w podbrzuszu, okolicy odbytu lub mosznie, podczas gdy ostry ból jest objawem prezentującym w 10 procentach.

Ginekomastia, która występuje u około 5% mężczyzn z nowotworami zarodkowymi jądra, jest układową endokrynną manifestacją tych nowotworów [3]. Występuje również u 20 do 30% pacjentów z mniej powszechnymi (2% guzów jąder) guzami ko-

¹ zaremba.bartek28@gmail.com, Studenckie Koło Naukowe przy Zakładzie Psychologii Stosowanej, Uniwersytet Medyczny w Lublinie, I Wydział Lekarski z Oddziałem Stomatologicznym, Uniwersytet Medyczny w Lublinie.

² krystiancholewa1@gmail.com, Studenckie Koło Naukowe przy Zakładzie Psychologii Stosowanej, Uniwersytet Medyczny w Lublinie, II Wydział Lekarski z Oddziałem Anglojęzycznym, Uniwersytet Medyczny w Lublinie.

³ brzozowskakar@gmail.com, Studenckie Koło Naukowe przy Zakładzie Psychologii Stosowanej, Uniwersytet Medyczny w Lublinie, II Wydział Lekarski z Oddziałem Anglojęzycznym, Uniwersytet Medyczny w Lublinie.

⁴ joannamilanowska@umlub.pl, Zakład Psychologii Stosowanej, Uniwersytet Medyczny w Lublinie.

mórek Leydiga z jąder [4]. Guzy te występują u chłopców w wieku od 6 do 10 roku życia, u których ma miejsce przedwczesne dojrzewanie płciowe oraz u 26 – do 35-letnich mężczyzn, u których występuje masa jąder, ginekomastia, impotencja i utrata libido.

Diagnostyka różnicowa masy jąder obejmuje skręt jądra, zapalenie najądrza lub zapalenie jąder i naskórka. Mniej powszechne problemy obejmują wodniaki, żyłaki, przepukliny, krwiaki lub spermatoceloje. U pacjentów, u których rozpoznanie jest niejasne lub u których wodór wyklucza odpowiednie badanie, badania obrazowe są ważnym drugim krokiem w ustaleniu przyczyny. Poprzez obustronne USG można odróżnić wewnętrzne od zewnętrznych zmian jąder z wysokim stopniem dokładności – wykrywa się uszkodzenia tak małe, jak 1 do 2 mm średnicy. U mężczyzn z masami jądroowymi USG można stało się przedłużeniem badania fizykalnego, ale nigdy nie powinno być uważane za substytut tego drugiego. Wykonuje się zwykle tomografię komputerową o wysokiej rozdzielczości (CT) brzucha i miednicy oraz radiogram klatki piersiowej. Rezonans magnetyczny (MRI) jamy brzusznej i miednicy lub można zwykle niewiele wnosi do informacji uzyskanych za pomocą tomografii komputerowej i USG [5].

U mężczyzny podejrzanego o raka jądra należy pobrać krew dla profilu chemicznego, pełnej morfologii krwi i markerów nowotworowych surowicy. Trzy markery nowotworu surowicy ustanowiły rolę w raku jąder: alfa-fetoproteina (AFP), podjednostka beta ludzkiej gonadotropiny kosmówkowej (beta-hCG, ponieważ podjednostka alfa jest wspólna z wieloma hormonami przysadki) i dehydrogenaza mleczanowa (LDH). Stężenia AFP i / lub beta-hCG w surowicy są podwyższone u 80 do 85 procent mężczyzn z NSGCT, nawet gdy nie są rozszczepione. Przeciwnie, poziom beta-hCG w surowicy jest podwyższony w mniej niż w 20% przypadków nasieniaka, a AFP nie jest podwyższone w czystych nasieniakach.

W celu postawienia diagnozy należy wykonać radykalną orchidektomię pachwinową, aby umożliwić histologiczną ocenę guza pierwotnego i zapewnić miejscową kontrolę guza. USG można ani markery nowotworu surowicy nie są zatem wystarczająco dokładne, aby zastąpić radykalną pachwinową orchidektomię.

2. Cel pracy

Celem pracy było sprawdzenie poziomu wiedzy mężczyzn na temat raka jądra w zależności od ich wieku i miejsca zamieszkania. Pozyskane dane mogą stanowić źródło informacji niezbędnych do wybrania odpowiednich strategii zwiększania u mężczyzn świadomości tej choroby.

3. Materiał i metody

Badania przeprowadzono w lipcu i w sierpniu 2018 roku. Do zebrania informacji użyto sondażu diagnostycznego, a jako narzędzie wybrano autorską ankietę badawczą składającą się z 12 pytań zamkniętych oraz jednego pytania półotwartego. Przebadano 282 mężczyzn od 15 do 64 roku życia, w tym mieszkańców Stalowej Woli, Rzeszowa, Lublina, Białegostoku, Warszawy, Poznania oraz Wrocławia. Ze względu na sposób przekazywania kwestionariusza ankiety można ją określić jako: internetową, rozdawaną i ogólnodostępną. Do zbadania odpowiedzi użyto autorskiej skali dopasowanej na potrzeby ankiety.

4. Wyniki

W celu opracowania statystycznego korelacji użyto testu zgodności chi-kwadrat na stopniu istotności 5%.

4.1. Miejsce zamieszkania

Wśród ankietowanych 33,8% (94) reprezentowało duże miasta powyżej 100 000 mieszkańców. Ogółem badanie objęło porównywalną liczbę respondentów mieszkających na wsi, w miastach do 100 000 mieszkańców oraz miastach powyżej 100 000 mieszkańców. Pozwoliło to na zbadanie korelacji pomiędzy miejscem zamieszkania a innymi zmiennymi.

4.2. Wiek

Najwięcej spośród wszystkich respondentów, 65% (179), to reprezentanci grupy wiekowej 20–34. Za nimi uplasowali się kolejno przedstawiciele grupy wiekowej 15–19 – 15,5% (43), 35–49 – 12,3% (34), oraz 50–64 – 7,6% (21).

4.3. Wykształcenie

Wśród badanych przeważały osoby z wykształceniem średnim 60,4% (168, w tym nadal uczące się) oraz wyższym 21,9% (61).

4.4. Źródła informacji

Większość badanych – 59,6% (158) korzysta z mediów jako głównego źródła informacji, 29,1% (77) deklaruwała szkołę jako źródło wiedzy dotyczącej nowotworów złośliwych jąder. Najmniej spośród ankietowanych – 4,2% (11) wybierało lekarza jako źródło informacji.

4.4.1. Miejsce zamieszkania a źródła informacji

Badania nie wykazały korelacji pomiędzy miejscem zamieszkania ankietowanych, a źródłem pozyskiwanych przez nich informacji. Bez względu na miejsce zamieszkania, media były głównym źródłem informacji, a na kolejnych miejscach plasowały się kolejno szkoła, rodzina i lekarz.

Tabela 1. Miejsce zamieszkania a źródła informacji

	Lekarz	Media	Szkoła	Rodzina	Łącznie
Miasto powyżej 100 000 mieszkańców	4	55	39	8	106
Miasto do 100 000 mieszkańców	4	60	18	5	87
Wieś	3	43	20	6	72
Łącznie	11	158	77	19	265
p-wartość: 0,308245 > 0,05 (hipoteza odrzucona)					

Źródło: Opracowanie własne

4.4.2 Wiek badanych a źródła informacji

Badanie wykazało statystycznie istotny związek pomiędzy wiekiem ankietowanych mężczyzn, a źródłem pozyskiwanych przez nich informacji. Media jako źródło informacji przeważają w grupie wiekowej 35-49 (12,3%, 34 z 265 badanych). Są one również ważnym źródłem informacji dla grupy wiekowej 20-34 (będącej jednocześnie najliczniejszą grupą badanych, 64,6%, 179 z 265 ankietowanych). W tej samej grupie wiekowej znaczącą rolę pełni również szkoła, 38,9% (67 z 265) respondentów reprezentujących ten przedział wiekowy podało, że wiedzę na ten temat zaczerpnęło w czasie edukacji szkolnej.

Tabela 2. Wiek badanych a źródła informacji

	Lekarz	Media	Rodzina	Szkoła	Łącznie
Wiek 15-19	2	31	3	6	42
Wiek 20-34	4	92	9	67	172
Wiek 35-49	4	25	2	1	32
Wiek 50-64	1	10	4	4	19
Łącznie	11	156	18	78	265
p-wartość: 0,000082 < 0,05 (hipoteza nie odrzucona)					

Źródło: Opracowanie własne

4.4.3. Stopień wykształcenia a źródła informacji

W celu sprawdzenia związku pomiędzy uzyskanym dotychczas najwyższym stopniem wykształcenia a źródłem pozyskiwanych informacji, badanych pogrupowano w dwie grupy, odpowiednio:

- osoby posiadające wykształcenie wyższe,
- osoby bez wykształcenia wyższego.

Nie znaleziono korelacji między posiadaniem wyższego wykształcenia a źródłem pozyskiwanych informacji. Okazuje się, iż posiadane wykształcenie wyższe lub jego brak nie wpływa na fakt, iż media stanowią zdecydowanie pierwsze źródło informacji na temat raka jądra wśród badanych osób.

W przyszłości badanie ankietowe można poszerzyć o rodzaje źródeł informacji w kategorii media, przykładowo:

- książki oraz czasopisma naukowe,
- czasopisma popularnonaukowe i nienaukowe,
- strony internetowe o tematyce zdrowotnej.

Tabela 3. Stopień wykształcenia a źródła informacji

	Lekarz	Szkoła	Media	Rodzina	Łącznie
Brak wyższego wykształcenia	10	57	124	15	206
Wykształcenie wyższe	1	20	34	4	59
Łącznie	11	77	158	19	265
p-wartość: 0,618845 > 0,05 (hipoteza odrzucona)					

Źródło: Opracowanie własne

4.5. Choroba w rodzinie

Dziewięć osób spośród 266 badanych (3,2%) zadeklarowało obecność raka jądra w wywiadzie rodzinnym. Ważnym spostrzeżeniem będącym rezultatem ankiety jest natomiast fakt, iż żadna z powyższych osób nie brała nigdy udziału w akcjach profilaktycznych dotyczących raka jądra.

4.6. Wiedza o samobadaniu

Ponad połowa – 55,8% (149) ankietowanych zadeklarowała, iż wie na czym polega samobadanie jąder. Wśród ankietowanych, którzy na powyższe pytanie odpowiedzieli twierdząco, zbadano następnie częstość wykonywania samobadania jąder. Spośród 62% (88) mężczyzn, którzy zadeklarowali, iż regularnie dokonują samobadania jąder, 29,5% (26) osób zaznaczyło, że badanie przeprowadza raz w miesiącu, a jedna czwarta – 24% (22) badanych – raz w tygodniu.

4.6.1. Wiedza o samobadaniu a stopień wykształcenia

W celu sprawdzenia korelacji pomiędzy wiedzą na temat samobadania jąder a posiadanym stopniem wykształcenia, badanych pogrupowano odpowiednio na osoby z wykształceniem wyższym oraz osoby bez zdobytego wykształcenia wyższego

(wykształcenie podstawowe, średnie oraz zasadnicze zawodowe). Test chi-kwadrat wykazał dodatnią korelację pomiędzy posiadanym wykształceniem wyższym wśród ankietowanych mężczyzn, a stopniem ich wiedzy na temat tego, na czym polega samobadanie jąder.

Tabela 4. Wiedza o samobadaniu a stopień wykształcenia

	Brak wykształcenia wyższego	Wykształcenie wyższe	Łącznie
Wie o samobadaniu jąder	108	41	149
Nie wie o samobadaniu jąder	100	18	118
<hr/>			
Łącznie	208	59	267
p-wartość: $0,016469 < 0,05$ (hipoteza nieodrzucona)			

Źródło: Opracowanie własne

4.7. Miejsce zamieszkania a udział w akcjach profilaktycznych

Nie znaleziono związku pomiędzy miejscem zamieszkania badanych osób a ich udziałem w akcjach profilaktycznych. Uwagę zwraca natomiast mała liczba przebadanych osób, które zadeklarowały dotychczasowy udział w podobnych inicjatywach – 6,4% (17).

Tabela 5. Miejsce zamieszkania a udział w akcjach profilaktycznych

	Brał udział w akcjach profilaktycznych	Nie brał udziału w akcjach profilaktycznych	Łącznie
Miasto powyżej 100 000 mieszkańców	9	98	107
Miasto do 100 000 mieszkańców	3	85	88
Wieś	5	67	72
<hr/>			
Łącznie	17	250	267
p-wartość: $0,353144 > 0,05$ (hipoteza odrzucona)			

Źródło: Opracowanie własne

4.8. Wiek a chęć udziału w edukacji onkologicznej

Kolejną korelacją, jaką zdecydowano się zbadać, był potencjalny związek pomiędzy wiekiem osób badanych, a zadeklarowaną chęcią udziału w edukacji onkologicznej na temat samobadania jąder. Nie znaleziono statystycznie istotnego związku.

Tabela 6. Wiek badanych a chęć udziału w edukacji onkologicznej

	Chce brać udział	Nie chce brać udziału	Łącznie
Wiek 15-19	25	18	43
Wiek 20-34	106	69	175
Wiek 35-49	21	9	30
Wiek 50-64	14	5	19
Łącznie	166	101	267
p-wartość: 0,504849 > 0,05 (hipoteza odrzucona)			

Źródło: Opracowanie własne

Ponad połowa – 61,9% (166) respondentów wyraziła chęć uczestniczenia w akcjach profilaktycznych związanych z tym problemem. Jako preferowane formy edukacji onkologicznej ankietowani podawali najczęściej ulotki i broszury – 46% (121), wykłady – 25,5% (67) oraz warsztaty – 20,5% (54).

4.9. Wiek a preferowana forma edukacji onkologicznej

Aby uzyskać od ankietowanych informacje na temat preferowanych przez nich form edukacji onkologicznej przygotowano w ankiecie pytanie półotwarte, dające badanym możliwość podania własnych odpowiedzi. W celu zbadania korelacji pomiędzy wiekiem badanych osób, a preferowaną przez nie formą edukacji onkologicznej usunięto kategorie odpowiedzi dodane przez ankietowanych.

Zbadano korelację pomiędzy wiekiem a następującymi preferowanymi źródłami edukacji onkologicznej:

- ulotki i broszury,
- warsztaty,
- wykłady.

Nie wykazano statystycznie istotnej korelacji.

Tabela 7. Wiek badanych a preferowana forma edukacji

	Ulotki i broszury	Warsztaty	Wykłady	Łącznie
Wiek 15-19	19	8	10	37
Wiek 20-34	77	37	43	157
Wiek 35-49	12	5	11	28
Wiek 50-64	12	4	3	19
Łącznie	120	54	67	241
p-wartość: 0,717393 > 0,05 (hipoteza odrzucona)				

Źródło: Opracowanie własne

W przyszłości w celu poprawienia ankiety i dalszego badania potencjalnych źródeł edukacji wśród mężczyzn należałoby ograniczyć ankietę do wyboru jedynie opcji narzuconych przez autorów, jednocześnie dodając szereg dodatkowych kategorii, przykładowo:

- filmy edukacyjne,
- książki o tematyce medycznej,
- Internet

Pozwoliłoby to na dokładniejsze zbadanie korelacji i wyciągnięcie trafniejszych wniosków.

4.10. Badanie urologiczne

Respondenci zostali zapytani również, czy kiedykolwiek brali udział w badaniu urologicznym. Spośród 269 badanych, 80,7% (217) zadeklarowało, że nigdy nie korzystało z tego badania. Wśród 52 osób, które skorzystały z badania, większość – 46 osób (88%) to mężczyźni do 34 roku życia włącznie.

5. Dyskusja

Nowotwory złośliwe jąder są stosunkowo rzadko występującymi schorzeniami, mimo to stanowią najczęstszą złośliwą chorobę nowotworową wśród młodych dorosłych. Przedstawione badania wykazały, że zdecydowana większość ankietowanych słyszała o raku jądra (96,6%, 257 z 266 respondentów). Inne wyniki uzyskano w badaniach prowadzonych wśród mężczyzn mieszkających w Turcji – tylko 11% z nich słyszało o raku jądra [6]. Mniej optymistyczne są wyniki dotyczące wiedzy na temat samobadania. Znajomość procedury samobadania zadeklarowało 55,8% (149) badanych, liczba ta jest zdecydowanie wyższa od tych, które przedstawili w swoich pracach inni autorzy – 17% spośród ankietowanych, którymi byli mieszkańcy Północnej Irlandii [7], 13% ankietowanych – młodzi mężczyźni z województwa małopolskiego [8], 16,8% respondentów – mężczyźni mieszkający w Polsce na Lubelszczyźnie [9]. Rozbieżności między otrzymanymi w tym badaniu wynikami, a przedstawionymi w opracowaniach innych autorów wynikają prawdopodobnie z błędnych wyobrażeń

na temat tego jak powinna wyglądać prawidłowo wykonana procedura samobadania przez ankietowanych mężczyzn. Panowie, którzy wypełniali ankietę w formie papierowej otrzymywali na koniec ulotki informacyjne dotyczące samobadania jąder. Większość z nich po zapoznaniu się z zawartymi w nich informacjami przyznawała, że wiedza, którą zadeklarowali w ankiecie wynika głównie z własnych wyobrażeń i jest błędna. Porównywalnie do obserwacji innych autorów ustalono, że niewielki odsetek mężczyzn zetknął się w swoim najbliższym otoczeniu z przypadkami zachorowania na nowotwory złośliwe jąder. W tym badaniu takie doświadczenia zaświadczyło 3,4% (9 na 266 respondentów), natomiast u innych autorów na 300 ankietowanych 7% zetknęło się z takim problemem [8]. Zdecydowana większość – 93,6% badanych mężczyzn (250 na 267 respondentów) nigdy nie brało udziału w akcjach profilaktycznych związanych z rakiem jądra, jednak wyrażają oni chęć pozyskania wiedzy dotyczącej tego problemu. Wskazuje to na potrzebę edukowania mężczyzn o problematyce nowotworów złośliwych jąder na większą skalę. Osoby badane deklarują, że preferują zdobywanie wiedzy z ulotek i broszur informacyjnych, które mogą zabrać ze sobą do domu i przeanalizować w samotności. Wbrew oczekiwaniom autorów zwracali oni również uwagę na chęć udziału w wykładach i warsztatach, które pozwoliłyby im na pogłębienie wiedzy w tym zakresie.

Niska świadomość zagrożenia jakim jest nowotwór złośliwy jąder dotyczy nie tylko polskiego społeczeństwa, ale i mieszkańców innych europejskich krajów. W Islandii tylko 6,5 %, we Francji 12,3 %, a w Holandii 9,6% mężczyzn podejmuje kroki związane z profilaktyką tego schorzenia [10]. W niektórych krajach europejskich zwraca się większą uwagę na znaczenie zagrożenia jakim są nowotwory złośliwe jąder, należą do nich między innymi Wielka Brytania, Węgry i Irlandia.

W planowaniu przyszłych działań należy skupić się na poszerzeniu skali badań, które miałyby polegać na dotarciu do większego grona mężczyzn, szczególnie do grupy największego ryzyka zachorowania na raka jądra. Warto byłoby również wprowadzić podział respondentów na związanych z kierunkami medycznymi i niezwiązanymi z nimi. Pozwoliłoby to na otrzymanie bardziej wiarygodnego obrazu świadomości mężczyzn na temat raka jądra. Dodatkowo, w odniesieniu do przyszłych badań, należy zwrócić uwagę na zmianę formuły pytania o preferowane formy edukacji onkologicznej z półotwartej na zamkniętą i dodanie do niej więcej możliwości odpowiedzi, w celu ułatwienia przygotowywania opracowań statystycznych, a także podwyższenia rzetelności zbieranych odpowiedzi.

Zebrane dane i wysnute wnioski mogą stanowić wskazówkę w projektowaniu programów profilaktycznych raka jądra, skierowanych do mężczyzn będących w grupie największego ryzyka, czyli młodych dorosłych oraz przyczynić się do zwiększania świadomości mężczyzn na temat tego problemu.

6. Wnioski

- Świadomość przebadanych mężczyzn dotycząca raka jądra jest na wysokim poziomie, jednak ich wiedza o samobadaniu jest niezadowalająca.
- Wydaje się, że większość ankietowanych, którzy zadeklarowali znajomość procedury samobadania jąder, tak naprawdę nie wie na czym ona polega. Wynika to

z tego, iż po otrzymaniu ulotek informacyjnych badani stwierdzali, że wiedza, którą zadeklarowali w ankietach wynika głównie z własnych wyobrażeń i jest błędna.

- Należy zadbać o podjęcie działań profilaktyczno-edukacyjnych opartych na wykładach i wykorzystaniu ulotek oraz broszur, które będą skierowane do wszystkich mężczyzn a szczególnie młodych dorosłych.

- Informacje o raku jądra ze szkoły czerpała przede wszystkim grupa wiekowa 20-34 lat. Media stanowią główne źródło informacji wśród każdej z grup wiekowych, natomiast proporcjonalnie (w odniesieniu do ilości przebadanych z tej grupy wiekowej), rodzina stanowi główne źródło informacji wśród pacjentów starszych. Dlatego, aby trafić do jak najszerszej grupy mężczyzn należy skupić się przede wszystkim na profilaktyce raka jądra w mediach.

Literatura:

1. Siegel RL, Miller KD, Jemal A., *Cancerstatistics 2018*, CA Cancer J Clin. 2018; 68 (1): 7. Epub 2018 sty 4.
2. Bosl GJ, Motzer RJ, Testiculargerm-cellcancer, Engl J Med., 337(4), (1997), 242.
3. Gabrilove JL, Nicolis GL, Mitty HA, Sohval AR, Feminizinginterstitialcell tumor of the testis: personalobservations and a review of the literature, Cancer, 35(4), (1975), 1184.
4. Tseng A Jr, Horning SJ, Freiha FS, Resser KJ, Hannigan JF Jr, Torti FM, Gynecomastia in testicularcancerpatients. Prognostic and therapeuticimplications, Cancer, 56(10),(1985), 2534.
5. Schultz-Lampel D, Bogaert G, *ThüroffJW, MRI for evaluation of scrotalpathology*, Schlegel E., Cramer B., Urol Res., 19(5),(1991), 289.
6. Kuzgunbay, Baris, et al., *Public awareness of testicularcancer and self-examination in Turkey: A multicenterstudy of Turkish Urooncology Society, Urologic Oncology: Seminars and OriginalInvestigations*, 31, (2013).
7. Roy, Rachel K., Karen C., *Attitudetowardtesticularcancer and self-examinationamongnorthernIrishmales, American journal of men'shealth*, 11.2, (2017), 253-261.
8. Baran M., Walewska E., Binko K., Ścisło L., Szczepanik A.M., Czupryna A., *Wiedza młodych mężczyzn o raku jądra*, Problemy Pielęgniarstwa, 22(1), (2014), 1-5.
9. PirógM., et al., *The awareness of testicular cancer among Young males in the Lubelskie Region/Świadomość nowotworu jądra wśród młodych mężczyzn na Lubelszczyźnie*, Pielęgniarstwo XXI wieku/Nursing in the 21st Century, 15.2, (2016), 18-25.
10. Evans EC., Steptoe A., Wardle J., *Testicularselfexamination; change of rates in practice in Europeanuniversitystudents, from 13 countries, over a 10-year period*, The Journal of Men'sHealth&Gender, 3, (2006), 368-337.

Świadomość mężczyźni na temat raka jądra w zależności od wieku i miejsca zamieszkania

Streszczenie

Zachorowalność na raka jądra w Polsce w ostatnich dekadach zdecydowanie wzrosła. Mimo to pozostaje on nadal jednym z rzadziej występujących nowotworów złośliwych wśród mężczyzn (1,6% wszystkich zachorowań). Chorują najczęściej młodzi dorośli (20-44), jednak ryzyko zachorowania wzrasta gwałtownie już po 15 roku życia. Podstawowym środkiem prewencyjnym jest regularne samobadanie. Jego rola jest niezwykle ważna, ponieważ wczesne wykrycie daje szansę całkowitego wyleczenia.

Celem pracy było sprawdzenie poziomu wiedzy mężczyzn na temat raka jądra w zależności od ich wieku i miejsca zamieszkania. Pozyskane dane mogą stanowić źródło informacji niezbędnych do wybrania odpowiednich strategii zwiększania u mężczyzn świadomości tej choroby.

Do zebrania informacji użyto sondażu diagnostycznego, a jako narzędzie wybrano autorską ankietę badawczą. Przebadano 281 mężczyzn od 15 do 64 roku życia, w tym mieszkańców Stalowej Woli, Rzeszowa, Lublina, Białegostoku, Warszawy, Poznania oraz Wrocławia.

Zdecydowana większość ankietowanych słyszała o raku jądra (95%), a główne źródło informacji stanowiły dla nich media i w mniejszym stopniu szkoła (29%). Ponad połowa mężczyzn zadeklarowała, że wie na czym polega samobadanie jąder (55%), w tym najwięcej w wieku 20-34, pochodzących z miast powyżej 100 000 mieszkańców. Jednocześnie, aż 62% z nich przyznaje się, że nie bada się regularnie, a większość tych, którzy pamiętają o samobadaniu jąder, wykonuje to raz w miesiącu. Dodatkowo 94% nigdy nie brało udziału w akcjach profilaktycznych związanych z rakiem jądra, ale wyraża taką chęć. Do preferowanych przez ankietowanych form edukacji należą ulotki i broszury oraz wykłady. Ponad 80% nigdy nie korzystało z badania urologicznego, a Ci którzy skorzystali to mężczyźni po 35 roku życia.

Świadomość mężczyzn dotycząca raka jądra jest na wysokim poziomie, jednak ich wiedza o samobadaniu jest niezadowalająca. Wydaje się, że większość ankietowanych, którzy zadeklarowali znajomość procedury samobadania jąder, tak naprawdę nie wie na czym ona polega. Wynika to z tego, iż po otrzymaniu ulotek informacyjnych badani stwierdzali, że wiedza, którą zadeklarowali w ankietach wynika głównie z własnych wyobrażeń i jest błędna. Dlatego należy zadbać o podjęcie działań profilaktyczno-edukacyjnych opartych na wykładach i wykorzystaniu ulotek oraz broszur, które będą skierowane do wszystkich mężczyzn, a przede wszystkim młodych dorosłych.

Słowa kluczowe: rak jądra, samobadanie jąder

Men's awareness of testicular cancer depending on the age and place of residence

Abstract

The incidence of testicular cancer in Poland has increased significantly in recent decades. Nevertheless, it remains one of the less frequent malignancies among men (1.6% of all cases). Mostly young adults get sick (20-44), however, the risk of illness increases rapidly after the age of 15. The basic preventive measure is regular self-examination. Its role is extremely important because early detection gives a chance of full recovery.

The purpose of this study was to examine the level of knowledge of men of about testicular cancer depending on their age and place of residence. The data obtained may be a source of information necessary to select appropriate strategies to increase the awareness of this disease in men.

A diagnostic survey was used to collect information, and a proprietary survey was chosen as the tool. 281 men from 15 to 64 years were examined, including the residents of Stalowa Wola, Rzeszów, Lublin, Białystok, Warsaw, Poznań and Wrocław.

The vast majority of the respondents heard about testicular cancer (95%), and the main source of information was the media and, to a lesser extent, the school (29%). More than half of the men declared that they know how to self-examine themselves (55%), including the most in the 20-34 age group, coming from cities with more than 100,000 inhabitants. At the same time, as many as 62% of them admit that they don't practice this habit regularly, and the majority of those who remember about self-testing of the testicles do it once a month. In addition, 94% never participated in preventive actions related to testicular cancer, but they expressed their willingness to do so. Education, leaflets and brochures as well as lectures are the preferred forms of education. Over 80% have never used a visit to a urologist, and those who were on an urological visit are men over 35 years old.

Men's awareness of testicular cancer is high, but their knowledge of self-examination is unsatisfactory. It seems that the majority of respondents who declared their knowledge of the procedure of testicular examination do not really know what it is. This is due to the fact that after receiving information leaflets, the respondents stated that the knowledge they declared in the questionnaire results mainly from their own ideas and is incorrect. Therefore, care should be taken to undertake preventive and educational activities based on lectures and the use of leaflets and brochures that will be addressed to all men, and above all, to young adults.

Keywords: testicular cancer, testicular self-examination

Diagnostyka i leczenie raka piersi u kobiet w ciąży oraz ryzyko związane z narażeniem płodu

1. Wprowadzenie

Jedną z najczęstszych przyczyn zgonów kobiet w wieku rozrodczym są nowotwory złośliwe. Należy do nich rak piersi. Według Krajowego Rejestru Nowotworów w 2015 r. na raka piersi zachorowało 18106 kobiet [1]. Pojawia się on u jednej na 3000 ciężarnych, ale procent zachorowań cały czas wzrasta, ze względu na późną decyzję o pierwszym dziecku [2]. Diagnostyka i leczenie raka piersi u ciężarnych często są utrudnione oraz opóźnione, ze względu na pokrywanie się objawów ciąży oraz dolegliwości spowodowanych nowotworem [3]. W większości metod wykorzystuje się promieniowanie, które może mieć poważne konsekwencje biologiczne dla płodu, z uwagi na jego wysoką promieniowrażliwość. Ważna jest zatem ochrona radiologiczna kobiety w ciąży.

2. Cel pracy, materiał i metody

Celem niniejszej pracy jest analiza problematyki raka piersi u kobiet w ciąży, omówienie metod diagnostycznych oraz wytycznych związanych z leczeniem tego nowotworu u ciężarnych.

Metodę badawczą stanowi przegląd dotychczasowej, najnowszej literatury związanej z tematem pracy. Do wyszukiwania piśmiennictwa posłużono się wyszukiwarkami Pubmed.

3. Rak piersi

Rak piersi należy do nowotworów rozwijających się miejscowo. Na całym świecie rozpoznaje się go u 1,5 miliona kobiet rocznie, a około 400 tysięcy z nich umiera [4]. Jednak dzięki skuteczniejszym metodom leczenia, wskaźnik przeżyć 5-letnich w Polsce wynosi 75% [5].

¹ magdajancyk7@gmail.com, Studenckie Koło Naukowe przy Zakładzie Psychologii Stosowanej Uniwersytetu Medycznego w Lublinie, <http://imul.umlub.edu.pl/pl/node/477?fbclid=IwAR26GCCV-G1w4C8cWCMXA81BMCg17U5E4NsO8AOuwmOng3c6x130MPdEJbjg>.

² ilona.samek@op.pl, Studenckie Koło Naukowe przy Zakładzie Psychologii Stosowanej Uniwersytetu Medycznego w Lublinie, <http://imul.umlub.edu.pl/pl/node/477?fbclid=IwAR26GCCV-G1w4C8cWCMXA81BMCg17U5E4NsO8AOuwmOng3c6x130MPdEJbjg>.

³ katarzynasidor@umlub.pl, Zakład Psychologii Stosowanej Uniwersytetu Medycznego w Lublinie, <https://www.umlub.pl/uczelnia/struktura-organizacyjna/szczegoly,420.html?fbclid=IwAR15rFXJ7ijl-W15ipWVG8efpTBkdpebNJTIGKuAz7g98eBNhpTqKJF5Hjkc>.

⁴ joanna.milanowska@umlub.pl, Zakład Psychologii Stosowanej Uniwersytetu Medycznego w Lublinie, <https://www.umlub.pl/uczelnia/struktura-organizacyjna/szczegoly,420.html?fbclid=IwAR15rFXJ7ijl-W15ipWVG8efpTBkdpebNJTIGKuAz7g98eBNhpTqKJF5Hjkc>.

3.1. Nowotwory

Organizm człowieka składa się z miliardów komórek, które pełnią różne funkcje. Ich rolę wyznacza materiał genetyczny zgromadzony w jądrze komórkowym. Odpowiada on za wytwarzanie białek, takich jak enzymy i czynniki wzrostowe. Dzięki temu komórki mogą rosnąć, dzielić się oraz umierać. Potrafią one także, w razie wykrycia nieprawidłowości, naprawić uszkodzenia lub dokonać procesu apoptozy, czyli zaprogramowanej śmierci. Czasem jednak pod wpływem mutacji w genach, które kodują białka pełniące istotną funkcję w cyklu komórkowym, komórki zaczynają dzielić się w sposób niekontrolowany. Wtedy ma miejsce początek wzrostu nowotworu. Geny takie nazywamy protoonkogenami i antyonkogenami (znanymi także jako geny supresorowe) [6].

Przyczyny powstawania nowotworów nie są do końca poznane. Komórki nowotworów powstają ze zdrowych komórek organizmu, które są zdolne do rozmnażania. Pomimo znajomości wielu czynników ryzyka nie wiadomo dokładnie, dlaczego zachodzą w nich takie procesy [7].

3.1.1. Różnica między nowotworem a rakiem

Nowotwory dzielą się na różne typy. Wyróżniamy dwa rodzaje: łagodne i złośliwe. Te pierwsze występują znacznie częściej niż złośliwe. Nowotwory łagodne cechują się bardzo dużym stopniem zróżnicowania.

Niezwykle istotny jest podział nowotworów na typ nabłonkowy i nienabłonkowy, w zależności od tego, z jakiej tkanki wywodzi się nowotwór. Złośliwy nowotwór nabłonkowy nazywany jest rakiem [8].

3.1.2. Nowotwory złośliwe

Wśród chorób nowotworowych najgroźniejsza grupa chorób to nowotwory złośliwe. Zwykle charakteryzuje je wzrost naczyń w ich obrębie, szybkie tempo rozwoju oraz brak torebki oddzielającej je od innych organów. Mogą one naciekać na sąsiadujące struktury i dawać przerzuty do innych narządów. Komórki w ich obrębie szybko się dzielą oraz nie spełniają swojej funkcji [9]. Rak piersi jest jednym z najczęściej występujących nowotworów złośliwych.

3.2. Anatomia sutka

Pierś zbudowana jest z kilku rodzajów tkanek. Są to: tkanka gruczołowa, tkanka tłuszczowa, przewody mleczne, naczynia krwionośne oraz limfatyczne, a także nerwy. Tkanka gruczołowa tworzy płyty, pomiędzy którymi występuje tkanka łączna. Na powierzchni przedniej znajduje się brodawka sutkowa otoczona otoczką brodawki. Powierzchnia tylna przylega do powięzi mięśnia piersiowego większego [10].

Wygląd zewnętrzny piersi nadaje tkanka tłuszczowa i gruczołowa. U młodych kobiet, w wieku rozrodczym, zwykle przeważa tkanka gruczołowa. Ma to duże znaczenie w badaniach obrazowych, gdyż w USG jest ona zdecydowanie lepiej widoczna [11].

3.3. Rak piersi u kobiet w ciąży

W literaturze rak piersi w przebiegu ciąży definiowany jest jako nowotwór występujący podczas ciąży lub do roku po porodzie. Najczęściej ma on postać bezbolesnej masy lub zagęszczenia w piersi. Może towarzyszyć mu wydzielina z brodawki sutkowej [12]. Około 3% wszystkich raków piersi współwystępuje z ciążą [13].

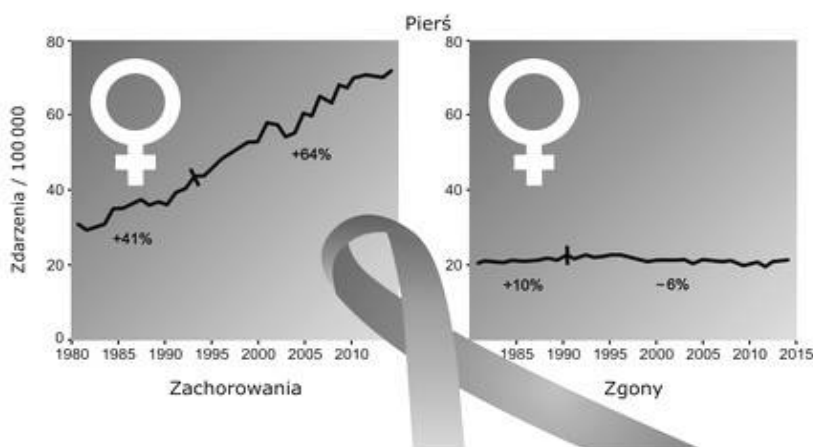
3.3.1. Epidemiologia

Zachorowań na nowotwory złośliwe w Polsce jest coraz więcej. W 2011 roku liczba ta wzrosła do 144,3 tys. przypadków. Na każde 100 tys. osób rocznie przypada 375 zachorowań z powodu nowotworów złośliwych [14].

Według Krajowego Rejestru Nowotworów rak piersi stanowi 10,9% wszystkich nowo zdiagnozowanych nowotworów w latach 2001-2011. Jest on drugą, po nowotworze płuc, chorobą onkologiczną najczęściej rozpoznawaną w tym okresie u Polaków (kobiet i mężczyzn). Z danych KRN wynika, że w 2015 r. na raka piersi zachorowało 18106 kobiet. Nowotwory złośliwe piersi stanowią 22% ogółu nowotworów złośliwych występujących u kobiet (dane z roku 2011) [4]. Zapadalność na ten nowotwór jest zależna od wieku. Zachorowalność u kobiet w wieku przedmenopauzalnym, czyli od 20. do 49. r.ż. wzrosła w ciągu ostatnich trzech dekad około 1,7 razy. Przed 30. rokiem życia stanowi on około 0,65% wszystkich przypadków. Kobiety chore przed 35. rokiem życia stanowią 2,4%, a te przed 40. r.ż. – 6,6% [14].

Do wczesnego wykrywania raka piersi wśród kobiet przyczynia się prowadzenie akcji profilaktycznych oraz popularyzowanie wiedzy na temat samobadania piersi. Dzięki profilaktyce stopniowo zmniejsza się liczba zgonów ze względu na wczesną wykrywalność choroby [15].

Rysunek 1. Przedstawienie zachorowań i zgonów z powodu raka piersi na przestrzeni lat [15]



Choroby nowotworowe w przypadku kobiet w ciąży występują około raz na 1000 ciąż. Częstość ich występowania jest podobna jak u niebędących w ciąży, w przypadku porównania pacjentki w podobnym wieku.

Rak piersi pojawia się u jednej na 3000 ciężarnych. Ryzyko jego wystąpienia wzrasta, kiedy ciąża zostaje przesunięta na późniejsze lata życia, co jest związane z coraz bardziej zaawansowanym wiekiem matek. Z tego powodu współistnienie tej choroby z ciążą zdarza się coraz częściej. Wpływ ciąży na przebieg choroby nowotworowej nie jest jednoznacznie określony. Jednak niektóre badania wskazują na możliwość wpływu zjawisk immunosupresji i hiperdynamii krążenia występujących podczas ciąży, które mogą sprzyjać wzrostowi nowotworu [13].

3.3.2. Etiologia

Etiologia raka sutka nie jest do końca poznana pomimo zidentyfikowania wielu czynników ryzyka zachorowania. Niestety nowotwór ten może być wywołany przez kilka lub nawet kilkanaście czynników kancerogennych.

U większości chorych przyczyny choroby nie udaje się ustalić ze względu na długi okres jej rozwoju oraz bezbolesny i bezobjawowy rozwój w pierwszych stadiach.

Najważniejsze z czynników ryzyka zachorowania na raka piersi to płeć żeńska i obciążenia genetyczne, gdyż około 10% nowotworów piersi ma charakter dziedziczny. Ryzyko wystąpienia wzrasta wraz z liczbą krewnych pierwszego stopnia, cierpiących na tę chorobę. Prawdopodobieństwo zachorowania związane jest również z mutacjami genów *BRCA1* i *BRCA2*, gdyż w takim przypadku szansa pojawienia się jego w przyszłości sięga około 80%. Pozostałe geny, w których zmiany mogą przyczynić się do zwiększenia niebezpieczeństwa zachorowania na raka piersi to: *ATP*, *BRIP1*, *TP3*, *CHEK* i *PTEN* [14].

Wiek także jest kryterium determinującym chorobę. Średnia wieku ciężarnych kobiet na nią cierpiących wynosi 33 lata, natomiast kobiet nieciążarnych to około 60 lat.

Innym czynnikiem przyczyniającym się do powstania jest wczesne rozpoczęcie miesiączkowania (przed 12. rokiem życia). Dotyczy to również kobiet, które nie były w ciąży lub ich pierwsza ciąża miała miejsce po 35. roku życia [13].

Długotrwałe przyjmowanie leków antykoncepcyjnych oraz hormonalna terapia zastępcza także mają wpływ na występowanie raka piersi.

Wzrost ryzyka mogą powodować też zmiany łagodne w piersiach oraz inne nowotwory w przeszłości.

Do wytworzenia raka sutka przyczynia się także styl życia. Czynnikiem rozwoju jest nieodpowiednia dieta z dużą zawartością tłuszczów nasyconych i alkoholu. Ma na to wpływ również otyłość, która zakłóca jego wykrycie. Należy zatem spożywać ubogotłuszczowe produkty mleczne i te zawierające wapń [11].

Jeżeli jednak rak sutka zostanie odpowiednio wcześniej wykryty, istnieje duża szansa na całkowite wyleczenie. Nawet w zaawansowanym stadium choroby często udaje się przedłużyć choremu życie, poprawić jego jakość i zmniejszyć ból.

Dzięki poszerzeniu wiedzy na temat wpływu czynników dziedzicznych, cech nowotworu i jego mutacji genowych na przebieg choroby, możliwe jest coraz lepsze dobranie właściwej terapii.

3.3.3. Objawy raka piersi u kobiety w ciąży

Objawy raka piersi u kobiety w ciąży mają dwoistą zależność. Na ich rodzaj ma wpływ zarówno stopień rozwoju nowotworu, jak i trymestr ciąży. Jednak, według niektórych badań, u ciężarnych zwykle występują większe nowotwory, dodatkowo węzły chłonne, przerzuty oraz inwazja naczyniowa. Może oddziaływać na to wyższe stężenie hormonów, które współistnieją z ciążą.

Główną oznaką raka piersi jest guzek lub zgrubienie, które w dotyku różni się od reszty tkanek i jest nieobecne w drugiej piersi. Symptodem, na który należy zwracać uwagę jest asymetria w wyglądzie piersi. Rozwój guza może bowiem powodować zmianę kształtu, powiększenie się lub obrzęk całego sutka. W wyglądzie piersi zwykle pojawia się większa ilość żył. Czasami występuje także wydzielina z sutka. W przypadku większego nowotworu może być widoczne wgłębienie na piersi, wciągnięcie skóry lub zmiana jej grubości. Zdarza się, że skóra w tym obszarze jest zaczerwieniona. Mogą mieć miejsce również duszności, nudności i wymioty.

Znaczna część z tych objawów występuje także podczas ciąży, co utrudnia diagnostykę raka piersi u kobiet w tym stanie.

U części pacjentek chorych na raka piersi stwierdza się powiększenie pachowych węzłów chłonnych po stronie guza. W stadium rozsianym mogą występować przerzuty [14].

3.3.4. Przerzuty

Przerzut jest to występowanie nowego ogniska nowotworowego, bez ciągłości ze zmianą pierwotną. Do powstania przerzutu dochodzi w wyniku rozluźnienia i utraty połączeń między sąsiadującymi komórkami pierwotnego guza, ich oderwania od masy guza, przenikania do naczyń krwionośnych oraz rozsiewania do odległych organów [9].

Kiedy istnieje prawdopodobieństwo rozprzestrzenienia się choroby, należy poddać ocenie narządy, do których ryzyko przerzutów jest największe. Takimi organami są np. płuca, kości oraz wątroba. Powinno się w tym celu przeprowadzić badania obrazowe i biochemiczne. W badaniach biochemicznych trzeba mieć na uwadze, że ciężarne mogą mieć podwyższony poziom fosfatazy alkalicznej. Zaleca się również badanie RTG klatki piersiowej (z osłoną ołowianą na płód) w celu zobrazowania płuc. Natomiast w przypadku podejrzenia przerzutów do układu kostnego wykonuje się scyntyografię z wprowadzeniem cewnika do pęcherza moczowego. W razie braku apetytu lub bólu brzucha możliwe są przerzuty do wątroby [16].

4. Diagnostyka raka piersi u kobiet w ciąży

W przypadku raka piersi u kobiet ciężarnych rozpoznanie może być utrudnione. Wpływa na to wiele czynników. Podczas ciąży zachodzą różne zmiany w budowie piersi. Pod wpływem hormonów zwiększa się ich objętość i gęstość. Wzrost tkanki gruczołowej i tłuszczowej sprawia, że piersi ciężarnej są trudniejsze do oceny pod kątem ewentualnych zmian. Dlatego niezwykle ważne jest posiadanie punktu odniesienia w postaci badania sprzed ciąży np. USG, mammografii. Często objawy pochodzące od nowotworu mylone są z oznakami adaptacji organizmu do ciąży. Podczas ciąży o przebiegu prawidłowym obserwuje się ponadto istotny wzrost stężeń niektórych substancji

uznawanych za markery nowotworowe, takich jak Ca125, alfa-feto-proteina, hCG, co zmniejsza możliwości diagnostyczne pod tym kątem.

Niestety rozpoznanie patologicznych zmian w piersi może być opóźnione przez problemy diagnostyczne. W literaturze najczęściej podawane są jeden do dwóch miesięcy odroczenia rozpoznania. W przypadku jednomiesięcznego opóźnienia w leczeniu pierwotnego guza piersi ryzyko przerzutów do węzłów chłonnych pachowych wynosi 0,9%, natomiast kiedy sięga ono 6 miesięcy ryzyko to wzrasta aż do 5,1%.

Wynika z tego, że po stwierdzeniu ciąży, niezbędna jest diagnostyka w kierunku możliwych zmian w piersiach przez osobę opiekującą się ciążą [12].

4.1. Wstęp do diagnostyki

W przypadku podejrzenia choroby nowotworowej niezbędny jest odpowiednio dobrany proces diagnostyczny. Jednak każde postępowanie diagnostyczne musi mieć stały schemat i zaczyna się od wywiadu i badania klinicznego. Następnie wykonywana jest diagnostyka obrazowa oraz badania biochemiczne. Kolejnym krokiem jest pobranie materiału oraz badanie histopatologiczne, pozwalające stwierdzić rozpoznanie zmiany [17].

Wśród metod służących do diagnozy raka piersi, większość wykorzystuje promieniowanie jonizujące. Może mieć ono poważne konsekwencje biologiczne dla płodu, z uwagi na wysoką promieniowrażliwość jego szybko dzielących się komórek. Niezwykle ważna jest zatem ochrona radiologiczna kobiety w ciąży.

Należy zadecydować wspólnie z lekarzami onkologiem i ginekologiem, co jest korzystniejsze: wcześniejszy poród i dalsze leczenie po porodzie czy leczenie podczas kontynuacji ciąży [18]. Czynniki brane pod uwagę to m.in. obecny stan choroby i trymestr ciąży. Podczas diagnostyki i leczenia raka piersi u ciężarnych za pomocą promieniowania jonizującego, stosuje się metody ochrony radiologicznej, uwzględnia się najkorzystniejszy okres rozwojowy płodu oraz wyliczenie ewentualnie pochłoniętej dawki promieniowania [3].

Ochronę radiologiczną u kobiet w ciąży reguluje Obwieszczenie Ministra Zdrowia z 3 kwietnia 2017 r. w sprawie ogłoszenia jednolitego tekstu rozporządzenia Ministra Zdrowia w sprawie warunków bezpiecznego stosowania promieniowania jonizującego dla wszystkich rodzajów ekspozycji medycznej [19].

W ochronie radiologicznej wszystkich ludzi, w tym kobiet w ciąży, optymalizacja narażenia na promieniowanie jonizujące opiera się na tzw. zasadzie ALARA, to znaczy stosuje się tak małe jego dawki, jak jest to realnie możliwe. Ze względu na to promieniowanie jonizujące jest używane tylko w sytuacjach, kiedy korzyści będą większe niż możliwe szkody dla stanu zdrowia płodu [20].

4.2. Badanie palpacyjne

Według zespołu ekspertów Polskiego Towarzystwa Chirurgii Onkologicznej, Polskiego Towarzystwa Onkologicznego oraz Polskiego Towarzystwa Ginekologów i Położników każda kobieta, która zaszła w ciążę powinna przejść badanie piersi [21]. Wzrost stężenia hormonów powoduje zwiększenie objętości piersi. Badanie palpacyjne staje się przez to trudniejsze wraz z kolejnymi trymestrami ciąży. W razie wykrycia guzka niezbędne jest skierowanie na dalszą diagnostykę [3].

4.3. Mammografia

Wszystkie badania, które są zagrożeniem dla dziecka oraz mogą zostać odłożone, powinny zostać przesunięte na okres po rozwiązaniu ciąży. Jeżeli konieczna jest mammografia, wykonuje się ją z osłoną brzucha – obniża to dawkę poniżej 0,01 Gy, więc niebezpieczeństwo dla płodu jest zminimalizowane.

Mammografia podczas ciąży może uwidocznic m.in. zwapnienia, asymetryczną gęstość oraz zgrubienie skóry i beleczy, które są pomocne w rozpoznaniu raka piersi. Mimo wszystko jest to metoda diagnostyczna, której wynik jest trudny do zinterpretowania, gdyż średnia masa piersi zwiększa się w ciąży dwa razy, od 200 g do 400 g [3].

4.4. USG

Według zespołu ekspertów Polskiego Towarzystwa Chirurgii Onkologicznej, Polskiego Towarzystwa Onkologicznego oraz Polskiego Towarzystwa Ginekologów i Położników każda kobieta w ciąży, po 35. r.ż. powinna mieć wykonane badanie USG piersi w I lub II trymestrze. W przypadku kobiet poniżej 35. r.ż. należy je rozważyć [21].

Przeprowadza się regularne badania USG, gdyż jest to prosta i czuła (100% wykrywalność) metoda do wstępnej oceny występowania raka piersi u kobiet w ciąży. Najczęściej za jej pomocą można wykryć zmianę w postaci nieregularnej masy ze wzmocnieniem akustycznym znajdującym się z tyłu. Jest ona również przydatna w diagnozowaniu przerzutów w pachach oraz w ocenie odpowiedzi pacjentek na leczenie systemowe. Badanie USG należy również wykonać przed każdym cyklem chemioterapii, aby ocenić wzrost płodu oraz to jak leczenie wpływa na niego. Ze względu na brak promieniowania jonizującego USG jest preferowaną metodą obrazowania [3].

4.5. Biopsja

Standardowym badaniem służącym do diagnostyki raka piersi jest biopsja, której czułość wynosi 90%.

Wykonuje się biopsję gruboigłową lub rdzeniową pod kontrolą USG. Na jej przeprowadzenie nie wpływa wiek ciąży. Jest to bezpieczna metoda diagnostyczna, wykonywana przy znieczuleniu miejscowym [22].

Nie stosuje się natomiast biopsji cienkoigłowej, gdyż u kobiet ciężarnych istnieje możliwość fałszywie ujemnego wyniku [16].

4.6. Radiografia klatki piersiowej

Radiografię klatki piersiowej u ciężarnej wykonuje się przy odpowiedniej ochronie. Jest ona uważana za bezpieczną podczas ciąży, ponieważ dawka promieniowania, którą otrzymuje płód jest mniejsza niż szkodliwy próg. Jednak jej stosowanie jest zalecane tylko wtedy, gdy jest to wyłącznie wskazane [3].

4.7. Rezonans magnetyczny

MR jest procedurą z wyboru ze względu na brak promieniowania jonizującego. Metoda ta pozwala na wykrycie ewentualnych przerzutów raka piersi do kości. Jej

stosowanie wiąże się jednak z ryzykiem dla płodu z powodu silnego pola elektromagnetycznego i ogrzewania. W MR u ciężarnych nie używa się gadolinu – środka kontrastowego. Może on bowiem przenikać przez łożysko, a jego wpływ na płód jest nieznan [23]. Dlatego badanie należy przeprowadzać bez kontrastu lub za pomocą nowych środków kontrastowych, którymi są pochodne kwasu gadobenowego lub gadoterykowego [16].

4.8. Tomografia komputerowa

W diagnostyce raka piersi u ciężarnych unika się badania TK ze względu na wysoką dawkę radiacyjną, która jest kilkakrotnie lub nawet kilkaset razy większa niż przy pojedynczym zdjęciu RTG [3].

4.9. Metoda oceny węzła wartowniczego

Ta bezpieczna metoda służy do oceny regionalnych węzłów chłonnych.

Jedynym zastrzeżeniem przy stosowaniu tej metody jest zakaz wykorzystywania w niej znaczników w postaci barwników: błękitu izosulfanu lub metylenowego. Stwierdzono, że błękit izosulfanu może wywoływać reakcje alergiczne, które są niebezpieczne dla przebiegu ciąży. W przypadku błękitu metylenowego potwierdzono natomiast powodowanie przez niego wad przewodzenia pokarmowego u płodu.

Dlatego wskazane jest użycie jako znacznika technetu, pierwiastka, który skupia się w węzłach chłonnych i ma bardzo krótki okres połowicznego rozpadu, co minimalizuje ryzyko napromieniowania pozostałych tkanek. Z tego względu użycie technetu nie stanowi istotnego ryzyka dla płodu.

Ważne jest również, aby ciężarna nie miała styczności z osobami, które są źródłem promieniowania [16].

5. Leczenie raka piersi u kobiet w ciąży

Procedury leczenia są możliwie wypośrodkowane, aby uwzględnić dobro matki i dziecka.

5.1. Zabiegi operacyjne

Zabiegi operacyjne dokonuje się w każdym okresie ciąży, ponieważ większość środków stosowanych w anestezjologii jest bezpieczna dla płodu.

Rodzaj techniki operacyjnej wybiera się w zależności od trymestru ciąży. W I trymestrze zaleca się operację z mastektomią, a w II i III trymestrze możliwa jest operacja oszczędzająca pierś, tj. wycięcie zmiany nowotworowej z marginesem zdrowej tkanki. W przypadku zdiagnozowania wczesnego raka piersi w początkowym okresie ciąży, wykonuje się tylko mastektomię radykalną. Leczenie chirurgiczne oszczędzające pierś nie jest wskazane, ponieważ musi być połączone z radioterapią uzupełniającą, której nie stosuje się na tym etapie ciąży [12].

U kobiet z zaawansowaną chorobą wykonuje się zabieg chirurgiczny połączony z chemioterapią w późniejszym okresie ciąży lub po porodzie, ze względu na ryzyko dla płodu.

Ciężarna w czasie trwania zabiegu powinna leżeć na lewym boku w pozycji pochylonej. Podczas przeprowadzania procedury monitorowana jest czynność skurczowa macicy i czynność serca płodu [23].

5.2. Chemioterapia

Leczenie systemowe jest obowiązkowym etapem terapii raka piersi.

Ryzyko wystąpienia wad rozwojowych u płodu z powodu stosowanych leków wynika z rodzaju leku, dawki, czasu i częstotliwości jego podawania. Podczas ciąży mają miejsce przemiany fizjologiczne, które oddziałują na dystrybucję produktów farmaceutycznych. Jednak nie zaleca się zupełnie innego dawkowania leków u ciężarnych w porównaniu do kobiet niebędących w ciąży.

W raku piersi, w leczeniu uzupełniającym poza ciążą, jak również w okresie ciąży stosuje się antracykliny. Leki te są podawane w schematach dwu – lub trójlekowych, takich jak: AC (doksorubicyna, cyklofosfamid), FAC (5-fluorouracyl, doksorubicyna, cyklofosfamid) i FEC (5-fluorouracyl, 4-epirubicyna, cyklofosfamid). Minimalne ryzyko dla płodu stwarza także zastosowanie winorelbiny. Nie podaje się natomiast metotreksatu, ponieważ wywołuje on obumarcie płodu oraz zespół wad wrodzonych, do którego należą m.in. mikrognatyzm, szeroka podstawa nosa, zdeformowanie małżowin usznych i kończyn oraz dysfunkcję układu nerwowego.

Dawka leku jest dobierana w zależności od wzrostu i wagi kobiety.

Chemioterapii nie dokonuje się w I trymestrze ciąży (przed 14. tygodniem życia płodowego) [24], ponieważ istnieje wysokie ryzyko skutkowego wystąpienia wad rozwojowych u płodu czy poronienia, wynoszące 19%, natomiast w II i III trymestrze ryzyko to sięga zaledwie 1,3%. Jednak chemioterapia powinna zostać zakończona przed 35. tygodniem ciąży z powodu gromadzenia się czynników szkodliwych w organizmie noworodka oraz istnienia prawdopodobieństwa przedwczesnego porodu [25].

5.3. Radioterapia

Ze względu na dużą dawkę promieniowania jonizującego radioterapia jest często pomijana w leczeniu raka piersi u ciężarnych. Przy tak dużych dawkach istnieje bowiem bardzo duże ryzyko uszkodzenia szybko dzielących się komórek płodu. Może to spowodować rozwój choroby nowotworowej oraz wystąpienie licznych wad rozwojowych u dziecka. Ewentualnie, radioterapię można przeprowadzać w II i III trymestrze jako terapię uzupełniającą po leczeniu chirurgicznym oszczędzającym pierś [12]. Należy zachować przy tym szczególne środki ostrożności, gdyż istnieje wysokie ryzyko wystąpienia nowotworu u dziecka wywołanego przez promieniowanie [26].

5.4. Hormonoterapia

Terapia hormonalna nie jest przeprowadzana w okresie trwania ciąży [27]. Zastosowanie m.in. tamoksyfenu, leku należącego do selektywnych modulatorów receptora estrogenowego, przyczynia się do występowania licznych wad wrodzonych u płodu, takich jak Zespół Goldenhara, który charakteryzuje się jednostronną hipoplazją struktur twarzoczaszki [28].

5.5. Leczenie wspomagające

U kobiet cierpiących na raka piersi, zarówno ciężarnych, jak i niebędących w tym stanie, przeprowadza się w zbliżony sposób leczenie wspomagające podczas chemioterapii. Jednak u ciężarnych stosowanie leków wspomagających ogranicza się do minimalnej dawki. W przypadku ciężarnych wymioty spowodowane chemioterapią mają miejsce stosunkowo rzadko. Jeżeli dane objawy wystąpią, podaje się np. ondansetron. Nie zaleca się z kolei bisfosfonianów, gdyż wywołują one hipokalcemię. Wówczas obniżony poziom wapnia we krwi wpływa niekorzystnie na kurczliwość macicy. Powoduje to wzrost szans pojawienia się wad szkieletu u płodu oraz zwiększa ryzyko poronienia [16].

6. Analiza wyników

Analiza najnowszej literatury na temat diagnostyki i leczenia raka piersi u kobiet ciężarnych wykazała, że do najbardziej zalecanych metod diagnostycznych w omawianym przypadku zaliczają się biopsja oraz USG. Natomiast jeżeli chodzi o leczenie raka piersi u ciężarnych dopuszczalną metodą terapeutyczną jest mastektomia oraz chemioterapia po II trymestrze ciąży.

6.1. Ryzyko narażenia płodu poprzez diagnostykę i leczenie raka piersi

Promieniowanie jonizujące jest szkodliwe dla płodu. Może ono powodować dwa rodzaje jego uszkodzeń: teratogenne i kancerogenne. Uszkodzenia teratogenne cechuje nieodpowiedni rozwój płodu w efekcie ekspozycji na promieniowanie w ciągu początkowych 12 tygodni ciąży. Natomiast uszkodzenia kancerogenne powodują rozwój nowotworów u narodzonych dzieci.

Niektóre źródła podają, że ryzyko kancerogenezy jest większe, kiedy napromieniowanie ma miejsce w pierwszym trymestrze ciąży [27].

7. Podsumowanie

Diagnostyka i leczenie raka piersi u kobiet w ciąży są obciążające, ale również niezbędne. Procedury te są jednak możliwie wypośredkowane, aby zmniejszyć narażenie płodu.

Najlepszymi narzędziami diagnostycznymi są biopsja i USG.

Mammografia ma ograniczoną wartość ze względu na zmiany morfologiczne piersi.

Chemioterapia stosowana po II lub III trymestrze ciąży okazuje się stosunkowo dobrą metodą leczenia.

W zależności od czasu diagnozy mastektomia jest sposobem leczenia z wyboru.

Rozwój medycyny spowodował zmniejszenie odsetka zgonów ciężarnych z powodu tego nowotworu. Poprzez nowoczesne metody leczenia kobiet ciężarnych oraz ochrony płodu, wady rozwojowe, jak i poronienia zdarzają się coraz rzadziej.

Jednak decyzja o poddaniu się diagnostyce i leczeniu zależy od matki.

Z naszych obserwacji wynika, że matka zwraca głównie uwagę na dobro dziecka, bo to ono jest dla niej najważniejsze.

Literatura:

1. Krajowy Rejestr Nowotworów, *Zachorowalność na nowotwory piersi w Polsce*, <http://onkologia.org.pl/>, 26.11.2018 r.
2. Wielgoś M., Krzakowski M., Czajkowski K., Giermek J., Jagiełło-Gruszczyńska A., Wojciechowska-Lampka E., Nowakowska D., Nowecki Z., Piątek S., Rokita W., Rubach M., Sienko J., Skrzypczyk-Ostaszewicz A., Stec R., Teliga-Czajkowska J., Kopeć I., Tajer J., Panek G., *Standardy postępowania w przypadkach choroby nowotworowej u kobiety w ciąży, Część III. Rak piersi, rak tarczycy*, Ginekologia i Perinatologia Praktyczna 2017 tom 2, nr 2, Via Medica 2017, 72-84.
3. Sajid D., Shomaila A., Humariya H., *Breast cancer during pregnancy*, Cureus 2018 r., 29-41.
4. Krajowy Rejestr Nowotworów, *Piersi u kobiet*, <http://onkologia.org.pl/rak-piersi-kobiet/>, 26.11.2018 r.
5. Meder J., *Podstawy onkologii klinicznej*, Centrum Medyczne Kształcenia Podyplomowego, Warszawa 2011 r., https://eu.cmkp.edu.pl/css_bart/dok_eu/Podstawy%20onkologii%20klinicznej.pdf, 26.11.2018 r.
6. Wysocka J., Wysocki W., *Nowotwór*, <https://www.mp.pl/pacjent/onkologia/informacje/61208,nowotwor>, 26.11.2018 r.
7. Krawczuk-Rybak M., *Co to jest nowotwór*, <http://fundacja.net/co-to-jest-nowotwor/>, 26.11.2018 r.
8. Wrotek K., *Profilaktyka antyrakowa*, Wydawnictwo HELION 2010 r.
9. Krajowy Rejestr Nowotworów, *Nowotwory – wprowadzenie*, <http://onkologia.org.pl/nowotwory-wprowadzenie/>, 27.11.2018 r.
10. Wójtowicz Z., *Podstawy anatomii człowieka*, Czelej, Warszawa 2009.
11. Murawa D., Dyzmann-Sroka A., Kycler W., Lamch K., Kubiak A., Jędrzejczak A., Trojanowski M., Szczepański Ł., *ABC Raka Piersi*, Wielkopolskie Centrum Onkologii, 2010 r., https://doc.rmfm.pl/rmf_fm/store/abc_raka_piersi_maly_rozmiar_pliku1304587438.pdf, 27.11.2018 r.
12. Madejczyk M., Murawa P., Bręborowicz G., *Rak piersi w przebiegu ciąży*, Perinatologia, Neonatologia i Ginekologia, tom 5, zeszyt 4, 2012 r., http://www.ptmp.com.pl/png/png5z4_2012/PNG54-07-Madejczyk.pdf, 27.11.2018 r.
13. Rubach M., Litwiniuk M., Mądry R., Wełnicka-Jaśkiewicz M., *Nowotwory u kobiet w ciąży*, Rubach M., Zalecenia postępowania diagnostyczno-terapeutycznego w nowotworach złośliwych, Tom 1, Via Medica, Gdańsk 2013 r.
14. Smaga A., Mikułowska M., Komorowska A., dr Falkiewicz B., *Rak piersi w Polsce – leżenie to inwestycja*, Sequence HC Partners, Warszawa, październik 2014 r.
15. Krajowy Rejestr Nowotworów, Rysunek 1, *Przedstawienie zachorowań i zgonów z powodu raka piersi na przestrzeni lat*, http://onkologia.org.pl/wp-content/themes/krn/images/main_page_rotator_7.png, 27.11.2018 r.
16. Skrzypczyk-Ostaszewicz A., Jagielska B., Śpiewankiewicz B., Osuch B., *Rak piersi współistniejący z ciążą*, Curr. Gynecol. Oncol., 2014 r. <http://yadda.icm.edu.pl/yadda/element/bwmeta1.element.psjd-26046584-f373-4e40-9df7-f4f4f8f60341>, 02.12.2018 r.
17. Krajowy Rejestr Nowotworów, *Diagnostyka*, <http://onkologia.org.pl/nowotwory-wprowadzenie/#m>, 02.12.2018 r.
18. Litton JK., Theriault RL., *Breast cancer and pregnancy: current concepts in diagnosis and treatment*, Oncologist 2010 r., 1238-1247.
19. *Obwieszczenie Ministra Zdrowia z 3 kwietnia 2017 r. w sprawie ogłoszenia jednolitego tekstu rozporządzenia Ministra Zdrowia w sprawie warunków bezpiecznego stosowania promieniowania jonizującego dla wszystkich rodzajów ekspozycji medycznej*, http://prawo.sejm.gov.pl/isap.nsf/download.xsp/WDU20170000884/O/D20170884.pdf?fbclid=IwAR1_6hOcqsr01r0HYoscXP-0C2VV2DkPzTj9m4CGw3Koy2S7HL6xhbbEOo0, 10.12.2018 r.
20. Centralny Instytut Ochrony Pracy, *Opisy zagrożeń zawodowych, Promieniowanie*

- jonizujące, https://m.ciop.pl/CIOPortalWAR/appmanager/ciop/pl?_nfpb=true&_pageLabel=P30001831335539182278&html_tresc_root_id=21379&html_tresc_id=21918&html_klucz=19558&html_klucz_spis=&fbclid=IwAR3hSD_rNmsJw6VbGLFkPl-jicgWXe8AeR9wN2uUm9aKy0-j8QTGoEmP0btQ, 10.12.2018 r.
21. Zespół ekspertów, *Stanowisko zespołu ekspertów Polskiego Towarzystwa Chirurgii Onkologicznej, Polskiego Towarzystwa Onkologicznego oraz Polskiego Towarzystwa Ginekologów i Położników odnośnie wykonywania badania USG piersi u ciężarnych*, Ginekologia i Perinatologia Praktyczna, tom 3 nr 3, 2018 r., 141-142.
22. Woo JC, Yu T, Hurd TC, *Breast cancer in pregnancy: a literature review*, Arch Surg 2003 r., 91-98.
23. Sowa M., Głowacka-Mrotek I., Wardęcka P., Winnicki A., *Rak piersi w ciąży – odmienności procesu diagnostyki i leczenia*, Journal of Education, Health and Sport, 2016 r., 586-596.
24. Amant F., Halaska M.J., Fumagalli M., Dahl Steffensen K., Lok C., Van Calsteren K., Han S.N., Mir O., Fruscio R., Uzan C., Maxwell C., Dekrem J., Strauven G., Mhallem Gziri M., Kesic V., Berveiller P., van den Heuvel F., Ottevanger P.B., Vergote I., Lishner M., Morice P., Nulman I., *Gynecologic cancers in pregnancy: guidelines of a second international consensus meeting*, Int J Gynecol Cancer 2014 r., 394-403.
25. Hahn K.M., Johnson P.H., Gordon N., Kuerer H., Middleton L., Ramirez M., Yang W., Perkins G., Hortobagyi G.N., Theriault R.L., *Treatment of pregnant breast cancer patients and outcomes of children exposed to chemotherapy in utero*, Cancer 2006 r., 1219-1226.
26. Kal HB, Struikmans H., *Radiotherapy during pregnancy: fact and fiction*, Lancet Oncol 2005 r., 328-333.
27. Żyromska A., Adamczak-Sobczak M., Szablewska S., *Diagnostyka i leczenie raka piersi u kobiet w ciąży*, Curr Gynecol Oncol 2017 r., 120-128.
28. Amant F., Loibl S., Neven P., Van Calsteren K., *Breast cancer in pregnancy*, Lancet 2012 r., 570-579.

Diagnostyka i leczenie raka piersi u kobiet w ciąży oraz ryzyko związane z narażeniem płodu

Streszczenie

Rak piersi jest jedną z najczęstszych przyczyn zgonów kobiet w wieku rozrodczym. Jest to jeden z najczęściej pojawiających się nowotworów wśród kobiet ciężarnych, gdyż rozpoznaje się go u jednej na 3000 ciąży. Diagnostyka i leczenie tej choroby nowotworowej niosą ze sobą ryzyko dla płodu. Dlatego niezwykle ważny jest wybór odpowiednich metod wykrywania oraz terapii, które zostały przedstawione w tej pracy, na podstawie dostępnych publikacji naukowych i literatury. Procedury te są możliwie wypośrodkowane uwzględniając dobro matki, jak i dziecka. Niezbędne są odpowiednie metody ochrony radiologicznej oraz wykorzystanie najkorzystniejszego okresu rozwojowego płodu. W diagnostyce najczęściej stosuje się ultrasonografię i biopsję, natomiast w leczeniu – mastektomię. Rozwój medycyny przyczynił się do zmniejszenia liczby zgonów ciężarnych z powodu raka piersi. Skutki kancerogenne i mutagenne są odnotowywane coraz rzadziej za sprawą nowoczesnych metod leczenia kobiet ciężarnych oraz ochrony płodu. Praca ta jest wstępem do kolejnego artykułu badawczego dotyczącego świadomości kobiet na temat raka piersi u ciężarnych.

Słowa kluczowe: rak piersi, ciąża, ryzyko, płód

Diagnosis and treatment of breast cancer in pregnant women and the risk associated with fetal exposure to relating procedures

Abstract

Breast cancer is one of the most common causes of death in women of childbearing age. It is one of the most frequently occurring tumors among pregnant women, as it is diagnosed in one in 3000 pregnancies. Diagnosis and treatment of this malignant disease carry a risk to the fetus. Therefore, it is extremely important to choose the appropriate methods of detection and therapy that have been presented in this work, based on available scientific publications and literature. These procedures are as balanced as possible considering the welfare of the mother and the child. The usage of the appropriate radiological protection methods and choosing the most favorable fetal developmental period are necessary. Ultrasound and biopsy are the most commonly used diagnostics, while mastectomy is the treatment. The development of medicine has helped reduce the number of pregnant deaths due to breast cancer. Carcinogenic and mutagenic effects are reported less and less frequently due to modern methods of treatment of pregnant women and fetal protection. This work is the introduction to the next research article on women's awareness of breast cancer in pregnant women.

Keywords: breast cancer, pregnancy, risk, fetus

Znaczenie czynników prognostycznych we wzroście częstości zachorowań na raka błony śluzowej trzonu macicy w populacji polskiej

1. Wstęp

Rak błony śluzowej trzonu macicy jest najczęściej występującym i jednocześnie najlepiej rokującym nowotworem złośliwym narządu rodnej kobiety. Na przestrzeni ostatnich 30 lat zaobserwowano prawie dwukrotny wzrost zachorowań wśród Polek. Przeżycie 5-letnie, według danych literaturowych, mieści się w zakresie około 80% [1]. Wiąże się to ze stosunkowo wczesną wykrywalnością (70-82% rozpoznań stanowi rak endometrium w I stadium zaawansowania według Fédération Internationale de Gynécologie et d'Obstétrique – FIGO), spowodowaną szybko pojawiającymi się objawami w postaci nieprawidłowych krwawień i plamień, które skłaniają pacjentki do wizyty u lekarza. Rak endometrium dotyczy kobiet głównie w wieku pomenopauzalnym (75%) [2]. W jego etiologii podstawowe znaczenie ma zwiększone narażenie na działanie estrogenów, nie zrównoważone progestagenami.

Do czynników ryzyka tego nowotworu należą: wczesna menarche i późna menopauza, otyłość i nadwaga, cukrzyca i insulinooporność, nadciśnienie tętnicze, niepłodność, mała liczba ciąż, wrodzone predyspozycje genetyczne (zespół Lynch II), narażenie na egzogenne estrogeny [1-3].

Wśród najważniejszych czynników prognostycznych wymienia się: typ histologiczny, stopień zróżnicowania histologicznego (grading), stopień zaawansowania klinicznego (FIGO), głębokość naciekania mięśniówki macicy, zajęcie przestrzeni naczyniowych, stan receptorowy hormonów płciowych, obecność komórek nowotworowych w cytologii otrzewnej i w węzłach chłonnych miednicznych oraz okołoaortalnych [1, 3].

Celem pracy była analiza czynników ryzyka raka błony śluzowej trzonu macicy oraz próba ustalenia przyczyny wzrostu zachorowalności w populacji polskich pacjentek na podstawie przeglądu prac opublikowanych w literaturze przedmiotu.

¹ joanna.haciuk@o2.pl, Studenckie Koło Naukowe przy II Katedrze i Klinice Ginekologii, II Wydział Lekarski z Oddziałem Anglojęzycznym, Uniwersytet Medyczny w Lublinie.

² agnieszkamins@gmail.com, Studenckie Koło Naukowe przy II Katedrze i Klinice Ginekologii, II Wydział Lekarski z Oddziałem Anglojęzycznym, Uniwersytet Medyczny w Lublinie.

³ patrycja.klebek@gmail.com, Studenckie Koło Naukowe przy II Katedrze i Klinice Ginekologii, II Wydział Lekarski z Oddziałem Anglojęzycznym, Uniwersytet Medyczny w Lublinie.

⁴ andrzej.semczuk@umlub.pl, II Katedra i Klinika Ginekologii, II Wydział Lekarski z Oddziałem Anglojęzycznym, Uniwersytet Medyczny w Lublinie.

2. Dane epidemiologiczne

Raki błony śluzowej trzonu macicy stanowią 7,6% zachorowań na nowotwory złośliwe u kobiet. Zapadalność na raka endometrium w Polsce sukcesywnie wzrasta. W 1980 roku odnotowano 1877 przypadków nowych zachorowań, zaś w 2015 roku liczba ta wynosiła już 6243. Największa liczba nowo rozpoznanych raków trzonu macicy występuje w wieku pomenopauzalnym (90% przypadków po 50. roku życia), przy czym szczyt zachorowalności przypada na szóstą/siądmą dekadę życia. Ryzyko zachorowania wzrasta wraz z wiekiem do końca siódmej dekady życia, następnie zaś obserwujemy jego stopniowy spadek.

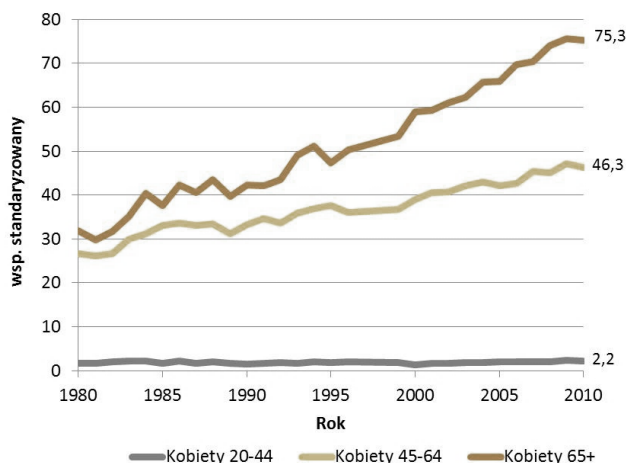
W 2015 roku najwięcej nowych zachorowań odnotowano w województwach: mazowieckim (840 przypadków), śląskim (802 przypadki) oraz wielkopolskim (533 przypadki).

Tendencje zachorowalności są zróżnicowane w zależności od wieku; u kobiet młodych (w wieku 20-44 lat) pozostają one na stałym poziomie, natomiast wśród kobiet w średnim wieku obserwujemy stopniowy wzrost zachorowalności, z największym tempem wzrostu u kobiet po 65. roku życia. Na końcu podrozdziału zamieszczono wykres (Wykres 1.) ukazujący trendy zachorowalności na nowotwory trzonu macicy w Polsce w latach 1980-2010 w wybranych grupach wiekowych [4].

Przeżycia 5-letnie wśród pacjentek z nowotworami błony śluzowej trzonu macicy nieznacznie wzrosły w ciągu pierwszej dekady XXI wieku. Wskaźnik przeżyć chorych na ten nowotwór osiągnął wartość 78,7%.

Nowotwory złośliwe endometrium są przyczyną 3% zgonów z powodu chorób nowotworowych u kobiet w Polsce. W 2015 roku wskaźnik zgony/zachorowania wyniósł 0,27. Większość przypadków niepomyślnego przebiegu choroby i w konsekwencji śmierci występuje po 50. roku życia. Jednakże w ciągu trzech ostatnich dekad obserwujemy stopniowy spadek umieralności w populacji kobiet w średnim wieku, natomiast w najstarszej grupie wiekowej liczba zgonów z powodu choroby utrzymuje się na stałym poziomie.

Prognozy dotyczące raka endometrium przewidują dalszy stopniowy wzrost zachorowalności na ten nowotwór w populacji polskiej szczególnie wśród kobiet w wieku średnim i starszym, przy czym ponad 60% przypadnie na najstarszą grupę wiekową. Natomiast trendy umieralności wydają się wykazywać dokładnie odwrotną tendencję. Tempo spadku umieralności wynosi 0,9% rocznie i najszybsze jest wśród kobiet w średnim wieku [4].



Wykres 1. Trendy zachorowalności na nowotwory trzonu macicy w Polsce w latach 1980-2010 w wybranych grupach wiekowych [2]

3. Czynniki ryzyka

Do czynników ryzyka tego nowotworu należą: narażenie na estrogeny niezrównoważone działaniem progestagenów (w tym na estrogeny pochodzenia egzogenne), wczesna menarche i późna menopauza, otyłość i nadwaga, cukrzyca i insulinooporność, nadciśnienie tętnicze, niepłodność, mała liczba ciąż i wrodzone predyspozycje genetyczne (zespół Lynch II). Z kolei doustna antykoncepcja hormonalna preparatami 2-składnikowymi, zróżnicowana dieta bogata w świeże warzywa, codzienna umiarkowana aktywność fizyczna oraz palenie papierosów zmniejszają ryzyko zachorowania [1-2].

Tabela 1. Ryzyko względne zachorowania na raka trzonu macicy

Czynniki ryzyka zachorowania na raka endometrium	Ryzyko względne (RR – Relative Risk)
Starszy wiek	2-3
Wyższy poziom wykształcenia i dochodów	1,5-2
Nierództwo	3
Niepłodność w przeszłości prokreacyjnej	2-5
Nieregularność cykli miesięczkowych	1,5
Późny wiek naturalnej menopauzy	2-3
Wczesny wiek menarche	1,5-2
Długotrwałe stosowanie dużych dawek estrogenów w hormonalnej terapii zastępczej	10-20
Duże skumulowane dawki tamoksyfenu	2-8

Otyłość	2-10
Cukrzyca, nadciśnienie tętnicze	1,3-4
Rodzinne występowanie raka endometrium	do 10
Palenie papierosów	0,5
Długotrwałe stosowanie dwuskładnikowej antykoncepcji hormonalnej	0,3-0,5

Źródło: opracowanie własne na podstawie [5-7]

3.1. Otyłość

Zgodnie z definicją Światowej Organizacji Zdrowia WHO (World Health Organisation), nadwaga i otyłość to stany nieprawidłowego bądź nadmiernego nagromadzenia tkanki tłuszczowej, stanowiące zagrożenie dla zdrowia [8]. Niezwykle pomocnym narzędziem do oceniania stopnia otyłości jest wykorzystanie wskaźnika masy ciała BMI (Body Mass Index). Jest to współczynnik masy ciała podanej w kilogramach dzielony przez kwadrat wysokości podany w metrach (kg/m^2). Pierwszy stopień otyłości dotyczy pacjentów ze wskaźnikiem BMI o wartości pomiędzy 30-34,99 kg/m^2 , drugi stopień otyłości – pomiędzy 35-39,99 kg/m^2 , zaś trzeci stopień otyłości przy wartościach większych bądź równych 40 kg/m^2 .

Otyłość w populacji polskich pacjentek jest niezwykle niepokojącym trendem, który łatwo dostrzec nie tylko na oddziałach czy w poradniach ginekologicznych [10].

Powołując się na wyniki badania kohortowego przeprowadzonego przez Reeves'a i wsp. na grupie 1 200 000 pacjentek w Wielkiej Brytanii, wykazano, iż rak endometrium jest nowotworem w największym stopniu zależnym od otyłości, w porównaniu do współwystępowania z otyłością innych nowotworów, takich jak: gruczolakorak przełyku, rak płaskonabłonkowy przełyku, rak żołądka, rak odbytnicy, rak trzustki, rak płuc, czerniak, rak piersi (przed – i postmenopauzalny), rak szyjki macicy, rak jajnika, rak nerki, rak pęcherza moczowego, chłoniaki nieziarnicze, chłoniak Hodgkina, szpiczak mnogi, białaczki czy nowotwory mózgu [9]. Otyłość nie tylko sprzyja rozwojowi raka endometrium, ale też w znaczący sposób pogarsza rokowanie.

Należy pamiętać, iż tkanka tłuszczowa jest jednym z narządów wydzielania wewnętrznego. U kobiet w wieku postmenopauzalnym, estrogeny są produkowane głównie przez tkankę tłuszczową, podobnie jak enzym aromataza, który jest odpowiedzialny za konwersję androgenów do estrogenów. Wraz z wiekiem i narastaniem ilości tkanki tłuszczowej, zwiększa się wydzielanie i aktywność aromatazy, co prowadzi do zwiększonej ilości estrogenów. Jednocześnie maleje ilość glikoproteiny wiążącej hormony płciowe SHBG (Sex Hormone Binding Globulin), co także przyczynia się do wzrostu poziomu estrogenów. W konsekwencji wzrost poziomu powyższych hormonów prowadzi do rozrostu (a następnie raka) błony śluzowej trzonu macicy u pacjentek w okresie postmenopauzalnym [10].

Wyniki badania NATPOL 2011 przeprowadzonego na grupie Polaków w wieku 18-79 lat wykazały, iż średnia wartość współczynnika BMI u kobiet wynosi 26,1 kg/m^2 . W grupie wiekowej 40-59 lat stanowi 26,9 kg/m^2 , zaś w przedziale 60-79 lat jest równa

29,2 kg/m² [11]. Można zauważyć, iż wszystkie te wartości mieszczą się w przedziale nadwagi, co jest niekorzystnym zjawiskiem zarówno w kontekście rozwoju raka błony śluzowej trzonu macicy, jak i chorób układu sercowo-naczyniowego.

3.2. Cukrzyca typu 2

Cukrzyca typu 2 jest chorobą spowodowaną przez wrodzone defekty wydzielania insuliny bądź oporność na działanie insuliny, u podłoża której często leży otyłość. Insulinooporność prowadzi do zwiększonej pracy trzustki, co najpierw powoduje wzrost poziomu insuliny i hiperglikemię, a dopiero po pewnym czasie skutkuje jej spadkiem i wyczerpaniem komórek β wysp Langerhansa.

W rozroście błony śluzowej trzonu macicy obserwuje się zwiększoną ekspresję genu insuliny i receptorów dla insulinopodobnego czynnika wzrostu IGF1 (Insulin-like Growth Factor 1). Powoduje to zwiększenie odpowiedzi komórek na insulinę i IGF146 oraz promuje nadmierną pobudliwość kinaz aktywowanych mitogenami MAPK (Mitogen-activated Protein Kinases) i szlaku PI3K/AKT/mTOR, którego nadekspresja jest często obserwowana w raku endometrium. Sygnały proliferacyjne są potęgowane przez utratę funkcji genu supresora *PTEN*, który działa antagonistycznie w odniesieniu do szlaku PI3K/AKT/mTOR. Obserwowana w przebiegu cukrzycy hiperglikemia sprzyja nadmiernemu wzrostowi nieprawidłowej tkanki w obrębie ludzkiego endometrium [10].

W badaniu NATPOL 2011 przeprowadzonym w grupie pacjentów między 18. a 79. rokiem życia, rozpowszechnienie cukrzycy (rozpoznanej i nierozpoznanej) wyniosło u kobiet 6,7%. W populacji kobiet w wieku 45-79 lat, nierozpoznaną cukrzycę stwierdzono u 1,7% badanych. Jeżeli weźmie się pod uwagę czynnik otyłości (BMI > 30,0 kg/m²) i prawdopodobną cukrzycę w tej grupie wiekowej, do jej rozpoznania należy przebadać jedynie 29 kobiet [11]. Dlatego też niezwykle istotne jest wykonywanie badań przesiewowych, edukacja pacjentek oraz zachęcanie do zmiany stylu życia i nawyków żywieniowych.

3.3. Nadciśnienie tętnicze

Nadciśnienie tętnicze jest jedną z najczęściej występujących chorób przewlekłych w Polsce. Jednocześnie jest ono jednym z czynników ryzyka zachorowania na raka błony śluzowej trzonu macicy. Udowodniono, iż pacjentki cierpiące na nadciśnienie tętnicze mają o 61% zwiększone ryzyko względne zachorowania na ten nowotwór. Mechanizmy molekularne odpowiedzialne za wzrost ryzyka do dzisiaj pozostają nieznane. Podejrzewa się, że długo trwające nadciśnienie tętnicze może prowadzić do „starzenia się” komórek oraz inhibicji apoptozy [12].

Według badań epidemiologicznych przeprowadzonych w ostatnich latach w Polsce częstość występowania nadciśnienia tętniczego u kobiet wynosi 29-44%. Wraz z wiekiem wzrasta odsetek pacjentek cierpiących na tę chorobę i po 65. roku życia wynosi on 58% [13].

W związku ze starzeniem się społeczeństwa polskiego prognozy zakładają zwiększenie się częstości występowania tej choroby w populacji Polek. Jest to istotne, albowiem pacjentki te będą narażone na zwiększone ryzyko raka endometrium, co będzie wymagało istotnego zwiększenia nadzoru onkologicznego w grupie narażonej.

Wszystkie opisane powyżej czynniki ryzyka, tj. otyłość, cukrzyca oraz nadciśnienie

nie tętnicze, często są ze sobą ściśle powiązane, a obserwowane tendencje wzrostowe dotyczące tych chorób mogą być jedną z przyczyn odpowiadających za stopniowy wzrost zachorowalności na raka błony śluzowej trzonu macicy. Istotne jest, aby pamiętać o niepokojących prognozach dotyczących wzrostu częstości ich występowania oraz niekwestionowanej zależności z rakiem błony śluzowej trzonu macicy.

3.4. Niepłodność

W Polsce około 1 200 000-1 300 000 par (14%) ma problemy z płodnością. W 35% przyczyna niemożności zajścia w ciążę leży po stronie kobiety, w 35% po stronie mężczyzny, w 10% równie istotny jest czynnik męski i żeński, natomiast 20% po przeprowadzonych badaniach pozostaje określona jako niepłodność idiopatyczna [14].

Wśród przyczyn niepłodności wyróżnić możemy:

- czynniki genetyczne,
- choroby współistniejące, zwłaszcza schorzenia endokrynologiczne,
- zanieczyszczenie środowiska,
- używki,
- czynniki społeczno-środowiskowe (późna decyzja o posiadaniu potomstwa).

Zapoczątkowane w latach 90. ubiegłego wieku przemiany demograficzne spowodowały przede wszystkim przesunięcie najwyższej płodności kobiet z grupy wieku 20-24 lata do grupy 25-29 lat. Nastąpiło również podwyższenie mediany wieku kobiet rodzących dziecko, która w 2013 roku wyniosła nieco ponad 29 lat wobec 26 lat w roku 2000. W tym okresie zwiększyła się także mediana wieku urodzenia pierwszego dziecka z niespełna 24 lat w 2000 roku do niemal 28 lat obecnie. Doprowadziło to do sytuacji stałego spadku współczynnika dzietności z wartości ponad 2 w latach 80. i 90. ubiegłego wieku, do wskaźnika 1,32 obecnie [15]. Oznacza to, że na 100 kobiet w wieku rozrodczym, przypadło 132 żywo urodzonych dzieci. Stan depresji urodzeniowej trwa już prawie 30 lat – od 1990 roku wielkość współczynnika dzietności kształtuje się poniżej 2, czyli nie gwarantuje prostej zastępowalności pokoleń. Współczesna Polka to kobieta, która na pierwszym miejscu stawia zdobycie wykształcenia i karierę zawodową. Liczba potomstwa, na którą decydują się pary w ostatnich latach spada, a najczęstszym modelem rodziny we współczesnej Polsce jest model 2+2 (rodzice i dwoje dzieci).

W populacji polskiej sytuacja demograficzna kraju na przestrzeni ostatnich dziesięcioleci koreluje ze wzrostem zachorowalności na raka błony śluzowej trzonu macicy.

3.5. Zaburzenia hormonalne i estrogeny egzogenne

Zaburzenia hormonalne odgrywają znaczącą rolę w patogenezie raka błony śluzowej trzonu macicy. Nadmierne wydzielanie, bądź dostarczanie do organizmu z zewnątrz estrogenów powoduje nieprawidłowy rozrost błony śluzowej trzonu macicy. Hormonami przeciwdziałającymi temu mechanizmowi są progestageny, które wpływają na złuszczenie błony śluzowej macicy, przez co zapobiegają gromadzeniu się nieprawidłowej tkanki, która może ulec procesowi karcenogenezy.

Jedną z przyczyn endogennego hiperestrogenizmu mogą być hormonalnie czynne guzy jajnika. Należą do nich przede wszystkim:

- ziarniszcak – nowotwór złośliwy wywodzący się z komórek sznurów płciowych, występujący przede wszystkim u kobiet po menopauzie,
- otoczkowiak – łagodny nowotwór gonadalny jajnika [16].

Estrogeny egzogenne stosowane są w terapii zaburzeń miesiączkowania lub jako rodzaj antykoncepcji. W przypadku stosowania preparatów dwuskładnikowych, zawierających zarówno estrogen, jak i gestagen, udowodniono ochronne działanie na błonę śluzową trzonu macicy. Ryzyko zachorowania maleje nawet o 50%. Efekt ten utrzymuje się także po zaprzestaniu terapii [17].

Stosowanie hormonalnej terapii zastępczej (HTZ) wyłącznie za pomocą estrogenów wiąże się z istotnym, nawet dwunastokrotnym wzrostem ryzyka zachorowania na raka endometrium. Natomiast złożona estrogenowo-progesteronowa HTZ prawdopodobnie zmniejsza to ryzyko. Istotnym czynnikiem osobniczo zmiennym jest w tym przypadku polimorfizm genów odpowiedzialnych za metabolizm estrogenów, m.in. *CYP 17* i *CYP 19* [3, 17].

Stosowanie selektywnych modulatorów receptora estrogenowego w terapii raka piersi, takich jak tamoksyfen, zaliczane jest również do czynników znacząco zwiększających ryzyko zachorowania na raka endometrium. Lek ten działa na komórki endometrium jak agonista estrogenowy. Po dwóch latach jego stosowania ryzyko zachorowania wzrasta sześciokrotnie. Zarówno estrogeny, jak i tamoksyfen wpływają na gen *PAX2*, który odgrywa istotną rolę w inicjacji procesu karcinogenezy w ludzkim endometrium [3].

Kolejnym, często niedocenianym czynnikiem, jest wpływ estrogenów egzogennych zawartych w pożywieniu i opakowaniach na żywność. Jedną z substancji powszechnie stosowanych w przemyśle spożywczym jest bisfenol A (BPA), wykorzystywany do produkcji opakowań plastikowych oraz żywic epoksydowych stosowanych w produkcji puszek aluminiowych. Związek ten działa na receptor estrogenowy w mechanizmie identycznym jak endogenny hormon. Badania wykazały istotny wpływ podwyższonych poziomów BPA w moczu i osoczu na rozwój cukrzycy typu 2 [18, 19]. Postuluje się także bezpośredni wpływ tego związku na proces karcinogenezy w raku endometrium. Wykazano wzmoczoną proliferację komórek endometrium poddawanych pod działanie bisfenolu A, związaną z nadekspresją receptorów estrogenowych. Możliwe są również pośrednie mechanizmy epigenetyczne prowadzące do rozwoju raka [20, 21].

3.6. Zaburzenia genetyczne

Zespołem genetycznym odpowiedzialnym za zwiększone ryzyko zachorowania na raka endometrium jest zespół dziedzicznego raka jelita grubego niezwiązanego z polipowością (HNPCC – *Hereditary Nonpolyposis Colorectal Cancer*). W patogenezie tego zespołu znaczącą rolę odgrywają mutacje genów naprawczych DNA, najczęściej *MSH2* i *MLH1* [22]. Zespół ten dzielimy na dwa rodzaje:

- Lynch I – dotyczy jedynie raka jelita grubego,
- Lynch II – obok raka jelita grubego występuje także zwiększona predyspozycja zachorowania na nowotwory złośliwe trzonu macicy, jajnika, żołądka, jelita cienkiego, nerek, moczowodu.

Ryzyko zachorowania na raka endometrium w ciągu życia wynosi w tym przypadku 60% [23]. W diagnostyce kluczowe znaczenie ma wywiad rodzinny w kierunku chorób nowotworowych oraz badania genetyczne członków rodziny.

4. Czynniki prognostyczne

Czynniki prognostyczne określają szanse wyleczenia, ryzyko nawrotu oraz pozwalają oszacować przebieg choroby. W przypadku raka błony śluzowej trzonu macicy możemy podzielić je na dwie podgrupy: pochodzenia macicznego i pozamacicznego. Do pierwszej zaliczamy: typ histologiczny i stopień zróżnicowania nowotworu, stopień zaawansowania klinicznego (FIGO), głębokość naciekania przez nowotwór mięśnia macicy, nacieki gruczołów i podścieliska szyjki macicy, zajęcie przestrzeni naczyniowych, obecność atypowego rozrostu endometrium, zaburzenia w obrębie genów oraz stan receptorowy hormonów płciowych. Do czynników prognostycznych pochodzenia pozamacicznego zaliczono: obecność komórek nowotworowych w cytologii otrzewnej, nacieki przydatków i pochwy, przerzuty do węzłów chłonnych miednicznych i okołoaortalnych oraz przerzuty odległe. Niezależnym czynnikiem jest także wiek chorej powyżej 60 lat. Im więcej niekorzystnych czynników współwystępuje, tym rokowanie jest mniej pomyślne [3].

4.1. Podtypy histologiczne raka endometrium

Na podstawie charakterystyki histopatologicznej i molekularnej wyróżnia się dwa główne podtypy raka błony śluzowej trzonu macicy:

- typ I – obejmuje raki endometrioidalne o stopniu zróżnicowania G1 lub G2. Stanowi 80% wszystkich nowotworów gruczołowych trzonu macicy. Typ ten jest estrogenozależny, a stadium przedrakowe charakteryzuje się atypowym rozrostem endometrium. Chorują na niego głównie kobiety w okresie okołomenopauzalnym, mające nadwagę i objawy hiperestrogenizmu, jako że etiopatogeneza tego nowotworu jest związana z nadmiernym działaniem estrogenów. Charakteryzuje się dobrym rokowaniem oraz dobrą odpowiedzią na leczenie hormonalne. Częstymi zaburzeniami strukturalnymi w tej grupie są mutacje genów *PTEN*, *PIK3CA* i *KRAS* oraz genu kodującego ekspresję β -kateniny.

- typ II – obejmuje raki endometrioidalne o stopniu zróżnicowania G3, nowotwory surowicze, jasnokomórkowe, śluzowe, płaskonabłonkowe oraz niezróżnicowane. Nowotwory surowicze charakteryzują się niestabilnością chromosomalną i znaczną częstością występowania mutacji genu supresorowego *TP53*. Typ ten zazwyczaj związany jest z atrofią endometrium oraz charakteryzuje się gorszym rokowaniem [1].

Najczęstszym i zarazem najlepiej rokującym typem histologicznym raka endometrium jest gruczolakorak endometrioidalny (częstość występowania – 83,8%, współczynnik przeżycia pięcioletniego – 74,8%). Pozostałe podtypy występują z kilkuprocentową częstością. Do najgorzej rokujących zaliczamy raki jasnokomórkowe, surowicze oraz niezróżnicowane, dla których współczynnik przeżycia pięcioletniego waha się w zakresie 52-63% [3].

4.2. Stopień zróżnicowania histologicznego nowotworu

Stopień zróżnicowania określa się na podstawie odsetka utkania litego w stosunku do komponentu zróżnicowanego gruczołowo (tworzącego cewki). Wyróżnia się 3 stopnie:

- rak wysoko zróżnicowany – G1 (< 5% utkania części litej),
- rak średnio zróżnicowany – G2 (6-50% utkania części litej),
- rak nisko zróżnicowany – G3 (> 50% utkania części litej) [1].

Stopień zróżnicowania nowotworu (G) uznaje się za najsilniejszy czynnik prognostyczny i rokowniczy. Im mniej zróżnicowana jest zmiana nowotworowa, tym bardziej spada szansa na długotrwałe przeżycie pacjentek. Pięcioletnie przeżycie w I stopniu zaawansowania klinicznego (FIGO) znacząco różni się w przypadku rozpoznania nowotworu wysokozróżnicowanego (G1) i niskozróżnicowanego (G3) i wynosi odpowiednio 93% i 79%. Dla II stopnia zaawansowania FIGO różnica ta wynosi 86% dla G1 i 66% dla G3. Spadek szansy na przeżycie wraz ze zmniejszonym zróżnicowaniem nowotworu stwierdza się w każdym stopniu zaawansowania klinicznego raka błony śluzowej trzonu macicy [24].

Ponadto stopień zróżnicowania histologicznego wykazuje statystyczną zależność z występowaniem przerzutów w węzłach chłonnych, głębokością naciekania ściany macicy oraz stopniem zaawansowania klinicznego raka.

4.3. Stopień zaawansowania klinicznego (FIGO)

U chorych kwalifikujących się do zabiegu operacyjnego w celu określenia stopnia zaawansowania stosuje się klasyfikację chirurgiczno-patologiczną – obecnie FIGO 2009. Uzyskanie pełnych informacji, które pozwalają na określenie stopnia zaawansowania, wymaga wykonania limfadenektomii węzłów chłonnych miednicznych i okołoaortalnych.

Skala FIGO wyróżnia cztery stopnie zaawansowania klinicznego:

- I – nowotwór ściśle ograniczony do trzonu macicy,
- II – nacieka podścielisko szyjki macicy, ale nie wychodzi poza macicę,
- III – lokalne i/lub regionalne naciekanie,
- IV – naciekanie pęcherza moczowego, i/lub odbytnicy, i/lub przerzuty odległe [1].

Ponad 75% kobiet w chwili rozpoznania jest w I stopniu według klasyfikacji FIGO z 2009 roku, a u ponad połowy (56%) chorych rozpoznaje się stopień IA. Jedyne ta grupa chorych może być leczona wyłącznie za pomocą metod chirurgicznych oraz wiąże się z najlepszym rokowaniem dla pacjentek. W przypadku wyższych stopni zaawansowania, niezbędna jest indywidualizacja leczenia i stosowanie metod skojarzonych (radioterapia i chemioterapia), które zmniejszają ryzyko nawrotu [24].

Dane literaturowe podają, że diagnozowanie bardziej zaawansowanych postaci raka endometrium związane jest przede wszystkim z agresywnym przebiegiem nowotworu, a znacznie rzadziej z opóźnieniem w rozpoznaniu nowotworu. Ponadto wraz ze wzrostem stopnia zaawansowania klinicznego, znacząco rośnie częstość występowania niskozróżnicowanych postaci raka trzonu macicy (z 11,4% w stopniu I do 53,8% w stopniu IV) [25].

Naciek nowotworowy szyjki macicy jest jednym z elementów klasyfikacji stopnia zaawansowania. Jest także uznawany za niezależny czynnik rokowniczy. Stwierdzono, że naciekanie raka błony śluzowej trzonu macicy na szyjkę macicy istotnie pogarszało czas przeżycia pacjentek z 83% do 59%. Wiąże się to ze zmianą drogi spływu chłonki i szybszym tworzeniem przerzutów w węzłach chłonnych. Podobny przebieg zauważono, gdy zmiana pierwotna zlokalizowana była w dolnym odcinku trzonu macicy. Taka lokalizacja wiąże się z najmniej korzystnym rokowaniem. Natomiast najlepsze rokowanie miały pacjentki ze zmianą umiejscowioną w dnie lub rogu macicy [3].

4.4. Głębokość nacieku i przerzuty

Głębokość nacieku mięśnia macicy jest następnym niekorzystnym istotnym czynnikiem prognostycznym. Wpływa na postępowanie terapeutyczne i rokowanie. Szczególne znaczenie ma to w przypadku I stopnia zaawansowania według FIGO, ponieważ w przypadku naciekania <50% grubości mięśniówki nowotwór zakwalifikujemy jako IA, natomiast gdy przekroczy on 50% grubości rozpoznany będzie stopień IB [1].

Wyniki badań wskazują na fakt, iż głębokość nacieku jest kolejnym elementem skorelowanym z wystąpieniem przerzutów w węzłach chłonnych miednicznych i okołoaortalnych. W przypadku głębokiego naciekania (powyżej 50% mięśniówki macicy) ryzyko przerzutów do węzłów chłonnych rośnie siedmiokrotnie, a ich występowanie wzrasta z 5,6% do 26,1%. Prawdopodobieństwo przeżycia pięcioletniego u pacjentki obniża się z 89% do 58%.

Analiza ta wskazuje na konieczność agresywniejszego podejścia chirurgicznego, łącznie z limfadenektomią regionalną w przypadku obecności głębokiego nacieku mięśnia macicy rozpoznanego podczas śródoperacyjnego badania histopatologicznego [24, 26].

5. Wnioski i dyskusja

Rak błony śluzowej trzonu macicy jest coraz częściej spotykanym nowotworem złośliwym w populacji polskich kobiet. Stanowi on czwartą przyczynę zachorowań na nowotwory wśród kobiet w Polsce i dwunastą przyczynę zgonów w grupie pacjentek onkologicznych. Z tego powodu jest on coraz bardziej znaczącym problemem klinicznym w starzejącym się społeczeństwie.

Jako przyczyna wzrostu zachorowalności na raka endometrium, istotna wydaje się korelacja czasowa ze wzrostem zapadalności na choroby będące czynnikami ryzyka tego nowotworu. Coraz więcej pacjentek, zwłaszcza w wieku postmenopauzalnym, leczy się z powodu otyłości, cukrzycy typu 2 i nadciśnienia tętniczego. Kolejnym, coraz częściej występującym czynnikiem ryzyka w naszej populacji, jest niepłodność. Co więcej, zmiana sytuacji demograficznej w Polsce (zmniejszenie współczynnika dzietności, późniejszy wiek rodzenia pierwszego dziecka, zmiana modelu rodziny oraz starzenie się społeczeństwa) odpowiada czasowo zwiększeniu zachorowalności na raka endometrium.

Równie niepokojące są najnowsze doniesienia literaturowe dotyczące związku estrogenów egzogennych (zwłaszcza bisfenolu A), stosowanych przy produkcji opakowań plastikowych i wewnętrznej powierzchni puszek aluminiowych, wykorzystywanych do przechowywania żywności, z rozwojem cukrzycy typu 2, która stanowi

istotny czynnik ryzyka raka endometrium. Wskazuje się także na niekorzystne bezpośrednie działanie tego związku w procesie inicjacji kancerogenezy w endometrium.

Czynniki prognostyczne pełnią istotną funkcję w planowaniu leczenia i określaniu rokowania. Im mniej korzystna konfiguracja występuje u danej pacjentki, tym szanse na wyleczenie i powrót do zdrowia są mniejsze.

W związku z powyższymi statystykami i niekorzystnymi prognozami należy zwiększać czujność onkologiczną wśród lekarzy pierwszego kontaktu oraz świadomość pacjentek na temat wczesnych objawów choroby (nieprawidłowe krwawienia z dróg rodnych). Edukacja w zakresie korelacji między jednymi z najczęściej występujących chorób w społeczeństwie (cukrzyca typu 2, nadciśnienie tętnicze, otyłość) a występowaniem raka błony śluzowej trzonu macicy, może pozytywnie wpłynąć na zmniejszenie zachorowalności, wcześniejsze wykrywanie oraz skuteczniejsze leczenie tego nowotworu w populacji kobiet polskich.

Literatura:

1. Krzakowski M., Warzocha K., *Zalecenia postępowania diagnostyczno-terapeutycznego w nowotworach złośliwych 2013*, Tom I, wyd. 3, Polskie Towarzystwo Onkologii Klinicznej, VM Media, Gdańsk 2013.
2. Didkowska J., Wojciechowska U., *Zachorowania i zgony na nowotwory złośliwe w Polsce*, Krajowy Rejestr Nowotworów, Centrum Onkologii – Instytut im. Marii Skłodowskiej – Curie. Dostępne na stronie <http://onkologia.org.pl/k/epidemiologia/> dostęp z dnia 20/10/2018.
3. Abacjew-Chmyłko A., Emerich J., *Wieloośrodkowa analiza wyników leczenia błony śluzowej trzonu macicy*, Rozprawa doktorska, Katedra i Klinika Ginekologii i Ginekologii Onkologicznej Gdańskiego Uniwersytetu Medycznego, Gdańsk 2010.
4. Didkowska J., Wojciechowska U., Olasek P., *Nowotwory złośliwe w Polsce w 2015 roku*, http://onkologia.org.pl/wp-content/uploads/Nowotwory_2015.pdf, dostęp z dnia 20/10/2018.
5. Gabryś M.S., *Epidemiologia i etiopatogeneza raka błony śluzowej trzonu macicy*, [w:] Markowska J. (red.), *Ginekologia onkologiczna*, Tom 2. Elsevier Urban & Partner, Wrocław 2006; 683-694.
6. Society of Gynecologic Oncology, *Management of endometrial cancer*, ACOG Practice Bulletin No. 65, American College of Obstetricians and Gynecologists, *Obstetrics & Gynecology* 2005, 106:413-25.
7. Friberg E., Orsini N., Mantzoros C.S., Wolk A., *Diabetes mellitus and risk of endometrial cancer: a meta-analysis*, *Diabetologia*, 2007, 50:1365-1374.
8. <https://www.who.int/topics/obesity/en/>
9. Reeves G.K., Pirie K., Beral V., *Cancer incidence and mortality in relation to body mass index in the Million Women Study: Cohort Study*, *British Medical Journal*, 2007, 335:1134.
10. Onstad M.A., Schmandt R.E., Lu K.H., *Addressing the role of obesity in endometrial cancer risk, prevention and treatment*, *Journal of Clinical Oncology*, 2016, 34(35): 4225-4230.
11. Zdrojewski T., Rutkowski M., Bandosz P., Gaciong Z., Solnica B., Drygas W., Wojtyniak B., Stokwizewski J., Pencina M., Wołkiewicz E., Piwoński J., Jędrzejczyk T., Grodzicki T., Wyrzykowski B., *Ocena rozpowszechnienia i kontroli czynników ryzyka chorób serca i naczyń w Polsce – badania NATPOL 1997, 2002, 2011*, *Epidemiologia i prewencja chorób układu krążenia*, 12.2015.
12. Aune D., *Hypertension and the risk of endometrial cancer: a systematic review and meta-analysis of case-control and cohort studies*. *Sci. Rep.* 7, 44808; doi: 10.1038/srep44808 (2017).
13. Kawecka-Jaszcz K., Pośnik-Urbańska A., Jankowski P., *Rozpowszechnienie nadciśnienia tętniczego w zależności od płci w świetle badań epidemiologicznych w Polsce*, *Nadciśnienie tętnicze*, 2007, 11(5): 377-383.

14. https://www.premier.gov.pl/files/prezentacja_ministerstwa_zdrowia.pdf
15. <https://stat.gov.pl/obszary-tematyczne/ludnosc/ludnosc/malzenstwa-i-dzielnosc-pol-sce,23,1.html>.
16. Kozakiewicz B., *Nowotwory złośliwe narząd urodnego*, Nowa Medycyna – Onkologia VI, 03.2003.
17. <http://www.kodekswalkizrakiem.pl/hormony-egzogenne/>.
18. Duan Y., Yao Y., Wang B., Han L., *Association of urinary concentrations of bisphenols with type 2 diabetes mellitus: A case-control study*, Environmental Pollution, 2018 Dec;243(Pt B):1719-1726.
19. Hwang S., Lim J.E., Choi Y., Jee S.H., *Bisphenol A exposure and type 2 diabetes mellitus-risk: a meta-analysis*, BMC Endocrine Disorders, 2018, 618(1): 81.
20. Chou W.C., Lee P.H., Tan Y.Y., Lin H.C., Yang C.W., *An integrative transcriptomic analysis reveals bisphenol A exposure-induced dysregulation of microRNA expression in human endometrial cells*, Toxicology in Vitro, 2017, 41: 133-142.
21. Yaguchi T., *The endocrinedisruptorbisphenol A promotesnuclear ERRγ translocation, facilitatingcellproliferation of Grade I endometrialcancer cells via EGF-dependent and EGF-independent pathways*, Molecular and Cellular Biochemistry, 2018, 18: 1-10.
22. Aarnio M., Sankila R., Pukkala E., Salovaara R., *Cancerrisk in mutationcarriers of DNA-mismatch-repairgenes*, International Journal of Cancer, 1999, 81 (2): 214-218.
23. Szczeklik A., *Choroby wewnętrzne*, Medycyna Praktyczna, Kraków 2018.
24. Creasman W.T., Odicino F., Maisonneuve P., Quinn M.A., Beller U., Benedet J.L., *Carcinoma of the corpusuteri. FIGO 26th Annual Report on the Results of Treatment in Gynecological Cancer*, International Journal of Gynecology&Obstetrics, 2006, 95(1): 105-43.
25. Amant F., Moerman P., Neven P., Timmerman D., Van Limbergen E., Vergote I., *Endometrialcancer*, Lancet, 2005, 366: 491-505.
26. Creasman W., *Revised FIGO staging for carcinoma of the endometrium*, International Journal of Gynecology&Obstetrics, 2009, 105: 109.

Znaczenie czynników ryzyka we wzroście zachorowalności na raka błony śluzowej trzonu macicy w populacji polskiej

Streszczenie

Wstęp: Rak endometrium dotyczy kobiet głównie w wieku pomenopauzalnym. Na przestrzeni ostatnich 30 lat zaobserwowano prawie dwukrotny wzrost zachorowań wśród Polek. Do czynników ryzyka tego nowotworu należą: narażenie na estrogeny niezrównoważone działaniem progestagenów (w tym na estrogeny pochodzenia egzogenne), wczesna menarche i późna menopauza, otyłość i nadwaga, cukrzyca i insulinooporność, nadciśnienie tętnicze, niepłodność, palenie tytoniu, a także mała liczba ciąż i wrodzone predyspozycje genetyczne.

Cel pracy: Analiza czynników ryzyka raka błony śluzowej trzonu macicy i próba ustalenia przyczyny wzrostu zachorowalności w populacji polskich pacjentek.

Materiały i metody: Przegląd doniesień literaturowych dotyczących zwiększenia zachorowalności na raka endometrium w populacji polskiej.

Omówienie wyników: Otyłość i nadwaga należą do jednych z najliczniej potwierdzonych badaniami klinicznymi czynników ryzyka wzrostu raka endometrium. Istotny jest nie tylko poziom otyłości (Body Mass Index), ale przede wszystkim rozmieszczenie tkanki tłuszczowej. Otyłość pośladowkowo-udowa predysponuje do insulinooporności, a ta do wystąpienia nowotworów hormonozależnych. Niemały wpływ na zwiększoną zachorowalność na raka endometrium w Polsce ma także zmiana struktury demograficznej społeczeństwa i światopoglądu. Liczba potomstwa, na którą decydują się Polki w ostatnich latach spada, a najczęstszym modelem rodziny jest typ 2+2 (rodzice i dwoje dzieci). Rośnie także przeciętny wiek

urodzenia pierwszego dziecka – w 2012 roku wynosił on 29 lat. Nie bez znaczenia pozostają również estrogeny pochodzenia egzogenego w diecie, czy opakowaniach na żywność wykonanych z tworzyw sztucznych, zawierających bisfenol A.

Wnioski: Zachorowalność na raka błony śluzowej trzonu macicy w Polsce stale wzrasta. Proces kancerogenezy jest na tyle złożony, że trudno znaleźć jedną, główną przyczynę tego zjawiska. Analiza piśmiennictwa wykazuje, że większość chorych miała więcej niż jeden czynnik ryzyka zachorowania, stąd też zasadna wydaje się zwiększony nadzór onkologiczny nad populacją kobiet polskich, szczególnie w wieku pomenopauzalnym.

Słowa kluczowe: rak endometrium, wzrost zachorowalności, estrogeny, otyłość, bisfenol A

The influence of risk factors in the increase of the morbidity on endometrial cancer in the Polish population

Abstract

Introduction: Endometrial cancer concerns mainly postmenopausal women. Over the past 30 years, almost two-fold increase in the number of cases among Polish women has been observed. The risk factors for this cancer include: exposure to estrogens unbalanced by the action of progesterone (including estrogens of exogenous origin), early menarche and late menopause, obesity and overweight, diabetes mellitus and insulin resistance, hypertension, infertility, smoking, as well as a small number of pregnancies and innate genetic predisposition.

Aim of the study: Analysis of risk factors for endometrial cancer and an attempt to determine the cause of the increase in morbidity in the population of Polish patients.

Materials and methods: Review of literature reports on increasing the morbidity on endometrial cancer in the Polish population.

Discussion: Obesity and overweight are confirmed by clinical trials risk factors for endometrial cancer growth. Not only the level of obesity (Body Mass Index) is important, but also the distribution of body fat. Patellofemoral obesity predisposes to insulin resistance, and afterwards to the occurrence of hormone-dependent cancers. The change in the demographic structure of society and personal opinion has also a significant impact on the increased incidence of endometrial cancer in Poland. The number of offspring that Polish women decide to decline in recent years. The most common family model is the type 2 + 2 (parents and two children). The average age of birth of the first child also grows to the 29 years in 2012. Exogenous estrogens in the diet or food packaging containing Bisphenol A are also important.

Conclusions: The morbidity of endometrial cancer in Poland is constantly increasing. The process of carcinogenesis is complex that it is difficult to find one main cause of this phenomenon. The analysis of the literature shows that the majority of patients had more than one risk factor. In connection with the above, it seems reasonable to increase the oncological supervision of the population of Polish women, especially in post-menopausal age.

Keywords: endometrial cancer, increased morbidity, estrogen, obesity, bisphenol A

Mutacje genów *BRCA1* i *BRCA2* – problem nie tylko „kobiety”, czyli o aberracjach genetycznych w raku gruczołu krokowego

1. Wprowadzenie

Rak gruczołu krokowego jest nowotworem złośliwym, wywodzącym się z obwodowej strefy stercza. Stanowi ponad 13% wszystkich złośliwych nowotworów wykrywanych u mężczyzn w Polsce, przez co plasuje się na drugim miejscu pod względem liczby zachorowań (niechlubne pierwsze miejsce zajmuje rak płuca). Pod względem liczby zgonów rak stercza zajmuje trzecią lokatę, po raku płuc i raku jelita grubego. W 2015 roku w naszym kraju odnotowano 14211 zachorowań i 4876 zgonów spowodowanych rakiem stercza. W ciągu ostatnich trzydziestu lat częstość zachorowania wzrosła pięciokrotnie, przy czym w połowie lat dziewięćdziesiątych ubiegłego wieku tempo wzrostu wyraźnie się zwiększyło [1, 2]. W krajach Europy Zachodniej i w Stanach Zjednoczonych rak prostaty jest najczęstszym nowotworem złośliwym u mężczyzn [1].

Ryzyko raka gruczołu krokowego gwałtownie rośnie z wiekiem. Inne czynniki ryzyka nie są dobrze poznane. Predysponowani do zachorowania wydają się być: mężczyźni rasy czarnej, pacjenci otyli, osoby zarówno nadużywające, jak i całkowicie stroniące od alkoholu. Coraz większą uwagę przywiązuje się do czynników genetycznych predysponujących do zachorowania, m.in. do germinalnych mutacji w genach *BRCA1* oraz *BRCA2* [3].

2. Geny *BRCA1* i *BRCA2*

Gen *BRCA1* (*breast cancer susceptibility gene 1*) zlokalizowany jest na długim ramieniu chromosomu 17, w *locus* 17q21. Jest dużym genem – składa się z 125951 par zasad, zawiera 24 egzony i koduje fosfoproteinę jądrową, niezbędną do zachowania stabilności genomu ludzkiego [4]. Z kolei gen *BRCA2* (*breast cancer susceptibility gene 2*) znajduje się na chromosomie 13 w pozycji 13q13-13, charakteryzuje się złożoną strukturą i koduje białko składające się z 3418 aminokwasów [5]. *BRCA1* oraz *BRCA2* należą do genów supresorowych, to jest zaangażowanych w naprawę DNA, regulację procesu transkrypcji, kontrolę cyklu komórkowego, kierowanie komórek na drogę apoptozy [6]. Ich identyfikację umożliwiło zastosowanie metody klonowania

¹ paulastefaniuk@onet.pl, Studenckie Koło Naukowe przy Zakładzie Onkologii, Uniwersytet Medyczny w Lublinie.

² bilskimat@gmail.com, Zakład Onkologii, Uniwersytet Medyczny w Lublinie.

³ monika.ruszała@wp.pl, Studenckie Koło Naukowe przy Zakładzie Onkologii, Uniwersytet Medyczny w Lublinie.

⁴ ludgr@poczta.onet.pl, Zakład Onkologii, Uniwersytet Medyczny w Lublinie.

pozycyjnego, które dla genu *BRCA1* zostało ukończone w roku 1994, natomiast dla genu *BRCA2* rok później [7, 8]. Geny *BRCA1* i *BRCA2* ulegają ekspresji w wielu tkankach, m.in. w tkance sutka, jajnika, jądra, stercza, mózgu, oka, okrężnicy, limfocytach [6]. Szacuje się, że w populacji ogólnej około 1:300 do 1:800 osób jest nosicielem mutacji w genie *BRCA1* lub *BRCA2*. Mutacje w genach *BRCA* dziedziczą się w sposób autosomalny dominujący – każde z rodziców może przekazać zmutowany gen potomkowi płci żeńskiej lub męskiej. Dziedziczenie cechuje się wysokim stopniem penetracji (9). Mutacje germinalne w genach *BRCA* obarczają życiowym ryzykiem zachorowania na raka sutka wynoszącym 56-87%. Badania sugerują, iż od 5 do 10% zachorowań na raka piersi (zwłaszcza w wieku przedmenopauzalnym) ma związek z mutacjami w *BRCA* [10]. Życiowe ryzyko raka jajników wynosi 12-44% w przypadku mutacji *BRCA1*, natomiast 10-15% w przypadku obciążenia mutacją w *BRCA2*.

Związek pomiędzy wystąpieniem mutacji genów *BRCA* a zachorowaniem na raka piersi i jajnika u kobiet był przedmiotem wielu badań naukowych i jest w zasadzie niepodważalny. Miało to bezpośredni wpływ na praktykę kliniczną. Opracowano wytyczne postępowania u kobiet obciążonych mutacjami genów *BRCA*, co pozwala na skuteczniejszą profilaktykę i wcześniejsze wykrywanie raka piersi i jajnika u nosicielek mutacji. Wciąż jednak niewiele prac naukowych traktuje o wpływie mutacji w genach *BRCA* na patogenezę innych nowotworów złośliwych, między innymi raka gruczołu krokowego.

3. Cel pracy. Materiał i metoda

Celem pracy jest podsumowanie dotychczasowej wiedzy na temat wpływu mutacji w obrębie genów *BRCA* na częstość występowania, przebieg kliniczny oraz rokowanie u pacjentów chorych na raka prostaty. Uzyskane informacje skonfrontowano z wytycznymi dotyczącymi wykrywania i leczenia raka stercza. W pracy starano się uwzględnić zwłaszcza te informacje, które mogą mieć bezpośredni wpływ na praktykę kliniczną.

Przeanalizowaliśmy publikacje naukowe w języku angielskim, dostępne w bazie Pubmed, po wprowadzeniu terminu wyszukiwania: „BRCA genes” ORAZ „prostate cancer”. Braliśmy pod uwagę prace z dziesięciu ostatnich lat (2008-2018). Uzyskano 69 wyników wyszukiwania w bazie Pubmed. Analizy oparto na 14 pracach. Kwalifikacji abstraktów dokonywało niezależnie dwóch Autorów, w razie różnicy zdań decyzję podejmował trzeci Autor. Do pracy kwalifikowaliśmy prace, przeprowadzone na największych próbach i o najwyższym stopniu wiarygodności.

4. Germinalne mutacje genów *BRCA1* i *BRCA2* w raku stercza

4.1. Mutacje genów *BRCA1* i *BRCA2*, a ryzyko zachorowania na raka stercza

Ryzyko zachorowania na raka gruczołu krokowego jest 8,6 razy większe u mężczyzn poniżej 65. roku życia, posiadających mutację germinalną genu *BRCA2* i 3,4 razy wyższe u pacjentów z mutacją genu *BRCA1*, niż u osób w tym samym przedziale wiekowym, nieobciążonych mutacjami wspomnianych genów. Ponadto mutacje w genach *BRCA1/2* związane są z zachorowaniem w młodszym wieku [11]. Prawdopodobnie niektóre mutacje w *BRCA2* bardziej niż inne predysponują do zachorowa-

nia w młodszym wieku. Jedną z takich mutacji miałyby być mutacja *BRCA2999del5*, o zwiększonej częstości występowania na Islandii, co wynika z tak zwanego efektu założyciela. Średni wiek wykrycia raka prostaty u pacjentów obciążonych tą mutacją był niższy niż u mężczyzn „nie-nosicieli” (69 vs. 74 lat w momencie diagnozy) [12].

Mutacje germinalne w *BRCA1* obecne są u 0,44% pacjentów chorych na raka stercza, co było podstawą dla oszacowania, iż u mężczyzn posiadających tę mutację, skumulowane ryzyko zachorowania przed 65. rokiem życia wynosiło 8,6% [13]. Kote-Jarari i wsp. przeprowadzili badania na grupie 1864 Brytyjczyków chorych na raka prostaty – mutacja *BRCA2* występowała u 1,2% z nich. Wyliczono, że ryzyko zachorowania na raka stercza przez 65 rokiem życia, u pacjentów obciążonych mutacją *BRCA2* wynosi 15% [14].

4.2. Mutacje genów *BRCA1* i *BRCA2*, a przebieg kliniczny raka gruczołu krokowego

4.2.1. Wyniki badania retrospektywnego E. Castro i wsp.

Największym dotychczasowym badaniem retrospektywnym pacjentów z rakiem gruczołu krokowego, obciążonych mutacją w *BRCA* jest badanie E. Castro i wsp. Grupa chorych na raka prostaty nieobciążonych mutacją w *BRCA* liczyła 1940 osób, natomiast grupa nosicieli: 18 pacjentów z mutacją *BRCA1* i 61 mężczyzn z mutacją *BRCA2*. Raki prostaty w grupie nosicieli cechowały się wyższym stopniem histologicznej złośliwości w skali Gleasona oraz wyższym stopniem zaawansowania klinicznego (*stagingu*). Źle zróżnicowany rak prostaty (oceniony na 8 i więcej punktów w skali Gleasona) wystąpił u 35% pacjentów z mutacją *BRCA1/2*, to jest nieco ponad dwa razy częściej niż w grupie „nie-nosicieli”. W grupie obciążonej mutacją w *BRCA* częstsze było także zajęcie węzłów chłonnych – cechę N1 wykazywało 15% pacjentów, czyli trzykrotnie więcej niż w grupie osób bez mutacji *BRCA*. Przerzuty do narządów odległych stwierdzano dwukrotnie częściej u nosicieli (11).

Powyższe dane pozostają w korelacji z gorszymi wskaźnikami przeżyć w grupie osób obciążonych mutacjami w *BRCA*. Średnia przeżywalność zależna od choroby nowotworowej (CSS) wynosiła 15,7 lat w grupie nieobciążonej i 8,6 lat u nosicieli mutacji. Nieco lepsze CSS zanotowano u nosicieli mutacji w genie *BRCA1* w porównaniu z nosicielami mutacji w *BRCA2*, natomiast nie była to zależność istotna statystycznie. Przeżycia wolne od przerzutów (MFS) oraz całkowite przeżycie (OS), były także korzystniejsze u pacjentów bez mutacji genów *BRCA*. Lepsze rokowanie u chorych nieobciążonych mutacjami *BRCA* dotyczy także pacjentów z wczesną postacią raka prostaty (CSS u nosicieli: 82%, natomiast u osób nieobciążonych: 96%) [11].

4.2.2. Czy istnieje związek pomiędzy poziomem testosteronu a większą zachorowalnością i cięższym przebiegiem klinicznym raka stercza u pacjentów z mutacją *BRCA*?

Dlaczego mutacje w genach *BRCA* związane są z większą agresywnością guza? Wydaje się, że problem jest złożony i na razie nie dysponujemy wiedzą, która dałaby jednoznaczną odpowiedź na postawione pytanie. Sugeruje się związek pomiędzy cał-

kowitym poziomem testosteronu (TT), a przebiegiem klinicznym raka stercza, jednak dokładny mechanizm, nie jest w pełni poznany [15].

W 1961 roku Huggins i Hodges udowodnili, że rak prostaty jest nowotworem androgenozależnym. Stwierdzili, że kastracja powoduje zahamowanie progresji raka stercza, natomiast testosteron pobudza komórki raka stercza do podziału. O ile pierwsza teza wydaje się być bezdyskusyjna, to nad prawdziwością drugą trwają dyskusje. Nie istnieją bowiem żadne badania randomizowane I stopnia wiarygodności, które jednoznacznie udowodniłyby pobudzający wpływ testosteronu na komórki raka prostaty. Istnieją nawet doniesienia naukowe, sugerujące, że wyższy poziom testosteronu obniża ryzyko raka stercza, jednak i w tym przypadku, badania te nie są do końca wiarygodne i w ich interpretacji należy zachować daleko idącą ostrożność (16). Opisane powyżej rozważania dotyczą raka stercza w populacji ogólnej, bez wyodrębnienia postaci ze zmutowanymi genami *BRCA*.

Jedynym jak dotąd badaniem, opisującym zależność pomiędzy poziomem testosteronu a rakiem stercza u nosicieli *BRCA* jest praca Goldberga i wsp. Badanie przeprowadzono na grupie pacjentów z rakiem prostaty w liczbie: 87 pacjentów obciążonych mutacją genów *BRCA* i 43 mężczyzn bez mutacji. W grupie nosicieli mutacji w *BRCA* zaobserwowano statystycznie istotny wzrost stężenia testosteronu całkowitego (TT) i współczynnika wolnych androgenów (FAI), w porównaniu z pacjentami nieobciążonymi mutacją. Poziom testosteronu w obu grupach mieścił się w zakresie normy przyjętej dla wieku. U nosicieli mutacji poziom TT nie był zależny od poziomu lutropiny (LH), jak ma to miejsce w warunkach fizjologicznych. Na podstawie uzyskanych wyników, Autorzy sugerują, że istnieje korelacja pomiędzy zachorowaniem na raka gruczołu krokowego u nosicieli mutacji *BRCA* a zwiększonym poziomem testosteronu całkowitego. Swoją tezę argumentują faktem, iż najczęstszymi nowotworami u osób obciążonych mutacjami *BRCA* są nowotwory piersi, jajnika, prostaty, to jest narządów, których czynność w szczególnie dużym stopniu zależy od stymulacji hormonalnej. Ponadto wysoki poziom testosteronu, wraz z hiperinsulinemią i insulinoopornością, przypuszczalnie pogarszają rokowanie w raku piersi i prostaty, nawet u osób nieobciążonych mutacjami *BRCA*. Autorzy zaznaczają, że ograniczeniem badania jest mała liczba pacjentów, na której przeprowadzono badanie [15]. Należy podkreślić, że wyniki jednego badania na małej próbie nie przesądzają o związku pomiędzy poziomem testosteronu, a rakiem stercza u nosicieli *BRCA*. W kolejnych latach oczekuje się kolejnych prac, dotykających powyżej przedstawionego zagadnienia.

4.3. Leczenie raka stercza u pacjentów obciążonych mutacją w *BRCA*

Mutacje genów *BRCA1/2* u mężczyzn chorych na raka prostaty są związane z gorszym rokowaniem i często koniecznością włączenia bardziej agresywnego leczenia. Brak jest oddzielnego protokołu terapeutycznego dla pacjentów chorych na raka stercza obciążonych mutacją *BRCA*. Należy kierować się ogólnymi zaleceniami w leczeniu raka prostaty oraz praktyką kliniczną.

Wydaje się, że u pacjentów z mutacjami *BRCA* należy zrezygnować ze stosowania strategii tzw. bacznej obserwacji (*watchful waiting*) czy aktywnego nadzoru (*active surveillance*), stosowanych niekiedy w raku prostaty o niskim stopniu złośliwości i zaawansowaniu klinicznym, na rzecz radykalnego leczenia chirurgicznego bądź radykalnej radioterapii. Korzyści z leczenia wydają się występować nawet u pacjentów z tzw. grupy niskiego ryzyka [11].

Jako że mutacje geminalne w *BRCA* u chorych na raka stercza są niezależnym czynnikiem złego rokowania, podkreśla się potrzebę opracowania oddzielnego protokołu chemioterapii dla tej grupy pacjentów [17]. Na obecny stan wiedzy najbardziej skuteczne wydają się być: cisplatyna, taksany oraz inhibitory polimerazy poli-ADP-rybozy (PARP).

4.3.1. Cisplatyna w leczeniu raka stercza u nosicieli mutacji w *BRCA*

Cisplatyna zaczęła być szeroko stosowana w raku gruczołu krokowego u pacjentów obciążonych mutacją *BRCA1* i *BRCA2* ze względu na jej skuteczność w leczeniu raka piersi i jajnika u pacjentek obciążonych mutacjami w tych samych genach [11]. Mechanizm działania cisplatyny opiera się na hamowaniu syntezy DNA poprzez tworzenie krzyżowych wiązań, co prowadzi do zahamowania podziałów komórkowych i jest sygnałem prowadzącym do śmierci komórki nowotworowej. Podkreśla się także fakt, iż związki platyny wpływają na zwiększenie immunogenności i radiowrażliwości nowotworu (18). Jako, że nie istnieją duże i wiarygodne badania oceniające skuteczność cisplatyny w leczeniu chorych na raka prostaty obciążonych mutacjami w *BRCA1* oraz *BRCA2*, należy postulować ich przeprowadzenie [11].

4.3.2. Taksany w leczeniu raka stercza u nosicieli mutacji w *BRCA*

Gallagher i wsp. przeprowadzili badanie odpowiedzi na chemioterapię opartą na taksanach u pacjentów chorych na hormonopornego raka prostaty, obciążonych mutacjami w *BRCA1* oraz *BRCA2*. Odpowiedź na taksany została zdefiniowana jako obniżenie stężenia PSA (swoistego antygenu sterczowego) lub tempa wzrostu stężenia PSA w ciągu 12 tygodni od rozpoczęcia leczenia. 71% wszystkich pacjentów odpowiedziało na leczenie, przy czym różnica między skutecznością leczenia u pacjentów nieobciążonych mutacjami w *BRCA*, a odpowiedzią na leczenie u nosicieli nie była istotna statystycznie. Autorzy wysuwają wniosek, iż fakt, że u około 50% pacjentów z mutacją *BRCA* zanotowano odpowiedź na leczenie oznacza, iż terapia oparta na taksanach jest leczeniem skutecznym. Niestety, w badaniu nie zaobserwowano zwiększenia całkowitego przeżycia (OS) u leczonych taksanami. Co ciekawe, jeden z chorych obciążonych mutacją w *BRCA2*, leczony docetakselem oraz cisplatyną przeżył 37 miesięcy, przy czym posługując się normogramem MSKCC (*Memorial Sloan Kettering Cancer Center*), nieuwzględniającym statusu *BRCA* średnie przewidywane przeżycie mężczyzny wynosiło 20 miesięcy. Należy podkreślić, iż mała grupa nosicieli *BRCA*, zmusza do określenia badania jako „generujące hipotezę”, a nie ją potwierdzające [19].

4.3.3. Inhibitory polimerazy poli-ADP-rybozy (PARP) w leczeniu raka stercza u pacjentów obciążonych mutacją w genach *BRCA1* oraz *BRCA2*

Najciekawszą alternatywą dla stosowanych od lat cisplatyny i taksanów wydają się być inhibitory poli-ADP-rybozy (inhibitory PARP), których działanie oparte jest na syntetycznej letalności [20]. Zjawisko to zostało nazwane w 1946 roku przez Theodora Dobzhanskyego, amerykańskiego genetyka polskiego pochodzenia i współzałożyciela *The Society for the Study of Evolution* [21]. W 1997 r. Hartwell i wsp. rozpoczęli badania nad znaczeniem zjawiska syntetycznej letalności w onkologii. Jego istotą jest istnienie jednoczasowych mutacji w układach komplementarnych genów, co w konsekwencji prowadzi do śmierci komórki. Każdy z genów zmutowany osobno nie wywołuje efektu letalnego [22].

Do najlepiej poznanych polimeraz poli-ADP-rybozy (PARP), odkrytych w latach sześćdziesiątych dwudziestego wieku, należy PARP1. Gen *PARP1* jest położony na chromosomie pierwszym i należy do grupy tzw. *house keeping genes*, to jest genów metabolizmu podstawowego (HKG). HKG są zaangażowane w kluczowe dla przeżycia komórki procesy i ulegają ekspresji na stosunkowo stałym poziomie we wszystkich tkankach. Inhibitory PARP są też aktywne wobec gorzej poznanych enzymów PARP2 i PARP3. Zmniejszenie ekspresji *PARP* zmniejsza stabilność genomu i występuje w niektórych nowotworach [22, 23].

Tak jak zostało wspomniane powyżej, mechanizm działania inhibitorów PARP opiera się na sztucznie wywołanej letalności. Aktywność PARP jest niezbędna dla naprawy pęknięć pojedynczej nici DNA, do których dochodzi zarówno pod wpływem czynników zewnętrznych takich jak promieniowanie jonizujące, jak i wewnętrzkomórkowych (m.in. spowodowanych przez reaktywne formy tlenu). Gdy inhibitor PARP przyłączy się do miejsca aktywnego polimerazy PARP związanej z DNA, enzym jest blokowany, co uniemożliwia proces naprawy [22].

W konsekwencji dochodzi do zatrzymania widełek replikacyjnych i powstania pęknięć obu nici DNA. W komórkach prawidłowych naprawa pęknięć podwójnej helisy następuje drogą rekombinacji homologicznej (HRR), w którym to procesie niezbędny jest udział czynnych genów *BRCA1* oraz *BRCA2*. Przy braku aktywności genów *BRCA1/2* (jak ma to miejsce w przypadku chorych na raka prostaty nosicieli mutacji we wspomnianych genach), pęknięcia podwójnej helisy DNA nie mogą zostać naprawione wysoce skuteczną metodą HRR. Aktywowane są więc podatne na błędy szklaki naprawy, takie jak szlak niehomologicznego łączenia końców (NHEJ), co prowadzi do licznych uszkodzeń, a w konsekwencji do obumarcia komórki nowotworowej [20], [22].

Agencja Żywności i Leków (FDA) do leczenia raka jajnika u nosicielek mutacji *BRCA* zaaprobowała następujące inhibitory PARP: olaparib, rucaparib oraz niraparib [20]. Olaparib jest w Polsce od dnia 1 września 2016 r. preparatem finansowanym w ramach NFZ u pacjentek z „platynowrażliwym nawrotowym surowiczym rakiem jajnika o niskim stopniu zróżnicowania, rakiem jajowodu lub pierwotnym rakiem otrzewnej, z mutacją *BRCA*, u których uzyskano odpowiedź na chemioterapię opartą na związkach platyny” [24]. W 2018 roku FDA zaaprobowała olaparib jako lek stosowany w HER-2 ujemnym, przerzutowym raku piersi u nosicielek mutacji w *BRCA*, które wcześniej otrzymywały leczenie chemioterapeutyczne [25]. Na tę chwilę, inhibi-

tory PARP nie są lekami zatwierdzonymi w leczeniu raka prostaty u nosicieli mutacji *BRCA*, choć trwają badania kliniczne nad ich zastosowaniem [26].

Faza II badania TOPARP (*Trial of Olaparib in Patients With Advanced Castration-Resistant Prostate Cancer*) rozpoczęła się w lipcu 2012 roku, a zakończenie zbierania danych jest planowane na luty 2019 roku. Na podstawie częściowych danych, Mateo i wsp. opracowali wstępne wyniki dla niewielkiej grupy 50 pacjentów z hormonopornym rakiem prostaty, leczonych 800 mg olaparibu dziennie (2 razy dziennie po 400 mg). Odpowiedź na leczenie zdefiniowano jako obiektywną odpowiedź wg kryteriów RECIST (*Response Evaluation Criteria in Solid Tumors*), zmniejszenie poziomu PSA o co najmniej 50% bądź potwierdzone zmniejszenie liczby komórek typowych dla gruczołu krokowego we krwi (CPCs) z powyżej 5 komórek na 7,5 ml do poniżej 5 komórek na 7,5 ml. Kryteria te spełniło 88 mężczyzn, w tym wszyscy (siedmiu) pacjentów, obarczonych mutacją w *BRCA1/2*. Najczęstszymi działaniami niepożądanymi stopnia co najmniej 3 wg CTCAE v4.0 (*Common Terminology Criteria for Adverse Events*) były: niedokrwistość (u 20% pacjentów) oraz zmęczenie (u 12%) [26, 27]. Doniesienia Mateo i wsp. sprawiają, że z niecierpliwością czekamy na zakończenie II fazy TOPARP, jako badania którego wyniki mogą wpłynąć na decyzję o zaaprobowaniu olaparibu do leczenia raka gruczołu krokowego u nosicieli mutacji w *BRCA*.

4.4. Screening w kierunku raka gruczołu krokowego u mężczyzn obciążonych mutacją w genach *BRCA1* oraz *BRCA2*

Interesującym zagadnieniem są badania przesiewowe w kierunku raka stercza, które byłyby możliwe do zaproponowania nosicielom mutacji *BRCA1* oraz *BRCA2*. Powyżej dowiedzione zostało, iż mutacje te wiążą się z większym ryzykiem zachorowania oraz agresywnego przebiegu nowotworu, dlatego w tej kohorcie pacjentów profilaktyka wtórna wydaje się mieć szczególne znaczenie.

Uzasadnieniem dla przeprowadzania screeningu w kierunku raka prostaty u populacji ogólnej jest w zmniejszenie wskaźników śmiertelności, poprzez wczesne zdiagnozowanie choroby. Jednakże wielu Autorów uważa, iż badanie przesiewowe w kierunku raka stercza nie powinno być stosowane rutynowo u wszystkich mężczyzn. Problem stanowi przede wszystkim niska wartość predykcyjna oznaczania PSA – tylko u ok. 25% mężczyzn z wynikiem PSA powyżej 3 ng/mL (punkt odcięcia, po przekroczeniu którego zalecana jest biopsja jest dyskusyjny) stwierdza się raka podczas biopsji. Należy mieć na uwadze, iż biopsja prostaty, mimo że jest badaniem generalnie uznawanym za bezpieczne, może prowadzić do powikłań, takich jak: hematospermia (w 50% przypadków), hematuria (22,6%), gorączka (3,5%), a także w 0,5% przypadków do wymagających hospitalizacji: zapalenia gruczołu krokowego czy urosepsy. Tempo wzrostu stężenia PSA oraz stosunek wolnego PSA do całkowitego PSA nie zwiększają znacząco swoistości rozpoznawania raka stercza (28). Ponadto, często mamy do czynienia z tzw. zjawiskiem „nadrozpoznawalności”, polegającym na wykrywaniu guzów, które nie mają potencjału dalszej progresji do stadium zagrażającego życiu chorego. „Nadrozpoznawalność” prowadzi do niepotrzebnego, generującego powikłania leczenia, psychicznego cierpienia pacjenta, który żyje ze świadomością istnienia choroby nowotworowej, a także do daremnie poniesionych kosztów, obciążających system ochrony zdrowia (29).

W „Wytycznych postępowania u chorych na raka stercza” European Association of Urology z 2017 roku podkreśla się, iż nie osiągnięto konsensusu odnośnie stosowania *screeningu*, polegającego na oznaczaniu PSA w populacji ogólnej (3). Podjęto próby ustalenia, w których kohortach pacjentów takie badanie przesiewowe mogłoby być korzystne, a jedną z grup, które poddano obserwacji są nosiciele mutacji w *BRCA1/2*.

Od 2005 roku trwa, niezakończona jeszcze (planowana data zebrania wszystkich danych to grudzień 2019 r.) badanie IMPACT (*Identification of Men With a Genetic Predisposition to Prostate Cancer*). Częściowe wyniki badania (z lat 2005-2013) zostały przedstawione w pracy E. Bancroft i wsp., w którym wzięło udział 791 nosicieli mutacji *BRCA1*, 531 mężczyzn nieobciążonych mutacją *BRCA1*, 731 nosicieli mutacji w *BRCA 2*, 428 mężczyzn nieobciążonych mutacją *BRCA2*. Badano m.in. poziom PSA. Wyniki wskazują, iż *screening*, polegający na oznaczaniu PSA u nosicieli mutacji w *BRCA* odznacza się większą czułością niż w populacji ogólnej. Pozytywna wartość predykcyjna dla PSA > 3.0 ng/ml wynosiła 36%, podczas gdy w innych badaniach na populacji ogólnej nieznacznie przekraczała 25% [30].

5. Podsumowanie

Mutacje genów *BRCA* u mężczyzn chorych na raka prostaty są związane z gorszym rokowaniem i często z koniecznością włączenia bardziej agresywnego leczenia. Na Philadelphia Prostate Cancer Consensus Conference w 2017 roku po raz pierwszy na szeroką skalę podkreślono konieczność wykorzystania informacji na temat aberracji genetycznych, w tym mutacji w genach *BRCA1* oraz *BRCA2*, w praktyce klinicznej [31]. W „Wytycznych postępowania u chorych na raka stercza” European Association of Urology z 2017 roku pojawiła się krótka informacja na temat roli genów *BRCA1/2* w patogenezie raka gruczołu krokowego.

Nawiązując do tytułu Monografii, należy z całą stanowczością stwierdzić, iż opracowanie wytycznych postępowania u chorych na raka gruczołu krokowego, obciążonych mutacjami w *BRCA1* oraz *BRCA2* stanowi wyzwanie dla współczesnej onkologii. Wyzwaniu temu będzie można sprostać jedynie przy szerokiej współpracy środowiska naukowego: lekarzy onkologów, genetyków, farmaceutów, specjalistów zdrowia publicznego i innych przedstawicieli nauk medycznych i przyrodniczych. Wiele wskazuje na to, iż rzetelna wiedza na temat genetyki w raku stercza pozwoli na skuteczniejszą prewencję, diagnostykę i leczenie.

Literatura:

1. Krzakowski M., Krzemieniecki K., *Rak gruczołu krokowego*, [w]: P. Gajewski (red.), Interna Szczeklika 2018, Medycyna Praktyczna, Kraków 2018, s. 2339-2341.
2. <http://onkologia.org.pl/nowotwory-zlosliwe-gruczolu-krokowego-c61/>, dostęp dn. 14.12.2018.
3. Mottet N., Bellmunt J., Bolla M., Briers E., Cumberbatch M., De Santis M., Fossati N., Gross T., Henry A., Joniau S., Lam T., Mason M., Matveev V., Moldovan P., van den Bergh R., Van den Broeck T., van der Poel H., van der Kwast T., Rouvière O., Schoots I., Wiegel T., Cornford P., *EAU-ESTRO-SIOG Guidelines on Prostate Cancer*; https://uroweb.org/wp-content/uploads/09-Prostate-Cancer_2017_web.pdf, dostęp dn. 11.12.2018.

4. <https://www.genecards.org/cgi-bin/carddisp.pl?gene=BRCA1>, dostęp dn. 27.11.2018.
5. <https://www.genecards.org/cgi-bin/carddisp.pl?gene=BRCA2>, dostęp dn. 27.11.2018.
6. Jasińska A., Krzyżosiak W., *Funkcja genów BRCA1 i BRCA2 związanych z dziedziczną predyspozycją do raka piersi.*, Postępy biochemii, 47, 2001, s. 146-159.
7. Miki Y., Swensen J., Shattuck-Eidens D., Futreal P., Harshman K., Tavtigian S., Liu Q., *A strong candidate for the breast and ovarian cancer susceptibility gene BRCA1*, Science, 5182, 1994, s.66-71.
8. Wooster R., Bignell G., Lancaster J., Swift S., Seal S., Mangion J., Collins N., Gregory S., Gumbs C., Micklem G., *Identification of the breast cancer susceptibility gene BRCA2*, Nature, 378, 1995, s. 789-792.
9. Lee MV, Katabathina VS, Bowerson ML, Mityul MI, Shetty AS, Elsayes KM, Balachandran A., Bhosale PR, McCullough AE, Menias CO., *BRCA-associated Cancers: Role of Imaging in Screening, Diagnosis, and Management.*, RadioGraphics, 37, (2017), s. 1005-1023.
10. Foulkes W., *Inherited susceptibility to common cancers.*, New England Journal of Medicine, 359, 2008, s. 2143-2153.
11. Castro E Goh C., Olmos D., Saunders E., Leongamornlert D., Tymrakiewicz M., Mahmud N., Dadaev T., Govindasami K., Guy M., Sawyer E., Wilkinson R., Ardern-Jones A., Ellis S., Frost D., Peock S., Evans D., Tischkowitz M., Cole T., Davidson R., Eccles D., Brewer C., Douglas F., *Germline BRCA mutations are associated with higher risk of nodal involvement, distant metastasis, and poor survival outcomes in prostate cancer*; Journal of Clinical Oncology, 31, 2013, s. 1748-1757.
12. Tryggvadóttir L., Vidarsdóttir L., Thorgeirsson T., Jonasson J., Olafsdóttir E., Olafsdóttir G., Rafnar T., Thorlacius S., Jonsson E., Eyfjord J., Tulinius H., *Prostate cancer progression and survival in BRCA2 mutation carriers.*, Journal of the National Cancer Institute, 99, 2007, s. 929-935.
13. Leongamornlert D., Mahmud N., Tymrakiewicz M., Saunders E., Dadaev T., Castro E., Goh C., Govindasami K., Guy M., O'Brien L., Sawyer E., Hall A., Wilkinson R., Easton D.; UKGPCS Collaborators, Goldgar D., Eeles R., Kote-Jarai Z., *Germline BRCA1 mutations increase prostate cancer risk*, British Journal of Cancer, 106, 2012, s. 1697-1701.
14. Kote-Jarai Z., Leongamornlert D., Saunders E., Tymrakiewicz M., Castro E., Mahmud N., Guy M., Edwards S., O'Brien L., Sawyer E., Hall A., Wilkinson R., Dadaev T., Goh C., Easton D.; UKGPCS Collaborators, Goldgar D., Eeles R., *BRCA2 is a moderate penetrance gene contributing to young-onset prostate cancer: Implications for genetic testing in prostate cancer patients*, British Journal of Cancer, 105 2011, s. 1230-1234.
15. Goldberg H., Grievink L., Mano R., Ber Y., Ozalbo R., Tuval S., Baniel J., Margel D., *Is there a difference in testosterone levels and its regulators in men carrying BRCA mutations?*, Oncotarget, 61, (2017), s. 103843-103850.
16. Bonczyk M, Zdrojowy R., Makota D., Kołodziej A., *Testosteron a rak stercza.*, Urologia Polska, 61, (2008), s. 19-23.
17. Cavanagh H., Rogers K., *The role of BRCA1 and BRCA2 mutations in prostate, pancreatic and stomach cancers*, Hereditary Cancer in Clinical Practice, 13, (2015), s. 1-7.
18. <https://bazalekow.mp.pl/leki/subst.html?id=187>, dostęp dn. 10.12.2018.
19. Gallagher D., Cronin A., Milowsky M., Morris M., Bhatia J., Scardino P., Eastham J., Offit K., Robson M., *Germline BRCA mutation does not prevent response to taxane-based therapy for the treatment of castration-resistant prostate cancer.*, BJU International, (109), 2012, s. 713-719.
20. Ashworth A., Lord Ch., *Synthetic lethal therapies for cancer: what's next after PARP inhibitors?*, Nature Reviews Clinical Oncology, 15, (2018), s. 564-576.
21. http://encyklopedia.pwn.pl/haslo/Dobzhansky-Theodosius_i_3893351.html, dostęp dn 10.12.2018.
22. Dębska S., Kubicka J., Czyżykowski R., Habib M., Potemski P., *Inhibitory PARP – podstawy teoretyczne i zastosowanie kliniczne.*, Postępy Higieny i Medycyny Doświadczalnej (online), 66, 2012, s. 311-321.

23. Romanowski T., Markiewicz A., Bednarz N., Bielawski K., *Geny metabolizmu podstawowego jako geny referencyjne w ilościowym oznaczeniu ekspresji genów metodą real-time PCR.*, Postępy Higieny i Medycyny Doświadczalnej, 61, 2007, s. 500-510.
24. <https://www.gov.pl/web/zdrowie/programy-lekowe>, dostęp dn. 11.12.2018.
25. <https://www.fda.gov/drugs/informationondrugs/approveddrugs/ucm592357.htm>, dostęp dn. 11.12.2018.
26. Dhawan M., C Ryan C., Ashworth A., *DNA Repair Deficiency Is Common in Advanced Prostate Cancer: New Therapeutic Opportunities.* *The Oncologist*, 21, 2016, s. 940-945.
27. Mateo J., Carreira S., Sandhu S., Miranda S., Mossop H., Perez-Lopez R., Nava Rodrigues D., Robinson D., Omlin A., Tunariu N., Boyses G., Porta N., Flohr P., Gillman A., Figueiredo I., Paulding C., Seed G., Jain S., Ralph C., Protheroe A., Hussain S., Jones R., Elliott T., McGovern U., Bianchini D., Goodall J., Zafeiriou Z., Williamson C., Ferraldeschi R., Riisnaes R., Ebbs B., Fowler G., Roda D., Yuan W., M. Wu Y., Cao X., Brough R., Pemberton H., A'Hern R., Swain A., Kunju L.P., Eeles R., Attard G., Lord C.J., Ashworth A., Rubin M.A., Knudsen K.E., Feng F.Y., Chinnaiyan A.M., Hall E., de Bono J.S., *DNA-Repair Defects and Olaparib in Metastatic Prostate Cancer*, *The New England Journal of Medicine*, 18 (2015), s. 1697-1708.
28. E.Castro CL. Goh, RA. Eeles., *Prostate Cancer Screening in BRCA and Lynch Syndrome Mutation Carriers.*, doniesienie ustne przedstawione na 2013 ASCO Annual Meeting.
29. Swolkień M., Pilch P., Juszczak K., Drewniak T., Maciukiewicz P., *Badania przesiewowe w kierunku raka gruczołu krokowego z wykorzystaniem oceny stężenia swoistego antygenu sterczowego – przegląd literatury.*, *Przegląd Urologiczny*, 82, 2013, s. 16-22.
30. Bancroft E.K., Page E.C., Castro E., Lilja H., Vickers A., Sjoberg D., Assel M., Foster C.S., Mitchell G., Drew K., Mæhle L., Axcrona K., Evans D.G., Bulman B., Eccles D., McBride D., van Asperen C., Vasen H., Kiemeny L.A., Ringelberg J., Cybulski C., Wokolorczyk D., Selkirk C., Hulick P.J., Bojesen A., Skytte A.B., Lam J., Taylor L., Oldenburg R., Cremers R., Verhaegh G., van Zelst-Stams W.A., Oosterwijk J.C., Blanco I., Salinas M., Cook J., Rosario D.J., Buys S., Conner T., Ausems M.G., Ong K.R., Hoffman J., Domchek S., Powers J., Teixeira M.R., Maia S., Foulkes W.D., Taherian N., Ruijs M., Helderman-van den Enden A.T., Izatt L., Davidson R., Adank M.A., Walker L., Schmutzler R., Tucker K., Kirk J., Hodgson S., Harris M., Douglas F., Lindeman G.J., Zgajnar J., Tischkowitz M., Clowes V.E., Susman R., Ramón y Cajal T., Patcher N., Gadea N., Spigelman A., van Os. T., Liljegren A., Side L., Brewer C., Brady A.F., Donaldson A., Stefansdottir V., Friedman E., Chen-Shtoyerman R., Amor D.J., Copakova L., Barwell J., Giri V.N., Murthy V., Nicolai N., Teo S.H., Greenhalgh L., Strom S., Henderson A., McGrath J., Gallagher D., Aaronson N., Ardern-Jones A., Bangma C., Dearnaley D., Costello P., Eyfjord J., Rothwell J., Falconer A., Gronberg H., Hamdy F.C., Johannsson O., Khoo V., Kote-Jarai Z., Lubinski J., Axcrona U., Melia J., McKinley J., Mitra A.V., Moynihan C., Rennert G., Suri M., Wilson P., Killick E., IMPACT Collaborators., Moss S., Eeles R.A., *Targeted prostate cancer screening in BRCA1 and BRCA2 mutation carriers: results from the initial screening round of the IMPACT study.*, *European Urology*, 66, 2014, s. 489-99.
31. Giri V. N., Knudsen, K. E., Kelly, W. K., Abida, W., Andriole, G. L., Bangma, C. H., Bekelman, J. E., Benson, M. C., Blanco, A., Burnett, A., Catalona, W. J., Cooney, K. A., Cooperberg, M., Crawford, D. E., Den, R. B., Dicker, A. P., Eggener, S., Fleshner, N., Freedman, M. L., Hamdy, F. C., Hoffman-Censits, J., Hurwitz, M. D., Hyatt, C., Isaacs, W. B., Kane, C. J., Kantoff, P., Karnes, R. J., Karsh, L. I., Klein, E. A., Lin, D. W., Loughlin, K. R., Lu-Yao, G., Malkowicz, S. B., Mann, M. J., Mark, J. R., McCue, P. A., Miner, M. M., Morgan, T., Moul, J. W., Myers, R. E., Nielsen, S. M., Obeid, E., Pavlovich, C. P., Peiper, S. C., Penson, D. F., Petrylak, D., Pettaway, C. A., Pilarski, R., Pinto, P. A., Poage, W., Raj, G. V., Rebbeck, T. R., Robson, M. E., Rosenberg, M. T., Sandler, H., Sartor, O., Schaeffer, E., Schwartz, G. F., Shahin, M. S., Shore, N. D., Shuch, B., Soule, H. R., Tomlins, S. A., Trabulsi, E. J., Uzzo, R., Vander Griend, D. J., Walsh, P. C., Weil, C. J., Wender, R., Gomella, L. G., *Role of Genetic Testing for Inherited Prostate Cancer Risk: Philadelphia Prostate Cancer Consensus Conference, 2017.*, *Journal of Clinical Oncology.*, 36, 2017, s. 414-424.

Mutacje genów *BRCA1* i *BRCA2* – problem nie tylko „kobiety”, czyli o aberracjach genetycznych w raku gruczołu krokowego

Streszczenie

BRCA1 (breast cancer susceptibility gene 1) oraz BRCA2 (breast cancer susceptibility gene 2) są genami supresorowymi, to jest zaangażowanymi w naprawę DNA, regulację procesu transkrypcji, kontrolę cyklu komórkowego, kierowanie komórek na drogę apoptozy. Związek pomiędzy wystąpieniem mutacji genów BRCA a zachorowaniem na raka piersi i jajnika u kobiet był przedmiotem wielu badań naukowych i jest w zasadzie niepodważalny. Wciąż niewiele prac naukowych traktuje o wpływie mutacji w genach BRCA na patogenezę innych nowotworów złośliwych, między innymi raka gruczołu krokowego.

Celem pracy jest podsumowanie dotychczasowej wiedzy na temat wpływu mutacji w obrębie genów BRCA na częstość występowania, przebieg kliniczny oraz rokowanie u pacjentów chorych na raka prostaty. Uzyskane informacje skonfrontowano z wytycznymi odnośnie postępowania w raku stercza. Dokonano przeglądu artykułów z kilku ostatnich lat, dostępnych w bazie Pubmed.

Ryzyko zachorowania na raka gruczołu krokowego jest 8,6 razy wyższe u mężczyzn poniżej 65. roku życia, posiadających mutację germinálną genu BRCA2 i 3,4 razy wyższe u pacjentów z mutacją genu BRCA1, niż u osób nieobciążonych. Mutacje genów BRCA u mężczyzn chorych na raka prostaty są związane z gorszym rokowaniem i często z koniecznością włączenia bardziej agresywnego leczenia. Na Philadelphia Prostate Cancer Consensus Conference w 2017 roku po raz pierwszy na szeroką skalę podkreślono konieczność wykorzystania informacji na temat aberracji genetycznych w raku stercza w praktyce klinicznej. Wiele wskazuje na to, iż rzetelna wiedza na temat genetyki w raku stercza pozwoli na skuteczniejszą prewencję, diagnostykę i leczenie.

Słowa kluczowe: mutacje genów BRCA, rak gruczołu krokowego, dziedziczna predyspozycja

***BRCA1* and *BRCA2* mutations – not just a „feminine” issue, a tale of genetic aberrations in prostate cancer**

Abstract

BRCA1 (breast cancer susceptibility gene 1) and BRCA2 (breast cancer susceptibility gene 2) are tumor suppressor genes, involved in DNA damage repair, transcription process regulation, cell-cycle checkpoint control, and induction of apoptosis. The connection with BRCA genes mutations and breast and ovarian cancers in women has been the subject of many scientific studies and is in principle undeniable. Still, only a few scientific papers refer to the role of BRCA mutations in the pathogenesis of other malignant tumors, including prostate cancer.

The aim of our study is to summarize the current knowledge on the effect of mutations in BRCA genes on the incidence, clinical course and prognosis in prostate cancer. The information obtained was confronted with prostate cancer guidelines. We performed Pubmed database analysis, looking for recently published articles. Germline BRCA2 mutations in men below 65 years of age, are associated with 8,6-fold increased risk of prostate cancer whereas BRCA1 mutation effect is more modest (3,4-fold). BRCA mutations in men with prostate cancer are associated with poorer prognosis and need more aggressive treatment. At the Philadelphia Prostate Cancer Consensus Conference in 2017, the necessity of using information on genetic aberrations in prostate cancer in clinical practice was highlighted. It is very likely that reliable knowledge about genetics in prostate cancer will allow for more effective prevention, diagnosis and treatment.

Keywords: BRCA mutations, prostate cancer, hereditary predisposition

Rola profilaktyki krwawień u chorych na hemofilię

1. Wprowadzenie

Hemofilia to wrodzona skaza krwotoczna spowodowana zmniejszeniem aktywności osoczowego czynnika krzepnięcia VIII (hemofilia A) lub IX (hemofilia B). Geny odpowiedzialne za syntezę obydwu czynników znajdują się na długim ramieniu chromosomu X. Choroba dziedziczy się w sposób sprzężony z płcią i zapadają na nią prawie wyłącznie mężczyźni, kobiety zaś są nosicielkami. W Polsce częstość występowania hemofilii szacuje się na 1:12 300 mieszkańców. U 1:5 000 męskich noworodków diagnozuje się hemofilię A, zaś hemofilię B znacznie rzadziej – u 1:30 000, czyli w 15-20% wszystkich przypadków. U 30-50% pacjentów mutacja pojawia się w sposób spontaniczny. Diagnostyka polega na laboratoryjnym pomiarze aktywności czynników VIII i IX. W oparciu o wynik chorobę klasyfikuje się jako: postać ciężką (< 1% normy aktywności czynnika), umiarkowaną (1-5%) oraz łagodną (5-50%). Nasilenie krwawień zależne jest od stopnia niedoboru czynnika VIII bądź IX. Pierwsze objawy zwykle obserwuje się około 1-2 roku życia i obejmują one podskórne i domięśniowe wylewy krwi oraz przedłużone krwawienie po pobraniu krwi do badań diagnostycznych. Charakterystyczne są krwawienia do stawów (najczęściej kolanowych, łokciowych i skokowo-goleniowych) będące przyczyną postępującego ich zwyrodnienia i ograniczenia ruchomości (artropatii hemofilowej). Początkowo, w 2-3 roku życia dziecka, pojawiają się pod wpływem niewielkich urazów, później także samoistnie. Krwawienia do mięśni najczęściej dotyczą goleni, ud, pośladków, przedramion oraz rzadko mięśnia biodrowo-lędźwiowego. Do innych objawów choroby należą: przedłużone krwawienia po zabiegach stomatologicznych czy laryngologicznych, krwawienia z ran operacyjnych, krwiomocz, krwawienie z górnego odcinka przewodu pokarmowego, a także obarczone dużą śmiertelnością krwawienie śródczaszkowe. W przypadku umiarkowanej postaci choroby wylewy krwi do stawów zazwyczaj towarzyszą urazom i wiążą się z mniejszym ryzykiem powstawania zwyrodnień [1].

Obecnie za złoty standard postępowania w hemofilii uważa się leczenie profilaktyczne wdrożone we wczesnym dzieciństwie, co umożliwia maksymalną ochronę stawów przed rozwojem artropatii hemofilowej. W Polsce od sierpnia 2008 roku działa

¹ marzenakukla15@gmail.com, Studenckie Koło Naukowe przy Klinice Hematologii, Onkologii i Transplantologii Dziecięcej, Uniwersytet Medyczny w Lublinie.

² karon.martyna@gmail.com, Studenckie Koło Naukowe przy Klinice Hematologii, Onkologii i Transplantologii Dziecięcej, Uniwersytet Medyczny w Lublinie.

³ bartek.kepka4@gmail.com, Studenckie Koło Naukowe przy Klinice Hematologii, Onkologii i Transplantologii Dziecięcej, Uniwersytet Medyczny w Lublinie.

⁴ irena.woznica-karczmarz@dsk.lublin.pl, Klinika Hematologii, Onkologii i Transplantologii Dziecięcej II Katedry Pediatrii, Uniwersytecki Szpital Dziecięcy w Lublinie.

⁵ katarzynadrabko@umlub.pl, Klinika Hematologii, Onkologii i Transplantologii Dziecięcej II Katedry Pediatrii, Uniwersytet Medyczny w Lublinie.

program lekowy „Zapobieganie krwawieniom u dzieci z hemofilią A i B”, który zapewnia profilaktykę wszystkim dzieciom chorym na ciężką postać hemofilii oraz dzieciom z umiarkowaną postacią i krwawieniami do stawów do ukończenia 18. roku życia [2].

Celem naszej pracy jest omówienie problemu profilaktyki krwawień w hemofilii i przedstawienie obecnie obowiązującego programu w Polsce. W pracy dokonano przeglądu i analizy literatury dotyczącej prezentowanego tematu.

2. Definicje i rodzaje profilaktyki stosowanej w hemofilii

Ponad 50-letnie doświadczenie i obecne wyniki badań naukowych zdecydowanie wskazują na wyższą skuteczność leczenia profilaktycznego nad leczeniem stosowanym w momencie aktywnego krwawienia tzw. leczeniem „na żądanie” (z ang. „on demand”) [1, 3]. Profilaktykę w hemofilii definiuje się jako podawanie leków hemostatycznych w celu zapobiegania krwawieniom. Podstawą nowoczesnego leczenia hemofilii jest długoterminowa profilaktyka, czyli stosowana przez 52 tygodnie w roku i realizowana przez co najmniej 45 tygodni w roku, rozpoczęta w pierwszych latach życia. Obecnie wyróżniamy różne rodzaje profilaktyki stosowanej w hemofilii.

1. Pierwotna – regularna, długoterminowa, początek po ukończeniu 1-2 roku życia, przed wystąpieniem drugiego, jawnego klinicznie krwawienia do dużego stawu;

2. Wtórna – regularna, długoterminowa, rozpoczęta po wystąpieniu dwóch lub więcej wylewów krwi do dużych stawów i przed wystąpieniem zmian zwyrodnieniowych w stawach;

3. Trzeciorzędowe – regularna, długoterminowa, rozpoczęta po wystąpieniu zmian zwyrodnieniowych w stawach;

4. Okresowa – stosowana w celach profilaktycznych przez czas krótszy niż 45 tygodni w roku [1].

3. Cele programów profilaktycznych

Głównym celem profilaktyki w hemofilii jest niedopuszczenie do rozwinięcia się lub spowolnienie tempa rozwoju artropatii, która powstaje na skutek powtarzających się wylewów krwi do stawów. Programy profilaktyczne ograniczają w istotny sposób problem niepełnosprawności wśród pacjentów z hemofilią, a co za tym idzie liczbę hospitalizacji, konieczność prowadzenia rehabilitacji i wykonywania kosztownych zabiegów ortopedycznych. Ma to także niewątpliwie wpływ na zmniejszanie kosztów, jakie ponosi państwo w ramach świadczeń rentowych. Prowadzenie profilaktyki poprawia w znaczący sposób jakość życia chorych oraz ich rodzin, a także zmniejsza liczbę zgonów spowodowanych ciężkimi, samoistnymi i pourazowymi wylewami krwi. Udowodniono, że profilaktyka rozpoczęta w wieku 1-2 lat, optymalnie przed pierwszymi wylewami do stawów jest najkorzystniejsza [2, 4, 5].

4. Leki hamujące krwawienie

Mimo że na chwilę obecną hemofilia jest chorobą nieuleczalną, istnieją leki, które pozwalają kontrolować jej przebieg. Podstawą terapii nadal jest substytucja brakujących czynników krzepnięcia. Przełomowe w leczeniu hemofilii było zastosowanie

osoczopochodnych koncentratów czynnika krzepnięcia – produkowanych od dawców krwi. Obecnie stosowane są też rekombinowane koncentraty czynników krzepnięcia, co zwiększa bezpieczeństwo terapii. Najnowszymi lekami są koncentraty czynników o wydłużonym okresie półtrwania. Oprócz tego dostępne są leki wspomagające: desmopresyna, kwas traneksamowy i miejscowe środki hemostatyczne. Zasadność ich użycia zależy od typu hemofilii i jej ciężkości [1].

Poważnym problemem terapeutycznym jest hemofilia powikłana inhibitorem czynnika krzepnięcia. Dostępne są dwa preparaty czynników omijających inhibitor (BPA, *by-passing agents*): rekombinowany aktywny czynnik krzepnięcia VII (rFVIIa, *recombinant activated factor VII, Novoseven*) oraz koncentrat aktywowanych czynników zespołu protrombiny (aPCC, *activated prothrombin complex concentrate, FE-IBA*). Umożliwiają one wytworzenie trombiny pomimo obecności inhibitora, dlatego nazywane są koncentratami omijającymi inhibitor. Ograniczeniem tej terapii jest jej dostępność oraz koszt (od ponad 300 tys. do ponad miliona złotych rocznie) [1].

Rekombinowane czynniki krzepnięcia są podobnie skuteczne jak osoczopochodne, jednak znaczącą przewagą jest bezpieczeństwo czynników rekombinowanych. Obecnie produkowane są one bez kontaktu z białkiem ludzkim i zwierzęcym. Nie zanotowano też zakażenia w wyniku podania rekombinowanego czynnika, co miało miejsce w przypadku czynników osoczopochodnych, zwłaszcza w latach 80. Istnieją także badania wiążące powstawanie inhibitorów czynników krzepnięcia z podawaniem ich w rekombinowanej formie, jednak nie zostało to ostatecznie potwierdzone. Dużym wyzwaniem w terapii substytucyjnej jest indywidualizacja dawki i czasu podania czynnika. Spowodowane jest to charakterystyczną farmakokinetyką leku i indywidualnymi różnicami w wartościach końcowego okresu półtrwania i klirensu [1].

W 2014 w niektórych krajach zachodnich do profilaktyki wprowadzono koncentraty czynnika o przedłużonym okresie półtrwania (EHL – *enhanced half-life*). Szczególnie dobre wyniki zaobserwowano w grupie chorych na hemofilię B. Czas półtrwania około 82 h pozwala ograniczyć dożylnie wstrzyknięcia czynnika o 50-80% przy takiej samej skuteczności, co rutynowo stosowane koncentraty. W Polsce zarejestrowany jest jeden preparat EHL o nazwie handlowej Elocta (rFVIII_{Fc}), obecnie niedostępny w profilaktyce u dzieci [1].

W przypadku niektórych chorych na łagodną postać hemofilii A możliwe jest podawanie desmopresyny – analogu wazopresyny, która korzystnie wpływa na hemostazę w innych mechanizmach. Oprócz postaci dożylniej dostępny jest też aerozol donosowy. Jej stosowanie jest ograniczone i wiąże się z licznymi powikłaniami gospodarki wodno-elektrolitowej. Inne środki jak kwas traneksamowy stosowane są głównie pomocniczo w hamowaniu krwawienia z błon śluzowych w stomatologii, chirurgii i ortopedii [1].

5. Inhibitory

Jednym z najpoważniejszych powikłań leczenia substytucyjnego pacjentów z hemofilią A jest pojawienie się alloprzeciwciał przeciwko czynnikowi VIII. Zazwyczaj dochodzi do tego jeszcze we wczesnym dzieciństwie, po pierwszych kilkunastu dożylnych wstrzyknięciach koncentratu. Problem wytworzenia inhibitora dotyczy ok. 30% chorych na ciężką postać hemofilii A i 1,5-3% wszystkich pacjentów chorych

na hemofilię B. Co więcej, 50% pacjentów z hemofilią powikłaną obecnością inhibitorów ma je w wysokim mianie. Krążące przeciwciała wiążąc podawany choremu czynnik VIII znoszą jego aktywność koagulacyjną i uniemożliwiają hamowanie krwawień. W leczeniu pacjentów z tym powikłaniem dąży się do eliminacji inhibitora poprzez indukcję tolerancji immunologicznej (ITI, *immune tolerance induction*), która jednak u ok. 20-40% chorych kończy się niepowodzeniem. U części pacjentów z inhibitorami o niskim mianie przeciwciała zanikają samoistnie. U pacjentów z dużym mianem przeciwciał, u których zwiększenie podawanej dawki czynnika VIII byłoby nieskuteczne, konieczne staje się leczenie za pomocą czynników omijających inhibitor (BPA): koncentratu aktywowanych czynników zespołu protrombiny (aPCC) lub rekombinowanego aktywowanego czynnika VII (rFVIIa). BPA są również rozwiązaniem dla pacjentów oczekujących na ITI, będących w jej trakcie lub po jej niepowodzeniu. Częste krwawienia lub krwawienia zagrażające życiu u takich chorych powinny być powodem do rozważenia profilaktyki z zastosowaniem BPA [6].

Wybór BPA zależy od sytuacji klinicznej i wrażliwości danego pacjenta. Profilaktykę krwawień prowadzi się z użyciem aPCC, zaś rFVIIa używa się głównie do leczenia doraźnego krwawień. Problemem jest czas półtrwania rFVIIa, który wynosi 3 h i dlatego lek musi być podawany co 3-6h. Do innych znaczących wad należą wysokie koszty i brak możliwości monitorowania stężenia leku. Wątpliwości niesie też równoległe stosowanie aPCC z antyfibrynolitykami, gdyż być może zwiększa to ryzyko zakrzepicy. Mimo tych problemów badania kliniczne wykazują zmniejszenie ilości krwawień podczas profilaktyki BPA o 45-74% w porównaniu do leczenia „na żądanie”, dlatego należy ją wziąć pod uwagę [7].

6. Ośrodki kompleksowego leczenia hemofilii

Hemofilia należy do rzadkich chorób. Potrzeby pacjentów z hemofilią i ich rodzin są bardzo złożone, a wiedza lekarzy na temat choroby z powodu stosunkowo małej liczby chorych jest niewystarczająca, aby zapewnić im odpowiedni poziom opieki medycznej [3]. Wpływa to na konieczność tworzenia ośrodków leczenia hemofilii (HTC, Haemophilia Treatment Centres) oraz referencyjnych Ośrodków Wszechstronnej Opieki nad Chorym na Hemofilię (CHTC, Comprehensive Haemophilia Treatment Centre), w których świadczenia są udzielane 24 godziny na dobę. Ośrodki powinny dysponować doświadczonym zespołem złożonym z lekarzy różnych specjalności, m.in. hematologów, ortopedów, chirurgów, specjalistów chorób zakaźnych, genetyków, ginekologów stomatologów, a także pielęgniarek, fizjoterapeutów i psychologów [1]. Takie miejsca odpowiadają m.in. za: diagnostykę laboratoryjną skaz krwotocznych, badania i poradnictwo genetyczne, rejestrację chorych, wydawanie koncentratów czynników krzepnięcia do domu oraz ich podawanie na miejscu w przypadku ostrych krwawień. Zapewniają także świadczenia ortopedyczne, stomatologiczne, fizykoterapię, monitorowanie wirusów przenoszonych (HIV i WZW) drogą krwi i produktów krwiopochodnych, leczenie powikłań skazy i leczenia substytucyjnego oraz opiekę psychologiczną. Ponadto pełnią nadzór nad bezpiecznym pod względem hemostatycznym przeprowadzeniem zabiegów chirurgicznych i diagnostycznych. W ośrodku prowadzone są również szkolenia personelu medycznego, chorych i ich rodzin. Ponadto CHTC posia-

dają zaplecze badawcze [1, 5]. Każdy pacjent otrzymuje legitymację, która zawiera informacje, m.in. na temat rodzaju rozpoznanej skazy krwotocznej i zalecanych leków hemostatycznych. W legitymacji odnajdziemy również adres i numer telefonu ośrodka sprawującego opiekę nad chorym [1].

7. Modele profilaktyki długoterminowej na świecie

Moment rozpoczęcia profilaktyki, sposób jej prowadzenia oraz monitorowanie skuteczności pozostaje nadal przedmiotem dyskusji [8]. Poniżej w tabeli 1 przedstawiono najbardziej znane modele długoterminowej profilaktyki hemofilii na świecie [1].

Tabela 1. Wybrane modele długoterminowej profilaktyki hemofilii na świecie

Model szwedzki (model wysokodawkowy)	Profilaktyka jest wdrażana na przełomie 1. i 2. roku życia przed wystąpieniem pierwszego istotnego klinicznie krwawienia. Zakłada podawanie 25-40 IU FVIII/kg m.c. trzy razy w tygodniu, tak aby aktywność brakującego czynnika nie spadała poniżej 1-2%.
Model holenderski (model pośrednich dawek)	Profilaktykę wprowadza się po wystąpieniu 1-2 krwawień do stawów lub po zaobserwowaniu w okresie jednego miesiąca 2 krwawień pozastawowych, wymagających leczenia substytucyjnego. Dawki wynoszą zwykle około 15 IU FVIII/kg trzy razy w tygodniu. Skuteczności leczenia ocenia się w oparciu o obraz kliniczny (minimalna liczba krwawień).
Model kanadyjski (model wzrastających dawek)	Profilaktykę rozpoczyna się od podawania FVIII w dawce 50 IU/kg jeden raz w tygodniu, a jeśli w trakcie leczenia pojawiają się krwawienia zwiększa się ją do 30 IU/kg 2 razy w tygodniu. W sytuacji, gdy nadal obserwujemy krwawienia FVIII podajemy w dawce 25 IU/kg co drugi dzień.
Model amerykański	FVIII podaje się w dawce 25 IU/kg co drugi dzień.

Źródło: Opracowanie własne

W jednym z badań u pacjentów leczonych według modelu szwedzkiego od 3. do 12. roku życia stwierdzono występowanie krwawień dostawowych średnio z częstością 0,2 (0-1,2)/rok, natomiast w grupie leczonej profilaktycznie od 21. do 35. roku średnio z częstością 5,2 (0,5-16)/rok. Kolejne szwedzkie badanie wykazało, że rozpoczęcie profilaktyki w wieku 0-2 lata pozwala zachować prawidłową strukturę stawów. Szwecja była pionierem w profilaktyce krwawień u chorych na hemofilię [8].

Przeprowadzono także badanie, porównujące model holenderski ze szwedzkim, w którym dokonano oceny stawów przy użyciu Haemophilia Joint Health Score (HJHS). Skala HJHS oparta jest na klinicznej ocenie stawów łokciowych, kolanowych i skokowych. Choremu możemy przyznać punkty w zakresie od 0 (doskonały stan stawów) do 144 (zaawansowana artropatia). Ponadto w badaniu oceniano również roczną liczbę krwawień do stawów, aktywność fizyczną, jakość życia oraz koszt terapii. Analizą objęto 78 chorych leczonych średnimi dawkami czynnika krzepnięcia wg modelu holenderskiego oraz 50, u których stosowano wysokie dawki wg modelu szwedzkiego. Podczas obserwacji 78% Holendrów oraz 96% Szwedów otrzymywało pełną profilaktykę. Chorzy leczeni średnimi dawkami koncentratu czynnika krzepnięcia mieli bardziej zaawansowane cechy artropatii (7 punktów według HJHS), częstsze wylewy oraz pewne ograniczenia w aktywności fizycznej w porównaniu z pacjentami, którzy otrzymywali wysokie dawki (4 punkty według HJHS). Różnice te jednak pozostawały bez wpływu na jakość życia i aktywność zawodową. W ciągu 5 lat prowadzenia badania koszty leczenia według modelu szwedzkiego były aż o 73% wyższe [9].

W analizie obejmującej 25 chłopców objętych profilaktyką według schematu kanadyjskiego zwiększenie częstości podawania koncentratu do 2 razy w tygodniu było konieczne średnio po 3,42 latach. U 9 pacjentów zaobserwowano wytworzenie się stawów docelowych. Średnia roczna częstość krwotoków dostawowych wynosiła 1,2 na osobę. Po pięciu latach obserwacji 40% chorych otrzymywało nadal koncentrat czynnika krzepnięcia raz w tygodniu. Koszt leczenia profilaktycznego okazał się znacznie niższy niż w przypadku modelu szwedzkiego [8].

W innym badaniu klinicznym zaobserwowano, że w ciągu kilku lat leczenia wg tego samego schematu aż u 30% chłopców stwierdzano regularne krwawienia do wybranych stawów, a u 50% pacjentów w badaniu MRI zostały rozpoznane zmiany chrzęstno-kostne w stawach [10].

Badanie przeprowadzone w Stanach Zjednoczonych wykazało, że 93% dzieci z ciężką hemofilią A leczonych od 30 miesiąca życia według schematu amerykańskiego w 6 roku życia miało całkowicie zdrowe stawy w MRI. Grupę kontrolną w tym badaniu stanowili chłopcy z ciężką hemofilią A leczeni „na żądanie”. MRI wykonane po około 4 latach trwania badania nie wykazało cech artropatii u 55% chłopców leczonych według modelu „na żądanie”. Ponadto u kilku pacjentów stwierdzono w MRI cechy artropatii pomimo braku jawnych klinicznie cech krwawienia dostawowego [8].

Dysponujemy znacznie mniejszą liczbą danych na temat długoterminowej profilaktyki pacjentów z hemofilią B, zaś dostępne wyniki badań klinicznych wskazują na skuteczność prowadzenia profilaktyki w dawce 40-100 FIX IU/kg z częstością wstrzyknięć 1-2 razy w tygodniu [1].

8. Program profilaktyki hemofilii w Polsce

8.1. Profilaktyka pierwotna

Program profilaktyki krwawień obejmuje dzieci od pierwszego dnia życia do ukończenia 18. roku życia. Do zakwalifikowania wymagana jest ciężka postać hemofilii A lub B (poniżej 1% aktywności czynnika VIII lub IX). Pacjenci nowo włączeni do programu otrzymują czynnik rekombinowany, minimum drugiej generacji, a pacjenci dotychczas leczeni czynnikiem osoczkowym pozostają przy terapii tym lekiem.

Schemat dawkowania jest zależny od typu choroby i wieku dziecka. W przypadku hemofilii A – podawanie czynnika VIII w dawce 25-40 IU/kg mc. odpowiednio:

- dzieciom do ukończenia 2. roku życia 1-3 razy w tygodniu,
- dzieciom powyżej 2. roku życia 2-3 razy w tygodniu z zastrzeżeniem, że rzadsze podawanie jest możliwe przy dobrym efekcie terapeutycznym.

W przypadku hemofilii B dawka czynnika jest zależna od jego postaci. Czynnik IX osoczopochodny jest podawany w dawce 25-40 IU/kg mc., a czynnik IX rekombinowany 30-60 IU/kg mc. Iniekcje w obu przypadkach powinny się odbywać 1-2 razy w tygodniu, z zastrzeżeniem, że rzadsze podawanie jest możliwe przy dobrym efekcie terapeutycznym [11].

8.2. Profilaktyka wtórna

Profilaktyka wtórna krwawień obejmuje dzieci, u których doszło już do wylewów do stawów. W przeciwieństwie do pacjentów objętych profilaktyką pierwotną otrzymujących rekombinowany czynnik, program zapewnia koncentrat pierwszej, a nie drugiej generacji. W przypadku pozostałych pacjentów substancje czynne są takie same jak w profilaktyce pierwotnej. Dawki jednorazowe w hemofilii A są takie same jak w przypadku profilaktyki pierwotnej: 25-40 IU/kg mc., jednak podawanie jest częstsze: 2-3 razy w tygodniu u dzieci do ukończenia 2. roku życia i 3 razy w tygodniu u dzieci powyżej 2. roku życia. U dzieci chorych na hemofilię B podaje się czynnik IX w dawce 25-50 IU/kg mc. 2 razy w tygodniu [11].

8.3. Profilaktyka okołoperacyjna

Program obejmuje także profilaktykę u dzieci poddawanych zabiegom operacyjnym, u których konieczne jest założenie centralnego dostępu żylnego [11].

8.4. Postępowanie wobec pacjentów z inhibitorem

Pacjenci do 18 roku życia, u których stwierdzono obecność nowopowstałego inhibitora w wysokim mianie są objęci programem wywoływania tolerancji immunologicznej. Finansowanie programu pokrywają firmy będące dostawcami preparatów, w czasie stosowania których doszło do wytworzenia inhibitora. Decyzję o włączeniu pacjenta do modułu podejmuje Zespół Koordynujący ds. kwalifikacji i weryfikacji leczenia w programie zapobiegania krwawieniom u dzieci z hemofilią A i B [11].

8.5. Monitorowanie leczenia

Monitorowanie leczenia obejmuje badania obrazowe stawów – RTG, USG bądź MR, w zależności od sytuacji klinicznej. Ponadto, u każdego pacjenta prowadzi się rejestr krwawień oraz przynajmniej raz w roku wykonuje badanie enzymów wątrobowych i badania wirusologiczne [11].

9. Podsumowanie doświadczeń z polskim programem

Według podsumowania programu NFZ „Zapobieganie krwawieniom u dzieci z hemofilią A i B” w czerwcu 2018 korzystało z niego 362 pacjentów. W ponad 84% byli to chorzy z hemofilią A (305 chorych). W przypadku hemofilii A 180 pacjentów otrzymuje czynnik osoczopochodny, a 125 rekombinowany. Liczba pacjentów z hemofilią B leczonych czynnikiem osoczopochodnym wynosi 34, a rekombinowanym 23 (stan na 28 czerwca 2018 roku) [2].

Bardziej szczegółowe dane dotyczące programu są dostępne od jego wprowadzenia do czerwca 2013 roku. W tym okresie zarejestrowano 353 pacjentów z hemofilią A oraz 69 z hemofilią B. Profilaktyka pierwotna została zastosowana wobec odpowiednio 82 oraz 17 chorych. Jednocześnie 67 chłopców z hemofilią A i 13 z hemofilią B zostało wykluczonych z programu po osiągnięciu 18 roku życia. Rekombinowane koncentraty VIII czynnika krzepnięcia otrzymywało 35 pacjentów (12%), wszyscy z wyjątkiem jednego w ramach profilaktyki pierwotnej. Rekombinowany koncentrat czynnika IX podawano 8 chorym (14%) objętym profilaktyką pierwotną. W trakcie trwania programu wysokie miano inhibitora czynnika VIII wykryto w 1 przypadku, natomiast czynnika IX w 2 przypadkach. Równocześnie powikłanie to zaobserwowano u 8 pacjentów, którzy z powodu młodego wieku nie zostali objęci programem profilaktycznym i przyjmowali leczenie „na żądanie”. Chorych z obydwu grup zakwalifikowano do indukcji tolerancji immunologicznej [12].

W styczniu 2011 roku uruchomiony został rejestr komputerowy NFZ pacjentów włączonych do programu. Gromadzi on wiele danych dotyczących konkretnego chorego oraz sposobu i wyniku jego leczenia (np. zużycia koncentratu czynnika, lokalizacji i częstotliwości krwawień, wyników badań krwi czy zabiegów operacyjnych) [12].

Decyzja Ministra Zdrowia o zapoczątkowaniu programu profilaktycznego dla dzieci chorych na hemofilię była bardzo oczekiwanym przez pacjentów i ich rodziny przełomem w leczeniu. Opierając się na doświadczeniach i obserwacjach prowadzonych w innych krajach (Szwecji, Holandii, Kanadzie) polscy eksperci dokładali wszelkich starań o wprowadzenie podobnych rozwiązań w Polsce, jednak przez długi czas było to niemożliwe z przyczyn finansowych. Analiza badań naukowych dostarczała wielu dowodów świadczących o efektywności programów profilaktycznych. Po 5 latach jego funkcjonowania w Polsce zaobserwowano spadek liczby i ciężkości krwawień dostawowych u chorych. Ponadto, chorzy mogą bardziej aktywnie uczestniczyć w życiu towarzyskim, uprawiać sport oraz zmniejszył się ich lęk dotyczący wystąpienia samoistnego krwawienia [2, 12].

10. Leczenie domowe

Wielkim przełomem w leczeniu hemofilii było wprowadzenie leczenia domowego, czyli podawanie koncentratu cz. VIII lub cz. IX w warunkach domowych. Taki model opieki został wprowadzony dzięki pojawieniu się i zwiększeniu dostępności koncentratów czynników krzepnięcia, które w przeciwieństwie do świeżo mrożonego osocza i krioprecypitatu nie wymagają chłodzenia i nie powodują tylu odczynów poprzetoczeniowych [3]. Rodzice powinni zostać przeszkoleni w ośrodku leczącym chorego na hemofilię pod kątem samodzielnego podawania dożylnie czynników krzepnięcia oraz zdobyć wiedzę na temat rozpoznawania i oceny krwawień, reakcji alergicznych, a także postępowania w tych sytuacjach. Rodzice są zobowiązani do prowadzenia rejestru epizodów krwotocznych i wstrzyknień w specjalnym dzienniczku oraz regularnego zgłaszania się do ośrodka sprawującego opiekę nad chorym z częstotnością zależną od ciężkości choroby i problemów medycznych. Koncentraty czynnika krzepnięcia są odbierane w ośrodku lub RCKiK (Regionalne Centrum Krwiodawstwa i Krwiolечnictwa) lub dostarczane bezpośrednio do domu. [1,5]. W ramach leczenia domowego możliwe jest prowadzenie pierwotnej, wtórnej, trzeciorzędowej i krótkoterminowej profilaktyki. Leczenie większości wylewów krwi do stawów i mięśni można również ograniczyć do warunków domowych. Pozwala to zredukować liczbę hospitalizacji chorych na hemofilię, a co za tym idzie zmniejszyć koszty leczenia [1].

11. Wnioski

Podsumowując, zapewnienie kompleksowej opieki pacjentom z hemofilią ze względu na bardzo wysokie koszty jest obecnie jednym z największych wyzwań dla systemów opieki zdrowotnej różnych państw świata, w tym Polski. Nadzrędnym celem jest wczesne objęcie możliwie jak największej liczby pacjentów z ciężką postacią choroby programem profilaktyki, która może zmienić naturalny przebieg choroby poprzez znaczne zmniejszenie ryzyka niepełnosprawności wynikającej z przewlekłej artropatii. Niewątpliwie realizacja tych założeń będzie miała znaczący wpływ na poprawę funkcjonowania w społeczeństwie chorych na hemofilię, a w późniejszym czasie przyczyni się także do redukcji kosztów leczenia powikłań hemofilii.

Literatura

1. Windyga J., Chojnowski K., Klukowska A., et al., *Część I: Wytyczne postępowania w hemofilii A i B niepowikłanej inhibitorem czynnika VIII i IX (wydanie zaktualizowane)*, Acta Haematologica Polonica, 2, 2016, 86-114.
2. *Narodowy Program Leczenia Chorych na Hemofilię i Pokrewne Skazy Krwotoczne 2019-2023*, <https://www.gov.pl/web/zdrowie/narodowy-program-leczenia-chorych-na-hemofilie-i-pokrewne-skazy-krwotoczne-na-lata-2019-2023>, 08.08.2019.
3. Klukowska A., *Hemofilia u dzieci*, *Pediatra po Dyplomie*, 3, 2012, 9-15.
4. Ljung R., *Aspects of prophylactic treatment of hemophilia*, *Thrombosis Journal*, 30, 2016, 59-63.
5. Klukowska A., *Współczesne zasady leczenia hemofilii niepowikłanej inhibitorem*, Acta Haematologica Polonica, 3, (2011), 415-424.

6. Windyga J., Chojnowski K., Klukowska A., et al., *Wytyczne postępowania w hemofilii A i B powiklanej inhibitorem czynnika VIII i IX (2 wydanie)*, Acta Hematol. Polonica, 3, 2017, 137-159.
7. Windyga J., *Profilaktyka krwawień u chorych na hemofilię A powiklaną inhibitorem czynnika VIII*, Hematologia, 4, 2011, 311-317.
8. Schwarz R., Ljung R., Tedgård U., *Various regiment for prophylactic treatment of patients with haemophilia*, European Journal of Haematology, 77, 2015, 11-16.
9. Fischer K, Konkle B, Broderick C, Kessler CM, *Prophylaxis in real life scenarios*, Haemophilia, 4, 2014, 106-113.
10. Kraft J., Blanchette V., Babyn P., et al. *Magnetic resonance imaging and joint outcomes in boys with severe hemophilia A treated with tailored primary prophylaxis in Canada*, J Thromb Haemost, 12, 2012, 2494-2502.
11. *Zapobieganie krwawieniom u dzieci z hemofilią A i B*, <http://www.nfz.gov.pl/dla-swiaadczeniodawcy/zespoły-koordynujące/zapobieganie-krwawieniom-u-dzieci-z-hemofilia-a-i-b-protokoły,7.html>, 07.08.2019.
12. Klukowska A., Urasinski, T., Janik-Moszczant A., et al., *Prophylaxis in children with haemophilia – the Polish experience*, Haemophilia, 1, 2014, e108-e110.

Rola profilaktyki krwawień u chorych na hemofilię

Streszczenie

Hemofilia jest wrodzoną skazą krwotoczną, sprzężoną z chromosomem X, która charakteryzuje się występowaniem samoistnych krwawień do mięśni i stawów. Według zaleceń każdy pacjent powinien znajdować się pod opieką wyspecjalizowanego ośrodka leczenia hemofilii. Za złoty standard postępowania uważa się leczenia profilaktyczne rozpoczęte we wczesnym dzieciństwie, co pozwala na maksymalną ochronę stawów przed rozwojem artropatii hemofilowej, jak również zmniejsza w późniejszym wieku ryzyko niepełnosprawności. W Polsce od sierpnia 2008 roku działa program lekowy finansowany przez NFZ „Zapobieganie krwawieniom u dzieci z hemofilią A i B”. Dużym wyzwaniem jest sprostanie kosztom leczenia hemofilii, które są niezwykle wysokie, szczególnie w sytuacji powikłania leczenia inhibitorem.

Celem naszej pracy jest omówienie problemu profilaktyki krwawień w hemofilii oraz przedstawienie obecnie obowiązującego programu w Polsce. W pracy dokonano przeglądu i analizy literatury dotyczącej prezentowanego tematu.

Słowa kluczowe: hemofilia, artropatia hemofilowa, profilaktyka

The role of prevention of bleeding in patients with hemophilia

Abstract

Haemophilia is inherited bleeding disorder, linked to the X chromosome, which is characterized by the occurrence of spontaneous bleeding into the muscles and joints. According to the guidelines, every patient should be under the care of a specialized haemophilia center. The gold standard of care is prophylactic treatments started in early childhood, which allows maximum joint protection against the development of hemophilic arthropathy, as well as reduces the risk of disability at a later age. In Poland, since August 2008 a drug program financed by the National Health Fund „Prevention of bleeding in children with hemophilia A and B” has been operating. The big challenge is meeting the costs of hemophilia treatment, which are extremely high, especially in the case of complications with inhibitor treatment.

The aim of our work is to discuss the problem of prevention of bleeding in hemophilia and present the current program in Poland. In our work, we review and analyze the literature on the presented topic.

Keywords: hemophilia, hemophilic arthropathy, prophylactic treatment

Indeks

Bilski M.	32, 101
Brzozowska K.	63
Buczarska A.	19
Cholewa K.	63
Cwynar I.	43
Drabko K.	112
Gerkowicz A.	9
Haciuk J.	88
Jańczyk M.	75
Juda A.	52
Kaleta M.	43
Kamińska A.	88
Karoń M.	112
Kęпка B.	112
Kłębek P.	88
Krasowska D.	9
Kukla M.	112
Leśkiewicz I.	32
Lew M.	43
Mazur M.	32
Milanowska J.	63, 75
Nurzyńska-Flak J.	52
Ruszała M.	101
Samek I.	75
Sidor K.	75
Skrzypczak M.	19
Stefaniuk P.	101
Stępniewska K.	19
Szczepanek A.	9
Trojanowski P.	19
Woźnica-Karczmarz I.	112
Zaremba B.	62
Zawitkowska J.	43