

INNOWACJE W MEDYCYNIE

PRZEGLĄD WYBRANYCH
TECHNOLOGII XXI W.

TOM XI

REDAKCJA
JAKUB KUFEL
PIOTR LEWANDOWSKI

ARCHAEGRAPH
Wydawnictwo Naukowe

Innowacje w medycynie

- przegląd wybranych technologii XXI w.

Tom 11

Redakcja

Jakub Kufel

Piotr Lewandowski

INNOWACJE W MEDYCYNIE

PRZEGLĄD WYBRANYCH
TECHNOLOGII XXI W.

TOM XI

REDAKCJA
JAKUB KUFEL
PIOTR LEWANDOWSKI

ARCHAEGRAPH
Wydawnictwo Naukowe

Redakcja

Jakub Kufel, Piotr Lewandowski

Opieka naukowa

dr hab. n. med. Zbigniew Nawrat, prof. IPS

Recenzenci

dr hab. n. med. Zbigniew Nawrat, prof. IPS

dr n. med. Maciej Kozlik

lek. Michał Adamczyk

lek. Sugarmaa Baasansuren

lek. Wikotria Bartnikowska

lek. Anna Grażyńska

lek. Dominika Kondoł

lek. Sylwia Mielcarska

lek. Anna Olender

lek. Iga Paszkiewicz

lek. Krzysztof Starszak

lek. Iga Stokłosa

Korekta redaktorska

Karol Łukomiak

Diana Łukomiak

Skład i projekt okładki

Karol Łukomiak

© Copyright by Authors & ArchaeGraph

ISBN: 978-83-67527-67-5

Wersja elektroniczna dostępna na stronie internetowej wydawcy:
www.archaeograph.pl

ARCHAEGRAPH
Wydawnictwo Naukowe

Łódź, czerwiec 2023

SPIS TREŚCI

Przedmowa	8
Trastuzumab Deruxtecan jako nowa terapia celowana w leczeniu raka piersi. Przegląd aktualnej wiedzy na temat leczenia skierowanego na HER2	9
Martyna Leśniak, Anna Gajak, Rafał Górka, Joanna Owsiak, Julia Parkolap, Patryk Adamczyk	
Radioterapia śródoperacyjna w raku sutka	30
Jakub Jochemczyk, Paweł Łajczak, Aneta Rasińska, Paulina Redel, Martyna Szczepanik	
Innowacyjne podejście do diagnostyki i leczenia nowotworu piersi	47
Aleksandra Kotapka, Martyna Kulwicka, Kinga Krzywonos, Kinga Krasoń, Natalia Krauzowicz, Paweł Krupa	
Trastuzumab i jego koniugaty, czyli nowoczesne leczenie raków HER2-dodatnich	97
Jakub Słota, Patrycja Bonanaty, Wiktoria Havel, Kamila Meca, Szymon Mikler, Oliwia Pluta	
Przegląd aktualnych i perspektywicznych metod diagnostyki i leczenia raka gruczołu krokowego	112
Kinga Krzywonos, Kinga Krasoń, Aleksandra Kotapka, Martyna Kulwicka, Julia Konieczny, Zuzanna Kolanko	
Immunoterapia w niedrobnokomórkowym raku płuca	136
Paulina Redel, Jakub Jochemczyk, Martyna Szczepanik, Paweł Łajczak, Aneta Rasińska	
Sztuczna inteligencja w analizie EKG	158
Michał Janik, Magdalena Stencel, Piotr Dudek, Natalia Denisiewicz, Błażej Pilarski, Maciej Koźlik	

Zastosowanie inhibitora PCSK9 w leczeniu zaburzeń lipidowych	173
Martyna Szczepanik, Aneta Rasińska, Paweł Łajczak, Paulina Redel, Jakub Jochemczyk	
Wykorzystanie urządzeń noszonych do monitorowania zaburzeń kardiologicznych	193
Kacper Ruchała, Klaudia Gryczka, Sara Długosz, Agata Pokrzywa, Michał Maćkowski, Anna Krawczyk	
Cukrzyca w okulistyce kontra AI, czyli zastosowanie sztucznej inteligencji do rozpoznawania retinopatii cukrzycowej	207
Paweł Marek Łajczak, Michał Janik, Stanisław Buczkowski, Maria Żak, Kinga Haberka, Łukasz Miler	
Nowe metody i perspektywy leczenia endoskopowego otyłości	221
Małgorzata Stopyra, Natalia Nafalska, Patrycja Pabis, Radosław Szydłowski	
Chirurgiczna korekta płci - przegląd trendów i wybranych technik	242
Zofia Graca, Martyna Żurek, Jakub Kołodziej	
Fat grafting - trendy i innowacje	262
Zofia Graca, Martyna Żurek, Łukasz Czogalik, Aleksandra Skowronek, Oliwia Pluta, Jakub Kołodziej	
Gojenie ran oparzeniowych z wykorzystaniem komórek macierzystych	280
Barbara Grochowska, Karolina Gancarczyk, Piotr Granatowski, Krzysztof Gładkowski, Julia Kaczmarczyk, Aleksandra Kaluża	
Histotrypsja - nowatorska metoda leczenia onkologicznego i chirurgicznego	304
Julia Kaczmarczyk, Piotr Granatowski, Aleksandra Kaluża, Karolina Gancarczyk, Krzysztof Gładkowski, Barbara Grochowska	
Prowadzenie ciąży i przyjmowanie porodu u pacjentek z zatorowością płucną	316
Emilia Słabońska, Dominika Majer, Krzysztof Krukowski, Szymon Warwas, Katarzyna Lis, Oliwia Jewuła	

Mezenchymalne komórki macierzyste jako nowy sposób leczenia przetok okołoodbytniczych w przebiegu choroby Leśniowskiego-Crohna	329
Maria Żak, Michał Janik, Łukasz Miler, Paweł Łajczak, Kinga Haberka, Stanisław Buczkowski	
Innowacyjne zastosowanie osocza bogatopłytkowego (PRP) w leczeniu urazów ortopedycznych	345
Michał Maćkowski, Anna Krawczyk, Agata Pokrzywa, Kacper Ruchała, Sara Długosz, Klaudia Gryczka	
Przecewnikiowa mechaniczna trombektomia – nadzieja dla pacjentów w ostrej fazie udaru niedokrwiennego mózgu	361
Agata Pokrzywa, Anna Krawczyk, Michał Maćkowski, Klaudia Gryczka, Kacper Ruchała, Sara Długosz	
Niefarmakologiczne metody terapii omamów słuchowych i pseudohalucynacji w schizofrenii	380
Julia Parkolap, Patryk Adamczyk, Rafał Górka, Anna Gajak, Joanna Owsiak, Martyna Leśniak	
Zastosowanie sztucznej inteligencji w chorobie Alzheimera	397
Michał Bielówka, Michał Janik, Adam Mitrega, Małgorzata Planer, Łukasz Czogalik, Dominika Kaczyńska	
Zastosowanie MDMA w terapii zespołu stresu pourazowego	411
Kamila Meca, Szymon Mikler, Łukasz Czogalik, Oliwia Pluta, Jakub Słota	
Inhibitory szlaku JAK/STAT stosowane w leczeniu AZS	425
Błażej Pilarski, Michał Janik, Magdalena Stencel, Łukasz Czogalik, Dominika Kaczyńska, Adam Mitrega	
Rybia skóra, jako alternatywa przeszczepu skóry pośredniej grubości w leczeniu oparzeń	445
Wojciech Jaworski, Maja Kruplewicz, Barbara Sławińska, Natalia Zawronek, Karolina Kruk, Wiktoria Sokołowska	
Zastosowanie, historia oraz ograniczenia stosowania tlenu hiperbarycznego w medycynie	458
Barbara Sławińska, Karolina Kruk, Wojciech Jaworski, Maja Kruplewicz, Wiktoria Sokołowska, Natalia Zawronek	

PRZEDMOWA

Przedstawiamy Państwu jedenastą odsłonę monografii „Innowacje w Medycynie”. Książki która powstała przez młodych dla młodych.

Książka zawiera 25 rozdziałów naukowych skupionych wokół największych wyzwań współczesnej medycyny. Książkę rozpoczyna tematyką nowoczesnych terapii w onkologii. Dalej płynnie przechodzimy do postępów w zakresie leczenia chorób wewnętrznych – kardiologicznych i metabolicznych. Kolejne rozdziały poświęcone są nowym odkryciom w zakresie nauk zabiegowych. Książkę kończymy rozdziałami o tematyce dermatologii i chorób autoimmunologicznych.

Książka przeznaczona jest dla menadżerów, nauczycieli akademickich, praktyków, medyków oraz wszystkich zainteresowanych omawianą tematyką.

Dziękujemy wszystkim którzy przyczynili się do jej powstania. Mamy głęboką nadzieję, że przyczyni się ona do dalszego rozwoju wiedzy medycznej i chęci tworzenia pasjonujących projektów naukowych.

*Jakub Kufel
Piotr Lewandowski*

Redaktorzy naukowci

TRASTUZUMAB DERUXTECAN JAKO NOWA TERAPIA CELOWANA W LECZENIU RAKA PIERSI. PRZEGLĄD AKTUALNEJ WIEDZY NA TEMAT LECZENIA SKIEROWANEGO NA HER2

Martyna Leśniak, Anna Gajak, Rafał Górka,
Joanna Owsiak, Julia Parkolap, Patryk Adamczyk

SKN im. Zbigniewa Religi przy Katedrze Biofizyki ŚUM.
Koło działa pod patronatem Fundacji Rozwoju Kardiochirurgii w Zabrze,
Wydział Nauk Medycznych w Zabrze, Śląski Uniwersytet Medyczny w Katowicach

Abstrakt: Rak piersi jest najczęściej występującym nowotworem na świecie. Równocześnie jest jedną z czołowych przyczyn zgonów z powodu nowotworu ogółem, a także najczęstszą przyczyną śmierci z powodu raka kobiet w krajach słabiej rozwiniętych. Według Krajowego Rejestru Nowotworów (KRN) w Polsce w 2019 roku odnotowano 19 620 zachorowań na raka piersi, co w porównaniu z rokiem 2012 (16 850 przypadków) oraz z rokiem 2017 (18 529 przypadków) wskazuje na tendencję wzrostową. Ze względu na wysoką epidemiologię oraz wciąż dość wysoką śmiertelność, nowotwór ten znajduje się w centrum zainteresowania wielu naukowców z całego świata, co wiąże się z ciągłym unowocześnianiem metod diagnostycznych oraz terapeutycznych, mających prowadzić do istotnej poprawy rokowania pacjentek chorujących na raka piersi. Ostatnie lata przyniosły wiele badań skupiających się na nowych generacjach leków skierowanych na receptor HER2, którego nadekspresja jest obecna w około 15-30% diagnozowanych guzów. Pojawiają się również doniesienia nad możliwością zastosowania leków anty-HER2 w przypadku sporej części chorych, u których sklasyfikowano raka piersi HER2-ujemnego. W poniższym rozdziale podsumowano najważniejsze informacje na temat raka piersi oraz znaczenia receptora HER2 w jego przebiegu i terapii. W publikacji zwrócono szczególną uwagę na dostępne metody terapeutyczne ukierunkowane na HER2, szczególnie Trastuzumab Deruxtecan oraz przedstawiono najnowsze doniesienia dotyczące możliwości jego wykorzystania w terapii HER2-ujemnego raka piersi.

Słowa kluczowe: rak piersi, HER2, trastuzumab deruxtecan, leczenie celowane

Abstract: Breast cancer is the most common cancer in the world. At the same time, it is one of the leading causes of death due to cancer in general, as well as the most common cause of death among women in less developed countries. According to the National Cancer Registry (KRN), 19 620 cases of this cancer were recorded in Poland in 2019, which, compared to 2012 (16 850 cases) and 2017 (18 529 cases), indicates an upward trend. Due to the high epidemiology and still quite high mortality, breast cancer is in the center of interest of many scientists from around the world, which is associated with the continuous modernization of diagnostic and therapeutic methods, which are to lead to a significant improvement in the prognosis of patients suffering from breast cancer. Recent years have brought many studies focusing on new generations of drugs targeting the HER2 receptor, overexpression of which is present in approximately 15-30% of diagnosed breast cancer cases. There are also reports on the possibility of using anti-HER2 drugs in the case of a large proportion of patients diagnosed with HER2-negative breast cancer. The following section summarizes the most important information about breast cancer and the importance of the HER2 receptor in its course and therapy. The publication pays particular attention to the available therapeutic methods targeted at HER2, in particular Trastuzumab Deruxtecan, and presents the latest reports on the possibility of its use in the treatment of HER2-negative breast cancer.

Key words: breast cancer, HER2, trastuzumab deruxtecan, targeted treatment

1. Wstęp

1.1 Epidemiologia

Międzynarodowa Agencja Badań nad Rakiem (ang. *International Agency for Research on Cancer*, IARC) szacuje, że rak piersi stanowi 24,5 % wszystkich nowotworów diagnozowanych wśród kobiet na świecie. Zgodnie z raportem GLOBOCAN 2020 w roku 2020 przybyło 2 261 419 nowych przypadków raka piersi, co czyni go najczęściej występującym nowotworem na świecie. W ostatnich latach ze względu na częstość występowania przewyższył raka płuc (2 206 771), szczególnie ze względu na tendencję wzrostową zachorowań w krajach o niskich i średnich dochodach. W 2020 roku z powodu raka piersi zmarło 685 tysięcy osób, co czyni go piątą nowotworową przyczyną zgonów na świecie i najczęstszą w populacji kobiet ^[1, 2]. Odnosząc się do raportu Krajowego Rejestru Nowotworów (KRN), rak piersi w Polsce w 2019 roku był najczęściej rejestrowanym nowotworem złośliwym u kobiet, stanowiąc niemal 23% zachorowań (19620 nowych przypadków) oraz był drugą nowotworową przyczyną zgonu u tej płci, zaraz po raku płuca (rak piersi – 6951 zgonów; rak płuca – 8205 zgonów). W porównaniu z poprzednimi latami (2012 -16850 przypadków; 2017 – 18529 przypadków ^[4]) obserwuje się trend rosnący liczby zachorowań na ten nowotwór ^[3]. Przewiduje się, że w 2040 roku obciążenie rakiem piersi na świecie wzrośnie do ponad 3 milionów nowych zachorowań

oraz 1 miliona zgonów^[5]. Ze względu na znaczącą częstość występowania oraz nawrotów i progresji po konwencjonalnych terapiach, a także niekorzystne prognozy na przyszłość, staje on w centrum zainteresowania wielu organizacji oraz ośrodków badawczych z całego świata. Jest to temat ważny oraz ciągle aktualny, nadal stanowiący wyzwanie dla współczesnej onkologii. Ostatnie lata przynoszą wiele badań, stanowiących podstawę do ciągłej modyfikacji i ulepszania możliwości diagnostycznych oraz terapeutycznych tego nowotworu^[6]. W poniższym rozdziale zwrócono szczególną uwagę na najnowsze doniesienia dotyczące terapii celowanej anty-HER2, trastuzumabu deruxtecaanu oraz na możliwość jego zastosowania w terapii, dotychczas klasyfikowanego jako HER2 ujemnego, raka piersi HER2-low.

1.2 Podział raka piersi

Rak piersi jest chorobą o dużej heterogenności pod względem molekularnym, przebiegu klinicznego oraz rokowania. Biorąc pod uwagę tę niejednorodność, nie może być on postrzegany jako pojedyncza jednostka kliniczno-patologiczna. Z tego też powodu nowotwór ten wymaga szerszej klasyfikacji^[7]. Rokowanie chorych na raka piersi zależy od wielu czynników, z których najbardziej kluczowymi są: wiek i stan menopauzalny pacjenta oraz zaawansowanie nowotworu, określane na podstawie jego typu histopatologicznego, stopnia złośliwości G, obecności receptora steroidowego: estrogenowego (ES) i progesteronowego (PgR), nadekspresji białka HER2 (ludzkiego naskórkowego czynnika wzrostu, ang. *human epidermal growth factor receptor 2*, HER2) oraz ekspresji markera proliferacyjnego: antygeny Ki67^[8,9].

1.2.1 Klasyfikacja histopatologiczna

Badania histopatologiczne, których celem jest ocena wycinków z materiałów pooperacyjnych, ale także biopsji cienko- lub gruboigłowej, umożliwiają ustalenie typu histopatologicznego raka, ocenę stopnia złośliwości nowotworu oraz jego zaawansowania. Histopatologiczna klasyfikacja raka piersi wprowadzona przez Światową Organizację Zdrowia (ang. *World Health Organization*, WHO) wyróżnia raki przedinwazyjne oraz inwazyjne w zależności od ograniczenia zmiany nowotworowej w obrębie komórek nabłonkowych lub jej dalszego rozprzestrzeniania się (naciekania)^[10]. Stanowi ona silny czynnik prognostyczny i predykcyjny przebiegu choroby oraz daje wiele wskazówek dotyczących możliwego postępowania terapeutycznego^[9].

Raki nienaciekające (raki in situ) to postaci raka, w których doszło do transformacji nowotworowej komórek nabłonka przewodów (rak przewodowy nienaciekający, ang. *ductal carcinoma in situ*, DCIS) lub zrazików (rak zrazikowy nienaciekający, ang. *lobular carcinoma in situ*, LCIS) bez naruszenia błony podstawnej. Nie dają one przerzutów, co wiąże się z dobrym rokowaniem dla pacjenta. Natomiast w przypadku nieradykalnego wycięcia ognisk nowotworowych może dojść do wznowy oraz rozwoju raka naciekającego. Celem postępowania terapeutycznego w DCIS jest uzyskanie miejscowego wyleczenia, a w LCIS — także zmniejszenie ryzyka wystąpienia inwazyjnego raka ^[9, 11].

Przypadki, w których doszło do naruszenia ciągłości błony podstawnej nabłonka i naciekania podścieliska, określamy jako raki naciekające, mające zdolność do dawania przerzutów. Zgodnie z Klasyfikacją WHO z 2019 roku najczęściej występującym podtypem raka piersi jest rak naciekający przewodu (ang. *invasive carcinoma of no special type* (NST)). Dotyczy on około 70-80% pacjentów z inwazyjnym rakiem piersi. Drugim, co do częstości występowania (5-10%) jest naciekający rak zrazikowy (ang. *invasive lobular carcinoma*, ILC). Do rzadziej występujących typów zaliczamy raki cewkowe, sitowate, śluzowe oraz rdzeniaste. Pozostałe postaci pierwotnego raka piersi stanowią łącznie mniej niż 1% wszystkich przypadków ^[9].

1.2.2 Stopień zaawansowania TNM – „Breast Cancer Staging”

System oceny stopnia zaawansowania TNM (ang. *The TNM Classification of Malignant Tumors*) został opracowany przez American Joint Committee on Cancer (AJCC) oraz Union for International Cancer Control (UICC). TNM obejmuje: wielkość i/lub naciekanie przez guz pierwotny sąsiadujących z nim struktur (T - tumor), stan regionalnych węzłów chłonnych (N - node) i obecność przerzutów odległych (M - metastasis). Skala zaawansowania nowotworu jest pięciostopniowa (0, I, II, III, IV). Poszczególne stopnie TNM przedstawiono w tabeli 1 ^[12].

Tabela 1. Stopnie zaawansowania raka piersi na podstawie skali TNM ^[13].

Stopień TNM	Kryteria	
0	Rak nieinwazyjny (Tis, N0, M0)	
I	A	Rak inwazyjny, zasięg guza <2 cm, brak rozprzestrzeniania się do węzłów chłonnych (T1, N0, M0)
	B	Rak inwazyjny, guz obecny w tkance piersi lub węzłów chłonnych, zasięg guza <2cm
II	A	Rak inwazyjny, komórki nowotworowe obecne w 1-3 węzłach chłonnych lub guz obecny w tkance piersi o zasięgu 2-5 cm bez rozprzestrzenienia się na pachowe węzły chłonne
	B	Rak inwazyjny, guz o średnicy 2-5 cm z zajęciem 1-3 węzłów chłonnych lub guz o średnicy >5 cm bez rozprzestrzeniania się do węzłów chłonnych
III	A	Rak inwazyjny, guz dowolnej wielkości obecny w piersi i/lub >4 węzłach chłonnych, brak przerzutów do innych narządów
	B	Rak inwazyjny, guz dowolnej wielkości, komórki nowotworowe rozprzestrzeniły się na ścianę klatki piersiowej, zajęte < 9 węzłów chłonnych
	C	Rak inwazyjny, guz o dowolnym rozmiarze lub brak obecności guza w piersi, komórki nowotworowe rozprzestrzeniły się na ścianę klatki piersiowej lub skórę piersi, choroba rozprzestrzeniła się do >10 węzłów chłonnych pachowych i/lub węzłów powyżej lub poniżej obojczyka i/lub mostka.
IV	Rak inwazyjny, guz o dowolnej wielkości, obecność licznych przerzutów w innych narządach i tkankach (dowolne T, dowolne N, M1)	

1.2.3 Stopień złośliwości G

Ze względu na wyraźne różnice w biologicznych cechach raków piersi tego samego typu histologicznego należy dodatkowo określić stopień złośliwości nowotworu. WHO oraz AJCC zalecają wzbogacenie oceny zmiany także na podstawie trzystopniowej klasyfikacji, wprowadzonej w 1957 roku przez Blooma i Richardsona-Scarffa, a następnie zmodyfikowanej przez Elstona i Ellisa (ang. *The Nottingham system*) ^[9]. Ocenie podlega fenotyp komórek nowotworowych, ich cechy tkankotwórcze (topologia struktur tkankowych) oraz indeks mitotyczny. Im wyższa jest suma punktów ewaluacji każdej z tych cech (1-3), tym gorsze jest rokowanie. Zgodnie z ilością uzyskanych punktów dzielimy guzy na 3 stopnie: G1 (3-5 punktów) – rak dobrze zróżnicowany,

dobrze rokujący; G2 (6-7 punktów) – rak średnio zróżnicowany, rokowanie średnie; G3 (8-9 punktów) – rak źle zróżnicowany, źle rokujący^[14].

1.3 Podtypy molekularne raka piersi

Podtypy raków piersi zostały również zidentyfikowane na podstawie profilowania molekularnego. W wyniku pionierskich badań przeprowadzonych w 2000 roku z wykorzystaniem mikromacierzy cDNA (ang. *cDNA array*) uzyskano podstawę do klasyfikacji raków piersi ze względu na ekspresję genów, szczególnie receptorów obecnych na komórkach nowotworowych^[15]. Głównymi cechami molekularnymi jest obecność lub brak receptorów: estrogenowych (ER), progesteronowych (PgR), naskórkowego czynnika wzrostu (HER2), ocena frakcji proliferacyjnej guza poprzez barwienie immunohistochemiczne antygenem Ki67 oraz ocena stopnia zróżnicowania guza. Obecnie wykorzystywane są głównie metody immunohistochemiczne (ang. *Immunohistochemistry*, IHC) oraz fluorescencyjnej hybrydyzacji in situ (ang. *Fluorescence in situ hybridization*, FISH), które umożliwiają bardzo dokładną analizę ekspresji określonych receptorów w komórkach nowotworowych, co z kolei pozwala na określenie rokowania oraz wybranie dla pacjenta najkorzystniejszej ścieżki terapeutycznej^[9]. Na podstawie obecności receptora estrogenowego możemy wyróżnić 2 podstawowe podklasy: ER-dodatnie, czyli luminalne oraz ER-ujemne. Dodatkowo w zależności od stanu HER2 możemy wyróżnić raki HER2-ujemne, obejmujące luminalne A oraz B, a także fenotyp trójjemny oraz HER2-dodatnie luminalne i Nieluminalne. Luminalne podtypy raka piersi, posiadające receptory hormonalne, zgodnie z aktualnymi doniesieniami charakteryzują się najkorzystniejszym rokowaniem pod względem czasu przeżycia. Natomiast ze względu na wyższą ekspresję Ki67, podtyp luminalny B może wiązać się z wyższym ryzykiem progresji niż typ luminalny A^[16,17]. Molekularne podtypy raka piersi podsumowano w tabeli 2.

Tabela 2. Definicja podtypów molekularnych raka piersi na podstawie immunohistochemicznych surogatów^[9].

Cecha	Luminalny rak piersi			Nieluminalny rak piersi		
	Luminalny A	Luminalny B Luminalny HER2+	HER2-dodatni rak piersi	Nieluminalny HER2+	Rak trójjemny	
ER	+	+	+	+	-	-
PgR	+	Każdy	<20%	Każdy	-	-

HER2	-	-	-	+	+	-
Ki67	<20%	≥ 20%	Każdy	Każdy	Każdy	Każdy

2. Receptor HER2

Receptor ludzkiego naskórkowego czynnika wzrostu 2 (ang. *human epidermal growth factor receptor 2*, HER2, EbbB2, neu) należy do rodziny receptorów naskórkowego czynnika wzrostu o aktywności kinazy tyrozynowej. Jest to transbłonowa glikoproteina o masie cząsteczkowej 185 kD, składająca się z 1255 aminokwasów. Onkogen ten zlokalizowany jest na długim ramieniu chromosomu 17 (17q12) [18]. Stwierdzono iż grupa tych receptorów odgrywa kluczową rolę w patogenezie kilku ludzkich nowotworów. Amplifikacja lub nadekspresja HER2 występuje w około 15-30% przypadków raka piersi oraz 10-30% przypadków raka przełyku i raka żołądka [19]. HER2 stanowi jeden z kluczowych biomarkerów prognostycznych i predykcyjnych tych nowotworów. Pierwszy receptor naskórkowego czynnika wzrostu (HER1) został opisany w 1978 roku przez zespół badaczy z Vanderbilt University w USA [20]. Kilka lat później odkryto receptor HER2, nazywany również onkogenem neu [21]. Ma on szczególne znaczenie w przypadku raka piersi. Wpływa na proces karcinogenezy, ułatwiając nadmierny niekontrolowany wzrost komórek oraz szybką progresję cyklu komórkowego [22, 23]. Wiele dotychczasowych badań wykazało istnienie dodatniej korelacji między obecnością HER2 w raku sutka a krótszym czasem wolnym od choroby i całkowitym przeżyciem chorych [24, 25, 26]. Jednakże oprócz swojej roli w rozwoju nowotworów, HER2 obecnie oceniany jest jako cel terapeutyczny, co stanowiło przełom w leczeniu raka piersi [27, 28].

2.1 Badanie na obecność HER2

Według zaleceń Amerykańskiego Towarzystwa Onkologii Klinicznej (ang. *American Society of Clinical Oncology*, ASCO) z 2013 roku w ocenie HER2 przy użyciu metod immunohistochemicznych (IHC) stosuje się 4-stopniową skalę (0, +1, +2, +3). Metoda ta oparta jest na wzorze barwienia błony komórkowej [27]. Wyniki +1 oraz 0 z klinicznego punktu widzenia są sklasyfikowane jako ujemne, natomiast 3+ jako dodatnie. W przypadku uzyskania ekspresji 2+, mającej niejednoznaczny charakter, niezbędna jest weryfikacja ilości kopii genu dla HER2 metodami fluorescencyjnej hybrydyzacji

in situ (FISH) ^[19]. Podstawą do uznania wyniku za dodatni jest obecność minimum 6 kopii genu, bądź co najmniej 2,2 lub wyższy stosunek amplifikacji genu HER2 do liczby kopii chromosomu 17 w komórce nowotworowej ^[27].

3. Terapia celowana w raku piersi

Wraz z postępem wiedzy na temat immunologii nowotworów, rozwojem diagnostyki molekularnej oraz odkryciem na komórkach nowotworowych obecności odpowiednich receptorów, na przełomie XX i XXI wieku nastąpił przełom w leczeniu raka piersi ^[20, 21]. Już od lat 80. XX wieku obserwowano zależności między nadekspresją receptora HER2 a gorszym rokowaniem pacjentów nowotworowych ^[29]. Badania chorych z rakiem piersi pozwoliły na stwierdzenie, że większa liczba kopii tego receptora wiąże się z szybciej postępującą złośliwością procesu nowotworowego, porównując z postaciami raka HER2-ujemnego ^[24]. Odkrycia molekularne i głębsze poznanie mechanizmów działania receptorów obecnych na komórkach nowotworu stały się podstawą do potraktowania HER2 jako cel leków przeciwnowotworowych ^[27, 30]. Już w roku 1998 Agencja Żywności i Leków (ang. Food and Drug Administration, FDA), a w 2000 Europejska Agencja Leków (ang. European Medicines Agency, EMA) zarejestrowały pierwszą terapię celowaną, skierowaną wybiórczo na komórki raka piersi cechujące się nadekspresją tego receptora ^[31].

3.1 Trastuzumab

Trastuzumab (*Herceptin*) to humanizowane przeciwciało monoklonalne anti-HER2. Jest on stosowany zarówno jako monoterapia w leczeniu okołoperacyjnym, ale również w leczeniu skojarzonym z innymi substancjami, m.in. chemioterapią ^[28]. Pierwszy opracowany środek anti-HER2 wykazuje działanie oparte na wiązaniu się z zewnątrzkomórkową, okołobłonową częścią receptora HER2 i hamowaniu jego aktywności sygnalizacyjnej, powodując zatrzymanie cyklu komórkowego i zmniejszenie angiogenezy. W wyniku wiązania przeciwciała z domeną zewnątrzkomórkową HER2, trastuzumab prowadzi również do zależnej od przeciwciał cytotoksyczności komórkowej (ang. *Antibody-Dependent Cell Cytotoxicity*, ADCC) ^[32]. Początkowo trastuzumab został zatwierdzony w leczeniu uzupełniającym kobiet z rakiem piersi z przerzutami do węzłów chłonnych i nadekspresją HER2 ^[27]. Badanie kliniczne przeprowadzone przez M.A. Cobleigh w 1999 roku potwierdziły obiektywny wskaźnik odpowiedzi na terapię oraz dobrą tolerancję przeciwciała

monoklonalnego anty-HER2 przez kobiety z rozsianym rakiem piersi. Wśród najczęstszych działań niepożądanych zaobserwowano gorączkę oraz dreszcze, występujące podczas pierwszej infuzji w przypadku 40% leczonych trastuzumabem. Natomiast u 4,7% pacjentów doszło do dysfunkcji serca. Łysienie, zapalenie błony śluzowej oraz neutropenia, obserwowane często w przypadku chemioterapii, w przypadku samej terapii celowanej były rzadkie [33]. Metaanaliza siedmiu badań porównujących chemioterapię z trastuzumabem z zastosowaniem samej chemioterapii w leczeniu raka piersi bez lub z przerzutami do węzłów chłonnych pozwala stwierdzić, że dodanie wyżej wspomnianego przeciwciała monoklonalnego do chemioterapii zmniejsza ryzyko nawrotów oraz śmiertelność z powodu raka o jedną trzecią, co przynosi proporcjonalne korzyści dla pacjentów mimo różnic w charakterystyce zmiany oraz zaawansowania guza [34]. W terapii celowanej wykorzystywane są również inne przeciwciała monoklonalne skierowane przeciwko HER2, takie jak pertuzumab, który łącznie z trastuzumabem może być stosowany w leczeniu raka piersi HER2-dodatniego. Lek ten wywołuje działanie w innym miejscu wiązania ligandu niż trastuzumab. Znajduje zastosowanie m.in. w połączeniu z trastuzumabem i chemioterapią u pacjentów z HER2-dodatnim rakiem piersi z przerzutami, którzy wcześniej nie byli leczeni terapią hormonalną ani chemioterapią [27]. Wyniki badania NeoSphere potwierdziły znacznie lepszą całkowitą odpowiedź na leczenie w przypadku zastosowania podwójnej blokady HER2 w terapii przedoperacyjnej [35]. Działania niepożądane obserwowane w przypadku pertuzumabu to łysienie, biegunka, nudności, neutropenia i kardiomiopatia [27].

3.2 Skoniugowane przeciwciała monoklonalne

W lutym 2013 roku amerykańska Agencja Żywności i Leków (FDA) zarejestrowała pierwszy lek cytotoksyczny, będący koniugatem z przeciwciałem monoklonalnym, jako pojedynczy lek w leczeniu pacjentów z HER2-dodatnim rakiem piersi z przerzutami, którzy wcześniej otrzymywali trastuzumab i taksan, oddzielnie lub w skojarzeniu. Preparatem tym jest Trastuzumab emtazylna (*Kadcyla*, T-DM1), zawierająca humanizowane przeciwciało IgG1 anty-HER2 - trastuzumab połączone ze środkiem antymitotycznym – emtazylną (DM1). Emtazylna blokuje tworzenie mikrotubul poprzez wiązanie z beta tubuliną. Natomiast ze względu na dużą toksyczność lek ten nie mógł być stosowany samodzielnie [36]. Skoniugowanie z przeciwciałem monoklonalnym umożliwiło bezpośrednie dostarczenie substancji cytotoksycznej w okolice

guza, dzięki czemu możliwe było osiągnięcie miejscowo dużego stężenia leku, co nie jest możliwe w przypadku tradycyjnej chemioterapii ze względu na ciężkie działania niepożądane [37, 38]. Badanie III fazy EMILIA, wykazało, że leczenie nowym preparatem istotnie wydłużyło czas wolny od progresji choroby (ang. *progression-free survival*, PFS) u pacjentek z HER2-dodatnim zaawansowanym rakiem piersi w stosunku do leczenia lapatynibem (inhibitor kinazy tyrozynowej) i kapecytabiną (lek cytotoksyczny). Mediana przeżycia całkowitego (ang. *overall survival*, OS) również uległa znacznemu wydłużeniu. Badanie wykazało także, że T-DM1 był ogólnie dobrze tolerowany, a większość działań niepożądanych była niskiego stopnia. Do najczęstszych należą: nudności, zmęczenie, bóle głowy, małopłytkowość oraz zwiększenie aktywności aminotransferazy asparaginowej (AspAT) w surowicy [39]. Ponadto, odnosząc się do wyników badania KATHERINE, wśród pacjentek z HER2-dodatnim wczesnym rakiem piersi z chorobą resztkową stwierdzono, że po zastosowaniu koniugatu T-DM1, ryzyko nawrotu inwazyjnego raka piersi lub zgonu było o 50% niższe niż po zastosowaniu samego trastuzumabu [40].

3.3 Inhibitory kinazy tyrozynowej w leczeniu HER2-dodatniego raka piersi

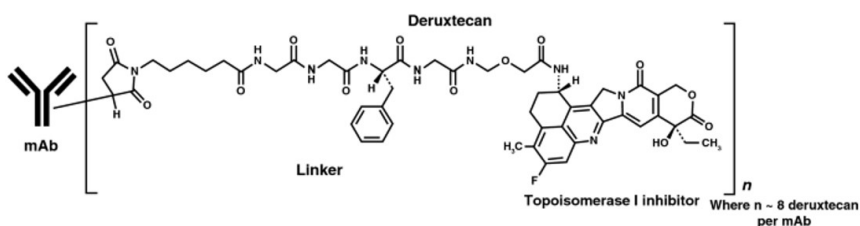
Inhibitory kinaz tyrozynowych działają poprzez wiązanie i blokowanie domeny odpowiedzialnej za aktywację enzymu poprzez przyłączenie ATP. W efekcie dochodzi do zahamowania kaskady białek przekazujących sygnały proliferacyjne do jądra komórkowego. W terapii HER2-dodatniego raka piersi stosowane są inhibitory kinaz tyrozynowych receptorów naskórkowego czynnika wzrostu (ang. *epidermal growth factor receptor*, EGFR) [41, 42]. Do tej grupy należą lapatynib, tukatynib oraz neratynib. Lapatynib ma zdolność hamowania kinaz EGFR1 (HER1) oraz EGFR2 (HER2), dzięki czemu może być on stosowany w leczeniu zaawansowanego, rozsianego raka piersi z nadekspresją HER2, w przypadku niepowodzenia terapii trastuzumabem. Badanie kliniczne Geyera z 2006 roku potwierdziło lepszą skuteczność terapii skojarzonej kapecytabiną z lapatynibem w porównaniu z monoterapią kapecytabiną u kobiet z zaawansowanym rakiem piersi HER2 dodatnim, u których doszło do progresji choroby pomimo wcześniejszego leczenia antracykliną, taksanem i trastuzumabem [43]. Najczęstsze działania niepożądane lapatynibu to biegunka, niedokrwistość, zespół dłoniowo-podeszwy, zaburzenia czynności wątroby, nudności, wysypka i neutropenia [19]. Najnowszym lekiem z tej grupy jest tokatynib, którego skuteczność wykazano

w randomizowanym badaniu HER2CLIMB. Zaobserwowano dobrą tolerancję tokatynibu w leczeniu skojarzonym oraz znaczący wzrost mediany czasu przeżycia (OS) oraz czasu wolnego od progresji choroby (PFS) w porównaniu z placebo ^[44]. Z kolei w badaniu ExteNET, w którym po rocznej terapii trastuzumabem, przez kolejny rok podawano pacjentkom neratynib – nieodwracalny inhibitor kinazy tyrozynowej, wykazano wydłużenie czasu do nawrotu choroby (ang. time to tumor progression, TTP) w porównaniu z placebo u pacjentów z nadekspresją HER2 oraz dodatnim receptorem hormonalnym ^[45].

4. Trastuzumab deruxtecan

Trastuzumab deruxtecan (*Enhertu*, T-Dxd) to obecnie najnowszy koniugat przeciwciało-lek skierowany przeciwko HER2. Składa się on z humanizowanego przeciwciała monoklonalnego anty-HER2 IgG1 – trastuzumabu, połączonego kowalencyjnie z inhibitorem topoizomerazy I (Dxd) poprzez tetrapeptydowy łącznik maleimidowy (rycina1) ^[46]. Trastuzumab deruxtecan ma wyższy stosunek leku do przeciwciała (8:1) niż trastuzumab emtazy-na (3-4;1), przy czym zachowuje on korzystny profil farmakokinetyczny ^[47]. W wyniku związania z HER2 (ErbB2) na komórkach nowotworowych, kompleks T-Dxd ulega internalizacji i dochodzi do rozszczepienia łącznika przez enzymy lizosomalne. Uwolniony cytostatyk, prowadzi do uszkodzenia DNA i zahamowania jego replikacji, zatrzymania cyklu komórkowego oraz apoptozy komórki nowotworowej ^[48]. Działanie przeciwnowotworowe T-Dxd zdaje się być zależne głównie od samej ekspresji HER2, a nie jego amplifikacji. Wskazuje na to oddziaływanie leku również na komórki ujemne pod względem HER2 sąsiadujące z HER2 dodatnimi komórkami guza, co potwierdziło badanie na liniach komórkowych raka jelita grubego z różną ekspresją HER2 ^[49]. W badaniu 1 fazy (DS8201-A-J101) u pacjentek z HER2-dodatnim zaawansowanym rakiem piersi odsetek obiektywnych odpowiedzi (ang. *objective response rate*, ORR) wyniósł 59,5%, a mediana czasu trwania odpowiedzi (ang. *duration of response*, DOR) wyniosła 20,7 miesiąca. Ponadto wśród 43 pacjentek wykazujących niską ekspresję HER2 (+1 lub +2 w badaniu IHC) 19 (44%) wykazało pozytywną odpowiedź na leczenie ^[47]. W badaniu 2 fazy DESTINY-Breast01 Trastuzumab deruxtecan wykazał trwałe działanie przeciwnowotworowe u pacjentów z HER2-dodatnim rakiem piersi z przerzutami, wcześniej leczonych ponad 2 rodzajami terapii anty-HER2, również z wykorzystaniem trastuzumab emtazyyny. ORR u chorych otrzymujących T-Dxd w dawce 5,4 mg/kg/mc. wyniósł 60,9%,

wskaźnik kontroli choroby (ang. *disease-control rate*, DCR) 97,3%, natomiast wskaźnik korzyści klinicznych (ang. *clinical benefit rate*) był równy 76,1% [48]. Do najczęstszych działań niepożądanych należy spadek liczby neutrofilii (u 20,7% pacjentów), niedokrwistość (u 8,7% pacjentów) oraz nudności (u 7,6% pacjentów). W porównaniu do innych terapii ukierunkowanych na HER2, takich jak trastuzumab i pertuzumab, wiążące się z ryzykiem kardiomiopatii (zwłaszcza dysfunkcji lewej komory), zarówno w badaniach 1, jak i 2 fazy nie zaobserwowano klinicznie istotnej kardiotoxyczności. Natomiast stosowanie trastuzumabu deruxtecanu wiązało się ze znacznym ryzykiem wystąpienia śródmiąższowej choroby płuc (13,6%), co u niektórych pacjentów prowadziło do zgonu. W celu jak najwcześniejszego wykrycia zalecono ściśle monitorowanie objawów podmiotowych i przedmiotowych, mogących świadczyć o chorobie płuc podczas stosowania T-DXd [47]. 20 grudnia 2019 roku Trastuzumab deruxtecan uzyskał przyspieszoną rejestrację w USA w leczeniu dorosłych pacjentów z nieoperacyjnym lub przerzutowym rakiem piersi HER2-dodatnim, którzy otrzymali wcześniej 2 lub więcej schematów leczenia opartych na przeciwciałach anti-HER2 [50].



Rycina 1. Struktura trastuzumabu deruxtecanu [48].

4.1 Trastuzumab deruxtecan w porównaniu z trastuzumab emtazyną

Obecnie standardowym leczeniem pacjentów z rozsiałym rakiem piersi HER2-dodatnim, u których choroba postępuje pomimo leczenia skojarzonego przeciwciałami anti-HER2 i taksanem, jest trastuzumab emtazylna (T-DM1). Preparat ten został dopuszczony przez FDA w maju 2019 roku, a w grudniu 2019 również przez EMA [51]. Z kolei trastuzumab deruxtecan (T-DXd), który ze względu na korzystne wyniki badania DESTINY-Breast01, został zarejestrowany przez FDA pod koniec 2019 roku. Badania zarówno 1, jak i 2 fazy wskazują na to, że ze względu na silne działanie przeciwnowotworowe, może on przewyższać obecnie dostępne terapie anti-HER2. W badaniu DESTINY-Breast03 porównano skuteczność oraz bezpieczeństwo

trastuzumabu deruxtecenu (*Enhertu*, T-Dxd) z trastuzumabem emtazyną (*Kadcyla*, T-DM1) u pacjentów z HER2-dodatnim, nieoperacyjnym lub rozsiałym rakiem piersi, u których doszło do progresji choroby po leczeniu trastuzumabem i taksanem. Pacjentów podzielono na 2 grupy, z których jedna otrzymywała preparat *Enhertu* (w dawce 5,4 mg/kg mc. co 3 tygodnie), a druga *Kadcylę* (w dawce 3,6 mg/kg mc. co 3 tygodnie) ^[52]. W badaniu tym wykazano znaczną przewagę trastuzumabu deruxtecenu (T-Dxd) nad trastuzumabem emtazyną (T-DM1) pod względem skuteczności leczenia. Wśród pacjentów, którzy otrzymywali T-Dxd ryzyko progresji choroby lub zgonu było niższe niż dla leczonych T-DM1. W przypadku T-Dxd wykazano istotnie dłuższy PFS (75,8%) w porównaniu do T-DM1 (34,1%) po 12 miesiącach. Stwierdzono również, że ryzyko progresji choroby lub zgonu było o około 70% mniejsze dla T-Dxd w porównaniu z T-DM1. Ponadto niemal u wszystkich pacjentów (96,6%) w grupie leczonej T-Dxd uzyskano kontrolę choroby, podczas gdy w drugiej grupie odsetek ten był niższy (76,8%). Częstość występowania działań niepożądanych w przypadku obu preparatów była podobna ^[52].

5. Nowy podtyp raka piersi?

W przypadku, gdy w analizie IHC otrzymujemy wynik +1 lub +2 z negatywnym wynikiem FISH, rak piersi klasyfikowany jest jako HER2-ujemny ^[19]. Wykazano jednak, że odsetek raków prawdziwie HER2-ujemnych wynosi zaledwie 30-40%. Natomiast większość przypadków z tej grupy wykazuje niską ekspresję HER2. Jest to bardzo heterogenna grupa, różniąca się ekspresją receptorów hormonalnych, rokowaniem oraz odpowiedzią na leczenia systemowe. Dotychczas stosowane terapie anty-HER2 nie wykazywały skuteczności w leczeniu pacjentów, chorych na raka piersi z niską ekspresją tego receptora (HER2-low) ^[53, 54]. W badaniu NSABP B-47 (*National Surgical Adjuvant Breast and Bowel Project* (NSABP)) nie wykazano większych korzyści z dodania trastuzumabu do chemioterapii u pacjentów z rakiem HER2-low ^[55]. Także badania dotyczące skuteczności T-DM1 w kohorcie chorych z rakami piersi o niskiej ekspresji HER2 wykazały jego ograniczoną skuteczność, a ORR oraz PFS były znacznie wyższe w przypadku raków HER2-dodatnich ^[54]. W związku z brakiem udowodnionej skuteczności po progresji terapii podstawowej pacjenci z rakiem HER2-ujemnym mają znacznie ograniczone możliwości leczenia. Nowe światło na leczenie oraz klasyfikację raka piersi przyniosły badania dotyczące trastuzumabu deruxtecenu ^[54]. Już w badaniach

I i II fazy stwierdzono, że wykazuje on działanie również na komórki raka o niskiej ekspresji HER2 [47]. Na kongresie Amerykańskiego Towarzystwa Onkologii Klinicznej (ang. *American Society of Clinical Oncology*, ASCO) w 2022 roku przedstawiono bardzo obiecujące dla pacjentów z rakiem piersi HER2-low wyniki badania III fazy DESTINY-Breast04, w którym dokonano oceny skuteczności i bezpieczeństwa trastuzumabu deruxtecenu w porównaniu z chemioterapią wybraną przez lekarza u pacjentów z nieoperacyjnym lub zaawansowanym rakiem piersi o niskiej ekspresji HER2. Wśród chorych uczestniczących w badaniu terapia celowana z wykorzystaniem T-Dxd okazała się lepszym podejściem terapeutycznym niż niecelowana chemioterapia. Mediana całkowitego czasu przeżycia (OS) u pacjentek z rakiem piersi HER2-low w grupie leczonej T-Dxd wyniosła 23,9 miesiąca w porównaniu z 17,5 miesiącami w grupie otrzymującej chemioterapię. Ryzyko progresji choroby lub zgonu było o około 50% niższe w przypadku badanego leczenia anty-HER2 niż w grupie kontrolnej. Wyniki tego badania mogą znacznie wpłynąć na poprawę prognozy znacznej ilości pacjentów, którzy byli sklasyfikowani jako chorzy na raka piersi HER2-ujemnego [53, 54]. 5 sierpnia 2022 roku Trastuzumab Deruxtecan został zatwierdzony przez FDA w leczeniu pacjentek z nieoperacyjnym lub zaawansowanym rakiem piersi HER2-low, które były uprzednio leczone chemioterapią w zaawansowanym stadium choroby [56]. Nadal jednak trwają badania (NCT04494425 oraz NCT04132960), których celem jest uzyskanie jak najkorzystniejszej selekcji pacjentów, na podstawie minimalnego progu ekspresji HER-2 niezbędnego do uzyskania obiektywnej odpowiedzi na T-Dxd [53].

6. Podsumowanie

Odkrycie obecności specyficznych receptorów na komórkach raka stało się podstawą do jego molekularnej klasyfikacji oraz stworzenia nowego sposobu terapii nowotworów, w tym leczenia ukierunkowanego molekularnie. Trastuzumab, będący pierwszym przeciwciałem molekularnym skierowanym przeciwko receptorowi HER2, którego nadekspresja jest charakterystyczna dla HER2-dodatniego raka piersi, stanowił przełom w leczeniu chorych z tym rodzajem nowotworu. Kilkadziesiąt lat temu raki piersi HER2-dodatnie charakteryzowały się bardziej agresywnym przebiegiem oraz krótszym w porównaniu z rakami HER2-ujemnymi czasem przeżycia bez progresji nowotworu i całkowitym czasem przeżycia [24]. Terapie celowane anty-HER2 sprawiły, że rokowanie tej grupy pacjentów uległo znacznej poprawie i obecnie jest

porównywane z rakami z brakiem niedekspresji HER2. Przełomowe terapie z końca XX wieku stały się podstawą do tworzenia nowych leków, skierowanych na ten receptor [28]. Koniugaty leków przeciwnowotworowych z przeciwciałami monoklonalnymi, takie jak trastuzumab emtazyne oraz trastuzumab deruxtecan, z pewnością dają nadzieję wielu chorym z HER2-dodatnimi zaawansowanymi rakami piersi, u których dotychczas stosowane schematy leczenia nie dawały oczekiwanych efektów. Oba leki mają potencjał do znaczącego wydłużenia czasu wolnego od progresji choroby i mediany całkowitego przeżycia tych pacjentów [39, 52]. Ponadto najnowsze badania dotyczące trastuzumabu deruxtecanu zmieniły postrzeganie raka piersi z niską ekspresją HER2, dotychczas klasyfikowanego jako rak HER2-ujemny [53], co w przyszłości może znacznie poszerzyć możliwości terapeutyczne oferowane tej grupie pacjentów. Nadal jednak niezbędne jest doskonalenie schematów leczenia raka piersi oraz nowych preparatów. Potrzeba również wyników większej liczby analiz, które mogłyby poszerzyć dotychczasową wiedzę na temat nowych preparatów i możliwości ich wykorzystania w praktyce klinicznej. Obecnie trwające badania, takie jak DESTINY-Breast07, DESTINY-Breast09, DESTINY-Breast11 oraz DESTINY-Breast05, mogą dostarczyć wiele informacji na temat skuteczności nowego preparatu w różnych stadiach choroby nowotworowej [52]. Jednak zdecydowanie można stwierdzić, że nowa generacja leków anty-HER2 stanowi przyszłość leczenia nowotworu piersi.

Referencje

- [1] Deo, S. V. S., Sharma, J., & Kumar, S. (2022). GLOBOCAN 2020 report on global cancer burden: challenges and opportunities for surgical oncologists. *Annals of Surgical Oncology*, 29(11), 6497-6500.
- [2] International Agency for Research on Cancer (IARC); The Global Cancer Observatory – GLOBOCAN2020 <https://gco.iarc.fr/>.
- [3] Krajowy Rejestr Nowotworów (KRN) <https://onkologia.org.pl/pl>.
- [4] Didkowska J, Wojciechowska U, Czaderny K. Nowotwory złośliwe w Polsce w 2017 roku. Ministerstwo Zdrowia, Warszawa 2019.
- [5] Arnold M, Morgan E, Rungay H, Mafra A, Singh D, Laversanne M. Current and future burden of breast cancer: Global statistics for 2020 and 2040. *Breast* (2022) 66:15–23. doi: 10.1016/j.breast.2022.08.010.

- [6] Ju J, Zhu AJ, Yuan P. Progress in targeted therapy for breast cancer. *Chronic Dis Transl Med.* 2018; 4: 164- 175.
- [7] Viale G. The current state of breast cancer classification; *Ann. Oncol.*, 23 (2012), pp. 207-210.
- [8] Pieńkowski T. Czynniki predykcyjne u chorych na raka sutka. *Nowotwory 2000*; 50: 165–170.
- [9] Jassem J, Krzakowski M, Bobek-Billewicz B. Breast cancer. *Oncol Clin Pract* 2018; 14. DOI: 10.5603/OCP.2018.0027.
- [10] Smaga A, Mikułowska M, Komorowska A, Falkiewicz B, Gryglewicz J. Rak piersi w Polsce.
- [11] Dyzmann-Sroka A. ABC raka piersi. Wielkopolskie Centrum Onkologii, 2010.
- [12] Cserni G, Chmielik E, Cserni B. The new TNM-based staging of breast cancer. *Virchows Arch* 472, 697–703 (2018). <https://doi.org/10.1007/s00428-018-2301-9>.
- [13] <https://www.facs.org/for-patients/home-skills-for-patients/breast-cancer-surgery/breast-cancer-types/breast-cancer-staging/>.
- [14] Rak piersi. Redakcja naukowa prof. dr hab. n. med. Jan Kornafel. Centrum Medyczne Kształcenia Podyplomowego, 01-813 Warszawa, ul. Marymoncka 99/103, tel. 22 56 93 700, www.cmkp.edu.pl ISBN 978-83-62110-19-3.
- [15] Perou C. M, Sørlie T, Eisen, M. B, van de Rijn M, Jeffrey S. S, Rees, C. A., ... Botstein D. (2000). Molecular portraits of human breast tumours. *Nature*, 406(6797), 747–752. doi:10.1038/35021093.
- [16] Cheang MCU, Chia SK, Voduc D. Ki67 index, HER2 status, and prognosis of patients with luminal B breast cancer. *J Natl Cancer Inst.* 2009; 101(10): 736–750, doi: 10.1093/jnci/djp082, indexed in Pubmed: 19436038.
- [17] Carpenter G, King L, Jr., Cohen S. Epidermal growth factor stimulates phosphorylation in membrane preparations in vitro. *Nature.* 1978;276(5686):409–410.
- [18] Brandt-Rauf PW, Pincus MR, Carney WP. The c-erbB-2 protein in oncogenesis: molecular structure to molecular epidemiology. *Critical Reviews in Oncogenesis.* 1994;5(2-3):313–329.

- [19] Iqbal N. Human Epidermal Growth Factor Receptor 2 (HER2) in Cancers: Overexpression and Therapeutic Implications. *Mol Biol Int.* 2014;2014:852748. doi: 10.1155/2014/852748. Epub 2014 Sep 7. PMID: 25276427; PMCID: PMC4170925.
- [20] Carpenter G, King L, Jr., Cohen S. Epidermal growth factor stimulates phosphorylation in membrane preparations in vitro. *Nature.* 1978;276(5686):409–410.
- [21] Schechter AL, Stern DF, Vaidyanathan L. The neu oncogene: An erb-B-related gene encoding a 185,000-Mr tumour antigen. *Nature.* 1984;312(5994):513–516.
- [22] Olayioye MA. Update on HER-2 as a target for cancer therapy: intracellular signaling pathways of ErbB2/HER-2 and family members. *Breast Cancer Research.* 2001;3(6):385–389.
- [23] Moasser MM. The oncogene HER2: its signaling and transforming functions and its role in human cancer pathogenesis. *Oncogene.* 2007;26(45):6469–6487.
- [24] Press MF, Pike MC, Chazin VR. Her-2/neu expression in node-negative breast cancer: direct tissue quantitation by computerized image analysis and association of overexpression with increased risk of recurrent disease. *Cancer Research.* 1993;53(20):4960–4970.
- [25] Seshadri R, Fircgair FA, Horsfall DJ, McCaul K, Setlur V, Kitchen P. Clinical significance of HER-2/neu oncogene amplification in primary breast cancer. The South Australian Breast Cancer Study Group. *Journal of Clinical Oncology.* 1993;11(10):1936–1942.
- [26] Press MF, Pike MC, Chazin VR. Her-2/neu expression in node-negative breast cancer: direct tissue quantitation by computerized image analysis and association of overexpression with increased risk of recurrent disease. *Cancer Research.* 1993;53(20):4960–4970.
- [27] Wolff AC, Hammond ME, Schwartz JN, Hagerty KL, Allred DC, Cote RJ, Dowsett M, Fitzgibbons PL, Hanna WM, Langer A, McShane LM, Paik S, Pegram MD, Perez EA, Press MF, Rhodes A, Sturgeon C, Taube SE, Tubbs R, Vance GH, van de Vijver M, Wheeler TM, Hayes DF; American Society of Clinical Oncology; College of American Pathologists. American Society of Clinical Oncology/College of American Pathologists guideline

- recommendations for human epidermal growth factor receptor 2 testing in breast cancer. *J Clin Oncol.* 2007 Jan 1;25(1):118-45. doi: 10.1200/JCO.2006.09.2775. Epub 2006 Dec 11. PMID: 17159189
- [28] Slamon DJ, Leyland-Jones B, Shak S, Fuchs H, Paton V, Bajamonde A, Fleming T, Eiermann W, Wolter J, Pegram M, Baselga J, Norton L. Use of chemotherapy plus a monoclonal antibody against HER2 for metastatic breast cancer that overexpresses HER2. *N Engl J Med.* 2001 Mar 15;344(11):783-92. doi: 10.1056/NEJM200103153441101. PMID: 11248153.
- [29] Kozłowski W, Szacikowska E. Wielokierunkowe działanie Herceptyny w komórkach raka z nadekspresją receptora HER2 (białka p185). *Współ Onkol*, 2001, 5.6: 254-259.
- [30] Hynes NE, Stern DF. The biology of erbB-2/neu/HER-2 and its role in cancer. *Biochim Biophys Acta.* 1994 Dec 30;1198(2-3):165-84. doi: 10.1016/0304-419x(94)90012-4. PMID: 7819273.
- [31] Blackwell, Kimberly. The global need for a trastuzumab biosimilar for patients with HER2-positive breast cancer. *Clinical breast cancer*, 2018, 18.2: 95-113.
- [32] Baselga J. Treatment of HER2-overexpressing breast cancer. *Ann Oncol*, 21((Suppl 7) (2010), pp. vii36-vii40).
- [33] Cobleigh MA, Vogel CL, Tripathy D. Multinational study of the efficacy and safety of humanized anti-HER2 monoclonal antibody in women who have HER2-overexpressing metastatic breast cancer that has progressed after chemotherapy for metastatic disease. *J Clin Oncol* 1999; 17: 2639-48.
- [34] Trastuzumab for early-stage, HER2-positive breast cancer: a meta-analysis of 13 864 women in seven randomised trials, *Lancet Oncol*, 22 (2021), pp. 1139-1150 Pages 1139-1150, ISSN 1470-2045, [https://doi.org/10.1016/S1470-2045\(21\)00288-6](https://doi.org/10.1016/S1470-2045(21)00288-6).
- [35] Gianni L, Pienkowski T, Y.H. Im, Tseng L.M, Liu MC, Lluch,A. 5-year analysis of neoadjuvant pertuzumab and trastuzumab in patients with locally advanced, inflammatory, or early-stage HER2-positive breast cancer (NeoSphere): a multicentre, open-label, phase 2 randomised trial *Lancet Oncol.*, 17 (6) (2016), pp. 791-800 (Jun).

- [36] Ballantyne A, Dhillon S. Trastuzumab emtansine: first global approval. *Drugs*. 2013 May;73(7):755-65. doi: 10.1007/s40265-013-0050-2. PMID: 23620199.
- [37] Harris M. Przeciwciała monoklonalne w leczeniu nowotworów, *The Lancet Oncology* – PL, 2004, 3, wrzesień.
- [38] Adamczyk K. Przeciwciała monoklonalne: odkrycie i zastosowanie. *Prace Naukowe. Chemia i Ochrona Środowiska / Akademia im. Jana Długosza w Częstochowie 2009* | Vol. 13 | 85-100.
- [39] Diéras V, Miles D, Verma S. Trastuzumab emtansine versus capecitabine plus lapatinib in patients with previously treated HER2-positive advanced breast cancer (EMILIA): a descriptive analysis of final overall survival results from a randomised, open-label, phase 3 trial. *Lancet Oncol*. 2017; 18(6): 732–742, doi: 10.1016/S1470-2045(17)30312-1, indexed in Pubmed: 28526536.
- [40] von Minckwitz G, Huang CS, Mano MS. KATHERINE Investigators. Trastuzumab Emtansine for Residual Invasive HER2-Positive Breast Cancer. *N Engl J Med*. 2019; 380(7): 617–628, doi:10.1056/NEJMoa1814017, indexed in Pubmed: 30516102.
- [41] Arora A, Scholar EM. Role of tyrosine kinase inhibitors in cancer therapy. *J Pharmacol Exp Ther*. 2005 Dec;315(3):971-9. doi: 10.1124/jpet.105.084145. Epub 2005 Jul 7. PMID: 16002463.
- [42] Duchnowska R. Leczenie celowane — nowe nadzieje w leczeniu raka piersi. *Onkologia w Praktyce Klinicznej Tom 3, nr 3, 128–134* Copyright © 2007 Via Medica ISSN 1734–3542 www.opk.viamedica.pl.
- [43] Geyer CE, Forster J, Lindquist D, Chan S, Romieu CG, Pienkowski T, Jagiello-Gruszfeld A, Crown J, Chan A, Kaufman B, Skarlos D, Campone M, Davidson N, Berger M, Oliva C, Rubin SD, Stein S, Cameron D. Lapatinib plus capecitabine for HER2-positive advanced breast cancer. *N Engl J Med*. 2006 Dec 28;355(26):2733-43. doi: 10.1056/NEJMoa064320. Erratum in: *N Engl J Med*. 2007 Apr 5;356(14):1487. PMID: 17192538.
- [44] Curigliano G, Mueller V, Borges V, Hamilton E, Hurvitz S, Loi S, Murthy R, Okines A, Paplomata E, Cameron D, Carey LA, Gelmon K, Hortobagyi GN, Krop I, Loibl S, Pegram M, Slamon D, Ramos

- J, Feng W, Winer E. Tucatinib versus placebo added to trastuzumab and capecitabine for patients with pretreated HER2+ metastatic breast cancer with and without brain metastases (HER2CLIMB): final overall survival analysis. *Ann Oncol.* 2022 Mar;33(3):321-329. doi: 10.1016/j.annonc.2021.12.005. Epub 2021 Dec 23. Erratum in: *Ann Oncol.* 2022 Dec 21; PMID: 34954044.
- [45] Chan A, Moy B, Mansi J, Ejlersen B, Holmes FA, Chia S, Iwata H, Gnant M, Loibl S, Barrios CH, Somali I, Smichkoska S, Martinez N, Alonso MG, Link JS, Mayer IA, Cold S, Murillo SM, Senecal F, Inoue K, Ruiz-Borrego M, Hui R, Denduluri N, Patt D, Rugo HS, Johnston SRD, Bryce R, Zhang B, Xu F, Wong A, Martin M. ExteNET Study Group. Final Efficacy Results of Neratinib in HER2-positive Hormone Receptor-positive Early-stage Breast Cancer From the Phase III ExteNET Trial. *Clin Breast Cancer.* 2021 Feb;21(1):80-91.e7. doi: 10.1016/j.clbc.2020.09.014. Epub 2020 Oct 6. PMID: 33183970.
- [46] Daiichi Sankyo Inc. Enhertu (fam-trastuzumab deruxtecan-nxki): Informacje dotyczące przepisywania leków w USA. 2019. https://www.accessdata.fda.gov/drugsatfda_docs/label/2019/761139s000lbl.pdf.
- [47] Modi S, Saura C, Yamashita T. Trastuzumab deruxtecan in previously treated HER2-positive breast cancer. *N Engl J Med.* 2019. <https://doi.org/10.1056/NEJMoa1914510>.
- [48] Keam SJ. Trastuzumab Deruxtecan: First Approval. *Drugs.* 2020 Apr;80(5):501-508. doi:10.1007/s40265-020-01281-4. PMID: 32144719.
- [49] Takegawa N, Tsurutani J, Kawakami H. Trastuzumab deruxtecan, antitumor activity is dependent on HER2 expression level rather than on HER2 amplification. *Int J Cancer.* 2019;145(12):3414-24.
- [50] US Food and Drug Administration. FDA approves new treatment option for patients with HER2-positive breast cancer who have progressed on available therapies [media release]. 7 Jan 2019. <https://www.fda.gov/>.
- [51] Łacko A, Senkus E. Trastuzumab emtanzyna w leczeniu wczesnego i zaawansowanego HER2-dodatniego raka piersi. *Onkologia w Praktyce Klinicznej-Edukacja*, 2022, 8.5: 309-317.

- [52] Cortés J. Trastuzumab deruxtecan versus trastuzumab emtansine for breast cancer. *New England Journal of Medicine*, 2022, 386.12: 1143-1154.
- [53] Modi S. Trastuzumab Deruxtecan in Previously Treated HER-2-Low Advanced Breast Cancer. *New England Journal of Medicine*, 2022. 387:9-20, DOI: 10.1056/NEJMoa2203690.
- [54] Pogoda K, Jagiełło-Gruszczyńska A, Nowecki Z. HER2-low—nowy podtyp raka piersi? *Onkologia w Praktyce Klinicznej-Edukacja*, 2022, 8.4: 302-307.
- [55] Fehrenbacher L, Cecchini R, Jr CG. NSABP B-47/NRG Oncology Phase III Randomized Trial Comparing Adjuvant Chemotherapy With or Without Trastuzumab in High-Risk Invasive Breast Cancer Negative for HER2 by FISH and With IHC 1+ or 2+. *J Clin Oncol*. 2020; 38(5):444–453, doi:10.1200/jco.19.01455.
- [56] <https://www.fda.gov/drugs/resources-information-approved-drugs/fda-approves-fam-trastuzumab-deruxtecan-nxki-her2-low-breast-cancer>.

RADIOTERAPIA ŚRÓDOPERACYJNA W RAKU SUTKA

Jakub Jochemczyk, Paweł Łajczak, Aneta Rasińska,
Paulina Redel, Martyna Szczepanik

Studenckie Koło Naukowe przy Katedrze i Zakładzie Biofizyki im. prof. Zbigniewa Religi,
Wydział Nauk Medycznych w Zabrze, Śląski Uniwersytet Medyczny w Katowicach

Abstrakt: Rak sutka jest najczęściej występującym typem raka u kobiet. Najważniejszym czynnikiem rozwoju nowotworu piersi jest wiek. Rak piersi uwarunkowany jest czynnikami ryzyka zarówno środowiskowymi jak i genetycznymi. Głównym badaniem przesiewowym raka sutka jest mammografia. Leczenie raka piersi opiera się głównie na technikach zabiegowych w leczeniu z oszczędzaniem piersi (BCT) z pomocniczą rolą chemioterapii i terapii hormonalnej. Najnowszym trendem w medycynie jest radioterapia śródoperacyjna (IORT - Intraoperative radiotherapy). Pozwala ona na skrócenie czasu terapii przy podobnym poziomie przeżywalności w porównaniu z radioterapią pooperacyjną. Ponadto może służyć w leczeniu nawrotu choroby nowotworowej piersi u osoby leczonej wcześniej za pomocą radioterapii pooperacyjnej.

Słowa kluczowe: rak sutka, radioterapia śródoperacyjna

Abstract: Breast cancer is the most common type of cancer in women. The most important factor in the development of breast cancer is age. Breast cancer is conditioned by both environmental and genetic risk factors. The main breast cancer screening test is mammography. Treatment of breast cancer is mainly based on surgical techniques in breast-conserving treatment (BCT) with the auxiliary role of chemotherapy and hormone therapy. The latest trend in medicine is intraoperative radiotherapy (IORT - Intraoperative radiotherapy). It allows to shorten the duration of therapy with a similar level of survival compared to postoperative radiotherapy. In addition, it can be used in the treatment of breast cancer recurrence in a person previously treated with intraoperative radiotherapy.

Keywords: breast cancer, intraoperative radiotherapy.

1. Wstęp

Pierwsze wzmianki o raku sutka można zanotować już w 3000 p.n.e. Jego badaniem zajmowali się starożytni lekarze jak Hipokrates czy Galen. Dopiero w XIX wieku poznano zarówno patogenezę raka piersi jak i podjęto pierwsze próby leczenia ^[1]. Rak sutka ma różną patofizjologię, może mieć łagodny jak i bardzo agresywny przebieg ^[2]. W dzisiejszych czasach głównym badaniem przesiewowym jest mammografia z pomocniczym udziałem USG oraz badania palpacyjnego. Jako potwierdzenie stosowana jest biopsja guza piersi lub biopsja aspiracyjna cienkoigłowa węzłów chłonnych, które są jedynymi pewnymi metodami diagnozy raka sutka ^[3]. Rozwój technologiczny sprzyja wykrywalności nowotworów piersi na ich wczesnym, często bezobjawowym, etapie ^[2]. Czynniki ryzyka są zarówno uwarunkowania środowiskowe ^[4] jak i genetyczne ^[5]. Objawem najczęściej jest guz ^[22]. Obecnie znana jest szeroka gama terapii raka piersi, z technikami zabiegowymi jako podstawą ^[1]. Najnowszym trendem jest radioterapia śródoperacyjną, która zgodnie z nazwą jest naświetleniem tkanki gruczołowej piersi podczas operacji, co pozwala uniknąć wielotygodniowej radioterapii po zabiegu. Pojawia się coraz więcej badań wykazujących równorzędność radioterapii śródoperacyjnej i radioterapii pooperacyjnej ^[6,7].

2. Epidemiologia

Rak sutka jest najczęściej występującym typem raka u kobiet. W 2020 roku zanotowano 2,26 miliona przypadków raka sutka, który dla 685 tysięcy chorych zakończył się śmiercią. Daje to częstość występowania 48 przypadków na 100 tysięcy kobiet w ciągu roku. Rak sutka w krajach rozwiniętych zazwyczaj jest diagnozowany u kobiet powyżej 50 roku życia. W Wielkiej Brytanii tylko jeden przypadek raka sutka na pięć jest stwierdzany u kobiet poniżej 50 roku życia. W krajach rozwijających się odsetek ten wynosi jeden przypadek raka piersi na dwa ^[8]. Według szacunków u 13% amerykańskich kobiet zostanie stwierdzony złośliwy rak piersi w ciągu ich życia ^[9]. W Polsce w roku 2020 rak sutka odpowiadał za drugą największą liczbę śmierci z powodu nowotworu u kobiet, choć rak piersi był częściej diagnozowany ^[10]. Szacuje się, że w 2023 roku w Stanach Zjednoczonych zdiagnozuje się 300,590 przypadków raka sutka (297,790 u kobiet i 2800 u mężczyzn), co spowoduje 43,700 zgonów (43,170 kobiet i 530 mężczyzn) ^[11]. Badania przesiewowe w kierunku raka sutka pozwoliły zmniejszyć śmiertelność z tego powodu, w szczególności, jeśli były wykonywane regularnie ^[12].

3. Czynniki ryzyka

Istnieje wiele czynników zwiększających prawdopodobieństwo zachorowania na raka sutka. Co czwarta osoba z nowotworem ma w rodzinie przypadki chorego z rakiem sutka, a odsetek ten jeszcze wzrasta, gdy spokrewniona osoba jest krewnym I stopnia. Na ryzyko raka wpływają też stosowane leki hormonalne i przebyte ciążę. Każda ciąża zmniejsza ryzyko o 10%. Stosowanie hormonalnej terapii zastępczej zwiększa ryzyko raka piersi, ponadto u kobiet stosujących tą terapię obserwuje się większy odsetek nawrotów choroby nowotworowej. Wiek wydaje się najważniejszym czynnikiem raka sutka. 99,3% śmierci z powodu nowotworu sutka wystąpiła u kobiet powyżej 40 roku życia ^[13]. Czynnikiem podwyższającym ryzyko zmian nowotworowych sutka jest również spożywanie alkoholu. Według pracy opublikowanej przez Liu Y. i współpracowników kobiety przed pierwszą ciążą, spożywające między 5g a 14,9g alkoholu dziennie mają podwyższone ryzyko łagodnego raka piersi o 26% w porównaniu do kobiet niepijących przed pierwszą ciążą. Różnica zwiększa się o 39% w przypadku kobiet pijących więcej niż 15g alkoholu dziennie przed pierwszą ciążą ^[4]. Antykoncepcja hormonalna zwiększa ryzyko raka sutka, choć ryzyko zmniejsza się w przeciągu 5-10 lat od zaprzestania stosowania antykoncepcji. Trwa dyskusja czy grupa krwi może być czynnikiem ryzyka ^[14]. Również nieprawidłowa dieta i otyłość zwiększają ryzyko raka piersi. Tłuszcze trans przez swoje działanie prozapalne, zwiększanie tolerancji insuliny i powodowanie zaburzeń w metabolizmie są znacznym czynnikiem ryzyka. Otyłość nie tylko zwiększa prawdopodobieństwo wystąpienia raka sutka, ale również zmniejsza szanse przeżycia przy już obecnym nowotworze. Ryzyko to również zwiększa się u otyłych ludzi wraz z wiekiem ^[15]. Genetyczne czynniki ryzyka można podzielić na te dające wysokie oraz średnie prawdopodobieństwo zachorowania. Wysokim ryzykiem obarczone są osoby z mutacjami genu BRCA1 i BRCA2. Gen BRCA1 odpowiada za przeciwdziałanie uszkodzeniom DNA poprzez współdziałanie z kinazą ATM (ataxia telangiectasia mutated). Białko BRCA2 ma silne powinowactwo do białka RAD51, które odpowiada za rekonstrukcję DNA. Mutacja genu BRCA2 zwiększa ryzyko raka piersi od 40% do 84%. Innymi czynnikami wysokiego ryzyka są mutacje genu CDH1, MLH1, MSH2, MSH6 oraz PMS2. Mutacje średniego ryzyka raka sutka występują o wiele rzadziej w populacji (poniżej 1%). Białka MRE11, RAD50 oraz NBS1 tworzą razem kompleks MRN. Odpowiada on za rozpoznawanie uszkodzenia DNA oraz aktywację kinazy ATM. W grupie podwyższonego ryzyka znajdują się również chorzy

na niedokrwistość Fanconiego (FA). Gen FANCD1, odpowiedzialny za FA, okazał się tym samym co gen BRCA2. Do grupy podwyższonego ryzyka kwalifikują się też chorzy na zespół Blooma. Do czynników średniego ryzyka zalicza się także mutacje genów RAP80, Abraxas, MERIT40, BRE/BRCC45 oraz BRCCC36 [5].

4. Objawy

Najczęstszym, specyficznym objawem raka sutka jest twarde guz o nieokreślonych granicach niepowodujący bólu [3], występujący w 83% przypadkach. Innymi częstymi objawami są zmiany w wyglądzie sutka, ból piersi czy zmiany skórne obszaru gruczołu sutkowego. Natomiast rzadkimi objawami są ból pleców, zmiany w konturze piersi, swędzenie piersi, ból układu mięśniowo-szkieletowego, bezdech, wysypka na piersiach, guz występujący na szyi, ból brzucha, ból w klatce piersiowej, zmęczenie, osłabienie, utrata masy ciała czy kaszel [16]. Wciągnięcie brodawki należy do wczesnych objawów raka piersi, często występujące przed pojawieniem się innych oznak procesu nowotworowego. Innym wczesnym objawem jest powiększenie węzłów chłonnych, najczęściej węzłów pachowych po stronie guza. Ból jest późnym objawem raka piersi, co jest przyczyną późnego zgłaszania się chorego do lekarza. Ponadto późnym objawem mogą być guzki satelitarne oraz nacieki skóry i owrzodzenie skóry [3].

5. Diagnostyka

Badanie piersi w kierunku raka sutka opiera się zarówno na wykorzystaniu specjalistycznego sprzętu jak i badaniu fizykalnym. Niewymagająca przyrządów technika wykrycia raka sutka to palpacja gruczołu sutkowego. W czasie badania kobieta znajduje się w pozycji siedzącej lub leżącej z rękami umieszczonymi za głową. Badający próbuje wyczuć guzek lekko przyciskając tkanekę do granic klatki piersiowej, sprawdza ewentualne różnice w rozmiarze czy wyglądzie skóry oraz brodawki. W pierwszym rozpoznaniu guzek występuje zazwyczaj jednostronnie [17]. Zaletą badania palpacyjnego jest możliwość jego samodzielnego wykonania przez pacjentkę po szczegółowym instruktarzu [18]. Mammografia jest złotym standardem w wykrywaniu raka piersi, która może obniżyć śmiertelność nawet o 19% [19]. Instytuty medyczne różnią się w swoich wytycznych dotyczących wieku pacjentek od którego zalecane jest badanie oraz odstępy czasu między nimi. United States

Preventive Services Task Force zaleca badania co dwa lata powyżej 50 roku życia. American Cancer Society zaleca badania co roku między 45 a 54 rokiem życia oraz co 1-2 lata między 55 i 74 rokiem życia. Natomiast zalecenia American College of Radiology polecają badania co roku od 40 do 74 roku życia pacjentek ^[20]. Niestety mammografia nie jest badaniem idealnym. Szansa na wynik pozytywnie dodatni w Europie wśród kobiet w wieku między 50 i 69 to 20%. W Wielkiej Brytanii 2,3% fałszywie dodatnich wyników kończy się niepotrzebną operacją. Powoduje to znaczny dyskomfort psychiczny u pacjentek z takim wynikiem. Zjawisko raków interwałowych (stwierdzonych po ostatniej mammografii i przed zaplanowaną kolejną) w 35% przypadków kończyło się jego przeoczeniem ^[21]. Innym badaniem mającym zastosowanie w diagnostyce raka sutka jest ultrasonografia (USG). Zaletą odróżniająca USG od mammografii jest brak zastosowania promieniowania jonizującego, niski koszt użytkowania jak i fakt lepszej wydajności w przypadku piersi o większej gęstości. Dodatkowo zautomatyzowane USG piersi znosi wymóg przygotowanego operatora ^[22]. USG znalazło zastosowanie kliniczne jako badanie pomocnicze obniżające liczbę wyników fałszywie pozytywnych przed biopsją węzła wartowniczego ^[23]. Wymienia się takie rodzaje USG jak elastografia odkształceniowa, obrazowanie impulsowe siły promieniowania akustycznego, elastografia fali poprzecznej czy elastografie przejściową ^[24]. Kolejnym sposobem jest obrazowanie metodą Rezonansu Magnetycznego (MRI) przeprowadzane zazwyczaj jako obraz T1-zależny. Przeważnie wykonywane są dwa zdjęcia, jedno przed, drugie po 90 sekundzie od podania środka kontrastowego, jednak z odstępem minimum 60 sekund od aplikacji kontrastu w celu uwidocznienia zmian patologicznych ^[25]. Ostatnią z metod badania jest wykrycie charakterystycznych markerów nowotworowych. Można wymienić między innymi:

- Receptor ludzkiego naskórkowego czynnika wzrostu (Her2) - występuje w 15-30% przypadkach raka sutka, odpowiada za proliferację i przeżywalność komórek nowotworowych. Marker ten występuje w połowie przypadków raka bezobjawowego ^[26, 27];
- Ki-67 - białko jądrowe odpowiadające za proliferację komórkową występujący w każdej fazie cyklu poza fazą G0 ^[26];
- Ca 15-3 – mucynopodobna glikoproteina jest markerem wykrywalnym w pierwszych etapach nowotworu. Z powodu swojej małej wrażliwości nie jest rekomendowana jako samodzielny wskaźnik zmian nowotworowych. Kodowana przez gen MUC-1 ^[28];

- Receptory estrogenowe (ER) oraz receptory progesteronowe (PgR) – przydatne w rozróżnianiu typów nowotworu ^[26];
- Urokinazowy aktywator plazminogenu (uPA) oraz inhibitor aktywatora plazminogenu 1 (PAI-1) - ich niski poziom pozwala wykluczyć pacjentki z rakiem piersi bez przerzutów do węzłów chłonnych z chemioterapii bez znacznej szkody na ich zdrowiu ^[29];
- Antygen Thomsena-Friedenreicha (TF Ag) - występujący fizjologicznie w krwi antygen, odpowiadający za adhezję komórkową, znacznie zwiększa swoją ilość w obecności raka. Prawdopodobnie nadprodukcja jest powodowana przez zaburzenia glikozylacji ^[30].

6. Dotychczasowe sposoby leczenia

Dotychczasowe metody leczenia opierały się zarówno na leczeniu zabiegowym jak i niezabiegowym. Najstarszym zabiegiem wykonywanym w ramach leczenia raka sutka jest mastektomia. Pierwszy raz została przeprowadzona już w 1882 roku w Stanach Zjednoczonych i z biegiem czasu wypracowano kolejne jej odmiany. Wyróżnia się trzy rodzaje mastektomii: mastektomia prosta, mastektomia radykalna i zmodyfikowana mastektomia radykalna. W mastektomii prostej usunięta zostaje cała tkanka gruczołowa z pozostawieniem zawartości dołu pachowego. Podczas zabiegu mastektomii radykalnej następuje nie tylko usunięcie całej piersi, ale również pobliskich węzłów chłonnych pachowych, mięśni piersiowych większych i mięśni piersiowych mniejszych. Do lat 70' XX wieku była złotym standardem leczenia raka piersi. Przeprowadzona pierwszy raz w 1932 roku zmodyfikowana mastektomia radykalna polega na usunięciu tylko całej piersi i węzłów chłonnych pachowych ^[1]. Zabieg, który nie wiąże się ze znaczną deformacją piersi jest leczenie z oszczędzeniem piersi (BCT). BCT polega na wycięciu guza z marginesem zdrowej tkanki, biopsji węzła wartowniczego i wycięciu węzła limfatycznego pachy oraz radioterapii. Przeciwskazaniem dla BCT, oprócz braku zgody, jest guz większy niż 3 cm, nosicielstwo genów BRCA1 i BRCA2, rozległe zwapnienie tkanki gruczołowej jak i wiele ognisk nowotworowych ^[3]. Pooperacyjnie, zarówno po BCT jak i mastektomii, jako leczenie adjuwantowe (tj. Leczenie po operacji) stosuje się radioterapie wiązkami zewnętrznymi (EBRT). Na dzień dzisiejszy standardem jest leczenie trwające między 3 a 4 tygodnie. Kolejne badania sugerują nawet dalsze skrócenie czasu leczenia przy zwiększaniu dawek ^[31]. Dodatkowo jako leczenie zarówno adjuwantowe jak i neoadjuwantowe (tj. Terapia przed operacją) stosuje się chemioterapie.

Zastosowanie chemioterapii przed zabiegiem chirurgicznym pozwala zmniejszyć rozmiar guza, co umożliwi na zrezygnowanie z mastektomii na rzecz BCT. W przypadku gdy rak daje przerzuty, to chemioterapia, a nie zabieg chirurgiczny, jest główną osią leczenia. Stosowanie jednocześnie kilku leków podczas chemioterapii pozwala osiągnąć wyższą skuteczność, zmniejszyć toksyczność i oddalić w czasie tolerancję na leczenie [32]. Terapia hormonalna może być stosowana u pacjentów z obecnymi receptorami estrogenowymi w guzie. W takim przypadku stosowane leki hormonalne mają na celu zapobiec stymulowaniu przez estrogen szlaków zależnych od estrogenów pobudzających proliferację komórek nowotworowych. Leki stosowane w terapii hormonalnej to m.in. Fulwestrant, Tamoxifen, Anastrozol, Letrozol [33].

7. Radioterapia śródoperacyjna

Najnowszym trendem w medycynie jest metoda radioterapii śródoperacyjnej (IORT). Założeniem jej jest przeprowadzenie radioterapii w czasie operacji. Pozwala ona na podawanie pacjentkom minimalnej dawki (co zmniejsza napromieniowanie sąsiednich do nowotworu organów), zmniejszenie produkcji cytokin czy ograniczenie proliferacji komórek nowotworowych [6, 34].

Wyróżnia się następujące techniki IORT:

- Intraoperative Electron Radiation Therapy (IOERT lub Electron IORT) – jej zastosowanie kliniczne sięga XX wieku [10]. W każdym typie operacji na samym początku chirurg odsłania guza wraz z przylegającymi tkankami [35]. W kwadrantektomi następnie operator oddziela powięź piersiową od reszty w celu umieszczenia aluminiowo-ołowiowej osłony (osłona zbudowana jest z 4mm warstwy aluminium połączonej z 5 mm warstwą ołowiu, średnica od 5 do 10 cm) chroniącą ścianę klatki piersiowej, serce oraz płuca. Po włożeniu aplikatora jest on otaczany przez wilgotną sterylną gazę, która pochłania elektrony, które mogłyby uszkodzić zdrową tkankę wokół urządzenia. Cała procedura trwa 15-20 minut, a sama praca aplikatora trwa krócej niż dwie minuty. W mastektomii oszczędzającej brodawki sutkowe bezpośrednio nad guzem wycina się płat skóry w odległości między 0,5-1 cm od otoczki, a powstały otwór powiększa za pomocą rozszerzacza Hegar lub długich nożyc by uniknąć uszkodzenia naczyń. W celu przeciwdziałania niedotleniu kompleksu brodawkowo-otoczkowego warstwa mięszu,

o grubości 1-2 cm większej niż otoczka, jest przyczepiona do skóry właściwej. Po usunięciu gruczołu jedyną tkanką gruczołową jest ta za kompleksem brodawkowo-otoczkowym. Po umieszczeniu dwóch osłon aluminiowo-ołowiowych (w celu ochrony ściany klatki piersiowej) następuje naświetlenie kompleksu, a potem natychmiastowo rekonstrukcja gruczołu sutkowego [36, 37]. Znaczącym osiągnięciem było opracowanie mobilnych akceleratorów IOERT w latach 90'. Urządzenia jak Novac7 można używać w już istniejących salach operacyjnych oraz nie występuje potrzeba przemieszczania pacjenta podczas operacji. Ten akcelerator liniowy wytwarza wiązki fotonów o energii 3, 5, 7 i 9 mEv skolimowane w systemie sztywnego połączenia (co oznacza brak przerwy między częściami urządzenia) [37, 38]. Przegubowe ramie z samym aplikatorem występuje w różnych rozmiarach (między 4 a 10 cm) oraz możliwością wysyłania wiązki pod kątem 22.5° i 45° [10, 37];

- Low energy IORT – na początku operacji usuwa się guz z przylegającymi do niego tkankami oraz wykonuje się biopsje węzła wrotniczego w celu potwierdzenia usunięcia guza. Po dopasowaniu najlepszego kształtu aplikatora za pomocą szwu naciąga się skórę w celu poprawy nakierowania wiązki fotonów. Aplikator umieszcza się poniżej 1cm od powierzchni skóry, w razie wątpliwości błąd koryguje się z użyciem USG. Wilgotna gaza oddziela sam aplikator od skóry. Zabieg trwa między 17 a 45 min. Po operacji należy przeprowadzać badania kontrolne do pół roku przez następne 5 lat [39]. Arkusze folii radiochromowej EBT3 umieszczone na skórze pozwalają zmierzyć dawkę przyjętą przez organizm [39, 40]. Urządzeniem umożliwiającym stosowanie techniki low energy IORT jest Intrabeam wytwarzający wiązkę promieniowania rentgenowskiego o mocy 50 kV. Sam aplikator ma średnice od 1,5 do 5cm. Dawka, którą została naświetlona skóra wynosi średnio $2,9 \pm 1,6$ Gy [41]. Fotony niskoenergetyczne stosowane w tej metodzie wykazują zwiększoną względną skuteczność biologiczną [42];
- Computed Tomography-based High-Dose-Rate Intraoperative Radiation Therapy (CT-HDR-IORT) - jest to stosunkowo nowa metoda, w której aplikatorem IORT steruje algorytm komputerowy z użyciem tomografii komputerowej (CT). W pierwszym etapie operacji, już po podaniu znieczulenia ogólnego, do otworu operacyjnego wkładany jest balon wielocewnikowy. Następnie za pomocą

systemu CT-on-rails wykonywana jest seria zdjęć CT analizowana przez chirurga, onkologa oraz fizyka medycznego, a ułożenie balonu oraz tkanki jest poprawiane. Aplikowane promieniowanie jest tak wykalkulowane by dostarczyć największą dawkę 1 cm poniżej od powierzchni skóry. Cała operacja przeprowadzana jest bez przemieszczania pacjenta^[43]. Poważną wadą tej techniki jest konieczność spełnienia nieprzećiętych wymagań dotyczących osłony przeciwdiacyjnej, co uniemożliwia łatwego dostosowania istniejących sal zabiegowych^[44]. Urządzenia HDR-IORT do wytworzenia wiązki fotonów wykorzystują pierwiastek promieniotwórczy iryd-192^[45].

IORT wykazał się podobną ogólną przeżywalnością^[46, 6] oraz długością czasu od wykrycia raka do śmierci z jego powodu^[46]. Jedną z zalet stosowania IORT jest mała toksyczność tej metody dla pacjenta^[47, 48] oraz poprawa samopoczucia chorych którzy byli poddani leczeniu powyższym sposobem^[49]. Aspektem, którego nie należy pomijać jest lepsze deklarowane przez pacjentki samopoczucie w porównaniu do EBRT. Metoda ta jest oceniana jako zostawiająca bardziej estetyczne blizny^[47].

Pod kierownictwem profesora Jayant S Vaidya przeprowadzono randomizowane badanie kliniczne w 32 centrach znajdujących się w Ameryce Północnej i Europie porównujące skuteczność leczenia z wykorzystaniem celowanej radioterapii śródoperacyjnej (TARGIT-IORT) a metodami EBRT. W latach 2000-2012 próbę przeprowadzono na grupie 2298 pacjentów, z których losowo u 1140 zastosowano TARGIT-IORT, natomiast grupę 1158 pacjentów przydzielonych do grupy kontrolnej poddano zabiegowi EBRT. Wykorzystano technike low energy IORT z użyciem Intrabeam. Pacjenci w obu grupach byli w wieku powyżej 45 roku życia, zmiana nowotworowa miała mniej niż 3,5cm, była jednoogniskowa oraz została potwierdzona biopsją. Nawrót choroby nowotworowej w długoterminowej obserwacji (mediana 8,6 lat) w grupie badanej okazał się podobny jak w grupie kontrolnej, choć był wyższy w grupie badanej w obserwacji w ciągu 5 lat po zabiegu. Śmierć z powodu innych niż rak była zdecydowanie niższa w grupie z użyciem TARGIT-IORT, a śmierć z powodu wznowy raka była identyczna^[6].

Zaletą IORT, jaką jest skrócenie czasu radioterapii, ma możliwe zastosowanie kliniczne. Badanie retrospektywne opublikowane 2020 roku w Translational Cancer Research, z wykorzystaniem bazy Surveillance, Epidemiology and End Results (SEER), porównało czynnik prognostyczny między IORT a EBRT. Podobnie jak w badaniu profesora Jayant S Vaidya różnice

w przeżywalności w metodach IORT i ERBT były nieistotne klinicznie. Jednak ze względu na wyeliminowanie potrzeby wielotygodniowych zabiegów naświetlenia pooperacyjnego IORT jest dobrą alternatywą dla pacjentów, którzy nie byłoby wstanie przeżyć EBRT^[7].

IORT może być również stosowane w reoperacji piersi z powodu nawrotu choroby nowotworowej po przebytych EBRT. Badanie z 2007 roku opublikowane w BMC Cancer opisuje grupę 17 pacjentów z wznową raka i przebytej EBRT. Po ponownej operacji BCT, tym razem z wykorzystaniem urządzenia Intrabeam w technice low energy IORT, u 14 pacjentów udało się z sukcesem usunąć zmianę nowotworową, a 2 kolejnych pacjentów żyje z przerzutami nowotworowymi^[50].

8. Podsumowanie

Rozwój fizyki medycznej oraz technik chirurgicznych pozwala na stosowanie bardziej skutecznych oraz bezpieczniejszych dla pacjenta metod leczenia raka sutka. Wykorzystanie IORT umożliwi nie tylko skrócenie czasu radioterapii, co ma zastosowanie u pacjentów, u których nie można przeprowadzić standardowej radioterapii, ale też daje lepszy efekt estetyczny i zapewnia lepszy komfort psychiczny pacjentom.

Referencje

- [1] Jones C, Lancaster R. Evolution of Operative Technique for Mastectomy. *Surg Clin North Am.* 2018 Aug;98(4):835-844. doi: 10.1016/j.suc.2018.04.003. Epub 2018 May 21. PMID: 30005777.
- [2] Tao, Z., Shi, A., Lu, C. *et al.* Breast Cancer: Epidemiology and Etiology. *Cell Biochem Biophys* 72, 333–338 (2015). <https://doi.org/10.1007/s12013-014-0459-6>.
- [3] Wojciech Noszczyk. *Chirurgia Tom 2.* Wydawnictwo Lekarskie PZWL, wydanie I, Warszawa 2005, ISBN: 9788320062052.
- [4] Liu Y, Nguyen N, Colditz GA. Links between alcohol consumption and breast cancer: a look at the evidence. *Womens Health (Lond).* 2015 Jan;11(1):65-77. doi: 10.2217/whe.14.62. PMID: 25581056; PMCID: PMC4299758.

- [5] Filippini SE, Vega A. Breast cancer genes: beyond BRCA1 and BRCA2. *Front Biosci (Landmark Ed)*. 2013 Jun 1;18(4):1358-72. doi: 10.2741/4185. PMID: 23747889.
- [6] Vaidya JS, Bulsara M, Baum M, Wenz F, Massarut S, Pigorsch S, Alvarado M, Douek M, Saunders C, Flyger HL, Eiermann W, Brew-Graves C, Williams NR, Potyka I, Roberts N, Bernstein M, Brown D, Sperk E, Laws S, Sütterlin M, Corica T, Lundgren S, Holmes D, Vinante L, Bozza F, Pazos M, Le Blanc-Onfroy M, Gruber G, Polkowski W, Dedes KJ, Niewald M, Blohmer J, McCready D, Hofer R, Kelemen P, Petralia G, Falzon M, Joseph DJ, Tobias JS. Long term survival and local control outcomes from single dose targeted intraoperative radiotherapy during lumpectomy (TARGIT-IORT) for early breast cancer: TARGIT-A randomised clinical trial. *BMJ*. 2020 Aug 19;370:m2836. doi: 10.1136/bmj.m2836. PMID: 32816842; PMCID: PMC7500441.
- [7] Sun MS, Liu HJ, Liu YH, Xu L, Ye JM. Intraoperative radiotherapy versus whole-breast external beam radiotherapy, and other factors associated with the prognosis of early breast cancer treated with breast-conserving surgery and radiotherapy: a retrospective study from SEER database. *Transl Cancer Res*. 2020 Nov;9(11):7125-7139. doi: 10.21037/tcr-20-2441. PMID: 35117317; PMCID: PMC8798017.
- [8] Wilkinson L, Gathani T. Understanding breast cancer as a global health concern. *Br J Radiol*. 2022 Feb 1;95(1130):20211033. doi: 10.1259/bjr.20211033. Epub 2021 Dec 14. PMID: 34905391; PMCID: PMC8822551.
- [9] Victoria F, Grabinski BA and Otis W. Brawley MD, MACP, FRCP. *Obstetrics and Gynecology Clinics*, 2022-03-01, Volume 49, Issue 1, Pages 149-165, Copyright © 2022 Elsevier Inc.
- [10] Urszula Wojciechowska, Klaudia Barańska, Irmína Michałek, Paweł Olasek, Marta Miklewska, Joanna A. Didkowska. Nowotwory złośliwe w Polsce w 2020 roku. Krajowy Rejestr Nowotworów, Warszawa 2022.
- [11] Rebecca L. Siegel MPH, Kimberly D. Miller MPH, Nikita Sandeep Wagle MBBS, MHA, PhD, Ahmedin Jemal DVM, PhD. *Cancer*

- statistics, 2023. CA: A Cancer Journal for Clinicians, volume 74, issue 1, pages 17-48, 2023.
- [12] Massat NJ, Dibden A, Parmar D, Cuzick J, Sasieni PD, Duffy SW. Impact of Screening on Breast Cancer Mortality: The UK Program 20 Years On. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev.* 2016 Mar;25(3):455-62. doi: 10.1158/1055-9965.EPI-15-0803. Epub 2015 Dec 8. PMID: 26646362.
- [13] Sun YS, Zhao Z, Yang ZN, Xu F, Lu HJ, Zhu ZY, Shi W, Jiang J, Yao PP, Zhu HP. Risk Factors and Preventions of Breast Cancer. *Int J Biol Sci.* 2017 Nov 1;13(11):1387-1397. doi: 10.7150/ijbs.21635. PMID: 29209143; PMCID: PMC5715522.
- [14] Zohre Momenimovahed & Hamid Salehiniya (2019) Epidemiological characteristics of and risk factors for breast cancer in the world, *Breast Cancer: Targets and Therapy*, 11:, 151-164, DOI: 10.2147/BCTT.S176070.
- [15] Kolak A, Kamińska M, Sygit K, Budny A, Surdyka D, Kukiełka-Budny B, Burdan F. Primary and secondary prevention of breast cancer. *Ann Agric Environ Med.* 2017 Dec 23;24(4):549-553. doi: 10.26444/aaem/75943. Epub 2017 Jul 18. PMID: 29284222.
- [16] Koo MM, von Wagner C, Abel GA, McPhail S, Rubin GP, Lyratzopoulos G. Typical and atypical presenting symptoms of breast cancer and their associations with diagnostic intervals: Evidence from a national audit of cancer diagnosis. *Cancer Epidemiol.* 2017 Jun;48:140-146. doi: 10.1016/j.canep.2017.04.010. Epub 2017 May 23. PMID: 28549339; PMCID: PMC5482318.
- [17] Apantaku LM. Breast cancer diagnosis and screening. *Am Fam Physician.* 2000 Aug 1;62(3):596-602, 605-6. PMID: 10950215.
- [18] Dr. Robert A. Smith PhD, Dr. Debbie Saslow PhD, Kimberly Andrews Sawyer, Dr. Wylie Burke MD, PhD, Dr. Mary E. Costanza MD, Dr. W. Phil Evans III MD, Dr. Roger S. Foster Jr. MD, Dr. Edward Hendrick PhD, Dr. Harmon J. Eyre MD, Ms., Dr. Steven Sener MD, American Cancer Society Guidelines for Breast Cancer Screening: Update 2003, *A Cancer Journal for Clinicians*, volume 53, Issue 3, 2003 American Cancer Society, <https://doi.org/10.3322/canjclin.53.3.141>.

- [19] Seyed Hamed Jafari, Zahra Saadatpour, Arash Salmaninejad, Fatemeh Momeni, Mojgan Mokhtari, Javid Sadri Nahand, Majid Rahmati, Hamed Mirzaei, Mojtaba Kianmehr, Breast cancer diagnosis: Imaging techniques and biochemical markers, *Journal of Cellular Physiology*, Volume 233, Issue 7, July 2018, <https://doi.org/10.1002/jcp.26379>.
- [20] Anand K. Narayan MD, PhD, Christoph I. Lee MD, MS and Constance D. Lehman MD, PhD, Screening for Breast Cancer, *Medical Clinics of North America*, 2020-11-01, Volume 104, Issue 6, Pages 1007-1021, Copyright © 2020 Elsevier Inc.
- [21] Løberg M, Lousdal ML, Bretthauer M, Kalager M. Benefits and harms of mammography screening. *Breast Cancer Res*. 2015 May 1;17(1):63. doi: 10.1186/s13058-015-0525-z. PMID: 25928287; PMCID: PMC4415291.
- [22] Jaime Geisel, Madhavi Raghu, Regina Hooley, The Role of Ultrasound in Breast Cancer Screening: The Case for and Against Ultrasound, *Seminars in Ultrasound, CT and MRI*, Volume 39, Issue 1, 2018, Pages 25-34, ISSN 0887-2171, <https://doi.org/10.1053/j.sult.2017.09.006>.
- [23] Liu, Y., Wang, Y., Feng, S. *et al.* Axillary ultrasound after neoadjuvant therapy reduces the false-negative rate of sentinel lymph node biopsy in patients with cytologically node-positive breast cancer. *Breast Cancer Res Treat* 197, 515–523 (2023). <https://doi.org/10.1007/s10549-022-06817-8>.
- [24] Guo R, Lu G, Qin B, Fei B. Ultrasound Imaging Technologies for Breast Cancer Detection and Management: A Review. *Ultrasound Med Biol*. 2018 Jan;44(1):37-70. doi: 10.1016/j.ultrasmedbio.2017.09.012. Epub 2017 Oct 26. PMID: 29107353; PMCID: PMC6169997.
- [25] Ritse M. Mann, Nariya Cho, Linda Moy, Breast MRI: State of the Art, *Radiology* 2019; 292:520–536, DOI: <https://doi.org/10.1148/radiol.2019182947>.
- [26] Seyed Hamed Jafari, Zahra Saadatpour, Arash Salmaninejad, Fatemeh Momeni, Mojgan Mokhtari, Javid Sadri Nahand, Majid Rahmati, Hamed Mirzaei, Mojtaba Kianmehr, Breast cancer diagnosis:

- Imaging techniques and biochemical markers, *Journal of Cellular Physiology*, Volume 233, Issue 7, Pages 5200-5213, July 2018.
- [27] Nida Iqbal, Naveed Iqbal, *Human Epidermal Growth Factor Receptor 2 (HER2) in Cancers: Overexpression and Therapeutic Implications*, Hindawi Publishing Corporation, *Molecular Biology International*, Volume 2014, Article ID 852748, 9 pages, <http://dx.doi.org/10.1155/2014/852748>.
- [28] Michael J. Duffy, Denis Evoy, Enda W. McDermott, CA 15-3: Uses and limitation as a biomarker for breast cancer, *Clinica Chimica Acta*, Volume 411, Issues 23–24, 2010, Pages 1869-1874, ISSN 0009-8981, <https://doi.org/10.1016/j.cca.2010.08.039>.
- [29] Duffy MJ, McGowan PM, Harbeck N, Thomssen C, Schmitt M. uPA and PAI-1 as biomarkers in breast cancer: validated for clinical use in level-of-evidence-1 studies. *Breast Cancer Res.* 2014 Aug 22;16(4):428. doi: 10.1186/s13058-014-0428-4. PMID: 25677449; PMCID: PMC4423643.
- [30] Adel Almogren, Julia Abdullah, Kshipra Ghapure, Kimiko Ferguson, Vladislav V. Glinsky, Kate Rittenhouse-Olson. Anti-Thomsen-Friedenreich-Ag (anti-TF-Ag) potential for cancer therapy. *Front. Biosci. (Schol Ed)* 2012, 4(3), 840–863. <https://doi.org/10.2741/S304>.
- [31] Prionas ND, Stephens SJ, Blitzblau RC. Early-stage Breast Cancer: Tailored External Beam Fractionation Approaches for Treatment of the Whole or Partial Breast. *Semin Radiat Oncol.* 2022 Jul;32(3):245-253. doi: 10.1016/j.semradonc.2022.01.012. PMID: 35688523.
- [32] Fisusi FA, Akala EO. Drug Combinations in Breast Cancer Therapy. *Pharm Nanotechnol.* 2019;7(1):3-23. doi: 10.2174/2211738507666190122111224. PMID: 30666921; PMCID: PMC6691849.
- [33] Drăgănescu M, Carmocan C. Hormone Therapy in Breast Cancer. *Chirurgia (Bucur).* 2017 Jul-Aug;112(4):413-417. doi: 10.21614/chirurgia.112.4.413. PMID: 28862117.
- [34] Solmaz Hashemi, Seyedmohammadreza Javadi, Mohammad Esmaeil Akbari, Hamidreza Mirzaei, Seied Rabi Mahdavi “Comparison of IORT (Radical and Boost Dose) and EBRT in Terms of

- Disease-Free Survival and Overall Survival according to Demographic, Pathologic, and Biological Factors in Patients with Breast Cancer” *Int J Surg Oncol*. 2021; 2021: 2476527. Published online 2021 Apr 16. doi: 10.1155/2021/2476527.
- [35] Kaiser J, Reitsamer R, Kopp P, Gaisberger C, Kopp M, Fischer T, Zehentmayr F, Sedlmayer F, Fastner G. Intraoperative Electron Radiotherapy (IOERT) in the Treatment of Primary Breast Cancer. *Breast Care (Basel)*. 2018 Jul;13(3):162-167. doi: 10.1159/000489637. Epub 2018 May 30. PMID: 30069175; PMCID: PMC6062668.
- [36] Roberto Orecchia, Umberto Veronesi, Intraoperative electrons, *Seminars in Radiation Oncology*, Volume 15, Issue 2, 2005, Pages 76-83, ISSN 1053-4296, <https://doi.org/10.1016/j.semradonc.2004.10.009>.
- [37] U Veronesi, R Orecchia, A Luini, G Gatti, M Intra, S Zurrida, G Ivaldi, G Tosi, M Ciocca, A Tosoni, F De Lucia, A preliminary report of intraoperative radiotherapy (IORT) in limited-stage breast cancers that are conservatively treated, *European Journal of Cancer*, Volume 37, Issue 17, 2001, Pages 2178-2183, ISSN 0959-8049, [https://doi.org/10.1016/S0959-8049\(01\)00285-4](https://doi.org/10.1016/S0959-8049(01)00285-4).
- [38] Razieh Rashidfar, Sareh Karbasi, Maziyar Mahdavi, Mohammad Amin Mosleh-Shirazi, Dosimetric characteristics of the LIAC intraoperative radiotherapy beams: Assessment of sensitivity to measurement errors at the commissioning phase, *Radiation Physics and Chemistry*, Volume 205, 2023, 110737, ISSN 0969-806X, <https://doi.org/10.1016/j.radphyschem.2022.110737>.
- [39] Laplana, M., García-Marqueta, M., Sánchez-Fernández, J.J. *et al*. Effectiveness and safety of intraoperative radiotherapy (IORT) with low-energy X-rays (INTRABEAM[®]) for accelerated partial breast irradiation (APBI). *Clin Transl Oncol* 24, 1732–1743 (2022). <https://doi.org/10.1007/s12094-022-02823-w>.
- [40] Watson, P.G.F., Bekerat, H., Papaconstadopoulos, P., Davis, S. and Seuntjens, J. (2018), An investigation into the INTRABEAM miniature x-ray source dosimetry using ionization chamber and radiochromic film measurements. *Med. Phys.*, 45: 4274-4286. <https://doi.org/10.1002/mp.13059>.

- [41] Jacobson Geraldine M., Siochi Ramon Alfredo, Low-Energy Intraoperative Radiation Therapy and Competing Risks of Local Control and Normal Tissue Toxicity ,Frontiers in Oncology, Volume 7, 2017.
- [42] Qi Liu, PhD, Frank Schneider, PhD, Lin Ma, MSc, Frederik Wenz, MD, and Carsten Herskind, PhD Relative Biologic Effectiveness (RBE) of 50 kV X-rays Measured in a Phantom for Intraoperative Tumor-Bed Irradiation International Journal of Radiation Oncology, Biology, Physics, Volume 85, Issue 4.
- [43] Shayna L. Showalter MD, Gina Petroni PhD, Daniel M. Trifiletti MD, Bruce Libby PhD, Anneke T. Schroen MD, MPH, David R. Brenin MD, Parchayi Dalal BA, Mark Smolkin MS, Kelli A. Reardon MD and Timothy N. Showalter MD, MPH, A Novel Form of Breast Intraoperative Radiation Therapy With CT-Guided High-Dose-Rate Brachytherapy: Results of a Prospective Phase 1 Clinical Trial, International Journal of Radiation Oncology, Biology, Physics, 2016-09-01, Volume 96, Issue 1, Pages 46-54, Copyright © 2016 Elsevier Inc.
- [44] Furhang, E.E., Sillanpaa, J.K., Hu, K.S., Harrison, L.B. (2011). HDR-IORT: Physics and Techniques. In: Gunderson, L., Willett, C., Calvo, F., Harrison, L. (eds) Intraoperative Irradiation. Current Clinical Oncology. Humana Press. https://doi.org/10.1007/978-1-61779-015-7_4.
- [45] Ryan Jones, Bruce Libby, Shayna L. Showalter, David R. Brenin, David D. Wilson, Anneke Schroen, Monica Morris, Kelli A. Reardon, John Morrison and Timothy N. Showalter, Dosimetric comparison of ¹⁹²Ir high-dose-rate brachytherapy vs. 50 kV x-rays as techniques for breast intraoperative radiation therapy: Conceptual development of image-guided intraoperative brachytherapy using a multilumen balloon applicator and in-room CT imaging, Brachytherapy, 2014-09-01, Volume 13, Issue 5, Pages 502-507, Copyright © 2014 American Brachytherapy Society.
- [46] Lei, J., Wang, Y., Bi, Z. *et al.* Intraoperative radiotherapy (IORT) versus whole-breast external beam radiotherapy (EBRT) in early stage breast cancer: results from SEER database. *Jpn J Radiol* 38, 85–92 (2020). <https://doi.org/10.1007/s11604-019-00891-7>.

- [47] Meneveau MO, Petroni GR, Varhegyi NE, Hulse JC, Schroen AT, Brenin DR, Janowski EM, Berger AC, Lazar MA, Simone NL, Showalter TN, Showalter SL. Toxicity and cosmetic outcomes after treatment with a novel form of breast IORT. *Brachytherapy*. 2020 Sep-Oct;19(5):679-684. doi: 10.1016/j.brachy.2020.05.002. Epub 2020 Jun 20. PMID: 32571746; PMCID: PMC7494626.
- [48] Sperk, E., Welzel, G., Keller, A. *et al.* Late radiation toxicity after intraoperative radiotherapy (IORT) for breast cancer: results from the randomized phase III trial TARGIT A. *Breast Cancer Res Treat* 135, 253–260 (2012). <https://doi.org/10.1007/s10549-012-2168-4>.
- [49] Leatherman J, Nicholas C, Cusick T, Cooke E, Ablah E, Okut H, Hunt D. Intra-operative Radiation Therapy versus Whole Breast External Beam Radiotherapy: A Comparison of Patient-Reported Outcomes. *Kans J Med*. 2021 Jul 9;14:170-175. doi: 10.17161/kjm.vol1415147. PMID: 34262637; PMCID: PMC8274810.
- [50] Kraus-Tiefenbacher U, Bauer L, SCHEDA A, Schoeber C, Schaefer J, Steil V, Wenz F. Intraoperative radiotherapy (IORT) is an option for patients with localized breast recurrences after previous external-beam radiotherapy. *BMC Cancer*. 2007 Sep 14;7:178. doi: 10.1186/1471-2407-7-178. PMID: 17854511; PMCID: PMC2039741.

INNOWACYJNE PODEJŚCIE DO DIAGNOSTYKI I LECZENIA NOWOTWORU PIERSI

**Aleksandra Kotapka, Martyna Kulwicka, Kinga Krzywonos,
Kinga Krasoń, Natalia Krauzowicz, Paweł Krupa**

Studenckie Koło Naukowe przy Katedrze i Zakładzie Biofizyki im. prof. Zbigniewa Religi,
Wydział Nauk Medycznych w Zabrze, Śląski Uniwersytet Medyczny w Katowicach

Abstrakt: Rak piersi stanowi najczęściej wykrywaną złośliwą chorobę nowotworową u kobiet, zajmując w tej klasyfikacji pierwsze miejsce przed rakiem płuc. Według danych Światowej Organizacji Zdrowia (ang. World Health Organisation WHO), 12% nowo diagnozowanych przypadków nowotworów to właśnie rak piersi. Jednocześnie przyczynia się on do śmierci ponad 500 tys. kobiet rocznie. Epidemiologia nowotworu piersi nie została jednoznacznie ustalona, choć wymienia się szereg czynników ryzyka, które mogą zwiększać prawdopodobieństwo jego wystąpienia, w tym również związanych ze środowiskiem i stylem życia. W związku z taką etiologią, niezwykle ważna jest profilaktyka nowotworu piersi. Celem tej pracy jest zwrócenie uwagi na dokonujący się ciągły rozwój w kierunku stosowania innowacyjnych i zaawansowanych technologicznie metod diagnozowania oraz specjalistycznego, odpowiednio ukierunkowanego leczenia, umożliwiających wczesną diagnozę i obniżenie śmiertelności wśród chorych.

Słowa kluczowe: nowotwór złośliwy, rak piersi, innowacyjne, diagnozowanie, leczenie

Abstract: Breast cancer is the most frequently diagnosed malignant neoplasm in women, taking first place in this classification before lung cancer. According to data from the World Health Organization (WHO), 12% of newly diagnosed cancer cases are the breast cancer. At the same time, it contributes to the deaths of over 500,000 women annually. The epidemiology of breast cancer has not been clearly established, although there are a number of risk factors that may increase the likelihood of its occurrence, including those related to the environment and lifestyle. Due to such etiology, the prevention of breast cancer is extremely important. The aim of this work is to draw attention to the ongoing development towards the use of innovative and technologically advanced methods of diagnosis and specialized, properly targeted treatment, enabling early diagnosis and reducing mortality among patients.

Keywords: carcinoma, breast cancer, innovative, diagnosis, treatment

1. Wstęp

Rak piersi jest najczęściej występującym nowotworem u kobiet, zarówno w krajach rozwiniętych, jak i słabiej rozwiniętych ^[1]. Według danych WHO, w 2020 roku nowotwór piersi został zdiagnozowany u 2,3 mln kobiet. Z tego powodu na całym świecie zmarło natomiast 685 000 tys. kobiet ^[2]. Wskaźniki zachorowalności są bardzo zróżnicowane na całym świecie i wahają się od 27 na 100 000 w Afryce Środkowej i Azji Wschodniej do 92 w Ameryce Północnej i 89 w Europie Zachodniej. Niskie wskaźniki zachorowalności w słabiej rozwiniętych regionach wynikają jednak prawdopodobnie z braku programów wczesnego wykrywania ^[1].

Rak piersi jest głównie chorobą postmenopauzalną, a ponad trzy czwarte guzów reaguje na hormony. Ta zależność hormonalna wchodzi w interakcję z czynnikami środowiskowymi i genetycznymi, określając częstość występowania i postęp choroby. Styl życia i skutki środowiskowe są potencjalnie modyfikowalnymi czynnikami ryzyka i dają perspektywę interwencji, która mogłaby ostatecznie zmniejszyć globalne obciążenie tą chorobą ^[3].

Wczesne wykrycie raka piersi ma ogromne znaczenie: zlokalizowany rak daje 5-letnie przeżycie na poziomie 97,5%, podczas gdy rak, który rozprzestrzenił się do odległych narządów, ma 5-letnie przeżycie wynoszące już tylko 20,4%. Duże znaczenie ma samobadanie piersi, choć samo nie jest ono wystarczające. Mammografia jest obecnie ważnym badaniem, zwłaszcza przesiewowym, do wykrywania wczesnych objawów raka piersi. ^[4] W diagnostyce nowotworu piersi ogromne znaczenie ma również szereg innych badań obrazowych, przede wszystkim magnetyczny rezonans jądrowy (ang. magnetic resonance imaging MRI) oraz metody diagnostyki histopatologicznej. Leczenie obejmuje natomiast chirurgię raka piersi, radioterapię oraz chemioterapię przedoperacyjną i pooperacyjną. Dużą uwagę zwraca się również na leczenie rekonstrukcyjne, rehabilitację po zabiegu operacyjnym i terapię przeciwozrzętkową, a także psychoterapię. Liczne postępy technologiczne, które dokonują się obecnie zarówno w zakresie diagnozowania, jak i leczenia nowotworu piersi, pozwalają skutecznie zwiększyć wykrywalność raka piersi, a tym samym przyczynić się do wzrostu przeżywalności wśród chorych dotkniętych tą chorobą ^[5].

2. Czynniki ryzyka i profilaktyka

Wzrost zachorowań na raka piersi obserwowany w badaniach

epidemiologicznych w grupie kobiet aktywnie uczestniczących w życiu społecznym i zawodowym implikuje konieczność prowadzenia wielokierunkowych badań w celu identyfikacji czynników ryzyka związanych z występowaniem tego typu nowotworu. Przyjmując za kryterium możliwość wpływu na proces transformacji nowotworowej u poszczególnych osób, wszystkie czynniki ryzyka inicjujące ten proces można podzielić na dwie grupy. Pierwsza grupa obejmowałaby czynniki wrodzone, takie jak wiek, płeć, mutacje genetyczne i czynniki genetyczne sprzyjające rodzinnemu występowaniu choroby nowotworowej lub występowanie łagodnych zmian rozrostowych gruczołu piersiowego, a także czynniki hormonalne. Do drugiej grupy zalicza się czynniki zewnętrzne uwarunkowane stylem życia, dietą lub długotrwałymi interwencjami medycznymi, takimi jak stosowanie doustnych środków antykoncepcyjnych lub hormonalna terapia zastępcza, których wpływ na proces nowotworowy może być w pewnym stopniu modyfikowalny. Identyfikacja czynników modyfikowalnych może przyczynić się do opracowania strategii profilaktyki zmniejszającej zachorowalność na raka piersi.

Pierwszym podstawowym czynnikiem ryzyka jest wiek pacjenta w momencie rozpoznania choroby nowotworowej. Rak piersi najczęściej występuje u kobiet w okresie menopauzy. Jest znacznie diagnozowany rzadziej u kobiet poniżej 45 roku życia. Analiza współczynników zachorowalności dla populacji polskiej wykazała liniowy wzrost w grupie kobiet w wieku od 40 do 59 lat, osiągając plateau z lekką tendencją spadkową u kobiet w wieku 70 lat i więcej [6].

Rak piersi jest rzadkim nowotworem złośliwym u mężczyzn, stanowiącym mniej niż 1% wszystkich przypadków raka [7]. Mediana wieku w momencie rozpoznania raka piersi u mężczyzn wynosi 68 lat, w porównaniu do 62 lat w przypadku kobiet. Pomimo podobnych objawów jak u kobiet, rak piersi u mężczyzn często pozostaje nierozpoznany z powodu braku świadomości i protokołów badań przesiewowych specyficznych dla mężczyzn. Są oni zwykle diagnozowani w późniejszym wieku z bardziej zaawansowanym klinicznie obrazem choroby, obejmującym większy rozmiar guza, wyższy stopień złośliwości i większy stopień zajęcia węzłów chłonnych. Czynniki te wpływają na rokowanie dla mężczyzn z rakiem piersi, ostatecznie powodując niższy wskaźnik przeżywalności w porównaniu z kobietami z taką samą diagnozą [8].

Biorąc pod uwagę czynnik genetyczny, BRCA1 i BRCA2 to dwa słynne antyjonkogeny związane z ryzykiem wystąpienia raka piersi. BRCA1 i BRCA2 znajdują się odpowiednio na chromosomie 17q21 i 13q12. Oba kodują białka supresorowe nowotworów. Niedobór BRCA1 prowadzi do rozregulowania punktu kontrolnego cyklu komórkowego, nieprawidłowej duplikacji

centrosomu, niestabilności genetycznej i ostatecznie do apoptozy. Białko BRCA2 reguluje naprawę rekombinacyjną pęknięć dwuniciowych DNA poprzez interakcję z RAD51 i DMC1. Rak piersi związany z BRCA2 jest bardziej prawdopodobny jako inwazyjny rak przewodowy o wysokim stopniu złośliwości, ale z fenotypem luminalnym. Ryzyko raka piersi może znacznie wzrosnąć, jeśli dana osoba odziedziczy szkodliwe mutacje w genach BRCA1 lub BRCA2. Mutacje BRCA1/2 są dziedziczone w sposób autosomalny dominujący, mimo że drugi allel jest prawidłowy. W sumie około 20-25% dziedzicznych raków piersi i 5-10% wszystkich raków piersi jest spowodowanych mutacjami BRCA1 lub BRCA2 ^[9]. Identyfikacja mutacji w BRCA1 lub BRCA2 zwiększa ryzyko zachorowania na nowotwór piersi do około 56-84% ^[5]. Inne allele o wysokiej penetracji zostały zidentyfikowane jako część dziedzicznych zespołów nowotworowych. Należą do nich mutacje linii zarodkowej TP53 stwierdzone w zespole Li-Fraumeni, mutacje linii zarodkowej PTEN w zespole Cowdena oraz mutacje STK11/KB1 w zespół Peutza-Jeghera ^[10]. Istnieje również wiele innych genów o niskiej lub umiarkowanej penetracji, które należy wziąć pod uwagę przy testowaniu kobiet z nowotworem piersi (ich liczba jest określana na 26), zwłaszcza tych w młodym wieku i z dodatnim wywiadem rodzinnym. Należą do nich między innymi CHEK2, NOD2, NBS1, ATM, p53, PALB2, CDKN2A, CYP1P1 i RECQL ^[11]. Zgodnie z wytycznymi amerykańskiej sieci centrów onkologicznych (ang. National Comprehensive Cancer Network NCCN) pod uwagę należy wziąć przede wszystkim analizę następujących 14 genów: ATM, BRCA1, BRCA2, BRIP1, CDH1, CHEK2, NBN, NF1, PTEN, RAD51C, RAD51D, STK11, TP53 ^[12]. Według Europejskiej Szkoły Onkologii (ang. European School of Oncology ESO) i Europejskiego Towarzystwa Onkologii Medycznej (ang. European Society for Medical Oncology ESMO) badania genetyczne należy wykonywać dopiero po uzyskaniu odpowiednich informacji od odpowiednio przeszkolonego personelu medycznego, zgodnie z obowiązującymi przepisami krajowymi/międzynarodowymi. Szybkie przeprowadzenie takiego procesu powinno być dostępne, gdy identyfikacja patogennego wariantu genu mogłaby zmienić podejście terapeutyczne. Chociaż geny BRCA1/2 są najczęściej mutowanymi genami, inne dodatkowe geny o średniej lub wysokiej penetracji mogą zostać rozważone, jeśli genetyk/doradca genetyczny uzna to za stosowne lub jeśli będą miały one wpływ na leczenie ^[13]. Zgodnie z Rekomendacją Prezesa Agencji Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji w sprawie zasadności zakwalifikowania świadczenia opieki zdrowotnej „Opieka nad rodzinami wysokiego, dziedzicznie uwarunkowanego ryzyka

zachorowania na raka piersi lub raka jajnika” jako świadczenia gwarantowanego z zakresu ambulatoryjnej opieki specjalistycznej, należy przeprowadzić wywiad rodzinny, by móc skierować osoby obciążone ryzykiem raka piersi do specjalistycznej kliniki genetycznej i z dostępnych różnych metod identyfikacji nosicielstwa genów predysponujących do wystąpienia raka piersi wybrać tę o możliwie największej skuteczności. Zaleca się, by badania genetyczne przeprowadzić najpierw u osoby z chorobą nowotworową. Może być ono również przeprowadzone u zdrowego krewnego, jeśli wyraża on taką chęć. Natomiast w przypadku niekompletnego wywiadu rodzinnego lub wykrycia w wywiadzie rodzinnym innych nowotworów istnieje również możliwość wykonania badania z panelem wielogenowym ^[14].

Można zastosować trzy strategie mające na celu zmniejszenie ryzyka wystąpienia raka piersi i jajnika u pacjentek z mutacją BRCA1/2: obserwację, chemoprewencję oraz terapię chirurgiczną zmniejszającą ryzyko. Obserwacja polega na regularnym badaniu piersi za pomocą mammografii i rezonansu magnetycznego, jednakże u nosicielek mutacji BRCA w wieku poniżej 30 lat, ze względu na zwiększone ryzyko wystąpienia raka piersi w wyniku ekspozycji na promieniowanie, zaleca się jedynie badanie za pomocą MRI. W przypadku chemoprewencji stosuje się leki hamujące rozwój nowotworu, a terapia chirurgiczna może obejmować usunięcie piersi lub jajników w celu zmniejszenia ryzyka wystąpienia raka ^[15].

U kobiet z grupy wysokiego ryzyka drogą zmniejszającą możliwość zachorowania na raka piersi jest dwustronna mastektomia. Brak jest randomizowanych badań tej interwencji, jednakże badania obserwacyjne pokazują, że wiąże się ona nawet z 90% redukcją ryzyka ^[16, 17]. Większość kobiet dzięki tej metodzie odczuwa znaczną redukcję zmartwień związanych z nowotworem piersi, ale mniejsza jest satysfakcja z wizerunku własnego ciała, efektów kosmetycznych i odczuć seksualnych ^[18].

Profilaktyczna mastektomia z zachowaniem brodawki sutkowej dotyczy nosicielek mutacji genów BRCA1/2 i zwykle jest wykonywana u kobiet w wieku 40-50 lat ^[19]. Daje bardziej zadowalające efekty kosmetyczne niż prosta mastektomia lub mastektomia oszczędzająca skórę, a dostępne dane udowadniają, że wiąże się ona z podobną redukcją ryzyka ^[20]. Popularność zmniejszającej ryzyko obustronnej mastektomii u kobiet z grupy wysokiego ryzyka jest zróżnicowana ^[21].

Dostępną opcją profilaktyczną są również leki. Leki te są przeznaczone dla kobiet, które nie są zainteresowane obustronną mastektomią bądź chcą tę mastektomię odroczyć w czasie. Takie środki farmaceutyczne zalecane

w międzynarodowych wytycznych to tamoksyfen i raloksyfen oraz inhibitory aromatazy, eksemestan i anastrozol. Wszystkie, powyższe leki są w stanie ograniczyć ryzyko najczęstszego typu nowotworu piersi- wykazującego ekspresję receptora estrogenowego (ang. estrogen receptor ER), ale żaden z nich nie powoduje spadku śmiertelności. Obecnie trwają badania nad lekami, które byłyby wysoce skuteczne, miałyby minimalne niepożądane skutki uboczne i mogłyby być stosowane nawet w przypadku hormonalnej antykoncepcji, podczas ciąży lub laktacji. Mógłby to być długo działający preparat, pozwalający uniknąć konieczności codziennego przyjmowania tabletki i nie byłby kojarzony w opinii publicznej z lekiem przeciwnowotworowym. Badania przedkliniczne dowiodły, że bisfosfoniany, najpierw stosowane w leczeniu osteoporozy, spowalniają proliferację i przerzuty nowotworu piersi oraz zostały zaproponowane jako środki zapobiegające rakowi piersi [22- 25]. Na dziś stosuje się je u kobiet z nowotworem piersi z przerzutami w celu ograniczenia zdarzeń powiązanych z układem kostnym, a ich stosowanie w leczeniu uzupełniającym u kobiet po menopauzie powoduje spadek śmiertelności [26]. Jest rekomendowane w wytycznych północnoamerykańskich i europejskich [27,28]. Kobiety, które zażywają bisfosfoniany w celu polepszenia gęstości kości, mają mniejszą częstość występowania nowotworu piersi (w zależności od badania występowanie to wynosi 20–47%), co sugeruje możliwy udział w profilaktyce raka piersi [29,30]. I w drugą stronę, nie zmniejszają one ryzyka nowotworu drugiej piersi, gdy są podawane jako adiuwant [26]. Trwa interwencyjne badanie profilaktyczne (NCT02781805) [31], które ma na celu analizę wpływu alendronianu-bisfosfonianu na dzielenie komórek nabłonka sutka i komórki odpornościowe u pacjentek z grupy wysokiego ryzyka. Retinoidy są kolejnym przykładem środków farmakologicznych, które są obecnie w fazie badań zapobiegania nowotworowi piersi (numer EudraCT 2009-010260-41 i NCT03323658) [32, 33]. Retinoidy mają działanie różnicujące, antyproliferacyjne i apoptotyczne poprzez stymulację jądrowego receptora hormonu kwasu retinowego α (RAR α), RAR β i RAR γ . Lek – retinoidfenretynid [34] ma niski profil toksyczności (głównie wysypki suchość skóry i trudności z przystosowaniem się do ciemności), którą często przezwycięża comiesięczne, weekendowe zawieszenie leku. Jednakże nie jest bezpieczny dla kobiet w trakcie ciąży i dlatego ma podobne przeciwwskazania reprodukcyjne u kobiet przed menopauzą do tamoksyfenu. Wyniki nowych prób z użyciem powyższego leku są niecierpliwie oczekiwane.

Występowanie raka piersi w rodzinie jest powszechnie uznawane za ważny czynnik ryzyka zachorowania na raka piersi. Około 13% do 19% kobiet, u których zdiagnozowano raka piersi, ma chorą krewną pierwszego stopnia

(matkę, córkę lub siostrę) w porównaniu z nieco mniejszą liczbą (8%-12%) kobiet bez raka piersi. Ryzyko raka piersi wzrasta wraz ze wzrostem liczby chorych krewnych pierwszego stopnia w porównaniu z kobietami bez dodatniego wywiadu rodzinnego pierwszego stopnia, zwiększając się 1,5- do 4-krotnie wraz ze wzrostem liczby zdiagnozowanych krewnych ^[35].

Na wystąpienie nowotworu piersi wpływ mają również czynniki hormonalne, zarówno endogenne, jak i egzogenne. W związku z tym czynniki rozrodcze, takie jak wczesna pierwsza miesiączka, późna menopauza, późny wiek pierwszej ciąży i niska liczba porodów, mogą zwiększać ryzyko raka piersi. Każdy rok opóźnienia menopauzy zwiększa ryzyko raka piersi o 3%. Każde roczne opóźnienie pierwszej miesiączki lub każdy dodatkowy poród zmniejsza ryzyko raka piersi, odpowiednio o 5% lub 10% ^[9]. Starszy wiek pierwszej donoszonej ciąży wiąże się natomiast ze zwiększonym ryzykiem zachorowania na raka piersi. Wielu badaczy zwraca również uwagę na ochronną rolę laktacji w profilaktyce raka piersi. ^[7]. Doustna antykoncepcja hormonalna wiąże się ze stosunkowo niewielkim wzrostem ryzyka wystąpienia nowotworu piersi, który jest skorelowany z długością terapii. Podobny efekt wywołuje hormonalna terapia zastępcza, jednak ryzyko odnosi się tu jedynie bezpośrednio do okresu, w którym jest ona stosowana ^[5, 6].

Ryzyko wystąpienia tego nowotworu zwiększa również (około 5-krotnie) przebyty wcześniej rak piersi, odbyta radioterapia klatki piersiowej w przypadku innych chorób nowotworowych, które miały miejsce w wieku młodzieńczym oraz niektóre łagodne schorzenia piersi, takie jak brodawczaki obwodowe, atypia nabłonkowa płaska, atypowy rozrost przewodowy, atypowy rozrost zrazikowy czy przedinwazyjny rak zrazikowy ^[5, 36].

Czynniki zewnętrzne, uwarunkowane współczesnym stylem życia, przede wszystkim nadwaga i otyłość, a co za tym idzie zbyt duże spożycie tłuszczów w diecie i niska aktywność fizyczna, nadmierne spożywanie alkoholu mogą zwiększać ryzyko raka piersi. W związku z tym bardzo istotną częścią profilaktyki raka piersi zarówno dla kobiet z grup wysoko narażonych, jak i dla populacji ogólnej, jest modyfikacja tychże czynników ryzyka ^[37]. Chociaż związek między paleniem tytoniu a ryzykiem raka piersi nie został jednoznacznie ustalony, mutageny z dymu papierosowego wykryto w płynie z piersi kobiet niekarmiących. Ryzyko raka piersi jest również podwyższone u kobiet, które jednocześnie palą papierosy i piją alkohol. Dotychczas zgromadzone dowody wskazują, że palenie, zwłaszcza w młodym wieku, wiąże się z większym ryzykiem zachorowania na raka piersi ^[9].

W 2022 roku Europejskiego Towarzystwa Obrazowania Piersi (ang. European Society of Breast Imaging EUSOBI) uwzględniło gęstość piersi jako niezależny czynnik ryzyka rozwoju raka piersi. Brak pozytywnej diagnozy jest dużo większym problemem u kobiet z ekstremalnie gęstą tkanką piersi w porównaniu z innymi kobietami. U kobiet z piersiami niemal całkowicie tłuszczowymi czułość mammograficznego badania przesiewowego wynosi od 86 do 89%, co oznacza, że tylko 11 do 14% raków występuje jako rak interwałowy pomiędzy dwiema turami badań przesiewowych. Czułość tego programu spada do 62–68% u kobiet z ekstremalnie gęstymi piersiami [38, 39]. W konsekwencji kobiety z ekstremalnie gęstymi piersiami są narażone na zwiększone ryzyko późnego rozpoznania raka piersi i nie są objęte aktualnymi programami przesiewowych badań mammograficznych. Wyniki ostatnich badań dotyczących MRI piersi ze wzmocnieniem kontrastowym (ang. contrast-enhanced magnetic resonance imaging CE-MRI) jako metody przesiewowej u kobiet z ekstremalnie gęstymi piersiami dostarczają przekonujących dowodów na to, że takie podejście może umożliwić istotne zmniejszenie śmiertelności z powodu raka piersi u tych kobiet. EUSOBI zaleca, aby w przypadku wszystkich przesiewowych badań mammograficznych informacja o gęstości piersi była podawana kobietom wraz z ich wynikami. W świetle dostępnych dowodów, u kobiet w wieku od 50 do 70 lat z ekstremalnie gęstymi piersiami, według zaleceń EUSOBI badania przesiewowe MRI powinny być przeprowadzane co 2- 4 lata [39].

Oprócz tego należy wspomnieć, że w dzisiejszych czasach kobiety będące w różnych grupach ryzyka zachorowania na raka piersi mają kilka możliwości związanych z profilaktyką tego nowotworu, a do podstawowych z nich należy samobadanie piersi, mammografia i ultrasonografia [40, 41]. Profilaktyczna mammografia jest zalecana w grupie kobiet między 50 a 69 rokiem życia co 2 lata, natomiast w grupie kobiet bardzo wysokiego i wysokiego ryzyka nowotworu piersi co roku począwszy od 30 roku życia. Według różnych wytycznych mammografia powinna być wykonywana raz w roku u kobiet pomiędzy 40 (45) a 50 rokiem życia, co ma związek z rosnącą liczbą raków szybko rosnących, określanym mianem interwałowych. W Polsce realizowany jest jednak Populacyjny Program Wczesnego Wykrywania Raka Piersi, w ramach którego każda kobieta w wieku 50- 69 lat może zgłosić się na bezpłatne badanie mammograficzne co 2 lata lub co roku- w przypadku kobiet z obciążeniem rodzinnym lub stwierdzoną mutacją w obrębie genów BRCA 1 lub BRCA, zgodnie z zaleceniami Polskiej Unii Onkologii [5, 42, 43].

3. Diagnostyka

Postępowanie diagnostyczne pozwalające na wykrycie nowotworu piersi składa się z kilku etapów. Są to wywiad i badanie lekarskie, następnie badanie obrazowe piersi, weryfikacja histopatologiczna i ewentualne badania uzupełniające. W efekcie możliwe jest określenie stopnia zaawansowania nowotworu oraz zakwalifikowanie pacjentki do leczenia, a także ocena rokowania [5].

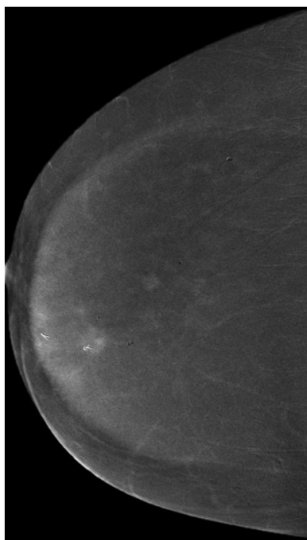
Zasadnicze badania obrazowe wykonywane w przypadku nowotworu piersi to mammografia, ultrasonografia (USG) oraz rezonans magnetyczny (ang. magnetic resonance imaging MRI) [5]. W ciągu ostatnich dekad dokonały się jednak ogromne postępy w zakresie metod obrazowaniu piersi, a połączenie klasycznych metod wraz z nowszymi technikami diagnozowania wygląda obiecująco w wykrywaniu odległych przerzutów, nawrotów choroby i oceny odpowiedzi na leczenie [44].

Mammografia jest badaniem diagnostycznym i przede wszystkim - skryningowym w przypadku raka piersi. Cyfrowa mammografia (ang. screen film mammography SFM), czyli radiologiczna metoda z użyciem promieniowania rentgenowskiego X, została zastąpiona mammografią cyfrową (ang. full-field digital mammography FFDM), co pozwoliło m.in. na obniżenie dawki promieniowania rentgenowskiego, otrzymanie obrazu o wyższej rozdzielczości, jego elektroniczną archiwizację oraz przetwarzanie [45].

Mammografia to jedyna metoda skryningowa zmniejszająca umieralność na raka piersi u kobiet [5]. Dowody przemawiające za skryningową mammografią zostały podsumowane przez Międzynarodową Agencję Badań nad Rakiem (ang. International Agency for Research on Cancer IARC). W badaniach z randomizacją potwierdzono zmniejszenie śmiertelności z powodu raka piersi w wyniku mammografii przesiewowej u kobiet w wieku od 50 do 69 lat. Biorąc pod uwagę 20 badań kohortowych i 20 badań kliniczno-kontrolnych, szacunkowe zmniejszenie śmiertelności wynosi 40% w przypadku kobiet w wieku 50–69 lat, które skorzystają profilaktycznego badania mammograficznego, oraz 23%, jeśli uwzględni się również kobiety, które takiego badania nie wykonają [46]. Mammografia napotyka głównie ograniczenia w postaci zależności jej czułości od budowy (gęstości) piersi. Czułość ta waha się w przedziale 50- 90%, w tym (wg badania Chen HL, Zhou JQ, Chen Q i Deng YC z 2021 roku) od 80% do 98% w przypadku piersi o dużej zawartości tkanki tłuszczowej do zaledwie 30% do 48% w przypadku piersi z przewagą tkanki gruczołowej. Gęsta gruczołowa tkanka piersi jest też najczęstszą przyczyną wyników fałszywie ujemnych badania mammograficznego (80,2% błędnych

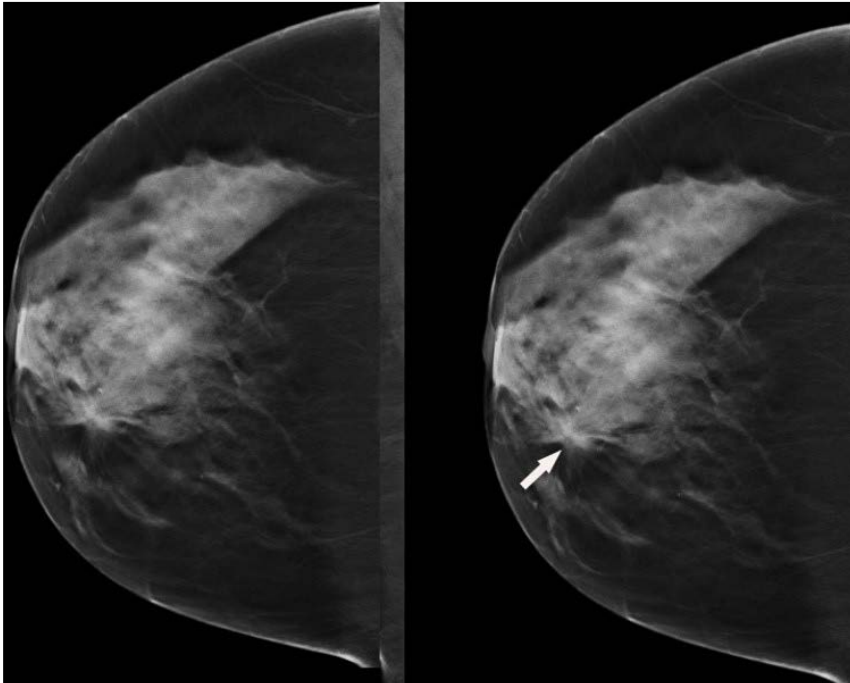
diagnoz wg wspomnianego wyżej badania) ^[47]. Inne badanie oceniło mammografię jako badanie o swoistości 64,5%, dodatniej wartości predykcyjnej 89% i ujemnej wartości predykcyjnej 90,9%, z dokładnością diagnostyczną 89,3% (wg badania Zeeshan M, Salam B, Khalid QSB, Alam S i Sayani R z 2018 roku) ^[48]. Mikrozwapnienia lub guzek, często także guzek z mikrozwapnieniami należą do podstawowych wykrywanych w tym przypadku symptomów nowotworu piersi. Mogą wystąpić także zagęszczenie, asymetria i inne zaburzenia struktury piersi czy poszerzenie przewodu mlekowego. Niekiedy stwierdza się obecność zmiany litej o intensywnym wysyceniu ^[49, 50].

Naprzeciw wspomnianym ograniczeniom mammografii wychodzi m.in. mammografia spektralna ze wzmocnieniem kontrastowym (ang. contrast enhanced mammography CEM) oraz cyfrowa tomosynteza piersi (ang. digital breast tomosynthesis DBT) ^[51]. CEM to dwuenergetyczna metoda, która obejmuje akwizycję niskoenergetyczną, w zakresie od 23 do 32 kVp i następującą krótko po niej akwizycję wysokoenergetyczną, w zakresie od 45 do 49 kVp, akolejną subtrakcję ^[49]. Łączy ona klasyczną mammografię z dożylnym podaniem jodowego środka kontrastowego celem poprawy widoczności zmiany, pozwalając jednocześnie na ocenę czynnościową obecnych nieprawidłowości. Podanie kontrastu powoduje wysycenie sieci naczyń krwionośnych powiększającej się masy guza - dzięki temu staje się on bardziej widoczny od okalającej go tkanki, co ma znaczenie zwłaszcza u kobiet o gęstej, gruczołowej budowie piersi. W ten sposób można wykluczyć wieloogniskowość raka lub jego remisję. Również rezultaty przedoperacyjnej chemioterapii i hormonoterapii mogą być ocenione za pomocą tej metody. W CEM otrzymuje się dwa rodzaje obrazów: niskoenergetyczny obraz, który przypomina konwencjonalny mammogram oraz zrekombinowany obraz subtrakcyjny przedstawiający obszary wchłaniania środka kontrastowego ^[5, 52]. Otrzymane wzmocnienie kontrastowe koreluje z unaczynieniem zmiany, w związku z czym technika ta pozwala zobrazować nieprawidłowości w przepływie krwi związane z neowaskularyzacją guza ^[53, 54] w podobny sposób, jak MRI piersi ze wzmocnieniem kontrastowym. Na rycinie poniżej przedstawiono wynik badania CEM u pacjentki z rakiem zrazikowym piersi (Rycina 1.). Badania porównujące wydajność tych dwóch technik pokazują, że CESM jest realną alternatywą dla MRI piersi, wykazując podobne wskaźniki wydajności ^[5, 52]. Oszacowane dla CEM czułość, swoistość, dodatnia wartość predykcyjna, ujemna wartość predykcyjna i dokładność wyniosły 93,8%, 88,1%, 88,2%, 93,7% i 90,8% (wg badania Lu Z, Hao C, Pan Y, Mao N, Wang X i Yin X z 2020 roku) ^[55].



Rycina 1. Zrekombinowany obraz z badania CEM wykonanego 3 minuty po wstrzyknięciu środka kontrastowego zawierającego jod, ukazujący dodatkową zmianę wzmacniającą odległą od potwierdzonego biopsją raka zrazikowego, który zawiera klips znacznikowy po biopsji. Drugi klips znacznikowy jest widoczny bardziej z przodu i został nieprawidłowo umieszczony w obszarze krwiaka sąsiadującym z miejscem biopsji [52]

Niskodawkowe mammografy pozwalają także na wykonanie tomosyntezy. DBT to technologia obrazowania, która umożliwia wytwarzanie trójwymiarowych obrazów wolumetrycznych, co zmniejsza nakładanie się tkanek oraz zwiększa czułość i swoistość wykrywania raka piersi. Obrazy uzyskuje się w zwykłych projekcjach mammograficznych: skośnej przyśrodkowo-bocznej (ang. mediolateral oblique MLO) i czaszkowo-ogonowej (ang. craniocaudal CC) dla każdej piersi. Lampa rentgenowska ma ruch dodatni i ujemny od 15 do 50 stopni, w zależności od stopnia przesunięcia grubości gruczołu sutkowego. Czas akwizycji, który zależy od cech morfologicznych gruczołu sutkowego, może wynosić od 10 do 25 sekund dla każdej projekcji. Wynik waha się od 11 do 19 zdjęć, co pozwala na rekonstrukcję z dokładnością do 1 mm. Pozwala to na lepsze skontrastowanie, a tym samym uwidocznienie tkanek, dzięki czemu obecne w nich zmiany patologiczne mogą być poddane bardziej precyzyjnej ocenie. Wynik badania DBT przedstawiono na rycinie poniżej (Rycina 2). Dzięki DBT szanse na wykrycie nowotworu piersi mogą wzrastać o 30- 40% [5, 49, 56]. Czułość, swoistość, dodatnią wartość predykcyjną, ujemną wartość predykcyjną i dokładność diagnostyczną DBT oceniono odpowiednio na poziomie: 86%, 81%, 86%, 81% i 84% (wg badania Azzam H, Kamal RM, Hanafy MM i in. z 2020 roku) [57].



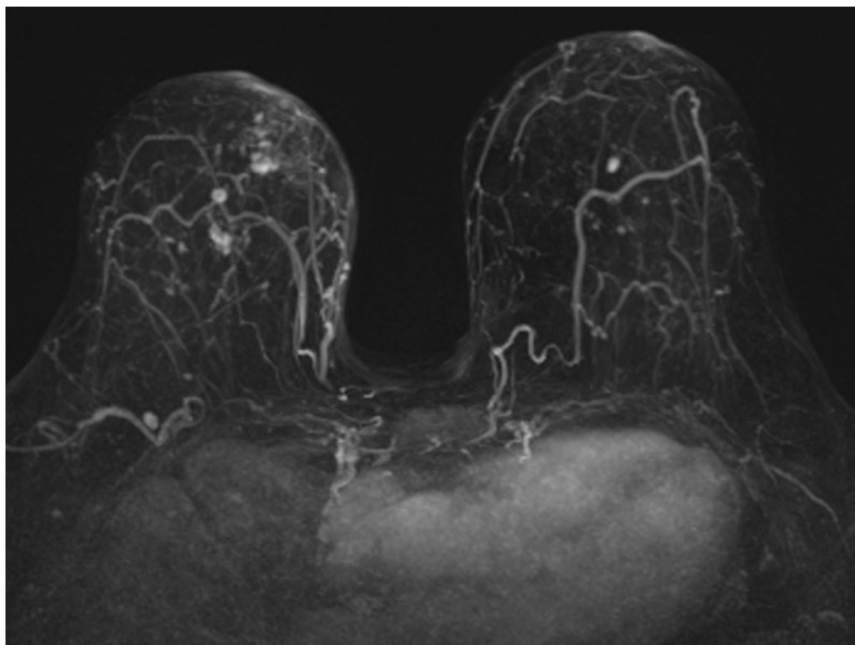
Rycina 2. Pojedyncze przekroje DBT z projekcji MLO i CC wykazujące podejrzaną masę (strzałka) leżącą przyśrodkowo w obrębie prawej piersi [52]

Postępy w technologii i programowaniu komputerowym, a także pilna potrzeba poprawy wydajności i dokładności procesów interpretacji obrazów wzbudziły zainteresowanie zautomatyzowaną komputerowo analizą obrazów medycznych. Głównymi celami wykorzystania programów komputerowych wspomagających interpretację obrazu są: 1) zautomatyzowana detekcja zmian skupiająca się na lokalizacji podejrzanych nieprawidłowości w obrazie, co jest określane jako wykrywanie wspomagane komputerowo (ang. computer aided detection CADe); i/lub 2) charakterystyka nieprawidłowości wykrytych przez radiologa lub komputer, co jest znane jako diagnostyka wspomagana komputerowo (ang. computer aided diagnosis CADx). Natomiast niedawne postępy technologiczne umożliwiły zastosowanie w mammografii sztucznej inteligencji, głównie opartej na technologii głębokiego uczenia się [58, 59]. W jednym z badań skuteczność opartego na sztucznej inteligencji algorytmu wykrywania wspomaganego komputerowo (ang. artificial intelligence computer aided detection AI-CAD)- cmAssist™ została oceniona wśród grupy radiologów, m.in. na podstawie wpływu na poprawę wskaźnika wykrywalności nowotworów (ang. cancer detection rate CDR). Wykazano poprawę w CDR przy

użyciu cmAssist™ dla wszystkich radiologów uczestniczących w tym badaniu, niezależnie od ich poziomu wykształcenia i doświadczenia, przy średnim wzroście w CDR 11%, przy czym większe korzyści odnotowano w grupie mniej doświadczonych radiologów ogólnych w porównaniu z grupą radiologów przeszkolonych z zakresu mammografii. Całkowity CDR bez użycia cmAssist™ wyniósł średnio 51%, natomiast dzięki cmAssist™ - średnio 62%. Średni procentowy wzrost CDR uzyskany przy pomocy cmAssist™ został zatem oszacowany na 27% (wg badania Watanabe AT, Lim V, Vu HX i in. z 2019 roku) [59, 60]. W innym opracowaniu, podsumowującym wyniki zastosowania różnych algorytmów sztucznej inteligencji, dowiedziono, że większość z nich wykazuje wysoką skuteczność w wykrywaniu raka piersi - np. w niektórych badaniach wydajność AI-CAD jest podobna lub nawet lepsza niż w przypadku wyłącznej pracy radiologów. Co więcej, nawet samodzielna wydajność AI-CAD była znacznie wyższa niż średnia wydajność radiologów. W badaniu porównującym przewidywania algorytmów sztucznej inteligencji i radiologów przy użyciu reprezentatywnych danych przesiewowych z Wielkiej Brytanii i Stanów Zjednoczonych, zastosowanie sztucznej inteligencji przyniosło znaczną poprawę w czułości badania o 2,7% i 9,4%, a swoistości odpowiednio o 1,2% i 5,7% (wg badania Yoon JH i Kim EK z 2021 roku). Chociaż obecne wyniki dla kilku algorytmów sztucznej inteligencji w mammografii wydają się całkiem pozytywne, wymagana jest kliniczna walidacja oraz konsensus społeczny dotyczący roli, jaką algorytmy sztucznej inteligencji będą odgrywać w interpretacji mammografii, a pod uwagę powinny być wzięte także względy etyczne i prawne. Chociaż sztuczna inteligencja jest wciąż na wstępnym etapie walidacji, rośnie zapotrzebowanie na jej zastosowanie w medycynie i wkłada się więcej wysiłku we wdrażanie technologii sztucznej inteligencji w rzeczywistych warunkach klinicznych [58].

Liczne badania przeprowadzone w pierwszej dekadzie XXI wieku wykazały, że CE-MRI piersi jest niezwykle ważną metodą diagnostyczną w przypadku nowotworu piersi. Metodę tę wyróżnia doskonała czułość (waha się od 81% do 100%, czyli około dwukrotnie więcej niż w przypadku mammografii; wg badania Mann RM, Kuhl CK i Moy L z 2019 roku) i ujemna wartość predykcyjna, przy stosunkowo niższej swoistości i dodatniej wartości predykcyjnej (wg wyżej wspomnianego badania przy kolejnych badaniach kontrolnych swoistość wzrasta do około 97%, natomiast dodatnia wartość predykcyjna pozostaje na poziomie podobnym jak w przypadku mammografii) [61, 62]. W innym badaniu (wg Su X i Wang S z 2023 roku) również wykazano wysoką czułość CE-MRI na poziomie 86,12% i wysoką dokładność diagnostyczną

na poziomie 91,2%. Swoistość wyniosła 65%, wskaźnik wiarygodności dla testu dodatniego 2,7 i wskaźnik wiarygodności dla testu ujemnego 0,22 [63]. W przypadku tego badania akwizycje należy wykonywać przed i po wstrzyknięciu środka kontrastowego zawierającego gadolin oraz powtarzać wielokrotnie po jego wstrzyknięciu w celu uzyskania dynamicznego wzmocnienia kontrastowego, które dostarcza informacji na temat wzoru wzmocnienia zmian i uniezależnia czułość badania od gęstości piersi. Jednakże wspomniana wysoka czułość i swoistość wymagają braku artefaktów w badaniu, w związku z czym zwiększony poziom hormonów w drugiej połowie cyklu miesięczkowego powodujący wzmocnienie tła, może utrudniać wykrycie nowotworu. Dlatego sugeruje się, aby obrazowanie MRI u kobiet przed menopauzą wykonywać w miarę możliwości w idealnym oknie cyklu miesięczkowego, między piątym a dwunastym dniem [5, 49, 61]. CE- MRI preferencyjnie wykrywa bardziej agresywne/inwazyjne typy raka piersi, ale ma wyższą czułość niż mammografia dla każdego rodzaju nowotworu [62]. CE- MRI stosuje się zwłaszcza w badaniach przesiewowych u pacjentów wysokiego ryzyka oraz u kobiet z gęstą budową piersi, gdzie wykazuje ono większą czułość niż mammografia. Duże znaczenie ma także w diagnostyce pacjentów, u których występuje naciek nowotworowy ściany klatki piersiowej czy pacjentów z ukrytym rakiem piersi, gdy rozpoznanie raka piersi jest ustalone na podstawie pozytywnej biopsji węzła chłonnego pachowego lub przerzutów odległych, ale bez pierwotnej zmiany piersi wykrytej za pomocą konwencjonalnych metod obrazowania. CE- MRI jest wskazany w sytuacji klinicznej wydzielin z brodawki sutkowej, gdy wyniki konwencjonalnych metod obrazowania są ujemne. Stosowany jest również do oceny rozmiaru nowotworu zrazikowego oraz reakcji organizmu na terapię neoadiuwantową, CE- MRI całego ciała daje też obiecujące wyniki w wykrywaniu odległych nawrotów nowotworu [5, 49, 61]. Poniżej przedstawiony został wynik badania CE- MRI u pacjentki z rakiem zrazikowym piersi (Rycina 3.).



Rycina 3. Obraz w projekcji najwyższych natężeń(ang. maximum intensity projection MIP) CE- MRI obu piersi przedstawiający raka zrazikowego potwierdzonego biopsją i dodatkowe subcentymetrowe, podejrzanе guzki wzmacniające^[52]

Obrazowanie dyfuzji metodą rezonansu magnetycznego (ang. diffusion-weighted imaging DWI) staje się kluczową techniką obrazowania uzupełniającą CE- MRI piersi, poprawia bowiem charakterystykę wykrywanych w nim zmian. DWI umożliwia ilościową ocenę obserwowanego ograniczenia dyfuzji wody w przestrzeni zewnątrzkomórkowej *in vivo*. DWI można wykorzystać do odróżniania łagodnych zmian piersi od złośliwych i potencjalnie do przewidywania odpowiedzi na leczenie neoadiuwantowe oraz monitorowania efektów leczenia neoadiuwantowego w czasie, a także do oceny nowotworów o nieznanym pierwotnym pochodzeniu czy interpretacji niejednoznacznych wyników badań z innych metod obrazowania. We wszystkich tych wskazaniach DWI piersi jest uważane za ważne uzupełnienie CE-MRI w celu poprawy swoistości, zmniejszenia liczby wizyt kontrolnych i biopsji łagodnych zmian piersi. Najczęściej stosowaną miarą w praktyce klinicznej jest pozorny współczynnik dyfuzji (ang. apparent diffusion coefficient ADC)^[64]. Generalnie wysokie wartości ADC rzadko stwierdza się w zmianach złośliwych i uważa się je za typowe dla zmian łagodnych. W jednym z badań (wg badania Clauser P, Krug B, Bickel H i in. z 2021 roku) zmierzono punkty odciążenia

współczynnika ADC w celu oceny możliwości obniżenia stopnia złośliwości podejrzanej zmiany w gruczole piersiowym sklasyfikowanej pierwotnie jako BI-RADS 4 i uniknięcia konieczności wykonywania w takich przypadkach biopsji. Oceniono zalecaną wartość odcięcia ($\geq 1,5 \cdot 10^{-3}$ mm²/s) na zbiorze danych 696 zmian początkowo sklasyfikowanych jako podejrzane (BI-RADS 4) w CE-MRI piersi i stwierdzono, że to odcięcie ADC pozwoliłoby na obniżenie stopnia złośliwości zmian początkowo sklasyfikowanych jako BI-RADS 4, z potencjalną redukcją niepotrzebnych biopsji o 32,6% i czułością 96,6% [65].

W diagnostyce nowotworu piersi ma również zastosowanie pozytrona tomografia emisyjna (PET). Obecnie ocena radiologiczna raka piersi jest ważna nie tylko dla wczesnego wykrycia choroby, ale także dla oceny stopnia zaawansowania, oceny niektórych czynników prognostycznych i monitorowania odpowiedzi na leczenie. Wkład PET w obrazowanie raka piersi rozpatrywany jest w dwóch głównych kategoriach. Po pierwsze, dostarczając informacji jakościowych i/lub ilościowych, FDG-PET (PET wykorzystująca wychwyty znacznika [18F] fluorodeoksyglukozy) może pomóc w wykrywaniu i rozróżnianiu raka piersi w jego pierwotnej lokalizacji. Jakościowa ocena stopnia zaawansowania nowotworu dostarcza informacji prognostycznych i pozwala na dobór odpowiedniej terapii. Identyfikacja rozsiewu nowotworu do węzłów pachowych lub do bardziej odległych grup węzłów chłonnych, tj. węzłów piersiowych wewnętrznych lub węzłów nadobojczykowych, jest prawdopodobnie najbardziej praktyczną informacją, jaką dostarcza jakościowa FDG-PET. Dodatkowo wydaje się prawdopodobne, że FDG-PET pozwala potencjalnie zmniejszyć liczbę pacjentów wymagających wycięcia węzłów chłonnych. W jednym z badań (wg Song BI, Kim HW i Won KS z 2017 roku) oceniono rolę tej metody w prognozowaniu przerzutów do węzłów chłonnych pachowych w inwazyjnym przewodowym raku piersi, określając jej czułość i swoistość odpowiednio na poziomie 48,1% i 94,7% [66, 67]. Po drugie, obrazowanie PET może zapewnić ocenę biologicznego zachowania raka piersi. Ilościowa i/lub półilościowa FDG-PET dostarcza w odpowiednim czasie cennych informacji dotyczących rokowania i odpowiedzi na leczenie. Wstępne badania wykazały, że seryjna ocena metabolizmu guza za pomocą FDG-PET we wczesnym okresie skutecznej chemiohormonoterapii może przewidywać późniejszą odpowiedź na taką terapię. Zastosowanie PET z analogiem estrogeny 16 α -[18F]fluoro-17 β -estradiolem (FES) do monitorowania funkcji receptora i odpowiedzi na terapię hormonalną otwiera nowe, intrygujące sposoby monitorowania pacjentów z rakiem piersi na poziomie komórkowym [66].

MRI/PET to technika obrazowania hybrydowego, która znacznie zmniejsza ekspozycję pacjenta na promieniowanie, zastępując tomografię komputerową (ang. computed tomography CT) w celu skorygowania tłumienia. Dlatego MRI/PET może być alternatywną metodą obrazowania w przypadku wielu nowotworów złośliwych, w tym nowotworów piersi. Inne ważne zastosowania obrazowania MRI/PET to obszary, w których korzyści przynosi doskonały kontrast tkanek miękkich obrazowania MRI, co jest istotne w zastosowaniach onkologicznych, ponieważ połączenie dokładnych informacji anatomicznych i fizjologicznych poprawia również dokładność stopniowania nowotworów złośliwych. Wstępne badania wykazały, że wieloparametryczne obrazowanie MRI stosowany w połączeniu z PET zapewnia skuteczniejsze podejście do oceny odpowiedzi na leczenie, podczas gdy konwencjonalne metody obrazowania, takie jak obrazowanie CT lub MRI, nie mogą rozwiązać problemu. Połączenie MRI/PET może pomóc w precyzyjnym określeniu ilościowym właściwości naczyniowych guza (ocenianych metodami funkcjonalnego MRI), proliferacji komórek i metabolizmu glukozy w guzie (ocenianych za pomocą PET) ^[68]. Badanie PET/MRI może poprawić dokładność diagnostyczną i zmniejszyć odsetek wyników fałszywie dodatnich w porównaniu z niektórymi wynikami uzyskiwanymi za pomocą MRI czy FDG-PET, a dodatkowo wykazuje zwiększoną wrażliwość w wykrywaniu przerzutów do węzłów chłonnych pachowych. W jednym z badań (wg Botsikas D, Kalovidouri A i Becker M z 2016 roku) czułość w wykrywaniu pierwotnych zmian nowotworowych dla MRI i PET/MRI wynosiła odpowiednio 100% i 77%, swoistość natomiast 67% i 100%, a w przypadku przerzutów do węzłów chłonnych odpowiednio 88% i 79%, swoistość z kolei 98% i 100% ^[69, 70]. W innym badaniu (wg Garcia-Velloso MJ, Ribelles MJ, Rodriguez M i in. z 2017 roku) oszacowano czułość, swoistość, dodatnią i ujemną wartość predykcyjną PET/MRI na odpowiednio 97%, 94%, 97% i 94%, w porównaniu z wynikami dla samego CE- MRI wynoszącymi: 97%, 80%, 91% i 93% i samego PET: 96%, 71%, 87% i 89%

Radiomika to wschodząca dziedzina wykorzystująca ekstrakcję cech ilościowych z rutynowych obrazów medycznych do charakteryzowania tkanek ^[72]. Cechy te są związane m.in. z rozmiarem, kształtem i teksturą guza, łącznie zapewniając wszechstronną charakterystykę guza, tak zwaną radiomiczną sygnaturę guza. Radiomika opiera się na hipotezie, że wyodrębnione dane ilościowe wywodzą się z mechanizmów zachodzących na poziomie genetycznym i molekularnym ^[73]. W tym przypadku radiomika ma tę zaletę, że polega na nieinwazyjnym określaniu ilościowym fenotypu leżącego u podstaw

całego guza, w przeciwieństwie do biopsji tkanki, która pobiera próbki tylko niewielkiej części pojedynczego (często heterogennego) guza. Potencjalne zastosowanie kliniczne radiomiki w dziedzinie raka piersi obejmuje diagnozę, przewidywanie podtypu molekularnego guza, odpowiedzi nowotworu na leczenie, podtypu molekularnego guza czy ewentualnych przerzutów do węzłów chłonnych pachowych ^[72]. Chociaż radiomika oparta na rezonansie magnetycznym jest wciąż na wczesnym etapie rozwoju, wykazała pewne obiecujące wyniki w badaniach skupiających się na pacjentach z rakiem piersi w zakresie poprawy diagnozy i oceny odpowiedzi na leczenie. W jednym z badań (wg Pesapane F, Rotili A, Botta F i in. z 2021 roku) sprawdzono czy cechy radiomiczne wyodrębnione z wysoce jednorodnej bazy danych wyników MRI piersi mogą posłużyć do przewidywania w sposób nieinwazyjny całkowitej odpowiedzi patomorfologicznej (ang. pathologic complete response pCR) nowotworu na chemioterapię neoadiuwantową. Pacjenci z podtypem nowotworu HER2+ oraz z rakiem podstawnym częściej prezentowali pCR na chemioterapię neoadiuwantową w porównaniu z pacjentami z nowotworem o podtypie luminalnym A. Związek podtypu molekularnego z odpowiedzią na leczenie potwierdziły również wyższe częstości odpowiedzi wśród pacjentów z nowotworami wykazującymi ekspresję receptora estrogenowego (ang. estrogen receptor ER) oraz brak ekspresji receptora progesteronowego (ang. progesterone receptor PgR). W badaniu wyodrębniono dziesięć najważniejszych cech radiomicznych, które najbardziej przyczyniły się do odpowiedzi na chemioterapię neoadiuwantową. Tak więc cechy radiomiczne oparte na MRI, w połączeniu z danymi klinicznymi i biologicznymi, nieznacznie poprawiły prognozę pCR na chemioterapię neoadiuwantową przed leczeniem ^[74]. W innym badaniu (wg Marino MA, Pinker K, Leithner D i in. z 2020 roku) zbadano potencjał CEM w połączeniu z analizą radiomiki w różnicowaniu inwazyjności raka piersi, określaniu statusu receptorów hormonalnych (ang. hormon receptors HR) i stopnia zaawansowania nowotworu. Analiza radiomiczna osiągnęła dokładność równą 87,4% w odróżnianiu raków inwazyjnych od nieinwazyjnych, 78,4% w różnicowaniu raków HR-dodatnich i HR-ujemnych, 97,2% w różnicowaniu raków pod względem ekspresji receptora ludzkiego naskórkowego czynnika wzrostu (ang. human epidermal growth factor receptor 2 HER2)- tzn. raków HER2-dodatnich/HR-ujemnych od raków HER2-ujemnych/HR-dodatnich, 100% w odróżnianiu potrójnie ujemnych i potrójnie dodatnich raków piersi oraz 82,1% w różnicowaniu raków potrójnie ujemnych i HR-dodatnich. Dokładność różnicowania raków 1. i 2. i 3. stopnia (Grade 1, 2, 3) wyniosła 90% dla raków inwazyjnych i 100% dla

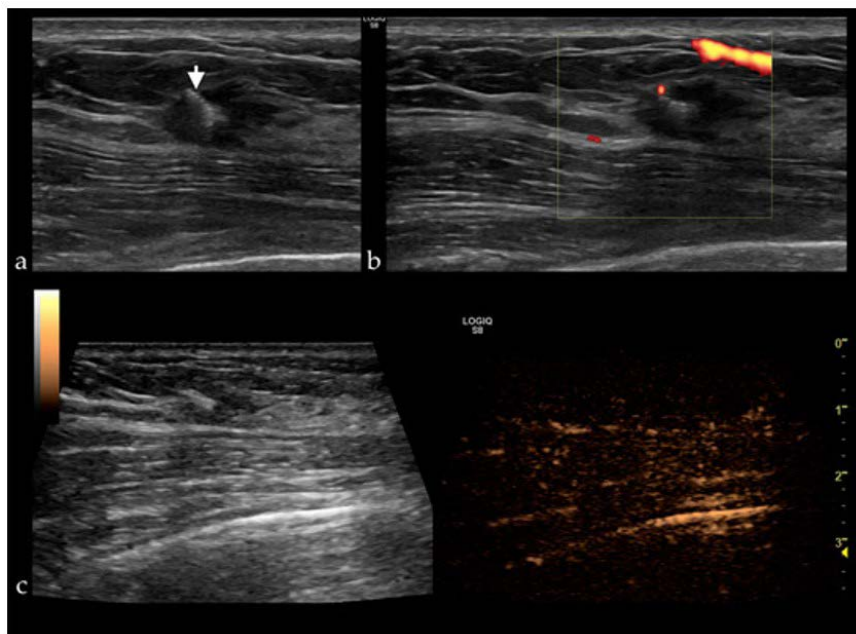
raków nieinwazyjnych. Wyniki te potwierdziły potencjał analizy radiomicznej z użyciem CEM do różnicowania guzów o różnym stopniu inwazyjności, statusie receptora hormonalnego i stopniu zaawansowania [75].

USG piersi to metoda nieinwazyjna, wolna od promieniowania i dobrze tolerowana przez pacjentów [76]. Obok mammografii pełni zwykle dodatkową rolę w diagnostyce nowotworów piersi. Ma jednak duże znaczenie w ocenie guzów wyczuwalnych i niewyczuwalnych, które zostały wykryte podczas mammografii przesiewowej. Czułość mammograficzna wykrywania guza jest bowiem doskonała, gdy guz jest częściowo lub całkowicie otoczony tkanką tłuszczową, jednak słabnie ona w przypadku obecności niezwapnionych guzów w radiologicznie gęstej tkance piersi oraz w takich miejscach piersi, które mogą nie zostać uwzględnione ze względu na ograniczenia pozycjonowania mammograficznego. W tych warunkach USG może wykazać nowotwory złośliwe i inne guzy, które nie są widoczne w mammografii [77]. Duże znaczenie ma również u kobiet w ciąży lub karmiących piersią, a także w przypadkach powiększenia pachowych węzłów chłonnych. USG pozwala na odróżnianie od siebie guzów litych i torbielowatych. Również przewody mlekowe i obecne w nich zmiany mogą być przedstawiane za pomocą USG. Kolejną zaletą jest możliwość oceny stopnia zaawansowania nowotworu na poziomie lokalnych węzłów chłonnych. Celem zwiększenia czułości i swoistości można posłużyć się USG dopplerowskim - do oceny stanu tętnic i żył oraz sonoelastografią - do pomiaru elastyczności tkanek. USG wykorzystuje się także podczas przeprowadzania biopsji oraz wprowadzania do guza lub węzłów chłonnych dotkniętych zmianami nowotworowymi tkankowych znaczników (przed rozpoczęciem leczenia neoadiuwantowego). Dodatkowo zmiany niewyczuwalne w badaniu palpacyjnym mogą być zidentyfikowane poprzez USG. Podczas wykonywania USG dokonuje się oceny piersi oraz węzłów chłonnych pachowych, podobojczykowych i nadobojczykowych. Nie jest jednak możliwe ustandaryzowanie obrazu, a dokonywana ocena jest subiektywna [5].

Nowoczesną techniką obrazowania jest ultrasonografia z kontrastem (ang. contrast enhanced ultrasound CEUS). Metoda ta jest z powodzeniem stosowana do diagnozowania wielu patologii i ma również znaczenie kliniczne w nowotworze piersi. CEUS ma wysoką dokładność w różnicowaniu zmian łagodnych od złośliwych, analizując charakterystykę wzmocnienia i obliczając parametry ilościowe krzywej czas-intensywność. Odgrywa również istotną rolę w ocenie węzłów chłonnych, zwłaszcza gdy nie budzą podejrzeń w badaniu klinicznym i mają prawidłowy wygląd w USG w skali szarości. Najbardziej znaczący wpływ kliniczny polega na przewidywaniu odpowiedzi na chemioterapię

neoadiuwantową, co daje możliwość dostosowania terapii poprzez dynamiczną ocenę pacjenta. CEUS to więc wysokowydajna, niewymagająca naświetlania, dostępna i łatwa do wdrożenia metoda obrazowania, która okazała się cennym dodatkiem do USG piersi. Celem podania kontrastu w USG piersi jest scharakteryzowanie zmian w piersiach, uwidocznienie i identyfikacja wartowniczych naczyń limfatycznych oraz wartowniczego węzła chłonnego. Używane środki kontrastujące zawierają mikropęcherzyki gazu. Ich rozmiar jest podobny do rozmiaru krwinki czerwonej, w związku z czym mają one zdolność do przenikania poprzez naczynia krwionośne. Ich stan w zmienionej nowotworowo tkance może być oceniany dzięki temu, że mikropęcherzyki te cechuje znaczna echogeniczność. Intensywność odbitego sygnału zależy od koncentracji mikropęcherzyków i częstotliwości wiązki ultradźwiękowej [5, 78]. Znajomość angiogenezy guza pomaga w diagnozowaniu zmian złośliwych, ocenie odpowiedzi na leczenie i ustaleniu rokowania. Ultrasonografia dopplerowska wykrywa duże naczynia (>100–200 μm), podczas gdy CEUS może obserwować mikrokrążenie guza za pomocą środków kontrastowych o wielkości około 2,5 μm . Charakterystycznymi cechami perfuzji w nowotworach złośliwych są duża prędkość i perfuzja krwi, spowodowane obecnością naczyń o nieregularnym kalibrze i przebiegu, obecnością przecieków tętniczo-żylnych i sinusoid oraz brakiem warstwy mięśniowej w nowo powstałych naczyniach włosowatych. CEUS może odróżnić zmiany łagodne od złośliwych, analizując uzyskane obrazy. Łagodne cechy zmian wykrywalne w CEUS obejmują ostre brzegi, brak wzmocnienia lub jednorodne odśrodkowe wzmocnienie zmiany i rozgałęzionych naczyń dendrytycznych. Natomiast zmiany złośliwe mają rozmyte brzegi, niejednorodne wzmocnienie dośrodkowe, ubytki wypełnienia i zniekształcone naczynia. Inne kryteria sugerujące złośliwość to wczesny wychwyty (intensywne wplukiwanie i wypłukiwanie) z powodu przecieków tętniczo-żylnych oraz obecność wzmocnienia obwodowego z powodu większej gęstości mikronaczyń w obszarach okołoguzowych, co odpowiada obrazowi histopatologicznemu. Oprócz wyżej wymienionych korzyści lub wskazań CEUS jest dodatkowo, w porównaniu z MRI, przystępną techniką obrazowania, czas badania jest krótszy, pacjent jest badany w wygodnej pozycji i może być wykonywany u pacjentów z metalowymi implantami ferromagnetycznymi, rozrusznikami serca, klaustrofobią lub z przeciwwskazaniami do podania gadolinu [78]. W jednym z badań (wg Tang L, Chen Y, Du Z i in. z 2019 roku) oceniających wartość diagnostyczną CEUS, ze szczególnym uwzględnieniem odsetka wyników fałszywie ujemnych, ogólna czułość, swoistość i dokładność diagnostyczna CEUS

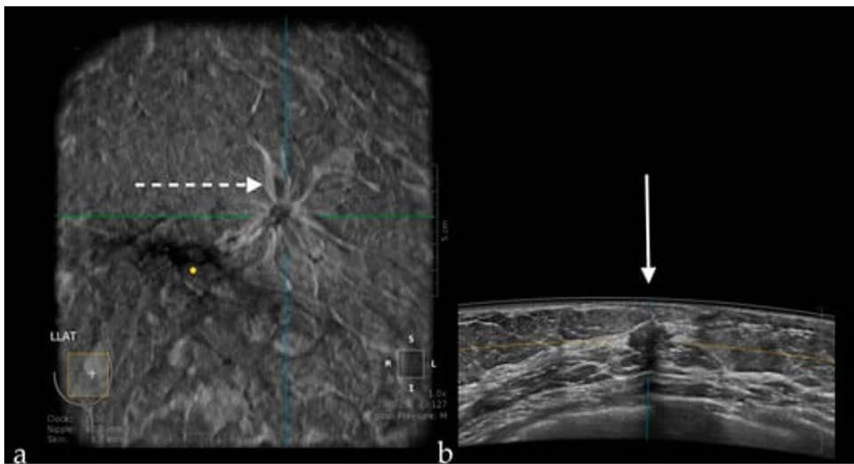
w diagnostyce zmian piersi wyniosły odpowiednio 89,4%, 66,4% i 75,8% [79]. Wyniki badania CEUS u pacjentki HER-2 dodatnim rakiem piersi (Rycina 4).



Rycina 4. Obraz CEUS ujawniający raka piersi HER2-dodatniego, objawiającego się hipoechogeniczną, nieograniczoną zmianą z klipsem umieszczonym pośrodku (biała strzałka), bez unaczynienia (b) i bez wzmocnienia po podaniu kontrastu (c) [78]

Automatyczna ultrasonografia 3D (ang. Automated Breast Ultrasonography ABUS) to technika ultrasonograficzna, która jest coraz częściej stosowana jako technika uzupełniająca w ocenie pacjentek z gęstymi piersiami gruczołowymi. Pacjentki z gęstą budową piersi mają zwiększone ryzyko zachorowania na raka piersi w porównaniu z pacjentkami z piersiami niemal całkowicie tłuszczowymi. Ponadto w tej grupie pacjentek mammografia charakteryzuje się niską czułością w wykrywaniu nowotworów piersi. ABUS zapewnia trójwymiarową reprezentację tkanki piersi i umożliwia ponowne formatowanie obrazów w trzech płaszczyznach, a generowana płaszczyzna czołowa została zasugerowana w celu poprawy dokładności diagnostycznej. Z drugiej strony, jak każda technika obrazowania, ABUS ma wady i pewne ograniczenia. Wadą związaną z akwizycją obrazu jest brak możliwości oceny dołów pachowych, unaczynienia i elastyczności zmiany, natomiast jeśli chodzi o interpretację, wadami są artefakty wynikające ze złego ułożenia

czy ruchu w czasie trwania badania [49, 80, 81]. W badaniu (wg Lin X, Jia M, Zhou X i in. z 2021 roku) oceniającym skuteczność ABUS w porównaniu z klasycznym USG i mammografią czułość ABUS i klasycznego USG wyniosła 92,8% i 96,3% , a swoistości wynosiły odpowiednio 93,0% i 89,6%. ABUS miał zatem znacznie wyższą specyficzność w porównaniu z klasycznym USG i jednocześnie niższą czułość. Uwzględniając dodatkowo mammografię, czułość dla ABUS, klasycznego USG i mammografii wynosiła odpowiednio 93,5%, 96,6% i 87,9%, swoistość natomiast 93,0%, 89,9% i 91,6%. ABUS miał więc znacznie wyższą czułość i porównywalną specyficzność w porównaniu z mammografią [82]. W ostatnich latach liczne badania oceniały również jego zastosowanie w diagnostyce: wykazały przydatność do oceny stopnia zaawansowania raka piersi, oceny odpowiedzi guza na chemioterapię neoadiuwantową oraz po obrazowaniu metodą MRI [81]. Poniżej wynik badania ABUS u pacjentki z rakiem przewodowym piersi (Rycina 5).



Rycina 5. Obraz ABUS inwazyjnego raka przewodowego w płaszczyźnie czołowej (a) i osiowej (b). Zmiana ma postać hipochogenicznej, nieograniczonej masy (biała strzałka) [80]

Po wykonaniu badania obrazowego nowotwór powinien być sklasyfikowany w skali BIRADS (ang. Breast Imaging Reporting Data System) [83].

Niezbędnym krokiem w postępowaniu diagnostycznym w przypadku nowotworu piersi jest diagnostyka histopatologiczna. Cechy histopatologiczne raka piersi, takie jak wielkość guza, stopień zaawansowania i stan węzłów chłonnych pachowych, w różny sposób odzwierciedlają biologię guza. Ostatnie dowody sugerują, że biologiczny charakter raka piersi ustala się

we wczesnym stadium i ma duży wpływ na przebieg kliniczny [84]. Wykonywana tutaj biopsja histologiczna to dokładne badanie pobranej tkanki pod mikroskopem [85]. Podtypowanie guzów piersi za pomocą biopsji jest niezbędne, aby zdecydować o najlepszym trybie leczenia [86].

Biopsja aspiracyjna cienkoigłowa (BAC) w przypadku guzów piersi i ustalania ich typu histologicznego ma ograniczone zastosowanie, a za jej pomocą wykrywana jest głównie obecność przerzutów w węzłach chłonnych [5]. Zaletą BAC jest to, że jest bezpieczna i prosta, może być wykonywana w trybie ambulatoryjnym i jest dobrze tolerowana przez pacjentów [87].

Biopsja gruboigłowa pod kontrolą USG (rzadziej mammografii lub MRI) jako metoda pozyskiwania tkanki do diagnozy jest dobrze ugruntowaną procedurą w przypadku raka piersi, z wyższym wskaźnikiem powodzenia w diagnostyce tkanek niż biopsja aspiracyjna cienkoigłowa [5, 88, 89].

Istnieje również biopsja piersi wspomaganej próżniowo pod kontrolą USG (biopsja mammotomiczna), która pozwala w sposób minimalnie inwazyjny wyciąć zmiany w piersi, w tym otaczającą zdrową tkankę. Ze względu na wysoką czułość i dokładność wykrywania zmian złośliwych piersi jest szczególnie rekomendowana w przypadku niewyczuwalnego wczesnego raka piersi. Uważa się, że wysoki wskaźnik dokładności w diagnostyce histologicznej za pomocą biopsji wspomaganej próżniowo jest związany z dużą objętością tkanki uzyskiwanej w każdej biopsji i seryjnym cięciem każdej próbki na różnych poziomach [90].

Zarówno przedoperacyjna biopsja gruboigłowa, podobnie jak biopsja wspomagana próżniowo, to procedura niezbędna do postawienia ostatecznego rozpoznania raka piersi, a informacje, których dostarcza, determinują przedoperacyjne planowanie leczenia. Oprócz zapewnienia końcowego rozpoznania przy minimalnej inwazji i niskich kosztach, obie te metody w znacznym stopniu przyczyniają się do wczesnego wykrywania i leczenia raka piersi, dlatego są wykonywane rutynowo na całym świecie w celu diagnozowania raka piersi [91].

Raki piersi można podzielić na biologicznie i klinicznie znaczące podgrupy według typu histologicznego i stopnia złośliwości histologicznej. Typ histologiczny odnosi się do wzorca wzrostu guzów. W związku z tym zidentyfikowano specyficzne wzorce morfologiczne i cytologiczne, konsekwentnie związane z charakterystycznymi obrazami klinicznymi i/lub wynikami leczenia [92]. Około 50% do 80% nowo zdiagnozowanych przypadków raka piersi jest określanych jako inwazyjny rak przewodowy. Reszta przypadków jest klasyfikowana głównie jako inwazyjny rak zrazikowy. Jeśli chodzi o rokowania,

odsetek przeżyć 10- letnich waha się w tym przypadku od 65% do 78% [5]. Inwazyjny rak zrazikowy jest drugim najczęściej występującym typem inwazyjnego raka piersi po inwazyjnym raku przewodowym i stanowi od 5% do 15% wszystkich przypadków raka piersi. Rokowanie zostało tutaj określone jako równe lub lepsze niż w przypadku inwazyjnego raka przewodowego, ale różnice w wynikach są trudne do określenia ze względu na zmienność histologiczną kryteriów użytych do zdefiniowania inwazyjnego raka zrazikowego [93]. Spośród innych typów histologicznych raka piersi, występujących jednak znacznie rzadziej, można wyróżnić raka rdzeniastego (często występuje jako postać genetycznie uwarunkowana), raka cewkowego i śluzowego. W ich przypadku rokowania są zwykle bardziej korzystne niż ma to miejsce w raku przewodowym inwazyjnym. Inne wybrane szczególne rodzaje raka piersi to rak sitowy, rak metaplastyczny, rak apokrynowy, rak neuroendokryny [5, 94], a także inwazyjny rak mikrobrodawkowaty (uważany za agresywną postać raka piersi, często związaną z inwazją naczyń limfatycznych i przerzutami do węzłów chłonnych pachowych) [5, 95].

Jeśli chodzi o stopień złośliwości histologicznej, jest on oceną stopnia zróżnicowania (tj. tworzenia cewek i pleomorfizmu jądrowego) oraz aktywności proliferacyjnej (tj. indeksu mitotycznego) guza i odzwierciedla jego agresywność [92], będąc ważnym wyznacznikiem rokowania w przypadku nowotworu piersi [5, 96]. Poniżej została przedstawiona tabela (Tabela 1.) z oceną stopnia złośliwości histologicznej raka według *Nottingham histologic grade (Elston- Ellis modification of Scarff- Bloom- Richardson grading system)*.

Tabela 1. Ocena stopnia złośliwości histologicznej Nottingham histologic grade (Elston- Ellis modification of Scarff- Bloom- Richardson grading system) [5]

Cecha	Punkty
Tworzenie cewek:	
- w powyżej 75% utkania guza	1
- w 10- 75% utkania guza	2
- w poniżej 10% utkania guza	3
Polimorfizm jądrowy:	
- mały	1
- umiarkowany	2
- znaczny	3
Liczba mitoz (zależnie od wielkości pola widzenia)	1-3
Ostateczny stopień zróżnicowania	Suma punktów
Grade 1	3-5
Grade 2	6-7
Grade 3	8-9

Chociaż stopień złośliwości identyfikuje podgrupy prognostyczne wśród określonych typów raka piersi, niektóre jednostki, które z definicji mają wysoki stopień złośliwości histologicznej, mają stosunkowo dobre rokowanie (np. raki rdzeniaste) ^[92].

W dobie współczesnej medycyny jedynie klasyfikacja morfologiczna (stopień pleomorfizmu jądrowego i tworzenia cewek, liczba mitoz i cechy architektoniczne) oraz kliniczne parametry patologiczne (rozmiar guza, zajęcie węzłów chłonnych, przerzuty) są niewystarczające, by móc przewidzieć rzeczywisty przebieg patofizjologii guza piersi. W związku z tym wyróżniono molekularne podtypy raka piersi wykazujące różnice we wzorcach ekspresji genów, odzwierciedlające fenotyp osobnika, rokowanie choroby i planowanie leczenia systemowego. Na podstawie kompleksowych badań profilu ekspresji genów związanych z ekspresją ER, PgR, HER2 oraz aktywnością białka regulującego proliferację komórek Ki-67, ujawniono następujące klinicznie istotne molekularne podtypy raka piersi: luminalny A, luminalny B (HER2 ujemny), luminalny B (HER2 dodatni), HER2 dodatni (nieluminalny), trójujemny ^[5, 94]. Ich krótka charakterystyka została zamieszczona w tabeli poniżej (Tabela 2.).

Tabela 2. Podtypy biologiczne raków piersi w oparciu o kryteria kliniczno- patologiczne wg konsensusu St Gallen 2015 ^[5]

Podtyp biologiczny	Kryteria klasyfikacji		
	Receptory steroidowe (hormonalne)	HER2	Indeks mitotyczny (Ki 67)
Luminalny A	Dodatnie*	Ujemny	Niski (poniżej 20%)
Luminalny B (HER2 ujemny)	Dodatnie*	Ujemny	Wysoki (20% lub więcej)*
Luminalny B (HER2 dodatni)	Dodatnie	Dodatni	Każdy
HER2 dodatni (nieluminalny)	Ujemne	Dodatni	Każdy
Trójujemny	Ujemne	Ujemny	Każdy

* Przy PgR powyżej 20%- podtyp luminalny A, przy PgR 20% lub mniej to podtyp luminalny B, nawet przy indeksie Ki 67 poniżej 20%.

Luminalny A. Ten podtyp molekularny jest najczęstszy i obejmuje około połowy nowo zdiagnozowanych przypadków raka piersi. Został on powiązany z bardzo korzystnym rokowaniem, łagodniejszym przebiegiem klinicznym i ogólnie mniejszym zajęciem węzłów chłonnych.

Luminalny B. Odpowiada za około 20% do 30% inwazyjnych przypadków raka piersi. Wiąże się z pośrednim rokowaniem i większym prawdopodobieństwem nawrotu regionalnego w porównaniu z podtypem luminalnym

A. Podtyp luminalny B jest uważany za najbardziej agresywną postać przypadków hormonozależnego raka piersi, wymagającego dodatkowego leczenia oprócz hormonoterapii, przykładowo chemioterapii.

HER2+. Stanowi od 15% do 20% nowo zdiagnozowanych przypadków raka piersi.

Potrójnie ujemny. Stanowi od 10% do 20% wszystkich przypadków nowotworów piersi. Guzy te są na ogół bardziej rozpowszechnione u pacjentów z mutacjami BRCA1 i młodych kobiet, z wyższym stopniem złośliwości histologicznej, ryzykiem wznowy miejscowo-regionalnej i wznowy układowej, uważane za szczególnie agresywną postać raka piersi ^[94].

4. Leczenie

Niedawno przeprowadzane badanie zmieniły znacząco punkt widzenia związany z leczeniem nowotworu piersi. Choroba przestała być odbierana jedynie jako lokoregionalna, a zaczęto ją postrzegać jako ogólnoustrojową. Właśnie dzięki tym spostrzeżeniom doszło do modyfikacji metod operacyjnych i terapii lekowych ^[97].

4.1. Mastektomia

Istnieją różne sposoby amputacji piersi, takie jak: amputacja prosta piersi wraz z biopsją węzła wartowniczego, gdzie usuwa się całą piersi wraz z powięzią mięśnia piersiowego większego i kompleksem otoczka-brodawka. Amputacja podskórna, gdzie usuwa się tkankę gruczołową, pozostawiając skórę, otoczkę brodawki i samą brodawkę. Amputacja według metody Maddena, gdzie usuwa się piersi wraz z powięzią mięśnia piersiowego większego i węzłów chłonnych pachy w jednym bloku tkankowym, bez przecięcia mięśnia piersiowego mniejszego. Amputacja według metody Pateya, gdzie usuwa się gruczoł sutkowy wraz z powięzią mięśnia piersiowego większego w jednym bloku z pachowymi węzłami chłonnymi, przecinając mięsień piersiowy mniejszy. Ta metoda jest obecnie stosowana rzadko. Amputacja według metody Halsteda, gdzie usuwa się piersi wraz z węzłami chłonnymi dołu pachowego i dodatkowo wycinany jest mięsień piersiowy większy. Była popularna w przeszłości, obecnie stosowana jest bardzo rzadko, ponieważ wiąże się ze znacznie większą ilością powikłań i gorszą jakością życia pacjentek ^[19].

4.2. Leczenie oszczędzające piersi (ang. breast conserving treatment BCT)

Spoglądając w przeszłość flagowym zabiegiem stosowanym w leczeniu kobiet na nowotwór piersi była radykalna mastektomia. Zabieg ten okaleczał fizycznie pacjentki i powodował niemałe spustoszenie w ich psychice, co dodatkowo tylko potęgowało niepokój i stres spowodowany diagnozą o nowotworze. Już w latach 70. ubiegłego wieku w USA toczyły się badania, w których w sposób nowatorski porównywano tradycyjne postępowanie polegające na mastektomii z ograniczonym wycięciem ogniska raka piersi, tworząc w ten sposób podstawy BCT^[98]. Na BCT składa się usunięcie fragmentu piersi, zabieg diagnostyczno-leczniczy w obrębie pachowych węzłów chłonnych oraz radioterapia pooperacyjna. Ciąża nie stanowi przeciwwskazania do BCT, jednak należy pamiętać, że w jej przypadku pooperacyjne RT należy odroczyć w czasie. Przeciwwskazaniem natomiast jest nosicielstwo mutacji genów BRCA1 i BRCA2, z racji tego, że ryzyko rozwoju kolejnego raka w obrębie piersi poddanej BCT lub zachorowania na nowotwór drugiej piersi jest w tej grupie znacząco zwielokrotniony^[99].

4.2.1. Biopsja węzła wartowniczego (ang. sentinel lymph node biopsy SLNB)

Stanowi typową procedurę diagnostyczną u chorych na wczesnego raka piersi, u których w badaniu klinicznym oraz USG pachy nie występują przerzuty do pachowych węzłów chłonnych^[100]. Polega na pobraniu próbki tkanek z węzła chłonnego, który znajduje się na drodze naczynia chłonnego biegnącego od strony guza i jest pierwszym węzłem w tej drodze. Warto zaznaczyć, że nie zawsze jest to węzeł leżący najbliżej guza, dlatego istotne jest dokładne określenie, który węzeł jest węzłem wartowniczym. Do zidentyfikowania węzła wartowniczego w raku piersi stosuje się trzy metody: barwnikową, izotopową oraz ferromagnetyczną. Jednakże, najczęściej stosowana jest metoda izotopowa, która uznawana jest za najbardziej wiarygodną i często łączona jest z metodą barwnikową.

Metoda izotopowa polega na podaniu radioaktywnego izotopu technetu Tc99m rozpuszczonego w nośniku, takim jak albumina. Zazwyczaj podaje się około 1 cm³ znacznika, co jest bezpieczne dla pacjenta i personelu medycznego. Po podaniu izotopu, pacjentka może otrzymać również znacznik barwnikowy, który zazwyczaj jest barwnikiem anilinowym. Podanie tych

znaczników zazwyczaj następuje na 10-15 minut przed operacją. Przed nacięciem skóry w okolicy pachy wykorzystuje się ręczny detektor promieniowania gamma, nazywany gamma-kamerą, do wyznaczenia obszaru, w którym znajduje się węzeł wartowniczy zawierający izotop. Skóra jest następnie nacięta i delikatnie preparowana w kierunku węzła wartowniczego, kontrolując go za pomocą gamma-kamery. Jeśli użyto znacznika barwnikowego, węzeł ten jest często koloru zielono-niebieskiego, co ułatwia jego lokalizację. Metoda oceny izotopowej niestety posiada ograniczenia związane z przepisami dotyczącymi ochrony radiologicznej oraz z dostępnością do placówek medycyny nuklearnej, gdzie przygotowywany jest roztwór izotopu do podania pacjentce.

Ostatnio wprowadzono nową metodę identyfikacji węzłów wartowniczych, która nie wymaga stosowania izotopów. Metoda ta wykorzystuje cząstki tlenku żelaza, które mogą być wykryte przez detektor magnetyczny o nazwie SentiMag[®]. SentiMag[®] jest w stanie wykryć niewielkie ilości supermagnetycznego znacznika Sienna+[®], wprowadzonego przez chirurga. Znacznik ten jest czarno-brązową zawiesiną zawierającą superparamagnetyczne cząstki tlenku żelaza pokryte dekstranem o średnicy kilkudziesięciu nanometrów, które są łatwo absorbowane przez naczynia węzłów chłonnych. Dzięki temu, urządzenie SentiMag[®] jest w stanie ultraczułe wykryć i zlokalizować węzły chłonne, które są oznakowane Sienna+[®]. Metoda ta może być stosowana przez ośrodki, które nie mają dostępu do medycyny nuklearnej, a jej skuteczność jest porównywalna z tradycyjnym sposobem oceny izotopowej.

Biopsja węzła wartowniczego jest istotnym krokiem w BCT, ponieważ po usunięciu wszystkich węzłów chłonnych w obrębie pachy, obrzęki piersi mogą utrudnić leczenie radioterapią, która jest konieczna, jeśli chcemy zachować piersi^[101].

4.2.2. Limfadenektomia pachowa

Jest standardowym działaniem w przypadku stwierdzenia zajęcia ≥ 3 węzłów wartowniczych, z przeciwwskazaniami do wykonania SLNB lub jeśli nie udało się zidentyfikować węzłów wartowniczych. Niestety związana jest ona z ryzykiem trwałych powikłań czynnościowych. Limfadenektomia pachowa polega na wycięciu węzłów chłonnych I i II piętra. Usunięcie węzłów chłonnych III piętra jest uzasadnione jedynie w przypadku klinicznych cech przerzutów w węzłach chłonnych II lub III piętra pachy^[102].

4.2.3. Rekonstrukcja piersi

Stanowi nieodłączny element nowoczesnego leczenia w nowotworze piersi i taka możliwość powinna być dostępna dla każdej chorej, która została poddana amputacji lub BCT, których efekt kosmetyczny jest niewystarczający^[99]. Często przeprowadzana profilaktyczna mastektomia u nosicielek genów BRCA1/2 wiąże się z jednoczesną rekonstrukcją piersi. Zazwyczaj podczas jednej operacji usuwane są gruczoły piersiowe i jednocześnie odbudowywane. Jednakże jest to trudne zadanie, ponieważ po usunięciu gruczołów pozostają rozległe ubytki, które trzeba wypełnić^[103]. Chirurgiczne leczenie rekonstrukcyjne można przeprowadzić przy użyciu własnych tkanek chorej (najczęściej płatów skórno-mięśniowych), implantów lub łącząc te metody. Decyzja o wyborze tego materiału jest zależna od indywidualnych uwarunkowań i preferencji pacjentki. Wystąpienie niekorzystnych czynników rokowniczych nie stanowi bezwzględnie przeciwwskazania do leczenia rekonstrukcyjnego^[99]. Najpopularniejszą metodą odbudowy piersi po mastektomii profilaktycznej jest zabieg z zastosowaniem implantu. Wybór odpowiedniego implantu jest kluczowy, ponieważ musi on odpowiadać zarówno anatomii pacjentki, jak i jej oczekiwaniom. Zastosowanie implantu anatomicznego zamiast okrągłego jest często bardziej uzasadnione, ponieważ pierś bez gruczołu i tkanki podskórnej potrzebuje ponownego ukształtowania, a także implant anatomiczny daje bardziej naturalny wygląd piersi. Ponadto, skąpa tkanka podskórna może powodować widoczne niedoskonałości i zmarszczki implantu. W celu złagodzenia tego umieszcza się implant pod mięśniem piersiowym większym oraz stosuje się przeszczep tłuszczu pacjentki w przestrzeni podskórnej nad implantem. Czasem konieczne jest przeprowadzenie kilku zabiegów przeszczepu tłuszczu i modelowania skóry, aby uzyskać oczekiwany efekt. Aby lepiej pokryć implant tkankami, stosuje się także różne techniki plastyki z wykorzystaniem mięśnia najszerzego grzbietu, siatek syntetycznych oraz implantów biologicznych^[103].

4.2.4. Radioterapia

Jest metodą leczenia raka piersi, stosowaną we wszystkich stopniach zaawansowania nowotworu, zarówno we wczesnych przypadkach, jak i w leczeniu przerzutów odległych. Metoda ta może być stosowana w postaci zewnętrznej wiązki promieniowania (teleradioterapia) oraz w postaci radioterapii śródtkankowej (brachyterapia). Teleradioterapia, czyli napromienianie

zewnątrzne, jest najczęściej stosowaną formą radioterapii u kobiet z rakiem piersi. Obszar napromieniania powinien obejmować zawsze ścianę klatki piersiowej oraz w szczególnych przypadkach pole węzłowe. Wskazania do napromieniania okolic węzłowych są podobne u chorych leczonych oszczędzająco i u chorych po mastektomii. Napromienianie standardowe najczęściej stosuje się przez 5 do 6 tygodni^[19]. U pacjentów, u których ryzyko nawrotu choroby jest mało znaczące (guz < 2 cm, brak przerzutów w węzłach chłonnych, wiek >50 lat i rak przewodowy lub inne postacie o dobrym rokowaniu) alternatywą dla RT całej piersi jest przyspieszona RT części piersi^[106–108]. Przyspieszone napromienianie to sposób napromieniania, w którym całkowity czas napromieniania jest skrócony przy podwyższeniu dawki dziennej. Metoda ta trwa zwykle 3 tygodnie. Śródoperacyjna radioterapia polega na jednorazowym zastosowaniu wysokiej dawki radioterapii w warunkach sali operacyjnej przed zaszyciem rany po usunięciu guza. Przyspieszone częściowe napromienianie piersi polega na napromienianiu tylko części, a nie całej piersi, w skróconym całkowitym czasie napromieniania. Napromieniania śródtkankowe (brachyterapia) polega na napromienianiu wewnątrztkankowym lub wewnątrzjamowym^[19]. U chorych leczonych BCT podwyższenie dawki na okolicę łoża guza (boost) przy użyciu wiązki fotonowej, elektronowej lub brachyterapii zmniejsza ryzyko nawrotu miejscowego^[105]. U pacjentów powyżej 80. roku życia, gdy nie występują czynniki wysokiego ryzyka nawrotu, można zrezygnować z RT po oszczędzającym zabiegu chirurgicznym. Radioterapia pooperacyjna jest bezwzględny przeciwwskazaniem w trakcie ciąży^[108].

4.3. Chemioterapia

Chemioterapia to ogólnoustrojowe leczenie, które opiera się na stosowaniu leków cytostatycznych w celu zniszczenia komórek nowotworowych w całym ciele. Leki mogą być podawane doustnie lub za pomocą wlewu dożylnego, a czas trwania leczenia wynosi zazwyczaj kilka miesięcy. Chemioterapia pooperacyjna, zwana adjuwantową, jest stosowana po leczeniu chirurgicznym, aby zniszczyć mikroogniska raka, które nie są widoczne w badaniach diagnostycznych. Chemioterapia przedoperacyjna, zwana neoadjuwantową jest stosowana przed leczeniem chirurgicznym, aby zmniejszyć rozmiar guza. Chemioterapia jest również stosowana u pacjentek z zaawansowanym rakiem piersi, dla których leczenie chirurgiczne nie jest możliwe. W leczeniu raka piersi stosuje się różne leki cytostatyczne w różnych schematach podawania,

a chemioterapia jest podawana w cyklach trwających od 21 do 28 dni. Ilość cykli jest zależna od schematu i może wynosić od 4 do 6 ^[19].

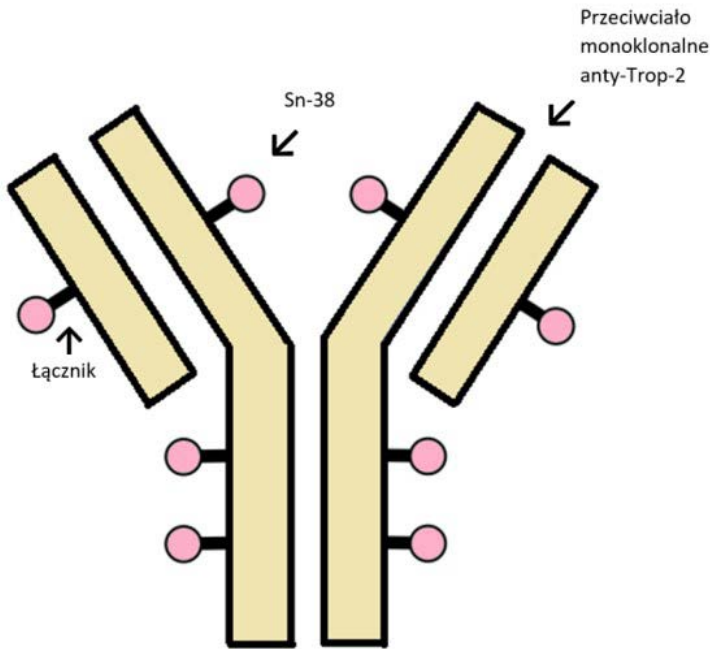
4.4. Hormonoterapia

Hormonoterapia jest leczeniem ogólnym stosowanym w przypadku raka piersi, którego rozwój jest pobudzany przez estrogeny. Głównym celem tego rodzaju leczenia jest eliminacja źródeł produkcji estrogenów lub zmniejszenie ich oddziaływania na guz. Hormonoterapia jest często stosowana przed lub po operacji oraz w przypadku zaawansowanej choroby. Metoda ta ma niską toksyczność, co umożliwia jej stosowanie u starszych pacjentek, i może być łączona z napromienianiem. Podstawowym kryterium do zastosowania hormonoterapii jest obecność receptorów steroidowych w tkance guza. Hormonoterapia pooperacyjna jest stosowana po operacji w celu zahamowania wzrostu mikroognisk raka, które nie są widoczne w badaniach diagnostycznych. Stosowanie hormonoterapii po operacji zmniejsza liczbę nawrotów odległych i wydłuża czas przeżycia. Zaleca się stosowanie hormonoterapii adiuwantowej przez 5 lat. Hormonoterapia przedoperacyjna jest stosowana przed operacją w celu zmniejszenia rozmiaru guza. Hormonoterapia w zaawansowanym raku piersi jest stosowana u pacjentek, u których nie jest możliwe przeprowadzenie leczenia chirurgicznego. W tej sytuacji klinicznej hormonoterapia jest stosowana aż do progresji choroby. Hormonoterapia może hamować wzrost komórek nowotworowych przez hamowanie receptorów steroidowych dla estrogenów i progestagenu, zahamowanie hormonów steroidowych płciowych w jajnikach lub zahamowanie przekształcania hormonów nadnerczy w estrogeny. Leki stosowane w hormonoterapii obejmują tamoksyfen, anastrozol, letrozol, goserelin, leuprorelin, fulwestrant i octan megestrolu ^[19].

4.5. Sacytuzumab gowitekan w leczeniu potrójnie ujemnego raka piersi (ang. triple negative breast cancer TNBC)

TNBC stanowi około 10–20% wszystkich zachorowań na raka piersi i charakteryzuje się niekorzystnym przebiegiem klinicznym oraz złym rokowaniem ^[109]. Jest to podtyp raka piersi, który nie wykazuje receptorów steroidowych- ER i PgR oraz brak nadekspresji HER-2. Niestety, wyniki leczenia pacjentów nie uległy poprawie od wielu lat ^[110, 111]. Mediana czasu przeżycia (ang. overall survival OS) tej grupy chorych na przerzutowego TNBC to 16–18 miesięcy ^[112].

Nowoczesne metody leczenia takie jak immunoterapia i inhibitory polimerazy poli-ADP rybozy nie są dostępne dla wszystkich. Leczeniem jest chemioterapia, która nie przynosi zadowalających efektów. Z racji tego trwają intensywne badania nad stosowaniem koniugatów – takich jak sacytuzumab-gowitekanu (SG). Lek ten zawiera przeciwciało monoklonalne sacytuzumab łączące się z trofoblastycznym antygenem powierzchniowym typu 2 (ang. trophoblast-cellsurfaceantigen 2, Trop-2,) na powierzchni komórek nowotworowych, łądunek SN-38 (gowitekan) oraz łącznik ^[113] (Rycina 6).



Rycina 6. Budowa sacytuzumabugowitekanu ^[111]

Działanie SG polega na połączeniu Trop-2, które są obecne na komórkach nowotworowych z przeciwciałem monoklonalnym anti-Trop-2. Dochodzi do przemieszczenia SN-38 do jądra komórkowego i spowalnianie topoiomerazy I, uszkadzając przy tym DNA. Zadaniem łącznika jest powolne uwalnianie SN-38. Wolny SN-38 może zniszczyć komórki bez ekspresji Trop-2 ^[114]. Wysoka ekspresja Trop-2 zwiększa proliferację i migrację komórek, co prowadzi do tworzenia przerzutów ^[115]. U ponad 85% chorych na TNBC wykrywa się ekspresję Trop-2, a cięższy przebieg choroby występuje u pacjentów z nasiloną ekspresją Trop-2 ^[114, 116-118].

Powyższe doniesienia spowodowały chęć wykorzystania Trop-2 w terapii nowotworowej. Prowadzone badania podzielono na kilka faz. W I fazie badań wyrażono rekomendowaną dawkę SG, która sięga 10 mg/kg masy ciała. W kolejnym kroku stworzono badanie koszykowe I/II fazy IMMU-132-01, w którym wzięli udział chorzy nie tylko na TNBC, ale też na inne nowotwory. Pacjenci w trakcie 21 dniowych cykli otrzymywali dożylnie rekomendowaną dawkę SG 1. i 8. dnia cyklu ^[117]. Po przeglądzie 69 chorych na TNBC procent obiektywnych odpowiedzi (ang. objective response rate ORR) równał się 30%, a procent korzyści klinicznych (ang. clinical benefit rate CBR) wyniósł 46%. Wartość środkowa przeżycia niezależnego od progresji (ang. progression-free survival PFS) wyniosła 6,0 miesięcy, a mediana OS 16,6 miesięcy ^[119]. Podczas końcowej analizy badania II fazy pokazano wyniki badań 108 chorych poddanych leczeniu SG. U większości poddanych badaniu stosowano wcześniej taksoidy (98%) i antracykliny (86%), a 17% poddano uprzednio immunoterapii. Po 10 miesiącach obserwacji ORR wyniósł 33%, CBR - 45%, PFS - 5,5 miesięcy, natomiast mediana OS 13,0 miesięcy. III fazą badania była faza ASCENT. Temu otwartemu badaniu z randomizacją poddano 529 chorych na TNBC (przerzutowego lub nieoperacyjnego miejscowo zaawansowanego). U chorych uprzednio były praktykowane minimum 2 linie leczenia systemowego. W badaniu wzięło udział 61 pacjentów, którzy mieli stabilne przerzuty do mózgu. W ramach badania porównano SG z chemioterapią jednolekową (kapecytabiną doustnie w dawce 2000–2500 mg/m² dziennie w dniach 1.–14. co 3 tygodnie) lub erybuliną dożylnie w dawce 1,23–1,4 mg/m² w dniu 1. i 8. cyklu co 21 dni lub gemcytabiną dożylnie w dawce 800–1000 mg/m² dnia 1., 8. i 15. cyklu co 28 dni lub winorelbina dożylnie w dawce 25 mg/m² co tydzień) wybraną przez badacza. Dawkowanie SG było standardowe. SG stosowano u pacjentów do wystąpienia progresji lub niedopuszczalnej toksyczności. Mediana PFS dla populacji bez przerzutów do mózgu (468 chorych, 235 w grupie eksperymentalnej i 233 w grupie kontrolnej) była głównym punktem końcowym, a OS, PFS i OS dla całej populacji, ORR, bezpieczeństwo terapii i jakość życia były punktami wtórnymi. Stan chorych był dobry. Pacjenci byli wcześniej leczeni taksoidami (100%), antracyklinami (82%), karboplatiną (66%), immunoterapią (27%) i inhibitorami PARP (7%). Mediana obserwacji wynosiła 17,7 miesiąca, podczas której był zauważalny postęp w leczeniu w grupie z SG. Mediana PFS wynosiła 5,6 miesiąca dla grupy z SG i 1,7 miesiąca dla grupy kontrolnej. Korzyść w PFS obserwowano we wszystkich wcześniej określonych podgrupach. Mediana OS wynosiła 12,1 miesiąca dla grupy z SG i 6,7 miesiąca dla grupy

leczonej chemioterapią. Analizy podgrup dotyczące OS były korzystniejsze dla SG. ORR wynosił 35% w grupie eksperymentalnej w porównaniu z 5% w grupie kontrolnej, a CBR był większy w grupie z SG (45%) niż w grupie kontrolnej (9%). Grupa z przerzutami do mózgu poddana analizie była zbyt mała, aby wyniki badań były wiarygodne. Wyniki badań zostały podsumowane w Tabeli 3. ^[111].

Tabela 3. Podsumowanie wyników badań z SG u chorych na raka piersi ^[111]

Wskazanie	Badanie	Schemat leczenia	Liczba chorych	Odssetek obiektywnych odpowiedzi (ORR)	Odssetek korzyści klinicznej (CBR)	Mediana czasu wolnego od progresji (miesiące, PFS)	Mediana czasu przeżycia (miesiące)
Potrójnie ujemny rak piersi	IMMU-132-01	SG	108	33% (3% całkowita odpowiedź i 30% częściowa odpowiedź)	45%	5,5	13
	ASCENT (IMMU-132-05)	SG vs. chemioterapia	235 vs. 233	35% (3% cał. odp. 30% część. odp.) vs 5% (3% cał. odp. 30% część. odp.)	45% vs. 9%	5,6 vs. 1,7; ryzyko względne= 0,41	5,6 vs. 1,7; ryzyko względne= 0,41
ER-dodatni, HER2-ujemny	IMMU-132-01	SG	54	32%	44%	5,5	12

W badaniach terapii celowanych ważne jest znalezienie biomarkera odpowiedzi. Badanie ASCENT wykazało, że ekspresja Trop-2 jest najbardziej obiecującym biomarkerem. U 290 pacjentów w badaniu określono ekspresję Trop-2 i podzielono na trzy grupy. Najwyższa ekspresja miała najlepsze wyniki PFS i OS w ramieniu z SG. Mutacje BRCA1/2 nie miały wpływu na wyniki leczenia. Terapia SG była znacznie skuteczniejsza niż standardowa chemioterapia ^[120].

Powyższe rozważanie stanowi dowód na potrzebę rozwoju dalszych badań nad czynnikami predykcyjnymi odpowiedzi na SG. Na dziś bez względu na stan ekspresji Trop-2 chorych poddaje się działaniu SG. Możliwe będzie zwięźenie tej grupy osób w przyszłości.

5. Rehabilitacja

Leczenie raka piersi obejmuje także rehabilitację, której zakres i intensywność uzależnione są od postępu choroby i zastosowanego leczenia.

Rehabilitacja fizyczna rozpoczyna się już od pierwszych dni po zabiegu chirurgicznym, a intensywność ćwiczeń stopniowo wzrasta z czasem. Aby zachować dobrą kondycję fizyczną i psychiczną, kobiety powinny kontynuować zalecone ćwiczenia przez całe życie. Pacjentki z rakiem piersi są zalecane do poddania się rehabilitacji psychofizycznej podczas i po leczeniu. Celem rehabilitacji psychofizycznej jest zmniejszenie skutków leczenia w sferze fizycznej i psychicznej oraz zapobieganie niedostosowaniom społecznym, zawodowym i psychologicznym spowodowanym chorobą lub leczeniem [19].

Wiele kobiet leczonych z powodu raka piersi doświadcza przewlekłego powikłania - obrzęku limfatycznego ramienia. Kobiety, które przeszły chirurgiczną resekcję węzłów chłonnych pachowych lub radioterapię, zazwyczaj unikały wykonywania ćwiczeń kończyn górnych. Jednakże, według ostatnich badań, wykonanie ćwiczeń górnych partii ciała (trening aerobowy i/lub oporowy) nie prowadzi do wystąpienia lub pogorszenia obrzęku limfatycznego u kobiet, które przeżyły raka piersi [121-124]. W ostatnim czasie ćwiczenia oporowe stały się popularne wśród kobiet z rakiem piersi, ponieważ badania wykazały, że ten rodzaj treningu jest bezpieczny i przynosi korzyści dla ciała i zdrowia psychicznego (mniejsze prawdopodobieństwo wystąpienia depresji, lęku i poczucie większej pewności siebie). Co więcej, ćwiczenia oporowe mogą znacznie zmniejszyć ryzyko wystąpienia dwóch głównych skutków ubocznych terapii przeciwnowotworowej: utraty masy mięśniowej i przewlekłego zmęczenia [125-128].

6. Podsumowanie

Nowotwór piersi jest najczęstszym nowotworem, który dotyka kobiety w różnym wieku i sieje niemałe spustoszenie w ich psychice. Dzięki rozwojowi diagnostyki i leczenia oraz ciągłym, skrupulatnym badaniom walka z rakiem piersi staje się coraz skuteczniejsza i daje nadzieję na przyszłość. Innowacyjne sposoby diagnostyki i leczenie wpływają na szybsze wykrycie nowotworu i bardziej efektywne leczenie, które nie okalecza fizycznie pacjentki i pozwala na zachowanie własnej piersi, co wiąże się z dużym komfortem psychicznym dla kobiet.

Referencje

- [1] Giunti G, Giunta DH, Guisado-Fernandez E, Bender JL, Fernandez-Luque L. A biopsy of Breast Cancer mobile applications: state of the practice review. *International Journal of Medical Informatics: Int J Med Inform.* 2018;110:1-9.doi:10.1016/j.ijmedinf.2017.10.022
- [2] World Health Organisation. Breast Cancer. <https://www.who.int/news-room/fact-sheets/detail/breast-cancer>. Opublikowano: 26.03.2021. Dostęp: 16.01.2023.
- [3] Benson JR, Jatoi I, Keisch M, Esteva FJ, Makris A, Jordan VC. Early breast cancer. *Lancet.* 2009;373(9673):1463-1479.doi:10.1016/S0140-6736(09)60316-0
- [4] Rangayyan RM, Ayres FJ, J.E. Desautels L. A review of computer-aided diagnosis of breast cancer: Toward the detection of subtle signs, *Journal of the Franklin Institute: J Franklin Inst.* 2007;344:312-348.doi.org/10.1016/j.jfranklin.2006.09.003
- [5] Bartoszewska J, Brzuszkiewicz K, Bulanda R, Górski M, Hodorowicz- Zaniewska D, Michałowska- Kaczmarczyk A, Potocki P, Schwarz J, Streb J, Szpor J, Wadowska- Jaszczyńska K. Pierwsi do piersi, czyli jak wyprzedzić raka. Kraków, Polska: Uniwersyteckie Centrum Leczenia Chorób Piersi. Szpital Uniwersytecki w Krakowie. 2021;(1-14):7-126.
- [6] Kamińska M, Ciszewski T, Łopacka-Szatan K, Miotła P, Starosławska E. Breast cancer risk factors. *Przegląd Menopauzalny: Prz Menopauzalny.* 2015;14(3):196-202.doi: 10.5114/pm.2015.54346
- [7] Momenimovahed Z, Salehiniya. Epidemiological characteristics of and risk factors for breast cancer in the world. *Breast Cancer (Dove Med Press).* 2019;11:151–164.doi: 10.2147/BCTT.S176070
- [8] Potter AM, Bentz B, Crue L, Leiby S, Bashi S, Maguire K, Meyers J, Mieczkowski K. Men’s Lived Experiences of Breast Cancer and Changes in Occupation. *Occupational Therapy International: Occup Ther Int.* 2023;2023:9641922.doi:10.1155/2023/9641922
- [9] Sun YS, Zhao Z, Yang ZN, et al. Risk Factors and Preventions of Breast Cancer. *International Journal of Biological Sciences: Int J Biol Sci.* 2017;13(11):1387-1397.doi:10.7150/ijbs.21635

- [10] Mavaddat N, Antoniou AC, Easton DF, Garcia-Closas M. Genetic susceptibility to breast cancer. *Molecular Oncology: Mol Oncol*. 2010;4:174-191.doi:10.1016/j.molonc.2010.04.011
- [11] Józwik, M, Posmyk R, Semczuk, A, Gogiel-Shields, M, Kuś-Słowińska M, Garbowicz M, Klukowski M, Wojciechowicz J. Breast cancer in an 18-year-old female: A fatal case report and literature review. *Cancer Biology & Therapy: Cancer Biol. Ther.* 2018;19:543-548. doi.org/10.1080/15384047.2017.1416931
- [12] Zwrotnik Raka. Testy i badania genetyczne stosowane w raku piersi <https://www.zwrotnikraka.pl/testy-genetyczne-rak-piersi-mamma-print>. Opublikowano: 13.10.2017. Dostęp: 25.02.2023.
- [13] Paluch-Shimon S, Cardoso F, Partridge AH, et al. ESO-ESMO fifth international consensus guidelines for breast cancer in young women (BCY5). *Annals of Oncology: Ann Oncol*. 2022;33(11):1097-1118.doi:10.1016/j.annonc.2022.07.007
- [14] Biuletyn Inforacji Publicznej, Rekomendacja nr 60/2022 z dnia 21 czerwca 2022 r. Prezesa Agencji Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji w sprawie zasadności zakwalifikowania świadczenia opieki zdrowotnej „Opieka nad rodzinami wysokiego, dziedzicznie uwarunkowanegoryzyka zachorowania na raka piersi lub raka jajnika” jako świadczenia gwarantowanego z zakresu ambulatoryjnej opieki specjalistycznej
- [15] Pijpe A, Andrieu N, Easton DF, et al. Exposure to diagnostic radiation and risk of breast cancer among carriers of BRCA1/2 mutations: retrospective cohort study (GENE-RAD-RISK). *The BMJ: BMJ*. 2012;345:5660.doi:10.1136/bmj.e5660
- [16] Li X, You R, Wang X, et al. Effectiveness of Prophylactic Surgeries in BRCA1 or BRCA2 Mutation Carriers: A Meta-analysis and Systematic Review. *Clinical Cancer Research: Clin Cancer Res*. 2016;22(15):3971-3981.doi:10.1158/1078-0432.CCR-15-1465
- [17] Hartmann LC, Schaid DJ, Woods JE, et al. Efficacy of bilateral prophylactic mastectomy in women with a family history of breast cancer. *The New England Journal of Medicine: N Engl J Med*. 1999;340(2):77-84.doi:10.1056/NEJM199901143400201

- [18] Carbine NE, Lostumbo L, Wallace J, Ko H. Risk-reducing mastectomy for the prevention of primary breast cancer. *The Cochrane Database of Systematic Reviews: Cochrane Database Syst Rev.* 2018;4(4):CD002748.doi:10.1002/14651858.CD002748.pub4
- [19] Krajowy Rejestr Nowotworów
- [20] Jakub JW, Peled AW, Gray RJ, et al. Oncologic Safety of Prophylactic Nipple-Sparing Mastectomy in a Population With BRCA Mutations: A Multi-institutional Study. *JAMA Surgery: JAMA Surg.* 2018;153(2):123-129.doi:10.1001/jamasurg.2017.3422
- [21] Metcalfe K, Eisen A, Senter L, et al. International trends in the uptake of cancer risk reduction strategies in women with a BRCA1 or BRCA2 mutation. *British Journal of Cancer: Br J Cancer.* 2019;121(1):15-21. doi:10.1038/s41416-019-0446-1
- [22] Boissier S, Ferreras M, Peyruchaud O, et al. Bisphosphonates inhibit breast and prostate carcinoma cell invasion, an early event in the formation of bone metastases. *Cancer Research: Cancer Res.* 2000;60(11):2949-2954. Dostęp: 28.02.2023.
- [23] Chlebowski RT, Chen Z, Cauley JA, et al. Oral bisphosphonate use and breast cancer incidence in postmenopausal women. *Journal of Clinical Oncology: J Clin Oncol.* 2010;28(22):3582-3590. doi:10.1200/JCO.2010.28.2095
- [24] Daubiné F, Le Gall C, Gasser J, Green J, Clézardin P. Antitumor effects of clinical dosing regimens of bisphosphonates in experimental breast cancer bone metastasis. *Journal of the National Cancer Institute: J Natl Cancer Inst.* 2007;99(4):322-330.doi:10.1093/jnci/djk054
- [25] van der Pluijm G, Vloedgraven H, van Beek E, van der Wee-Pals L, Löwik C, Papapoulos S. Bisphosphonates inhibit the adhesion of breast cancer cells to bone matrices in vitro. *Journal of Clinical Investigation: J Clin Invest.* 1996;98(3):698-705.doi:10.1172/JCI118841
- [26] Early Breast Cancer Trialists' Collaborative Group (EBCTCG). Adjuvant bisphosphonate treatment in early breast cancer: meta-analyses of individual patient data from randomised trials [published correction appears in *Lancet.* 2016;387(10013):30]

- [published correction appears in *Lancet*. 2017;389(10088):2472].
The *Lancet*: *Lancet*. 2015;386(10001):1353-1361.doi:10.1016/S0140-6736(15)60908-4
- [27] Dhesy-Thind S, Fletcher GG, Blanchette PS, et al. Use of Adjuvant Bisphosphonates and Other Bone-Modifying Agents in Breast Cancer: A Cancer Care Ontario and American Society of Clinical Oncology Clinical Practice Guideline. *Journal of Clinical Oncology: J Clin Oncol*. 2017;35(18):2062-2081.doi:10.1200/JCO.2016.70.7257
- [28] Gnant M, Harbeck N, Thomssen C. St. Gallen/Vienna 2017: A Brief Summary of the Consensus Discussion about Escalation and De-Escalation of Primary Breast Cancer Treatment. *Breast Care (Basel)*. 2017;12(2):102-107.doi:10.1159/000475698
- [29] Chlebowski RT, Chen Z, Cauley JA, et al. Oral bisphosphonate use and breast cancer incidence in postmenopausal women. *Journal of Clinical Oncology: J Clin Oncol*. 2010;28(22):3582-3590. doi:10.1200/JCO.2010.28.2095
- [30] Vestergaard P, Fischer L, Mele M, Mosekilde L, Christiansen P. Use of bisphosphonates and risk of breast cancer. *Calcified Tissue International: Calcif Tissue Int*. 2011;88(4):255-262.doi:10.1007/s00223-011-9463-7
- [31] Narodowa Biblioteka Medyczna Stanów Zjednoczonych. *ClinicalTrials.gov*. <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT02781805> (2016). Dostęp: 16.01.2023.
- [32] Narodowa Biblioteka Medyczna Stanów Zjednoczonych. *ClinicalTrials.gov*. <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT03323658> (2017). Dostęp: 16.01.2023.
- [33] Rejestr badań klinicznych UE. *ClinicalTrialsRegister.eu*. <https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=2009-010260-41> (2009). Dostęp: 16.01.2023.
- [34] Moon RC, Thompson HJ, Becci PJ, et al. N-(4-Hydroxyphenyl) retinamide, a new retinoid for prevention of breast cancer in the rat. *Cancer Research: Cancer Res*. 1979;39(4):1339-1346. Dostęp: 28.02.2023.

- [35] Shiyanbola OO, Arao RF, Miglioretti DL, Sprague BL, Hampton JM, Stout NK, Kerlikowske K, Braithwaite D, Buist DSM, Egan KM, Newcomb PA, Trentham-Dietz A. Emerging Trends in Family History of Breast Cancer and Associated Risk. *Cancer Epidemiology, Biomarkers & Prevention: Cancer Epidemiol Biomarkers Prev.* (2017);26(12):1753–1760.[doi:org/10.1158/1055-9965.EPI-17-0531](https://doi.org/10.1158/1055-9965.EPI-17-0531)
- [36] Jassem J, Krzakowski M, Bobek-Billewicz B, et al. Breast cancer. *Oncology in Clinical Practice: Oncol Clin Pract.* 2020;16(5):207-260.[doi:10.5603/OCP.2020.0038](https://doi.org/10.5603/OCP.2020.0038)
- [37] Milne RL, Antoniou AC. Modifiers of breast and ovarian cancer risks for BRCA1 and BRCA2 mutation carriers. *Endocrine-Related Cancer: Endocr Relat Cancer.* 2016;23(10):T69-T84.[doi:10.1530/ERC-16-0277](https://doi.org/10.1530/ERC-16-0277)
- [38] Freer PE. Mammographic breast density: impact on breast cancer risk and implications for screening. *Radiographics.* 2015;35(2):302-315.[doi:10.1148/rg.352140106](https://doi.org/10.1148/rg.352140106)
- [39] Mann RM, Athanasiou A, Baltzer PAT et al. Breast cancer screening in women with extremely dense breasts recommendations of the European Society of Breast Imaging (EUSOBI). *European Radiology: Eur Radiol.* 2022;32: 4036–4045. [doi:org/10.1007/s00330-022-08617-6](https://doi.org/10.1007/s00330-022-08617-6)
- [40] Struciński P, Ludwicki JK, Góralczyk K, Czaja K. Wybrane aspekty działania ksenoestrogenów z grupy persystentnych poprzez chloroorganiczne. *Roczniki Państwowego Zakładu Higieny: Rocz Panstw Zakl Hig.* 2000;51:211-228. Dostęp:28.02.2023.
- [41] Maciążek-Jurczyk M, Maliszewska M, Szkudlarek-Haśnik A. Chemoprewencja w raku piersi. *Gospodarstwo rolne. Przegląd Nauk.* 2010;10:34–40.
- [42] Polska Unia Onkologii. Rak piersi.<http://www.puo.pl/badania-profilaktyczne/rak-piersi>. Dostęp: 25.02.2023.
- [43] Profilaktyka Raka. Profilaktyka Raka piersi. <https://profilaktykaraka.pib-nio.pl/profilaktyka-raka-piersi>. Dostęp: 25.02.2023.

- [44] Singh V, Saunders C, Wylie L, Bourke A. New diagnostic techniques for breast cancer detection. *Future Oncology: Future Oncol.* 2008;4(4):501-513.doi:10.2217/14796694.4.4.501
- [45] Sardanelli F, Fallenberg EM, Clauser P, Trimboli RM, Camps-Herrero J, Helbich TH, Forrai G for the European Society of Breast Imaging (EUSOBI), with language review by Europa Donna–The European- Breast Cancer Coalition. *Mammography: an update of the EUSOBI recommendations on information for women. Insights into Imaging: Insights Imaging.* 2017;8(11-18).doi: 10.1007/s13244-016-0531-4
- [46] Sardanelli F, Aase HS, Álvarez M. et al. Position paper on screening for breast cancer by the European Society of Breast Imaging (EUSOBI) and 30 national breast radiology bodies from Austria, Belgium, Bosnia and Herzegovina, Bulgaria, Croatia, Czech Republic, Denmark, Estonia, Finland, France, Germany, Greece, Hungary, Iceland, Ireland, Italy, Israel, Lithuania, Moldova, The Netherlands, Norway, Poland, Portugal, Romania, Serbia, Slovakia, Spain, Sweden, Switzerland and Turkey. *European Radiology: Eur Radiol.* 2017;27:2737-2743.doi:10.1007/s00330-016-4612-z
- [47] Chen HL, Zhou JQ, Chen Q, Deng YC. Comparison of the sensitivity of mammography, ultrasound, magnetic resonance imaging and combinations of these imaging modalities for the detection of small (≤ 2 cm) breast cancer. *Medicine (Baltimore).* 2021;100(26):26531. doi:10.1097/MD.00000000000026531
- [48] Zeeshan M, Salam B, Khalid QSB, Alam S, Sayani R. Diagnostic Accuracy of Digital Mammography in the Detection of Breast Cancer. *The Cureus Journal of Medical Science: Cureus.* 2018;10(4):2448. doi: 10.7759/cureus.2448
- [49] Więckowska B, Maciejczyk A. *Innowacyjna onkologia. POTRZEBY. MOŻLIWOŚCI. SYSTEM.* Warszawa, Polska: PZWL Wydawnictwo Lekarskie. 2020; (4-5)112- 113, 117.
- [50] Zwrotnik Raka. Rak piersi- wczesne objawy nowotworu. <https://www.zwrotnikraka.pl/objawy-raka-piersi-sutka>. Opublikowano: 08.12.2020. Dostęp: 20.02.2023.

- [51] Lee CH, Phillips J, Sung JS, Lewin JM, Newell MS. CONTRAST ENHANCED MAMMOGRAPHY (CEM) (A supplement to ACR BI-RADS® Mammography 2013)2022. American College of Radiology: ARC.https://www.acr.org/-/media/ACR/Files/RADS/BI-RADS/BIRADS_CEM_2022.pdf. Dostęp: 28.02.2023.
- [52] James J. Contrast-enhanced spectral mammography (CESM)-guided breast biopsy as an alternative to MRI-guided biopsy. *The British Journal of Radiology: Br J Radiol.* 2022;95(1132):20211287. doi:10.1259/bjr.20211287
- [53] Bobek-Billewicz B, Jurkowski MK. The role of magnetic resonance imaging in the diagnosis of breast cancer. *NOWOTWORY. Journal of Clinical Oncology: J Oncol.* 2017;67:185-192
- [54] Jochelson MS, Dershaw DD, Sung JS, et al. Bilateral contrast-enhanced dual-energy digital mammography: feasibility and comparison with conventional digital mammography and MR imaging in women with known breast carcinoma. *Radiology.* 2013;266(3):743-751. doi:10.1148/radiol.12121084
- [55] Lu Z, Hao C, Pan Y, Mao N, Wang X, Yin X. Contrast-Enhanced Spectral Mammography Versus Ultrasonography: Diagnostic Performance in Symptomatic Patients with Dense Breasts. *Korean Journal of Radiology: Korean J Radiol.* 2020;21(4):442-449. doi:10.3348/kjr.2019.0393
- [56] Santos Aragon LN, Soto-Trujillo D. Effectiveness of Tomosynthesis Versus Digital Mammography in the Diagnosis of Suspicious Lesions for Breast Cancer in an Asymptomatic Population. *Cureus.* 2021;13(3):13838. doi:10.7759/cureus.13838
- [57] Azzam H, Kamal RM, Hanafy MM et al. Comparative study between contrast-enhanced mammography, tomosynthesis, and breast ultrasound as complementary techniques to mammography in dense breast parenchyma. *Egyptian Journal of Radiology and Nuclear Medicine: Egypt J Radiol Nucl Med.* 2020; 51(148).doi.org/10.1186/s43055-020-00268-1
- [58] Yoon JH, Kim EK. Deep Learning-Based Artificial Intelligence for Mammography. *Korean J Radiol.* 2021;22(8):1225-1239. doi:10.3348/kjr.2020.1210

- [59] Watanabe AT, Lim V, Vu HX, et al. Improved Cancer Detection Using Artificial Intelligence: a Retrospective Evaluation of Missed Cancers on Mammography. *J Digit Imaging*. 2019;32(4):625-637. doi:10.1007/s10278-019-00192-5
- [60] Niewęglowski K, Wilczek N, Madoń B, Palmi J, Wasyluk M. Zastosowania sztucznej inteligencji (AI) w medycynie. *Medycyna Ogólna i Nauki o Zdrowiu: Med Og Nauk Zdr*.2021.doi: 10.26444/monz/142085
- [61] Pujara AC, Kim E, Axelrod D, Melsaether AN. PET/MRI in Breast Cancer. *Journal of Magnetic Resonance Imaging: J Magn Reson Imaging*. 2019;49(2):328-342.doi:10.1002/jmri.26298
- [62] Mann RM, Kuhl CK, Moy L. Contrast-enhanced MRI for breast cancer screening. *Journal of Magnetic Resonance Imaging: J Magn Reson Imaging*. 2019;50:377-390.doi:org/10.1002/jmri.26654
- [63] Su X, Wang S. Is Magnetic Resonance Imaging (MRI) still a Gold Standard to Detect Breast Cancer: A Meta-analysis. *Current Medical Imaging*. 2023 Feb.doi: 10.2174/1573405619666230206162504
- [64] Baltzer P, Mann RM., Iima M et al. Diffusion-weighted imaging of the breast- a consensus and mission statement from the EU-SOBI International Breast Diffusion-Weighted Imaging working group. *European Radiology: Eur Radiol*. 2020;30:1436-1450. doi:org/10.1007/s00330-019-06510-3
- [65] Clauser P, Krug B, Bickel H, et al. Diffusion-weighted Imaging Allows for Downgrading MR BI-RADS 4 Lesions in Contrast-enhanced MRI of the Breast to Avoid Unnecessary Biopsy. *Clin Cancer Res*. 2021;27(7):1941-1948. doi:10.1158/1078-0432.CCR-20-3037
- [66] Flanagan FL, Dehdashti F, Siegel BA. PET in breast cancer. *Seminars in Nuclear Medicine: Semin Nucl Med*. 1998;28:290-302. doi:10.1016/s0001-2998(98)80034-2
- [67] Song BI., Kim HW, Won KS. Predictive Value of 18F-FDG PET/CT for Axillary Lymph Node Metastasis in Invasive Ductal Breast Cancer. *Annals of Surgical Oncology: Ann Surg Oncol*. 2017; 24:2174–2181.doi.org/10.1245/s10434-017-5860-0

- [68] Yoo HJ, Lee JS, Lee JM. Integrated whole body MR/PET: where are we?. *Korean Journal of Radiology: Korean J Radiol.* 2015;16(1):32-49.doi:10.3348/kjr.2015.16.1.32
- [69] Botsikas D, Kalovidouri A, Becker M, et al. Clinical utility of 18F-FDG-PET/MR for preoperative breast cancer staging. *European Radiology: Eur Radiol.* 2016;26(7):2297-2307.doi:10.1007/s00330-015-4054-z
- [70] Ming Y, Wu N, Qian T, et al. Progress and Future Trends in PET/CT and PET/MRI Molecular Imaging Approaches for Breast Cancer. *Frontiers in Oncology: Front Oncol.* 2020;10:1301. doi:10.3389/fonc.2020.01301]
- [71] Garcia-Velloso MJ, Ribelles MJ, Rodriguez M, et al. MRI fused with prone FDG PET/CT improves the primary tumour staging of patients with breast cancer. *European Radiology: Eur Radiol.* 2017;27(8):3190-3198. doi:10.1007/s00330-016-4685-8
- [72] Granzier RW, Verbakel NMH, Ibrahim A, et al. MRI-based radiomics in breast cancer: feature robustness with respect to inter-observer segmentation variability. *Scientific Reports: Sci Rep.* 2020;10:14163.doi:org/10.1038/s41598-020-70940-z
- [73] Tagliafico AS, Piana M, Schenone D, Lai R, Massone AM, Houssami N. Overview of radiomics in breast cancer diagnosis and prognosis. *Breast.* 2020;49:74-80. doi:10.1016/j.breast.2019.10.018
- [74] Pesapane F, Rotili A, Botta F, et al. Radiomics of MRI for the Prediction of the Pathological Response to Neoadjuvant Chemotherapy in Breast Cancer Patients: A Single Referral Centre Analysis. *Cancers (Basel).* 2021;13(17):4271.doi:10.3390/cancers13174271
- [75] Marino MA, Pinker K, Leithner D, et al. Contrast-Enhanced Mammography and Radiomics Analysis for Noninvasive Breast Cancer Characterization: Initial Results. *Molecular Imaging and Biology: Mol Imaging Biol.* 2020;22(3):780-787.doi:10.1007/s11307-019-01423-5
- [76] Jabeen K, Khan MA, Alhaisoni M, et al. Breast Cancer Classification from Ultrasound Images Using Probability-Based Optimal Deep Learning Feature Fusion. *Sensors (Basel).* 2022;22(3):807. doi:10.3390/s22030807

- [77] Gordon PB. Ultrasound for breast cancer screening and staging. *Radiologic Clinics of North America: Radiol Clin North Am.* 2002;40(3):431-441.doi:10.1016/s0033-8389(01)00014-8
- [78] Boca Bene I, Ducea SM, Ciurea AI. Contrast-Enhanced Ultrasonography in the Diagnosis and Treatment Modulation of Breast Cancer. *Journal of Personalized Medicine: J Pers Med.* 2021;11(2):81. doi:10.3390/jpm11020081
- [79] Tang L, Chen Y, Du Z, et al. A multicenter study of a contrast-enhanced ultrasound diagnostic classification of breast lesions. *Cancer Management and Research: Cancer Manag Res.* 2019;11:2163-2170.doi:10.2147/CMAR.S194868
- [80] Boca Bene I, Ciurea AI, Ciortea CA, Ducea SM. Pros and Cons for Automated Breast Ultrasound (ABUS): A Narrative Review. *Journal of Personalized Medicine: J Pers Med.* 2021;11(8):703.doi:10.3390/jpm11080703
- [81] Rella R, Belli P, Giuliani M, et al. Automated Breast Ultrasonography (ABUS) in the Screening and Diagnostic Setting: Indications and Practical Use. *Academic Radiology: Acad Radiol.* 2018;25(11):1457-1470.doi:10.1016/j.acra.2018.02.014
- [82] Lin X, Jia M, Zhou X, et al. The diagnostic performance of automated versus handheld breast ultrasound and mammography in symptomatic outpatient women: a multicenter, cross-sectional study in China. *European Radiology: Eur Radiol.* 2021;31(2):947-957. doi:10.1007/s00330-020-07197-7
- [83] Eberl MM, Fox CH, Edge SB, Carter CA, Mahoney MC. BI-RADS classification for management of abnormal mammograms. *The Journal of the American Board of Family Medicine: J Am Board Fam Med.* 2006;19(2):161-164.doi:10.3122/jabfm.19.2.161
- [84] Webster LR, Bilous AM, Willis L, et al. Histopathologic indicators of breast cancer biology: insights from population mammographic screening. *British Journal of Cancer: Br J Cancer.* 2005;92(8):1366-1371.doi:10.1038/sj.bjc.6602501

- [85] Yari Y, Nguyen TV and Nguyen HT. Deep Learning Applied for Histological Diagnosis of Breast Cancer. Institute of Electrical and Electronics Engineer: IEEE. 2020;8:162432-162448.doi: 10.1109/ACCESS.2020.3021557
- [86] Ramljak V, Šarčević B, Velemir Vrdoljak D, Bobuš Kelčec I, Agai M, Trutin Ostović K. Fine Needle Aspiration Cytology in Diagnosing Rare Breast Carcinoma – Two Case Reports. Collegium antropologicum: Coll. Antropol. 2010;34(1):201-205.<https://hrcak.srce.hr/51265>. Dostęp: 16.01.2023.
- [87] Amedee RG, N. Dhurandhar NR. Fine-Needle Aspiration Biopsy. The Laryngoscope. 2001;111(9):1551-1557.doi:10.1097/00005537-200109000-00011
- [88] Renshaw AA, Pinnar N. Comparison of Thyroid Fine-Needle Aspiration and Core Needle Biopsy. American Journal of Clinical Pathology: Am J Clin Pathol. 2007;128(3):370-374. doi:10.1309/07TL3V58337TXHMC
- [89] Abe H, Schmidt RA, Sennett CA, Shimauchi A, Newstead GM. US-guided core needle biopsy of axillary lymph nodes in patients with breast cancer: why and how to do it. Radiographics. 2007;27(supl 1):91-S99.doi:10.1148/rg.27si075502
- [90] Pan S, Liu W, Jin K, Liu Y, Zhou Y. Ultrasound-guided vacuum-assisted breast biopsy using Mammotome biopsy system for detection of breast cancer: results from two high volume hospitals. International Journal of Clinical and Experimental Medicine: Int J Clin Exp Med.2014;7(1):239-246.<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC3902263/>. Dostęp: 16.01.2023.
- [91] Maseki H, Jimbo K, Watase C, et al. Clinical significance of tumor cell seeding associated with needle biopsy in patients with breast cancer. Asian Journal of Surgery: Asian J Surg. 2023;1015-9584(23)00081-7.doi:10.1016/j.asjsur.2023.01.026
- [92] Weigelt B, Geyer FC, Reis-Filho JS. Histological types of breast cancer: how special are they? Molecular Oncology: Mol Oncol. 2010;4(3):192-208.doi:10.1016/j.molonc.2010.04.004

- [93] Cristofanilli M, Gonzalez-Angulo A, Sneige N, et al. Invasive lobular carcinoma classic type: response to primary chemotherapy and survival outcomes [published correction appears in *J Clin Oncol*. 2013 Aug 10;31(23):2977. Buccholz, Thomas A [corrected to Buchholz, Thomas A]]. *Journal of Clinical Oncology: J Clin Oncol*. 2005;23(1):41-48.doi:10.1200/JCO.2005.03.111
- [94] Gomes do Nascimento R, Mormino Otoni K. Histological and molecular classification of breast cancer: what do we know? doi: 10.29289/25945394202020200024
- [95] Pal SK, Lau SK, Kruper L, et al. Papillary carcinoma of the breast: an overview. *Breast Cancer Research and Treatment: Breast Cancer Res Treat*. 2010;122(3):637-645.doi:10.1007/s10549-010-0961-5
- [96] Rakha EA, Reis-Filho JS, Baehner F, et al. Breast cancer prognostic classification in the molecular era: the role of histological grade. *Breast Cancer Research: Breast Cancer Res*. 2010;12(4):207. doi:10.1186/bcr2607
- [97] Tabar L. *Rak Piersi*; Warszawa: Medipage; 2010, dostęp: 16.01.23.
- [98] Fisher B, Anderson S, Bryant J, et al. Twenty-year follow-up of a randomized trial comparing total mastectomy, lumpectomy, and lumpectomy plus irradiation for the treatment of invasive breast cancer. *N Engl J Med*. 2002;347(16):1233-1241.doi:10.1056/NEJMoa022152
- [99] Jassem J, Krzakowski M, Bobek-Billewicz B, et al. Breast cancer. *Oncol Clin Pract* 2020; 21-26:16.doi:10.5603/OCP.2020.0038
- [100] Lyman GH, Temin S, Edge SB, et al. Sentinel lymph node biopsy for patients with early-stage breast cancer: American Society of Clinical Oncology clinical practice guideline update. *J Clin Oncol*. 2014;32(13):1365-1383. doi:10.1200/JCO.2013.54.1177
- [101] https://www.onkonet.pl/dp_w_wartowniczy.php. Dostęp: 05.03.2023.
- [102] Biganzoli L, Cardoso F, Beishon M, et al. The requirements of a specialist breast centre. *Breast*. 2020;51:65-84.doi:10.1016/j.breast.2020.02.003

- [103] <https://kliniakolasinski.pl/profilaktyczna-mastektomia/profilaktyczna-mastektomia.html>. Dostęp: 05.03.2023.
- [104] Early Breast Cancer Trialists' Collaborative Group (EBCTCG), Darby S, McGale P, et al. Effect of radiotherapy after breast-conserving surgery on 10-year recurrence and 15-year breast cancer death: meta-analysis of individual patient data for 10,801 women in 17 randomised trials. *Lancet*. 2011;378(9804):1707-1716. doi:10.1016/S0140-6736(11)61629-2
- [105] Bartelink H, Maingon P, Poortmans P, et al. Whole-breast irradiation with or without a boost for patients treated with breast-conserving surgery for early breast cancer: 20-year follow-up of a randomised phase 3 trial [published correction appears in *Lancet Oncol*. 2015 Jan;16(1):e6]. *Lancet Oncol*. 2015;16(1):47-56. doi:10.1016/S1470-2045(14)71156-8
- [106] Vicini FA, Cecchini RS, White JR, et al. Long-term primary results of accelerated partial breast irradiation after breast-conserving surgery for early-stage breast cancer: a randomised, phase 3, equivalence trial. *Lancet*. 2019; 394(10215): 2155–2164, doi: 10.1016/S0140-6736(19)32514-0
- [107] Whelan TJ, Julian JA, Berrang TS, et al. RAPID Trial Investigators. External beam accelerated partial breast irradiation versus whole breast irradiation after breast conserving surgery in women with ductal carcinoma in situ and node-negative breast cancer (RAPID): a randomised controlled trial. *Lancet*. 2019; 394(10215): 2165–2172, doi: 10.1016/S0140-6736(19)32515-2
- [108] Whelan TJ, Olivotto IA, Levine MN, et al. MA.20 Study Investigators. Regional Nodal Irradiation in Early-Stage Breast Cancer. *N Engl J Med*. 2015; 373(4): 307–316, doi: 10.1056/NEJMoa1415340
- [109] Gomes do Nascimento R, Mormino Otoni K. Histological and molecular classification of breast cancer: what do we know? doi: 10.29289/25945394202020200024
- [110] *Journal of Oncology*, NOWOTWORY 2012; 62, 6: 450–454.
- [111] Pogoda K, Jagiełło-Gruszfeld A, Niwińska A et al. Sacituzumab govitecan — a new therapy for patients with triple-negative breast cancer. *Oncol Clin Pract*. doi: 10.5603/OCP.2022.0003

- [112] Pogoda K, Niwińska A, Murawska M, Pieńkowski T. Analysis of pattern, time and risk factors influencing recurrence in triple-negative breast cancer patients. *Med Oncol.* 2013;30(1):388.doi:10.1007/s12032-012-0388-4
- [113] Ramesh M, Ahlawat P, Srinivas NR. Irinotecan and its active metabolite, SN-38: review of bioanalytical methods and recent update from clinical pharmacology perspectives. *Biomed Chromatogr.* 2010;24(1):104-123.doi:10.1002/bmc.1345
- [114] Goldenberg DM, Cardillo TM, Govindan SV, Rossi EA, Sharkey RM. Trop-2 is a novel target for solid cancer therapy with sacituzumab govitecan (IMMU-132), an antibody-drug conjugate (ADC) [published correction appears in *Oncotarget.* 2020 Mar 10;11(10):942]. *Oncotarget.* 2015;6(26):22496-22512. doi:10.18632/oncotarget.4318
- [115] Zhao W, Kuai X, Zhou X, et al. Trop2 is a potential biomarker for the promotion of EMT in human breast cancer. *Oncol Rep.* 2018;40(2):759-766.doi:10.3892/or.2018.6496
- [116] Ambrogi F, Fornili M, Boracchi P, et al. Trop-2 is a determinant of breast cancer survival. *PLoS One.* 2014; 9(5): e96993, doi: 10.1371/journal.pone.0096993
- [117] Bardia A, Mayer IA, Diamond JR, et al. Efficacy and Safety of Anti- -Trop-2 Antibody Drug Conjugate Sacituzumab Govitecan (IMMU132) in Heavily Pretreated Patients With Metastatic Triple-Negative Breast Cancer. *J Clin Oncol.* 2017; 35(19):2141–2148. doi: 10.1200/JCO.2016.70.8297
- [118] Bardia A, Hurvitz SA, Tolaney SM, et al. ASCENT Clinical Trial Investigators. Sacituzumab Govitecan in Metastatic Triple-Negative Breast Cancer. *N Engl J Med.* 2021; 384(16): 1529–1541.doi: 10.1056/NEJMoa2028485
- [119] Bardia A, Mayer IA, Vahdat LT, et al. Sacituzumab Govitecan-hziy in Refractory Metastatic Triple-Negative Breast Cancer. *N Engl J Med.* 2019; 380(8): 741–751, doi: 10.1056/NEJMoa1814213

- [120] Bardia A, Tolaney SM, Punie K, et al. Biomarker analyses in the phase III ASCENT study of sacituzumab govitecan versus chemotherapy in patients with metastatic triple-negative breast cancer. *Ann Oncol.* 2021; 32(9): 1148–1156, doi: 10.1016/j.annonc.2021.06.002
- [121] Harris SR, Niesen-Vertommen SL. Challenging the myth of exercise-induced lymphedema following breast cancer: a series of case reports. *J Surg Oncol.* 2000;74(2):95-99. doi:10.1002/1096-9098(200006)74:2<95::AID-JSO3>3.0.CO;2-Q
- [122] McKenzie DC, Kalda AL. Effect of upper extremity exercise on secondary lymphedema in breast cancer patients: a pilot study. *J Clin Oncol.* 2003;21(3):463-466. doi:10.1200/JCO.2003.04.069
- [123] Hayes SC, Reul-Hirche H, Turner J. Exercise and secondary lymphedema: safety, potential benefits, and research issues. *Med Sci Sports Exerc.* 2009;41(3):483-489. doi:10.1249/MSS.0b013e31818b98fb
- [124] Schmitz KH, Ahmed RL, Troxel A, et al. Weight lifting in women with breast-cancer-related lymphedema. *N Engl J Med.* 2009;361(7):664-673. doi:10.1056/NEJMoa0810118
- [125] Ohira T, Schmitz KH, Ahmed RL, Yee D. Effects of weight training on quality of life in recent breast cancer survivors: the Weight Training for Breast Cancer Survivors (WTBS) study. *Cancer.* 2006;106(9):2076-2083. doi:10.1002/cncr.21829
- [126] Courneya KS, Segal RJ, Mackey JR, et al. Effects of aerobic and resistance exercise in breast cancer patients receiving adjuvant chemotherapy: a multicenter randomized controlled trial. *J Clin Oncol.* 2007;25(28):4396-4404. doi:10.1200/JCO.2006.08.2024
- [127] De Backer IC, Vreugdenhil G, Nijziel MR, Kester AD, van Breda E, Schep G. Long-term follow-up after cancer rehabilitation using high-intensity resistance training: persistent improvement of physical performance and quality of life. *Br J Cancer.* 2008;99(1):30-36. doi:10.1038/sj.bjc.6604433
- [128] DeBacker IC, Schep G, Backx FJ, Vreugdenhil G, Kuipers H. Training oporowy u osób, które przeżyły raka: przegląd systematyczny. *Int J Sports Med.* 2009;30(10):703–12. doi: 10.1055/s-0029-1225330

TRASTUZUMAB I JEGO KONIUGATY, CZYLI NOWOCZESNE LECZENIE RAKÓW HER2-DODATNICH

Jakub Słota, Patrycja Bonanaty, Wiktoria Hawel,
Kamila Meca, Szymon Mikler, Oliwia Pluta

Studenckie Koło Naukowe przy Katedrze i Zakładzie Biofizyki im. prof. Zbigniewa Religi,
Wydział Nauk Medycznych w Zabrze, Śląski Uniwersytet Medyczny w Katowicach

Abstrakt: Przeciwciała monoklonalne okazały się innowacją w praktycznie każdej dziedzinie medycyny. Pozwalają one precyzyjnie oddziaływać na komórki w organizmie poprzez wysoce swoiste łączenie się z epitopami na antygenach. Właściwość tę wykorzystuje się to między innymi przy nowotworach złośliwych o nadekspresji białka HER2 (HER2-dodatnich), takich jak raki piersi czy gruczolakoraki żołądka. Do leczenia tego typu schorzeń stworzony został lek biologiczny omawiany w tej pracy, czyli trastuzumab. Jest to rekombinowane, humanizowane przeciwciało monoklonalne IgG1, które łączy się właśnie z białkiem HER2 (*HER2/neu*, *ErbB2*). HER2 jest to receptor białkowy, którego ekspresja wpływa na szlaki metaboliczne promujące angiogenezę i nadmierne podziały komórkowe, zatem trastuzumab będzie hamował te niepożądane procesy. Aby ocenić, czy komórka nowotworowa wykazuje amplifikację receptora HER2 wykorzystuje się metody immunohistochemiczne czy FISH. Oprócz samego trastuzumabu, w leczeniu wykorzystujemy też inne leki biologiczne łączące się z ErbB2 (pertuzumab) oraz ADCs, czyli koniugaty przeciwciała monoklonalnego z cytostatykiem, który dodatkowo atakuje komórki rakowe. Takimi koniugatami są trastuzumab emtanzyna oraz trastuzumab derukstekan. Pomimo niewątpliwej wartości terapeutycznej, udowodnionej wieloma badaniami klinicznymi, wszystkie wymienione leki charakteryzują, czasem poważne, skutki uboczne. Szczególnie narażonymi narządami na działanie trastuzumabu i jego koniugatów są serce, wątroba i płuca.

Słowa kluczowe: trastuzumab, przeciwciała monoklonalne, koniugaty trastuzumabu, rak piersi, białko HER2

Abstract: Monoclonal antibodies have proven to be an innovation in virtually every field of medicine. They allow for precise interaction with cells in the body by highly specific binding to epitopes on antigens. This property is used, among others, in malignant tumors overexpressing the HER2 protein (HER2-positive cancers), such as breast cancer or gastric adenocarcinoma. The biological drug discussed in this work, i.e. trastuzumab, was invented to treat these type of diseases. It is a recombinant, humanized IgG1 monoclonal antibody that binds to the HER2 protein (*HER2/neu*, *ErbB2*). HER2 is a protein receptor whose expression affects

metabolic pathways that promote angiogenesis and excessive cell division, so trastuzumab will inhibit these unwanted processes. Immunohistochemical or FISH methods are used to assess whether a cancer cell is amplifying the HER2 receptor. In addition to trastuzumab, we also use other biological drugs that combine with ErbB2 (pertuzumab) and ADCs, i.e. conjugates of a monoclonal antibody with a cytostatic that additionally attacks cancer cells. In addition to trastuzumab, we also use other biological drugs that combine with ErbB2 (pertuzumab) and ADCs, i.e. conjugates of a monoclonal antibody with a cytostatic that additionally attacks cancer cells. Despite the undoubted therapeutic value, proven by many clinical trials, all of these drugs are characterized by sometimes serious side effects. Organs that are particularly vulnerable to the effects of trastuzumab and its conjugates are the heart, liver and lungs.

Keywords: trastuzumab, monoclonal antibodies, trastuzumab conjugates, breast cancer, HER2 protein

1. Wstęp

Na przełomie XX i XXI wieku w medycynie zaczęła zachodzić prawdziwie rewolucyjna zmiana pod postacią przeciwciał monoklonalnych (monoclonal antibodies, mAbs). Są to immunoglobuliny stworzone do wykrywania konkretnych epitopów na antygenach ^[1]. Poprzez oddziaływanie na swoiste receptory, stanowią one niezwykle cenne narzędzie do opracowywania nowych metod leczenia ^[2]. Swoje zastosowanie znalazły przede wszystkim w leczeniu zapaleń (szczególnie stawów oraz układu pokarmowego) oraz onkologii, gdzie stanowią cenną broń w walce z guzami i nowotworami złośliwymi ^[1]. W niniejszej pracy skupimy się na trastuzumabie, jednym z przeciwciał monoklonalnych, który zrewolucjonizował terapię raka piersi.

2. Informacje ogólne

O Trastuzumab jest to rekombinowane, humanizowane przeciwciało monoklonalne IgG1, łączące się wybiórczo z receptorem ludzkiego czynnika wzrostu naskórka 2 (human epidermal growth factor receptor, HER2). Jest pozyskiwane z kultur tkankowych komórek jajnika chomika chińskiego (*Cricetulus griseus*) za pomocą metod inżynierii genetycznej ^[3]. Wykorzystywany jest przy leczeniu nowotworów złośliwych piersi oraz żołądka, przy których stwierdzono nadekspresję HER2. Trastuzumab stosuje się w monoterapii lub w terapii skojarzonej z innymi chemioterapeutykami (docetaksel, paklitaksel, karboplatyna dla raka piersi; 5-fluorouracyl, kapecytabina, cisplatyna dla raka żołądka) ^[3]. Został zaakceptowany jako lek w 1998 roku w Stanach Zjednoczonych przez Agencję Żywności i Leków (Food and Drug

Administration, FDA) ^[4], a w 2000 roku w Europie przez Europejską Agencję Leków (European Medicines Agency, EMA) ^[5]. Trastuzumab jest również wpisany na listę leków podstawowych Światowej Organizacji Zdrowia ^[6]. W sprzedaży dostępny jest jako samodzielny preparat lub jako koniugaty: trastuzumab z pertuzumabem, trastuzumab emtanzyna czy najnowocześniejszy: trastuzumab derukstekan. Koniugaty przeciwciało-lek (antibody-drug conjugates, ADCs) to grupa biofarmaceutyków wykorzystywana w terapii celowanej leczenia nowotworów ^[7]. W przeciwieństwie do klasycznej chemioterapii, założeniem leczenia koniugatami jest eliminacja komórek rakowych z oszczędzeniem zdrowych komórek pacjenta. Jest to możliwe przez połączenie wysoce selektywnego przeciwciała monoklonalnego, który łączy się swoiście z receptorem na komórce nowotworowej, wraz z cytostatykiem mającym na celu zniszczenie wadliwej komórki ^[8, 9].

3. Mechanizm działania

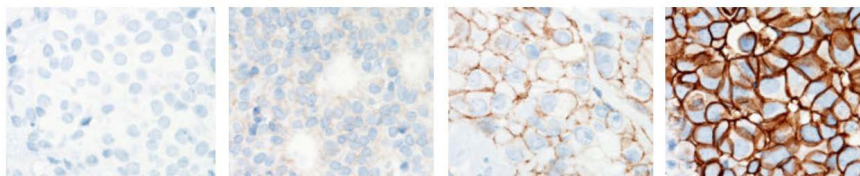
HER2 (znany również pod nazwami HER2/neu czy gen ErbB2) to przezbłonowy receptor o aktywności kinazy tyrozynowej, który przewodzi sygnały mające na celu indukcję wzrostu i różnicowania komórki. Do szlaków biochemicznych aktywowanych w ten sposób należą: PI3K/Akt oraz MAPK, które odpowiadają między innymi za promowanie angiogenezy przez nowotwór ^[10]. Fosforylacja Akt powoduje wstrzymanie między innymi przemieszczenia białka p27Kip1 do jądra komórkowego. Białko to jest inhibitorem CDK2, przez co pełni funkcje regulatora cyklu komórkowego ^[11]. Trastuzumab wiąże się swoiście i z dużym powinowactwem z domeną IV pozakomórkowej części białka HER2, blokując owy receptor. Przez to hamowane są procesy angiogenezy oraz nadmiernej proliferacji komórek, które wykazują amplifikację HER2 ^[12]. Jest to kluczowe w działaniu tego leku, ponieważ nadekspresja HER2 jest najważniejszym kryterium wdrożenia leczenia u pacjenta. Amplifikacja występuje w 20-30% przypadków pierwotnego raka piersi ^[13]. Dodatkowo trastuzumab jest silnym mediatorem cytotoksyczności komórkowej zależnej od przeciwciał (Antibody-Depended Cell Cytotoxicity, ADCC). Oznacza to, że przeciwciało po połączeniu się z odpowiednim antygenem aktywuje mechanizmy odpowiedzi komórkowej, w efekcie powodując lizę komórki posiadającej dany antygen.

4. Badanie ekspresji HER2

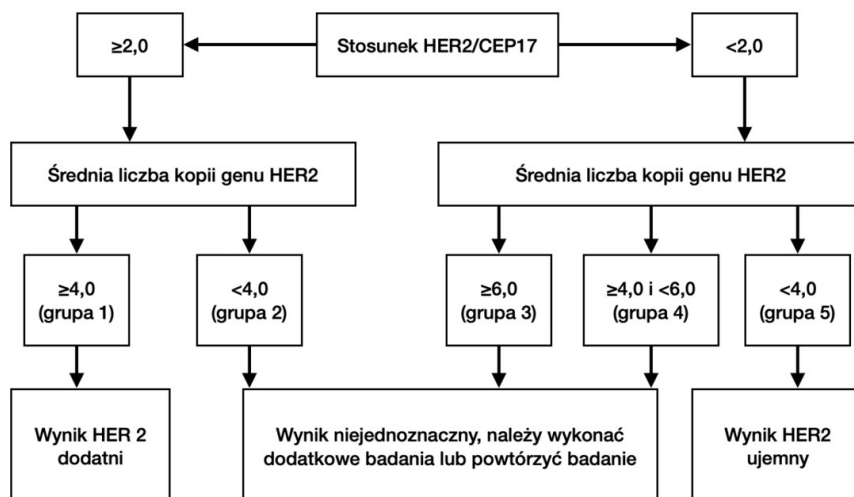
Nadekspresję receptora ErbB2 obserwuje się głównie w raku piersi, natomiast występuje również w około 30% raków przewodów ślinianek, 7-34% raków żołądka, raku macicy czy gruczolakoraku płuc^[11-14]. Amplifikacja białka HER2 w nowotworach złośliwych powodowała ich względnie dużą oporność na konwencjonalne metody leczenia onkologicznego, powodowało to znaczne obniżenie rokowań przeżycia pacjentów^[15]. Wprowadzenie leków biologicznych, takich jak trastuzumab, znacznie zwiększyło przeżywalność chorych^[16]. Wdrożenie u pacjenta leczenia przeciwciałem monoklonalnym wymaga spełnienia szczególnych warunków, aby było to korzystne pod względem medycznym i ekonomicznym. Standardową procedurą w badaniu ekspresji HER2 są metody immunohistochemiczne (immunohistochemistry, IHC), dodatkowo wykonuje się fluorescencyjną hybrydyzację in situ (fluorescence in situ hybridization, FISH). Po wykonaniu biopsji, określony wycinek tkanki w IHC ulega ocenie w skali punktowej od 0 do 3^[17]. Wyniki 0 i 1+ świadczą o braku amplifikacji HER2, wynik 2+ skłania do zastosowania metody FISH, natomiast wynik 3+ świadczy o nadekspresji omawianego białka. Kryteria oceny zostały umieszczone w tabeli 1, wraz z przykładowymi skrawkami ukazanymi na rycinie 1. FISH jest uznawana za bardziej precyzyjną metodę diagnostyczną, stąd wykonuje się ją głównie przy niejednoznacznych wynikach IHC. W metodzie FISH ocenia się stosunek HER2/CEP17, czyli liczbę kopii genu HER2 na liczbę centromerów chromosomu 17^[18, 19]. Algorytm diagnostyczny został przedstawiony na rycinie 2.

Tabela 1. Wynik, opis oraz interpretacja badania ekspresji HER2 metodą IHC^[19,20].

Wynik	Opis	Interpretacja
0	Brak ekspresji białka HER2, reakcja błonowa nieobecna	HER2 ujemny
1+	Reakcja błonowa nieciągła słaba lub ledwie widoczna i obecna $\leq 10\%$ komórek nowotworowych	
2+	<ul style="list-style-type: none"> • Reakcja błonowa nieciągła słaba lub ledwie widoczna i obecna w $\geq 10\%$ komórek nowotworowych • Reakcja błonowa ciągła i silna, obecna w $\leq 30\%$ komórek nowotworowych 	Wynik wątpliwy, niejednoznaczny (wykonać FISH)
3+	Reakcja błonowa ciągła i silna, obecna w $\geq 30\%$ komórek nowotworowych	HER2 dodatni



Rycina 1. Obrazy mikroskopowe fragmentów tkanek raka piersi z różnym stopniem ekspresji HER2 (od lewej): 0, 1+, 2+, 3+ [21].



Rycina 2. Algorytm oceny wyników badania ekspresji HER2 metodą FISH [22].

5. Farmakologiczne preparaty zawierające trastuzumab

5.1. Samodzielny trastuzumab

Trastuzumab na rynku jest dostępny w kilku preparatach (przykładowo Herceptin®, Trazimera®, Ogivri® czy Zercepac@ [23-26]), stosowany jest dożylnie oraz podskórnie (przy czym dożylnie osiąga wyższe c_{max}). Wskazaniami do zastosowania leku zostały przedstawione w tabeli 2.

Tabela 2. Szczegółowe wskazania do zastosowania trastuzumabu u pacjentów

Rozpoznanie	Szczegółowe wskazania do zastosowania
HER2-dodatni rak piersi z przerzutami	<ul style="list-style-type: none"> • w monoterapii do leczenia tych pacjentów, którzy otrzymali dotychczas co najmniej dwa schematy chemioterapii z powodu choroby nowotworowej z przerzutami • w skojarzeniu z paklitakselem do leczenia tych pacjentów, którzy nie otrzymywali dotychczas chemioterapii z powodu choroby nowotworowej z przerzutami i dla których antracykliny są niewskazane • w skojarzeniu z docetakselem do leczenia tych pacjentów, którzy nie otrzymywali dotychczas chemioterapii z powodu choroby nowotworowej z przerzutami • w skojarzeniu z inhibitorem aromatazy do leczenia pacjentek po menopauzie, z dodatnim wynikiem badania na obecność receptorów hormonalnych, u których doszło do rozwoju choroby nowotworowej z przerzutami, nieleczonych wcześniej trastuzumabem
HER-2 dodatni rak piersi we wczesnym stadium	<ul style="list-style-type: none"> • po operacji, chemioterapii (neoadjuwantowej lub adjuwantowej) oraz radioterapii (jeżeli jest stosowana) • po chemioterapii adjuwantowej z doksorubicyną i cyklofosfamidem, w skojarzeniu z paklitakselem lub docetakselem • w skojarzeniu z chemioterapią adjuwantową z użyciem docetakselu i karboplatyny • w skojarzeniu z neoadjuwantową chemioterapią i następnie w terapii adjuwantowej opartej o trastuzumab w miejscowo zaawansowanym (w tym zapalnym) raku piersi lub w przypadku guza > 2 cm średnicy
Rak żołądka z amplifikacją białka HER2	<ul style="list-style-type: none"> • w skojarzeniu z kapecytabiną lub 5-fluorouracylem i cisplatiną

5.2. Trastuzumab z pertuzumabem

Jest to połączenie dwóch humanizowanych przeciwciał monoklonalnych o charakterze immunoglobulin IgG1, skierowanych przeciwko receptorowi HER2. Różnica między nimi polega na tym, że pertuzumab łączy się z domeną II pozakomórkowej części białka HER2, hamując przez to dimeryzację białka HER2/HER3^[27]. Badania III fazy CLEOPATRA udowodniły, że podawanie koniugatu dwóch wymienionych leków biologicznych wraz z docetakselem zwiększa zarówno medianę całkowitej przeżywalności (overall survival, OS) jak i medianę przeżycia wolnego od progresji (progression-free survival, PFS) pacjentów^[28]. Badania kliniczne APHINITY, w których oceniana jest skuteczność adjuwantowej terapii trastuzumabem z pertuzumabem w HER2-dodatnim raku piersi we wczesnym stadium (early breast cancer, EBC), daje obiecujące rezultaty^[29]. W sprzedaży lek widnieje pod nazwą Phesgo®, preparat jest podawany dożylnie. Stosuje się go przy: 1) HER2-dodatnim EBC, w skojarzeniu z terapią adjuwantową lub

neoadjuwantową; 2) HER2-dodatnim raku piersi z przerzutami (metastatic breast cancer, MBC) w skojarzeniu z docetakselem ^[30].

5.3. Trastuzumab emtanzyna

W preparacie Kadcyła[®], zaakceptowanym przez EMA w 2013 roku, występuje koniugat trastuzumabu z lekiem cytostatycznym — inhibitorem mikrotubul DM1 (pochodna majtanzyny). Przeciwciało monoklonalne jest kowalencyjnie połączone z DM1, poprzez stabilny łącznik tioeterowy MCC. Średnio na 1 cząsteczkę trastuzumabu przypadają 3 cząsteczki cytostatyku. Takie połączenie umożliwia podwójne działanie leku; wraz ze standardowym działaniem trastuzumabu dochodzi indukowanie apoptozy komórek nowotworowych poprzez DM1 w mechanizmie zatrzymania komórek na granicy faz G2/M cyklu komórkowego. Warto również nadmienić, iż cytostatyki gromadzi się głównie w komórkach rakowych dzięki wysokiemu powinowactwu trastuzumabu do receptora HER2 ^[31]. Zwiększoną skuteczność koniugatu potwierdziły wielośrodkowe badania III fazy EMILIA. Podzielono 911 pacjentów na dwie grupy i porównywano odmienne metody leczenia: trastuzumabem emtanzyną (495 pacjentów) oraz połączeniem lapatynibu z kapecytabiną (496 pacjentów). Wykazano, że zarówno mediana OC jak i mediana PFS były większe dla koniugatu trastuzumabu (odpowiednio o 5,8 i 3,2 miesiąca) ^[32-34]. Preparat podaje się i.v. i wskazania do jego użycia to rak piersi HER2 dodatni: 1) EBC w monoterapii przy leczeniu adjuwantowym; 2) MBC w monoterapii u pacjentów, u których wcześniej stosowano trastuzumab z taksoidem, w połączeniu lub oddzielnie.

5.4. Trastuzumab derukstekan

Jest to najnowszy koniugat trastuzumabu, który został zaakceptowany przez FDA w 2019 roku, natomiast przez EMA w 2021 roku i występuje w sprzedaży pod nazwą Enhertu[®]. Lek biologiczny jest w tym przypadku połączony łącznikiem tetrapeptydowym z cytostatykiem o nazwie derukstekan (DXd), inhibitorem topoizomazy I. DXd po przejściu przez błonę komórkową uszkadza DNA i indukuje apoptozę komórki nowotworowej ^[35]. Skuteczność koniugatu została udowodniona podczas badań klinicznych DESTINY-Breast03, w których rokowania pacjentów poddawanych leczeniu trastuzumabem derukstekanem były lepsze niż leczonych trastuzumabem emtanzyną ^[36]. Rewolucyjną informacją dotyczącą tego leku okazała się

skuteczność w leczeniu raków piersi o niskiej ekspresji białka HER2, co wykazano podczas badań DESTINY-Breast04. Pacjenci z tym typem nowotworu cechowali się wyższymi medianami OC i PFS niż przy konwencjonalnym leczeniu chemioterapeutykami, takimi jak erybulina, kapecytabina, gemcytabina czy paklitaksel [37]. Koniugat podawany jest dożylnie i stosuje się go przy rakach piersi (zarówno o wysokiej jak i niskiej ekspresji HER2) oraz przy HER2-dodatnich gruczołakorakach żołądka i przełyku [38, 39].

6. Skutki uboczne leczenia trastuzumabem i jego koniugatami

Najbardziej charakterystycznym skutkiem ubocznym trastuzumabu jest kardiotoksyczność i występuje ona u 2-7% leczonych pacjentów [40]. Wynika ona z samego mechanizmu molekularnego leku, trastuzumab wpływa na osłabienie szlaków biochemicznych MAPK i PI3K/Ak, które z kolei są kluczowe do prawidłowego funkcjonowania kardiomiocytów [41]. Głównymi powikłaniami kardiologicznymi są zastoinowa niewydolność serca (congestive heart failure, CHF) i zmniejszenie frakcji wyrzutowej lewokomorowej (left ventricle ejection fraction, LVEF), które ustępują po odstawieniu leczenia [42, 43]. W przypadku trastuzumabu emtanzyny, najcięższe powikłania dotyczą wątroby. Mowa tu o niewydolności wątroby, encefalopatii wątrobowej oraz regeneracyjnym rozroście guzkowym (nodular regenerative hyperplasia, NRH). Pozostałe skutki uboczne tego koniugatu to między innymi niewydolność lewokomorowa serca, ostre śródmiąższowe zapalenie płuc (acute interstitial pneumonitis, AIP) czy neuropatia obwodowa [44]. W badaniach klinicznych trastuzumabu derukstekanu głównym organem na który negatywnie wpływał lek były płuca. Niektóre przypadki śródmiąższowej choroby płuc czy zapalenia płuc skutkowały u pacjentów zgonem [38]. Do mniej poważnych skutków ubocznych wszystkich omawianych preparatów należą: zaparcia, biegunka, trombocytopenia, bóle i zawroty głowy, wzrost stężenia enzymów wątrobowych, osłabienie, nudności, bóle mięśniostkietowe, gorączka czy dreszcze [45, 46]. Wszystkie wymienione leki są teratogenne, dlatego kobietom w wieku prokreacyjnym zalecana jest skuteczna antykoncepcja w trakcie leczenia oraz co najmniej sześć miesięcy po zakończonej terapii [45, 47].

7. Skuteczność leczenia w badaniach klinicznych

7.1. CLEOPATRA

Badania kliniczne na grupie 808 pacjentów w celu porównania skuteczności leczenia raka piersi HER2-dodatniego z przerzutami. 402 pacjentów otrzymało leczenie docetakselem, trastuzumabem wraz z pertuzumabem, a pozostałe 406 pacjentów było leczone docetakselem, trastuzumabem oraz placebo. Wyniki badania klinicznego jednoznacznie wskazały skuteczność pertuzumabu: mediana OS dla potrójnego leczenia wyniosła 57,1 miesiąca, natomiast dla leczenia z placebo 40,8 miesiąca, natomiast całkowity wskaźnik przeżycia [overall survival rate] po 8 latach wyniósł kolejno 37% oraz 23%. Istotnym skutkiem ubocznym leczenia, która ujawniła się podczas badania klinicznego, była zastoinowa niewydolność serca ^[51].

7.2. APHINITY

Badania kliniczne oceniające skuteczność adjuwantowego leczenia raka piersi HER2-dodatniego. Po operacji usunięcia guza, 4805 pacjentów zostało losowo (w stosunku około 1:1) przydzielonych do dwóch terapii: roczna terapia trastuzumabem i placebo wraz z chemioterapią lub roczna terapia trastuzumabem skojarzonym z pertuzumabem oraz chemioterapią. Na obecną chwilę różnice w medianie OS nie są klinicznie znaczące, natomiast przeżycie wolne od choroby inwazyjnej [invasive disease-free survival, DFS] wyniosło 88% dla terapii z pertuzumabem i 83% dla placebo.

7.3. EMILIA

Badania kliniczne oraz ich rezultat został przedstawiony w podrozdziale 5.3

7.4. DESTINY-Breast03

Badanie kliniczne mające na celu porównać terapie raka piersi HER-2 dodatniego z wykorzystaniem bardziej standardowego trastuzumabu emtanzyny oraz nowszego koniugatu, trastuzumabu derukstekanu. 524 pacjentów zostało losowo przydzielonych do dwóch wyżej wymienionych terapii, rezultaty okazały się spektakularnie korzystniejsze dla pacjentów leczonych trastuzumabem derukstekanem. Po roku u 75,8% pacjentów nie doszło do

progresji u pacjentów stosujących trastuzumab derukstekan, natomiast u leczonych trastuzumabem emtanzyną wartość ta wynosiła 34,1%. Przeżywalność pacjentów po roku oraz uzyskana odpowiedź na zastosowane leczenie wyniosła odpowiednio 94,1% i 79,7% dla trastuzumabu derukstekanu oraz 85,9% i 34,2% dla trastuzumabu emtanzyny. Warto nadmienić, iż częstość występowania skutków ubocznych była zdecydowanie niższa przy trastuzumabie emtanzynie, a dla trastuzumabu derukstekanu wynosiła ona niemalże 100% [39].

7.5. DESTINY-Breast04

Opisane badanie kliniczne różni się znacznie od wcześniej wymienionych. Tym razem, nieco paradoksalnie, wykorzystano koniugat trastuzumabu (trastuzumab derukstekan) w leczeniu raków piersi HER2-ujemnych (czyli takich, które: a) uzyskały wynik 1+ w badaniu IHC; b) uzyskały wynik 2+ w badaniu IHC, natomiast FISH wykluczył obecność HER2). 557 pacjentów zostało podzielone na dwie grupy kliniczne (w stosunku 2:1): pierwsza otrzymała trastuzumab derukstekan, druga była leczona chemioterapeutykami wskazanymi indywidualnie przez lekarza prowadzącego (oczywiście innymi niż trastuzumab derukstekan). Wyniki uzyskane w pierwszej grupie klinicznej okazały się jednoznacznie lepsze; mediana OS oraz mediana PFS wynosiła odpowiednio 23,4 i 9,9 miesiąca dla trastuzumabu derukstekanu, a dla innej chemioterapii 16,8 i 5,1 miesiąca. Również częstość skutków ubocznych stosowanego leczenia była niższa; kolejno 52,6% dla pierwszej grupy klinicznej oraz 67,4% dla drugiej grupy [52].

8. Podsumowanie

Nowotwory ciągle stanowią duży kłopot terapeutyczny. Niezwykle złożone mechanizmy działania, niekontrolowane i szybkie podziały czy przerzuty do innych tkanek to tylko niektóre problemy w skutecznym leczeniu pacjentów. Dzięki technikom inżynierii genetycznej, immunologii klinicznej czy diagnostyki molekularnej jesteśmy w stanie lepiej poznawać wspomniane mechanizmy i poszukiwać coraz bardziej skutecznych metod leczenia. Przeciwciała monoklonalne to fantastyczne narzędzie, pozwalające opracowywać nowe terapie i dawać szansę pacjentom na dłuższe życie. Trastuzumab jest tego doskonałym przykładem, owy lek biologiczny od ponad 20 lat pomaga w schorzeniach, które jeszcze kilka dekad wcześniej dawały fatalne rokowania.

Nowo opracowywane ADCs to kolejny wynalazek naukowców, który ukazuje kolejny fascynujący potencjał terapeutyczny przeciwciał monoklonalnych.

Referencje

- [1] Posner J, Barrington P, Brier T, Datta-Mannan A. Monoclonal Antibodies: Past, Present and Future. *Handb Exp Pharmacol*. 2019;260:81-141. doi:10.1007/164_2019_323.
- [2] Nelson PN, Reynolds GM, Waldron EE, Ward E, Giannopoulos K, Murray PG. Monoclonal antibodies. *Mol Pathol*. 2000;53(3):111-117. doi:10.1136/mp.53.3.111.
- [3] <https://www.mp.pl/pacjent/leki/subst.html?id=3663>.
- [4] <https://www.fda.gov/Drugs/DevelopmentApprovalProcess/HowDrugsareDevelopedandApproved/ApprovalApplications/TherapeuticBiologicApplications/ucm080591.htm>.
- [5] <https://www.ema.europa.eu/en/medicines/human/EPAR/herceptin>.
- [6] World Health Organization model list of essential medicines: 21st list 2019. Geneva: World Health Organization. hdl:10665/325771. WHO/MVP/EMP/IAU/2019.06. License: CC BY-NC-SA 3.0 IGO.
- [7] Hamilton GS. Antibody-drug conjugates for cancer therapy: The technological and regulatory challenges of developing drug-biologic hybrids. *Biologicals*. 2015;43(5):318-332. doi:10.1016/j.biologicals.2015.05.006.
- [8] <https://www.genengnews.com/insights/antibody-drug-conjugates-stage-a-comeback/>
- [9] Mullard A. Maturing antibody–drug conjugate pipeline hits 30. *Nat Rev Drug Discov*. 2013;12(5):329-332. doi:10.1038/nrd4009.
- [10] Ménard S, Pupa SM, Campiglio M, Tagliabue E. Biologic and therapeutic role of HER2 in cancer. *Oncogene*. 2003;22(42):6570-6578. doi:10.1038/sj.onc.1206779.
- [11] Kute T, Lack CM, Willingham M, et al. Development of Herceptin resistance in breast cancer cells. *Cytometry*. 2004;57A(2):86-93. doi:10.1002/cyto.a.10095.

- [12] Hudis CA. Trastuzumab — Mechanism of Action and Use in Clinical Practice. *N Engl J Med.* 2007;357(1):39-51. doi:10.1056/nejmra043186.
- [13] Bange J, Zwick E, Ullrich A. Molecular targets for breast cancer therapy and prevention. *Nat Med.* 2001;7(5):548-552. doi:10.1038/87872.
- [14] Rüschoff J, Hanna W, Bilous M, et al. HER2 testing in gastric cancer: a practical approach. *Modern Pathology.* 2012;25(5):637-650. doi:10.1038/modpathol.2011.198.
- [15] Kumar V, Abbas A, Aster J (2013). *Robbins basic pathology.* Philadelphia: Elsevier/Saunders. p. 697, 179. ISBN 9781437717815.
- [16] Chiosea SI, Williams L, Griffith CC, et al. Molecular Characterization of Apocrine Salivary Duct Carcinoma. *American Journal of Surgical Pathology.* 2015;39(6):744-752. doi:10.1097/pas.0000000000000410.
- [17] Santin AD, Bellone S, Roman JJ, McKenney JK, Pecorelli S. Trastuzumab treatment in patients with advanced or recurrent endometrial carcinoma overexpressing HER2/neu. *International Journal of Gynecology & Obstetrics.* 2008;102(2):128-131. doi:10.1016/j.ijgo.2008.04.008.
- [18] Tan M, Yu D. Molecular Mechanisms of ErbB2-Mediated Breast Cancer Chemoresistance. *Advances in Experimental Medicine and Biology.* Published online 2007:119-129. doi:10.1007/978-0-387-74039-3_9.
- [19] Moja L, Tagliabue L, Balduzzi S, et al. Trastuzumab containing regimens for early breast cancer. *Cochrane Database of Systematic Reviews.* 2012;2021(2). doi:10.1002/14651858.cd006243.pub2.
- [20] Iqbal N, Iqbal N. Human Epidermal Growth Factor Receptor 2 (HER2) in Cancers: Overexpression and Therapeutic Implications. *Molecular Biology International.* 2014;2014:1-9. doi:10.1155/2014/852748.
- [21] Davies V, Voutsadakis IA. Amplification of Chromosome 17 Centromere (CEP17) in Breast Cancer Patients with a Result of HER2 2± by Immunohistochemistry. *Cancer Investigation.* 2020;38(2):94-101. doi:10.1080/07357907.2020.1720223.

- [22] Marszałek A, Krzakowski M. Recommendations for testing of predictive marker HER2 in patients with invasive breast cancer. Recommendations in accordance with American Society of Clinical Oncology (ASCO) guidelines from 30th May 2018. *Oncol Clin Pract.* 2018;14(5):272-277. doi:10.5603/ocp.2018.0034.
- [23] <https://www.breastcancer.org/screening-testing/ihc-immunohistochemistry-tests>.
- [24] Nitta, H., Kelly, B. D., Padilla, M., Wick, N., Brunhoeber, P., Bai, I., Singh, S., Ranger-Moore, J., Bieniarz, C., Tsuda, H., & Grogan, T. M. (2012). A gene-protein assay for human epidermal growth factor receptor 2 (HER2): brightfield tricolor visualization of HER2 protein, the HER2 gene, and chromosome 17 centromere (CEN17) in formalin-fixed, paraffin-embedded breast cancer tissue sections. In *Diagnostic Pathology* (Vol. 7, Issue 1). Springer Science and Business Media LLC. <https://doi.org/10.1186/1746-1596-7-60>.
- [25] Wolff AC, Hammond MEH, Allison KH, et al. Human Epidermal Growth Factor Receptor 2 Testing in Breast Cancer: American Society of Clinical Oncology/College of American Pathologists Clinical Practice Guideline Focused Update. *JCO.* 2018;36(20):2105-2122. doi:10.1200/jco.2018.77.8738.
- [26] https://www.ema.europa.eu/en/documents/product-information/herceptin-epar-product-information_pl.pdf.
- [27] https://www.ema.europa.eu/en/documents/product-information/trazimera-epar-product-information_pl.pdf.
- [28] https://www.ema.europa.eu/en/documents/product-information/ogivri-epar-product-information_pl.pdf.
- [29] https://www.ema.europa.eu/en/documents/product-information/zercepac-epar-product-information_pl.pdf.
- [30] Capelan M, Pugliano L, De Azambuja E, et al. Pertuzumab: new hope for patients with HER2-positive breast cancer. *Annals of Oncology.* 2013;24(2):273-282. doi:10.1093/annonc/mds328.
- [31] Cortés J, Baselga J, Im YH, et al. Health-related quality-of-life assessment in CLEOPATRA, a phase III study combining pertuzumab with trastuzumab and docetaxel in metastatic breast cancer.

- Annals of Oncology. 2013;24(10):2630-2635. doi:10.1093/annonc/mdt274.
- [32] Piccart M, Procter M, Fumagalli D, et al. Adjuvant Pertuzumab and Trastuzumab in Early HER2-Positive Breast Cancer in the APHINITY Trial: 6 Years' Follow-Up. *J Clin Oncol*. 2021;39(13):1448-1457. doi:10.1200/JCO.20.01204.
- [33] https://www.ema.europa.eu/en/documents/product-information/phesgo-epar-product-information_pl.pdf.
- [34] https://www.ema.europa.eu/en/documents/product-information/kadcyla-epar-product-information_pl.pdf.
- [35] Verma S, Miles D, Gianni L, et al. Trastuzumab Emtansine for HER2-Positive Advanced Breast Cancer. *N Engl J Med*. 2012;367(19):1783-1791. doi:10.1056/nejmoa1209124.
- [36] Baron JM, Boster BL, Barnett CM. Ado-trastuzumab emtansine (T-DM1): a novel antibody-drug conjugate for the treatment of HER2-positive metastatic breast cancer. *J Oncol Pharm Pract*. 2014;21(2):132-142. doi:10.1177/1078155214527144.
- [37] Dhillon S. Trastuzumab Emtansine: A Review of Its Use in Patients with HER2-Positive Advanced Breast Cancer Previously Treated with Trastuzumab-Based Therapy. *Drugs*. 2014;74(6):675-686. doi:10.1007/s40265-014-0201-0.
- [38] https://www.ema.europa.eu/en/documents/product-information/enhertu-epar-product-information_pl.pdf.
- [39] Cortés J, Kim SB, Chung WP, et al. Trastuzumab Deruxtecan versus Trastuzumab Emtansine for Breast Cancer. *N Engl J Med*. 2022;386(12):1143-1154. doi:10.1056/NEJMoa2115022.
- [40] <https://www.fda.gov/news-events/press-announcements/fda-approves-first-targeted-therapy-her2-low-breast-cancer>.
- [41] <https://www.fda.gov/news-events/press-announcements/fda-approves-new-treatment-option-patients-her2-positive-breast-cancer-who-have-progressed-available>.
- [42] <https://www.fda.gov/drugs/resources-information-approved-drugs/fda-approves-fam-trastuzumab-deruxtecan-nxki-her2-positive-gastric-adenocarcinomas>.

- [43] Seidman A, Hudis C, Pierri MK, et al. Cardiac Dysfunction in the Trastuzumab Clinical Trials Experience. *JCO*. 2002;20(5):1215-1221. doi:10.1200/jco.2002.20.5.1215.
- [44] Zeglinski, M., Ludke, A., Jassal, D. S. & Singal, P. K. Trastuzumab-induced cardiac dysfunction: A 'dual-hit'. *Exp. Clin. Cardiol.* 16, 70-74 (2011).
- [45] Barish R, Gates E, Barac A. Trastuzumab-Induced Cardiomyopathy. *Cardiol Clin.* 2019;37(4):407-418. doi:10.1016/j.ccl.2019.07.005.
- [46] van Hasselt JGC, Boekhout AH, Beijnen JH, Schellens JHM, Huitema ADR. Population Pharmacokinetic-Pharmacodynamic Analysis of Trastuzumab-Associated Cardiotoxicity. *Clin Pharmacol Ther.* 2011;90(1):126-132. doi:10.1038/clpt.2011.74.
- [47] <https://dailymed.nlm.nih.gov/dailymed/drugInfo.cfm?setid=23f3c1f4-0fc8-4804-a9e3-04cf25dd302e>.
- [48] http://www2.breastcancercare.org.uk/sites/default/files/bcc41_trastuzumab_2011.pdf.
- [49] <https://dailymed.nlm.nih.gov/dailymed/drugInfo.cfm?setid=23f3c1f4-0fc8-4804-a9e3-04cf25dd302e>.
- [50] <https://www.fda.gov/NewsEvents/Newsroom/PressAnnouncements/ucm340704.htm>.
- [51] Swain SM, Miles D, Kim SB, et al. Pertuzumab, trastuzumab, and docetaxel for HER2-positive metastatic breast cancer (CLEOPATRA): end-of-study results from a double-blind, randomised, placebo-controlled, phase 3 study. *Lancet Oncol.* 2020;21(4):519-530. doi:10.1016/S1470-2045(19)30863-0.
- [52] Modi S, Jacot W, Yamashita T, et al. Trastuzumab Deruxtecan in Previously Treated HER2-Low Advanced Breast Cancer. *N Engl J Med.* 2022;387(1):9-20. doi:10.1056/NEJMoa2203690.

PRZEGLĄD AKTUALNYCH I PERSPEKTYWICZNYCH METOD DIAGNOSTYKI I LECZENIA RAKA GRUCZOŁU KROKOWEGO

Kinga Krzywonos¹, Kinga Krasoń¹, Aleksandra Kotapka¹,
Martyna Kulwicka¹, Julia Konieczny¹, Zuzanna Kolanko¹, Weronika Starszak²

1. Studenckie Koło Naukowe im. Prof. Zbigniewa Religii przy Katedrze Biofizyki,
Wydział Nauk Medycznych w Zabrz, Śląski Uniwersytet Medyczny w Katowicach

2. Wojewódzki Szpital Specjalistyczny im. N.M.P. w Częstochowie

Abstrakt: Oprócz klasycznych metod diagnostycznych, do których należy DRE – badanie per rectum, badanie stężenia PSA w surowicy krwi i metody inwazyjnej PBN – biopsji igłowej gruczołu krokowego, coraz większe znaczenia mają nowoczesne metody wykrywania nieprawidłowości wielkości i morfologii gruczołu krokowego. Do metod zyskujących coraz większą popularność należą biopsja fuzyjna – MRI-TRUS, PCA3 - oznaczanie poziomu antygenu raka prostaty 3 oraz należąca do metod diagnostyki molekularnej – PET-PSMA. Nowoczesne metody wykazują się większą swoistością i dokładnością diagnostyczną, co zwiększa wykrywalność zmian już na wczesnym etapie rozwoju, pozwala dobrać odpowiednie metody lecznicze i tym samym – zwiększa szanse na wyleczenie. Wrażliwość komórek raka gruczołu krokowego na androgeny (głównie testosteronu) które stymulują wzrost guza, wykorzystano w mechanizmie działania antyandrogenów i zastosowania LHRH w tzw. kastracji farmakologicznej. Oba mechanizmy skutkują zmniejszeniem proliferacji i różnicowania komórek nowotworowych. Oprócz leczenia farmakologicznego wyróżniamy prostatektomię radykalną z użyciem robota da Vinci i metody innowacyjne – PDT – terapia fotodynamiczna pozwalająca na zniszczenie komórek nowotworowych w mechanizmie działania reaktywnych form tlenu; oraz radioterapia celowana, pozwalająca na emisję wiązki promieniowania precyzyjnie nakierowanej w zmianę nowotworową, z ochroną leżących w okolicy komórek prawidłowych i tkanek pobliskich narządów. Aktualnie trwają również badania nad zastosowaniem metody HIFU i krioterapii w niszczeniu komórek nowotworowych z wykorzystaniem ogrzewania lub zamrażania. W poniższej publikacji przedstawiono także zaskakujące powiązanie między stężeniem ciał ketonowych w surowicy krwi podczas stosowania diety ketogenicznej a kinazą 3-fosfatydyloinozytolu, których związek może zmniejszać zdolność komórek guza do proliferacji. Witamina A i selen obniżają zapadalność na raka gruczołu krokowego, witamina E działa hamująco na rozwój komórek nowotworowych, natomiast wapń zwiększa ryzyko rozwoju raka gruczołu krokowego.

Słowa kluczowe: rak gruczołu krokowego, PCA3, PET – PSMA, ADT, PDT

Abstracts: In addition to the classic diagnostic methods, which include DRE - digital rectal examination, PSA concentration in blood serum and the invasive PBN method - needle biopsy of the prostate gland, modern methods of detecting irregularities in the size and morphology of the prostate gland are becoming more and more important. The methods gaining more and more popularity include fusion biopsy - MRI-TRUS, PCA3 - determination of the level of prostate cancer antigen 3 and belonging to the methods of molecular diagnostics - PET-PSMA. Modern methods show greater specificity and diagnostic accuracy, which increases the detection of lesions at an early stage of development, allows the selection of appropriate treatment methods and thus increases the chances of cure. The sensitivity of prostate cancer cells to androgens (mainly testosterone), that stimulate tumor growth, was used in the mechanism of action of antiandrogens and use of LHRH in so-called pharmacological castration. Both mechanisms result in reduced proliferation and differentiation of cancer cells. In addition to pharmacological treatment, we distinguish radical prostatectomy using the da Vinci robot and innovative methods – PDT – photodynamic therapy that allows the destruction of cancer cells in the mechanism of reactive oxygen species: and targeted radiotherapy, allowing the emission of beam of radiation precisely targeted at the neoplastic lesion, while protecting the surrounding normal cells and tissues of nearby organs. Currently, research is also underway on the use of HIFU and cryotherapy in the destruction of cancer cells using heating or freezing. The following publication also presents a surprising relationship between serum ketone bodies during the use of a ketogenic diet and phosphatidylinositol 3-kinase, the relationship of which may reduce the ability of tumor cells to proliferate. Vitamin A and selenium reduce the incidence of prostate cancer, vitamin E inhibits the development of cancer cells, and calcium increases the risk of prostate cancer.

Keywords: prostate cancer, PCA3, PET – PSMA, ADT, PDT

1. Wstęp

Rak gruczołu krokowego jest schorzeniem przewlekłym, wpływającym na wiele sfer życia chorującego mężczyzny. Ostatecznie choroba prowadzi do obniżenia jakości życia i upośledza codzienne funkcjonowanie. Uwzględniając udział procentowy mężczyzn powyżej 40. roku życia, którzy są w grupie ryzyka rozwoju łagodnego przerostu prostaty oraz nowotworu gruczołu krokowego, w ogólnej strukturze polskiego społeczeństwa, można spodziewać się w najbliższych latach wzrostu zachorowalności, co niesie za sobą konieczność odkrywania nowych metod diagnostyki i leczenia tej jednostki chorobowej.

Z badań ogólnej wiedzy mężczyzn na temat czynników ryzyka rozwoju raka gruczołu krokowego wynika, że 37,3% badanych prezentuje wysoki poziom wiedzy, 42,7% - średni poziom wiedzy, a 20,0% - niski poziom wiedzy^[1]. Wyniki powyższych badań wskazują również na konieczność zwiększenia działań edukacyjnych w zakresie profilaktyki, która mogłaby przyczynić się

do wczesnego wykrycia i eliminacji czynników ryzyka raka gruczołu krokowego, jako istotnego elementu walki z “epidemią raka gruczołu krokowego” wśród mężczyzn na całym świecie. Takowe działania powinny być podejmowane nie tylko w obchodzony 15 września Europejski Dzień Prostaty,

ustanowiony przez Europejskie Towarzystwo Urologiczne, ale w ramach codziennej praktyki lekarza POZ czy innych pracowników ochrony zdrowia.

1.1. Epidemiologia i etiologia

Rak gruczołu krokowego to najczęściej diagnozowany i spotykany nowotwór złośliwy w grupie mężczyzn powyżej 50. roku życia w wielu rejonach świata [2, 3]. W Polsce nowotwór gruczołu krokowego jest na drugim miejscu wśród nowotworów występujących u mężczyzn [4]. Według Krajowego Rejestru Nowotworów w 2016 roku w Polsce wykryto 15 961 nowych zachorowań na raka gruczołu krokowego [5]. Średni wiek mężczyzn zapadających na tę chorobę to 66 lat [2]. Chorują najczęściej mężczyźni po 40. roku życia [6], a co piąty chory umiera [3]. Uważa się, że główną przyczyną zgonów chorujących mężczyzn jest rozwój przerzutów, głównie do kości lub opornego na kastrację raka gruczołu krokowego (ang. metastatic castration-resistant prostate cancer mCRPC) [2].

Etiologia choroby nie jest do końca poznana. Za czynniki predysponujące do zachorowania uznaje się przede wszystkim wiek i predyspozycje genetyczne [2]. Uznaje się, że wraz z wydłużającą się średnią długością życia mężczyzn w Polsce, rośnie częstość występowania raka gruczołu krokowego [6]. Należy zwrócić również uwagę na wpływ interakcji różnych czynników, tj. równowagi hormonalnej (dotyczącej głównie testosteronu, 5-alfa reduktazy, SHBG i estrogenów), czynników genetycznych (np. mutacje w genach HOXB13, BRCA2, BRCA1), czynników środowiskowych (takich jak palenie tytoniu, spożycie alkoholu, niezdrowy sposób odżywiania się) oraz wieku, na występowanie raka gruczołu krokowego [3].

1.2. Patogeneza

Nowotwór gruczołu krokowego rozwija się przede wszystkim z obszaru strefy obwodowej gruczołu (stanowiącą 70 – 80% objętości całego gruczołu) [7]. Światowa Organizacja Zdrowia sklasyfikowała nowotwory gruczołu krokowego pod względem histopatologicznym na:

Raki (gruczolakoraki):

- konwencjonalny, groniasty,
- zanikowy,
- piankowatokomórkowy,
- rzekomorozrostowy,

- onkocytny
- śluzowokomórkowy,
- mięsakoraki,
- nowotwory urotelialne,
- rak przewodowy,
- nowotwory mesenchymalne,
- rak płaskonabłonkowy,
- nowotwory z tkanki limfatycznej i krwiotwórczej,
- guzy przerzutowe,
- nowotwory podścieliskowe stercza^[8].

Gruczolakorak konwencjonalny stanowi około 75-98% wszystkich rozpoznai^[8] i ponad 95% nowotworów złośliwych raka gruczołu krokowego^[9].

1.3. Obraz kliniczny

Przebieg choroby jest znacznie zróżnicowany wśród pacjentów, dlatego bardzo ważna jest odpowiednia klasyfikacja chorego do leczenia^[2]. Rak gruczołu krokowego często i przez długi okres rozwija się bezobjawowo, czasem wykazując jedynie subtelne objawy, związane z łagodnym przerostem stercza. Do najczęściej występujących objawów przerostu gruczołu krokowego należą: częstomocz, nykturia, krwinkomocz, uczucie niepełnego wypróżnienia po oddaniu moczu, pieczenie podczas oddawania moczu czy oddawanie moczu wąskim strumieniem, z czasem u chorych może dojść do wodonercza, a w skrajnych przypadkach – do niewydolności nerek^[2, 10].

W fazie inwazyjnej komórki nowotworowe mogą przenikać przez naczynia krwionośne i chłonne, co skutkuje przerzutami w obrębie miednicy oraz przerzutami odległymi do kości. Powyższa lokalizacja przerzutów jest cechą charakterystyczną tego typu nowotworu. Przerzuty rzadziej obejmują mózg, wątrobę czy płuca^[2].

2. Klasyczna diagnostyka

Mimo wielu metod diagnostycznych rak prostaty jest nadal nowotworem wykrywanym na zbyt późnym etapie rozwoju, co często, jak pokazują statystyki, kończy się śmiercią^[11]. Sytuacja ta może mieć wiele przyczyn: jedną z nich jest problem z profilaktyką pacjentów, jak również edukacją na ten temat przez personel. Wielu mężczyzn nie zna podstawowych metod diagnostycznych. Dużym problemem jest również zawstydzenie i zniechęcenie

w związku z regularnymi badaniami. Wykrywalności choroby nie ułatwia fakt, iż na początkowych etapach jest praktycznie bezobjawowa, co wiąże się ze zbyt późnym zgłaszaniem pacjenta do lekarza pierwszego kontaktu. Również sytuacja pandemiczna przyczyniła się do zmniejszenia liczby badań profilaktycznych i przełożenia wizyt u lekarzy specjalistów „na spokojniejszy okres”.

2.1. PSA – antygen gruczołu krokowego

Metodą diagnostyki przesiewowej która jest tania i mało inwazyjna jest oznaczanie antygenu gruczołu krokowego (ang. prostate specific antygen PSA) w surowicy krwi. Metoda ta jest wykorzystywana od lat 70 [3]. Zakres referencyjny waha się od 0,0 – 4,0 ng/dl, natomiast na wiarygodność badania oraz wyniku wpływ ma wiele aspektów m.in. antyandrogeny, hormony androgenowe [12]. Na fałszowanie wyniku może mieć również wpływ: odbicie stosunku na dwa dni przed wykonaniem badania, zabiegi endoskopowe przez cewkę moczową oraz cewnikowanie pęcherz moczowego [13] oraz leki: inhibitory 5-alfa-reduktazy, NLPZ, acetaminofen, statyny, tiazidy – wszystkie z wymienionych zmniejszają stężenia PSA w surowicy [14]. Otrzymany podwyższony wynik może świadczyć o rozwijającym się nowotworze gruczołu krokowego, nawet na bardzo wczesnym etapie, kiedy nowotwór nie wywołuje żadnych objawów klinicznych. Wynik nie jest swoisty względem nowotworu gruczołu krokowego – może świadczyć również o przerzucie lub zapaleniu stercza. Istotnym ograniczeniem badania jest również fakt, że jego podwyższony wynik nie wskazuje na stopień rozwoju i zaawansowania choroby. Wynik testu PSA wykazuje osobniczą zmienność, w związku z tym należy do niego podchodzić z rozwagą, a w interpretacji mieć na względzie stan kliniczny pacjenta. Należy rozważyć możliwość czy wynik testu nie jest fałszywie negatywny [12] lub fałszywie dodatni - w niektórych przypadkach biopsja gruczołu krokowego wykonana po otrzymanie podwyższonego wyniku PSA nie wykazała zmian w obrębie gruczołu [15].

2.2. DRE – badanie per rectum

Kolejną metodą wykrycia nowotworu jest DRE (ang. digital rectal exam) - badanie per rectum, które dla wielu pacjentów jest badaniem wstydlwym i stresującym, jednak z punktu widzenia lekarza badanie to ma krótki czas trwania i pociąga niewielki koszt. Podstawową wadą tego badania jest możliwość wykrycia jedynie guzów strefy obwodowej, które jednak najczęściej

ulegają nowotworzeniu (guzy strefy przejściowej nie są diagnozowane tą metodą). Mimo że, badanie to cechuje niska swoistość dotycząca zmian i wysoka czułość to jest ono często stosowane jako podstawowa procedura [12].

Jeżeli w badaniu przedmiotowym – DRE wyczuwalne są niepokojące zmiany często stosuje się ultrasonografię transrektalną – TRUS (ang. *transrectal ultrasonography*), dzięki której można ocenić typ zmian, zanim podda się je biopsji igłowej gruczołu krokowego [12].

2.3. PNB – biopsja igłowa gruczołu krokowego

Biopsja igłowa gruczołu krokowego (ang. *prostate needle biopsy PNB*) pod kontrolą TRUS - badanie inwazyjne, rozwijające się, które dostarcza danych o wysokiej wartości. W przeszłości na szeroką skalę stosowano biopsję cienkoigłową, jednak z czasem została ona zastąpiona przez biopsję gruboigłową [9]. Metoda ta u chorych z podejrzeniem znacznych zmian może być zastosowana bez użycia obrazowania ultrasonograficznego przezotrzewnowego lub przezodbytniczego. Natomiast u większości osób poddawanych badaniu wykorzystuje się USG, co zwiększa bezpieczeństwo badania. Należy pamiętać, że metoda ta nie jest podstawową i najczęściej wybieraną opcją, należy ją poprzedzić np. testem PSA. Procedura ta wiąże się ze znacznym dyskomfortem badanego i niesie za sobą duże ryzyko powikłań. Podczas biopsji uzyskuje się 10 fragmentów tkanki z gruczołu i następnie poddaje się je badaniu histopatologicznemu, podczas którego ocenia się je według Skali Gleasona [12].

PBN oprócz potwierdzenia lub wykluczenia raka gruczołu krokowego pozwala na identyfikację innych jednostek chorobowych np. śródnabłonkowa neoplazja gruczołu krokowego (prekursor gruczolakoraka gruczołu krokowego), stan zapalny, zawał gruczołu krokowego, łagodny przerost gruczołu krokowego [9].

2.3.1. Skala Gleasona i grupa stopni (ISUP)

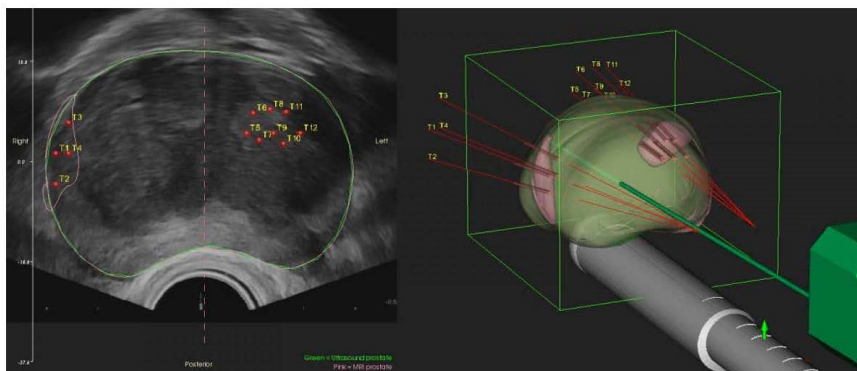
Skala ta przedstawia zmiany złośliwe zaczynając od 2 (najmniejsza złośliwość), kończąc skalę na 10. Guz jest oceniany w zakresie 1-5, następnie sumuje się ocenę z dwóch najbardziej zmienionych wycinków. Otrzymana wartość odpowiada poziomowi złośliwości i utkania guza. Klasyfikacja ta jest istotna dla porządku i usprawnienia leczenia – pozwala na podział pacjentów w skali od 1 do 5 [12].

W 2022 roku WHO zarekomendowała stosowanie nowej klasyfikacji guzów nowotworowych gruczołu krokowego – grupa stopni ISUP - stworzonej przez Międzynarodowe Towarzystwo Patologii Urologicznej (ISUP). Niniejsza klasyfikacja stanowi rozwinięcie i zaktualizowanie (pozwala na precyzyjniejsze określenie ryzyka rozwoju zmiany) klasycznej skali Gleasona. Podobnie jak skala Gleasona najnowsza klasyfikacja dzieli również zmiany nowotworowe na 5 grup ^[9].

3. Innowacyjna diagnostyka

3.1. MRI – TRUS – biopsja fuzyjna

Najnowsza metoda, czyli biopsja fuzyjna (ang. magnetic resonance imaging - transrectal ultrasonography MRI – TRUS) polega na biopsji z wykorzystaniem MRI (rycina 1.). Charakteryzują ją większa skuteczność w porównaniu z metodą tradycyjną. Jej wyższość wynika z uzyskiwania wysokiej rozdzielczości obrazu, co jest bardzo ważne u pacjentów, u których w badaniu histopatologicznym nie wykryto zmian, a mimo to znajdują się oni w grupie wysokiego ryzyka. Do pacjentów tej grupy należą: mężczyźni z wysoką wartością PSA, z przerostem gruczołu, z rakiem gruczołu małego ryzyka. Procedura ta, ze względu na ryzyko powikłań i złożoność, jest podzielona na cztery etapy. W pierwszym etapie sporządzane są obrazy 3D, które następnie bezpośrednio trafiają na odpowiednią platformę systemu zajmującego się MRI - TRUS. W drugim etapie dochodzi do nałożenia wyników uzyskanych metodą ultradźwiękową z systemem fuzyjnym, co pozwala na modyfikację obrazu z wymiaru 2D do wymiaru 3D. Przedostatni etap to rzeczywiste połączenie obrazowania MRI z ultradźwiękowym, co pozwala na nawigowanie w czasie trwania badania. Trzeci etap badania jest kluczowym etapem MRI – TRUS. Różne ułożenie pacjenta podczas badania metodą ultradźwiękową (pacjent leży na boku) i MRI (pacjent leży na plecach) może wpływać na błędy podczas fuzyji tych obrazów, jednak dzięki wielu używanym programom otrzymywany obraz jest oznaczony minimalnym błędem. Etapem czwartym jest biopsja igłowa, która dzięki wcześniejszym czynnościom wykonywana jest niezwykle precyzyjnie, a ponad to każdy z pobieranych fragmentów ma zapisywaną lokalizację, co pozwala przykładowo na kontrolę rozwoju nowotworu. Nakłucie należy poprzedzić podaniem środka znieczulającego ^[12].



Rycina 1. Na rycinie przedstawiono wprowadzenie sondy ultradźwiękowej i igły biopsyjnej w metodzie biopsji fuzyjnej MRI – TRUS [16].

3.2. PCA3 – antygen gruczołu krokowego

Najbardziej czułym biomarkerem raka gruczołu krokowego jest (ang. prostate cancer gene 3 PCA3), czyli antygen raka prostaty 3 [17]. Nadekspresyjowany niekodujący RNA prostaty, którym jest PCA3, podlega transkrypcji z regionu intronowego na długim ramieniu chromosomu 9 (dokładna loci genu: 9q21-22). Początkowo uważano, że PCA3 zbudowany jest z 4 egzonów. Dalsze badania wykazały bardziej złożoną budowę transkryptu i istnienie dodatkowych egzonów. Jednak ze względu na obecność dużej częstotliwości kodonów STOP w sekwencji nukleotydowej, uznano, że struktura PCA3 wykazuje charakter niekodujący. Ponadto nie wykazano peptydu lub białka kodowanego przez transkrypty PCA3. Udowodniono natomiast udział PCA3 w procesach wzrostowych i przeżywalności komórek nowotworowych raka gruczołu krokowego [18].

W przypadku raka prostaty ekspresja tego genu ulega znacznemu zwiększeniu. Stężenie PCA3 jest niezależne od stanu zapalnego, wieku, wykonanej biopsji czy urazu w porównaniu z PSA [18]. Test wykonuje się z próbki moczu po uprzednim masażu prostaty w trakcie DRE. Wykazano związek ze stopniem złośliwości nowotworu a wyższą wartością PCA3, w porównaniu do niewielkich zmian [17].

W 2012 roku Unia Europejska zatwierdziła PCA3 jako pomocniczy biomarker diagnostyczny raka prostaty. Jednak pojawiają się doniesienia, wskazujące na niską czułość PCA3 [18].

3.2.1. Wykrywanie PCA3 w egzosomach

Egzosomy, czyli pozakomórkowe pęcherzyki wydzielane zarówno z komórek prawidłowych jak i nowotworowych prostaty. Są obecne w takich płynach ustrojowych jak płyn prostaty, mocz, nasienie oraz krew. Wykazano obecność egzosomów z markerami związanymi z gruczołem krokowym w moczu oraz stwierdzono, że przy użyciu RNA wyizolowanego z egzosomów można różnicować pacjentów z pozytywnym wynikiem biopsji od tych z wynikiem negatywnym. Aktualnie wzrasta zainteresowanie badaniem egzosomów jako potencjalnego źródła biomarkerów dla raka gruczołu krokowego^[18].

4. Diagnostyka molekularna: PET - PSMA

Obrazowanie molekularne z wykorzystaniem (ang. positron emission tomography PET) – pozytonowej tomografii emisyjnej w połączeniu z (ang. computed tomography CT) - tomografią komputerową lub MRI dostarcza wielu anatomicznych i biologicznych informacji o ludzkim ciele. W ocenie stopnia zaawansowania raka gruczołu krokowego szczególne znaczenie ma PET w powiązaniu z MRI z wysokim kontrastem tkanek miękkich (rycina 2.)^[19].

Specyficzny dla prostaty antygen błonowy (ang. prostate specific membrane antigen PSMA), białko transbłonowe ulegające ekspresji w 90% przypadków raka gruczołu krokowego^[15]. Do tej pory odkryto kilka związków mogących służyć do znakowania PSMA, które aktualnie podlegają badaniu w kierunku wykorzystania jako sondy do obrazowania PET. Najczęściej stosowanym jest inhibitor PSMA znakowany Ga Glu-NH-CO-NH-Lys(Ahx)-HBED-CC^[20].

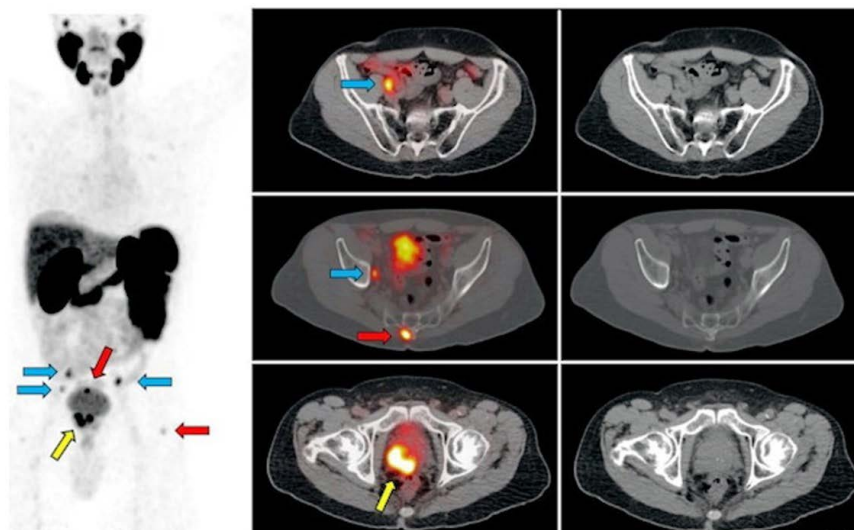
PET – PSMA pozwala na dokładną lokalizację miejsca objętego nowotworzeniem. Badanie to wykonywane jest, gdy:

- poziom PSA jest wyższy od 0,2 ng/ml
- w badaniu PET-Cholina wartość PSA przekracza 0,1 ng/ml^[21].

Obrazowanie Ga-PSMA-PET uzupełnione MRI dostarcza ponadto informacji molekularnych w zakresie lokalizacji raka w obrębie gruczołu krokowego (rycina 2.). Wykazano, że u pacjentów z pierwotnym rakiem prostaty obrazowanie oparte na PSMA zwiększa wykrywanie przerzutów (nawet przy wartościach PSA w zakresie normy) w porównaniu z MRI lub CT^[20], gdyż jest ono czułe w zakresie detekcji zmienionych węzłów chłonnych

miednicy i odległych przerzutów [22]. Ponadto podkreśla się znaczenie obrazowania Ga-PSMA-PET do oceny odpowiedzi na zastosowane leczenie, co mogłoby ograniczyć stosowanie inwazyjnej procedury biopsji gruczołu krokowego [20].

Koszty powyższej metody są obecnie wysokie, jednak obrazowanie wykorzystujące PSMA jest wielką nadzieją na polepszenie możliwości wykrywania i leczenia raka prostaty [20]. Innym obiecującym celem obrazowania PET jest (ang. gastrin releasing peptide receptor GRPR) – receptor peptydu uwalniającego gastrynę, który podlega silnej nadekspresji, m.in. w raku gruczołu krokowego i kilku innych typach nowotworu. Metoda ta wydaje się być szczególnie korzystna do diagnozy początkowego stadium rozwoju raka gruczołu krokowego, jednak w dalszym ciągu podlega ona badaniom [19].



Rycina 2. Na zdjęciu widoczne po lewej stronie obrazowanie Ga – 68 PSMA – 11 PET/CT, natomiast po stronie prawej obrazowanie PSMA PET/CT. Materiały pochodzą od pacjenta z rakiem prostaty [23]

5. Leczenie raka gruczołu krokowego

Metody leczenia są zależne przede wszystkim od rodzaju nowotworu oraz stadium jego rozwoju. Ważnym kryterium doboru postępowania jest również wiek chorego. Nie istnieje metoda wykazująca się stuprocentową skutecznością. Każda z nich może wywoływać negatywne konsekwencje zdrowotne [13].

5.1. Prostatektomia radykalna

Rak gruczołu krokowego o określonej lokalizacji i nieznacznym stopniu złośliwości jest jedynie poddawany systematycznej obserwacji. Przy postępie choroby uruchamiane jest leczenie. U pacjentów, u których zmiana ogranicza się do samego gruczołu, dokonuje się prostatektomii radykalnej, czyli usunięcia prostaty wraz z pęcherzykami nasiennymi. Po zabiegu, jeśli nowotwór ulegnie regresji, poziom PSA w surowicy powinien być nieoznaczalny. W przypadku utrzymującego się podwyższonego stężenia PSA należy rozważyć radioterapię czy hormonoterapię [2].

Do prostatektomii radykalnej wykorzystywany jest robot chirurgiczny da Vinci. Główną zaletą jego stosowania jest ogromna precyzja, której wymaga trudna lokalizacja gruczołu krokowego (m.in. w bliskim sąsiedztwie pęcherza moczowego) [24]. W niektórych przypadkach stosuje się usunięcie jądra, jednak metoda ta nie zyskała akceptacji wśród chorujących mężczyzn [2].

5.2. ADT – terapia deprivacji androgenów

Rak gruczołu krokowego jest nowotworem wrażliwym na stężenie męskich hormonów płciowych, głównie testosteronu. Androgeny łączą się z receptorami zarówno komórek prawidłowych, jak i zmienionych nowotworowo w obrębie stercza. Kompleks hormon-receptor zostaje przeniesiony z cytoplazmy do jądra komórkowego, w którym wpływa na regulację transkrypcji i aktywację różnych szlaków metabolicznych odgrywających rolę w proliferacji, różnicowaniu i hamowaniu apoptozy. W komórkach nowotworowych, na skutek zaburzonej sygnalizacji poprzez receptor androgenowy zostaje zachwiana równowaga między proliferacją a apoptozą, co prowadzi do nadmiernego wzrostu nieprawidłowych komórek, a w konsekwencji do zwiększenia stopnia zaawansowania zmiany [2, 25].

Terapia hormonozależna polega na zastosowaniu metody ADT (ang. androgen deprivation therapy). Metoda ta polega na zablokowaniu receptorów androgenowych, co wpływa na zahamowanie proliferacji i wzrostu komórek nowotworowych. ADT może być stosowana zarówno przed rozpoczęciem procedury prostatektomii radykalnej (w celu ograniczenia rozrostu guza i tym samym - zwiększenia skuteczności samego zabiegu), jak również u pacjentów paliatywnych niezakwalifikowanych do leczenia operacyjnego [2].

W przypadku zachorowania na raka gruczołu krokowego opornego na kastrację (mCRPC) ADT nie przynosi korzyści [2].

Po zastosowaniu ADT u pacjentów mogą wystąpić skutki uboczne, takie jak: uszkodzenie nerek, zmniejszenie gęstości kości i podwyższenie obrotu kostnego, co wiąże się ze zwiększonym ryzykiem złamań. Złamania szkieletu o podłożu osteoporotycznym występują u 20% mężczyzn w ciągu 5 lat od zastosowania terapii ADT. Odsetek ten jest tym większy, im mniejsza ilość wapnia i witaminy D w diecie. Ryzyku sprzyja palenie tytoni, spożywaniu nadmiernej ilości alkoholu i kofeiny oraz długotrwała terapia glikokortykosteroidami [25].

5.3. Kastracja farmakologiczna i chemioterapia

Inną metodą jest kastracja farmakologiczna z użyciem analogów hormonu uwalniającego hormon luteinizujący (ang. luteinizing hormone releasing hormone LHRH) np. goserelina, buserelina. Skutkiem ich działania jest początkowy wzrost stężenia testosteronu, które następnie ulega obniżeniu w mechanizmie ujemnego sprzężenia zwrotnego. Można prowadzić terapię skojarzoną z antyandrogenami, np. bikalutamidem. Kastracja farmakologiczna ogranicza namnażanie komórek nowotworowych i rozrost guza [2, 26].

Dopełnieniem terapii może być chemioterapia, podczas której wykorzystuje się docetaksel, a u chorych, u których wykryto przerzutowe zmiany kostne – bifosfoniany, np. kwas zoledronowy czy pamidronian. Działają antyresorpcyjnie, zapobiegają osteoporozie [2, 27].

5.4. Leki hormonalne

Leki hormonalne należące do grupy antyandrogenów działają poprzez konkurowanie o miejsce wiązania do receptora androgenowego z endogennymi androgenami. Dzielimy je na antyandrogeny steroidowe, których działanie polega na obniżeniu stężenia testosteronu i zdolności do wiązania się z różnymi receptorami hormonalnymi oraz na antyandrogeny niesteroidowe, które podnoszą stężenie testosteronu i silniej wiążą się z receptorem androgenowym (tabela 1.). Antyandrogeny steroidowe są wykorzystywane w stadiach zaawansowanych. Natomiast pierwsze generacje antyandrogenów niesteroidowych ze względu na to, że znacznie podnoszą stężenie testosteronu we krwi i w efekcie zwiększają proliferacji komórek nowotworowych są zastępowane lekami III generacji. Takimi lekami jest np. octan abirateronu, który jest inhibitorem enzymu CYP17, ten z kolei wpływa hamująco na syntezę androgenów.

Obserwowaną praktyką jest również stopniowe zastępowanie antyandrogenów steroidowych przez antyandrogeny niesteroidowe [2].

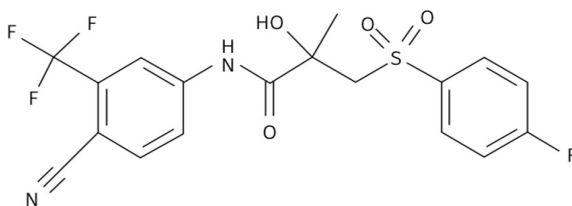
Do antyandrogenów steroidowych zaliczamy flutamid – lek stosowany jako metoda uzupełniająca prostatektomię radykalną; nilutamid i kalutamid - o najdłuższym okresie półtrwania spośród wymienionych [2].

Do antyandrogenów niesteroidowych zaliczamy enzalutamid - hamujący przenoszenie receptora androgenowego do jądra, a tym samym połączenie z DNA, ograniczając syntezę androgenów, głównie testosteronu; apalutamid, darolutamid [2, 28].

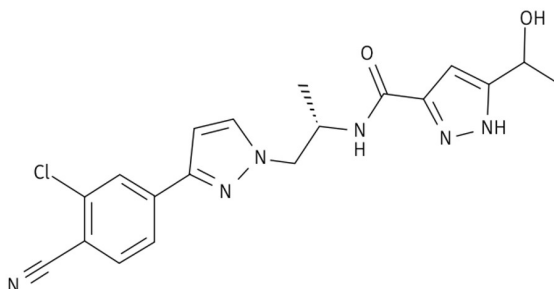
Antyandrogeny cechują się szeregiem licznych działań niepożądanych i skutkami ubocznymi. Spośród wymienionych najmniej dotkliwymi skutkami ubocznymi, tj. nudności i zmęczenie, cechuje się darolutamid [2].

Tabela 1. Podział i przykłady androgenów steroidowych i niesteroidowych [2].

Androgeny steroidowe	Androgeny niesteroidowe
<ul style="list-style-type: none"> • octan cyproteronu • octan megestrolu • medroksyprogesteron 	Leki pierwszej generacji: <ul style="list-style-type: none"> • flutamid • nilutamid
	Leki drugiej generacji: <ul style="list-style-type: none"> • bikalutamid (rycina 3.)
	Leki trzeciej generacji: <ul style="list-style-type: none"> • enzalutamid • apalutamid • darolutamid (rycina 4.)



Rycina 3. Wzór strukturalny bikalutamidu [2].



Rycina 4. Wzór strukturalny darolutamidu [2].

5.5. Inne terapie farmakologiczne

W ostatnich latach wzrost efektywności leczenia przerzutowego raka gruczołu krokowego opornego na prostatektomię radykalną spowodował lek pod nazwą docetaksel, natomiast lekiem niewątpliwie skuteczniejszym od niego i wprowadzonym stosunkowo niedawno jest kabazytaksel [2].

W farmakoterapii raka gruczołu krokowego istotnym jest wzmocnienie kości, w związku z czym powstają różnego rodzaju rekomendacje. Przerzuty do kości powodują ich osłabienie, a co za tym idzie złamania. W profilaktyce tego typu schorzeń i załagodzeniu już występujących zmian stosowany jest kwas zoledronowy i denosumab (w postaci ligandu RANK, ang. receptor activator for nuclear factor kappa B ligand). Również immunologia znalazła rozwiązania w postaci szczepionki z komórek dendrytycznych skierowanych przeciwko kwaśnej fosfatazie (enzym wydzielany przez komórki gruczołu krokowego). Denosumab – przeciwciało monoklonalne, które wpływa na receptor aktywator NK-kB (ang. nuclear factor kappa B) – ligand RANK. Zaburzenie tego kompleksu hamuje działanie osteoklastów, a to zmniejsza resorpcję tkanki i tym samym zwiększa masę kostną [2].

5.6. Innowacyjne terapie

5.6.1. PDT – terapia fotodynamiczna

PDT (ang. photodynamic therapy) - należy do mało toksycznych metoda leczenia różnego rodzaju nowotworów, m.in. raka gruczołu krokowego. Istotą metody jest zaaplikowanie pacjentowi fotoutleniacza, który kumuluje się selektywnie w zmienionej chorobowo tkance gruczołu krokowego, na skutek m.in. zwiększonego tempa proliferacji komórek guza, architektury zrębu guza z licznymi przestrzeniami międzykomórkowymi czy nieszczelnymi naczyniami krwionośnymi [29]. Następnie w obecności tlenu i pod wpływem ekspozycji na światło o ściśle określonej intensywności i długości fali dochodzi do aktywacji fotoutleniacza i powstania reaktywnych form tlenu (ang. reactive oxygen species ROS), m.in. tlenu singletowego i rodników [3]. Te silnie toksyczne związki powodują liczne nieodwracalne destrukcje w zmienionej chorobowo tkance, skutkujące apoptozą, nekrozą lub autofagią. Zniszczeniu ulega także unaczynienie guza [3]. Skutkiem PDT jest ostra reakcja zapalna w obrębie naświetlanego obszaru, która przyczynia się do usunięcia martwych komórek

i przywrócenia lokalnej homeostazy. Niektóre komórki nowotworowe mogą nie ulegać apoptozie i wykształcić cechy oporności na tę metodę ^[30].

5.6.2. Radioterapia

Radioterapię stosuje się u chorych z nowotworem gruczołu krokowego w zaawansowanym stadium rozwoju, u których nie powstały zmiany przerzutowe w odległych regionach ciała. Leczenie poprzez napromieniowywanie przynosi pozytywne efekty w terapii raka prostaty. Do radiofarmaceutyków wybieranych najczęściej w terapii tego nowotworu są niskoenergetyczne β -emisyjne radionuklidy samaru-153 oraz strontu-89 ^[2].

Bliskie położenie pęcherza moczowego i odbytnicy, mogących podlegać uszkodzeniu pod wpływem wysokich dawek promieniowania, przyczyniło się do opracowania metod radioterapii ograniczających obszar napromieniowania do tkanek guza. Należą do nich m.in. 3D CRT (ang. 3D conformal radiotherapy) – technika trójwymiarowej terapii konformalnej, IMRT (ang. Intensity modulated radiation therapy) – radioterapia z użyciem wiązki modulowanej, SRBT (ang. stereotactic body radiation therapy) – napromieniowanie stereotaktyczne oraz IGRT (ang. Image guided radiotherapy) – obrazowanie napromieniowanych struktur. Wspólną cechą wszystkich tych technik jest możliwość znacznego napromieniowania ściśle określonego obszaru – najbardziej zmienionego chorobowo z wyznaczonym marginesem, jedna każda stosuje inne metody i oprogramowanie komputerowe ^[31, 32].

Do wyznaczenia granic działania promieniowania służy mMRI (ang. Multiparametric magnetic resonance imaging) – wieloparametryczny rezonans magnetyczny. Mimo bardzo dużej precyzji stosowanych metod obrazowania i napromieniowywania niebagatelnym problemem pozostaje niestabilność stercza. Aby skutecznie zapobiec napromieniowaniu zdrowych tkanek, należy na bieżąco – w czasie rzeczywistym – kontrolować położenie gruczołu. Stosuje się do tego trzy metalowe markery wprowadzone uprzednio do stercza, jako znaczniki. Specjalistyczne programy komputerowe analizują dostarczone dane i dobierają odpowiednią dawkę promieniowania, jaką należy dostarczyć w konkretne regiony zmiany chorobowej. Niedawno do użytku weszło urządzenie umożliwiające obserwowanie on-line lokalizacji gruczołu krokowego. Techniki te sprawiły, iż promieniowanie jest powszechnie wykorzystywane do leczenia raka gruczołu krokowego, a metoda SRBT – utrafrakcjonowana RT jest nadzieją na wczesnych etapach choroby ^[31, 32].

Największą zaletą nowoczesnych metod radioterapii jest ekspozycja tkanek nowotworowych na bardzo duże dawki promieniowania, przy minimalizacji ryzyka napromieniowywania zdrowych tkanek, graniczących z obszarem zmienionym. Zaawansowanie tych technologii sprawiło, iż napromienianie jest kluczowym elementem leczenia [31, 32].

5.6.3. HIFU

HIFU (ang. high intensity focused ultrasound) jest leczeniem nieinwazyjnym, wykorzystującym ultrasonografię o wysokiej częstotliwości. Polega na dostarczeniu do guza wysokiej energii poprzez sondę przezodbytniczą. Dane miejsce jest ogrzewane, a następnie natychmiastowo ochładzane, aby uniknąć uszkodzenia błony śluzowej odbytnicy. Po osiągnięciu temperatury niemal 80 °C dochodzi do martwicy komórek nowotworowych z wytworzeniem skrzepu. Metoda ta nie jest selektywna – uszkodzeniu ulegają także zdrowe tkanki [15, 33].

5.6.4. Krioterapia

Krioterapia jest stosowana u pacjentów, którzy nie kwalifikują się do radioterapii czy radykalnej prostatektomii, ze względu na choroby współistniejące. Metoda ta polega na umieszczeniu w guzie gruczołu krokowego kriosond w niewielkiej odległości od siebie oraz termopar, które na bieżąco dokonują pomiaru temperatury. Do schładzania kriosond stosowany jest argon, co powoduje zamrażanie i niszczenie zmienionych tkanek. Cały narząd jest na bieżąco kontrolowany za pomocą TRUS. W końcowym etapie, gdy w tylnej części prostaty znajdzie się kula z lodu, wykorzystywany jest hel – do rozmrożenia gruczołu krokowego. Każdy cykl powtarza się najczęściej dwa razy. Metoda pomimo skuteczności w aspekcie przeżywalności, u wielu pacjentów powoduje zaburzenia erekcji [19, 29].

6. Najnowsze rekomendacje i rejestracje w onkologii – 2022 rok

6.1. Rejestracje Agencji ds. Żywności i Leków

W 2022 roku zarejestrowano darolutamid (Bayer, Nubeqa), który w połączeniu z docetaksem ma być stosowany u pacjentów z przerzutowym hormonowrażliwym rakiem gruczołu krokowego. W wyniki badania ARASENS,

w którym udział wzięło 1306 mężczyzn chorujących na hormonowrażliwego raka gruczołu krokowego wskazują, że terapia darolutamidem z docetakselem jest skuteczniejsza w porównaniu z leczeniem darolutamidem i ADT. Terapia w połączeniu z docetakselem zwiększyła szanse przeżycia, poprzez zmniejszenie ryzyka zgonu o 32,5% w stosunku do terapii z połączeniem ADT. Ponadto u pacjentów rzadziej dochodziło do złamań kości i rzadko zgłaszali oni nasilający się ból ^[34, 35].

Zarejestrowano także lek pod nazwą lutetium Lu 177 vipivotide tetraetan (Pluvicto, Novartis), wykorzystywany u pacjentów cierpiących na przerzutowego, opornego na kastrację raka gruczołu krokowego, którzy przebyli chemioterapię i radioterapię. Badania wskazują na pomyślne zastosowanie Lu 177 w leczeniu wczesnych stadiów choroby takich jak: biochemicznie nawracająca choroba oraz choroba przerzutowa wrażliwa na kastrację ^[34, 36].

Do obrotu wszedł również gallium Ga 68 gosetotide (Locametz) - znacznik badania PET/PSMA. Gallium jest antagonistą receptorów peptydowych uwalniających gastrynę (gastrin releasing peptide receptor - GRPR), których ekspresja jest wzmożona w raku gruczołu krokowego ^[34, 37].

6.2. Rekomendacje Europejskiej Agencji Leków (EMA)

W 2022 roku wydano pozytywną opinię wobec leku relugolix (Myovant, Orgovyx) stosowanego u pacjentów z zaawansowanym hormonowrażliwym rakiem gruczołu krokowego. Lek ten jest antagonistą (doustnym) receptora hormonu uwalniającego gonadotropiny (gonadotropin-releasing hormone - GnRH), powodując hamowanie uwalniania testosteronu ^[38, 39, 40].

Pozytywną opinię uzyskał również preparat gozetotide (Locametz, Novartis), dodatkowo wydano pozytywną opinię wobec leku lutetium (177Lu) vipivotide (Pluvicto, Novartis) w połączeniu z hormonoterapią (ADT) u chorych na raka opornego na kastrację. Pozytywną decyzję otrzymało również rozszerzenie zastosowania olaparybu (Lynparza, AstraZeneca) u pacjentów z przerzutowym hormonoopornym rakiem gruczołu krokowego z przeciwwskazaniem do chemioterapii ^[38]. Lek ten jest inhibitorem polimerazy poli (ADP-rybozy) – PARP. Przy stosowaniu olaparybu występowały najczęściej takie zjawiska niepożądane jak: niedokrwistość, nudności, zmniejszony apetyt i zmęczenie, jednak terapie wspomagające pozwoliły na jego stosowanie, tak długo, jak pacjenci odnosili korzystne skutki leczenia ^[38, 41].

7. Zalecenia żywieniowe w profilaktyce raka gruczołu krokowego

7.1. Wpływ diety

Ciekawym faktem wydaje się zależność diety i zapadalności na nowotwór gruczołu krokowego. Dotychczas jednak nie odkryto specyficznego produktu lub substancji, która mogłaby mieć bezpośredni wpływ na rozwój tego nowotworu. Przede wszystkim wskazuje się na rolę przetworzonych produktów spożywczych, w których obecne są m.in. azotany, azotyny i akryloamidy – składniki rakotwórcze. Kwasy tłuszczowe nasycone i nienasycone o konfiguracji trans oraz czerwone mięso również nie pozostają bez znaczenia. Badania wykazały, że kwasy tłuszczowe nasycone, poprzez zaburzenia homeostazy hormonów płciowych, indukcję mechanizmów zapalnych, jak również zwiększenie sekrecji czynników wzrostu, mają związek z progresją nowotworu gruczołu krokowego. Obróbka termiczna w postaci gotowania i smażenie powoduje powstawanie heterocyklicznych amin oraz wielopierścieniowych węglowodorów, które znacznie wpływają na szybkość rozwoju zmian nowotworowych [3, 42].

Zaskakującym jest także odkrycie powiązania między stężeniem ciał ketonowych w surowicy krwi podczas stosowania diety ketogenicznej a kinazą 3-fosfatydyloinozytoli, których związek może zmniejszać zdolność komórek guza do proliferacji. Również spadek glukozy bardzo często obniża rozrost guza, natomiast cukry roślinne nie mają związku z rozwojem raka prostaty [3].

7.2. Wpływ witamin i mikroelementów

Witaminą, która może mieć pozytywny wpływ na obniżenie zapadalności na raka gruczołu krokowego jest witamina A (przede wszystkim likopen – należący do grupy karotenoidów) – posiada ona głównie właściwości antyoksydacyjne, hamuje proliferację komórek nowotworowych i metabolizm cholesterolu oraz chroni DNA przed uszkodzeniem. Wpływ witaminy D na rozwój raka gruczołu krokowego wśród wielu naukowców jest sprzeczny. Według najnowszych doniesień witamina E bezapelacyjnie działa hamująco na rozwój komórek nowotworowych. Pierwiastkiem, na który należy zwrócić uwagę przy omawianiu tego nowotworu jest selen – o działaniu podobnym do likopenu – oraz wapń, który ma negatywny wpływ i zwiększać ryzyko rozwoju raka gruczołu krokowego [3, 33, 42].

7.3. Zalecenia żywieniowe

Wielu lekarzy i liczne organizacje podają zalecenia żywieniowe, które mają zapobiec zachorowaniu, opóźnić zapadalność czy też przyczynić się do całkowitego wyeliminowania choroby. Zalecane jest picie zielonej herbaty – zawierającej antyoksydanty – i dużych ilości wody oraz stosowanie diety niskowęglowodanowej lub całkowicie pozbawionej węglowodanów, które mają ogromne znaczenie dla rozwoju otyłości, mogącej pośrednio przyczynić się do wzrostu zapadalności. Zaleca się spożywanie niskoskrobiowych warzyw i owoców, które zawierają wiele cennych substancji, m.in. błonnik. Podkreśla się również pozytywną rolę pomidorów, które są bogatym źródłem likopenu. Przy obróbce termicznej zalecane jest duszenie oraz znaczne ograniczenie spożycia produktów wędzonych, smażonych lub marynowanych. Istotnym wydaje się również unikanie czerwonego mięsa i jego przetworów [3].

Stosowanie się do powyższych zaleceń wymaga w dzisiejszych czasach ogromnego zaangażowania i czasu. Mimo to zwraca się uwagę na konieczność promowania wśród mężczyzn nawyków żywieniowych, ograniczających ryzyko rozwoju raka gruczołu krokowego [3].

8. Podsumowanie

Rak gruczołu krokowego jest drugim co do częstości występującym nowotworem złośliwym wśród mężczyzn na świecie. W 2020 r. odnotowano 1,4 miliona nowych przypadków i 375 tys. zgonów. Powyższe dane pozwalają wyciągnąć wniosek, że rak gruczołu krokowego znajduje się na piątym miejscu wśród najczęstszych przyczyn zgonów mężczyzn z powodu choroby nowotworowej. Rak gruczołu krokowego jest problemem globalnym, gdyż choruje bardzo duża liczba mężczyzn na całym świecie¹⁵, co niesie za sobą konieczność odkrywania nowych metod diagnostyki i leczenia tej jednostki chorobowej.

W świetle najnowszych doniesień naukowych należy również podkreślić rolę diety w patogenezie raka gruczołu krokowego, która w zależności od postępowania może stać się czynnikiem zwiększającym lub zmniejszającym ryzyko rozwoju nowotworu stercza. Wśród innowacyjnych metod nie można zapominać także o klasycznych badaniach przesiewowych, tj. oznaczanie stężenia PSA w surowicy krwi i DRE, które są łatwo dostępne i cechują się niskim kosztem. Należy jednak pamiętać, że wynik testu PSA wykazuje osobniczą zmienność, w związku z czym w interpretacji należy mieć na względzie stan kliniczny pacjenta i rozważyć możliwość czy wynik testu nie jest fałszywie

negatywny. Wszelkie wątpliwości powinny być weryfikowane przez USG TRUS, czy inne bardziej zaawansowane metody diagnostyczne.

Najnowsze, stale udoskonalane metody stają się nadzieją na coraz szybszą i dokładniejszą diagnostykę oraz leczenie indywidualnie dostosowane do stanu klinicznego i potrzeb chorego. Całość w znaczący sposób może przyczynić się do polepszenia efektów terapeutycznych i zwiększenia szansy na wyleczenie.

Referencje

- [1] Deluga A, Ślusarska B, Belmas E, Charzyńska-Gula M. Wiedza mężczyzn na temat czynników ryzyka raka gruczołu krokowego. *Probl Hig Epidemiol.* 2015; 96(4): 757-762 Dostępne: docplayer.pl/23260629-Wiedza-mezczyzn-na-temat-czynnikow-ryzyka-raka-gruczolu-krokowego.html. Opublikowano: 15.07.2015 Dostęp: 16.01.2023.
- [2] Wardecki D, Dołowy M. Rak prostaty – aktualne możliwości terapeutyczne. *Terapia i leki.* 2022; 78: 268-276. doi: 10.32383/farmpol/152041.
- [3] Koziorowska K, Bartusik-Aebisher D, Dynarowicz K. Zastosowanie terapii fotodynamicznej w leczeniu nowotworu prostaty i rola diety w profilaktyce. *Wybrane zagadnienia z zakresu bromatologii.* 2022; 78: 70-75. doi: 10.24326/mon.2022.6 .
- [4] Krajowy Rejestr Nowotworów Dostępne: <https://onkologia.org.pl/pl/nowotwor-gruczolu-krokowego-czym-jest> Opublikowano: 16.09.2021 Dostęp: 01.01.2023.
- [5] Sikora-Kupis B. Rak gruczołu krokowego. *Onkologia w Praktyce Klinicznej – Edukacja.* 2019; 5: H9-H11 journals.viamedica.pl/onkologia_w_praktyce_klin_edu/article/view/68939/50830 Dostępne: 16.01.2023.
- [6] Rak gruczołu krokowego – profilaktyka i dziedziczenie www.zwrotnikraka.pl/rak-gruczolu-krokowego-profilaktyka-dziedziczenie/ Dostępne: 01.01.2023 .
- [7] Sklinda K, Dąbrowska A, Olejnik P. Anatomia prawidłowa i zmiany łagodne w PI – RADS v2. Przegląd urologiczny. *Dwumiesięcznik Polskiego Towarzystwa Urologicznego.* 2017; 101: 26-29 przeglad-urologiczny.pl/artykul.php?3084 Dostępne: 16.01.2023.

- [8] Porzycki P. Ocena przydatności nowych biomarkerów, a w szczególności cząstek mikroRNA, w diagnostyce i prognozowaniu u pacjentów z rakiem gruczołu krokowego. 2021 repozytorium. ur.edu.pl/server/api/core/bitstreams/c74327cd-b2a8-426e-a4a7-7f9b8d5df7ee/content Dostępne: 16.01.2023.
- [9] Yang J X. Interpretation of prostate biopsy www.uptodate.com/contents/interpretation-of-prostate-biopsy?search=biopsja%20ig%C5%82owa%20gruczo%C5%82u%20krokowego&source=-search_result&selectedTitle=2~150&usage_type=default&display_rank=2.
- [10] Medycyna Praktyczna dla pacjentów www.mp.pl/pacjent/onkologia/chorobynewotworowe/100849,rak-gruczolu-krokowego Dostępne: 30.12.2022.
- [11] Krajowy Rejestr Nowotworów onkologia.org.pl/pl/raporty Dostępne 30.12.2022.
- [12] Bąk S, Budzeń K, Wesołowski P. Review of diagnostic methods for prostate cancer with consideration of MRI – TRUS fusion biopsy. *Journal of Education, Health and Sport*. 2022: 720-728 doi: dx.doi.org/10.12775/JEHS.2022.12.09.085.
- [13] Serwis Zdrowie – PAP zdrowie.pap.pl/byc-zdrowym/zwodnicze-psa-trudna-diagnostyka-raka-prostaty Dostępne: 30.12.2022.
- [14] Freedland S. Measurement of prostate – specific antigen www.uptodate.com/contents/measurement-of-prostate-specific-antigen?search=per%20rectum%20prostata&source=search_result&selectedTitle=10~150&usage_type=default&display_rank=9.
- [15] Hoffman R. M. Screening for prostate cancer www.uptodate.com/contents/screening-for-prostate-cancer?search=biopsja%20ig%C5%82owa%20gruczo%C5%82u%20krokowego&source=search_result&selectedTitle=5~150&usage_type=default&display_rank=5#H2521267304.
- [16] Robotic MRI – TRUS Fusion Transperineal Prostate Biopsy www.drtnathan-urology.com.au/procedures/prostate/robotic-mri-trus-fusion-transperineal-prostate-biopsy.
- [17] Salagierski M, Sosnowski M, Hessels D. Postępy w diagnostyce raka

- gruczołu krokowego. Czy możliwe jest wczesne wykrywanie nowotworów istotnych klinicznie? Przegląd urologiczny. Dwumiesięcznik Polskiego Towarzystwa Urologicznego. 2010; 59: 26-27 przeglad-urologiczny.pl/artukul.php?1696 Dostępne: 16.01.2023.
- [18] Goulart Lemos A.E, da Rocha Matos A, Ferreira L.B, The long non-coding RNA PCA3: an update of its functions and clinical applications as a biomarker in prostate cancer. *Oncotarget*. 2019; 10 (61); 6589-6603 doi: 10.18632/oncotarget.27284.
- [19] Duan H, Iagaru A. The use of advanced imaging in guiding the further investigation and treatment of primary prostate cancer. *Cancer Imaging* 22, 2022,22:45 doi.org/10.1186/s40644-022-00481-3.
- [20] Maurer T, Eiber M, Schwaiger M. Current use of PSMA-PET in prostate cancer managment. *Nature Reviews Urology*. 2016; 19: 226 – 235 doi:10.1038/nrurol.2016.26.
- [21] Milecki P, Trzcińska S. Radiotherapy after radical prostatectomy. *Letters in Oncology Science*. 2022; 19 doi: 10.21641/los.2022.19.1.216.
- [22] Farolfi A, Calderoni L, Mattana F. Current and Emerging Clinical Applications of PSMA PET. *Diagnostic Imaging for Prostate Cancer. Journal of Nuclear Medicine*. 2021; 62 (5); 596-604 doi: 10.2967/jnumed.120.257238.
- [23] Forrest W. FDA makes history with approval of Gal – 68 PSMA – 11 PET www.auntminnie.com/index.aspx?sec=ser&sub=def&pag=dis&ItemID=131120.
- [24] Szyman J, Robotyka chirurgiczna - współczesne możliwości i wyzwania. *Ogólnopolski Przegląd Medyczny*. 2022: 24-29.
- [25] Smith M. R. Side effects of androgen deprivation therapy www.up-to-date.com/contents/side-effects-of-androgen-deprivation-therapy?search=ADT&source=search_result&selectedTitle=2-51&usage_type=default&display_rank=2.
- [26] Wysocki P, Żołnierek J. Sesja IIA. Leczenie chorych na CRPC - wraz z prezentacją przypadków klinicznych. Część pierwsza. *Onkologia w Praktyce Klinicznej*. 2014; H3-B6 journals.viamedica.pl/oncology_in_clinical_practice/article/view/38296/26918 Dostępne: 16.01.2023.

- [27] Sartor O, DiBase S. J. Bone metastases in advanced prostate cancer: Management www.uptodate.com/contents/bone-metastases-in-advanced-prostate-cancer-management?search=raka%20prostaty&source=search_result&selectedTitle=25~150&usage_type=default&display_rank=24.
- [28] Dawson N, Ryan CH. J. Castration – resistant prostate cancer: Treatments targeting the androgen pathway www.uptodate.com/contents/castration-resistant-prostate-cancer-treatments-targeting-the-androgen-.
- [29] Pisters L. L, Spiess P. E. Cryotherapy and other ablative techniques for the initial treatment of prostate www.uptodate.com/contents/cryotherapy-and-other-ablative-techniques-for-the-initial-treatment-of-prostate-cancer?search=photodynamic%20therapy%20prostate&source=search_result&selectedTitle=1~150&usage_type=default&display_rank=1.
- [30] Mossakowska B.J, Fabisiewicz A, Siedlecki J. Terapia fotodynamiczna – znaczenie w onkologii. *Postępy biochemii*. 2021; 67: 236-247 doi: doi.org/10.18388/pb.2021_394.
- [31] Klein E. A, Ciezki J. P. Initial approach to low- and very low – risk clinically localized prostate cancer www.uptodate.com/contents/initial-approach-to-low-and-very-low-risk-clinically-localized-prostate-cancer?search=per%20rectum%20prostata§ionRank=1&usage_type=default&anchor=H833704&source=machineLearning&selectedTitle=9~150&display_rank=8#H833704.
- [32] Milecki P. Nowe techniki w leczeniu raka prostaty. *Innowacyjna onkologia*. PZWL Wydawnictwo Lekarskie, Polskie Towarzystwo Onkologiczne. 2020: 203-206.
- [33] Colditz G. A. Overview of cancer prevention www.uptodate.com/contents/overview-of-cancer-prevention?search=dieta%20prostata&source=search_result&selectedTitle=6~150&usage_type=default&display_rank=6.
- [34] Zwrotnik raka. www.zwrotnikraka.pl/amerykanska-agencja-zywnosci-lekow-rejestracje-2022/ Dostępne: 02.01.2023.
- [35] Smith MR, Hussain M, Saad F, Fizazi K, Sternberg CN, Crawford D, Manarite J, Muslin D, Farrington T, Tombal B. Darolutamide

- and survival in metastatic, hormone-sensitive prostate cancer: a patient and caregiver perspective and plain language summary of the ARASENS trial. *Future Oncol.* 2022 Jul;18(21):2585-2597. doi: 10.2217/fo-2022-0433. Epub 2022 Jun 3. PMID: 35656777.
- [36] Chandran E, Figg WD, Madan R. Lutetium-177-PSMA-617: A Vision of the Future. *Cancer Biol Ther.* 2022 Dec 31;23(1):186-190. doi: 10.1080/15384047.2022.2037985. PMID: 35220877; PMCID: PMC8890398.
- [37] Duan H, Iagaru A. PET Imaging Using Gallium-68 (⁶⁸Ga) RM2. *PET Clin.* 2022 Oct;17(4):621-629. doi: 10.1016/j.cpet.2022.07.006. Epub 2022 Sep 22. PMID: 36153233.
- [38] Zwrotnik raka. www.zwrotnikraka.pl/europejska-agencja-lekow-rekomendacje-onkologia-2022/ Dostępne: 02.01.2023
- [39] Sahu KK, Tripathi N, Agarwal N, Swami U. Relugolix in the management of prostate cancer. *Expert Rev Anticancer Ther.* 2022 Sep;22(9):891-902. doi: 10.1080/14737140.2022.2105209. Epub 2022 Jul 27. PMID: 35866612.
- [40] Shirley M. Relugolix: A Review in Advanced Prostate Cancer. *Target Oncol.* 2023 Mar;18(2):295-302. doi: 10.1007/s11523-022-00944-4. Epub 2023 Jan 18. PMID: 36652173.
- [41] Roubaud G, Özgüroğlu M, Penel N, Matsubara N, Mehra N, Kolin-sky MP, Procopio G, Feyerabend S, Joung JY, Gravis G, Nishimura K, Gedye C, Padua C, Shore N, Thiery-Vuillemin A, Saad F, van Alphen R, Carducci MA, Desai C, Brickel N, Poehlein C, Del Ro-sario P, Fizazi K. Olaparib tolerability and common adverse-event management in patients with metastatic castration-resistant prostate cancer: Further analyses from the PROfound study. *Eur J Cancer.* 2022 Jul;170:73-84. doi: 10.1016/j.ejca.2022.04.016. Epub 2022 May 19. PMID: 35598359.
- [42] Sartor O. Risk factors for prostate cancer www.uptodate.com/contents/risk-factors-for-prostate-cancer?search=raka%20prostaty&source=search_result&selectedTitle=8-150&usage_type=default&display_rank=7 pathway?search=raka%20prostaty&source=search_result&selectedTitle=32-150&usage_type=default&display_rank=31#H1767881070.

IMMUNOTERAPIA W NIEDROBNOKOMÓRKOWYM RAKU PŁUCA

Paulina Redel, Jakub Jochemczyk, Martyna Szczepanik,
Paweł Łajczak, Aneta Rasińska

Studenckie Koło Naukowe przy Katedrze i Zakładzie Biofizyki im. prof. Zbigniewa Religi,
Wydział Nauk Medycznych w Zabrze, Śląski Uniwersytet Medyczny w Katowicach

Abstrakt: Rak płuca od kilkadziesiąt lat jest drugim najczęściej występującym nowotworem i pierwszą główną przyczyną zgonów z powodu raka na całym świecie. Nadal stanowi poważne obciążenie dla systemów opieki zdrowotnej oraz poważne wyzwanie dla klinicystów i pacjentów. Większość pacjentów w momencie rozpoznania ma już zaawansowaną chorobę, przy czym zdecydowana większość przeżywa mniej niż 5 lat. Chociaż w ostatnich latach wprowadzono nowe terapie ukierunkowane, istnieje znaczne zapotrzebowanie na metody leczenia zdolne do poprawy odpowiedzi i wydłużenia przeżycia przy jednoczesnym ich minimalnym wpływie na jakość życia. Ostatnie dowody skuteczności klinicznej metod immunoterapeutycznych sugerują, że stają się one kolejnym ogromnym postępem terapeutycznym w leczeniu raka płuca. Historycznie rokowania dla osób ze zdiagnozowanym rakiem płuc były ponure. Jednak w ciągu ostatnich 10 lat nastąpiły istotne postępy w leczeniu i diagnostyce, które przełożyły się na poprawę w przeżywalności pacjentów. Niedrobnokomórkowy rak płuca (NSCLC), który stanowi około 85% przypadków nowotworów płuc, był uważany za chorobę nieimmunogenną; jednakże, podobnie jak w przypadku kilku innych nowotworów złośliwych, ostatnie dane pokazują, że większość przypadków braku odpowiedzi immunologicznej jest funkcjonalna, czyli możliwa do przewyciężenia terapeutycznie. Biorąc pod uwagę rosnące zrozumienie roli immunologii w onkologii, w niniejszym artykule przeanalizowano kluczowe elementy układu odpornościowego zaangażowane w walkę z nowotworem, a konkretnie NSCLC, oraz pokrótce przedstawiono niektóre strategie immunoterapeutyczne opracowywane obecnie w celu przesunięcia równowagi immunologicznej ze stanu immunosupresyjnego wywołanego przez nowotwór, w kierunku aktywnej przeciwnowotworowej odpowiedzi immunologicznej.

Słowa kluczowe: immunoterapia, NSCLC, CTLA-4, PD-1/PD-L1

Abstract: Lung cancer has been the most common cancer and the leading cause of cancer deaths worldwide for several decades. It continues to be a major burden on healthcare systems and a challenge for both clinicians and patients. Most patients have advanced disease while diagnosed and majority of them survive less than 5 years. Although new targeted therapies have been introduced in recent years. There is a significant need for therapies capable of improving response and prolonging survival and at the same time minimize their impact on quality of life. Recent evidence of the clinical effectiveness of immunotherapeutic methods suggests that they will become the next major therapeutic advance in the treatment of lung cancer. Historically, the prognosis for people diagnosed with lung cancer has been bleak. However, over the last 10 years, there have been significant advances in treatment and diagnosis, which have translated into improved patient survival. Non-small cell lung cancer (NSCLC), which accounts for about 85% of lung cancer cases, was considered a non-immunogenic disease. However, as with several other malignancies, recent data show that most cases of non-immune response are functional rather than structural. That means it is possible to therapeutically overcome the immune response. Taking into account growing understanding of the role of immunology in oncology, this article analyzes the key elements of the immune system involved in fighting cancer, specifically NSCLC. The article briefly presents outlines of the immunotherapeutic strategies that are developed to shift the immune balance from a tumor-induced immunosuppressive state to an active antitumor immune response.

Keywords: immunotherapy, NSCLC, CTLA-4, PD-1/PD-L1

1. Wprowadzenie

Na całym świecie rak płuca jest pierwszą i najczęstszą przyczyną zgonów związanych z rakiem ^[1]. Badania wykazały, że powoduje więcej zgonów niż rak piersi, rak prostaty, rak jelita grubego i białaczka łącznie u mężczyzn w wieku ≥ 40 lat i kobiet w wieku ≥ 60 lat ^[2]. Jest to heterogenna grupa nowotworów, składająca się z ponad 50 podtypów histomorfologicznych, które różnią się między sobą częstością występowania, lokalizacją w narządzie i skłonnością do przerzutów ^[1, 3]. W ciągu ostatnich kilku dekad najczęściej używanymi terminami diagnostycznymi były niedrobnokomórkowy rak płuca (NSCLC, Non-small-cell lung cancer) i drobnokomórkowy rak płuca (SCLC, Small Cell Lung Cancer), głównie ze względu na ograniczone możliwości leczenia, które nie wymagały dalszej podklasyfikacji morfologicznej tego nowotworu ^[3]. NSCLC stanowi 80-85% przypadków, z czego około 40% to gruczolakorak, od 25 do 30% to rak płaskonabłonkowy, a od 10 do 15% to raki wielkokomórkowe ^[4]. SCLC to guz centralny wywodzący się z błony podśluzowej dróg oddechowych w postaci masy okołonękowej. Ten typ nowotworu pochodzi z komórek neuroendokrynnych nabłonka podstawnego oskrzeli. Komórki są małe, wrzecionowate lub okrągłe o skąpej cytoplazmie, ziarnistej chromatynie. SCLC można podzielić na czysty lub w połączeniu z NSCLC. Może dawać przerzuty do mózgu, wątroby i

kości. Stosuje się uproszczoną, dwustopniową klasyfikację, gdzie wyróżniamy postać ograniczoną (LD, limited disease) i uogólnioną (ED, extensive disease). Ograniczone stadium SCLC oznacza nowotwór, który jest ograniczony do śródpiersia oraz węzłów chłonnych śródpiersia lub nadobojczykowych po tej samej stronie. Obecność ognisk nowotworu poza tym obszarem oznacza postać uogólnioną. Rozległy SCLC nie ogranicza się do pojedynczego punktu promieniowania i daje przerzuty do drugiego płata, węzłów chłonnych po obu stronach i szpiku kostnego. SCLC są agresywnymi nowotworami, często powodowanymi przez palenie. NSCLC można podzielić na cztery podtypy: gruczolakorak płuca (LUAD, lung adenocarcinoma), rak płaskonabłonkowy płuca (LUSC, Lung squamous cell carcinoma), rak wielkomórkowy i rakiem oskrzeli. Wśród nich LUAD jest najbardziej rozpowszechnionym podtypem NSCLC i najczęstszym pierwotnym nowotworem płuc. LUAD często pojawia się wśród kobiet niepalących, co jest kategorią często pomijaną podczas badań przesiewowych [9]. Największym czynnikiem ryzyka rozwoju raka płuca jest palenie tytoniu [2]. Na początku XX wieku większość masowo produkowanych papierosów była bez filtra, co zniechęcało do głębokiego wdychania, a spalany dym tytoniowy narażał przede wszystkim tchawicę i oskrzela, co skutkowało wyższymi wskaźnikami rozpoznania raka płaskonabłonkowego, zwłaszcza wśród mężczyzn. Kiedy wprowadzono papierosy z filtrem, spalony dym tytoniowy rozprasał się głębiej w drzewie oddechowym, co skutkowało częstszym występowaniem gruczolakoraka o bardziej obwodowym rozmieszczeniu. Wprowadzenie papierosów z filtrem i zmiana mieszanek tytoniowych na te o mniejszej zawartości nikotyny, ale zwiększonej zawartości azotanów i N-nitrozoamin, miały paradoksalny efekt w postaci zwiększenia ryzyka raka płuca, ze względu na promowanie głębszych i częstszych inhalacji spalanego dymu tytoniowego. Chociaż binarny podział raka płuca na NSCLC i SCLC jest nadal szeroko stosowany i istotny, postęp w profilowaniu genomowym spowodował zmianę paradygmatu, zgodnie z którym raki płuc są również charakteryzowane i klasyfikowane na podstawie biomarkerów nowotworowych i zmian genetycznych, takich jak poziom ekspresji genów, mutacje, amplifikacje i rearanżacje, które są krytyczne dla wzrostu i przeżycia guza i mogą być wykorzystane za pomocą specyficznych środków celowanych lub blokad punktów kontrolnych układu odpornościowego jako jedna z metod terapii [4]. Klinicznie tylko niewielka część pacjentów z NSCLC jest diagnozowana we wczesnym stadium (stadium I lub II), kiedy można zastosować leczenie chirurgiczne. Ponad 60% pacjentów z rakiem płuca ma w momencie rozpoznania chorobę miejscowo zaawansowaną lub z przerzutami (stadium

III lub IV), gdzie chirurgiczna resekcja nie jest możliwa [3]. A wielu z tych pacjentów nie przeżywa dłużej niż 5 lat od postawienia diagnozy [5]. Podczas gdy terapia celowana przyniosła rzeczywiste korzyści w przypadku określonych podtypów molekularnych NSCLC, konwencjonalna chemioterapia i radioterapia, które zapewniają krótkotrwałe efekty, pozostają jedynymi opcjami dla większości pacjentów z rozpoznaniem NSCLC [3, 5]. W związku z tym nadal istnieje duże zapotrzebowanie na nowe terapie, które znacznie wydłużą przeżycie pacjentów bez pogorszenia ich jakości życia. W ostatnich latach coraz bardziej docenia się rolę układu odpornościowego w rozwoju i progresji nowotworu. Chociaż NSCLC był historycznie uważany za chorobę nieimmunogenną, pojawiające się dowody wykazały, że brak skutecznej odpowiedzi immunologicznej jest w rzeczywistości wynikiem specyficznych mechanizmów unikania odpowiedzi immunologicznej, które można przezwyciężyć terapeutycznie ze znaczną skutecznością. Wykorzystanie tego potencjału stało się głównym obszarem zainteresowania klinicznego w ostatnich latach, co doprowadziło do wprowadzenia innowacyjnych terapii stosowanych obecnie w leczeniu NSCLC [5]. Śmiertelność z powodu raka płuc zmniejszyła się w ciągu ostatniej dekady i można ją częściowo przypisać postępom w terapii celowanej i immunoterapii. Inhibitory immunologicznego punktu kontrolnego (ICI) szybko ewoluowały od leków eksperymentalnych do standardowej strategii w leczeniu przerzutowego niedrobnokomórkowego raka płuca (NSCLC). W szczególności przeciwciała, które blokują hamujące immunologiczne punkty kontrolne, takie jak białko programowanej śmierci komórki 1 (PD-1) i ligand programowanej śmierci komórki 1 (PD-L1), zrewolucjonizowały leczenie zaawansowanego NSCLC [6].

2. Czynniki ryzyka

Największym czynnikiem ryzyka rozwoju raka płuca nadal jest palenie tytoniu [2]. Istnieją również przekonujące dowody na to, że inne czynniki także mogą być związane ze zwiększonym ryzykiem zarówno u palaczy, jak i u osób nigdy niepalących, w tym zła dieta i niski wskaźnik masy ciała [4].

2.1. Palenie papierosów

Rak płuc stał się pierwszą chorobą związaną przyczynowo z paleniem tytoniu. Konsumpcja tytoniu drastycznie spadła w Stanach Zjednoczonych po opublikowaniu w 1964 r. przełomowego raportu US Surgeon General,

w którym stwierdzono, że palenie papierosów jest przyczynowo związane z rakiem płuc u mężczyzn. Dym tytoniowy zawiera ponad 7000 substancji chemicznych, w tym co najmniej 69 czynników rakotwórczych i innych substancji toksycznych związanych z poważnymi chorobami. 80-90% rozpoznania raka płuc przypisuje się paleniu tytoniu. Względne ryzyko zachorowania szacuje się na około 20-krotnie wyższe niż w przypadku osób, które nigdy nie paliły, a wielkość ryzyka jest związana z intensywnością palenia (tj. liczbą wypalanych papierosów dziennie i liczbą lat palenia) ^[4].

2.2. Bierne palenie

Bierne palenie lub boczny strumień dymu jest pośrednim narażeniem rakotwórczym. Czynniki rakotwórcze, które zostały wykryte w biernym paleniu, obejmują wielopierścieniowe węglowodory aromatyczne, nitrozoaminy i aminy aromatyczne. Badania wykazały, że nikotyna i jej metabolit - kotynina, są obecne w moczu osób nigdy niepalących, a narażonych jedynie na bierny strumień dymu. W raporcie z 2006 r. na temat konsekwencji zdrowotnych mimowolnego narażenia na dym tytoniowy stwierdzono, że nie ma bezpiecznego poziomu narażenia na bierne palenie, a ryzyko raka płuc jest 25% większe w porównaniu z osobami, które nigdy nie były poddane takiej ekspozycji ^[4].

2.3. Elektroniczne papierosy

Elektroniczne papierosy umożliwiają dostarczanie nikotyny za pomocą urządzenia elektronicznego. Chociaż patent na tego typu urządzenie został po raz pierwszy wydany w 1965 roku, masowa produkcja papierosów elektronicznych pojawiła się dopiero w 2003 roku i stała się powszechnie dostępna od 2005 roku. Szczególnie niepokojące jest rozpowszechnienie używania e-papierosów wśród młodzieży w wieku 12-18 lat, w 2017 r. wykazano, że 11,7% uczniów szkół średnich i 3,3% uczniów gimnazjów używało e-papierosów w ciągu ostatniego miesiąca. Używanie e-papierosów przez młodzież wiąże się ze zwiększonym ryzykiem rozpoczęcia używania tradycyjnych papierosów w przyszłości. Przewiduje się, że w ciągu najbliższych 10 lat łączna sprzedaż e-papierosów przekroczy wyroby tytoniowe. Glikol propylenowy i gliceryna roślinna to dwa główne rozpuszczalniki w papierosach elektronicznych, a badania wykazały, że opary tych rozpuszczalników zawierają toksyczne i rakotwórcze związki karbonylowe, w tym formaldehyd, acetaldehyd,

aceton i akroleinę. Używanie e-papierosów wiąże się ze zwiększonym stresem oksydacyjnym, który pośredniczy w niekorzystnych skutkach palenia. Stres oksydacyjny rozwija się w ludzkich komórkach nabłonka oskrzeli i płuc, co prowadzi do niepożądanych zdarzeń pośrednich, w tym zapalenia, cytotoksyczności i zwiększonej przepuszczalności komórek śródbłonka. Chociaż dane sugerują, że papierosy elektroniczne mogą być mniej szkodliwą alternatywą dla tradycyjnych papierosów, obecnie nie ma wystarczających danych dotyczących długoterminowego ryzyka na rozwój raka płuc ^[4].

2.4. Inne wyroby tytoniowe

Chociaż papierosy nadal pozostają najbardziej rozpowszechnioną formą używania tytoniu, inne wyroby tytoniowe, w tym fajki, cygara i fajki wodne, są nadal powszechne i wiążą się ze zwiększonym ryzykiem i śmiertelnością z powodu raka płuc. Wykazano, że używanie wyłącznie fajek wiązało się z 3,3-krotnym wzrostem ryzyka, a używanie wyłącznie cygar z 2,95-krotnym wzrostem. Chociaż ryzyko zachorowania na raka płuc i zgonu jest niższe w przypadku osób stosujących te produkty w porównaniu z osobami palącymi papierosy, należy mieć na uwadze, że nie są to bezpieczniejsze alternatywy dla palenia papierosów, ponieważ niższe wartości są prawdopodobnie przypisywane mniejszej intensywności palenia i niższym stopniom wdychania tych produktów ^[4].

2.5. Radon

Radon to niewidoczny, bezwonny i pozbawiony smaku radioaktywny gaz, który znajduje się w glebie i powstaje naturalnie podczas radioaktywnego rozpadu toru i uranu. Wszyscy ludzie są narażeni na gazowy radon. Na całym świecie od 3% do 14% przypadków raka płuc przypisuje się narażeniu na radon, a zróżnicowanie wynika z geograficznego narażenia, stężenia i metody obliczania. Szacuje się, że w Stanach Zjednoczonych ekspozycja na radon jest drugą najczęstszą przyczyną raka płuc i odpowiada za 13% zgonów każdego roku. Ekspozycja na ten gaz jest związana z 14 do 29% zwiększonym ryzykiem raka płuc ^[4].

2.6. Narazenie zawodowe

Szacuje się, że narażenie zawodowe na czynniki rakotwórcze odpowiada

za 5 do 10% przypadków raka płuc, z których narażenie na azbest jest historycznie najczęstsze. Azbest to termin handlowy określający grupę naturalnie występujących mineralnych włókien krzemianowych, w tym amfibole (krocydolit, amozyt, tremolit, antofilit i aktynolit) oraz chryzotyl (jedyne włókno serpentynowe). Azbest występuje na wszystkich kontynentach, był używany komercyjnie od XIX wieku i nadal jest używany w niektórych krajach do wielu zastosowań, w tym do izolacji, tekstyliów, cementu i pokryć dachowych. Bezpośrednie i pośrednie efekty komórkowe i molekularne związane z azbestem przyczyniają się do rozwoju raka płuc, w tym stresu oksydacyjnego, przewlekłego stanu zapalnego, zmian genetycznych i epigenetycznych oraz toksyczności komórkowej i włóknienia. Metaanaliza 14 badań kliniczno-kontrolnych przeprowadzonych w Europie i Kanadzie, które obejmowały 17 705 przypadków raka płuc, wykazała, że narażenie na działanie azbestu było związane z 24% zwiększonym ryzykiem raka u mężczyzn i 12% u kobiet. Międzynarodowa Agencja Badań nad Rakiem (IARC, International Agency for Research on Cancer) ocenia rakotwórczość związków dla szerokiego zakresu narażenia ludzi. Czynniki sklasyfikowane jako grupa 1 („rakotwórcze dla ludzi”), które mają wystarczające dowody na powodowanie raka płuc, obejmują liczne narażenia zawodowe, w tym na arsen, beryl, kadm, chrom i spaliny z silników Diesla oraz określone zawody, w tym produkcję aluminium, zgazowanie węgla, produkcja koksu, podziemne wydobycie hematytu, odlewnictwo żelaza i stali, malowanie i produkcja gumy^[4].

2.7. Choroby niezapalne płuc

Przewlekła obturacyjna choroba płuc (POChP) jest nieodwracalnym przewlekłym stanem zapalnym, który prowadzi do utrwalonego zwężenia małych dróg oddechowych i zniszczenia ściany pęcherzyków płucnych. Długotrwałym reakcjom zapalnym w oskrzelach towarzyszy ciągły cykl uszkodzeń i napraw, a zatem może odgrywać kluczową rolę w karcynogenezie płuc. Palenie tytoniu jest głównym czynnikiem ryzyka POChP. Wykazano od 2 do 3-krotne większe ryzyko wystąpienia raka płuc związane z POChP, rozedmą płuc lub przewlekłym zapaleniem oskrzeli w wywiadzie. Astma jest częstą chorobą wieku dziecięcego, na którą cierpi około 300 milionów ludzi na całym świecie. Charakteryzuje się przewlekłym zapaleniem płuc i objawia się nadmierną reaktywnością, tworzeniem się śluzu i niedrożnością dróg oddechowych. Podejrzewa się, że astma może być potencjalnym czynnikiem ryzyka raka płuc. Metaanaliza opublikowana w 2017 roku, która obejmowała ponad

16 milionów osób wykazała, że astma była związana z 44% zwiększonym ryzykiem raka płuc u palaczy i 28% zwiększonym ryzykiem wśród osób nigdy niepalących [4].

2.8. Choroby zapalne płuc

Choroba pneumokokowa jest infekcją wywołaną przez bakterię *Streptococcus pneumoniae*, która może infekować płuca (zapalenie płuc), krwiobieg (bakteriemia) oraz tkanki i płyny otaczające mózg i rdzeń kręgowy (zapalenie opon mózgowo-rdzeniowych). Zapalenie płuc jest domniemanym czynnikiem ryzyka raka płuc poprzez kilka możliwych mechanizmów pochodzących od mediatorów przewlekłego miejscowego zapalenia, w tym reaktywne formy tlenu, które mogą powodować uszkodzenia DNA i mutacje somatyczne, sygnalizację antyapoptotyczną i zwiększoną angiogenezę. Wykazano, że zapalenie płuc w wywiadzie wiązało się z 30–40% wzrostem ryzyka raka płuc. Jednak takie wyniki należy interpretować ostrożnie, ponieważ nie można wykluczyć odwrotnej przyczynowości, gdzie infekcje mogą być wynikiem osłabienia układu odpornościowego z powodu nowotworu. Ponadto, moment rozpoznania zapalenia płuc może zbiegać się lub mylić diagnozę [4].

2.9. AIDS

Osoby zakażone wirusem HIV są bardziej narażone na nowotwory, co przypisuje się wielu czynnikom, w tym immunosupresji związanej z HIV, upośledzonej kontroli onkogennych infekcji wirusowych, mediatorom stanu zapalnego i koinfekcji wirusami onkogenymi. Rak płuca jest najczęściej występującym nowotworem niedefiniującym AIDS (NADC, non-AIDS-Defining Cancer) i najczęstszą przyczyną zgonów związanych z rakiem wśród osób zakażonych wirusem HIV [4].

2.10. Czynniki genetyczne

W 2004 r. Genetic Epidemiology of Lung Cancer Consortium ujawniło pierwszy dowód na istnienie głównego locus podatności wpływającego na ryzyko raka płuc w regionie 6q23-25. Wraz z pojawieniem się badań asocjacyjnych całego genomu możliwe jest obecnie bardziej kompleksowe badanie ludzkiego genomu pod kątem powiązań między dziedzicznymi polimorfizmami pojedynczego nukleotydu (SNP, Single Nucleotide Polymorphism),

a powodowanymi przez nie chorobami. Z powodzeniem zidentyfikowano czynniki genetyczne istotnie związane z podatnością na raka płuc o różnej sile dowodów na asocjację, a niektóre loci zostały zawężone do określonych podgrup, w tym płci, pochodzenia etnicznego, palenia tytoniu i podtypów histologicznych^[4]. Stwierdzono zwiększone ryzyko raka płuc u nosicieli TP53, a dodatkowo nosiciele, którzy palili papierosy, są ponad 3 razy bardziej narażeni na raka płuc. Zmienność sekwencji receptora naskórkowego czynnika wzrostu linii zarodkowej (EGFR, epidermal growth factor receptor) odnotowano w rodzinie z licznymi przypadkami NSCLC. Niedawno w 3 niezależnych badaniach genetycznych znaleziono marker na chromosomie 15 związany z rakiem płuc. Region, w którym znajduje się marker, zawiera 3 geny kodujące podjednostki nikotynowego receptora acetylocholino, białka na powierzchni komórki, do którego przyczepiają się cząsteczki nikotyny, wyzwalając zmianę komórkową^[7].

2.11. Zanieczyszczenie powietrza

Rak płuc może być jednym z długoterminowych skutków ubocznych skumulowanej ekspozycji na zanieczyszczenia powietrza, takie jak emisje bogate w wielopierścieniowe związki węglowodorów aromatycznych, prawdopodobnie poprzez stres oksydacyjny, zapalenie, indukcję stanu prokoagulacyjnego i dysfunkcję autonomicznego układu nerwowego. Odsetek przypadków raka płuc związanych z zanieczyszczeniem powietrza w miastach w Europie szacuje się na 11%^[7].

3. Badania przesiewowe i wykrywanie

Rak płuc ma fatalny 5-letni wskaźnik przeżycia^[7]. Wyniki kliniczne są bezpośrednio związane ze stopniem zaawansowania nowotworu w momencie rozpoznania. Pacjenci w stadium I mają pięcioletnie przeżycie na poziomie 68,4%, podczas gdy pacjenci w stadium IV na poziomie 5,8%. Niestety, większość przypadków objawia się jako choroba w stadium IV, co wiąże się z gorszą przeżywalnością i większym nasileniem objawów^[8]. Wczesne wykrycie u osób z grupy ryzyka może zapobiec, przerwać lub opóźnić progresję choroby. Pierwszą przeszkodą do pokonania w osiągnięciu celu, jakim jest szybkie wykrywanie, jest precyzyjna identyfikacja osób zagrożonych^[7]. National Lung Screening Trial (NLST) wykazało 20% zmniejszenie śmiertelności z powodu raka płuc przy trzech corocznych badaniach przesiewowych

tomografii komputerowej (CT) u pacjentów z wysokim ryzykiem raka płuca przy medianie okresu obserwacji wynoszącej 6,5 roku [2]. Na podstawie tych wyników USPSTF (United States Preventive Services Task Force) zaleca coroczne badania przesiewowe u pacjentów w wieku od 55 do 80 lat z historią palenia wynoszącą 30 lub więcej paczkolet (paczkolet = liczba paczek papierosów wypalanych dziennie × liczba lat palenia), którzy obecnie palą lub rzucili palenie w ciągu ostatnich 15 lat [2, 9]. NELSON (Nederlands-Leuvens Longkanker Screenings Onderzoek) wykazało, że 10-letnia śmiertelność z powodu raka płuca była znacznie niższa, gdy pacjenci z grupy wysokiego ryzyka byli poddawani badaniom przesiewowym w porównaniu z osobami, które nie wykonywały tych badań (ryzyko zgonu obniżone o 24% u mężczyzn i 33% u kobiety). Potwierdza to, że badania przesiewowe przy użyciu niskich dawek tomografii komputerowej niewątpliwie ratują życie w grupie wysokiego ryzyka. Te ekscytujące odkrycia niestety nie znajdują odzwierciedlenia w praktyce w świecie rzeczywistym. W ankiecie National Health Interview Survey przeprowadzonej w latach 2010-2015 spośród 6,8 miliona palaczy kwalifikujących się do badań przesiewowych w kierunku raka płuc w 2015 roku tylko 3,9% z nich faktycznie je otrzymało [10]. Sugeruje to, że klinicyści i palacze wymagają większej edukacji na temat korzyści płynących z badań przesiewowych [2]. Do chwili obecnej większość przypadków raka płuca diagnozuje się u osób z objawami, a najczęstszymi objawami są kaszel, zmęczenie, duszność, ból w klatce piersiowej, utrata masy ciała i krwioplucie. Krewioplucie ma najwyższą dodatnią wartość predykcyjną wynoszącą 2,4–7,5%, ale jest cechą tylko jednej piątej przypadków. Rozpoznanie na najwcześniejszym etapie wiąże się silnie ze znaczną poprawą przeżywalności [2]. Dokładne określenie stopnia zaawansowania pacjentów z rakiem płuc jest ważne, ponieważ wpływa to na możliwości leczenia i rokowanie. Lepszy dostęp do pozytonowej tomografii emisyjnej ze skanowaniem tomografii komputerowej (PET-CT) i ultrasonografii wewnątrzoskrzelowej (EBUS, endobronchial ultrasound) do pobierania próbek węzłów chłonnych śródpiersia, zwiększył dokładność oceny stopnia zaawansowania raka płuc [11]. Stopień zaawansowania odgrywa kluczową rolę w doborze terapii [2]. Nomenklatura stopni została sformułowana przez American Joint Committee on Cancer (AJCC) i jest zdefiniowana jako system stopniowania TNM. System TNM pomaga określić stopień zaawansowania nowotworu na podstawie wielkości guza pierwotnego (T), rozprzestrzeniania się guza do węzłów chłonnych (N) oraz obecności przerzutów odległych (M). Podczas gdy pacjenci w stadium klinicznym IA mają 5-letnie przeżycie około 60%, w przypadku choroby w stadium klinicznym II-IV wskaźnik

5-letniego przeżycia mieści się w zakresie od 40% do mniej niż 5%. Ponad dwie trzecie pacjentów ma zaangażowanie regionalnych węzłów chłonnych lub odległą chorobę w czasie prezentacji. Wynika to z braku skutecznych strategii wczesnego wykrywania, które pozwalają na wyższe potencjalne wskaźniki wyleczenia. Ponadto rak płuca jest zwykle oporny na standardowe metody terapeutyczne, takie jak chemioterapia i radioterapia, co wraz z brakiem skutecznego leczenia choroby przerzutowej przyczynia się do fatalnego wyniku [9]. Grupowanie według stopnia zaawansowania TNM jest obecnie uważane za najlepszy wyznacznik rokowania chorych na NSCLC [1].

4. Leczenie

W zależności od stopnia zaawansowania, histologii, zmian genetycznych i stanu pacjenta, standardowe terapie jako leczenie pierwszego rzutu obejmują operację, radioterapię, chemioterapię podwójną platyną, immunoterapię, terapię ukierunkowaną molekularnie dla osób z możliwymi do ukierunkowania aberracjami genetycznymi, pojedynczo lub w połączeniu [2, 12]. Z jednej strony chemioterapia oparta na związkach platyny (PBC) zapewnia jedynie odsetek odpowiedzi na poziomie 15–30% u pacjentów z zaawansowanym NSCLC. Z drugiej strony nowe środki, takie jak docetaksel (DOC), mogą znacznie poprawić przeżywalność, ale kosztem wyższego ryzyka zdarzeń niepożądanych. Ponadto tylko niewielka część pacjentów może odnieść korzyści z terapii celowanej ze względu na brak mutacji [12]. W ostatniej dekadzie nastąpił postęp w leczeniu niedrobnokomórkowego raka płuca (NSCLC) z uwzględnieniem rewolucji w badaniach przesiewowych, diagnostyce i leczeniu. Postępy w leczeniu ogólnoustrojowym były napędzane głównie przez rozwój leków ukierunkowanych molekularnie i inhibitorów immunologicznych punktów kontrolnych. Wszystkie zmieniły i znacznie poprawiły wyniki pacjentów [2]. W ostatnich latach immunoterapia została uznana za najbardziej obiecującą metodę walki z rakiem i wydłużenia przeżycia pacjentów [13].

4.1. Immunoterapia

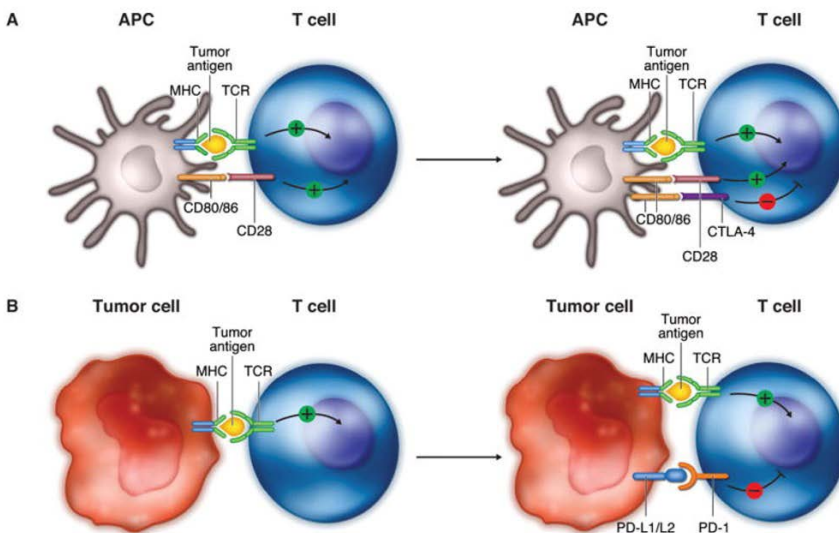
Nieustępliwý charakter nowotworu jest przypisywany ogromnemu repertuarowi mutacji, który wyposaża komórki nowotworowe w mechanizmy rozwijania oporności na powszechnie stosowane strategie leczenia. Rak płuc, ze swoimi głównymi podtypami histologicznymi, znajduje się w pierwszej piątce nowotworów niosących największą liczbę mutacji somatycznych.

W pierwszej dekadzie XXI wieku mediana OS pacjentów z rozpoznaniem zaawansowanego NSCLC i SCLC wynosiła jeden rok. Odkrycie immunologicznych punktów kontrolnych i późniejszy rozwój nagrodzonych Nagrodą Nobla ICI przyniosły radykalny postęp terapeutyczny raka płuc, w szczególności NSCLC ^[14]. W przeciwieństwie do tradycyjnych środków chemioterapeutycznych, ICI działają poprzez zwiększenie naturalnej odpowiedzi organizmu na zabijanie nowotworu. Jednak ten unikalny mechanizm działania doprowadza również do specyficznych dla nich skutków ubocznych ^[15].

4.2. Immunologiczne punkty kontrolne

Immunologiczne punkty kontrolne to białka powierzchniowe wykazujące ekspresję na limfocytach T i innych komórkach odpornościowych, które działają jako negatywne regulatory aktywacji immunologicznej przez różne antygeny, w tym antygeny nowotworowe ^[15, 16]. Uczestniczą one w eliminacji niepożądanych antygenów przy jednoczesnym zapewnieniu samotolerancji na własne, co odgrywa ważną rolę w immunomodulacji. Odpowiadają za mechanizm regulacyjny, który u zdrowych osób sprawia, że funkcja immunologiczna limfocytów T utrzymuje prawidłowy i zrównoważony stan poprzez regulację działania ligandów i receptorów. Komórki nowotworowe zawierające specyficzne ligandy są często zdolne do wiązania się z receptorami, aby aktywować hamujące szlaki punktów kontrolnych i uniknąć odpowiedzi immunologicznej. Komórki raka płuca mogą wyrażać nadmiar ligandu 1 białka zaprogramowanej śmierci komórkowej (PD-L1) i wiążąc się z receptorami PD-1 hamują funkcję immunologiczną limfocytów T. Podobną reakcję hamowania stwierdza się również w receptorach CTLA-4 na komórkach T i innych potencjalnych immunologicznie celach ^[16]. Inhibitory immunologicznego punktu kontrolnego (ICI) to klasa środków immunoterapeutycznych, które wykorzystują wewnętrzną odpowiedź immunologiczną przeciwko antygenom nowotworowym poprzez usunięcie hamulca aktywacji komórek T. Jednak w tym samym procesie czynniki te mogą również promować atak komórek T na własne antygeny, co klinicznie objawia się jako zestaw unikalnych toksyczności oznaczonych jako zdarzenia niepożądane związane z odpornością (irAE, Immune-Related Adverse Event) ^[15]. Spośród kilku znanych immunologicznych punktów kontrolnych wykorzystywanych przez nowotwór do unikania układu odpornościowego gospodarza, najlepiej znanym i najbardziej zaawansowanym w zastosowaniu klinicznym jest białko programowanej śmierci komórki-1/ligand programowanej śmierci komórki-1 (PD-1/PD-L1)

i białko kodowane przez gen CTLA-4 (Ryc.1). Hamowanie tych szlaków umożliwia pobudzenie odpowiedzi przeciwnowotworowej cytotoksycznych komórek T [14]. Immunoterapię można podzielić na immunoterapię czynną, bierną i skojarzoną. Aktywna immunoterapia bezpośrednio indukuje układ immunologiczny do walki z nowotworem, bierna wykorzystuje substancje egzogenne do wywierania działania przeciwnowotworowego, w tym przeciwciała monoklonalne, limfocyty, cytokiny, natomiast skojarzona to zastosowanie czynnej/biernej immunoterapii i tradycyjnych środków terapeutycznych [16]. Wszystkie metody immunoterapii mogą być stosowane u chorych na zaawansowanego NSCLC po wykluczeniu przynajmniej podstawowych nieprawidłowości genetycznych w genach EGFR, ALK i ROS1, gdyż udowodniono niską skuteczność immunoterapii u tych chorych [17]. W ciągu ostatniej dekady immunoterapia anty-PD1/PD-L1 stała się standardem postępowania w niedrobnokomórkowym raku płuca (NSCLC) w stadium III-IV [18].



Rycina 1. Immunologiczne punkty kontrolne A. CTLA-4 ulega ekspresji na komórkach T i współzawodniczy z kostymulującym receptorem CD28 komórce T i CD80/86 wyrażanym przez APC, dostarczając sygnał hamujący komórce T. B. receptor PD-1 jest regulowany w górę na aktywowanych komórkach T, a następnie wiąże się z jednym ze swoich ligandów, PD-L1 lub PD-L2, które są powszechnie wyrażane na komórkach nowotworowych, dostarczając sygnał hamujący do komórki T. APC, komórka prezentująca antygen; MHC, główny układ zgodności tkankowej; TCR, receptor komórek T [5].

4.3. Mikrośrodowisko

Guzy lite, poza zwykłym nagromadzeniem komórek nowotworowych, tworzą złożone ekosystemy składające się z komórek nabłonkowych, fibroblastów, naczyń krwionośnych i limfatycznych, elementów strukturalnych oraz naciekających komórek krwiotwórczych, w tym elementów mieloidalnych i limfoidalnych, które wpływają na wzrost guza i jego rozprzestrzenianie. Skład mikrośrodowiska immunologicznego jest zróżnicowany i obejmuje populacje limfocytów T, limfocytów B, komórek dendrytycznych, komórek NK, komórek supresorowych pochodzenia szpikowego, neutrofilii czy makrofagów. W raku płuca, który jest najbardziej śmiertelnościami typem nowotworu, a zwłaszcza w NSCLC, jego najbardziej rozpowszechnionej postaci, dochodzi do interakcji między guzem a gospodarzem. Coraz więcej dowodów wskazuje na potencjalny kluczowy udział komórek odpornościowych naciekających guz w rozwoju i progresji raka oraz w odpowiedzi na terapię. Stwierdzono, że rodzaj i gęstość limfocytów T naciekających są silniejszymi czynnikami prognostycznymi niż standardowe kryteria patologiczne, co podkreśla potrzebę rozważenia infiltracji komórek odpornościowych przy określaniu rokowania pacjenta. Ponadto w raku płuca często spotyka się zespoły paranowotworowe o podłożu immunologicznym. Zespoły te występują u 15% pacjentów, a rak płuc okazał się nowotworem najczęściej związanym z zespołami paraneoplastycznymi [19].

4.4. Blokada punktu kontrolnego PD-1/PD-L1

Jednym z mechanizmów oporności immunologicznej w NSCLC jest ekspresja cząsteczek hamujących w mikrośrodowisku guza. PD-L1 (B7-H1) jest najczęściej badanym ligandem hamującym w NSCLC. PD-L1 ulega ekspresji na komórkach nowotworowych w około połowie NSCLC, a jego ekspresja może przyczynić się do złego rokowania poprzez hamowanie funkcji komórek T i promowanie ucieczki immunologicznej komórek nowotworowych. Zarówno PD-L1, jak i PD-L2 (B7-DC) wiążą się z PD-1 i są indukowane przez różne cytokiny zapalne. PD-L2 jest w dużej mierze wyrażany na DC i makrofagach, podczas gdy PD-L1 może być wyrażany na różnych typach komórek nabłonkowych i krwiotwórczych. Blokada punktu kontrolnego zaprogramowanej śmierci 1 wykorzystuje przeciwciała skierowane przeciwko receptorowi PD-1 lub jego ligandowi PD-L1. W przeciwieństwie do inhibitorów CTLA-4, które są stosowane w połączeniu z chemioterapią,

blokada punktu kontrolnego PD-1 wykazała działanie jako pojedynczy środek w leczeniu NSCLC [20]. Chociaż ekspresja PD-L1 w guzie jest częściowo wrodzona, może być również wynikiem nabytej odporności immunologicznej, w której pośredniczą cytokiny zapalne, zwłaszcza IFN- γ [21].

4.5. Niwolumab

Pierwszym zatwierdzonym lekiem drugiego rzutu w immunoterapii przerzutowego NSCLC był niwolumab [22, 23]. Niwolumab jest ludzkim przeciwciałem monoklonalnym klasy IgG4 skierowanym przeciwko PD-1 [20]. Niwolumab w porównaniu z docetakselem poprawiał medianę OS w płaskonabłonkowym i niepłaskonabłonkowym NSCLC [23]. W badaniu klinicznym III fazy pacjentów z przerzutowym płaskonabłonkowym NSCLC, u których wystąpiła progresja choroby po chemioterapii opartej na związkach platyny, losowo przydzielono do grupy otrzymującej niwolumab lub docetaksel. Mediana OS uległa znacznej poprawie dla niwolumabu (9,2 vs 6,0 miesięcy), również odsetek odpowiedzi (20% vs 9%) i mediana PFS (3,5 vs 2,8 miesiąca) [23]. Niwolumab, w połączeniu z ipilimumabem został zatwierdzony przez FDA (Food and Drug Administration) w maju 2020 r. w połączeniu z chemioterapią u pacjentów z rozpoznaniem NSCLC i przerzutami [24].

4.6. Pembrolizumab

Pembrolizumab, inny inhibitor PD-1, jest jedyną zatwierdzoną immunoterapią jednoskładnikową jako leczenie pierwszego rzutu w przerzutowym NSCLC [20]. Pembrolizumab stosowany w monoterapii wykazał znaczącą korzyść u wcześniej nieleczonych pacjentów z NSCLC, osiągając odsetek odpowiedzi na poziomie 58,3%, medianę czasu przeżycia wolnego od progresji (PFS) wynoszącą 12,5 miesiąca u pacjentów ze wskaźnikiem PD-L1 \geq 50%. Ze względu na istotność tych wyników przyjęto TPS PD-L1 \geq 50% jako punkt odcięcia dla wybranych chorych do zastosowania pembrolizumabu jako leczenia pierwszego rzutu [20]. Porównano pembrolizumab w monoterapii z chemioterapią pierwszego rzutu opartą na związkach platyny u wcześniej nieleczonych pacjentów z zaawansowanym NSCLC, bez mutacji EGFR lub rearanzacji ALK i z TPS PD-L1 \geq 50%. Pembrolizumab wykazał przewagę nad chemioterapią, poprawiając całkowity odsetek odpowiedzi (ORR = 44,8 vs 27,8%) i medianę PFS (10,3 vs 6 miesięcy). Na podstawie tych danych FDA w październiku 2016 r. zatwierdziła pembrolizumab jako

leczenie pierwszego rzutu w przerzutowym NSCLC bez zmian w genach EGFR lub ALK i z wysoką ekspresją PD-L1 (TPS \geq 50%) [20]. Aby zapewnić skuteczne opcje leczenia pierwszego rzutu dla szerszego grona pacjentów, ocenia się obecnie różne kombinacje inhibitorów PD-1 i PD-L1 z chemioterapią w porównaniu z samą chemioterapią. Ostatnio pozytywne wyniki kilku z tych badań doprowadziły do dopuszczenia do obrotu pembrolizumabu w skojarzeniu z chemioterapią w leczeniu pierwszego rzutu chorych na NSCLC z przerzutami [21]. Wśród pacjentów z PD-L1 $>$ 50% leczonych pembrolizumabem 5-letnie przeżycie całkowite wynosi ponad 25% zarówno w pierwszej, jak i drugiej linii leczenia [23]. FDA rozszerzyła to wskazanie w 2019 r., aby obniżyć wymaganą ekspresję PD-L1 do \geq 1% i objąć pacjentów w III stopniu zaawansowania choroby, którzy nie kwalifikują się do resekcji chirurgicznej lub chemioradioterapii [24]. Łączenie immunoterapii ze środkami cytotoksycznymi może poprawić aktywność układu odpornościowego poprzez immunologiczne efekty chemioterapii, takie jak zmniejszenie liczby regulatorowych komórek T i komórek supresorowych pochodzenia szpikowego, zwiększenie prezentacji krzyżowej antygenów oraz indukcję ekspresji PD-L1 na komórkach nowotworowych. W dniu 10 maja 2017 r. FDA zatwierdziła pembrolizumab w skojarzeniu z pemetreksedem i karboplatiną jako leczenie pierwszego rzutu w niepłaskonabłonkowym NSCLC z przerzutami niezależnie od ekspresji PD-L1. Zatwierdzenie to oparto na znaczącym wzroście ORR i PFS oraz minimalnym pogorszeniu profilu toksyczności [25].

4.7. Atezolizumab

Atezolizumab jest humanizowanym przeciwciałem monoklonalnym skierowanym przeciwko ligandowi zaprogramowanej śmierci 1 (PD-L1). Atezolizumab w skojarzeniu z bewacyzumabem, paklitakselem i karboplatiną został zatwierdzony w 2018 r. jako leczenie pierwszego rzutu dorosłych pacjentów z przerzutowym niepłaskonabłonkowym NSCLC bez aberracji genomowych EGFR lub ALK [23, 24].

4.8. Blokada CTLA-4

CTLA-4 ulega ekspresji na powierzchni limfocytów T i konkuruje z CD28 o wiązanie B7 w sposób hamujący, działając w ten sposób jako supresor aktywacji limfocytów T. Inhibitory CTLA-4 należą do inhibitorów immunologicznego punktu kontrolnego najwcześniej stosowanych w badaniach

klinicznych. Przeciwciała przeciwko CTLA-4 blokują hamowanie aktywacji limfocytów T CD28/B7 i przedłużają działanie przeciwnowotworowe ^[20].

4.9. Ipilimumab

Ipilimumab jest w pełni humanizowanym przeciwciałem monoklonalnym IgG1, które wiąże się z CTLA-4, uniemożliwiając mu wiązanie się z jego ligandem i zwiększa odsetek krążących aktywowanych limfocytów T CD8 + i CD4 + ^[20, 21].

5. Toksyczność ICI

Chociaż ICI są ogólnie dobrze tolerowane, nie są pozbawione toksyczności. Większość z nich to zdarzenia niepożądane pochodzenia immunologicznego (irAE), które wynikają z nieswoistej aktywacji układu odpornościowego i indukcji autoimmunologicznego zniszczenia. Toksyczność związana z układem odpornościowym obejmuje od powszechnie występującej niedoczynności tarczycy lub wysypki skórnej do rzadszych i poważniejszych objawów, takich jak zapalenie okrężnicy, zapalenie płuc, autoimmunologiczne zapalenie wątroby i zapalenie mózgu. W jednym z badań 7–13% pacjentów z NSCLC leczonych inhibitorami osi PD-1 doświadczyło toksyczności stopnia 3. lub wyższego. Uważa się, że częstość występowania irAE wysokiego stopnia wśród pacjentów ze wszystkimi typami nowotworów leczonych inhibitorami PD-1 i PD-L1 wynosi mniej niż 20%. W badaniach klinicznych 2% pacjentów zmarło z powodu toksyczności związanej z terapią. Większość irAE można z powodzeniem leczyć za pomocą kortykosteroidów ^[26]. Uszkodzenie płuc o podłożu immunologicznym spowodowane stosowaniem ICI, określane jest jako zapalenie płuc z inhibitorem punktu kontrolnego (CIP), występuje u około 3% do 5% pacjentów otrzymujących ICI. CIP jest rzadkim, ale niepokojącym powikłaniem, objawiającym się dusznością i/lub innymi objawami przedmiotowymi/podmiotowymi ze strony układu oddechowego (w tym kaszel i desaturacja podczas wysiłku). W porównaniu z zapaleniem tarczycy lub zapaleniem wątroby pochodzenia immunologicznego, które zwykle ustępują samoistnie, większość przypadków CIP (tj. stopnia > 2) wymaga leczenia dużymi dawkami steroidów doustnych lub pozajelitowych ^[15].

6. Biomarkery

Pomimo rosnącej roli immunoterapii, a zwłaszcza hamowania punktu kontrolnego PD-1/PD-L1 w raku płuca, znaczna liczba pacjentów nie odnosi korzyści z tych terapii. Ponadto w podgrupie pacjentów występują toksyczności związane z układem immunologicznym, obniżając jakość życia, zwiększając koszty opieki zdrowotnej i powodując poważne upośledzenie lub śmierć. Biorąc te aspekty pod uwagę, konieczne jest opracowanie klinicznie użytecznych biomarkerów prognostycznych, aby odpowiednio wybrać tych pacjentów, którzy najprawdopodobniej odniosą korzyści i uniknąć pacjentów z niewielką szansą na skuteczność i/lub zwiększonym ryzykiem toksyczności. Z wyjątkiem mutacji odpowiedzialnych za genom, PD-L1 jest jedynym biomarkerem zalecanym przez wytyczne National Comprehensive Cancer Network (NCCN) jako pomoc w podejmowaniu decyzji dotyczących leczenia przerzutowego NSCLC ^[14]. A immunohistochemia (IHC) PD-L1 była pierwszym zatwierdzonym przez FDA towarzyszącym testem diagnostycznym dla inhibitorów immunologicznego punktu kontrolnego ^[26]. Częstość występowania ekspresji PD-L1 w populacji pacjentów z niedrobnokomórkowym rakiem płuca (NSCLC) waha się od 24% do 60% ^[27]. Pomimo tego, że pacjenci z wyższym poziomem ekspresji PD-L1 wykazują większe prawdopodobieństwo odpowiedzi na ICI, około 10% pacjentów z ujemnym PD-L1 odpowiada na ICI anty-PD1/PD-L1, a także niektórzy pacjenci z wysokim dodatnim wynikiem PD-L1 nie reagują na ten sposób leczenia. Dlatego sam PD-L1 może nie być wystarczającym źródłem informacji do prawidłowego doboru pacjentów ^[25]. Ostatnio jako kolejny potencjalny wskaźnik odpowiedzi na immunologiczną terapię pojawiło się obciążenie mutacyjne guza (TMB) ^[26]. TMB definiuje się jako całkowitą liczbę mutacji somatycznych na megazasadę (Mb) regionów egzonomowych wykrytych przez sekwencjonowanie DNA próbki guza ^[14, 26]. Uzasadnienie zastosowania TMB jako biomarkera odpowiedzi przeciwnowotworowej opiera się na koncepcji, że mutacje insercyjne i delecyjne powodują powstanie neoantygenów, które z kolei są determinantami immunogenności nowotworu ^[21]. Przypuszcza się, że wzrost neoantygenów zwiększa prawdopodobieństwo, że pacjenci zareagują na hamowanie w punkcie kontrolnym ^[14]. TMB został zidentyfikowany jako predyktor odpowiedzi na immunoterapię w przypadku różnych nowotworów, w tym czerniaka, raka urotelialnego, drobnokomórkowego raka płuca (SCLC) i NSCLC ^[26]. Niedawno FDA zatwierdziła pembrolizumab do stosowania u pacjentów z dowolnym typem nowotworu wykazującym wysoki TMB (≥ 10 mut/Mb) ^[14]. Do tego momentu krajowe i międzynarodowe wytyczne zalecają obecnie badanie zmian docelowych onkogenów EGFR, ALK, ROS1, BRA, RET, MET

i HER2, wraz z biomarkerami immunologicznymi, takimi jak PD-L1 i obciążenie mutacją guza (TMB) ^[9].

7. Podsumowanie

Naukowcy od wielu lat starają się opracować najskuteczniejsze sposoby walki z rakiem płuc, który jest przyczyną największej liczby zgonów z powodu nowotworów wśród kobiet i mężczyzn na całym świecie ^[17]. W ciągu ostatniej dekady leczenie raka płuc przeszło poważną zmianę paradygmatu. Lepsze zrozumienie biologii nowotworu doprowadziło do opracowania wielu skutecznych terapii celowanych, jak również rozwoju immunoterapii ^[14]. W przeszłości niedrobnokomórkowy rak płuc (NSCLC) był uważany za nowotwór nieimmunogeny; jednak ostatnie badania wykazały, że NSCLC są jednymi z nowotworów najbardziej wrażliwych na inhibitory immunologicznego punktu kontrolnego (ICI) ^[29]. ICI szybko ewoluowały od leków eksperymentalnych do standardowej opieki w leczeniu przerzutowego niedrobnokomórkowego raka płuca (NSCLC). W szczególności przeciwciała, które blokują hamujące immunologiczne punkty kontrolne, takie jak białko programowanej śmierci komórki 1 (PD-1) i ligand programowanej śmierci komórki 1 (PD-L1), zrewolucjonizowały leczenie zaawansowanego NSCLC, podawane samodzielnie lub w połączeniu z chemioterapią ^[28]. ICI radykalnie poprawiły wyniki kliniczne w podgrupie pacjentów z miejscowo zaawansowanym i przerzutowym NSCLC, a także okazały się obiecujące jako terapia neoadiuwantowa we wczesnym stadium choroby resekcyjnej ^[29].

Referencje

- [1] Remark R, Becker C, Gomez JE, et al. The non-small cell lung cancer immune contexture. A major determinant of tumor characteristics and patient outcome. *Am J Respir Crit Care Med.* 2015;191(4):377-390. doi:10.1164/rccm.201409-1671PP.
- [2] Alexander M, Kim SY, Cheng H. Update 2020: Management of Non-Small Cell Lung Cancer. *Lung.* 2020;198(6):897-907. doi:10.1007/s00408-020-00407-5.
- [3] Osmani L, Askin F, Gabrielson E, Li QK. Current WHO guidelines and the critical role of immunohistochemical markers in the subclassification of non-small cell lung carcinoma (NSCLC): Moving

- from targeted therapy to immunotherapy. *Semin Cancer Biol.* 2018;52(Pt 1):103-109. doi:10.1016/j.semcancer.2017.11.019.
- [4] Schabath MB, Cote ML. Cancer Progress and Priorities: Lung Cancer. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev.* 2019;28(10):1563-1579. doi:10.1158/1055-9965.EPI-19-0221.
- [5] Carbone DP, Gandara DR, Antonia SJ, Zielinski C, Paz-Ares L. Non-Small-Cell Lung Cancer: Role of the Immune System and Potential for Immunotherapy. *J Thorac Oncol.* 2015;10(7):974-984. doi:10.1097/JTO.0000000000000551.
- [6] Kang J, Zhang C, Zhong WZ. Neoadjuvant immunotherapy for non-small cell lung cancer: State of the art. *Cancer Commun (Lond).* 2021;41(4):287-302. doi:10.1002/cac2.12153.
- [7] Molina JR, Yang P, Cassivi SD, Schild SE, Adjei AA. Non-small cell lung cancer: epidemiology, risk factors, treatment, and survivorship. *Mayo Clin Proc.* 2008;83(5):584-594. doi:10.4065/83.5.584.
- [8] Mithoowani H, Febbraro M. Non-Small-Cell Lung Cancer in 2022: A Review for General Practitioners in Oncology. *Curr Oncol.* 2022;29(3):1828-1839. Published 2022 Mar 9. doi:10.3390/curroncol29030150.
- [9] Nooreldeen R, Bach H. Current and Future Development in Lung Cancer Diagnosis. *Int J Mol Sci.* 2021;22(16):8661. Published 2021 Aug 12. doi:10.3390/ijms22168661.
- [10] Alexander M, Kim SY, Cheng H. Update 2020: Management of Non-Small Cell Lung Cancer. *Lung.* 2020;198(6):897-907. doi:10.1007/s00408-020-00407-5.
- [11] Jones GS, Baldwin DR. Recent advances in the management of lung cancer. *Clin Med (Lond).* 2018;18(Suppl 2):s41-s46. doi:10.7861/clinmedicine.18-2-s41.
- [12] Wang C, Qiao W, Jiang Y, et al. The landscape of immune checkpoint inhibitor plus chemotherapy versus immunotherapy for advanced non-small-cell lung cancer: A systematic review and meta-analysis. *J Cell Physiol.* 2020;235(5):4913-4927. doi:10.1002/jcp.29371.
- [13] Shang S, Liu J, Verma V, et al. Combined treatment of non-small cell lung cancer using radiotherapy and immunotherapy: challenges

- and updates. *Cancer Commun (Lond)*. 2021;41(11):1086-1099. doi:10.1002/cac2.1222.
- [14] Mamdani H, Matosevic S, Khalid AB, Durm G, Jalal SI. Immunotherapy in Lung Cancer: Current Landscape and Future Directions. *Front Immunol*. 2022;13:823618. Published 2022 Feb 9. doi:10.3389/fimmu.2022.823618.
- [15] Suresh K, Naidoo J, Lin CT, Danoff S. Immune Checkpoint Immunotherapy for Non-Small Cell Lung Cancer: Benefits and Pulmonary Toxicities. *Chest*. 2018;154(6):1416-1423. doi:10.1016/j.chest.2018.08.1048.
- [16] Chen SJ, Wang SC, Chen YC. The Immunotherapy for Colorectal Cancer, Lung Cancer and Pancreatic Cancer. *Int J Mol Sci*. 2021;22(23):12836. Published 2021 Nov 27. doi:10.3390/ijms222312836.
- [17] Krzyżanowska N, Krawczyk P, Wojas-Krawczyk K, Kucharczyk T, Milanowski J. Immunotherapy in Non-Small-Cell Lung Cancer Patients with Driver Alterations: A New Strategy?. *Cells*. 2022;11(20):3280. Published 2022 Oct 18. doi:10.3390/cells11203280.
- [18] Dantoing E, Piton N, Salaün M, Thiberville L, Guisier F. Anti-PD1/PD-L1 Immunotherapy for Non-Small Cell Lung Cancer with Actionable Oncogenic Driver Mutations. *Int J Mol Sci*. 2021;22(12):6288. Published 2021 Jun 11. doi:10.3390/ijms22126288.
- [19] Remark R, Becker C, Gomez JE, et al. The non-small cell lung cancer immune contexture. A major determinant of tumor characteristics and patient outcome. *Am J Respir Crit Care Med*. 2015;191(4):377-390. doi:10.1164/rccm.201409-1671PP.
- [20] Steven A, Fisher SA, Robinson BW. Immunotherapy for lung cancer. *Respirology*. 2016;21(5):821-833. doi:10.1111/resp.12789.
- [21] Reck M, Borghaei H, O'Byrne KJ. Nivolumab plus ipilimumab in non-small-cell lung cancer. *Future Oncol*. 2019;15(19):2287-2302. doi:10.2217/fon-2019-0031.

- [22] Evangelista L, Sepulcri M, Pasello G. PET/CT and the Response to Immunotherapy in Lung Cancer. *Curr Radiopharm*. 2020;13(3):177-184. doi:10.2174/1874471013666191220105449.
- [23] Chen R, Manochakian R, James L, et al. Emerging therapeutic agents for advanced non-small cell lung cancer. *J Hematol Oncol*. 2020;13(1):58. Published 2020 May 24. doi:10.1186/s13045-020-00881-7.
- [24] Waterhouse D, Lam J, Betts KA, et al. Real-world outcomes of immunotherapy-based regimens in first-line advanced non-small cell lung cancer. *Lung Cancer*. 2021;156:41-49. doi:10.1016/j.lungcan.2021.04.007.
- [25] Proto C, Ferrara R, Signorelli D, et al. Choosing wisely first line immunotherapy in non-small cell lung cancer (NSCLC): what to add and what to leave out. *Cancer Treat Rev*. 2019;75:39-51. doi:10.1016/j.ctrv.2019.03.004.
- [26] Doroshov DB, Sanmamed MF, Hastings K, et al. Immunotherapy in Non-Small Cell Lung Cancer: Facts and Hopes. *Clin Cancer Res*. 2019;25(15):4592-4602. doi:10.1158/1078-0432.CCR-18-1538.
- [27] Yu H, Boyle TA, Zhou C, Rimm DL, Hirsch FR. PD-L1 Expression in Lung Cancer [published correction appears in *J Thorac Oncol*. 2017 Jan;12 (1):157-159]. *J Thorac Oncol*. 2016;11(7):964-975. doi:10.1016/j.jtho.2016.04.014.
- [28] Kang J, Zhang C, Zhong WZ. Neoadjuvant immunotherapy for non-small cell lung cancer: State of the art. *Cancer Commun (Lond)*. 2021;41(4):287-302. doi:10.1002/cac2.12153.
- [29] Cascone T, Fradette J, Pradhan M, Gibbons DL. Tumor Immunology and Immunotherapy of Non-Small-Cell Lung Cancer. *Cold Spring Harb Perspect Med*. 2022;12(5):a037895. Published 2022 May 27. doi:10.1101/cshperspect.a037895.

SZTUCZNA INTELIGENCJA W ANALIZIE EKG

Michał Janik¹, Magdalena Stencel¹, Piotr Dudek¹,
Natalia Denisiewicz¹, Błażej Pilarski¹, Maciej Koźlik²

1. Studenckie Koło Naukowe przy Katedrze i Zakładzie Biofizyki im. prof. Zbigniewa Religi, Wydział Nauk Medycznych w Zabrze, Śląski Uniwersytet Medyczny w Katowicach

2. Klinika Kardiologii i Chorób Strukturalnych Serca,
Śląski Uniwersytet Medyczny w Katowicach

Abstrakt: EKG jest jednym z najczęściej wykonywanych badań na świecie i stanowi znakomitą nieinwazyjną metodę diagnostyki chorób układu krążenia. Od lat na elektrokardiogramach pojawia się automatyczna, komputerowo generowana ocena zapisu, która mimo upływu lat dalej nie stanowi wystarczająco pomocnego narzędzia w analizie EKG i diagnostyce. Sztuczna inteligencja zyskuje coraz bardziej na znaczeniu w świecie medycyny. Pojawia się coraz więcej badań nad algorytmami wykorzystującymi sieci neuronowe i metody głębokiego uczenia w tym m.in. w EKG. W naszej pracy dokonujemy przeglądu badań, które dotyczą wykorzystania sztucznej inteligencji w elektrokardiografii. Ukazane zostały możliwe zastosowania EKG, które dają przewagę algorytmom nad analizą dokonywaną przez lekarzy. Wydaje się, że w przyszłości będziemy mogli wykorzystać EKG do badań przesiewowych w kierunku np. niedokrwistości czy kardiomiopatii przerostowej. Do tej pory diagnozowanie tych schorzeń na podstawie EKG, szczególnie we wczesnej fazie, było kłopotliwe, ponieważ zmiany były trudne do zaobserwowania dla większości klinicystów. Możliwe jest też rozpoznawanie migotania przedsionków podczas normalnego rytmu zatokowego na podstawie jedynie subtelnych zmian, bez konieczności badania z użyciem Holtera. Każdy podrozdział stanowi przegląd wiedzy dotyczącej wykorzystania sztucznej inteligencji w EKG w rozpoznawaniu określonego schorzenia lub grupy chorób. W poniższej pracy poza nowościami w wykorzystaniu m. in. sieci neuronowych w EKG i zaletami tego typu rozwiązań, ukazujemy także ograniczenia i wady dotychczasowych badań nad takimi algorytmami. Potrzebne są dalsze badania w tym temacie by w przyszłości w pełni wykorzystać potencjał zarówno sztucznej inteligencji jak i EKG oraz wprowadzić je do użytku klinicznego.

Słowa kluczowe: EKG, elektrokardiografia, sztuczna inteligencja, AI

Abstract: ECG is one of the most frequently performed tests in the world and is an excellent non-invasive method of diagnosing cardiovascular diseases. For years, electrocardiograms have been using automatic, computer-generated recording evaluation, which, despite the passage

of years, is still not a sufficiently useful tool for ECG analysis and diagnostics. Artificial intelligence is gaining more and more importance in the world of medicine. There is more and more research on algorithms using neural networks and deep learning methods, including ECG. In our work, we review studies that concern the use of artificial intelligence in electrocardiography. Possible usage of ECG have been shown, which give algorithms an advantage over the analysis made by doctors. It seems that in the future we will be able to use ECG for screening such diseases like anemia or hypertrophic cardiomyopathy. So far, ECG diagnosis of these conditions, especially in the early phase, has been difficult, as the changes were troublesome for most clinicians to observe. It is also possible to recognize atrial fibrillation during normal sinus rhythm based on only subtle changes, without the need for a Holter test. Each subsection provides an overview of the knowledge regarding the use of artificial intelligence in the ECG in the diagnosis of a specific disease or group of diseases. In the following paper, apart from the novelties in the use of neural networks in ECG and the advantages of such solutions, we also show the limitations and disadvantages of previous research on such algorithms. Further research is needed in order to fully exploit the potential of both artificial intelligence and ECG in the future and bring them into clinical use.

Keywords: ECG, electrocardiography, artificial intelligence, AI

1. Wstęp

Elektrokardiografia (EKG) jest powszechnie stosowanym badaniem w nieinwazyjnej diagnostyce chorób i zaburzeń czynności elektrycznej serca, w tym wielu schorzeń zagrażających życiu ^[1]. Willem Einthoven zwany “ojcem elektrokardiografii” otrzymał w 1924 r. Nagrodę Nobla za odkrycie mechanizmu rejestracji elektrokardiogramu. Mimo, że metoda ta ma ponad 100 lat, a pierwsze aparaty znacznie różnią się od obecnie stosowanych, to do dziś EKG stanowi złoty standard ^[2] i jest podstawowym badaniem kardiologicznym wykonywanym na całym świecie w szpitalach, gabinetach specjalistycznych oraz w gabinetach POZ, a także w karetce. Poza wartością diagnostyczną służy także do monitorowania stanu pacjenta ^[3]. Umiejętność interpretacji EKG jest ważna ze względów medycznych i prawnych oraz ma ogromne znaczenie w utrzymaniu wysokich standardów opieki nad pacjentem ^[4]. Niewłaściwa interpretacja elektrokardiogramu może skutkować podjęciem niekorzystnych decyzji dotyczących postępowania, z negatywnymi skutkami dla zdrowia pacjenta ^[5].

Sztuczna inteligencja (ang. artificial intelligence AI) to algorytmy obliczeniowe, które zostały stworzone w celu naśladowania funkcji poznawczych człowieka. Celem jest uzyskanie nowych wyników z określonych danych wejściowych. Sztuczną inteligencję dzielimy na podkategorie w oparciu o sposób, w jaki modele „uczą się” i przystosowują do swojej funkcji. Model można zbudować w taki sposób, aby postępował zgodnie z systemem opartym

na regułach lub aby sam uczył się wzorców na podstawie uprzednio wprowadzonych danych.

Coraz częściej zapis EKG jest przedmiotem analiz z wykorzystaniem technik sztucznej inteligencji, zaliczamy do niego także głębokie uczenie z wykorzystaniem sztucznych sieci neuronowych (ang. artificial neural network ANN). Znacznie przyspiesza to proces diagnostyczny. AI jest w stanie wydobyc z elektrokardiogramu informacje wykraczające poza możliwości człowieka, np. możliwe jest przewidywanie wystąpienia w przyszłości migotania przedsionków czy diagnozowanie niedokrwistości na podstawie samego klasycznego 12-odprowadzeniowego EKG [6].

Nadrzędnymi celami wprowadzenia pierwszych komputerowych, automatycznych interpretacji EKG były minimalizacja błędów medycznych i wydatków oraz ułatwienie pracy klinicystom. Chociaż jakość diagnostyczna wspomaganą komputerowo oceny EKG stale się poprawiała w ciągu ostatnich kilku dekad, do dziś nie jest ona zadowalająca. Młodzi, niedoświadczeni lekarze zlecający wykonanie EKG mogą nie zauważyć błędów interpretacyjnych i zaakceptować automatyczną diagnozę [7]. Mimo znacznego rozwoju technologii lekarz w dalszym ciągu nie może polegać na automatycznej ocenie EKG, zawsze konieczna jest ręczna kontrola i samodzielna ocena zapisu [8].

Poniższy przegląd ma na celu zaprezentowanie możliwych sposobów wykorzystania sztucznej inteligencji w interpretacji elektrokardiogramu czyli nowych możliwości diagnostycznych, które umożliwia AI-EKG. Praca ukazuje także ograniczenia i wady takich rozwiązań, które powodują, że do dziś działanie EKG wykorzystującego AI do analizy nie zostało zatwierdzone do użytku klinicznego. Lekarze sami oceniają zapis EKG, a im bardziej doświadczony jest lekarz, tym mniej zwraca on uwagę na automatyczną, komputerową interpretację wygenerowaną przez aparat [6].

2. Migotanie przedsionków

Migotanie przedsionków (ang. atrial fibrillation AF) jest najczęstszym zaburzeniem rytmu serca występującym w praktyce klinicznej i chociaż samo w sobie nie jest śmiertelne to prowadzi do powikłań sercowo-naczyniowych takich jak niewydolność serca, udar mózgu, choroba zakrzepowo-zatorowa i w efekcie może prowadzić do przedwczesnego zgonu. Dlatego tak ważne jest zapobieganie wystąpieniu AF oraz jej wczesne wykrywanie i leczenie [9]. Ręczne badanie przesiewowe EKG w kierunku AF jest czasochłonne i podatne na błędy, dlatego zdecydowano się na badania dotyczące systemów

wykorzystujących sztuczną inteligencję zarówno do przewidywania wystąpienia AF jak i wykrywania epizodu tej tachyarytmii w danym momencie na podstawie elektrokardiogramu ^[10, 11, 12].

Progresja AF może objawiać się subtelnymi zmianami w zapisie EKG, niewidocznymi gołym okiem. Nawet kardiologom bardzo ciężko jest odróżnić prawidłowy rytm zatokowy (ang. normal sinus rhythm NSR) pacjenta z napadowym migotaniem przedsionków (ang. paroxysmal atrial fibrillation PAF) od NSR osoby zdrowej bez AF w EKG. Zachi I Attia et al. opublikowali w 2019 r. badanie, w którym opisali oni na podstawie innych prac, że blok międzyprzedsionkowy (zespół Bayésa) jest powiązany zarówno z ryzykiem wystąpienia AF, jak i udaru mózgu. Poza tym prawie jedna trzecia pacjentów z AF poddawanych kardiowersji miała pozazatokowy skurcz uszka lewego przedsionka pomimo rytmu zatokowego widocznego w zapisie EKG. Zaś w innym przywołanym badaniu, także przy występowaniu rytmu zatokowego w EKG, prawie jedna czwarta pacjentów poddawanych echokardiografii przezprzelykowej wykazała migotanie uszka lewego przedsionka. Biorąc pod uwagę wszystkie te spostrzeżenia Zachi I Attia et al. opracowali elektrokardiograf z obsługą AI wykorzystujący sieć neuronową do wykrywania migotania przedsionków podczas normalnego rytmu zatokowego przy użyciu standardowych 10-sekundowych, 12-odprowadzeniowych EKG. Do analizy włączono 180 922 pacjentów (649 931 prawidłowych zapisów EKG). Następnie EKG 126 526 pacjentów umieszczono w zbiorze danych treningowych, 18 116 pacjentów w zbiorze danych do wewnętrznej walidacji oraz 130 802 zapisów EKG od 36 280 pacjentów w zestawie danych testowych. Na podstawie wyników dowiedziono, że AI-EKG, wykonane podczas normalnego rytmu zatokowego, było skuteczne w wykrywaniu AF (AUC 0,87 dla pojedynczego EKG i 0,90 dla wielu). Jest to zadowalający wynik, jeśli porównamy go chociażby z innymi testami przesiewowymi stosowanymi powszechnie jak np. peptyd natriuretyczny typu B w przypadku niewydolności serca (AUC 0,60 – 0,70) czy rozmaz Papanicolaou w wykrywaniu raka szyjki macicy (AUC 0,70). Analiza przez AI w tym badaniu była złożona (analizowano załamki na EKG mniejsze niż łatwo dostrzegalny gołym okiem załamek P), natomiast w innych badaniach oceniano jedynie osobno konkretne cechy EKG (np. odstęp PR, dyspersję załamek P, uśrednianie sygnału załamek P) jako predyktory migotania przedsionków, ale żadna pojedyncza cecha nie ma wystarczająco dużej wartości predykcyjnej, aby oferować użyteczność kliniczną ^[10].

Ben Freedman przedstawił natomiast ograniczenia badania i systemu opracowanego przez Zachi I Attia i jego zespół. Między innymi wskazuje

on na fakt, iż większość EKG wykorzystanych do przewidywania migotania przedsionków została wykonana tego samego dnia lub wkrótce po wystąpieniu migotania, dlatego zapisy te mogą być wykonywane np. po kardiower-sji elektrycznej, interwencji farmakologicznej co może zmienić wynik EKG w sposób wykrywalny przez AI. Autor podkreśla także, że istnieje wysokie prawdopodobieństwo, że większość pacjentów, u których przeprowadzono EKG było pacjentami szpitala, więc wyniki tego badania mogą mieć znaczenie tylko u pacjentów hospitalizowanych z powodu schorzeń kardiologicznych takich jak niewydolność serca czy choroba niedokrwienna serca ^[11].

Yong-Soo Baek et al. zajęli się opracowaniem algorytmu opartego na głębokim uczeniu się w celu identyfikacji AF podczas normalnego rytmu zatokowego (NSR) na podstawie wyników elektrokardiogramu (EKG) z 12 odprowadzeń. W tym celu przeanalizowano 2412 zapisów 12-odprowadzeniowego EKG (1057 EKG u osób zdrowych, u których nie stwierdzono AF i 1355 EKG u osób z PAF). Przeprowadzono także zewnętrzną walidację przy użyciu 1291 EKG również z podziałem na osoby zdrowe oraz z PAF. Podczas walidacji zewnętrznej algorytm wykazał AUC 0,75, powtarzalność 77% oraz swoistość 72%. Warto zaznaczyć, iż analizowano tutaj tylko jeden parametr - odległość załamka P od odcinka QRS, dlatego nie można wyniku wyliczonego przez AI przyjmować jako rozpoznanie migotania przedsionków ^[12].

3. Choroba niedokrwienna serca (ChNS)

Choroba niedokrwienna serca jest jednym z głównych schorzeń układu krążenia, najczęściej spowodowana jest miażdżycą tętnic wieńcowych i ich okluzją. Dowiedziono, że choroba ta jest główną przyczyną zgonów zarówno w krajach rozwiniętych, jak i rozwijających się. Udoskonalenie procesu diagnostycznego znacznie ułatwiłoby wczesne wprowadzenie leczenia i zapobieganie poważnym konsekwencjom niedokrwienia myocardium ^[13].

Michael Leasure et al. przeprowadzili badanie, w którym przeszkolono AI w celu wyszukiwania zwężenia tętnic wieńcowych u pacjentów na podstawie EKG. Kohortę 1619 pacjentów przydzielono do zbioru szkoleniowego (84%) oraz do walidacji (16%). Średnia ważona czułość wyniosła 93,2%, a swoistość 96,4% w analizie pierwotnej oraz 93,1% i 85,6% w analizie wtórnej. Wywnioskowano, że możliwe jest zastosowanie tego typu algorytmu z wykorzystaniem AI do określania obecności zwężenia tętnic wieńcowych u pacjentów stabilnych na podstawie klasycznego 12-odprowadzeniowego EKG ^[14].

Pang-Shuo Huang et al. w Tajwanie opracowali algorytm EKG, który wykorzystuje AI do przewidywania i lokalizacji potwierdzonej angiograficznie choroby wieńcowej. Zebrali oni EKG z wielu ośrodków, grupę badaną stanowili pacjenci z potwierdzoną ChNS, a grupę kontrolną pacjenci bez stwierdzonej ChNS. Następnie przeszkolono konwolucyjne sieci neuronowe do identyfikacji pacjentów z ChNS ze zwężeniem tętnicy wieńcowej >70%. Skuteczność w wykrywaniu pojedynczej niedrożności tętnicy wieńcowej to 0,855 AUC dla lewej tętnicy zstępującej przedniej, 0,776 dla prawej tętnicy wieńcowej i 0,816 dla lewej tętnicy okalającej. Co jest szczególnie ważne, AUC w przypadku braku zwężenia tętnicy wieńcowej AUC wynosiło 1,0. Na podstawie uzyskanych wyników autorzy twierdzą, że w przyszłości AI-EKG może być potężnym narzędziem stosowanym w diagnostyce ChNS oraz w badaniu przesiewowym u osób bezobjawowych z grupy ryzyka ^[15].

4. Szacowanie wieku i płci

Zarówno wiek jak i płeć mają bezpośredni wpływ na pracę serca, a interpretując EKG zawsze powinniśmy brać pod uwagę te dwie cechy ^[16].

Zachi I. Attia et al. postanowili opracować na tej podstawie konwolucyjną sieć neuronową (ang. convolutional neural network CNN), która po wyszkoleniu będzie w stanie na podstawie EKG przewidzieć wiek i płeć danego pacjenta. Przyjęli także hipotezę, że różnica pomiędzy wiekiem przewidzianym przez sztuczną inteligencję, a rzeczywistym wiekiem jest miarą zdrowia pacjenta. Przeszkolono CNN przy użyciu klasycznych 12-odprowadzeniowych EKG od 499 727 pacjentów, a sieci przetestowano na osobnej kohorcie (275 056 pacjentów). Następnie przeprowadzono identyfikację 100 losowo wybranych pacjentów z wieloma EKG w przeciągu ostatnich dziesięcioleci. W przypadku szacowania płci system uzyskał dokładność na poziomie 90,4% z AUC 0,97. Wiek zostały oszacowany jako zmienna ciągła ze średnim błędem $6,9 \pm 5,6$ lat. Co ciekawe, u pacjentów, u których AI wskazała wiek wyższy o 7 lat od rzeczywistego obserwowano np. niską frakcję wyrzutową, nadciśnienie tętnicze oraz chorobę wieńcową. U 27% pacjentów, u których różnica między wiekiem przewidywanym przez sieć neuronową a wiekiem rzeczywistym wynosiła więcej niż 0,8, w okresie obserwacji nie stwierdzono incydentów lub chorób sercowo-naczyniowych. Na podstawie uzyskanych wyników wnioskowano, iż zastosowanie sztucznej inteligencji w EKG pozwala na przewidywanie płci i wieku pacjenta. Dzięki temu określając “wiek fizjologiczny

serca” z dalszym postępowaniem diagnostycznym możemy ocenić stan zdrowia pacjenta ^[17].

5. Zawał mięśnia sercowego

Zawał mięśnia sercowego, jest najczęściej spowodowany zmniejszeniem lub zatrzymaniem dopływu krwi do części myocardium. Prowadzi to do martwicy mięśnia sercowego. Zwykle powodem jest zakrzep krwi w tętnicy wieńcowej, która zaopatruje ten obszar mięśnia sercowego. Ten stan kliniczny przejawia się także w zapisie EKG i obejmuje m. in. zmiany w odcinku ST lub pojawienie się patologicznych załamków Q ^[18].

W badaniu przeprowadzonym przez Yoo Jin Choi et al. wykorzystano analizator EKG wykorzystujący AI, zainstalowany w smartfonie i działający dzięki dostępie do kamery urządzenia. Celem badania była ocena czy system ten może okazać się lepszy od lekarzy (7 specjalistów medycyny ratunkowej i 3 kardiologów) ręcznie oceniających zawał mięśnia serca z uniesieniem odcinka ST (ang. ST-elevation myocardial infarction STEMI) w EKG. Po przeszkoleniu systemu analizie poddano 187 pacjentów, w tym 96 pacjentów ze STEMI. AUC dla analizy przez smartfon wyniosło 0,919, a dla lekarzy 0,843. Na podstawie uzyskanych wyników stwierdzono, iż system AI oparty na obrazie smartfonu może przewyższyć klinicystów w diagnozowaniu STEMI ^[19].

Podobnym tematem zainteresowali się Hisaki Makimoto et al. Wykorzystano tutaj konwolucyjną sieć neuronową w celu sprawdzenia czy jest ona w stanie z wysoką trafnością rozpoznawać zawał mięśnia sercowego w EKG, a także porównano CNN z ręczną analizą przez 10 klinicystów. Do przeszkolenia sieci wykorzystano bazę danych składającą się z 289 EKG w tym 148 zapisów z zawałem myocardium. Następnie zespół stwierdził, że F1 (średnia harmoniczna pomiędzy precyzją i czułością) i dokładność przeszkolonej sieci neuronowej były znacznie wyższe ($83 \pm 4\%$, $81 \pm 4\%$) w porównaniu z lekarzami, (odpowiednio $70 \pm 7\%$, $67 \pm 7\%$, $p < 0,0001$). W badaniu zwrócono także uwagę, iż wyeliminowanie odprowadzeń Goldbergera (aVR, aVL, aVF) ani kompresja obrazu nie zmniejsza znacząco możliwości rozpoznania zawału. Uzyskane wyniki pozwoliły wywnioskować, że wykorzystanie sztucznej inteligencji w postaci CNN może usprawnić pracę kardiologów, używających AI w celu potwierdzenia diagnozy lub przyspieszenia procesu diagnostycznego nawet przy tak małej bazie danych, na której została przeszkolona sieć neuronowa. Jak widzimy wskazane są dalsze badania w celu sprawdzenia czy tego

typu rozwiązania wykorzystujące AI są możliwe do wdrożenia klinicznego i czy są opłacalne ^[20].

6. Zwężenie zastawki aortalnej

Ciężkie zwężenie zastawki aortalnej (ang. aortic stenosis AS) wiąże się ze złym rokowaniem lecz jej wczesne wykrycie jest kłopotliwe ze względu na bardzo długi okres bezobjawowy ^[21].

Joon-Myoung Kwon et al. w swoim badaniu opracowali algorytm oparty na głębokim uczeniu się do wykrywania AS przy użyciu EKG. Było to retrospektywne badanie kohortowe. Objęto nim dorosłych pacjentów, u których w przeszłości wykonano zarówno EKG jak i echokardiografie. Algorytm opierał się na analizie załamka T z odprowadzeń przedsercowych w celu stwierdzenia istotnego zwężenia zastawki aortalnej. System przeszkolono na 39 371 EKG, wewnętrzną walidację przeprowadzono na 6453 EKG i uzyskano AUC 0,884, a zewnętrzną walidację na 10 865 EKG z innego szpitala i AUC wyniosło 0,861 w przypadku klasycznego, 12-odprowadzeniowego EKG, oraz odpowiednio 0,845 i 0,821 używając sygnału z tylko jednego odprowadzenia. Na podstawie uzyskanych wyników algorytm ten wykazał się wysoką skutecznością w wykrywaniu istotnego AS przy użyciu zarówno 12-odprowadzeniowego jak i 1-odprowadzeniowego (odprowadzenie I) EKG ^[22].

7. Anemia

Niedokrwistość (anemia) dotyka jedną trzecią światowej populacji i może mieć różną przyczynę, m.in. spadek całkowitej liczby erytrocytów czy spadek stężenia hemoglobiny. Anemia może prowadzić do poważnych powikłań takich jak dusznica bolesna, zaburzenia rytmu serca, a nawet zawał mięśnia sercowego ^[23].

Joon-Myoung Kwon wraz z zespołem przeprowadzili retrospektywne, wielośrodkowe badanie nad algorytmem głębokiego uczenia do wykrywania niedokrwistości za pomocą EKG. Dane do nauki uzyskano z 57 435 zapisów EKG, walidacja wewnętrzna została przeprowadzona na podstawie 7974 EKG, a walidacja zewnętrzna na podstawie 4665 EKG z innego szpitala. Opracowano trzy typy głębokiego uczenia: dla 12-odprowadzeniowego EKG – AUROC wyniosło 0,923 dla walidacji wewnętrznej i 0,901 dla walidacji zewnętrznej, dla 6-odprowadzeniowego EKG i dla odprowadzenia I AUROC mieściło się w zakresie 0,841-0,890. W każdym przypadku

algorytm miał wykrywać stężenia hemoglobiny $\leq 10\text{g/dl}$. Dzięki uzyskanym wynikom stwierdzić można, że algorytm bardzo sprawnie i dokładnie wykrywał niedokrwistość. Zastosowanie sztucznej inteligencji mogłoby w przyszłości posłużyć do badań przesiewowych w kierunku anemii na podstawie EKG [24].

8. Kardiomiopatia przerostowa

Kardiomiopatia przerostowa (ang. hypertrophic cardiomyopathy HCM) jest jedną z głównych przyczyn nagłej śmierci sercowej u młodych, nawet wysportowanych osób.

Migotanie przedsionków najczęściej jest poprzedzone wystąpieniem właśnie HCM, a wykrycie tej zmiany przez EKG może być przydatne w przewidywaniu wystąpienia AF. Patologicznie zmienione przedsionki przystosowują się do ćwiczeń inaczej niż zdrowe, co odzwierciedla zapis elektrokardiogramu. Hsiang-Chun Lee et al. opracowali system głębokiego uczenia opierający się na dynamicznej analizie załamków P w EKG wysiłkowym. Po przeszkoleniu badaniem objęto 1308 pacjentów. Średnie AUC wynosi 57,53. Istnieje jednak kilka ograniczeń badania: Z powodu ruchu ciała podczas badania do zapisów EKG zebranych w fazie ćwiczeń wprowadzane są szумы i artefakty, co utrudnia prawidłową ekstrakcję załamków P. Ze względu na stan zdrowia i zdolność do wysiłku zależna od danej osoby, liczba etapów wykonywanych w fazie ćwiczeń może być różna. Należy także podkreślić, że nie ma możliwości diagnozowania HCM wyłącznie na podstawie zmian załamka P w EKG wysiłkowym, dlatego wymagane są dalsze badania nad tego typu rozwiązaniami [23].

Wei-Yin Ko et al. przeprowadził badanie nad algorytmem konwolucyjnej sieci neuronowej w do wykrywania HCM za pomocą 12-odprowadzeniowego EKG. CNN została przeszkolona na EKG od 2448 pacjentów ze stwierdzoną HCM i 51 135 osób bez zdiagnozowanego HCM. Następnie algorytm przetestowano na 612 EKG pacjentów z HCM oraz kontrolnych 12 788 EKG pacjentów bez HCM. U pacjentów z przerostem lewej komory AUC wyniosło 0,95 oraz wśród pacjentów z prawidłowym EKG również 0,95. Uzyskanie wyniki pozwoliły stwierdzić, że wykrywanie HCM na podstawie zapisu EKG za pomocą algorytmu AI cechuje się wysoką wydajnością diagnostyczną szczególnie w grupie młodszych pacjentów. Model ten wymaga oczywiście dalszego udoskonalenia, ale w przyszłości może być pomocnym narzędziem w badaniach przesiewowych w kierunku HCM [8].

Konstantinos C. Siontis wraz z podobnym zespołem jak w powyższym badaniu podjęli się opracowania modelu AI, który za pomocą EKG miałby wykrywać HCM u dzieci i młodzieży (wiek ≤ 18 lat). System przeszkolono na 300 EKG pacjentów z HCM, którzy mieli wykonany także echokardiogram w placówce oraz na 18 439 EKG pacjentów z grupy kontrolnej. Ten model AI-EKG uzyskał AUC 0,98 oraz swoistość i czułość odpowiednio 95% i 92%. Dodatnia i ujemna wartość predykcyjna wyniosła 22% i 99%. Warto podkreślić, iż wydajność tego modelu wzrastała wraz z wiekiem pacjenta. W grupie <5 lat AUC testu wyniosło 0,93, zaś w grupie 15-18 lat 0,99. Podobnie jak w badaniu u dorosłych, stwierdzamy tutaj także wysoką wartość w diagnostyce HCM. Warto zaznaczyć, iż obecnie nie posiadamy jednej specyficznej metody do badania przesiewowego w kierunku tego schorzenia ^[42].

9. Bezobjawowa dysfunkcja lewej komory

Bezobjawowa dysfunkcja lewej komory (ang. asymptomatic left ventricular dysfunction ALVD) jest wczesnym stadium niewydolności serca, dlatego aby zapobiec jawnemu rozwojowi niewydolności dążymy do jak najwcześniejszego wykrycia ALVD. Obecnie w celu wykrycia tej wady przeprowadzana jest echokardiografia ^[44].

Zachi I. Attia et al. Przyjęli hipotezę, że zastosowanie AI do 12-odprowadzeniowego EKG umożliwi zidentyfikowanie pacjentów z ALVD. Poza EKG wykorzystano także badanie USG serca, biorąc pod uwagę również frakcję wyrzutową lewej komory od 44 959 pacjentów. ALVD stwierdzano u pacjentów z frakcją wyrzutową $\leq 35\%$. Po przeszkoleniu model został przetestowany na niezależnej grupie 52 870 pacjentów i otrzymano wartość AUC 0,93. Na podstawie uzyskanych wyników stwierdzono, że zastosowanie AI do EKG, które jest tanim, popularnym badaniem może w przyszłości okazać się potężnym narzędziem do badań przesiewowych u osób bezobjawowych w celu identyfikacji ALVD ^[43].

10. Podsumowanie

Zainteresowanie producentów EKG algorytmami opartymi na AI jest aktualnie niewielkie. Producenci elektrokardiografów trzymają się ugruntowanej od wielu lat, klasycznej, najczęściej spotykanej w aparatach, automatycznej, komputerowej oceny EKG, mimo że charakteryzuje się ona znacznym i nieakceptowalnym odsetkiem błędów (20–30% w diagnostyce arytmii).

Wynika z tego niska wartość takiej automatycznej analizy jako pomocy w diagnozowaniu. Poza tym automatyczna analiza komputerowa umieszczana najczęściej na końcu zapisu EKG zawiera tylko podstawowe informacje o zapisie, które są łatwe do zauważenia przez osobę analizującą EKG. Sztuczna inteligencja powoli zostaje wprowadzana do elektrokardiografii i publikowane są coraz to nowsze badania nad przeszkolonymi sieciami neuronowymi służącymi do automatycznej oceny EKG w kierunku konkretnych chorób co zostało opisane w powyższych podrozdziałach. Dostępne badania są o tyle fascynujące, że dotyczą one nie tylko optymalizacji klasycznej elektrokardiografii jako wspomaganie klinicystów w wykrywaniu patologii widocznych gołym okiem przy ręcznej analizie EKG, ale także otwierają nowe możliwości w diagnostyce elektrokardiograficznej. Wykorzystanie AI-EKG umożliwia diagnozę np. niedokrwistości, migotania przedsionków podczas rytmu zatokowego czy określenie “wieku fizjologicznego” serca. Stany te są nieuchwytny dla ludzkiego oka analizującego EKG. Po klinicznym wprowadzeniu AI-EKG, można by wykorzystać uzyskane dane w badaniach przesiewowych takich schorzeń jak kardiomiopatia przerostowa czy wspomniana anemia. Umożliwiłoby to oczywiście szybsze rozpoznanie, wprowadzenie leczenia oraz prewencję poważnych konsekwencji związanych z tymi chorobami oraz obniżyłoby to koszty leczenia. Poza tym w podrozdziale skupiającym się na diagnozowaniu zawału serca widzimy, że skuteczność AI w prawidłowej ocenie np. STEMI na podstawie EKG jest wyższa niż u klinicystów oceniających ręcznie EKG. Algorytmy oparte na AI mogłyby wesprzeć lekarzy w procesie diagnostycznym stanowiąc potwierdzenie prawidłowej diagnozy lub przyspieszyć czas analizy EKG. Niestety, większość proponowanych algorytmów to tylko pojedyncze badania na stosunkowo małych grupach i ich użyteczność kliniczna nie została potwierdzona. Badanie te także nie wyjaśniają na jakiej zasadzie komputer rozpoznaje dane schorzenia lub oceniają to tylko na podstawie jednego parametru w zapisie EKG co nie jest wystarczające do akceptacji postawionej diagnozy. Warto podkreślić także, że w większości badań wykorzystano 12-odprowadzeniowe EKG, ale w części z nich także EKG z 6 lub 1 odprowadzeniem co utrudnia porównanie tych algorytmów. Należy zaznaczyć również, że przed zastosowaniem klinicznym algorytmy powinny zostać przeszkolone, przetestowane, a następnie poddane walidacji na różnych populacjach, w różnych szpitalach i placówkach medycznych oraz w różnych krajach. Niestety w przeprowadzonych do tej pory badaniach zbierane są dane z jednego szpitala lub ogólnie dostępnego zbioru danych, więc może to prowadzić do błędu systematycznego. Większość algorytmów głębokiego uczenia opartych o EKG

jest projektowana wyłącznie na podstawie surowych próbek EKG bez innych danych klinicznych. W przyszłości można by skonstruować systemy, które w oparciu o EKG oraz np. wyniki badań laboratoryjnych szybko sugerowałyby diagnozę pomocną dla lekarza. W przyszłości niewątpliwie wzrosnie także wykorzystanie EKG mierzonego przez smartwatch'e, które choć niedawno wprowadzone stale się rozwija. Badania nad AI w diagnostyce medycznej, w tym EKG będą na pewno kontynuowane w przyszłości. Należy jednak pamiętać, że żadna sieć neuronowa ani komputery nie zastąpią lekarzy i to od ich wiedzy zawsze będzie zależeć ostateczna diagnoza, a następnie leczenie pacjenta.

Referencje

- [1] Kopeć G, Magoń W, Hołda M, Podolec P. Competency in ECG Interpretation Among Medical Students. *Med Sci Monit.* 2015;21:3386-3394. Published 2015 Nov 6. doi:10.12659/msm.895129
- [2] Stracina T, Ronzhina M, Redina R, Novakova M. Golden Standard or Obsolete Method? Review of ECG Applications in Clinical and Experimental Context. *Front Physiol.* 2022;13:867033. Published 2022 Apr 25. doi:10.3389/fphys.2022.867033
- [3] Sattar Y, Chhabra L. Electrocardiogram. In: *StatPearls. Treasure Island (FL): StatPearls Publishing; June 13, 2022.*
- [4] Sibbald M, Davies EG, Dorian P, Yu EH. Electrocardiographic interpretation skills of cardiology residents: are they competent?. *Can J Cardiol.* 2014;30(12):1721-1724. doi:10.1016/j.cjca.2014.08.026
- [5] Vishnevsky G, Cohen T, Elitzur Y, Reis S. Competency and confidence in ECG interpretation among medical students. *Int J Med Educ.* 2022;13:315-321. Published 2022 Nov 30. doi:10.5116/ijme.6372.2a55
- [6] Haverkamp W, Strodthoff N, Israel C. EKG-Diagnostik mithilfe künstlicher Intelligenz: aktueller Stand und zukünftige Perspektiven – Teil 1 : Grundlagen [Artificial intelligence-based ECG analysis: current status and future perspectives-Part 1 : Basic principles]

- [published correction appears in *Herzschrittmacherther Elektrophysiol.* 2022 May 31]. *Herzschrittmacherther Elektrophysiol.* 2022;33(2):232-240. doi:10.1007/s00399-022-00854-y
- [7] Schläpfer J, Wellens HJ. Computer-Interpreted Electrocardiograms: Benefits and Limitations. *J Am Coll Cardiol.* 2017;70(9):1183-1192. doi:10.1016/j.jacc.2017.07.723
- [8] Schläpfer J, Wellens HJ. Computer-Interpreted Electrocardiograms: Benefits and Limitations. *J Am Coll Cardiol.* 2017;70(9):1183-1192. doi:10.1016/j.jacc.2017.07.723
- [9] Murat F, Sadak F, Yildirim O, et al. Review of Deep Learning-Based Atrial Fibrillation Detection Studies. *Int J Environ Res Public Health.* 2021;18(21):11302. Published 2021 Oct 28. doi:10.3390/ijerph182111302
- [10] Attia ZI, Noseworthy PA, Lopez-Jimenez F, et al. An artificial intelligence-enabled ECG algorithm for the identification of patients with atrial fibrillation during sinus rhythm: a retrospective analysis of outcome prediction. *Lancet.* 2019;394(10201):861-867. doi:10.1016/S0140-6736(19)31721-0
- [11] Freedman B. An AI-ECG algorithm for atrial fibrillation risk: steps towards clinical implementation. *Lancet.* 2020;396(10246):236. doi:10.1016/S0140-6736(20)31063-1
- [12] Baek YS, Lee SC, Choi W, Kim DH. A new deep learning algorithm of 12-lead electrocardiogram for identifying atrial fibrillation during sinus rhythm. *Sci Rep.* 2021;11(1):12818. Published 2021 Jun 17. doi:10.1038/s41598-021-92172-5
- [13] Malakar AK, Choudhury D, Halder B, Paul P, Uddin A, Chakraborty S. A review on coronary artery disease, its risk factors, and therapeutics. *J Cell Physiol.* 2019;234(10):16812-16823. doi:10.1002/jcp.28350
- [14] Leasure M, Jain U, Butchy A, et al. Deep Learning Algorithm Predicts Angiographic Coronary Artery Disease in Stable Patients Using Only a Standard 12-Lead Electrocardiogram. *Can J Cardiol.* 2021;37(11):1715-1724. doi:10.1016/j.cjca.2021.08.005

- [15] Huang PS, Tseng YH, Tsai CF, et al. An Artificial Intelligence-Enabled ECG Algorithm for the Prediction and Localization of Angiography-Proven Coronary Artery Disease. *Biomedicines*. 2022;10(2):394. Published 2022 Feb 7. doi:10.3390/biomedicines10020394
- [16] Ball RL, Feiveson AH, Schlegel TT, Starc V, Dabney AR. Predicting "heart age" using electrocardiography. *J Pers Med*. 2014;4(1):65-78. Published 2014 Mar 7. doi:10.3390/jpm4010065
- [17] Attia ZI, Friedman PA, Noseworthy PA, et al. Age and Sex Estimation Using Artificial Intelligence From Standard 12-Lead ECGs. *Circ Arrhythm Electrophysiol*. 2019;12(9):e007284. doi:10.1161/CIRCEP.119.007284
- [18] Saleh M, Ambrose JA. Understanding myocardial infarction. *F1000Res*. 2018;7:F1000 Faculty Rev-1378. Published 2018 Sep 3. doi:10.12688/f1000research.15096.1
- [19] Choi YJ, Park MJ, Ko Y, et al. Artificial intelligence versus physicians on interpretation of printed ECG images: Diagnostic performance of ST-elevation myocardial infarction on electrocardiography. *Int J Cardiol*. 2022;363:6-10. doi:10.1016/j.ijcard.2022.06.012
- [20] Makimoto H, Höckmann M, Lin T, et al. Performance of a convolutional neural network derived from an ECG database in recognizing myocardial infarction. *Sci Rep*. 2020;10(1):8445. Published 2020 May 21. doi:10.1038/s41598-020-65105-x
- [21] Lancellotti P, Magne J, Dulgheru R, et al. Outcomes of Patients With Asymptomatic Aortic Stenosis Followed Up in Heart Valve Clinics. *JAMA Cardiol*. 2018;3(11):1060-1068. doi:10.1001/jamacardio.2018.3152
- [22] Kwon JM, Lee SY, Jeon KH, et al. Deep Learning-Based Algorithm for Detecting Aortic Stenosis Using Electrocardiography. *J Am Heart Assoc*. 2020;9(7):e014717. doi:10.1161/JAHA.119.014717
- [23] Broadway-Duren JB, Klaassen H. Anemias. *Crit Care Nurs Clin North Am*. 2013;25(4):411-v. doi:10.1016/j.ccell.2013.09.004

- [24] Kwon JM, Cho Y, Jeon KH, et al. A deep learning algorithm to detect anaemia with ECGs: a retrospective, multicentre study. *Lancet Digit Health*. 2020;2(7):e358-e367. doi:10.1016/S2589-7500(20)30108-4
- [25] Lee HC, Chen CY, Lee SJ, et al. Exploiting exercise electrocardiography to improve early diagnosis of atrial fibrillation with deep learning neural networks. *Comput Biol Med*. 2022;146:105584. doi:10.1016/j.combiomed.2022.105584
- [26] Ko WY, Siontis KC, Attia ZI, et al. Detection of Hypertrophic Cardiomyopathy Using a Convolutional Neural Network-Enabled Electrocardiogram. *J Am Coll Cardiol*. 2020;75(7):722-733. doi:10.1016/j.jacc.2019.12.030
- [27] Siontis KC, Liu K, Bos JM, et al. Detection of hypertrophic cardiomyopathy by an artificial intelligence electrocardiogram in children and adolescents. *Int J Cardiol*. 2021;340:42-47. doi:10.1016/j.ijcard.2021.08.026
- [28] Carrubba S, Manganaro R, Zito C, et al. Asymptomatic Left Ventricular Dysfunction: Is There a Role for Screening in General Population?. *Heart Fail Clin*. 2021;17(2):179-186. doi:10.1016/j.hfc.2020.12.001
- [29] Attia ZI, Kapa S, Lopez-Jimenez F, et al. Screening for cardiac contractile dysfunction using an artificial intelligence-enabled electrocardiogram. *Nat Med*. 2019;25(1):70-74. doi:10.1038/s41591-018-0240-2

ZASTOSOWANIE INHIBITORA PCSK9 W LECZENIU ZABURZEŃ LIPIDOWYCH

Martyna Szczepanik, Aneta Rasińska, Paweł Łajczak,
Paulina Redel, Jakub Jochemczyk

Studenckie Koło Naukowe przy Katedrze i Zakładzie Biofizyki im. prof. Zbigniewa Religi, Wydział Nauk Medycznych w Zabrze, Śląski Uniwersytet Medyczny w Zabrze

Abstrakt: Zaburzenia lipidowe inaczej dyslipidemie powstają w wyniku nieprawidłowości w równowadze lipidów, między innymi cholesterolu, lipoprotein o niskiej (LDL) i wysokiej gęstości (HDL), a także triglicerydów (TG). W populacji polskiej powyżej 18. roku życia szacuje się, że częstość występowania tych schorzeń sięga nawet 60-80%. Wartości te wiążą się bezpośrednio z poziomem zachorowalności na choroby sercowo-naczyniowe, ponieważ dyslipidemie stanowią ważny czynnik w ich rozwoju. Niestety w Polsce za najczęstszą przyczynę przedwczesnych zgonów dalej wskazuje się właśnie te choroby. W związku z tym tak ważna jest prawidłowa kontrola stężenia lipidów we krwi i odpowiednio dobrana terapia farmakologiczna wraz ze wspomagającą terapią nefarmakologiczną. Podstawową grupą leków hipolipemizujących są inhibitory reduktazy 3-hydroksy-3-metylo-glutarylokoenzymu, zwane statynami. Ich działanie nakierowane jest w głównej mierze na obniżenie stężenia LDL-C w organizmie do poziomu odpowiedniego dla danej grupy ryzyka, w jakiej znajduje się pacjent. W przypadku nieuzyskania zadowalających wartości stosuje się inne środki, takie jak: ezymityb w terapii skojarzonej bądź nową grupę leków hipolipemizujących, mianowicie inhibitorów PCSK9 w monoterapii, jak i terapii skojarzonej. Są to monoklonalne przeciwciała przeciwko inhibitorom konwertazy proproteinowej subtylizyny/keksyny 9. Przez zablokowanie PCSK9 zmniejszają degradację receptorów dla LDL, w wyniku czego zwiększają utylizację cholesterolu frakcji LDL. Według badań ich potencjał do redukcji stężenia cholesterolu LDL w monoterapii wynosi nawet 60%, co znacząco wpływa na skuteczną prewencję powikłań krążeniowych.

Kluczowe słowa: LDL-C, PCSK9, dyslipidemia, statyny, choroby sercowo-naczyniowe

Abstract: Lipid disorders otherwise known as dyslipidemias result from abnormalities in the balance of lipids, including cholesterol, low-density lipoproteins (LDL) and high-density lipoproteins (HDL), and triglycerides (TG). In the Polish population over the age of 18, the prevalence of these conditions is estimated to be as high as 60-80%. These values are related to the level of cardiovascular disease incidence, as dyslipidemias are an important factor in their development. Unfortunately, in Poland, these diseases are further indicated as the most common cause of premature death. Therefore, proper control of blood lipid levels and appropriately selected drug therapy along with supportive non-pharmacological therapy is so important.

The main group of hypolipemic drugs are 3-hydroxy-3-methyl-glutaryl coenzyme reductase inhibitors, called statins. Their action is mainly directed at lowering the concentration of LDL-C in the body to a level appropriate for the risk group the patient is in. If satisfactory values are not obtained, other agents are used, such as ezetimibe in combination therapy, or a new group of hypolipemic drugs, namely PCSK9 inhibitors in monotherapy as well as in combination therapy. These are monoclonal antibodies against proprotein convertase inhibitors subtilisin/ kexin 9. By blocking PCSK9, they reduce the degradation of receptors for LDL, resulting in increased utilization of LDL fraction cholesterol. According to studies, their potential to reduce LDL cholesterol levels in monotherapy is as high as 60%, significantly contributing to the effective prevention of cardiovascular complications.

Key words: LDL-C, PCSK9, dyslipidemia, statins, cardiovascular disease

1. WSTĘP

Chorobami, w których przebiegu występują nieprawidłowe stężenia lipidów i/lub lipoprotein w osoczu nazywa się dyslipidemiami. W praktyce klinicznej zostały one podzielone na 3 główne typy: hipertriglicydemię (wysoki poziom triglicerydów), hipercholesterolemię (wysoki poziom cholesterolu) oraz dyslipidemię aterogenną (wysoki poziom triglicerydów, niski poziom HDL-C, obecność nieprawidłowych cząstek LDL i prawidłowe, bądź podniesione stężenie LDL-C) ^[1]. Główną przyczyną powyższych schorzeń jest niewłaściwy styl życia, który obejmuje między innymi dietę bogatotłuszczową, brak aktywności fizycznej, palenie papierosów, czy picie alkoholu. Mogą powstawać także na podłożu genetycznym jako najczęściej hipercholesterolemie rodzinne ^[2, 3]. Według badań z 2013-2014 roku (WOBASZ II) w Polsce stwierdzono hipercholesterolemię u 70,3% mężczyzn i 64,3% kobiet ^[4]. Niestety wśród badanych tylko 39,4% było świadomych swojej choroby, natomiast 17% pacjentów mimo świadomości posiadanego schorzenia nie stosowało leczenia, a u 15% nie przynosiło ono zamierzonego efektu. Tylko 6% badanych było zorientowanych w swojej chorobie, a stosowane w ich przypadku leczenie przynosiło zadowalające rezultaty w wartościach lipidogramu ^[5, 6]. Wskaźniki te mają ogromny wpływ na zapadalność na choroby układu sercowo-naczyniowego, takie jak: choroby niedokrwienne serca, niedokrwienne udary mózgu, czy miażdżycę naczyń obwodowych, które mogą doprowadzić bezpośrednio do zgonu ^[7].

Według aktualnej wiedzy ważną rolę w redukcji ryzyka sercowo-naczyniowego (CV) odgrywa silne obniżenie stężenia LDL-C w osoczu. Postępowanie farmakologiczne i leczenie dietetyczne ustalają się indywidualnie dla każdego pacjenta, ponieważ zaobserwowano swoiste nasilenie odpowiedzi stężenia LDL-C na daną terapię. Określanie indywidualnych celów terapeutycznych

znacząco usprawnia zmniejszenie całkowitego ryzyka CV. Dlatego poprzez zakwalifikowanie pacjenta do danej grupy ryzyka można określić docelowe parametry lipidowe np.:

- Grupa bardzo dużego ryzyka (prewencja pierwotna lub wtórna) – obniżenie stężenia LDL-C o $\geq 50\%$ w stosunku do wartości wyjściowej, a wartością docelową podczas leczenia jest stężenie LDL-C $< 1,4$ mmol/l (< 55 mg/dl). Dodatkowo, u pacjentów z chorobą układu sercowonaczyniowego na podłożu miażdżycy (ASCVD) po wystąpieniu drugiego zdarzenia naczyniowego w przeciągu 2 lat pomimo leczenia maksymalną tolerowaną dawką statyn zaleca się obniżenie wartości docelowej do stężenia LDL-C $< 1,0$ mmol/l (< 40 mg/dl),
- Grupa dużego ryzyka - obniżenie stężenia LDL-C o $\geq 50\%$ w stosunku do wartości wyjściowej, a wartością docelową podczas leczenia jest stężenie LDL-C $< 1,8$ mmol/l (< 70 mg/dl),
- Grupa umiarkowanego ryzyka- wartością docelową podczas leczenia jest stężenie LDL-C $< 2,6$ mmol/l (< 100 mg/dl),
- Grupa małego ryzyka - wartością docelową podczas leczenia jest stężenie LDL-C $< 3,0$ mmol/l (< 116 mg/dl).

Po ustaleniu dostosowanego planu można podjąć działania w kierunku obniżenia stężenia LDL-C poprzez określoną terapię^[8].

W pierwszej kolejności w leczeniu farmakologicznym stosowane są inhibitory reduktazy 3-hydroksy-2-metylo-glutarylokoenzymu A (reduktazy HMG-CoA), zwane statynami. Najsilniejsze z nich, czyli atorwastatyna i rosuwastatyna, obniżają stężenie LDL-C nawet o 50-60%^[9, 10]. Kiedy terapia statynami nie osiągnie zadowalającego efektu zalecana jest terapia skojarzona z włączeniem ezetymibu^[11].

W dalszych zaleceniach widnieje nowa terapia z inhibitorami PCSK9. Białko konwertazy proproteiny subtylizyny/kexiny 9, w skrócie PCSK9, reguluje metabolizm wątrobowego receptora LDL (LDLR, low-density lipoprotein receptor). W roku 2003 odkryto fizjologiczne znaczenie tego białka, co pozwoliło na szybkie uzyskanie nowych możliwości leczenia przez jego blokowanie. Mechanizm ten powoduje spadek degradacji receptorów dla LDL, co zwiększa utylizację LDL-C z osocza. Alirokumab (REGN 727), ewolokumab (AMG 145) oraz bokocizumab (RN 316) są monoklonalnymi przeciwciałami blokującymi to białko i silnie obniżają stężenie cholesterolu

LDL ^[12, 13]. Intensywność monoterapii inhibitorem PCSK9 określa się jako nawet 60% redukcję LDL-C w osoczu ^[13, 14].

2. CZYM SĄ DYSLIPIDEMIE?

2.1. Patogeneza dyslipidemii

W organizmie człowieka lipidy spełniają wiele ważnych funkcji, takich jak tworzenie kwasów żółciowych, produkcja steroidów czy pozyskiwanie energii. Lipidami biorącymi udział w tych szlakach są między innymi: triglicerydy (TG), lipoproteiny o niskiej (LDL-C) i wysokiej (HDL) gęstości oraz cholesterol ^[15]. Dyslipidemią nazywamy stan, w którym dochodzi do nieprawidłowego stężenia którejkolwiek z tych frakcji, jednej bądź wielu oraz ich niewłaściwym składem ^[16]. Na zwiększenie poziomu lipidów w głównym stopniu ma charakter styl życia pacjenta. Do najważniejszych przykładów zaliczamy: nałóg palenia tytoniu i picia alkoholu, brak aktywności fizycznej, a w szczególności silnie siedzący tryb życia, który pogłębił się wraz z pandemią koronawirusa SARS-CoV-2. Dużą rolę odgrywa również dieta, która dominuje w spożycie tłuszczów nasyconych, a uboga jest w owoce, warzywa czy orzechy. Należy również wspomnieć o czynniku genetycznym, który w wyniku autosomalnie dominujących mutacji najczęściej genu receptora LDL powodują hipercholesterolemię rodzinną ^[17-21].

2.2. Podstawowa diagnostyka i podział dyslipidemii

Do diagnostyki dyslipidemii używane są badania lipidogramu. Badania te zlecane są rutynowo u mężczyzn po ukończeniu 40 roku życia i u kobiet po 50 roku życia lub po menopauzie ^[22]. Sytuacje predysponujące do wcześniejszego wykonania lipidogramu to na przykład: cukrzyca, nadciśnienie, otyłość, rozpoznana choroba sercowo-naczyniowa itp. Oznaczenia obejmują pomiar stężeń cholesterolu całkowitego (TC, total cholesterol), HDL-C, cholesterolu nie-HDL, TG oraz obliczenie stężenia frakcji LDL-C ze wzoru Friedewalda (jeśli stężenie TG jest poniżej 400mg/dl [4,5 mm/l]), bądź oznaczenie metodą bezpośrednią. Rozszerzoną diagnostykę pod kątem oznaczenia stężenia apolipoproteiny B (apoB), apolipoproteiny A (apoA), lipoproteiny a (Lp [a]), stosunku apoB do apoA oraz stosunku cholesterolu nie-HDL do HDL-C, należy wykonać w przypadku niejednoznacznych sytuacji klinicznych. Zazwyczaj badania lipidogramu wykonywane są na czczo, aczkolwiek według

ostatnich badań różnica pomiędzy próbami na czczo, a wykonanymi pomiernymi posiłku jest niewielka. Do zaobserwowanych rozbieżności można było zaliczyć TG, których stężenie było o około 0,3 mmol/l (27 mg/dl) wyższe. Mimo niewielkiej niezgodności należy jednak zachować ostrożność u pacjentów ze stwierdzoną hipertriglicerydemią, zespołem metabolicznym lub cukrzycą [8, 23].

Typ występującej dyslipidemii określa się za pomocą wskazania nieprawidłowości w stężeniach danej frakcji.

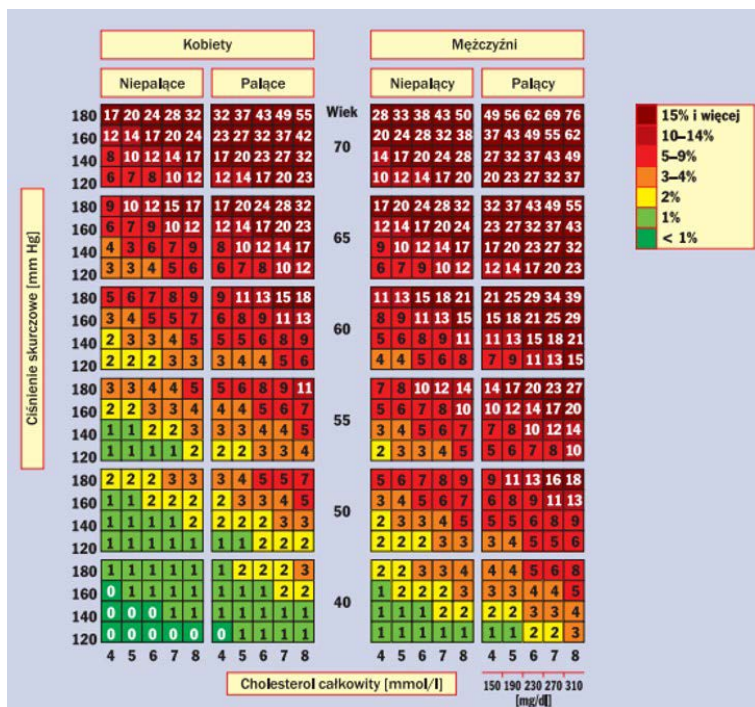
Właściwe rozpoznanie ma znaczenie w przebiegu dalszej terapii nefarmalologicznej i farmakologicznej. Na podstawie powyższych informacji możemy wyodrębnić trzy klinicznie główne grupy dyslipidemii:

1. Hipercholesterolemia - stężenie TC w osoczu przekracza wartość ≥ 190 mg/dl ($\geq 5,0$ mmol/l), bądź niewłaściwe stężenie cholesterolu LDL-C dla pacjenta z danej grupy ryzyka sercowo-naczyniowego według skali SCORE. W sytuacji, kiedy podłoże zaburzenia jest uwarunkowane genetyczne mówimy o hipercholesterolemii wielogenowej lub rodzinnej
2. Dyslipidemia aterogenna- stężenie TG w osoczu ≥ 150 mg/dl ($\geq 1,7$ mmol/l), a stężenie cholesterolu HDL-C (< 40 mg/dl [< 1 mmol/l] u mężczyzn i < 48 mg/dl [$< 1,2$ mmol/l] u kobiet) oraz obecność cząsteczek LDL. Jeśli stężenie LDL-C będzie podwyższone mówi się wówczas o dyslipidemii aterogenicznej mieszanej.
3. Hipertriglicerydemia - stężenie TG w osoczu ≥ 150 mg/dl ($\geq 1,7$ mmol/l) przy prawidłowym LDL-C, kiedy stężenie triglicerydów wzrosło do ≥ 800 mg/dl (≥ 9 mmol/l), wtedy mówimy o ciężkiej hipertriglicerydemii [1, 24].

2.3. Wpływ zaburzeń lipidowych na choroby sercowo-naczyniowe

Najczęstszą przyczyną śmierci w krajach rozwiniętych jest choroba niedokrwienna serca (ChNS) [25]. IHME (Institute for Health Metrics and Evaluation) stwierdziło w 2017 roku w Polsce 1,6 milionów osób chorych na ChNS, co stanowi 4,2% społeczeństwa [26]. Wśród głównych modyfikowalnych czynników odpowiedzialnych za ten stan wymienia się: nadciśnienie tętnicze, palenie tytoniu, zaburzenia gospodarki węglowodanowej, otyłość, brak aktywności fizycznej, czy występujące najczęściej wśród wymienionych dyslipidemie [27, 28]. Zmiany w śmiertelności warunkowane przez leczenie i powyższych czynników ryzyka określane są ilościowo, przez wszechstronne narzędzie zwane modelem umieralności z powodu choroby wieńcowej

IMPACT. Według tego modelu w ostatnich dziesięcioleciach redukcja średniego stężenia cholesterolu w Polsce przyczyniła się do spadku umieralności na choroby wieńcowe o 39% [28]. Dlatego tak ważne jest regularne badanie panelu lipidowego, aby w możliwie jak najszybszym czasie wykryć ewentualną chorobę i zastosować odpowiednie leczenie. U osób bez jawnej choroby sercowo-naczyniowej (CVD) bądź przesiewowo u mężczyzn po 40 roku życia i kobiet po 50 roku życia (lub po menopauzie) powinna być przeprowadzana ocena ryzyka przy użyciu skali SCORE. U pacjentów z nadwagą, hiperlipidemią, palących papierosy, z genetycznym obciążeniem chorobami sercowo-naczyniowymi lub jej objawami należy również przeprowadzić rutynowo ocenę ryzyka sercowo-naczyniowego. Pacjenci mający cukrzycę typu 1 lub 2 z mikroalbuminurią, po udarach mózgu, ostrych zespołach wieńcowych, z przewlekłą chorobą nerek i rozpoznaną chorobą sercowo-naczyniową są zaliczani do poziomu wysokiego bądź bardzo wysokiego skali SCORE. Skala ta pozwala na określenie ryzyka śmierci w wyniku chorób sercowo-naczyniowych [29]. W przypadku dyslipidemii pozwala na ustalenie strategii leczenia niefarmakologicznego lub farmakologicznego, w zależności od stężenia cholesterolu LDL w surowicy i ryzyka zgonu według SCORE [24].



Ryc. 1 Rycina przedstawia tablice SCORE uwzględniającą polskie społeczeństwo tzw. Pol-SCORE 2015 [30].

3. OGÓLNE POSTĘPOWANIE W LECZENIU ZABURZEŃ LIPIDOWYCH

W pierwszej kolejności należy ocenić ogólny stan zdrowia chorego wraz z klasycznymi i nieklasycznymi czynnikami ryzyka sercowo-naczyniowego. Ocena stanu pacjenta powinna opierać się na skali SCORE (ryc. 1) wraz z dodatkowymi czynnikami ryzyka [31]. Przed rozpoczęciem leczenia również trzeba wykluczyć możliwość dyslipidemii wtórnej, która powstaje w przebiegu niektórych chorób, takich jak niedoczynność tarczycy, zespół Cushinga, choroby wątroby i nerek lub przy nadużywaniu alkoholu. Wyleczenie choroby pierwotnej może powodować redukcje hiperlipidemii bez użycia środków hipolipemizujących.

W wywiadzie należy uwzględnić styl życia pacjenta i w przypadku nieprawidłowości zalecić jego modyfikację [32]. W obniżeniu stężenia LDL-C podstawową metodą jest zmiana diety, która istotnie wpływa na stężenie TG, małych gęstych LDL i spadek HDL-C. Środki farmakologiczne mogą pociągnąć za sobą różne działania niepożądane, dlatego wprowadzenie diety jest metodą bezpieczną i wolną od tych działań [33]. Należy również zalecić zwiększenie aktywności fizycznej, szczególnie osobom o siedzącym trybie życia [9].

W przypadku braku spadku wartości LDL-C do założonych w celach terapeutycznych dla pacjenta z danej grupy ryzyka, wdraża się leczenie farmakologiczne.

Głównym celem w leczeniu dyslipidemii jest obniżenie stężenia LDL-C. Podstawowymi lekami hipolipemizującymi są inhibitory reduktazy HMG-CoA. W Polsce statyny stanowią 90% wszystkich przepisywanych leków hipolipemizujących. Przez kompetycyjne blokowanie reduktazy 3-hydroksy-3-metyloglutarylokoenzymu A zmniejszają syntezę cholesterolu w wątrobie. Najsilniejsze takie działanie mają rosuwastatyna i atorwastatyna. Ich działanie kliniczne na redukcje zgonów z przyczyn sercowo-naczyniowych jest udowodnione w wielu testach i tym samym należą do najlepiej przebadanej grupy leków hipolipemizujących. Przy podaniu należy zwrócić uwagę pacjentowi na prawdopodobne pojawienie się bóli mięśniowych. Należy wtedy wykonać niezbędne badania, aby wykluczyć ryzyko wystąpienia miopatii (oznaczenia stężenia kinazy kreatynowej). Ważna jest również kontrola aktywności aminotransferazy alaninowej (ALAT) i aminotransferazy asparaginowej (AST) w surowicy pacjenta [24, 34, 35].

W momencie, kiedy statyny nie będą już wystarczające w obniżaniu stężenia lipidów, bądź nie są one dobrze tolerowane, należy włączyć

do farmakoterapii ezetymib. Może to również nastąpić jako alternatywa dla zwiększenia dawki statyn lub dla wybrania silniejszej z nich. Ezetymib jest selektywnym inhibitorem wchłaniania cholesterolu na poziomie rąbka szczoteczkowego jelita cienkiego. Wiąże się z białkiem typu 1 (podobieństwo do białka NPC1L1) i wybiórczo hamuje wchłanianie cholesterolu oraz pochodnych fitosteroli w przewodzie pokarmowym, a tym samym zmniejsza ilość cholesterolu, jaka trafia do wątroby. Jego podanie jest drogą doustną ze względu na swoje kluczowe działanie w jelicie. Istotnie obniża stężenie LDL-C, TG, TC oraz apoB i podnosi HDL-C u chorych z hipercholesterolemią [36, 37].

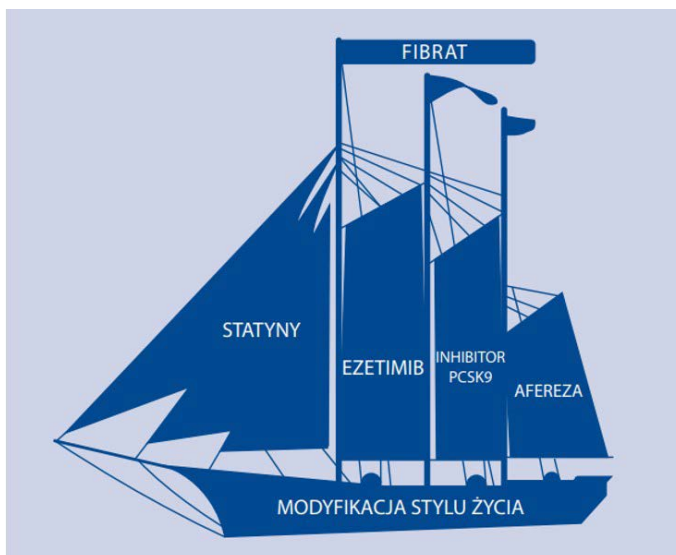
Metodą, na którą coraz częściej zwraca się uwagę jest leczenie za pomocą inhibitorów PCSK9. Są to ludzkie monoklonalne przeciwciała przeciwko białku PCSK9. Terapia skierowana jest na hamowanie właśnie tego białka, które odgrywa istotną rolę w metabolizmie receptorów dla LDL. Zmniejszają ich degradację, dzięki czemu istotnie obniżają stężenie LDL-C o nawet 60%, bez względu na rodzaj terapii [38]. Wyróżnia się dwa zarejestrowane przeciwciała: alirokumab i ewolokumab. Mogą być stosowane w monoterapii lub w terapiach skojarzonych z innymi lekami hipolipemizującymi [39].

Tabela 1. Zależność pomiędzy stężeniem LDL-C w osoczu, a zastosowaną terapią wraz z dawkowaniem [40].

Stężenie LDL-C zmniejszone o około 30%	Stężenie LDL-C zmniejszone o około 30-49%	Stężenie LDL-C zmniejszone o około 50-60%	Stężenie LDL-C zmniejszone o około 60-85%
Simwastatyna 10 mg	Atorwastatyna 10-20 mg	Atorwastatyna 40-80 mg	Atorwastatyna 40-80 mg + ezetymib 10 mg
Ezetymib 10 mg	Rozuwastatyna 5-10 mg	Rozuwastatyna 20-40 mg	Rozuwastatyna 20-40 mg + ezetymib 10 mg
	Simwastatyna 20-40 mg	Simwastatyna 20-40 mg + ezetymib 10 mg	Inhibitory PCSK9 (ewolokumab 140 mg lub alirokumab 75/150 mg co 2 tygodnie w terapii skojarzonej)
	Simwastatyna 10 mg + Ezetymib 10 mg	Atorwastatyna 10-20 mg + ezetymib 10 mg	
		Rozuwastatyna 5-10 mg + ezetymib 10 mg	

W celu skutecznego obniżenia wartości triglicerydów, na czczo i po posiłku oraz cząsteczek remnantów lipoprotein o dużej zawartości triglicerydów, powszechnie stosowane są fibraty. Odgrywają też rolę w procesie zwiększenia stężenia HDL-C. Działają jako agonści receptorów aktywowanych przez proliferatory peroksydomów α (PPAR- α) oraz regulują różne etapy metabolizmu lipidów i lipoprotein za pośrednictwem czynników transkrypcyjnych. Badania wykazują nawet 50% spadek stężenia triglicerydów i 20% spadek LDL-C. Wykazują również wzrost frakcji HDL-C o 20%.^[41, 42] Należy rozważyć jego stosowanie w przypadku stężenia triglicerydów ponad 200 mg/dl u pacjentów już leczonych statynami.

U pacjentów, u których pomimo wprowadzenia odpowiedniej diety i zastosowania już maksymalnej dawki leku hipolipemizującego nie widać zadowalającego spadku stężenia LDL-C, można ostatecznie zastosować aferozę lipoproteinową. Jest to pozaustrojowy zabieg, podczas którego dochodzi do usunięcia z krwi pacjenta cholesterolu LDL. Terapia ta wykazuje wysoką skuteczność lecz aby efekt został utrzymany należy cyklicznie go powtarzać, nawet jeden raz na tydzień. Na ten moment aferza lipoproteinowa wykonywana jest wyłącznie u pacjentów z hipercholesterolemią rodzinną lub hiperlipoproteinemią (a) ale w momencie wzrostu stężenia lipoproteiny, a do wartości ponad 100 mg/dl^[43].

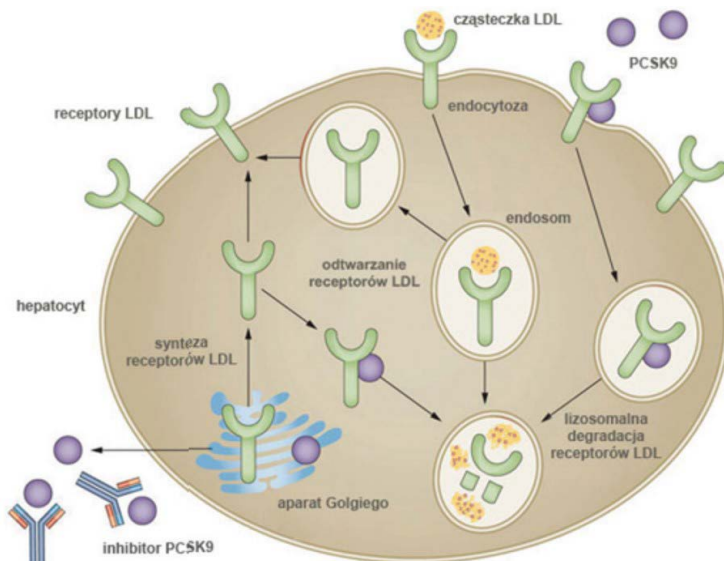


Ryc.2 Rycina powyżej przedstawia graficzne stopnie leczenia hipolipemizującego^[43].

4. INHIBITORY KONWERTAZY PROPROTEINOWEJ SUBTYLIZYNY/KEKSYNY TYPU 9

4.1 Mechanizm działania PCSK9

Inhibitory konwertazy proproteinowej subtylizyny/keksyny typu 9 są monoklonalnymi przeciwciałami, które wykazują działanie hamujące na białko PCSK9 [44]. Białko to odgrywa istotną rolę w metabolizmie lipoproteiny o niskiej gęstości (LDL) determinując dostępność receptorów LDLR [45, 46]. Receptory dla LDL znajdują się na hepatocytach, w których zachodzą istotne dla organizmu przemiany cholesterolu [46]. Zmniejszenie ekspresji tego receptora następuje w wyniku zwiększenia stężenia, bądź funkcji białka PCSK9 w osoczu, na skutek wiązania LDLR z białkiem PCSK9, co sprzyja endocytozie tego kompleksu i lizosomalnej degradacji receptorów dla LDL [46, 47]. Działania te warunkują zwiększenie stężenia cholesterolu LDL-C w osoczu [46]. Zadaniem inhibitorów PCSK9 jest wywołanie efektu odwrotnego, przez obniżenie stężenia białka PCSK9 w osoczu. Zatem nie dochodzi do powstania kompleksu białko-receptor dla LDL, a więc receptory te nie są katabolizowane w lizosomach i wykazują silną ekspresję na powierzchni hepatocytów. W wyniku tego mechanizmu stężenie lipoproteiny o niskiej gęstości w osoczu zostaje obniżone [44].



Ryc. 3 Molekularny mechanizm działania inhibitorów białka PCSK9 na receptory LDL w komórce wątrobowej [48].

4.2 Ewolokumab i Alirokumab

Wśród trzech opracowanych przeciwciał monoklonalnych, czyli alirokumabu (REGN 727), ewolokumabu (AMG 145) oraz bokocizumabu (RN 316) do użytku trafiły pierwsze dwa. W 2015 roku przeciwciała te zostały zatwierdzone przez FDA (Food and Drug Administration) i EMEA (European Medicines Evaluation Agency), jako leki w przypadku rodzinnej hipercholesterolemii, bądź u pacjentów po przebytych incydentach sercowo-naczyniowych, u których należy istotnie zmniejszyć stężenie LDL-C. Podawane są w odstępach czasu, co 2-4 tygodnie, w postaci iniekcji podskórnej [49]. Według badań LAPLACE-TIMI 56, RUTHERFORD i TESLA-A ewolokumab wykazuje znaczne obniżenie stężenia LDL-C o około 41-66%. Natomiast badania GAUSS ujawniły, że u chorych z nietolerancją inhibitorów HMG-CoA ewolokumab ma pozytywny efekt działania. Wyniki alirokumabu przedstawiały podobnie korzystne efekty [50]. Według badań, oprócz znaczącego spadku frakcji LDL, obniżeniu również ulegają opolipoproteiny B, cholesterol całkowity czy ilość triglicerydów. U obydwóch leków potwierdzono bezpieczeństwo i skuteczność w stosowaniu u pacjentów z powikłaniami sercowo-naczyniowymi jako prewencja wtórna [51].

4.3 Objawy niepożądane

Inhibitory PCSK 9 charakteryzują się szczególną tolerancją u pacjentów w porównaniu z innymi lekami hipolipemizującymi stosowanymi w leczeniu zaburzeń lipidowych. Stwierdzono w ich przypadku, że objawy mięśniowe są mniej nasilone niż przy stosowaniu najczęstszych preparatów takich jak statyny [52, 53]. Głównym działaniem niepożądanym jakie najczęściej wykazują te leki są reakcje alergiczne miejscowe lub uogólnione po ich podskórnym podaniu (około 4-6 %) [50]. Jednakże odczyny te nie występują istotnie częściej niż w przypadku pozostałych grup leków hipolipemizujących. Za ewentualnie występujące objawy niepożądane podaje się bóle mięśni, pleców, głowy i stawów, objawy grypopodobne, zakażenie górnych dróg oddechowych, a także wzrost stężenia parametrów ALAT i AST [54].

4.4 Wskazania do stosowania inhibitora PCSK9

Według zaleceń Europejskiego Towarzystwa Kardiologicznego (ESC) z 2019 roku dotyczącego dyslipidemii stosowanie inhibitora PCSK9 jest uwzględnione w poniższych sytuacjach:

- U pacjentów należących do grupy bardzo dużego ryzyka wg. skali SCORE, u których nie osiągnięto wartości docelowych mimo zastosowania maksymalnej dawki statyny w skojarzeniu z ezetymibem stosowany jest jako prewencja wtórna,
- U pacjentów należących do grupy bardzo dużego ryzyka wg. skali SCORE oraz z rozpoznaną rodzinną hipercholesterolemią, u których nie osiągnięto wartości docelowych mimo zastosowania maksymalnej dawki statyny w skojarzeniu z ezetymibem,
- U pacjentów niezwłocznie po wystąpieniu ostrego zespołu wieńcowego (pobyt w szpitalu z powodu OZW), u których nie osiągnięto wartości docelowych stężenia LDL-C mimo zastosowania maksymalnej dawki statyny w skojarzeniu z ezetymibem,
- U pacjentów po wystąpieniu ostrego zespołu wieńcowego, u których nie osiągnięto wartości docelowych stężenia LDL-C mimo zastosowania maksymalnej dawki statyny w skojarzeniu z ezetymibem po terapii trwającej 4-6 tygodni,
- U pacjentów należących do grupy bardzo dużego ryzyka wg. skali SCORE, ale bez hipercholesterolemii rodzinnej, u których nie osiągnięto wartości docelowych mimo zastosowania maksymalnej dawki statyny w skojarzeniu z ezetymibem stosowany jest jako prewencja pierwotna,
- U pacjentów nie tolerujących statyn w żadnej stosowanej dawce terapeutycznej i stosujących tylko ezetymib.

W Polsce leczenie inhibitorami PCSK9 w programach NFZ możliwe jest jedynie w dwóch przypadkach: rodzinna heterozygotyczna hipercholesterolemia (od marca 2019 roku) i u chorych po przebytych zawale mięśnia sercowego z bardzo wysokim ryzykiem chorób sercowo naczyniowych ^[46, 55].

5. PODSUMOWANIE

Choroby układu sercowo-naczyniowego odpowiedzialne są za najczęściej występujące przedwczesne zgony na świecie. Wśród nich wymieniane są

takie choroby jak: niedokrwienne udary mózgu, ChNS czy miażdżyce naczyń obwodowych [7, 56]. Do czynników ryzyka wywołujących powyższe schorzenia zalicza się zarówno te niemodyfikowalne takie jak: płeć męska czy wiek, ale także te ulegające zmianom pod wpływem terapii farmakologicznej i niefarmakologicznej. Wymienić by tutaj można nieprawidłowy styl życia, nadciśnienie tętnicze, cukrzycę oraz dyslipidemie. To właśnie ostatnie zaburzenia uznawane są za najczęściej występujące i skłaniają do intensywnych poszukiwań odpowiedniej terapii [27, 57].

Lekami pierwszego rzutu są inhibitory HMG-CoA, których zadaniem jest obniżenie stężenia LDL-C do wartości odpowiednich dla danego pacjenta. W momencie, kiedy wartości te nie będą zadowalające, nie spełniają założonego celu terapeutycznego, to kolejnym krokiem są terapie skojarzone z innymi lekami hipolipemizującymi jak ezetymib czy fibraty [27, 55]. W przypadku nietolerancji na statyny, bądź potrzeby zastosowania bardziej skutecznej i agresywnej terapii dobrym wyborem są właśnie inhibitory PCSK9 w monoterapii czy terapii skojarzonej [41, 53]. Badania wykazały ich silny potencjał redukcyjny (w monoterapii spadek o około 60% stężenia LDL-C) oraz duże bezpieczeństwo stosowania, w związku z niskim poziomem działań niepożądanych. Do stosowania trafiły już dwa z trzech opracowanych przeciwciał monoklonalnych PCSK9, alirokumab i ewelokumab. Niestety największą wadą tego leczenia jest jego koszt, który w Stanach Zjednoczonych sięga kwot około 14 tysięcy USD rocznie. Blokują to możliwość swobodnego włączania tych leków do terapii zaburzeń lipidowych [50]. W Polsce przy użyciu inhibitorów PCSK9 realizuje się tylko dwa programy NFZ (rodzinna heterozygotyczna hipercholesterolemia i u pacjentów po przebytym zawale serca) w ramach, których leki te są w 100% refundowane [46].

REFERENCJE

- [1] Chlebus K, Cybulska B, Gruchała M, et al. Prevalence, diagnosis, and treatment of familial hypercholesterolaemia in outpatient practices in Poland. *Kardiologia Polska*. 2018; 76(6): 960–967, doi: 10.5603/KP.a2018.0053, indexed in Pubmed: 29399758.
- [2] Writing Group Members. Mozaffarian D, Benjamin EJ, Go AS, Arnett DK, Blaha MJ, Cushman M, Das SR, de Ferranti S, Després JP, Fullerton HJ, Howard VJ, Huffman MD, Isasi CR, Jiménez MC, Judd SE, Kissela BM, Lichtman JH, Lisabeth LD, Liu S, Mackey

- RH, Magid DJ, McGuire DK, Mohler ER, Moy CS, Muntner P, Mussolino ME, Nasir K, Neumar RW, Nichol G, Palaniappan L, Pandey DK, Reeves MJ, Rodriguez CJ, Rosamond W, Sorlie PD, Stein J, Towfighi A, Turan TN, Virani SS, Woo D, Yeh RW, Turner MB., American Heart Association Statistics Committee. Stroke Statistics Subcommittee. Heart Disease and Stroke Statistics-2016 Update: A Report From the American Heart Association. *Circulation*. 2016 Jan 26;133(4):e38-360.
- [3] Defesche JC, Gidding SS, Harada-Shiba M, Hegele RA, Santos RD, Wierzbicki AS. Familial hypercholesterolaemia. *Nat Rev Dis Primers*. 2017 Dec 07;3:17093.
- [4] Pająk A, Szafraniec K, Polak M, et al. WOBASZ Investigators. Changes in the prevalence, treatment, and control of hypercholesterolemia and other dyslipidemias over 10 years in Poland: the WOBASZ study. *Pol Arch Med Wewn*. 2016; 126(9): 642–652, doi: 10.20452/pamw.3464, indexed in Pubmed: 27452484.
- [5] Kotseva K, Wood D, De Bacquer D, et al. EUROASPIRE Investigators. EUROASPIRE IV: A European Society of Cardiology survey on the lifestyle, risk factor and therapeutic management of coronary patients from 24 European countries. *Eur J Prev Cardiol*. 2016; 23(6): 636–648, doi: 10.1177/2047487315569401, indexed in Pubmed: 25687109.
- [6] Reiner Ž, De Backer G, Fras Z, et al. EUROASPIRE Investigators. Lipid lowering drug therapy in patients with coronary heart disease from 24 European countries —findings from the EUROASPIRE IV survey. *Atherosclerosis*. 2016; 246: 243–250, doi: 10.1016/j.atherosclerosis.2016.01.018, indexed in Pubmed: 26812002.
- [7] Catapano A, Graham I, Backer GDe, et al. 2016 ESC/EAS Guidelines for the management of dyslipidaemias. *Eur Heart J*. 2016; 37(39): 2999–3058, doi: 10.1093/eurheartj/ehw272.
- [8] Grupa Robocza do spraw leczenia dyslipidemii Europejskiego Towarzystwa Kardiologicznego (ESC) oraz Europejskiego Towarzystwa Badań nad Miażdżycą (EAS) Wytyczne ESC/EAS dotyczące postępowania w dyslipidemiach: jak dzięki leczeniu zaburzeń lipidowych obniżyć ryzyko sercowonaczyniowe (2019).

- [9] Wozakowska-Kapłon B., Filipiak K.J., Mamcarz A. i wsp. Aktualne problemy terapii dyslipidemii w Polsce — II Deklaracja Sopocka. Stanowisko grupy ekspertów wsparte przez Sekcję Farmakoterapii Sercowo-Naczyniowej Polskiego Towarzystwa Kardiologicznego. *Kardiol. Pol.* 2014; 72: 847–853.
- [10] Barylski M. Atorwastatyna i rosuwastatyna w chorobach układu sercowo-naczyniowego — dlaczego, kiedy i u kogo je stosować? *Geriatrics* 2012; 6: 166–182.
- [11] Cannon CP, Blazing MA, Giugliano RP, et al. IMPROVE-IT Investigators. Ezetimibe added to statin therapy after acute coronary syndromes. *N Engl J Med.* 2015; 372(25): 2387–2397, doi: 10.1056/NEJMoa1410489, indexed in Pubmed: 26039521.
- [12] Ridker PM, Revkin J, Amarenco P, et al. SPIRE Cardiovascular Outcome Investigators. Cardiovascular efficacy and safety of bococizumab in high-risk patients. *N Engl J Med.* 2017; 376(16): 1527–1539, doi: 10.1056/NEJMoa1701488, indexed in Pubmed: 28304242.
- [13] Sabatine MS, Giugliano RP, Keech AC i wsp. Evolocumab and Clinical Outcomes in Patients with Cardiovascular Disease. *N Engl J Med.* 2017; 376: 1713–1722.
- [14] Mach F, Baigent C, Catapano AL i wsp. 2019 ESC/EAS Guidelines for the management of dyslipidaemias: lipid modification to reduce cardiovascular risk. *Eur Heart J.* 2020; 41(1): 111–188. [tłum. na j. pol.: Mach F, Baigent C, Catapano AL i wsp. Wytyczne ESC/EAS dotyczące postępowania w dyslipidemiach: jak dzięki leczeniu zaburzeń lipidowych obniżyć ryzyko sercowo-naczyniowe (2019). *Zeszyty Edukacyjne. Kardiol Pol.* 2020; 2: 12–103].
- [15] Rader DJ, Hoeg JM, Brewer HB. Quantitation of plasma apolipoproteins in the primary and secondary prevention of coronary artery disease. *Ann Intern Med.* 1994 Jun 15;120(12):1012-25.
- [16] Jakub Behrendt, Bożena Echolc, Janusz Górski, Jacek Karpe, Bogdan Mazur, Zofia Ostrowska, Mariusz Skiba, Bożena Szapska, Maria Szczepańska, Elżbieta Świętochowska, Andrzej Wiczkowski, Tomasz Wielkoszyński, Marzena Zalewska-Ziob **DIAGNOSTYKA LABORATORYJNA DLA STUDENTÓW MEDYCYNY** ISBN 978-83-7509-202-8.

- [17] Writing Group Members. Mozaffarian D, Benjamin EJ, Go AS, Arnett DK, Blaha MJ, Cushman M, Das SR, de Ferranti S, Després JP, Fullerton HJ, Howard VJ, Huffman MD, Isasi CR, Jiménez MC, Judd SE, Kissela BM, Lichtman JH, Lisabeth LD, Liu S, Mackey RH, Magid DJ, McGuire DK, Mohler ER, Moy CS, Muntner P, Mussolino ME, Nasir K, Neumar RW, Nichol G, Palaniappan L, Pandey DK, Reeves MJ, Rodriguez CJ, Rosamond W, Sorlie PD, Stein J, Towfighi A, Turan TN, Virani SS, Woo D, Yeh RW, Turner MB., American Heart Association Statistics Committee. Stroke Statistics Subcommittee. Heart Disease and Stroke Statistics-2016 Update: A Report From the American Heart Association. *Circulation*. 2016 Jan 26;133(4):e38-360.
- [18] Defesche JC, Gidding SS, Harada-Shiba M, Hegele RA, Santos RD, Wierzbicki AS. Familial hypercholesterolaemia. *Nat Rev Dis Primers*. 2017 Dec 07;3:17093.
- [19] Banach M, Jankowski P, Józwiak J, et al. PoLA/CFPiP/PCS Guidelines for the Management of Dyslipidaemias for Family Physicians 2016. *Arch Med Sci*. 2017; 13(1): 1–45, doi: 10.5114/aoms.2017.64712, indexed in Pubmed: 28144253.
- [20] NCD Risk Factor Collaboration (NCD-RisC). National trends in total cholesterol obscure heterogeneous changes in HDL and non-HDL cholesterol and total-to-HDL cholesterol ratio: a pooled analysis of 458 population-based studies in Asian and Western countries. *Int J Epidemiol*. 2020; 49(1): 173–192, doi: 10.1093/ije/dyz099, indexed in Pubmed: 31321439.
- [21] NCD Risk Factor Collaboration (NCD-RisC). Repositioning of the global epicentre of non-optimal cholesterol. *Nature*. 2020; 582(7810): 73–77, doi: 10.1038/s41586-020-2338-1, indexed in Pubmed: 32494083.
- [22] Catapano AL, Graham I, De Backer G, et al. ESC Scientific Document Group. 2016 ESC/EAS Guidelines for the management of dyslipidaemias. *Eur Heart J*. 2016; 37(39): 2999–3058, doi: 10.1093/eurheartj/ehw272, indexed in Pubmed: 27567407.

- [23] Kolovou GD, Mikhailidis DP, Kovar J, et al. Assessment and clinical relevance of non-fasting and postprandial triglycerides: an expert panel statement. *Curr Vasc Pharmacol*. 2011; 9(3): 258–270, indexed in Pubmed: 21314632.
- [24] Andrzej Szczeklik , Piotr Gajewski Interna Szczeklika - mały podręcznik 2021/2022 ISBN: 978-83-743-0654-6.
- [25] World Health Organization. The top 10 causes of death. 24.05.2018. [www. who.int/en/news-room/fact-sheets/detail/the-top-10-causes-of-death](http://www.who.int/en/news-room/fact-sheets/detail/the-top-10-causes-of-death) (dostęp: 18.11.2020).
- [26] NFZ o zdrowiu. Choroba niedokrwienna serca NFZ o zdrowiu. Narodowy Fundusz Zdrowia. Warszawa 2020. <https://zdrowedane.nfz.gov.pl/mod/resource/view.php?id=219> (dostęp: 18.11.2020).
- [27] Krzysztof J. Filipiak, Barbara Cybulska, Dariusz Dudek, Stefan Grajek, Janusz Gumprecht, Jacek Imiela, Piotr Jankowski, Jarosław D. Kasprzak, Artur Mamcarz, Krzysztof Narkiewicz, Andrzej Rynkiewicz, Janusz Siebert, Andrzej Tykarski, Beata Woźakowska-Kapłon, Tomasz Zdrojewski Aktualne problemy terapii dyslipidemii w Polsce — Deklaracja Sopotcka Stanowisko ekspertów wsparte przez Sekcję Farmakoterapii Sercowo-Naczyniowej Polskiego Towarzystwa Kardiologicznego Copyright © 2011 Via Medica ISSN 1897–3590.
- [28] Bandosz P, O’Flaherty M, Drygas W, et al. Decline in mortality from coronary heart disease in Poland after socioeconomic transformation: modelling study. *BMJ*. 2012; 344: d8136, doi: 10.1136/bmj.d8136, indexed in Pubmed: 22279114.
- [29] Cybulska B., Szostak W.B., Kłosiewicz-Latoszek L. Zapobieganie chorobom układu krążenia. W: Szczeklik A. (red.). *Choroby wewnętrzne: stan wiedzy na rok 2010*. Medycyna Praktyczna, Kraków 2010: 142.
- [30] Zdrojewski T, Rutkowski M, Bandosz P et al. Prevalence and control of cardiovascular risk factors in Poland. Assumptions and objectives of the NATPOL 2011 Survey. *Kardiologia Polska*, 2013; 71: 381–392. doi: 10.5603/KP.2013.0066.
- [31] Piepoli M, Hoes A, Agewall S, et al. 2016 European Guidelines on cardiovascular disease prevention in clinical practice. *Eur Heart J*. 2016; 37(29): 2315–2381, doi: 10.1093/eurheartj/ehw106.

- [32] Mozaffarian D. Natural trans fat, dairy fat, partially hydrogenated oils, and cardi-ometabolic health: the Ludwigshafen Risk and Cardiovascular Health Study. *Eur Heart J.* 2016; 37(13): 1079–1081, doi: 10.1093/eurheartj/ehv595, indexed in Pubmed: 26582177.
- [33] Varady KA, Jones PJH. Combination diet and exercise interventions for the treatment of dyslipidemia: an effective preliminary strategy to lower cholesterol levels? *J Nutr.* 2005; 135(8): 1829–1835, doi: 10.1093/ /jn/135.8.1829, indexed in Pubmed: 16046704.
- [34] Different renal protective effects of atorvastatin and rosuvastatin in diabetic and non-diabetic renal patients with proteinuria. Results of the PLANET trials. Munich, Germany, June 27, 2010.
- [35] Abe M, Maruyama N, Okada K, et al. Effects of lipid-lowering therapy with rosuvastatin on kidney function and oxidative stress in patients with diabetic nephropathy. *J Atheroscler Thromb.* 2011; 18(11): 1018–1028, indexed in Pubmed: 21921413.
- [36] Bohula EA, Giugliano RP, Cannon CP, et al. Achievement of dual low-density lipoprotein cholesterol and high-sensitivity C-reactive protein targets more frequent with the addition of ezetimibe to simvastatin and associated with better outcomes in IMPROVE-IT. *Circulation.* 2015; 132(13): 1224–1233, doi: 10.1161/CIRCULATIONAHA.115.018381, indexed in Pubmed: 26330412.
- [37] Ballantyne CM, Blazing MA, King TR i wsp. Efficacy and safety of ezetimibe co-administered with simvastatin compared with atorvastatin in adults with hypercholesterolemia. *Am J Cardiol.* 2004; 93: 1487–1494.
- [38] Navarese EP, Kolodziejczak M, Kereiakes DJ, et al. Proprotein convertase subtilisin/kexin type 9 monoclonal antibodies for acute coronary syndrome: a narrative review. *Ann Intern Med.* 2016; 164(9): 600–607, doi: 10.7326/M15-2994, indexed in Pubmed: 26999484.
- [39] Zhang XL, Zhu QQ, Zhu L i wsp. Safety and efficacy of anti-PCSK9 antibodies: a meta-analysis of 25 randomized, controlled trials. *BMC Med.* 2015; 13: 123. doi: 10.1186/s12916-015-0358-8.
- [40] Masana L, Pedro-Botet J, Civeiraet F. IMPROVE-IT clinical implications. Should the “high-intensity cholesterol-lowering therapy”

- strategy replace the “high- -intensity statin therapy”? *Atherosclerosis*. 2015; 240: 161–162.
- [41] Keech A, Simes RJ, Barter P i wsp. Effects of long-term fenofibrate therapy on cardiovascular events in 9795 people with type 2 diabetes mellitus (the FIELD study): randomised controlled trial [published correction:Lancet. 2006; 368: 1420]. *Lancet*. 2005; 366: 1849–1861.
- [42] ACCORD Study Group, Ginsberg HN, Elam MB i wsp. Effects of combination lipid therapy in type 2 diabetes mellitus [published correction: *N Engl J Med*. 2010; 362: 1748]. *N Engl J Med*. 2010; 362: 1563–1574.
- [43] Sliż D, Filipiak KJ, Naruszewicz M, et al. Standards of statin usage in Poland in high-risk patients: 3ST-POL study results. *Kardiologia Pol*. 2013; 71(3): 253–259, doi: 10.5603/KP.2013.0037, indexed in Pubmed: 23575780.
- [44] Banach M, Penson PE. What have we learned about lipids and cardiovascular risk from PCSK9 inhibitor outcome trials: ODYSSEY and FOURIER?. *Cardiovasc Res*. 2019; 115: e26–e31.
- [45] Seidah N.G., Benjannet S., Wickham L. i wsp. The secretory proprotein convertase neural apoptosis-regulated convertase 1 (NARC-1): liver regeneration and neuronal differentiation. *Proc. Natl. Acad. Sci. USA* 2003; 100: 928–933.
- [46] dr hab. n. med. Renata Głowczyńska, prof. dr hab. n. med. Marcin Grabowski. Praktyczne aspekty i dodatkowe możliwości leczenia pacjentów z zaburzeniami lipidowymi – programy lekowe z zastosowaniem inhibitorów PCSK9. Vol. 15/Nr 3-4(57-58)/2021: 21-30.
- [47] Lagace T.A. PCSK9 and LDLR degradation: regulatory mechanisms in circulation and in cells. *Curr. Opin. Lipidol*. 2014; 25: 387–393.
- [48] Davidson M.H. Dyslipidaemia: PCSK9 antibodies: a dividend of the genomics revolution. *Nat. Rev. Cardiol*. 2013; 10: 618–619.
- [49] Ridker PM, Revkin J, Amarenco P, et al. SPIRE Cardiovascular Outcome Investigators. Cardiovascular efficacy and safety of bococizumab in high-risk patients. *N Engl J Med*. 2017; 376(16): 1527–1539, doi: 10.1056/NEJMoa1701488, indexed in Pubmed: 28304242.

- [50] Zbigniew Bednarkiewicz, Jarosław D. Kasprzak, Jan Bednarkiewicz Inhibitory konwertazy proproteinowej subtilizyny/kexiny 9 (PCSK-9) — nowe możliwości leczenia zaburzeń lipidowych *Folia Cardiologica* 2017;12(5):528-532 DOI: 10.5603/FC.2017.0100.
- [51] Robinson JG, Farnier M, Krempf M, et al. ODYSSEY LONG TERM Investigators. Efficacy and safety of alirocumab in reducing lipids and cardiovascular events. *N Engl J Med.* 2015; 372(16): 1489–1499, doi: 10.1056/NEJMoa1501031, indexed in Pubmed: 25773378.
- [52] Stroes E., Colquhoun D., Sullivan D. i wsp. Anti-PCSK9 antibody effectively lowers cholesterol in patients with statin intolerance: the GAUSS-2 randomized, placebo-controlled phase 3 clinical trial of evolocumab. *J. Am. Coll. Cardiol.* 2014; 63: 2541–2548.
- [53] Moriarty P.M., Jacobson T.A., Bruckert E. i wsp. Efficacy and safety of alirocumab, a monoclonal antibody to PCSK9, in statin-intolerant patients: design and rationale of ODYSSEY ALTERNATIVE, a randomized phase 3 trial. *J. Clin. Lipidol.* 2014; 8: 554–561.
- [54] Kamil Janikowski, Małgorzata Lelonek Inhibitory PCSK9 — nowa terapia hipolipemizująca *Folia Cardiologica* 2015 tom 10, nr 3, strony 178–182 DOI: 10.5603/FC.2015.0032 Copyright © 2015 Via Medica ISSN 2353–7752.
- [55] Mach F, Baigent C, Catapano AL et al. 2019 ESC/EAS Guidelines for the management of dyslipidaemias: lipid modification to reduce cardiovascular risk. *Eur Heart J.* 2020; 41(1): 111-88. <http://doi.org/10.1093/eurheartj/ehz455> (access: 20.10.2021).
- [56] European Heart Network. *European Cardiovascular Disease Statistics.* 2008 Ed.
- [57] Perk J., De Backer G., Gohlke H. i wsp. European Guidelines on cardiovascular disease prevention in clinical practice (version 2012). The Fifth Joint Task Force of the European Society of Cardiology and Other Societies on Cardiovascular Disease Prevention in Clinical Practice (constituted by representatives of nine societies and by invited experts). Developed with the special contribution of the European Association for Cardiovascular Prevention & Rehabilitation (EACPR). *Eur. Heart J.* 2012; 33: 1635–1701.

WYKORZYSTANIE URZĄDZEŃ NOSZONYCH DO MONITOROWANIA ZABURZEŃ KARDIOLOGICZNYCH

Kacper Ruchała, Klaudia Gryczka, Sara Długosz, Agata Pokrzywa,
Michał Maćkowski, Anna Krawczyk

Studenckie Koło Naukowe przy Katedrze i Zakładzie Biofizyki im. prof. Zbigniewa Religi,
Wydział Nauk Medycznych w Zabrze, Śląski Uniwersytet Medyczny w Katowicach

Abstrakt: W kardiologii od kilkunastu lat wykorzystuje się przenośne urządzenia do monitorowania pracy serca. Ostatnie lata, w szczególności dostarczyły wiedzy na temat wielu nowych urządzeń do noszenia, w tym kilku, które są szeroko stosowane zarówno przez lekarzy, jak i pacjentów. Ambulatoryjne urządzenia monitorujące pozwalają na nowy standard opieki zdrowotnej poprzez gromadzenie i analizowanie długoterminowych danych w celu uzyskania wiarygodnej diagnostyki. Ostatnie postępy przyniosły rozwiązania, które są stosunkowo niedrogie, jak i niezawodne, umożliwiając monitorowanie narażonych pacjentów w ich domach. Co ważne, zapewniają wczesne wykrywanie zaburzeń fizjologicznych, prowadząc do szybkiego powiadomienia o potrzebie udzielenia pomocy medycznej. W tym artykule przedstawiamy istniejące i nowoczesne urządzenia stosowane do pomiaru aktywności, rytmu serca, tętna oraz płynu w klatce piersiowej. Skupiamy się również na kilku ramach do klasyfikacji i lepszego poznania urządzeń do noszenia. Posiadając taką wiedzę możemy porównać ich potencjalne korzyści z zakresu opieki zdrowotnej z wieloma wyzwaniami, które należy rozwikłać, aby czerpać z tych urządzeń korzyści.

Słowa kluczowe: urządzenia noszone, kardiologia, monitorowanie pacjenta, pomiar parametrów

Abstract: For over a dozen years, cardiology has been using portable devices to monitor the heart rate. Recent years, in particular, have provided knowledge of many new wearable devices, including several that are widely used by both doctors and patients. Out-patient monitoring devices enable a new standard of healthcare by collecting and analysing long-term data for reliable diagnosis. Recent advances have brought solutions that are relatively inexpensive as well as reliable, making it possible to monitor exposed patients in their homes. Importantly, they provide early detection of physiological disorders, leading to prompt notification of the need for medical attention. In this article we

present existing and modern devices used to measure activity, heart rate, heart rate and fluid in the chest. We also focus on several frameworks to classify and better understand wearable devices. With this knowledge, we can compare their potential healthcare benefits with the many challenges that need to be solved in order to reap the benefits of these devices.

Keywords: wearable devices, cardiology, patient monitoring, parameter measurement

1. Wstęp

Nazewnictwo, takie jak zdalna opieka zdrowotna, mobilna opieka czy e-zdrowie, w znacznym stopniu odnoszą się do szeregu rozwiązań, w których wykorzystuje się możliwości, jakie dają nam urządzenia ambulatoryjne do zdalnego i ciągłego monitorowania. Technologie te potrafią zapewnić wiarygodną diagnostykę kliniczną poprzez gromadzenie danych fizjologicznych związanych ze zdrowiem przez długi okres czasu. Stanowią narzędzie do zmniejszenia kosztów związanych z hospitalizacją wrażliwych pacjentów poprzez umożliwienie monitorowania istotnych czynników zdrowotnych w domu ^[1]. Warto zaznaczyć, że system zdalnego monitoringu opieki zdrowotnej opiera się na trzech głównych filarach: 1) noszony na ciele czujnik zbierający dane o parametrach fizjologicznych; 2) interfejs sieciowo-komunikacyjny umożliwiający przesyłanie danych oraz 3) zdalną platformę analityczną w chmurze. To właśnie za sprawą trzeciego filaru możliwa jest integracja dużych ilości danych, wydobycie przydatnych informacji, identyfikacja kluczowych wzorców i parametrów krytycznych dla zdrowia pacjenta oraz rekomendacja najbardziej optymalnych sposobów leczenia ^[2]. Przedstawiony przegląd koncentruje się głównie na literaturze opublikowanej w latach 2013-2018, uwzględnione zostały również niektóre z najważniejszych technik zaproponowanych w poprzednich latach.

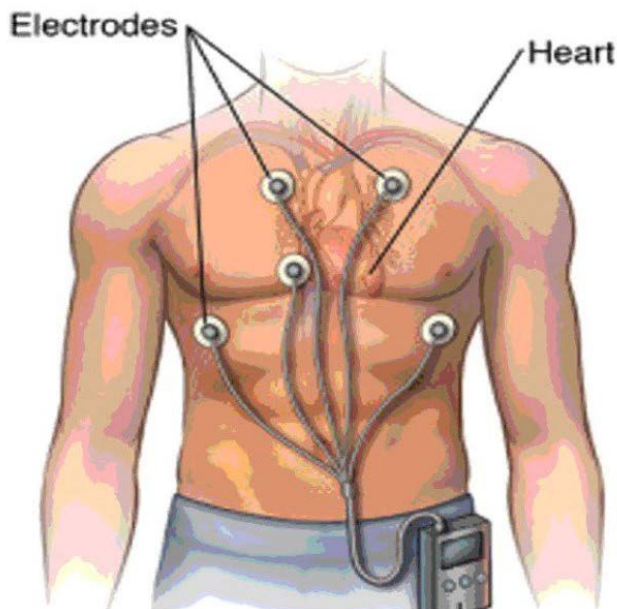
2. Zastosowanie urządzeń noszonych

W Stanach Zjednoczonych kardiolodzy powszechnie wykorzystują technologie do dostarczania rozwiązań opartych na zdalnej opiece zdrowotnej i diagnostyce częściowo możliwej, dzięki wszczepialnym lub noszonym urządzeniom. Urządzenia te pozwalają na wczesne wykrywanie krytycznych zdarzeń fizjologicznych, zapewniając pacjentom więcej czasu na znalezienie pomocy medycznej ^[1]. Techniki zdalnego monitorowania i zarządzania mogą dodatkowo pomagać w optymalizacji wszczepialnych elektrod do kardiovertera-defibrylatora, a także zmniejszyć ryzyko niewłaściwego wyładowania

związanego z takimi urządzeniami [3]. Szacuje się, iż w samych Stanach Zjednoczonych żyje około 200 000 pacjentów z niewydolnością serca w stadium D [4]. Biorąc pod uwagę fakt, że system opieki zdrowotnej w Stanach Zjednoczonych jest już przeciążony i przygotowuje się na starzejące się społeczeństwo, wysokiej jakości, ale niedrogie opcje opieki zdrowotnej zarówno w zakresie diagnostyki, jak i profilaktyki opieki zdrowotnej, stają się coraz większą koniecznością. Spodziewa się, że przy wysokim potencjale znacznego obniżenia kosztów opieki zdrowotnej oraz poprawy diagnostyki i profilaktyki trend ulegnie zmianie w kierunku zdalnego i ambulatoryjnego monitorowania, które umożliwiają takie technologie jak urządzenia do noszenia, smartfony i inne urządzenia mobilne [5]. Wynika to z faktu, iż rozwój technologii, sprzętu i oprogramowania pozwolił na opracowanie czujników i algorytmów, które mogą gromadzić i przetwarzać bardzo dokładne dane w sposób nieinwazyjny i przy minimalnym kontakcie ze skórą [1].

2.1. Urządzenie Holtera

Norman Holter, chemik i fizyk, rozpoczął współpracę z klinicystami w celu zwiększenia praktycznego wykorzystania EKG. Monitor Holtera, wprowadzony po raz pierwszy pod koniec lat 40. XX wieku, pozostaje on najczęściej stosowaną metodą badania ambulatoryjnego pacjentów z podejrzeniem arytmii [6]. W latach 60. elektrokardiografia ambulatoryjna była coraz częściej stosowana do wykrywania “fantomowych zaburzeń rytmu serca i ulotnych nieprawidłowości serca”, w celu wyjaśnienia przypadków klinicznych opisywanych przez pacjentów [7]. Urządzenia stworzone przez amerykańskiego fizyka są od dawna wybieranymi urządzeniami do monitorowania pracy serca przez długi czas w celu diagnozowania wielu różnych zaburzeń pracy serca. Holter ma wydajność diagnostyczną rzędu 15% do 39% [8, 9]. Chociaż rozszerzone monitorowanie rejestratora zdarzeń może zwiększyć tę wydajność, jego nieporęczna obudowa często ogranicza aktywność pacjenta. Największym ograniczeniem tych urządzeń jest ich rozmiar i gabaryty, dlatego zastosowanie monitorów Holtera w monitorowaniu ciągłym było mocno ograniczone, co z kolei skutkowało ograniczeniami w wykrywaniu rzadko występujących zdarzeń o znaczeniu diagnostycznym [10]. Ambulatoryjne czujniki do noszenia na ciele mają wysoki potencjał, aby zapewnić krytyczne monitorowanie i diagnostykę, w celu zapobiegania wspomnianym problemom zdrowotnym. Ponadto umożliwiają ich leczenie, a jednocześnie są niewielkie i nie powodują dyskomfortu w długotrwałym użytkowaniu.

Zdjęcie 1. Schemat pokazujący monitor Holtera ^[32].

2.2. Plaster Zio

Plaster Zio jest to samoprzylepny, wodoodporny plaster zatwierdzony przez Food and Drug Administration. Plaster ten przyklepany jest na lewy obszar piersiowy i zapewnia on jednodowodzeniowe EKG w celu ciągłego monitorowania rytmu serca. Długość pracy plastra Zio to około 14 dni, co zapewnia stosunkowo długookresowe monitorowanie pracy serca bez konieczności wymiany lub naładowania baterii w tym czasie ^[11, 12]. Posiada on również przycisk znacznika zdarzenia, który można nacisnąć, gdy u pacjenta występują objawy. Badania potwierdzają, iż plaster ten ma wyższą skuteczność diagnostyczną w zakresie wykrywania arytmii niż monitorowanie metodą Holtera ^[11]. Przeprowadzono badanie nad skutecznością plastra Zio. Badanie polegało na wykorzystaniu go u 174 pacjentów wypisanych z oddziałów ratunkowych, w średnim wieku $52,2 \pm 21,0$ lat, z czego 55% tej grupy stanowiły kobiety. Najczęstszymi wskazaniami wśród tych pacjentów były kołatanie serca (44,8%), omdlenia (24,1%) i zawroty głowy (6,3%), pozostali pacjenci wykazywali objawy arytmii, takie jak częstoskurcz komorowy (8%), migotanie przedsionków (2,3%), bradyarytmie (2,9%) i nieokreślone zaburzenia rytmu (11,5%). Pacjentów poproszono o odesłanie

pod koniec 14 dnia lub do momentu wystąpienia objawów wywołujących zdarzenie. W sumie u 83 (około 43%) pacjentów zarejestrowano więcej niż jedną arytmie, z czego prawie 10% miało objawy w momencie wystąpienia pierwszej arytmii. Stwierdzono, iż mediana czasu od wykrycia pierwszej arytmii wynosiła 1,0 dnia, przy czym około połowa pacjentów z objawami nie miała żadnych arytmii w czasie wyzwalanych zdarzeń, wykazując ogólną wydajność diagnostyczną na poziomie 63,2% [11, 12].



Zdjęcie 2. Schemat pokazujący wykorzystanie plastra Zio [13].

2.3. Technologia ReDS

ReDS jest nowatorską metodą opartą na energii elektromagnetycznej, opracowaną przez Sensible Medical Innovations Ltd, która nieinwazyjnie określa ilościowo stężenie płynu w płucach [14, 15]. Technologia ta opiera się na różnicach we właściwościach dielektrycznych tkanek, przy czym współczynnik dielektryczny tkanki płucnej zapewnia numeryczny pomiar (wyrażony jako procent objętości płuc) stopnia przekrwienia płuc. Technologia ReDS, która idzie w parze z oceną płuc przy pomocy tomografii komputerowej klatki piersiowej, jest obecnie dostępna do użytku komercyjnego w USA w postaci kamizelki do noszenia [16]. ReDS pojawił się jako nieinwazyjna technika wykrywania nasilającego się przekrwienia płuc jako miara przewidywania przyszłego zaostrzenia [15, 17]. Jest ona poddawana badaniom klinicznym w celu określenia jej skuteczności w zmniejszaniu liczby przyjęć do szpitala z powodu przewlekłej choroby serca. Pozwala ta technologia na ilościową ocenę poziomów płynów w klatce piersiowej, dzięki czemu potencjalnie możliwa jest poprawa leczenia przewlekłej choroby serca w warunkach szpitalnych

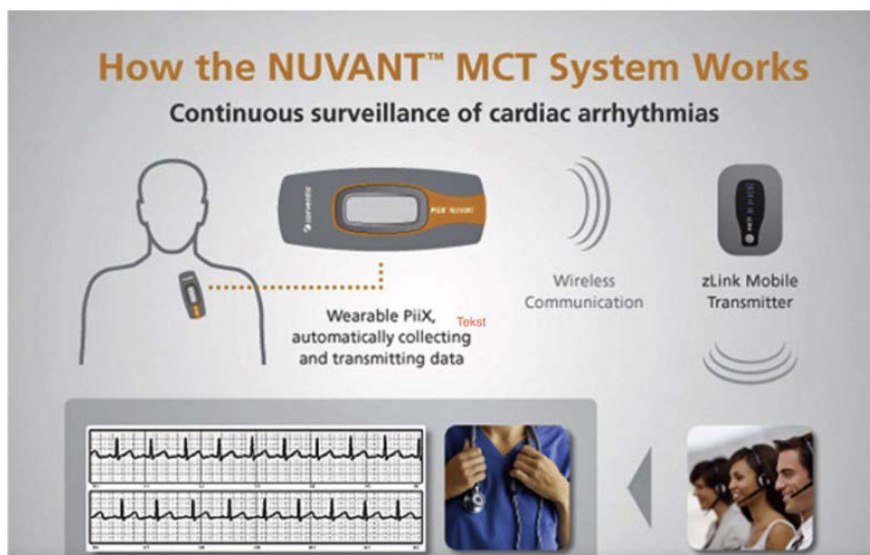
oraz ambulatoryjnych. Obecnie trwa porównywanie technologii ReDS ze standardowymi pomiarami inwazyjnymi w celu zbadania danych ReDS jako substytutu wewnątrznaczyniowej oceny hemodynamicznej. Wprawdzie wstępne dane dotyczące zmniejszenia liczby przyjęć powodu przewlekłej choroby serca są obiecujące, istnieje konieczność przeprowadzenia dodatkowych badań przed włączeniem danych z ReDS do standardowej praktyki klinicznej.



Zdjęcie 3. Schemat przedstawiający wykorzystanie technologii ReDS [33].

2.4. Urządzenie NUVANT Mobile Cardiac Telemetry (MCT)

Urządzenie o nazwie NUVANT MCT zapewnia bezprzewodowe monitorowanie i analizę arytmii w czasie rzeczywistym. System ten składa się z nadającej do noszenia opaski monitorującej i przenośnego urządzenia do transmisji danych oraz jest wyposażony w magnes, który jest używany jako wyzwalacz, gdy pacjent odczuwa objawy. Chociaż system NUVANT MCT zapewnia transmisję w czasie rzeczywistym, jego dane nie są dostępne dla użytkownika (pacjenta) w czasie rzeczywistym. Ta funkcja jest zapewniana przez inne urządzenie do noszenia o nazwie Scanadu Scout, które opiera się na sygnałach PPG i jest trzymane między palcami. W czasie, gdy jest ono skierowane w stronę głowy potrafi zapewnić pełen zakres parametrów fizjologicznych i życiowych, w tym HR, ciśnienie krwi, temperaturę ciała, częstość oddechów i nasycenie krwi tlenem. Współpracuje ze smartfonem w celu wyswietlania, przechowywania, śledzenia, przesyłania i analizowania danych [18].



Zdjęcie 4. Schemat przedstawiający zasadę działania NUVANT Mobile Cardiac Telemetry ^[19]

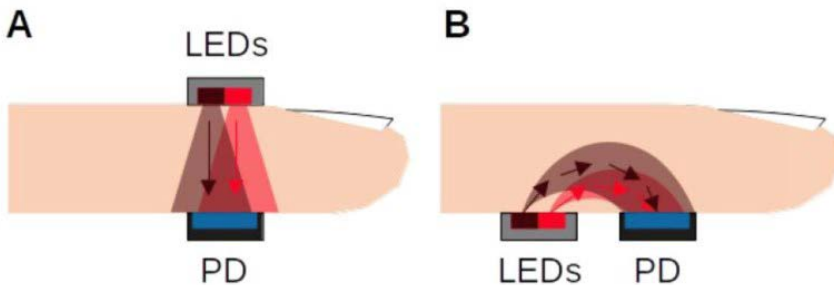
2.5. Akcelerometr

Zrozumienie tych technologii jest bardzo istotne nie tylko w celu docenienia ich potencjalnej użyteczności klinicznej, ale także w celu zidentyfikowania potencjalnych źródeł błędów oraz zrozumienia ograniczeń i wyzwań, jakie stwarzają, a także sposobów jak je niwelować. Jednym z bardzo powszechnych czujników w monitorowaniu ambulatoryjnym jest akcelerometr. Jest to urządzenie zdolne do wykrywania niewielkich ruchów i zmian ruchu w oparciu o zasady bezwładności. Do monitorowania serca zaproponowano systemy czujników oparte na akcelerometrze i urządzeń do noszenia. Niektóre z tych systemów są noszone jako opaski fitness, podczas gdy inne mają czujniki wbudowane w tekstylia. Te nadające się do noszenia systemy mają możliwość zbierać dane z akcelerometru ze wszystkich trzech osi ruchu i zbierać ważne parametry fizjologiczne, w tym tętno, przy wykorzystaniu metod opartych na balistokardiogramie (BCG). BCG jest techniką, która mierzy powtarzalne ruchy ciała ludzkiego spowodowane biciem serca i wyrzutem krwi ^[20].

2.6. Fotopletyzmografia (PPG)

PPG jest techniką pomiarową umożliwiającą na wykrywanie zmian objętości krwi w tkankach. Urządzenie oświetla skórę w celu wykrycia tętna,

mierząc różnice w ilości światła odbitego z powrotem do czujnika. Czujnik zazwyczaj umiejscawia się na skórze w miejscach, gdzie tętnica znajduje się proksymalnie do skóry. Technologia PPG może znaleźć zastosowanie w czujnikach fizycznych, inteligentnych zegarkach oraz w aplikacjach telefonicznych, które umożliwiają pomiar tętna. Uznany za medyczny PPG jest dokładny w pomiarze częstości akcji serca w rytmie zatokowym (współczynnik korelacji 0,96) ^[21]. Ograniczenia technologii PPG to niedokładność pomiaru częstości akcji serca u osób z tachykardią zatokową oraz zaburzony pomiar w trakcie aktywności fizycznej. W czasie testu PPG klasy konsumenckiej (zegarek Apple, Fitbit itp.) jej dokładność również była na wysokim poziomie dla rytmu zatokowego ^[22]. Badanie przeprowadzone na niedużej liczbie osób analizujące dane z PPG z inteligentnych zegarków z głęboką siecią neuronów w celu wykrycia migotania przedsionków (AF) w porównaniu ze standardowym 12-odprowadzeniowym EKG dało czułość na poziomie 98% i swoistości 90,2% ^[23]. Dowodzi to, iż dane pozyskiwane dzięki technologii PPG w urządzeniach do noszenia, analizowane przez algorytmy, mogą być korzystne w diagnozowaniu AF. Zastosowanie technologii PPG za pośrednictwem, niektórych aplikacji na telefon może również służyć do pomiaru tętna. Ponieważ 77% populacji USA posiada smartfon ^[24], można to zastosować jako środek do wykrywania nieregularnego tętna w ogólnej populacji.



Zdjęcie 5. Mechanizm działania PPG ^[34].

2.7. Monitorowanie tętna

W przeciągu ostatnich kilkudziesięciu lat stały się dostępne dla konsumentów urządzenia do noszenia, umożliwiające ciągłe bierne monitorowanie tętna. W związku z tym, iż urządzenia te ewoluowały od monitorów na klatkę piersiową, często używanych przez sportowców, do monitorów

na pasku zakładanych na nadgarstek, nastąpiło odejście od starego paradygmatu inicjowanego przez lekarza pojedynczego pomiaru tętna do ery inicjowanych przez konsumentów ciągłego monitorowania danych dotyczących tętna. W przypadku noszonych na nadgarstku monitorów tętna wstępne ustalenie sugerują, że najlepsze urządzenia do noszenia skierowane do konsumentów mogą mierzyć tętno z błędem mniejszym niż 10% w porównaniu ze standardowymi urządzeniami referencyjnymi w idealnych warunkach [25, 26]. Pomiar te mogą być obarczone błędami dla osób z tatuażami, ciemniejszą karnacją, wyższymi wskaźnikami masy ciała oraz podczas wysiłku fizycznego. Co więcej, publikowane badania obejmowały zwykle młodszych i zdrowszych pacjentów monitorowanych pod nadzorem badaczy. Istnieje więc potrzeba przeprowadzenia większej ilości testów na osobach starszych i chorych, które najprawdopodobniej skorzystają z monitorowania. Często te monitory tętna automatycznie wysyłają dane do smartfonów. W niektórych przypadkach dane są następnie przesyłane na zdalne serwery lub do elektronicznej dokumentacji medycznej (EHR). Chociaż może to oferować potencjalne korzyści kliniczne, stwarza również nowe wyzwania [27]. Dane inicjowane przez pacjentów naruszają główną zasadę badań medycznych: rozpoczynanie badań bez wiedzy o tym, jak wynik może wpłynąć na postępowanie. Nie wykazano, aby duże ilości danych przekazywanych przez pacjentów, którzy zazwyczaj są zdrowi i bezobjawowi, miały korzystny wpływ na opiekę kliniczną. Aby stawić czoła tym pojawiającym się problemom, należy wyjaśnić jakie dane generowane przez pacjentów należy włączyć do EHR oraz jakie podmioty lub osoby są za te dane odpowiedzialne. Narzędzia wspomagające podejmowanie decyzji będą miały kluczowe znaczenie dla identyfikacji wyników uzasadniających zmiany w zarządzaniu klinicznym. Wyrafinowane interfejsy użytkownika i narzędzia wspomagające podejmowanie decyzji będą niezastąpione do podsumowania już istniejących i rozwijanych zestawów danych dotyczących EHR do wykorzystania w opiece klinicznej i badaniach.

3. Podsumowanie

Wizja pasywnie pozyskiwanych ciągłych danych z biocujników do noszenia, które są natychmiast gromadzone i analizowane, a następnie przekazywane z powrotem do pacjentów i zespołów opieki nad pacjentem oraz odpowiednio przetwarzane w celu wprowadzenia zmian klinicznych, to wizja przyszłości. Uważamy, iż urządzenia do noszenia na ciele mają potencjał do generowania danych, które mogą napędzać znaczną część tego procesu uczenia

się. Co więcej, pętla sprzężenia zwrotnego działania z wbudowanym wsparciem decyzji i późniejszą "reakcja" lub zmodyfikowanym działaniem. Ponieważ czujniki urządzeń noszonych i nienoszonych stają się bardziej niezawodne i przystępne cenowo, ich wszechobecna integracja z naszym codziennym życiem doprowadzi do ciągłego monitorowania ambulatoryjnego za pomocą kombinacji technologii ^[28]. Te multimodalne sygnały będą w stanie gromadzić i dostarczać bogactwo różnorodnych danych z codziennej rutyny danej osoby, a także informacje o znaczeniu klinicznym. Te połączone czujniki będą w stanie zapewnić wykrywanie i ostrzeżenie o krytycznych zdarzeniach, a także oferować lepszy wgląd w poprawę opieki zdrowotnej oraz spersonalizowaną medycynę i terapię ^[29]. W połączeniu z potencjałem sieci społecznościowych może to dodatkowo prowadzić do większej ilości informacji zarówno dla pacjentów, jaki i pracowników służby zdrowia, pomagając zidentyfikować skuteczne podejścia do radzenia sobie z chorobami. Rozwój technologiczny należy dokładnie przeanalizować z perspektywy prywatności, bezpieczeństwa i własności danych, aby zapewnić pacjentom poczucie komfortu i pewności w udostępnianiu tak dużej ilości danych dotyczących ich codziennego życia firmom analitycznym, świadczeniodawcom opieki zdrowotnej i firmom ubezpieczeniowym ^[28, 30]. Przejrzystość jest ważną kwestią, którą należy wziąć pod uwagę, aby zapewnić, że dane są gromadzone i wykorzystywane za zgodą osób, od których zostały zebrane i tylko po tym, jak zostały one w pełni poinformowane o sposobie wykorzystania ich danych. Uchwalone przez Unię Europejską Ogólne Rozporządzenie o Ochronie Danych Osobowych ma na celu uregulowanie, niektórych z najważniejszych kwestii w tej przestrzeni, w tym związanych z algorytmami mającymi na celu podejmowanie decyzji bez interwencji człowieka ^[31]. Wreszcie, korzystając z gotowych czujników opartych na smartfonach, takich jak kamera lub akcelerometry, należy wziąć pod uwagę, iż różne smartfony mają odmienne poziomy jakości i specyfikacji czujników. Testy te mogą zapewnić optymalną wydajność przy użyciu zaawansowanych urządzeń i dają możliwości do wprowadzania spersonalizowanej opieki zdrowotnej na fundamencie dokładniejszego zrozumienia stanu patofizjologicznego i codziennych czynności danych pacjentów.

Referencje

- [1] Patel S, Park H, Bonato P, Chan L, Rodgers M. A review of wearable sensors and systems with application in rehabilitation. *J Neuroeng Rehabil* 2012;9:21.

- [2] Chatterjee NA, Singh JP. Making sense of remote monitoring studies in heart failure. *Eur Heart J* 2017;38:2361–3.
- [3] Berg DD, Vaduganathan M, Upadhyay GA, Singh JP, Mehra MR, Stewart GC. Cardiac implantable electronic devices in patients with left ventricular assist systems. *J Am Coll Cardiol* 2018; 71:1483–93.
- [4] Ajami S, Teimouri F. Features and application of wearable biosensors in medical care. *J Res Med Sci* 2015;20:1208–15.
- [5] Joshi AK, Kowey PR, Prystowsky EN, et al. First experience with a Mobile Cardiac Outpatient Telemetry (MCOT) system for the diagnosis and management of cardiac arrhythmia. *Am J Cardiol.* 2005;95:878–881.
- [6] Corday E, Bazika V, Lang TW, Pappelbaum S, Gold H, Bernstein H. Detection Of Phantom Arrhythmias And Evanescent Electrocardiographic Abnormalities: Use Of Prolonged Direct Electrocardiography. *Jama.* 1965;193:417–21.
- [7] . Olson JA, Fouts AM, Padanilam BJ, Prystowsky EN. Utility of mobile cardiac outpatient telemetry for the diagnosis of palpitations, presyncope, syncope, and the assessment of therapy efficacy. *J Cardiovasc Electrophysiol.* 2007;18:473–477.
- [8] Rothman SA, Laughlin JC, Seltzer J, et al. The diagnosis of cardiac arrhythmias: a prospective multi-center randomized study comparing mobile cardiac outpatient telemetry versus standard loop event monitoring. *J Cardiovasc Electrophysiol.* 2007;18:241–247.
- [9] Bonato P Wearable sensors and systems. From enabling technology to clinical applications. *IEEE Eng Med Biol Mag*2010;29:25–36.
- [10] Barrett PM, Komatireddy R, Haaser S, et al. Comparison of 24-hour Holter monitoring with 14-day novel adhesive patch electrocardiographic monitoring. *Am J Med* 2014;127:95.e11–7.
- [11] Schreiber D, Sattar A, Drigalla D, Higgins S. Ambulatory cardiac monitoring for discharged emergency department patients with possible cardiac arrhythmias. *West J Emerg Med* 2014;15:194–8.
- [12] The Zio Patch (iRhythm Technologies, Inc, San Francisco, Calif) is an FDA-cleared, single-use, noninvasive, water-resistant, 14-day, ambulatory ECG monitoring adhesive patch.

- [13] Amir O, Rappaport D, Zafrir B, Abraham WT. A novel approach to monitoring pulmonary congestion in heart failure: initial animal and clinical experiences using remote dielectric sensing technology. *Congest Heart Fail.* 2013;19(3):149–55.
- [14] Uriel N, Sayer G, Imamura T, et al. Relationship between noninvasive assessment of lung fluid volume and invasively measured cardiac hemodynamics. *J Am Heart Assoc.* 2018;7(22):e009175.
- [15] Amir O, Azzam ZS, Gaspar T, Faranesh-Abboud S, Andria N, Burkhoff D, et al. Validation of remote dielectric sensing (ReDS™) technology for quantification of lung fluid status: Comparison to high resolution chest computed tomography in patients with and without acute heart failure. *Int J Cardiol.* 2016;221:841–6.
- [16] Abraham WT, Anker S, Burkhoff D, et al. Primary results of the sensible medical innovations lung fluid status monitor allows reducing readmission rate of heart failure patients (SMILE) trial. *J Card Fail.* 2019;25(11):938.
- [17] Walsh JA, Topol EJ, Steinhubl SR. Novel wire-less devices for cardiac monitoring. *Circulation* 2014;130:573–81.
- [18] S Suave Lobodzinski: ECG patch monitors for assessment of cardiac rhythm abnormalities. 2013 Sep-Oct;56(2):224-9.
- [19] Hu Y, Kim EG, Cao G, Liu S, Xu Y. Physiological acoustic sensing based on accelerometers: a survey for mobile healthcare. *Ann Biomed Eng* 2014; 42:2264–77.
- [20] Koshy AN, Sajeev JK, Nerlekar N, et al. Utility of photoplethysmography for heart rate estimation among inpatients. *Intern Med J* 2018;48:587-91. 10.1111/imj.13777.
- [21] Koshy AN, Sajeev JK, Nerlekar N, et al. Smart watches for heart rate assessment in atrial arrhythmias. *Int J Cardiol* 2018;266:124-7. 10.1016/j.ijcard.2018.02.073.
- [22] Tison GH, Sanchez JM, Ballinger B, et al. Passive Detection of Atrial Fibrillation Using a Commercially Available Smartwatch. *JAMA Cardiol* 2018;3:409-16. 10.1001/jamacardio.2018.0136
- [23] Smith A. Record shares of Americans now own smartphones, have home broadband. Pew Internet & American Life Project 2017. Available online.

- [24] Wang R, Blackburn G, Desai M, Phelan D, Gillinov L, Houghtaling P, et al. Accuracy of wrist-worn heart rate monitors. *JAMA cardiology*. 2017;2(1):104–6.
- [25] Cadmus-Bertram L, Gangnon R, Wirkus EJ, Thraen-Borowski KM, Gorzelitz-Liebhauser J. THE accuracy of heart rate monitoring by some wrist-worn activity trackers. *Annals of internal medicine*. 2017;166(8):610–2.
- [26] Mary Jo, Deering PD. Patient-Generated Health Data and Health IT ONC Issue Brief. *Technology TOotNCfHI*; 2013. 2013 Dec 20.
- [27] Vegesna A, Tran M, Angelaccio M, Arcona S. Remote patient monitoring via non-invasive digital technologies: a systematic review. *Telemed J E Health* 2017;23:3–17.
- [28] Wicks P, Stamford J, Grootenhuis MA, Haverman L, Ahmed S. Innovations in e-health. *Qual Life Res* 2014;23:195–203.
- [29] Soh PJ, Vandenbosch GAE, Mercuri M, Schreurs DMMP. Wearable wireless health monitoring: current developments, challenges, and future trends. *IEEE Microw Mag* 2015;16: 55–70.
- [30] Olhede SC, Wolfe PJ. The growing ubiquity of algorithms in society: implications, impacts and innovations subject areas. *Philos Trans A Math Phys Eng Sci* 2018;376:20170364.
- [31] Letzen B, Wang CJ, Chapiro J. The Role of Artificial Intelligence in Interventional Oncology: A Primer. *Journal of vascular and interventional radiology: JVIR*. 2019;30(1):38-41. Kuehn BM. Telemedicine helps cardiologists extend their reach. *Circulation* 2016;134:1189–91.
- [32] Holter monitor. Image courtesy S Bhimji MD: 2022 Jan. Study Guide from StatPearls Publishing, Treasure Island (FL), PMID:2019;308557-91.
- [33] Offer Amir, Zaher S. Azzam, Tamar Gaspar, Daniel Burkhoff, Aharon Abbo, William T. Abraham: Validation of remote dielectric sensing (ReDS™) technology for quantification of lung fluid status: Comparison to high resolution chest computed tomography in patients with and without acute heart failure 2016.06.323:841-846.

- [34] Ángel Solé Morillo, Joan Lambert Cause, Vlad-Eusebiu Baciú, Bruno da Silva,¹ Juan C. Garcia-Naranjo and Johan Stiens¹: PPG EduKit: An Adjustable Photoplethysmography Evaluation System for Educational Activities. 2022 Feb; 22(4): 1389.

CUKRZYCA W OKULISTYCE KONTRA AI, CZYLI ZASTOSOWANIE SZTUCZNEJ INTELIGENCJI DO ROZPOZNAWANIA RETINOPATII CUKRZYCOWEJ

**Paweł Marek Łajczak, Michał Janik, Stanisław Buczkowski,
Maria Żak, Kinga Haberka, Łukasz Miler**

Studenckie Koło Naukowe przy Katedrze i Zakładzie Biofizyki im. prof. Zbigniewa Religi,
Wydział Nauk Medycznych w Zabrze, Śląski Uniwersytet Medyczny w Katowicach

Abstrakt: Rozwój sztucznej inteligencji pozwala na coraz większy jej udział w zakresie nauk, w tym medycyny. Zaawansowane i rozwinięte sztuczne sieci neuronowe, oraz samouczące się algorytmy, dzięki zastosowaniu metod uczenia maszynowego oraz głębokiego, pozwalają na naukę programów bez użycia człowieka, lub z jego minimalnym udziałem. Okulistyka będącą dziedziną medycyny, w której wykorzystuje się nowoczesne technologie do diagnostyki, jest jedną z głównych kandydatek do implementacji sztucznej inteligencji, pozwalającej potencjalnie na szybsze stawianie diagnoz. Analizowane przez sztuczną inteligencję skany siatkówki, mogą zwiększyć szanse na leczenie pacjentów dotkniętych retinopatią cukrzycową, będącą jednym z powikłań cukrzycy. Dalszy rozwój tej technologii pozwoli na zmniejszenie błędów dokonanych przez maszynę oraz odciążenie pracy lekarza specjalisty, dając wsparcie przy stawianiu diagnozy.

Słowa kluczowe: okulistyka, AI, informatyka, technologia, retinopatia cukrzycowa

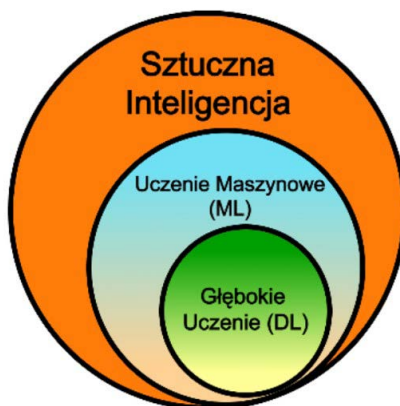
Abstract: The development of artificial intelligence allows for its increasing participation in the field of sciences, including medicine. Advanced and developed artificial neural networks, and self-learning algorithms, through the use of machine learning and deep learning methods, allow programs to be learned without the use of humans, or with minimal human participation. Ophthalmology, being a medical field that uses modern technologies for diagnosis, is one of the main candidates for the implementation of artificial intelligence, potentially allowing faster diagnoses. Retinal scans, analyzed by artificial intelligence, could increase the chances of treating patients affected by diabetic retinopathy, one of the complications of diabetes. Further development of this technology will reduce the errors made by the machine and relieve the workload of the specialist, giving support, when making a diagnosis

Keywords: ophthalmology, AI, computer science, technology, diabetic retinopathy

1. Wstęp

XXI wiek przyniósł w medycynie wiele innowacji dzięki technikom informacyjno-technologicznym, a jedną z nich jest zastosowanie sztucznej inteligencji (ang. artificial intelligence AI) - są nią wszelakie metody odbierania, magazynowania a także uczenia się, formowania logiki i przetwarzania danych przez maszyny. Jej rozwój rozpoczął się w ubiegłym wieku - AI powstała i została zdefiniowana w latach 50 w Stanach Zjednoczonych, gdzie kolebką tej dziedziny nauki i jej rozwoju został uniwersytet Dartmouth College ^[1], w którym doszło do pierwszych warsztatów związanych z rozwojem tej dyscypliny. Pierwotnie rozwój był związany z podejściem „symbolicznym” (ang. symbolic artificial intelligence sAI) ^[2] – użytkowane w niej sieci semantyczne (ang. semantic networks) oraz programy w języku logicznym nie doprowadzały początkowo do większego rozwoju. Dopiero w latach 80, zmieniono podejście – za pomocą sztucznych sieci neuronowych (ang. artificial neural networks ANN) oraz transdyscyplinarnego podejścia do IT między człowiekiem a maszyną (cybernetyką) skierowano rozwój na właściwe tory, metody te istniały już w latach 60, jednakże zaniechano rozwoju tych metod ^[3]. Współczesny rozwój sztucznej inteligencji był możliwy dzięki rozwojowi technologii – dzięki wykorzystaniu komputerów, ze znacznie zwiększoną wydajnością obliczeniową, oraz ulepszeń algorytmów, pozwoliło na zastosowanie nowoczesnych metod uczenia się – maszynowe (ang. machine learning ML), które jest obecnie rozpoznawane jako dziedzina AI (niektórzy uważają ML za częściowo niezależną dziedzinę, wskazując na dynamiczny rozwój w latach 90.) – patrz ilustracja 1 ^[4], oraz głębokie (ang. deep learning DL), które jest w pełni integralną częścią ML oraz AI. Sposób w jaki AI w maszynach „rozumie” otaczający wszechświat, próbując naśladować neurony, nie różni się znacznie od rozumowania człowieka, czy też innych zwierząt. DL jest techniką AI, która pozwala na naukę i poznawanie, dzięki doświadczeniom, wykorzystując bezpośrednio dane, aniżeli dany odgórnie schemat – np. równanie danego modelu. Pozwala to na przykładowo rozpoznawanie obrazów – maszyna bazując na liniach może próbować zrozumieć co grafika przedstawia. Technika polega na uczeniu się od ogółu do szczegółu, krok po kroku analizując dany materiał. Jednak zanim komputer będzie w stanie odróżnić zdjęcie jabłka od piłki, musi przeanalizować przykładowe zdjęcia obu – analizując tysiące zdjęć, algorytm nabiera precyzji, pozwalając na dokładniejsze analizy w badanych materiałach (gdzie dokładna precyzja przykładowo ma duże znaczenie w radiologii, gdzie ta gałąź jest rozwijana w sposób bardzo obiecujący

[5-7]). Algorytmy trenują na tak zwanych dużych danych (ang. big data), które są zbiorami danych dla danego algorytmu (czyli przykładowo zdjęciach) – od zwykłych danych, big data odróżnia przede wszystkim rozmiar, który może sięgać petabajtów (milion gigabajtów) informacji, duża różnorodność oraz duża prędkość przetwarzania tych informacji [8]. Ten proces może być w pełni nadzorowany przez człowieka, częściowo lub wcale. DL będące częścią ML różni się od niego tym, że bazuje głównie na wcześniej wspomnianych ANN, naśladując tok rozumowania Homo Sapiens, co pozwala na dokładniejszą analizę i większą precyzję.



Ilustracja 1. Na ilustracji przedstawiono hierarchię między SI, jego dziedziną machine learning, oraz deep learning, bazujące na sztucznych sieciach neuronowych, wykorzystywanych do tworzenia algorytmów. ML może być uważany za odrębną dziedzinę, częściowo niezależną od SI, opracowanie własne

Okulistyka, z uwagi na zabiegowy charakter praktyki i powszechne stosowanie różnych metod obrazowania, szczególnie dobrze nadaje się do wdrożenia AI w celu poprawy opieki nad pacjentem. Przykładowo w teleokulistyce (dostarczającej informację za pomocą technologii informacyjnej oraz cyfrowego oprogramowania, co podczas pandemii COVID-19 było szczególnie widoczne), AI pozwala na wykrywanie retinopatii wcześniaków (ang. retinopaty of prematurity ROP) objawiającej się patologicznymi proliferacjami naczyńki w siatkówce co doprowadza do odwarstwienia siatkówki, doprowadzając ostatecznie nawet do utraty wzroku – choroba ta występująca u wcześniaków, może być zdiagnozowana dzięki obrazowaniu za pomocą sprzętu okulistycznego, a następnie wykryciu poprzez AI [9]. Podobnie u pacjentów, u których stwierdzono lub podejrzewa się patologię siatkówki,

są często wykonywane różne badania diagnostyczne, w których obrazowania z zabiegów są następnie magazynowane w specjalnych bankach cyfrowej dokumentacji medycznej oraz tych przechowujących obrazy.

Do najpopularniejszych metod obrazowania należą między innymi badania obejmują fotografię dna oka (Fundusfotografia), optyczną koherentną tomografię (OCT), analiza pola widzenia – tak jak wcześniej wspomniano, obrazowanie uzyskane dzięki tym metodą, pozwala na zwiększenie precyzji oraz trenowania algorytmów ^[10], wykorzystywanych w neuronowej metodzie DL, dzięki możliwości przedstawienia różnego obrazu wariacji danego zaburzenia w stanach patologicznych, jak i przedstawiania skanów oka u zdrowych pacjentów, co pozwala na analizę również nowych, mogących pojawić się w przyszłości.

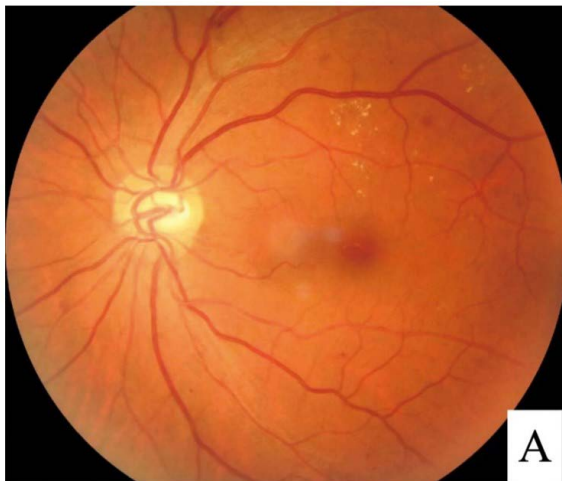
Analizowane dane kliniczne w postaci elektronicznej, są łączone w uczeniu maszynowym – ponadto mogą być przedstawiane wykorzystując techniki przedstawiania języka naturalnego (ang. natural language processing), która łączy dane bezstrukturalne takie jak metaanalizy i inne dane niesortowane w jeden format magazynu danych, wraz z do ustrukturyzowanej postaci w schemacie dogodnym dla algorytmu.

W niniejszym rozdziale zostanie przedstawiony przegląd literatury dotyczącej zastosowania sztucznej inteligencji w okulistyce – a dokładniej mówiąc, w diagnostyce retinopatii cukrzycowej, będącej jednym ze schorzeń, z który zmagają się osoby dotknięte cukrzycą, wraz z potencjalnymi zaletami jak i zagrożeniami, wynikającymi z dalszego rozwoju AI w tym sektorze.

2. Retinopatia cukrzycowa

Retinopatia cukrzycowa będącą jedną z powikłań cukrzycy, jest chorobą, która doprowadza do uszkodzenia naczyń krwionośnych odżywiających siatkówkę oka. Według raportu WHO, występuje ona częściej u osób z cukrzycą typu 1 aniżeli 2 – generalnie dotyka ona zaś 4% wszystkich cukrzyków - ponadto odpowiada za aż 12% wszystkich przypadków utraty wzroku. Za uważa się trend wzrastającej liczby przyczyn ślepoty w przedziale wiekowym 20-64 lat spowodowanych właśnie retinopatią cukrzycową ^[11]. Czynniki takie jak palenie, czy też nieodpowiednia kontrola poziomu glukozy, zwiększają ryzyko zachorowania ^[12]. Zazwyczaj przebiega bezboleśnie – objawem jest pojawienie się czarnej plamki, która pojawia się w polu widzenia chorego. Krew wynaczyniona z siatkówki może powrócić do naczyń, co doprowadzi do odzyskania wzroku o pełnym polu widzenia. Charakterystycznymi objawami

występującymi są ponadto: słabsze widzenie w ciemności, mała ostrość widzianego obrazu, dłuższy czas wymagany na przystosowanie się oka w ciemności, czy też angiogeneza, czyli tworzenie się nowych naczyń w obrębie siatkówki – patrz ilustracja 2.



Ilustracja 2. Skan dna oka pokazujący kilka oznak retinopatii cukrzycowej. Widoczne są tutaj charakterystyczne zmiany: twarde wysięki (małe żółtawe plamki), mikrotętniaki (wybrzuszenia występujące na naczyniach krwionośnych) i krwotoki naczyń (rozmyte czerwone kropki),^[13]

Wyróżnić możemy retinopatię nieproliferacyjną, przedproliferacyjną oraz proliferacyjną. Retinopatia nieproliferacyjna nie przedstawia szczególnie większych powikłań, które jeszcze nie grożą ślepotą. Retinopatia przedproliferacyjna doprowadza do problemów z widzeniem, które są rezultatem obrzęków a nawet krwawień występujących w obrębie siatkówki. Ostatnia, proliferacyjna objawia się nieostрым obrazem występującym u pacjenta, ponadto może doprowadzić do całkowitej utraty wzroku, w wyniku nagłego krwotoku naczyń^[14].

3. Eksperyment Alphabet

Wiele z przeprowadzonych do tej pory badań nad AI w okulistyce skupiło się na retinopatii cukrzycowej, między innymi Sanchez, Antal czy też Roychowdhury. Takie badanie zostało przeprowadzone w 2016 roku w Stanach Zjednoczonych, przez naukowców z Kalifornii, sponsorowane przez giganta informatycznego Alphabet (znanego z Google, który ponadto posiada departament zajmujący się badaniem oraz rozwojem technologii w medycynie

– Verily, który zajmował się tym badaniem, pod nadzorem dr Varun Gulshan) wykazało użyteczność algorytmu DL w zastosowaniu klinicznym. Użyty w badaniu algorytm, analizował zdjęcia dna oka u dorosłych pacjentów – przygotowano go w celu rozpoznawania najbardziej charakterystycznych znaczników retinopatii cukrzycowej w tym: występujące urazy tkanki nerwowej siatkówki, obrzęki oraz mniejsze i większe krwotoki naczyń. By poprawnie nauczyć algorytm rozpoznawania obrazów, wykorzystano ponad milion zdjęć skanu siatkówki z systemu EyePACS, opisanych przez 100 specjalistów z dziedziny okulistyki. Sam system EyePACS (ang. Eye Picture Archive Communication System), nie jest właściwie tylko narzędziem do skanowania siatkówki pacjenta, a siecią telemedycyny pozwalającej na szybką analizę oraz diagnozę, szczególnie w wiejskich obszarach USA, gdzie często brakuje specjalistów – kliniki przesyłają skany siatkówki do elektronicznej platformy, gdzie upoważnieni specjaliści opisują i stawiają diagnozę, a następnie wysyłają sugerowane kroki oraz raporty w formacie PDF ^[15]. Skany z EyePACS zostały wykorzystane do stworzenia algorytmu zautomatyzowanej oceny skanu siatkówki (ang. Automated Retinal Disease Assessment ARDA), który następnie został wykorzystany w badaniu oceniającym jego skuteczność.

W tymże eksperymencie użyto dwóch zestawów obrazów, które pochodziły z USA (EyePACS) oraz Francji (kliniki Messidor). W pierwszym znajdowało się 9963 zdjęć, w drugim zaś 1748. Użyty algorytm pozwolił na rozpoznanie retinopatii u odpowiednio 90,3% i 87% pacjentów – ponadto pozwolił na dokładne rozpoznanie stanu w 98,1% oraz 98,5% wykrytych przypadków u badanych ^[16]. Co więcej, obrazy, które zostały wykorzystane w badaniu, zostały następnie przekazane 15 specjalistom z dziedziny okulistyki (8 lekarzy do pierwszego zestawu, 7 do drugiego), a następnie porównano skuteczność wykrywania retinopatii, jak i dokładne rozpoznawanie stanu choroby w stosunku do algorytmu. Wybrano 8788 zdjęć z pierwszego zestawu (USA) i 1745 zdjęć z drugiego (Francja). W obu zestawach porównywano wyniki algorytmu, nastawionego osobno na rozpoznawanie choroby oraz rozpoznawanie stanu choroby (algorytm miał najpierw rozpoznawać stadium w jakim się poszkodowany znajduje, a następnie weryfikować obecność patologii). W pierwszym zestawie algorytm rozpoznając pierwotnie obecność patologii, radził sobie lepiej niż 7 z 8 okulistów, przy wyniku 97,5% wykrywania oraz 93,4% rozpoznawania stanu choroby. Z metodą nastawioną na priorytet rozpoznawania stanu choroby, ten sam algorytm wykrył 90,3% zdjęć z objawami retinopatii, oraz określił stan 98,1% wszystkich zdjęć – przy priorytecie rozpoznawania stanu, AI radziło sobie lepiej już tylko od 3 z 8

specjalistów. Ten wynik 98,1% wciąż jest bardzo obiecujący, i w przyszłości, przy większej ilości dostępnych danych z big data, doprowadzi do większej precyzji algorytmu. W drugim zestawie (Francja) brało udział 7 specjalistów. Na 1745 zdjęć, algorytm przy prioritycie rozpoznawania choroby rozpoznał 96,1% wszystkich chorób, oceniając poprawnie stan lepiej niż 5 z 7 okulistów, przy 93,9% poprawnie rozpoznanych stanach retinopatii cukrzycowej. Przy prioritytowym rozpoznawania stanu, maszyna rozpoznała poprawnie 87,0% wszystkich przypadków, oceniając prawidłowo stan 98.5% z nich – lepiej niż 6 z 7 specjalistów. Tak obiecujące wyniki uzyskane podczas badań, doprowadziły do rozpoczęcia dalszych badań sponsorowanych przez Alphabet i Verily, które oprócz zagadnień związanych z cukrzycą, będą również wykorzystane w przyszłości m. in. w zagadnieniach kardiologii i innych chorób powiązanych ze skanami siatkówki. Docelowo, będzie on pierwotnie dostępny w USA, Chinach oraz w szczególności w Indiach, gdzie ze względu na ogromne przeładowane służby zdrowia, średnio na jednego okulistę przypada diagnoza 3000 skanów dziennie ^[17].

4. Eksperyment Leng & Gargey

Inne doświadczenie z wykorzystania AI w celu wykrycia retinopatii, zostało przeprowadzone przez Theodore Leng oraz Rishab Gargeya, na zlecenie Amerykańskiej Akademii Okulistyki w 2014 roku. Badanie przeprowadzono w sposób podobny do poprzedniego, ucząc algorytm bazą danych. Tutaj również postanowiono wykorzystać zdjęcia z systemu EyePACS, zawierające różne stany retinopatii amerykańskich pacjentów. Do zaprogramowania algorytmu użyto konwolucyjne sieci neuronowe (ang. convolutional neural networks CNN) będące częścią DL, które zostały następnie wykorzystane do poprawy wyników późniejszych doświadczeń za pomocą AI – sieci te przetwarzają przygotowane dane w postać siatki. Charakterystyczne szczegóły znajdujące się na niej, zostają wyodrębnione, do dalszej analizy i rozpoznania. Te procesy są możliwe dzięki znajdującym się tam trzem warstwom: konwolucyjnej, buforowej oraz w pełni połączonej. Warstwy konwolucyjne odpowiadają za rozróżnianie charakterystycznych detali w celu wykrywania – zaczynają one analizować zdjęcie od największych, lub też najbardziej charakterystycznych cech, dzięki obecnym tam filtrom. Warstwy buforowe zmniejszają pole mapowania w celu redukcji kosztów, zaś warstwa w pełni połączona odpowiada za uczenie, zapamiętując specyficzne wzory ^[18]. Sieci CNN wykorzystujące różne warstwy parametrów, przekształcały obraz w hierarchiczne mapy cech,

przy użyciu ponad 1024 różnych filtrów. Wykorzystano tutaj 75 137 obrazów skanu siatkówki, podzielonych na 5 zestawów, zawierających w przybliżeniu 15 000 zdjęć każdy. Zastosowany algorytm uzyskał skuteczność wykrywania 94%, zaś w 98% wykrytych przypadków, prawidłowo opisał stan retinopatii. Ponadto, wykorzystano skany z bazy zdjęć Messidor oraz E-Optha, by dodatkowo zweryfikować skuteczność AI. W bazie 1748 zdjęć Messidor, wykryto 93% wszystkich przypadków oraz określono stan 87% z nich, zaś w bazie zdjęć E-Optha (której pacjenci również pochodzili z Francji) wykorzystano 463 zdjęcia (dokładniej 268 zdrowych pacjentów oraz 195 z patologiami) – z 405 zdjęć, algorytm wykrył 90% przypadków, przy dokładnym rozpoznaniu 94% z nich. Tutaj także uzyskano wysoką skuteczność i precyzję programu, z potencjalną szansą na dalszy rozwój, by rzetelność uzyskanych wyników wzrosła.

W niżej przedstawionej tabeli, przedstawiono porównanie średniego prawidłowego wykrycia retinopatii oraz jej średniej prawidłowej oceny stanu, dokonanych przez kilka różnych algorytmów na przestrzeni ostatnich kilku lat – niektóre algorytmy radziły sobie bezbłędnie w wykrywaniu retinopatii (Roychowdhury z wynikiem 100%), podczas gdy niektóre uzyskiwały wynik 90% w wykryciu jak i ocenie stanu (Antal).

Tabela 1. Porównanie skuteczności przykładowych algorytmów w wykryciu oraz ocenieniu stanu retinopatii cukrzycowej, ^[19-25]

Zespół	Rok wydania	Średnie prawidłowe wykrycie (%)	Średnia prawidłowa ocena stanu (%)
Philip	2007	86	77
Sanchez	2011	92	50
Abramoff	2013	97	59
Antal	2014	90	91
Roychowdhury	2014	100	53
Algorytm Leng & Gargeya	2014	87	94
Solanki	2015	94	72
Seoud	2016	94	50
ARDA (Alphabet)	2016	89	98

5. Inne próby

W 2013 roku Abramoff et al., z USA, stworzyli jeden z pierwszych algorytmów o wysokiej wykrywalności retinopatii cukrzycowej, co wcześniej ukazano w tabeli 1 ^[20]. Wykorzystano 1748 zdjęć od 874 pacjentów, z różnych

francuskich klinik. Zdjęcia pochodzące z lat 2005-2010 były pierwotnie oceniane przez 3 specjalistów z dziedziny okulistyki, którzy oceniali stan choroby. Algorytm, który był wykorzystywany na dwurdzeniowych procesorach i3 firmy Intel, potrafił w czasie 25 sekund wykryć obecność retinopatii cukrzycowej u pacjenta. Był on w stanie rozpoznać mikrotętniaki, krwotoki, kłębki, większe krwotoki i neowaskularyzację. Użyty algorytm wykrył poprawnie 97% zdjęć z obecnością retinopatii, jednakże zaledwie 59% wszystkich zdjęć zostało poprawnie ocenionych, pod względem stanu choroby. Warto nadmienić, że pomimo niskiego wyniku oceny stanu, algorytm, jako jeden z pierwszych programów uzyskał tak wysoki wynik prawidłowego wykrycia choroby.

Inni naukowcy z Kalifornii, w 2015 roku opracowali kolejny system do wykrywania retinopatii, który był innowacyjny, dzięki zastosowaniu chmury obliczeniowej, który pozwolił na przerzucenie ciężaru obliczeń na serwery komputerowe, o bardzo wysokiej mocy obliczeniowej, co pozwoliło na znacznie sprawniejszą analizę, dodatkowo pozwalając na większą analizę zdjęć [23]. System EyeArt zespołu Solanki jest w stanie przeanalizować setki tysięcy zdjęć w zaledwie kilka godzin. Podobnie jak we wcześniejszych metodach, dzięki zastosowaniu zaawansowanych metod uczenia maszynowego, algorytm analizuje każde zdjęcie, piksel po pikselu. W celu nauczania programu rozpoznawania retinopatii, wykorzystano ponad 40500 zdjęć. Tutaj również wykorzystano zdjęcia z kliniki Mesidor-2 (wykorzystano zdjęcia obu oczu od 874 pacjentów). Program był w stanie wykryć 94% wszystkich przypadków retinopatii, z czego 72% było poprawnie ocenionych pod względem stanu. Tak wysokie wyniki uzyskane, przy relatywnie niskim nakładzie pracy człowieka, zostały osiągnięte przy wykorzystaniu serwerów o wysokiej wydajności obliczeniowej i obliczaniu w chmurze. W przyszłości może pozwolić na wsparcie diagnosty, w zaledwie kilka sekund, co znacznie usprawni proces wykrywania zagrożenia.

Algorytm Philip et al., był jednym, z pierwszych prób zastosowania AI w rozpoznawaniu retinopatii cukrzycowej, którą przeprowadzono zbiorze 14400 zdjęć. Pomimo wykrycia 86% przypadków retinopatii, program nie był w stanie rozpoznać 8,2% zdjęć – błędy te, były skutkiem problemów technicznych algorytmu. Inny algorytm, Sanchez et al., pracujący na czterordzeniowym procesorze Intel Core Duo, poprawnie stwierdził obecność 92% przypadków retinopatii, przy średnim czasie oceny zdjęcia trzech minut. Jednakże pomimo użycia systemu CAD, poprawnie stwierdzono stan 50% pacjentów. W przypadku algorytmu DREAM Roychowdhury et al., postawiono na maksymalną optymalizację czasu – w ciągu średnio 3.46 sekund, algorytm miał za zadanie oceniać stan pacjenta, jednakże pomimo świetnej

wydajności w wykrywaniu choroby (100% przypadków, z 1200 zdjęć), algorytm poprawnie ocenił stan „tylko” 53% wykrytych przypadków, co wynikało z ograniczonej ilości czasu. Po raz pierwszy, wysoką wykrywalność retinopatii, jak i wysoka poprawność oceny stanu choroby, uzyskano w algorytmie Antal et al., który połączył metody wykrywania swoich poprzedników, i jako pierwszy wprowadził analizę centrum plamki, jak i tarczy wzrokowej do algorytmu. Dzięki wprowadzeniu nowoczesnych metod do wykrywania retinopatii, algorytm poprawnie rozpoznał, jak i ocenił stan ponad 90% przypadków.

6. Wyzwania oraz potencjalne korzyści i zagrożenia

Uzyskane wyniki w badaniach wskazują na obiecujący potencjał, wynikających z zastosowania AI w okulistyce. W przyszłości pozwoli to, na zmniejszenie liczby specjalistów zajmujących się opisywaniem skanów siatkówki w celu ręcznej detekcji choroby (w tym wypadku retinopatii cukrzycowej), zmniejszając potencjalne koszty oraz zwiększając szybkość diagnostyki, co jest z pewnością olbrzymią zaletą tego systemu. Ponadto pozwoli to na diagnozę wielu osób zamieszkujących obszary wiejskie, gdzie zdecydowanie brakuje specjalistów – przykładowo w Indiach występuje ponad 70 milionów przypadków retinopatii i duża ilość pacjentów zamieszkujących obszary wiejskie, nie jest w stanie uzyskać odpowiedniej pomocy medycznej [26]. Kolejną zaletą jest z pewnością możliwość obsługi algorytmu – może być uruchomiony na smartfonie lub komputerze, bez wydawania ogromnych kosztów na specjalistyczne sprzęty do diagnostyki, w dodatku pozwalając na klasyfikowanie oraz precyzyjne wizualizowanie regionów widocznych na skanach.

Do wad należą m. in. problemy z rozróżnianiem wczesnych faz retinopatii cukrzycowej, czy też wysięków i drobnych mikrotętniaków (które stanowią problem nawet dla specjalistów okulistyki). Rozwiązaniem tego problemu jest oczywiście dalsze uczenie algorytmów za pomocą metody DL – im więcej wielkich danych dla algorytmu będzie dostępne, tym będzie on bardziej zoptymalizowany, popełniając mniej błędów i zwiększając precyzję stawianych diagnoz. W optymalizacji programu, potencjalnym wyzwaniem będzie również odróżnianie różnych ras, płci, czy też wieku, by unikać potencjalnych pomyłek związanych z różnicami [27], lub też występującymi anomaliami. By zminimalizować zmienność geograficzną, będą potrzebne kolejne nakłady funduszy na badania oraz duża ilość danych z różnych regionów.

7. Podsumowanie

Wykorzystanie sztucznej inteligencji w medycynie, a w szczególności w okulistyce, przy dalszym rozwoju technologii, może być przełomowe, redukując liczbę potencjalnych przypadków utraty wzroku przez różne patologie. Takie firmy jak Alphabet, inwestują w niezależne działy, zajmujące się użyciem AI w medycynie, co stanowi szansę, na ogólny rozwój sztucznej inteligencji w naukach medycznych. Dzięki wykorzystaniu metod maszynowego uczenia oraz bardziej zaawansowanych, opartych na sztucznej sieci neuronowej metod głębokiego uczenia się, algorytmy są w stanie rozróżniać poszczególne stany retinopatii cukrzycowej. Zastosowanie olbrzymiej ilości danych zebranych przez m. in. EyePacs, algorytmy nauczone w krótkim odstępie czasu, były w stanie diagnozować poszczególne stany chorobowe u pacjentów. Uzyskane wysokie wyniki, pozwoliły na wykonywanie coraz większej ilości badań, opartych na AI. Potencjał zawarty w AI może być w przyszłości jeszcze lepiej wykorzystany, zwiększając precyzję algorytmów, poprzez dalszą naukę maszyn, używając do tego skany siatkówki oka z różnych lokacji geograficznych, ludzi różnej rasy, czy różnic wynikających z płci. Pomimo wysokich kosztów wymaganych do rozwoju tej technologii, dzięki dalszemu rozwojowi superkomputerów i algorytmów do diagnozy, diagnostyka w okulistyce będzie w stanie przyspieszyć proces diagnostyczny i znacznie usprawnić pracę klinicystów. Metody wykorzystywane w retinopatii mogą następnie zostać użyte do diagnozy innych chorób, dotyczących narządy wzroku, pozwalając na znaczącą poprawę stanu zdrowia wielu pacjentów, dając szansę na uniknięcie dalszych następstw choroby i potencjalnej utracie wzroku.

Referencje

- [1] Nilsson N. *The Quest for Artificial Intelligence*, Cambridge University Press: Cambridge University Press. 2010.
- [2] Garnelo M, Shanahan M. Reconciling deep learning with symbolic artificial intelligence: representing objects and relations. *Current Opinion in Behavioral Sciences*. 2019;29:17-23. doi:10.1016/j.cobeha.2018.12.010.
- [3] Manyika, James. *Getting AI Right: Introductory Notes on AI & Society*, Daedalus; 2022.

- [4] Langley P. The changing science of machine learning. Machine Learning, Kluwer Academic Publishers. 2011.
- [5] Langlotz CP. Will Artificial Intelligence Replace Radiologists? *Radiol Artif Intell.* 2019. 15;1(3):e190058. doi: 10.1148/ryai.2019190058. PMID: 33937794; PMCID: PMC8017417.
- [6] Hosny A, Parmar C, Quackenbush J et al. Artificial intelligence in radiology. *Nat Rev Cancer.* 2018;18(8):500-510.
- [7] Montagnon E, Cerny M, Cadrin-Chênevert A et al. Deep learning workflow in radiology: a primer. *Insights Imaging.* 2020;11(1):22.
- [8] Laney D. 3D Data Management: Controlling Data Volume, Velocity and Variety, Meta GROUP. 2001.
- [9] Rathi S, Tsui E, Mehta N, Zahid S, Schuman JS. The Current State of Teleophthalmology in the United States. *Ophthalmology.* 2017;124(12):1729-1734. doi:10.1016/j.ophtha.2017.05.026.
- [10] Jiang F, Jiang Y, Zhi H, Dong Y, Li H, Ma S, Wang Y, Dong Q, Shen H, Wang Y. Artificial intelligence in healthcare: past, present and future. *Stroke Vasc Neurol.* 2017;21;2(4):230-243. doi: 10.1136/svn-2017-000101.
- [11] Diabetic retinopathy screening: a short guide. Increase effectiveness, maximize benefits and minimize harm. Copenhagen: WHO Regional Office for Europe; 2020.
- [12] Fong DS, Aiello L, Gardner TW, King GL, Blankenship G, Cavallerano JD, et al. Retinopathy in diabetes. *Diabetes Care.* American Diabetes Association. 2004;27 Suppl 1: S84–S87. doi:10.2337/diacare.27.2007.S84. PMID 14693935.
- [13] Shaofeng Hao, Changyan Liu, Na Li, Yanrong Wu, Dongdong Li, Qingyue Gao, Ziyou Yuan, Guanyan Li, Huilin Li, Jianzhou Yang, and Shengfu Fan. Clinical evaluation of AI-assisted screening for diabetic retinopathy in rural areas of midwest China. *PLoS One* 17 (10). 2022: e0275983. DOI:10.1371/journal.pone.0275983. PMID 36227905. PMC: 9560484. Figure 1, panel A, CC BY 4.0, <https://commons.wikimedia.org/w/index.php?curid=124683504>.
- [14] Informacje dla pacjentów o retinopatii cukrzycowej, zaktualizowano 27 lipca 2022: <https://www.gov.uk/government/>

- publications/diabetic-retinopathy-description-in-brief/a3455e17-25f8-4a2a-bf11-b1d9822ab4f3.
- [15] Retinal Consulting Solution. EyePACS, www.eyepacs.com/solution#how-it-works. Uzyskano dostęp 27 Grudnia 2022.
- [16] Gulshan V, Peng L, Coram M, et al. Development and Validation of a Deep Learning Algorithm for Detection of Diabetic Retinopathy in Retinal Fundus Photographs. *JAMA*. 2016;316(22):2402-2410. doi:10.1001/jama.2016.17216.
- [17] Singh AK. Ophthalmic problems in remote areas of India. *Indian J Ophthalmol*. 2018;66(7):975. doi:10.4103/ijo.IJO_658_18.
- [18] Konwolucyjne sieci neuronowe (CNN), głębokie uczenie i komputerowe rozpoznawanie obrazu. Intel. <https://www.intel.pl/content/www/pl/pl/internet-of-things/computer-vision/convolutional-neural-networks.html>. Uzyskano dostęp 27 Grudnia 2022.
- [19] Philip S, Fleming AD, Goatman KA, et al. The efficacy of automated “disease/no disease” grading for diabetic retinopathy in a systematic screening programme. *Br J Ophthalmol*. 2007;91(11):1512-1517.
- [20] Abramoff MD, Folk JC, Han DP, et al. Automated analysis of retinal images for detection of referable diabetic retinopathy. *JAMA Ophthalmol*. 2013;131(3):351-357
- [21] Antal B, Hajdu A. An ensemble-based system for automatic screening of diabetic retinopathy. *Knowledge-Based Syst*. 2014;60:20-27.
- [22] Sánchez CI, Niemeijer M, Dumitrescu AV, et al. Evaluation of a computer-aided diagnosis system for diabetic retinopathy screening on public data. *Invest Ophthalmol Vis Sci*. 2011;52:4866-4871.
- [23] Solanki K, Ramachandra C, Bhat S, Bhaskaranand M, Nittala MG, Sadda SR. EyeArt: automated, high-throughput, image analysis for diabetic retinopathy screening [abstract]. *Invest Ophthalmol Vis Sci*. 2015;56(7):2331130. <http://iovs.arvojournals.org/article.aspx?articleid=2331130>.
- [24] Seoud L, Hurtut T, Chelbi J, et al. Red lesion detection using dynamic shape features for diabetic retinopathy screening. *IEEE Trans Med Imaging*. 2016;35:1116-1126.

- [25] Roychowdhury S, Koozekanani DD, Parhi KK. DREAM: diabetic retinopathy analysis using machine learning. *IEEE J Biomed Heal Informatics*. 2014;18:1717-1728.
- [26] Diagnosing Diabetic Retinopathy with Machine Learning - Google. https://about.google/intl/ALL_us/stories/seeingpotential/. Uzyskano dostęp 27 Grudnia 2022
- 27] Elmore JG, Wells CK, Lee CH, Howard DH, Feinstein AR. Variability in radiologists' interpretations of mammograms. *N Engl J Med*. 1994;331(22):1493-1499. doi:10.1056/NEJM199412013312206.

NOWE METODY I PERSPEKTYWY LECZENIA ENDOSKOPOWEGO OTYŁOŚCI

Małgorzata Stopyra, Natalia Nafalska, Patrycja Pabis, Radosław Szydłowski

*Studenckie Koło Naukowe im. Prof. Zbigniewa Religi przy Katedrze Biofizyki,
Wydział Nauk Medycznych w Zabrze, Śląski Uniwersytet Medyczny w Katowicach*

Abstrakt: Modyfikacje stylu życia i farmakoterapia są w stanie zapewnić jedynie umiarkowane efekty w zakresie utraty wagi. Natomiast większość osób z otyłością dąży do redukcji masy ciała o 15% lub więcej, co zwykle osiąga się tylko dzięki chirurgii bariatrycznej. Operacje bariatryczne, mimo że najskuteczniejsze, wiążą się z najwyższym odsetkiem poważnych powikłań krótko- i długoterminowych. Dlatego nadal istnieje potrzeba opracowania mniej inwazyjnych metod leczenia o podobnej skuteczności klinicznej jak procedury klasycznej chirurgii bariatrycznej. Endoskopowe metody leczenia bariatrycznego, choć stosunkowo nowe, wydają się skuteczną i małoinwazyjną innowacją w leczeniu otyłości. W tej pracy omówiono mechanizmy i ogólne skutki działania najpopularniejszych metod endoskopowego leczenia patologicznie nadmiernej masy ciała oraz perspektywy rozwoju tej dziedziny medycyny.

Słowa kluczowe: endoskopowe leczenie otyłości, IGB, ESG, DJBS, terapie aspiracyjne

Abstract: Lifestyle modifications and pharmacotherapy can provide only moderate results in terms of weight loss. In contrast, most people with obesity aim for a weight reduction of 15% or more, which is usually achieved only through bariatric surgery. Bariatric surgery, although the most effective, is associated with the highest rate of serious short- and long-term complications. Therefore, there is still a need to develop less invasive treatments with similar clinical efficacy to the procedures of classical bariatric surgery. Endoscopic bariatric surgery, although relatively new, appears to be an effective and minimally invasive innovation in the treatment of obesity. This paper discusses the mechanisms and general effects of the most popular methods of endoscopic treatment of pathologically excessive body weight, as well as the prospects for the development of this field of medicine.

Keywords: endoscopic treatment of obesity, IGB, ESG, DJBS, aspiration therapies

1. Otyłość- definicja i podejście terapeutyczne

Światowa Organizacja Zdrowia (WHO) definiuje nadwagę i otyłość jako nieprawidłowe i nadmierne nagromadzenie tkanki tłuszczowej w organizmie człowieka, które stanowi zagrożenie dla zdrowia ^[1]. Otyłość, już w 1966 roku została uznana za chorobę i wpisana na listę Międzynarodowych Chorób i Problemów Zdrowotnych (kod E66 w klasyfikacji ICD-10). Na lekarza nałożony jest więc etyczny obowiązek rozpoznania oraz leczenia otyłości. Etiologia tej jednostki chorobowej jest wieloczynnikowa, składają się na nią aspekty: środowiskowe; psychologiczne; genetyczne; hormonalne; jatrogenne i inne (otyłość wtórna). W związku z wieloczynnikową etiologią otyłości, terapia powinna mieć charakter kompleksowy, skupiający się na kilku najważniejszych punktach potencjalnie zaburzonych. Złożone i całościowe podejście terapeutyczne do patologicznie nadmiernej masy ciała obejmuje restrykcje kaloryczne, ćwiczenia fizyczne, wsparcie farmakologiczne oraz chirurgię bariatryczną ^[2].

2. Klasyczne metody chirurgii bariatrycznej

Ekspertci twierdzą, że zbyt restrykcyjne kryteria zawarte w stanowisku z 1991 r. przyczyniły się do ograniczonego stosowania „sprawdzonej, bezpiecznej i efektywnej metody leczenia- chirurgii bariatrycznej”. Dlatego najnowsze (rok 2022) wytyczne ASMBS/IFSO (American Society for Metabolic and Bariatric Surgery/International Federation for the Surgery of Obesity) zwiększają liczbę pacjentów kwalifikujących się do tego postępowania. Obecnie zaleca się stosowanie chirurgii metabolicznej i bariatrycznej u osób z BMI na poziomie co najmniej 35 „bez względu na występowanie u nich schorzeń towarzyszących otyłości oraz stopień ich zaawansowania”, a także uwzględnianie jej jako możliwego postępowania u osób cierpiących na chorobę metaboliczną z BMI wynoszącym 30-34,9. Zgodnie z nowym stanowiskiem operację bariatryczną należy rozważyć również w przypadku osób bez choroby metabolicznej z BMI na poziomie 30 i wyższym, u których metodami niechirurgicznymi nie udało się uzyskać istotnej lub trwałej redukcji masy ciała lub poprawy stanu związanego ze schorzeniami towarzyszącymi otyłości ^[3]. Chirurgia bariatryczna jest zdecydowanie najskuteczniejszą z dostępnych metod leczenia osób otyłych. Z tego powodu, w 2018 roku poddało się jej na całym świecie 696191 osób ^[4, 5].

Obecnie najczęściej wykonywane techniki bariatryczne to:

- wprowadzenie regulowanej opaski żołądkowej,
- rękawowa resekcja żołądka,

- zespolenie omijające żołądek
- wyłączenie żółciowo-trzustkowe.

Jednak, interwencje bariatryczne są jednocześnie najbardziej inwazyjną opcją terapeutyczną otyłości. Choć poziom bezpieczeństwa technik chirurgicznych uległ poprawie, procedury te nadal wiążą się z ryzykiem wystąpienia istotnych powikłań. Około 9%-12% pacjentów poddanych operacji bariatrycznej doświadczy minimum jednego zdarzenia niepożądanego w ciągu pierwszych pięciu lat po operacji [6]. Najczęstsze powikłania klasycznych zabiegów bariatrycznych to: owrzodzenie zespolenia, zwężenie zespolenia, przetoki żołądkowo-żołądkowe, nieszczelności chirurgiczne, niedrożność jelit i kamica żółciowa [6]. Dodatkowo proces poddania się takiej operacji jest złożony i wymaga wielu wizyt lekarskich w dłuższym okresie. W rezultacie tylko < 1% wszystkich kwalifikujących się pacjentów decyduje się na taką strategię leczenia otyłości [9].

3. Nowe metody endoskopowego leczenia otyłości olbrzymiej

Pacjenci wykazują widoczną niechęć i obawy do zastosowania u nich inwazyjnych (ale wyjątkowo skutecznych) metod chirurgii bariatrycznej. Z drugiej strony, bezpieczniejsze metody, takie jak interwencje dotyczące zmian stylu życia i farmakoterapia mają bardzo ograniczoną skuteczność. Endoskopia bariatryczna jest rozwijającą się dziedziną, opracowaną w celu zwalczania epidemii otyłości za pomocą technik minimalnie inwazyjnych, a równie skutecznych jak metody chirurgii klasycznej. Poniżej przedstawiono różne bariatryczne opcje endoskopowe oraz ich zalety i wady w stosunku do klasycznej chirurgii bariatrycznej.

3.1. Balon wewnętrznożołądkowy

FDA dopuściło do stosowania kilka wariantów balonów wewnętrznożołądkowych (intragastric balloon, IGB). Balony te działają jako urządzenia zajmujące przestrzeń. Wywołują w ten sposób wczesną sytość oraz zmieniają neuroendokrynologię jelitową, prowadzącą w efekcie do redukcji masy ciała [7]. Każdy z obecnie dostępnych balonów został zatwierdzony do stosowania przez 6 miesięcy u osób z BMI pomiędzy 30 a 40 kg/m², u których nie powiodła się terapia polegająca na modyfikacji stylu życia [8]. IGB ma kilka zalet. Po pierwsze, jest to stosunkowo prosta procedura, która może zostać

zaadoptowana w ramach ogólnej gastroenterologii z minimalnym dodatkowym szkoleniem. Procedura może być wykonywana w warunkach ambulatoryjnych, co pozwala na obniżenie kosztów. Jest minimalnie inwazyjna i obciążona niewielkim ryzykiem w porównaniu z klasycznymi strategiami chirurgii bariatrycznej. Co więcej, IGB jest procedurą powtarzalną i odwracalną. IGB jest opcją wykorzystywaną i wyjątkowo obiecującą w terapii otyłości. Jednak, nadal istnieje potrzeba uzyskania dalszych dowodów bezpieczeństwa, skuteczności i ustalonych wytycznych zastosowania [9].

3.1.1. Balon Orbera

Balon Orbera jest elastycznym balonem sferycznym wykonanym z silikonu. Wprowadza się go za pomocą specjalnego cewnika przez jamę ustną do żołądka (rycina 1.). W celu potwierdzenia prawidłowego umieszczenia balonu, wykonuje się endoskopowe badanie, po czym balon jest wypełniany 450- 700 ml soli fizjologicznej zmieszanej z błękitem metylenowym. Błękit metylenowy stanowi znacznik nieprawidłowego działania balonu. Jeśli balon pęknie, błękit metylenowy zostanie wchłonięty ogólnoustrojowo i zmieni kolor moczu na niebieski, skłaniając pacjenta do poszukiwania pomocy medycznej. Ból i nudności są częstymi działaniami niepożądanymi implantacji produktu Orbera IGB, występującymi u około 33,7% badanych. Natomiast najbardziej poważnymi działaniami niepożądanymi są migracja balonu i perforacja żołądka odpowiednio u 1,4% i 0,1% pacjentów [9]. Balon Orbera wykazał skuteczność w kilku ważnych badaniach. Zanim została zatwierdzona przez FDA do stosowania w Stanach Zjednoczonych w 2015 roku, był wykorzystywany z powodzeniem przez wiele lat w innych krajach. Na podstawie dużej metaanalizy 17 badań odsetek utraty nadmiernej masy ciała (%EWL, z ang. Excess Weigh Loss) przy zastosowaniu Orbera IGB w 12 miesiącu wynosił 25,44% [10, 11]. W niedawno przeprowadzonym wieloośrodkowym, randomizowanym, otwartym badaniu klinicznym 255 dorosłych z BMI 30-40 kg/m² zostało poddanych leczeniu balonem Obera, a wyniki oceniano do 12 miesięcy. Pacjentów randomizowano do IGB (Obera) plus modyfikacja stylu życia vs sama modyfikacja stylu życia. Balony usunięto po 6 miesiącach, a interwencję w zakresie stylu życia kontynuowano w obu grupach do 12 miesięcy. W 6. miesiącu, średnia utrata masy ciała wyniosła -3,3% (-3,2 kg) w ramieniu modyfikacji stylu życia vs -10,2% (-9,9 kg) w grupie osób z zastosowanym balonem oraz zmianą stylu życia. W 9. miesiącu (3 miesiące po usunięciu balonu), utrata masy ciała wyniosła -3,4% (-3,2 kg)

vs -9,1% (-8,8 kg). Natomiast w 12. miesiącu -3,1% (-2,9 kg) vs -7,6% (-7,4 kg). Autorzy stwierdzili, że metoda IGB była bardziej skuteczna niż sama modyfikacja stylu życia w osiąganiu krótkoterminowej utraty masy ciała w okresie 9 miesięcy (3 miesiące po usunięciu balonu) i 12 miesięcy (6 miesięcy po usunięciu balonu). Obecnie IGB są badane w połączeniu z chirurgią bariatryczną, a najnowsze badanie wykazało, że balon Orbera w połączeniu z chirurgią bariatryczną jest bardziej skuteczny w terapii osób otyłych ($BMI > 50 \text{ kg/m}^2$) niż każda z tych metod samodzielnie ^[12]. Według producenta, balon Orbera może bezpiecznie pozostać wszczepiony maksymalnie do 6 miesięcy, ze względu na rosnące ryzyko perforacji i niedrożności jelita ^[8, 13]. Jednak, od trzech lat dostępny jest również balon, który może pozostać in situ przez 12 miesięcy- druga generacja "Orbera365", mająca niemal dokładnie takie same właściwości jak pierwotny model ^[14].



Rycina 1. Na rycinie przedstawiono balon wewnątrzżołądkowy Orbera ^[19]

3.1.2. ReShape Duo

ReShape Duo to kolejny rodzaj IGB. Składa się on z dwóch balonów połączonych ze sobą elastyczną rurką. Każdy balon wymaga około 450 ml roztworu soli fizjologicznej (zmieszanej z błękitem metylenowym). Ten unikalny kształt pozwala jednemu balonowi kontynuować pracę jako urządzenie zajmujące przestrzeń, nawet jeśli drugi balon ulegnie samoistnej deflacji ^[9]. Dostępne dane dotyczące skuteczności balonu ReShape Duo są obiecujące. Badanie REDUCE było pierwszym dużym, wieloośrodkowym, prospektywnym badaniem dotyczącym skuteczności i bezpieczeństwa stosowania podwójnego

balonu ReShape. W badaniu tym 326 uczestników z BMI pomiędzy 30-40 kg/m² zostało poddanych randomizacji do endoskopowego umieszczenia balonu ReShape Duo oraz diety i ćwiczeń fizycznych w porównaniu do endoskopii pozorowanej oraz samej diety i ćwiczeń fizycznych. Odnotowano dwukrotnie wyższy %EWL przy zastosowaniu balonu niż w przypadku samej modyfikacji stylu życia. Ponadto innowacyjna technika wiązała się z niskim profilem zdarzeń niepożądanych (takich jak deflacja balonu czy owrzodzenie żołądka) [15]. Najnowsze dane zostały opublikowane w 2018 roku przez John's Hopkins, gdzie przeanalizowano 202 dorosłych pacjentów, którzy przeszli zabieg wszczępienia ReShape Duo i określili %TBWL (procentowy ubytek całkowitej masy ciała, z ang. Total Body Weight Loss) i %EWL w okresie 12 miesięcy. Średnia %TBWL w 1, 3, 6, 9 i 12 miesiącu wynosiła odpowiednio 4,8%, 8,8%, 11,4%, 13,3% i 14,7%. Z dostępnych danych 60,4% pacjentów osiągnęło ponad 10% TBWL, a 55,4% osiągnęło ponad 25% EWL. Częste działania niepożądane obejmowały nudności, wymioty i bóle brzucha. Najpoważniejszym (rzadkim, jedna osoba) skutkiem niepożądanym była niedrożność jelita cienkiego. Drugorzędowe punkty końcowe, czyli parametry takie jak: ciśnienie tętnicze krwi, hemoglobina glikowana, glukoza na czczo i lipidogram okazały się statystycznie istotnie niższe w momencie usunięcia balonu niż w momencie wyjściowym [16].

Od grudnia 2018 roku firma Apollo Endosurgery produkująca balony Obera zakupiła firmę ReShape Medical i w przyszłości skupi się wyłącznie na własnym balonie Orbera. Wraz z tą transakcją balon ReShape zostanie stopniowo wycofany [17]. Należy w tym miejscu wspomnieć o aktualizacji ostrzeżenia FDA wydanym w 2020 roku. Informuje ono o potencjalnym zwiększeniu ryzyka ostrego zapalenia trzustki przy zastosowaniu balonów Obera i ReShape. Dlatego FDA, nakazuje ścisłe kontrolowanie pacjentów pod tym względem [18].

3.1.3. Obalon

Obalon jest pierwszym i jedynym połykanym, zatwierdzonym przez FDA systemem balonowym wykorzystywanym do utraty wagi. Obalon jest zapakowany w żelatynową kapsułkę. Pacjent połyka kapsułkę, która jest połączona z małym cewnikiem. W celu potwierdzenia lokalizacji wewnątrzżołądkowej stosuje się fluoroskopię. Kapsułka żelatynowa rozpuszcza się, umożliwiając wprowadzenie balonu do żołądka. Natomiast cewnik służy do napompowania balonu za pomocą kanistra wypełnionego gazem, następnie cewnik jest

odłączany i usuwany. Procedura jest stosunkowo łatwa i możliwa do wykonania przez jednego operatora. Obalon składa się z serii trzech pojedynczych balonów, co odpowiada całkowitej objętości 750 mL, mogą być one konsekwentnie połykane w odstępie jednego miesiąca, co pozwala na modyfikację zajętej przestrzeni [9]. Ostatnio FDA zatwierdziła również system nawigacji Obalon. Wykorzystuje on rezonans magnetyczny zamiast fluoroskopii do pokazania w czasie rzeczywistym wprowadzonego Obalonu w celu potwierdzenia prawidłowej lokalizacji balonu. Technologia ta, oprócz zminimalizowania ekspozycji pacjenta i personelu na promieniowanie oraz zmniejszenia kosztów radiografii, sprawia, że sam zabieg jest jeszcze bardziej korzystny [19]. Zaletą mechanizmu Obalon jest brak konieczności umieszczania IGB endoskopowo (z całym ryzykiem procedury i koniecznością zastosowania znieczulenia), jednak musi być on w ten sposób usunięty po okresie 6 miesięcy. Najnowsze dane wskazujące na skuteczność tego systemu zostały opublikowane w 2018 roku, gdzie autorzy przeprowadzili podwójnie zaślepienie, randomizowane badanie kontrolowane. Autorzy stwierdzili, że w porównaniu z samą zmianą stylu życia Obalon IGB spowodował dwukrotnie większą utratę masy ciała w porównaniu z kontrolą przy minimalnych działaniach niepożądanych [20].

3.1.4. Spatz3

System regulowanego balonu Spatz to endoskopowo umieszczany IGB wypełniony solą fizjologiczną o unikalnej konstrukcji umożliwiającej regulację objętości przez cały okres leczenia, a nie tylko początkowo w momencie jego napełniania (rycina 2.). W związku z tym zwiększenie lub zmniejszenie objętości balonu może skutkować lepszą tolerancją pacjenta, w związku z możliwością dostosowania wielkości balonu do jego preferencji [19]. Dodatkowo jest to pierwszy balon, który może bezpiecznie pozostać w żołądku przez 12 miesięcy, co ułatwia trwałą utratę masy ciała- daje pacjentowi więcej czasu na reedukację żywieniową i modyfikację stylu życia. Ma jednak poważną wadę, jaką jest brak całkowicie gładkiej powierzchni, ponieważ miejsce wprowadzenia zastawki wypełniającej tworzy swoisty "ogon" [21, 22]. Z drugiej strony, według producentów, ten "ogon" może uniemożliwić lub opóźnić przejście opróżnionego balonu przez dwunastnicę, wywołując niedrożność. W badaniu klinicznym regulowany balon Spatz3 został wszczepiony 187 pacjentom na okres do ośmiu miesięcy. Dziewięćdziesiąt dwa procent pacjentów, którzy otrzymali urządzenie, zaobserwowało co najmniej 5% redukcję całkowitej masy ciała, a średnia utrata masy ciała wśród badanych wyniosła 15,0%

masy ciała. Dla porównania, pacjenci, u których nie zastosowano leczenia Spatz3, stracili średnio jedynie 3,3% masy ciała. Wszyscy pacjenci (zarówno grupa badawcza, jak i kontrolna) w tym badaniu klinicznym otrzymali program doradztwa w zakresie stylu życia o umiarkowanej intensywności. Spatz3 aprobatę FDA otrzymał w 2021 roku [23].



Rycina 2. Na rycinie przedstawiono system wewnątrzżołądkowy Spatz3 [19]

3.1.5. Ellipse Balloon

Inny IGB, Ellipse Balloon, jest niezatwierdzonym przez FDA IGB, podobnym pod względem rozmiaru, kształtu i funkcji do najczęściej stosowanego i umieszczanego endoskopowo balonu Orbera [19]. Jest to jednak pierwsze urządzenie wewnątrzżołądkowe niewymagające znieczulenia oraz inwazyjnej procedury endoskopowej, zarówno do jego założenia, jak i późniejszego usunięcia [24, 25, 26]. Stanowi ono zatem innowacyjną opcję dla utraty wagi, minimalizując koszty i ryzyko powikłań związane z procedurą endoskopową, a tym samym oferuje opcję dla osób otyłych odczuwających dyskomfort związany z endoskopią i/lub ryzykiem znieczulenia [24, 27]. Jednak pomijając przedimplantacyjny nadzór endoskopowy żołądka, traci się możliwość rozpoznania zmian śluzówkowych (nadżerki lub owrzodzenia) lub nieprawidłowości anatomicznych (przepuklina rozworu przełykowego), które potencjalnie mogłyby prowadzić do powikłań w momencie pozostawiania balonu w żołądku [25]. Balon, wykonany jest z cienkiej folii polimerowej i pozbawiony sztywnych części. Zamknięty jest wewnątrz łatwej do połknięcia kapsułki wegańskiej, przymocowanej do cienkiego cewnika o długości 75 cm i średnicy 1,3 mm, poprzez samouszczelniającą się zastawkę. Po połknięciu właściwe położenie balonu

w żołądku jest potwierdzane przez wizualizację rentgenowską radioprzeczystego znacznika pierścieniowego balonu. Następnie balon jest napełniany 550 ml płynu, składającego się z wody destylowanej z konserwującym sorbinianem potasu, przez cewnik, który jest następnie usuwany przez proste odcignięcie [26, 28, 29]. Założenie urządzenia odbywa się w ciągu 20 min wizyty ambulatoryjnej. Balon pozostaje w żołądku przez około 4 miesiące, po czym zastawka otwiera się samoistnie, opróżniając balon i umożliwiając jego spontaniczne wydalenie przez przewód pokarmowy.

3.1.6. Balon Heliosfera

Z biegiem lat stało się oczywiste, że nadmierna masa balonu wypełnionego płynem jest przyczyną zwiększonej częstości występowania nudności, wymiotów i bólu w nadbrzuszu w dniach bezpośrednio po umieszczeniu balonu. Dlatego w celu redukcji tej uciążliwej wady, opracowano wypełniony powietrzem balon Heliosphera, który został wprowadzony do praktyki klinicznej w 2004 roku [24, 30]. Jest to pojedynczy kulisty balon o dużej objętości, wypełniony powietrzem, wykonany z poliuretanu, ważący mniej niż 30 g i zamknięty w silikonowej otoczce. Do pozycjonowania wymaga endoskopii. Wypełniany jest za pomocą prostego systemu inflacyjnego, pozwalającego na podanie 900-1000 ml powietrza, w czasie 12 min [31- 35]. Balon jest na ogół dobrze tolerowany w okresie 6 miesięcy po implantacji. Jego stosowanie budzi jednak szereg obaw dotyczących powikłań związanych z zabiegiem, wynikających z trudności technicznych wynikających z przejścia balonu przez górny zwieracz przełyku. Duże rozmiary i mała giętkość balonu stwarzają wysoki odsetek niepowodzeń w pozycjonowaniu i spontanicznej deflacji [24, 33, 36]. Podobne trudności zgłaszano również podczas endoskopowego usuwania balonu, co w kilku przypadkach prowadziło do konieczności jego chirurgicznego usunięcia [30]. Cała procedura trwa na ogół dłużej niż w przypadku innych balonów i powoduje większy dyskomfort. Głęboka sedacja jest warunkiem koniecznym dla prawidłowego przebiegu procedury- zarówno dla pacjenta, jak i endoskopisty [37]. Poważnym ostrzeżeniem dla kandydatów do zastosowania balonów wypełnionych gazem- Heliosfera- jest całkowite powstrzymanie się od nurkowania i podróżowania w niskociśnieniowych kabinach samolotów.

3.1.7. Inne techniki zajmujące przestrzeń żołądka w leczeniu otyłości

Wprowadzono jeszcze inne urządzenia zajmujące przestrzeń żołądka niebędące balonami. TransPyloric Shuttle składa się z dużej kulistej silikonowej bańki połączonej za pomocą elastycznego cewnika z mniejszą cylindryczną silikonową bańką. Ta unikalna konstrukcja pozwala urządzeniu przyjąć pozycję transpyloryczną, tworząc przerywane uszczelnienie, co skutkuje opóźnieniem opróżniania żołądka i wczesną sytością. Natomiast urządzenie Full Sense jest zmodyfikowanym, w pełni zakrytym stentem przełykowym. Po włożeniu urządzenia, dzięki wyjątkowej konstrukcji, element dysku żołądkowego wywiera nacisk na konkretną część żołądka, powodując ciągłe uczucie sytości [9].

3.2. Endoskopowa rękawowa gastroplastyka (ESG)

Zabieg ten ma na celu zmniejszenie objętości żołądka analogicznie do rękawowej resekcji żołądka. Do przeprowadzenia tej procedury wykorzystano system szycia endoskopowego. Polega on na założeniu ciągłego szwu wewnętrznego, który po zaciągnięciu i związaniu zwęża żołądek. W ten sposób następuje ograniczenie objętości żołądka o około 70%, co prowadzi do wczesnego uczucia sytości i utraty wagi. Dodatkowo wykazano, że metoda ta zmienia wrażliwość na insulinę, opóźnia opróżnianie żołądka oraz wpływa na hormony regulujące apetyt [38]. Najnowsze wyniki badań dotyczące skuteczności i ogólnych skutków ESG opublikowano w 2022 roku. Przeprowadzono randomizowane badanie kliniczne w dziewięciu ośrodkach w USA. Badano 209 osób w wieku 21–65 lat z otyłością klasy 1 lub klasy 2. Uczestników przydzielono losowo do ESG z modyfikacjami stylu życia (grupa ESG) lub samych modyfikacji stylu życia (grupa kontrolna), z potencjalnym przejściem do ESG w 52 tygodniu.

Uczestnicy w pierwotnej grupie ESG byli obserwowani przez 104 tygodnie. Pierwszorzędowym punktem końcowym w 52 tygodniu był procentowy ubytek nadmiernej masy ciała (EWL). Natomiast drugorzędowe punkty końcowe obejmowały zmianę w nasileniu metabolicznych chorób współistniejących otyłości pomiędzy grupami. W 52 tygodniu, pierwszorzędowy punkt końcowy- średni %EWL wynosił 49,2% dla grupy ESG i 3,2% dla grupy kontrolnej. Średni procent całkowitej utraty masy ciała (TBWL) wyniósł 13,6% dla grupy ESG i 0-8% dla grupy kontrolnej. 77% uczestników grupy ESG osiągnęło 25% lub więcej EWL w 52 tygodniu w porównaniu z 12% osób w grupie kontrolnej. W 52 tygodniu 80% uczestników grupy

ESG wykazało poprawę w zakresie jednej lub więcej metabolicznych chorób współistniejących, podczas gdy 12% pogorszyło swoje parametry, w porównaniu z grupą kontrolną. W grupie niepoddanej interwencji endoskopowej 45% uczestników miało podobną poprawę, podczas gdy 50% pogorszyło się. W 104 tygodniu 68% uczestników w grupie ESG utrzymało 25% lub więcej EWL. Poważne zdarzenia niepożądane związane z ESG wystąpiły u trzech (2%) ze 131 uczestników- bez potrzeby intensywnej terapii, ingerencji operacyjnej lub zgonu. Z powyższych wyników wynika, iż ESG jest bezpieczną interwencją endoskopową, która jest w stanie doprowadzić do znacznej utraty masy ciała, utrzymanej w 104 tygodniu, z istotną poprawą metabolicznych chorób współistniejących ^[39]. Obecne dowody sugerują, że ESG powoduje większą utratę masy ciała w porównaniu z balonem żołądkowym, ale nie tak dużą jak w przypadku chirurgii bariatrycznej (choć trwają wysokiej jakości badania typu head to head, badające słuszność tej tezy) ^[9].

3.2.1. Metoda POSE

Inna, podobna do ESG metoda leczenia, Primary Obesity Surgery Endoluminal (POSE), wykorzystuje przezustną platformę operacyjną bez nacięć do umieszczenia transmuralnych kotwiczeń tkankowych, które zmniejszają akomodację dna żołądka. Dodatkowe zakotwiczenia są umieszczane w dystalnym odcinku żołądka w celu opóźnienia opróżniania żołądka. W kluczowym wielośrodowym, randomizowanym, zaślepionym badaniu klinicznym przeprowadzonym w Stanach Zjednoczonych, %TBWL po 12 miesiącach w grupie POSE wynosił $4,94\% \pm 7\%$ w porównaniu z $1,38\% \pm 5,6\%$ w grupie kontrolnej. Odsetek poważnych działań niepożądanych wyniósł 4,7%. Trwają dalsze badania tej metody ^[40].

4.3. Terapie aspiracyjne

AspireAssist jest urządzeniem zatwierdzonym przez FDA do leczenia pacjentów z BMI wynoszącym 35-55 kg/m². Jest to rurka dużego kalibru, którą wprowadza się przezskórnie przez żołądek ^[41]. Po dwóch tygodniach od założenia skraca się zewnętrzną część rurki i zakłada na skórę port z zastawką. Do portu skórniego podłączone jest urządzenie Aspire Assist, które zapewnia aspirację. Specjalny zbiornik wodny wprowadza wodę do żołądka w celu ułatwienia aspiracji. Aspiracji dokonuje się około 20-30 minut po każdym posiłku, a trwa ona około 5-10 minut. Dzięki temu udaje się skutecznie usunąć

do jednej trzeciej spożytego posiłku. Badanie PATHWAY było największym wieloośrodkowym randomizowanym badaniem kontrolowanym, w którym wzięło udział 207 pacjentów. 137 pacjentów poddano terapii AspireAssist, a 70 pacjentów otrzymało jedynie porady dotyczące stylu życia. Do ostatecznej analizy przeszło 111 pacjentów (26 zrezygnowało z badania). W 52 tyg. uczestnicy z grupy AspireAssist stracili średnio (\pm SD) $31,5 \pm 26,7\%$ nadmiaru masy ciała ($12,1 \pm 9,6\%$ całkowitej masy ciała), natomiast uczestnicy z grupy kontrolnej stracili średnio $9,8 \pm 15,5\%$ nadmiaru masy ciała ($3,5 \pm 6,0\%$ całkowitej masy ciała). Łącznie 58,6% uczestników w grupie AspireAssist i 15,3% w grupie kontrolnej straciło co najmniej 25% nadmiernej masy ciała. Każdy z tych wyników osiągnął istotność statystyczną. Grupa AspireAssist wykazała dodatkowo istotny spadek poziomu hemoglobiny glikowanej^[42]. Zalety terapii aspiracyjnej obejmują prostą odwracalność wykonanej procedury oraz jej duże bezpieczeństwo, brak zmian w anatomii narządów wewnętrznych oraz możliwość długotrwałego stosowania.

4.4. Endoskopowe terapie bariatryczne na jelicie cienkim- DJBS (Duodenal- Jejunal Bypass Sleeve)

Złotym standardem chirurgii bariatrycznej pozostaje zespolenie omijające żołądek (RYGB). Umożliwia ona zmniejszenie nadmiernej masy ciała o około 70% w ciągu roku oraz ustąpienie cukrzycy u 80-90% chorych, u większości pacjentów bezpośrednio po zabiegu. Dotychczas opisano kilka rodzajów wszczepianych endoskopowo rękawów, mających uruchamiać mechanizm hormonalny analogiczny do odpowiedzialnego za skuteczność zespolenia omijającego żołądek.

Mechanizm ten polega na zwiększeniu wydzielania hormonów- glukagonopodobnego peptydu typu 1 (GLP1) i peptydu YY (PYY)- w następstwie przedostawania się bezpośrednio do jelita czczego pokarmu “nieprzygotowanego” wcześniej przez żołądek^[43].

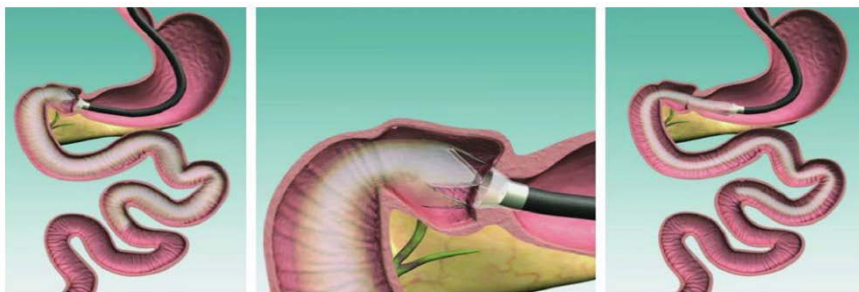
4.4.1. EndoBarrier

EndoBarrier to cienki, elastyczny rurkowy implantat, który jest wprowadzany do jelita cienkiego za pomocą endoskopu. Wykonany jest z teflonu i ma postać rękawa o długości 60 cm. Jego celem jest wytworzenie warunków zbliżonych do panujących po wykonaniu ominięcia dwunastniczo-czczego. Zabieg wykonywany jest całkowicie endoskopowo. Za pomocą przewodnicy

rękaw umieszczany jest we właściwym odcinku przewodu pokarmowego, uwalniany od strony dalszej i mocowany w opuszcze dwunastnicy za pomocą nitinolowego stelaża-kotwicy (rycina 3.). Rękaw został zaprojektowany w celu wywołania zaburzeń wchłaniania poprzez umożliwienie przejścia pokarmu z żołądka do jelita cienkiego przy jednoczesnym ominięciu pierwszych 65 cm jelita cienkiego ^[43]. Ze względu na barierę fizyczną, utworzoną przez rękaw, kontakt pokarmu z enzymami trzustkowymi i wydzielinami żółciowymi w dwunastnicy jest wyeliminowany. Powoduje to złe wchłanianie składników odżywczych i w rezultacie utratę wagi. Implantat pokryty jest warstwą polimeru, która dodatkowo zapobiega wchłanianiu tłuszczów i cukrów z pożywienia. Metoda ta jest wyjątkowo interesująca, ponieważ ma naśladować RYGB bez związanej z nią zachorowalności (1 rok 14,9%) i śmiertelności po 30 dniach (0,5%). Rękaw jest usuwany endoskopowo w ciągu 12 miesięcy ^[44]. Choć technologia ta nie została jeszcze zatwierdzona przez FDA, przeprowadzono wiele badań klinicznych, które wykazały obiecujące wyniki dla tego urządzenia. W dużej metaanalizie autorstwa Force i wsp., opublikowanej w 2015 roku, EndoBarrier zapewnił 35,3% ubytek nadmiernej masy ciała ^[45]. Ciekawym odkryciem związanym z tą innowacją było to, że poziom hemoglobiny glikowanej u pacjentów uległ wyraźnemu spadkowi (z $8,4\% \pm 0,2$ do 7%) przy zastosowaniu tego urządzenia, już w zaledwie 24. tygodniu leczenia ^[46]. Prawdopodobnie, wynika to z efektu działania zwiększonej syntezy glukagonu po wyłączeniu proksymalnego odcinka jelita cienkiego, jak również zwiększonego wydzielania inkretyn, takich jak GLP-1, w odpowiedzi na dostarczanie składników odżywczych do dystalnego jelita cienkiego ^[47]. Wieloośrodkowe otwarte badanie randomizowane wykazało iż, czas implantacji rękawa jest krótki i wynosi 35 minut, co świadczy o dobrym technicznym dopracowaniu metody. Natomiast usunięcie go po zakończeniu badania zajmowało średnio zaledwie 43 minuty.

Jednakże, kluczowe wieloośrodkowe, podwójnie zaślepienie badanie kontrolne z zastosowaniem powyższej metody w Stanach Zjednoczonych zostało przedwcześnie zakończone z powodu 3,5% częstości występowania ropni wątroby. Mimo to, osoby, które otrzymały DJBS, uzyskały większą utratę masy ciała w porównaniu z grupą pozorowaną w 12. miesiącu (%TBWL, $7,7\% \pm 9,6\%$ vs $2,1\% \pm 5,4\%$) i doszło u nich do znaczącej poprawy poziomu HgA1c ($-1,1\% \pm 1,5\%$ vs $-0,3\% \pm 1,6\%$). Działania niepożądane wystąpiły u 10,9% pacjentów wymagających wczesnego wycofania urządzenia. Niestety, długoterminowe badanie wykazało, że redukcja masy ciała w początkowym leczeniu DJBS wydaje się zmniejszać po 4 latach obserwacji ^[48]. Ze względu

na powyższe wyniki, omawiana technika mimo obiecujących efektów leczniczych straciła na wartości. Utorowało to jednak drogę dla DJBS drugiej generacji z udoskonalonymi systemami zakotwiczenia i ściągania, które są obecnie analizowane w badaniach klinicznych.



Rycina 3. Na rycinie przedstawiono implantację urządzenia EndoBarrier ^[49]

4.4.2. ValenTx

Rękaw do ominięcia żołądkowo- dwunastniczego (ValenTx) jest technologią podobną do EndoBarrier, jest jednak znacznie dłuższy (120cm). Pod kontrolą laparoskopową rękaw jest przyszywany metodą endoskopową do górnego brzegu wpustu żołądka. Endoluminalny rękaw omijający ValenTx naśladuje trwałe zmiany anatomiczne dokonane przez procedurę RYGB, ale czyni to za pomocą regulowanego, wyjmowanego i wymiennego urządzenia. Technologia ta jest wciąż w fazie wczesnych badań klinicznych. Opublikowano wyniki jednego prospektywnego badania oceniającego skuteczność tej metody, przeprowadzonego bez grupy kontrolnej. Wśród 22 chorych w ciągu 8 tygodni utrata nadmiernej masy ciała sięgnęła aż 40% i utrzymywała się po 12 tygodniach obserwacji. Ponadto u 7 chorych z cukrzycą stwierdzono normalizację glikemii oraz obniżenie stężenia hemoglobiny glikowanej przy całkowitym odstawieniu stosowanych uprzednio leków. Pięciu chorych wymagało wczesnego usunięcia rękawa z powodu powikłań ^[9].

4.4.3. Inne endoskopowe metody bariatryczne przeprowadzane na jelicie cienkim

Opracowana została również procedura resurfacingu czyli „odnowienia” błony śluzowej dwunastnicy. W tym zabiegu za pomocą specjalnego cewnika dostarczana jest energia cieplna zapewniająca ablację termiczną

powierzchowej błony śluzowej dwunastnicy. Powoduje to remodeling błony śluzowej, a następnie zresetowanie ścieżki sygnalizacyjnej komórek neuroendokrynych dwunastnicy, co przekłada się na lepszą kontrolę hiperglikemii i cukrzycy. Metoda SAMSEN polega na wykorzystaniu samorozkładających się magnesów, które zostają umieszczone w żołądku pacjenta za pomocą endoskopu. Specjalne magnesy umożliwiają tworzenie komunikacji między proksymalną częścią jelita czczego, a jelitem krętym. Metoda ta umożliwia ominięcie przez składniki odżywcze powierzchni chłonnej większej części jelita cienkiego, prowadząc do upośledzenia wchłaniania składników odżywczych, a tym samym utraty masy ciała ^[9].

5. Podsumowanie i wnioski

Badania wykazały, że modyfikacje stylu życia i farmakoterapia są w stanie osiągnąć jedynie umiarkowane efekty w zakresie utraty wagi. Natomiast większość osób otyłych dąży do utraty masy ciała o 15% lub więcej, co zwykle możliwe jest do osiągnięcia tylko dzięki metodom chirurgii bariatrycznej. Operacje bariatryczne, mimo że najbardziej skuteczne, wiążą się z najwyższym odsetkiem poważnych powikłań krótko- i długoterminowych. Dlatego nadal istnieje potrzeba opracowania mniej inwazyjnych metod leczenia o podobnej skuteczności klinicznej jak procedury klasycznej chirurgii bariatrycznej.

Endoskopowe metody leczenia bariatrycznego, choć stosunkowo nowe, wykazały skuteczność w leczeniu otyłości. Wysoce prawdopodobnym jest, iż w najbliższej przyszłości, staną się bardziej popularne i powszechnie stosowane, również w Polsce. Prawdopodobieństwo to, wynika z faktu, iż są to metody stosunkowo małoinwazyjne, o ograniczonym ryzyku powikłań, a jednocześnie prezentują wysoką skuteczność leczenia otyłości. Długoterminowa efektywność tych metod nie jest obecnie dobrze znana, ale powinna być dostępna w najbliższej przyszłości. Klasyczna chirurgia bariatryczna pozostaje w grupie tych najskuteczniejszych i najbardziej ekonomicznych metod leczenia. Dodatkowe badania muszą obejmować również aspekty wpływu metod endoskopowych leczenia otyłości na przebieg chorób współistniejących z nadmierną masą ciała (choroby sercowo- naczyniowe, cukrzyca, hiperlipidemia). Przyszłość tej rozwijającej się dziedziny będzie, w dużym stopniu, zależała od wyszkolenia przyszłych gastroenterologów w zakresie technicznych i medycznych aspektów tej dziedziny. W programach studiów gastroenterologicznych, jak dotąd, nie istnieje sformalizowany tryb szkolenia w zakresie endoskopii bariatrycznej. Lekarze podstawowej opieki zdrowotnej, lekarze medycyny

bariatrycznej i chirurdzy bariatryczni powinni rozważyć możliwość zastosowania endoskopii bariatrycznej podczas oceny pacjentów. Biorąc pod uwagę obiecujące wyniki opisywanych metod, autorzy niniejszej pracy, uważają, że przyszłość medycyny bariatrycznej będzie obejmować interwencje endoskopowe jako podstawowe narzędzie w jej armamentarium.

Referencje

- [1] World Health Organisation. Obesity and Overweight. World Health Organisation. Published June 9, 2021. <https://www.who.int/news-room/fact-sheets/detail/obesity-and-overweight>.
- [2] Nadwaga i otyłość u dorosłych. www.mp.pl. Accessed February 22, 2023. <https://www.mp.pl/nadwaga-i-otylosc/wytyczne/246952>.
- [3] Operacje bariatryczne: są nowe wytyczne dot. kwalifikacji do zabiegów. pulsmedycyny.pl. Accessed February 22, 2023. <https://pulsmedycyny.pl/operacje-bariatryczne-sa-nowe-wytyczne-dot-kwalifikacji-do-zabiegow-1167427>.
- [4] Estimate of Bariatric Surgery Numbers, 2011-2017 | American Society for Metabolic and Bariatric Surgery. American Society for Metabolic and Bariatric Surgery. Published June 26, 2018. <https://asmbs.org/resources/estimate-of-bariatric-surgery-numbers>.
- [5] Angrisani L, Santonicola A, Iovino P, Ramos A, Shikora S, Kow L. Bariatric Surgery Survey 2018: Similarities and Disparities Among the 5 IFSO Chapters. *Obesity Surgery*. Published online January 12, 2021. doi:<https://doi.org/10.1007/s11695-020-05207-7>.
- [6] Courcoulas A, Coley RY, Clark JM, et al. Interventions and Operations 5 Years After Bariatric Surgery in a Cohort From the US National Patient-Centered Clinical Research Network Bariatric Study. *JAMA Surgery*. 2020;155(3):194. doi:<https://doi.org/10.1001/jamasurg.2019.5470>.
- [7] Mathus-Vliegen EMH, de Groot GH. Fasting and Meal-Induced CCK and PP Secretion Following Intra-gastric Balloon Treatment for Obesity. *Obesity Surgery*. 2012;23(5):622-633. doi:<https://doi.org/10.1007/s11695-012-0834-6>.

- [8] Laing P, Pham T, Taylor LJ, Fang J. Filling the Void: A Review of Intra-gastric Balloons for Obesity. *Digestive Diseases and Sciences*. 2017;62(6):1399-1408. doi:<https://doi.org/10.1007/s10620-017-4566-2>.
- [9] Glass J, Chaudhry A, Zeeshan MS, Ramzan Z. New Era: Endoscopic treatment options in obesity—a paradigm shift. *World Journal of Gastroenterology*. 2019;25(32):4567-4579. doi:<https://doi.org/10.3748/wjg.v25.i32.4567>.
- [10] Abu Dayyeh BK, Edmundowicz SA, Jonnalagadda S, et al. Endoscopic bariatric therapies. *Gastrointestinal Endoscopy*. 2015;81(5):1073-1086. doi:<https://doi.org/10.1016/j.gie.2015.02.023>.
- [11] Genco A, Maselli R, Frangella F, et al. Intra-gastric balloon for obesity treatment: results of a multicentric evaluation for balloons left in place for more than 6 months. *Surgical Endoscopy*. 2015;29(8):2339-2343. doi:<https://doi.org/10.1007/s00464-014-3957-0>.
- [12] Ashrafian H, Monnich M, Braby TS, Smellie J, Bonanomi G, Efthimiou E. Intra-gastric balloon outcomes in super-obesity: a 16-year city center hospital series. *Surgery for Obesity and Related Diseases*. 2018;14(11):1691-1699. doi:<https://doi.org/10.1016/j.soard.2018.07.010>.
- [13] Kotzampassi K, Grosomanidis V, Papakostas P, Penna S, Eleftheriadis E. 500 intra-gastric balloons: what happens 5 years thereafter? *Obesity Surgery*. 2012;22(6):896-903. doi:<https://doi.org/10.1007/s11695-012-0607-2>.
- [14] Ways to Lose Weight Without Surgery | Learn About Gastric Balloon. Orbera.com. Published 2022. Accessed February 22, 2023. <https://www.orbera.com/uk-ireland/about-orbera>.
- [15] Ponce J, Woodman G, Swain J, et al. The REDUCE pivotal trial: a prospective, randomized controlled pivotal trial of a dual intra-gastric balloon for the treatment of obesity. *Surgery for Obesity and Related Diseases*. 2015;11(4):874-881. doi:<https://doi.org/10.1016/j.soard.2014.12.006>.
- [16] Agnihotri A, Xie A, Bartalos C, et al. Real-World Safety and Efficacy of Fluid-Filled Dual Intra-gastric Balloon for Weight Loss. *Clinical Gastroenterology and Hepatology: The Official Clinical Practice Journal*

- of the American Gastroenterological Association*. 2018;16(7):1081-1088.e1. doi:<https://doi.org/10.1016/j.cgh.2018.02.026>.
- [17] Weight M. Orbera® Managed Weight Loss System. Orbera.com. Published 2018. Accessed February 22, 2023. <https://www.orbera.com/reshape/>.
- [18] Health C for D and R. UPDATE: Potential Risks with Liquid-filled Intra-gastric Balloons - Letter to Health Care Providers. *FDA*. Published online August 22, 2022. Accessed February 22, 2023. <https://www.fda.gov/medical-devices/letters-health-care-providers/update-potential-risks-liquid-filled-intra-gastric-balloons-letter-health-care-providers>.
- [19] Stavrou G, Shrewsbury A, Kotzampassi K. Six intra-gastric balloons: Which to choose? *World Journal of Gastrointestinal Endoscopy*. 2021;13(8):238-259. doi:<https://doi.org/10.4253/wjge.v13.i8.238>.
- [20] Sullivan S, Swain J, Woodman G, et al. Randomized sham-controlled trial of the 6-month swallowable gas-filled intra-gastric balloon system for weight loss. *Surgery for Obesity and Related Diseases*. 2018;14(12):1876-1889. doi:<https://doi.org/10.1016/j.soard.2018.09.486>.
- [21] Genco A, Dellepiane D, Baglio G, et al. Adjustable intra-gastric balloon vs non-adjustable intra-gastric balloon: case-control study on complications, tolerance, and efficacy. *Obesity Surgery*. 2013;23(7):953-958. doi:<https://doi.org/10.1007/s11695-013-0891-5>.
- [22] Machytka E, Klvana P, Kornbluth A, et al. Adjustable intra-gastric balloons: a 12-month pilot trial in endoscopic weight loss management. *Obesity Surgery*. 2011;21(10):1499-1507. doi:<https://doi.org/10.1007/s11695-011-0424-z>.
- [23] Health C for D and R. Spatz3 Adjustable Balloon System - P190012. *FDA*. Published online May 12, 2022. <https://www.fda.gov/medical-devices/recently-approved-devices/spatz3-adjustable-balloon-system-p190012>.
- [24] Choi SJ, Choi HS. Various Intra-gastric Balloons Under Clinical Investigation. *Clinical Endoscopy*. 2018;51(5):407-415. doi:<https://doi.org/10.5946/ce.2018.140>.

- [25] Jamal MH, Almutairi R, Elabd R, AlSabah SK, Alqattan H, Al-taweel T. The Safety and Efficacy of Procedureless Gastric Balloon: a Study Examining the Effect of Eclipse Intra-gastric Balloon Safety, Short and Medium Term Effects on Weight Loss with 1-Year Follow-Up Post-removal. *Obesity Surgery*. 2019;29(4):1236-1241. doi:<https://doi.org/10.1007/s11695-018-03671-w>.
- [26] Ienca R, Al Jarallah M, Caballero A, et al. The Procedureless Eclipse Gastric Balloon Program: Multicenter Experience in 1770 Consecutive Patients. *Obesity Surgery*. 2020;30(9):3354-3362. doi:<https://doi.org/10.1007/s11695-020-04539-8>.
- [27] Usuy E, Brooks J. Response Rates with the Spatz3 Adjustable Balloon. *Obesity Surgery*. 2017;28(5):1271-1276. doi:<https://doi.org/10.1007/s11695-017-2994-x>.
- [28] Genco A, Ernesti I, Ienca R, et al. Safety and Efficacy of a New Swallowable Intra-gastric Balloon Not Needing Endoscopy: Early Italian Experience. *Obesity Surgery*. 2018;28(2):405-409. doi:<https://doi.org/10.1007/s11695-017-2877-1>.
- [29] Machytka E, Chuttani R, Bojkova M, et al. Elipse™, a Procedureless Gastric Balloon for Weight Loss: a Proof-of-Concept Pilot Study. *Obesity Surgery*. 2015;26(3):512-516. doi:<https://doi.org/10.1007/s11695-015-1783-7>.
- [30] Espinet-Coll E, Nebreda-Durán J, Gómez-Valero JA, et al. Current endoscopic techniques in the treatment of obesity. *Revista Española De Enfermedades Digestivas*. 2012;104(2):72-87. doi:<https://doi.org/10.4321/s1130-01082012000200006>.
- [31] Giardiello C, Borrelli A, Silvestri E, Antognozzi V, Iodice G, Lorenzo M. Air-filled vs water-filled intra-gastric balloon: a prospective randomized study. *Obesity Surgery*. 2012;22(12):1916-1919. doi:<https://doi.org/10.1007/s11695-012-0786-x>.
- [32] Trande P, Mussetto A, Mirante VG, et al. Efficacy, tolerance and safety of new intra-gastric air-filled balloon (Heliosphere BAG) for obesity: the experience of 17 cases. *Obesity Surgery*. 2010;20(9):1227-1230. doi:<https://doi.org/10.1007/s11695-008-9786-2>.
- [33] Forestieri P, De Palma GD, Formato A, et al. Heliosphere Bag in the treatment of severe obesity: preliminary

- experience. *Obesity Surgery*. 2006;16(5):635-637. doi:<https://doi.org/10.1381/096089206776945156>.
- [34] Mion F, Gincul R, Roman S, et al. Tolerance and efficacy of an air-filled balloon in non-morbidly obese patients: results of a prospective multicenter study. *Obesity Surgery*. 2007;17(6):764-769. doi:<https://doi.org/10.1007/s11695-007-9141-z>.
- [35] Kumar N. Endoscopic therapy for weight loss: Gastroplasty, duodenal sleeves, intragastric balloons, and aspiration. *World Journal of Gastrointestinal Endoscopy*. 2015;7(9):847. doi:<https://doi.org/10.4253/wjge.v7.i9.847>.
- [36] Tsesmeli N, Coumaros D. Review of endoscopic devices for weight reduction: old and new balloons and implantable prostheses. *Endoscopy*. 2009;41(12):1082-1089. doi:<https://doi.org/10.1055/s-0029-1215269>.
- [37] Lecumberri E, Krekshi W, Matía P, et al. Effectiveness and safety of air-filled balloon Heliosphere BAG® in 82 consecutive obese patients. *Obesity Surgery*. 2011;21(10):1508-1512. doi:<https://doi.org/10.1007/s11695-010-0314-9>.
- [38] Abu Dayyeh BK, Acosta A, Camilleri M, et al. Endoscopic Sleeve Gastroplasty Alters Gastric Physiology and Induces Loss of Body Weight in Obese Individuals. *Clinical Gastroenterology and Hepatology*. 2017;15(1):37-43.e1. doi:<https://doi.org/10.1016/j.cgh.2015.12.030>.
- [39] Abu Dayyeh BK, Bazerbachi F, Vargas EJ, et al. Endoscopic sleeve gastroplasty for treatment of class 1 and 2 obesity (MERIT): a prospective, multicentre, randomised trial. *Lancet (London, England)*. 2022;400(10350):441-451. doi:[https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(22\)01280-6](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(22)01280-6).
- [40] Sullivan S, Swain JM, Woodman G, et al. Randomized sham-controlled trial evaluating efficacy and safety of endoscopic gastric plication for primary obesity: The ESSENTIAL trial. *Obesity (Silver Spring, Md)*. 2017;25(2):294-301. doi:<https://doi.org/10.1002/oby.21702>.
- [41] Kumar N, Sullivan S, Thompson C. The role of endoscopic therapy in obesity management: intragastric balloons and aspiration

- therapy. *Diabetes, Metabolic Syndrome and Obesity: Targets and Therapy*. 2017;Volume 10:311-316. doi:<https://doi.org/10.2147/dmso.s95118>.
- [42] Thompson CC, Abu Dayyeh BK, Kushner R, et al. Percutaneous Gastrostomy Device for the Treatment of Class II and Class III Obesity: Results of a Randomized Controlled Trial. *The American Journal of Gastroenterology*. 2017;112(3):447-457. doi:<https://doi.org/10.1038/ajg.2016.500>.
- [43] Chirurgia po Dyplomie - Nowe metody endoskopowego leczenia otyłości olbrzymiej. podyplomie.pl. Accessed February 23, 2023. <https://podyplomie.pl/chirurgia/15762>.
- [44] Glass J, Chaudhry A, Zeeshan MS, Ramzan Z. New Era: Endoscopic treatment options in obesity—a paradigm shift. *World Journal of Gastroenterology*. 2019;25(32):4567-4579. doi:<https://doi.org/10.3748/wjg.v25.i32.4567>.
- [45] Abu Dayyeh BK, Kumar N, Edmundowicz SA, et al. ASGE Bariatric Endoscopy Task Force systematic review and meta-analysis assessing the ASGE PIVI thresholds for adopting endoscopic bariatric therapies. *Gastrointestinal Endoscopy*. 2015;82(3):425-438.e5. doi:<https://doi.org/10.1016/j.gie.2015.03.1964>.
- [46] de Jonge C, Rensen SS, Verdam FJ, et al. Endoscopic Duodenal–Jejunal Bypass Liner Rapidly Improves Type 2 Diabetes. *Obesity Surgery*. 2013;23(9):1354-1360. doi:<https://doi.org/10.1007/s11695-013-0921-3>.
- [47] Knop FK. Resolution of type 2 diabetes following gastric bypass surgery: involvement of gut-derived glucagon and glucagonotropic signalling? *Diabetologia*. 2009;52(11):2270-2276. doi:<https://doi.org/10.1007/s00125-009-1511-8>.
- [48] van Rijn S, Roebroek YGM, de Jonge C, Greve JWM, Bouvy ND. Effect of the EndoBarrier Device: a 4-Year Follow-up of a Multicenter Randomized Clinical Trial. *Obesity Surgery*. 2019;29(4):1117-1121. doi:<https://doi.org/10.1007/s11695-018-03659-6>.
- [49] Ruban A, Ashrafian H, Teare JP. The EndoBarrier: Duodenal–Jejunal Bypass Liner for Diabetes and Weight Loss. *Gastroenterology Research and Practice*. 2018;2018:1-9. doi:<https://doi.org/10.1155/2018/7823182>.

CHIRURGICZNA KOREKTA PŁCI - PRZEGLĄD TRENDÓW I WYBRANYCH TECHNIK

Zofia Graca, Martyna Żurek, Jakub Kołodziej

Studenckie Koło Naukowe im. Prof. Zbigniewa Religi przy Katedrze Biofizyki w Zabrze,
Wydział Nauk Medycznych w Zabrze, Śląski Uniwersytet Medyczny w Katowicach

Abstrakt: Na przestrzeni ostatnich lat znacznie wzrosła widoczność osób transpłciowych w przestrzeni publicznej. Coraz więcej osób borykających się z dysforią płciową decyduje się na czasochłonny proces tranzycji wymagający wsparcia ze strony różnych specjalistów. Niniejszy artykuł traktuje o nowoczesnych procedurach chirurgicznych mających na celu zmianę wyglądu pacjenta w kierunku płci, z którą się utożsamia. Wiele spośród opisywanych technik jest bardzo skomplikowanych i ryzykownych, natomiast specjaliści stale dążą do ich udoskonalania i wzrostu poziomu satysfakcji pacjentów. Przeprowadzane operacje można podzielić na te, które dążą do feminizacji wyglądu oraz te, których celem jest maskulinizacja. Obejmują one przede wszystkim zabiegi w obrębie klatki piersiowej, twarzy oraz genitaliów. Te ostatnie stanowią największe wyzwanie dla chirurgów i są stale modyfikowane. Warunkiem niezbędnym do przystąpienia do opisywanych zabiegów jest przejście terapii hormonalnej. Istotne jest bardzo indywidualne podejście do pacjenta i zrozumienie jego potrzeb. Dla wielu osób transpłciowych poddanie się inwazyjnym procedurom jest jedyną drogą do pełnej ekspresji płciowej.

Słowa kluczowe: dysforia płciowa, chirurgiczna korekta płci, transpłciowość, falloplastyka, waginoplastyka

Abstract: The visibility of transgender people in public space has increased significantly in recent years. More and more people struggling with gender dysphoria decide on a time-consuming transition process that requires support from various specialists. This article deals with modern surgical procedures aimed at changing the patient's appearance towards the gender with which he identifies. Many of the described techniques are very complicated and risky, while specialists constantly strive to improve them and increase patient satisfaction. The operations carried out can be divided into those that aim to feminize the appearance and those that aim at masculinization. These include primarily treatments in the area of the chest, face and genitals. The latter are the greatest challenge for surgeons and are constantly being modified. A prerequisite for accession to the described treatments is the passage of hormonal therapy.

A very individual approach to the patient and understanding his needs are important. For many transgender people, undergoing invasive procedures is the only way to full gender expression.

Keywords: gender dysphoria, surgical gender reassignment, transgender, phalloplasty, vaginoplasty

1. Wstęp

Szacuje się, że dysforia płciowa dotyczy około 1,4% światowej populacji. Opisuje ona wewnętrzny konflikt spowodowany rozbieżnością między prawdziwą tożsamością płciową danej osoby a płcią przypisaną jej przy urodzeniu ^[1, 2]. Warto zaznaczyć, że nie wszystkie osoby transpłciowe doświadczają dysforii płciowej. Cierpiący z tego powodu mogą dokonać tranzycji płciowej za pomocą różnych metod medycznych i chirurgicznych. Na przestrzeni ostatnich lat dokonano wielu innowacji w tej materii. Proces korekty płci obejmuje aktualnie połączenie psychoterapii, terapii hormonalnej oraz operacje narządów płciowych i nie tylko ^[2-4]. Niniejszy artykuł koncentruje się na aktualnych technikach i trendach w chirurgii plastycznej i rekonstrukcyjnej dotyczącej tranzycji płciowej. Zabiegi wykonywane w dzisiejszych czasach dotyczą zarówno osób klasyfikujących się *FTM (female-to-male)* jak i *MTF (male-to-female)*, gdzie pierwsza wymieniona płeć to płeć przypisana przy urodzeniu ^[5]. W opiece nad transpłciowymi pacjentami niezbędne jest multidyscyplinarne podejście obejmujące wsparcie wielu różnych specjalistów takich jak: chirurg plastyczny, urolog i ginekolog ^[6]. Nowoczesna chirurgia obejmuje szereg technik wykorzystywanych w celu feminizacji lub maskulinizacji wyglądu zewnętrznego. U pacjentek MTF zabiegi mogą dotyczyć twarzy, w skład których wchodzi m. in. korekta linii włosów, konturowanie czoła, uniesienie brwi, plastykę nosa, czy implanty policzkowe ^[7]. Kolejną ważną operacją stanowi powiększenie piersi za pomocą implantów ^[8]. Najbardziej skomplikowane zabiegi polegają na wycięciu prącia i jąder oraz utworzeniu warg sromowych wraz z nową pochwą. Aktualnie, najczęściej stosowaną techniką jest waginoplastyka z odwróceniem prącia ^[9]. W przypadku pacjentów *FTM* również wykonuje się szereg zabiegów w obrębie głowy i szyi mających na celu maskulinizację twarzy ^[10]. W przeciwieństwie do transpłciowych kobiet, u pacjentów *FTM* kluczową operacją wykonywaną w obrębie klatki piersiowej jest mastektomia ^[11]. W dzisiejszych czasach istnieją techniki mające na celu operacyjne utworzenie męskich genitaliów, natomiast są one na dziś bardzo skomplikowane i cechują się dużym ryzykiem licznych efektów niepożądanych. Rozwój i udoskonalanie falloplastyki może stanowić perspektywę i nadzieję na podniesienie jakości życia transpłciowych mężczyzn ^[12, 13].

2. Chirurgiczna feminizacja twarzy

FFS (facial feminization surgery) to termin odnoszący się do wszelkich zabiegów chirurgicznych mających na celu zmianę wyglądu twarzy z męskiej na bardziej kobiecą. Stosuje się ją jako jeden z elementów terapii dysforii płciowej u transpłciowych kobiet [14]. Na przestrzeni ostatnich lat nastąpił znaczny wzrost zainteresowania zabiegami tego typu [15]. Można wyróżnić mniej i bardziej inwazyjne procedury w ramach *FFS*. Do tych pierwszych zalicza się transfer tłuszczu, iniekcje kwasu hialuronowego czy wszczepianie implantów. Operacje z obszaru chirurgii twarzowo-szczękowej należą do tych skomplikowanych [16]. Przykładowym zabiegiem tego typu może być genioplastyka (korekcja kształtu brody), która w przypadku transpłciowych kobiet polega na zwężeniu pierwotnie męskiego podbródka w wymiarze poprzecznym i skróceniu jego wysokości. Efekty uzyskane za pomocą tej metody są bardzo zadowalające i cechują się stosunkowo niskim ryzykiem powikłań [17]. Zabiegi dotyczące środkowej części twarzoczaszki w połączeniu z ingerencją w górną część oraz szczękę są trwałym i skutecznym sposobem na uzyskanie feminizacji twarzy. Jest to proces złożony i trudniejszy dla chirurga niż wszczepienie implantów i wypełniaczy, ale bazując na dzisiejszej wiedzy - warty rozważenia [19]. Innym zabiegiem popularnym wśród transpłciowych kobiet jest operacja nosa ze szczególnym naciskiem na umieszczenie nasady nosa za wyniosłością gładziny czołowej [20]. Obszar okołoczodołowy jest jedną z najsilniejszych cech określających płeć jeśli mowa o samej twarzy. Wiele z różnic pomiędzy okiem męskim i żeńskim można rozwiązać za pomocą różnych technik chirurgicznych. Boczna kantoplastyka jest przeprowadzana w celu poszerzenia szpary powiekowej i uzyskania bardziej kobiecego, migdałowatego kształtu oka [21].



Rycina 1. Transpłciowa kobieta przed (lewo) i po (prawo) chirurgicznej feminizacji twarzy [67]

3. Chirurgiczna maskulinizacja twarzy

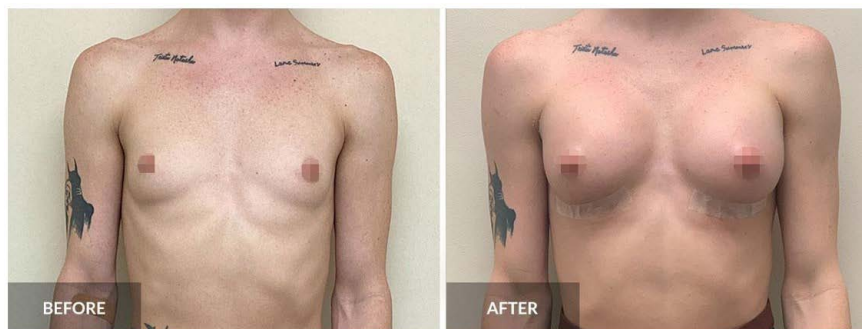
Zabiegi maskulinizujące twarz stają się w ostatnich latach coraz większym trendem wśród transpłciowych mężczyzn, ale wciąż są mniej powszechne niż zabiegi tego typu u transpłciowych kobiet [22]. Dotychczasowe mniejsze zainteresowanie chirurgiczną maskulinizacją twarzy wynikało głównie ze względu na satysfakcjonujące działanie samego testosteronu (zarost, męska linia włosów). Z tego też tytułu, techniki maskulinizacji twarzy dla pacjentów transpłciowych zostały ustalone dopiero wiele lat po opracowaniu metod feminizacji twarzy [23]. Dopiero w 2015 roku Deschamps-Braly przeprowadził pierwszą procedurę chirurgicznej maskulinizacji na transpłciowym mężczyźnie, co stanowiło dużą innowację w świecie medycznym. Opublikowany w 2017 roku raport udokumentował również nowatorską technikę uwydatnienia wyniosłości krtaniowej (“jabłka Adama”) u pacjenta *FTM*. Polega ona na powiększeniu chrząstki tarczowatej za pomocą autologicznej chrząstki pobranej z żebra w celu stworzenia widocznego jabłka Adama. Została ona odpowiednio ukształtowana, a następnie połączona i zintegrowana z właściwą chrząstką tarczowatą. Utworzona na nowo chrząstka okazała się być w pełni ruchoma i przemieszczająca się w czasie połykania z uwidocznionym “jabłkiem Adama” [24]. Aktualnie istnieje wiele opcji operacyjnej maskulinizacji, które obejmują: spłaszczenie czoła, cofnięcie linii włosów, poszerzenie grzbietu nadoczodołowego, czy np. zwiększenie kwadratury szczęki [25]. Pomimo efektów powstałych na skutek przyjmowania testosteronu, przeszczep włosów może odgrywać ważną rolę w procesie tranzycji u transpłciowych mężczyzn. Odnotowano bowiem wzrost zapotrzebowania na odbudowę włosów u pacjentów *FTM*. Transplantację włosów można skutecznie w różnych rejonach ciała zaczynając od brwi i brody, a kończąc na klatce piersiowej [26, 27].



Rycina 2. Pierwszy transpłciowy mężczyzna po zabiegu utworzenia “jabłka Adama”.
Efekty przed (lewo) i po (prawo) [24]

4. Powiększanie piersi u transpłciowych kobiet

Chirurgiczne powiększenie piersi jest często opisywane jako najważniejsza, a czasem jedyna procedura, na którą decydują się transpłciowe pacjentki podczas tranzycji [28]. Transpłciowe kobiety reprezentują jednak wyjątkową grupę pacjentów, która wymaga uwzględnienia różnic anatomicznych. Ma to znaczenie dla chirurgów podczas planowania przebiegu zabiegu i doboru odpowiednich technik w celu uzyskania jak najlepszych rezultatów [29]. Nie należy zapominać o tym, że już sama terapia hormonalna stosowana u *MTF* powoduje rozrost gruczołów piersiowych. Dla wielu osób nie jest to jednak rozmiar satysfakcjonujący, przez co decydują się one na chirurgiczne powiększenie piersi po około 1-2 latach terapii hormonalnej [30]. Badanie opublikowane w 2023 roku potwierdziło, iż wszczepienie implantów piersi znacząco zwiększyło poczucie kobiecości u pacjentek stosujących dotychczas tylko terapię estrogenami [31]. Pomimo pokaźnej ilości literatury poświęconej powiększaniu piersi, nadal istnieje pewna luka w danych jeśli mowa o transpłciowych pacjentkach. Nowsze badania dostarczają informacji wskazujących na poprawę efektywności stosowanych technik. Kładzie się aktualnie szczególną uwagę na branie pod uwagę różnic anatomicznych pomiędzy męską i żeńską klatką piersiową. Dotyczą one ilości tkanki gruczołowej, kształtu i rozmiaru mostka, czy odległości między sutkami [32]. Oprócz implantów, stosuje się także powiększanie piersi za pomocą *fat graftingu*. W przypadku transpłciowych kobiet efekt może jednak nie być zadowalający. Coraz większy trend stanowi łączenie obu technik. Jest to rozwiązanie mające duży potencjał ze względu na zlateralizowane kompleksy sutek-otoczka sutkowa charakterystyczne dla męskiej klatki piersiowej. Przeszczep tłuszczu do przyśrodkowych biegunów piersi pozwala na lepsze konturowanie tego obszaru. Dodatkową kwestią, na którą warto zwrócić uwagę jest możliwość jeszcze większego uwydatnienia mięśnia piersiowego większego przy zastosowaniu techniki *dual-plane* (polega na umieszczeniu implantu częściowo pod tkanką gruczołową i częściowo pod mięśniem piersiowym większym). Z tego powodu, u transpłciowym pacjentów zaleca się umieszczenie implantu podgruczołowo. Opisywane techniki są stale udoskonalane i wymagają dalszych badań w celu zapewnienia jak najbardziej satysfakcjonujących efektów [33-36].



Rycina 3. Powiększenie piersi u transpłciowej kobiety za pomocą implantów. Efekty przed (lewo) i po (prawo) ^[68]

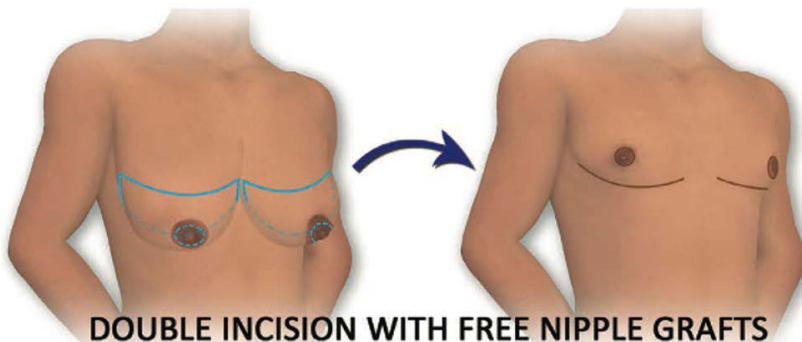
5. Mastektomia u transpłciowych mężczyzn

Mastektomia jest aktualnie pierwszym i najważniejszym zabiegiem chirurgicznym wykonywanym w leczeniu dystrofii płciowej u transpłciowych mężczyzn. Operacyjne stworzenie męsko wyglądającej klatki piersiowej wymaga dostosowania objętości tkanki piersi, usunięcia fałdu podpiersiowego oraz prawidłowego ułożenia otoczki brodawki sutkowej. Pomimo istnienia wielu publikacji na ten temat, nadal nie uzgodniono, która z obecnie wykorzystywanych technik jest najlepsza ^[37, 38]. Monstrey dostarczył natomiast pewnego algorytmu, który okazał się być przydatny w planowaniu zabiegu. Bierze on pod uwagę czynniki takie jak: objętość piersi, elastyczność oraz stopień nadmiaru skóry, czy rozmiar i położenie otoczki sutkowej ^[39]. Warto zaznaczyć, że operacja klatki piersiowej u transpłciowych mężczyzn znacznie różni się od mastektomii w leczeniu lub profilaktyce raka. Stosunkowo grube płaty tłuszczowo-skórne pomagają złagodzić deformacje konturu i uzyskać lepszy efekt kosmetyczny niż w przypadku mastektomii onkologicznej. Zgodnie ze wspomnianym algorytmem, można wyróżnić kilka technik stosowanych w opisywanym zabiegu. Nacięcie podotoczkowe (*infra-areolar*) stosuje się u pacjentów z małymi piersiami, u których spodziewany jest skurcz skóry po operacji. Jest to technika bardzo zbliżona do tej wykorzystywanej w leczeniu ginekomastii ^[40]. W przypadku pacjentów z dużymi brodawkami sutkowymi wymagającymi redukcji, powyższą technikę można zmodyfikować do dostępu przezotoczkowego (*trans-areolar*). U pacjentów z nadmiarem skóry i/lub dużym kompleksem otoczkowo-sutkowym stosuje się nacięcie okołotoczkowe (*circumareolar*) w celu zmniejszenia otoczki i usunięciu nadmiaru otaczającej ją skóry. Przy nacięciach tego typu wykorzystuje się szew typu Benellego. Jeśli po zastosowaniu dostępu okołotoczkowego dojdzie

do powstanie tzw. “uszu psa” (*dog-ears* - termin odnoszący się do nadmiaru skóry i tłuszczu, które “marszczą się” w głównych liniach nacięć), uskutecznią się dwa dodatkowe trójkątne wycięcia skóry po obu stronach [41, 42]. Kolejną techniką, która znajduje zastosowanie w mastektomii u transpłciowych mężczyzn jest metoda “podwójnego nacięcia” (*double-incision*). Skierowana jest przede wszystkim do osób z dużymi piersiami i polega na wycięciu długiego półksiężyca ze skóry w obrębie dolnego/środkowego bieguna. *Double-incision* skutkuje powstawaniem największych blizn w porównaniu do wcześniej opisywanych technik, ale zapewnia maksymalną kontrolę nad ułożeniem brodawki sutkowej. Zgodnie z najnowszymi doniesieniami, jest ona aktualnie najczęściej wykorzystywaną metodą. Udoskonalenie jej na przestrzeni lat pozwoliło na minimalizację ryzyka wystąpienia komplikacji i wzrost satysfakcji pacjentów z uzyskiwanych efektów [43-45].



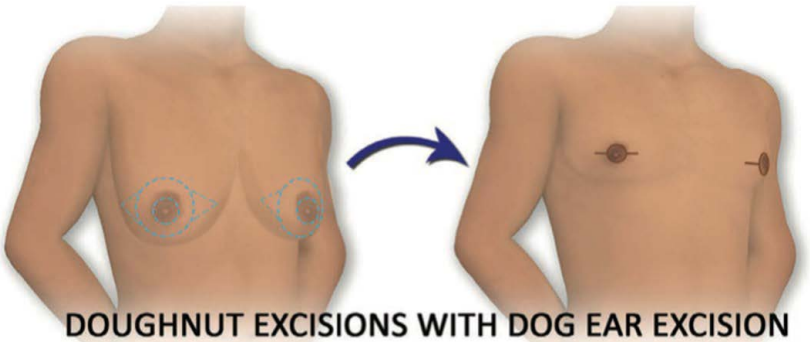
Rycina 4. Maskulinizacja klatki piersiowej z wykorzystaniem techniki *infra-areolar incision* (nacięcia podotoczkowego). Efekty przed (lewo) i po (prawo) [69]



Rycina 5. Maskulinizacja klatki piersiowej z wykorzystaniem techniki *double-incision* (podwójnego nacięcia). Efekty przed (lewo) i po (prawo) [69]



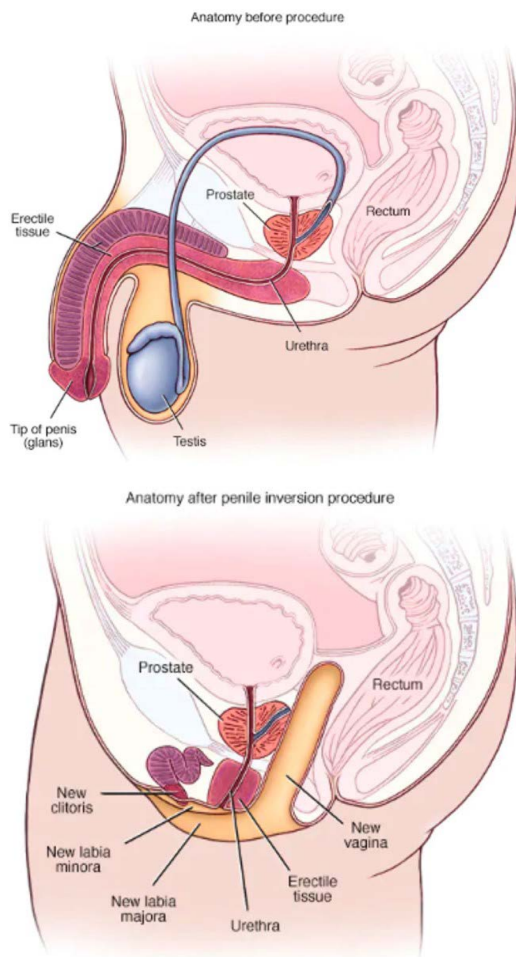
Rycina 6. Maskulinizacja klatki piersiowej z wykorzystaniem techniki *doughnut excision*. Efekty przed (lewo) i po (prawo) ^[69]



Rycina 7. Maskulinizacja klatki piersiowej z wykorzystaniem techniki *doughnut excision* wraz z redukcją „uszu psa” (*dog ears*) poprzez usunięcie dodatkowych trójkątnych fałdów skóry po obu stronach. Efekty przed (lewo) i po (prawo) ^[69]

6. Waginoplastyka u transpłciowych kobiet

Rosnąca akceptacja społeczna osób transpłciowych oraz rozwój chirurgii plastycznej i rekonstrukcyjnej doprowadziły do wzrostu popularności waginoplastyki wśród transpłciowych kobiet. Zespół lekarzy potrzebny do przeprowadzenia tej skomplikowanej procedury składa się zazwyczaj z chirurgów plastycznych, urologów rekonstrukcyjnych, uroginekologów i ginekologów ^[46]. Aby uzyskać jak najlepsze efekty, konieczne jest odpowiednie przygotowanie pacjentki do zabiegu. Współczesne koncepcje zakładają zaprzestanie terapii hormonalnej na 3-4 tygodnie przed operacją waginoplastyki. Kolejną kwestią, o której warto wspomnieć jest laserowe usunięcie owłosienia z okolic intymnych. Etap ten jest bardzo ważny ze względu na ryzyko pojawienia się włosów w nowo utworzonej pochwie, a to z kolei może doprowadzić do niebezpiecznych infekcji ^[47, 48]. Obecnie, najczęściej stosowaną procedurą



Rycina 8. Budowa genitaliów przed (góra) i po (dół) waginoplastyce u transpłciowej kobiety [70]

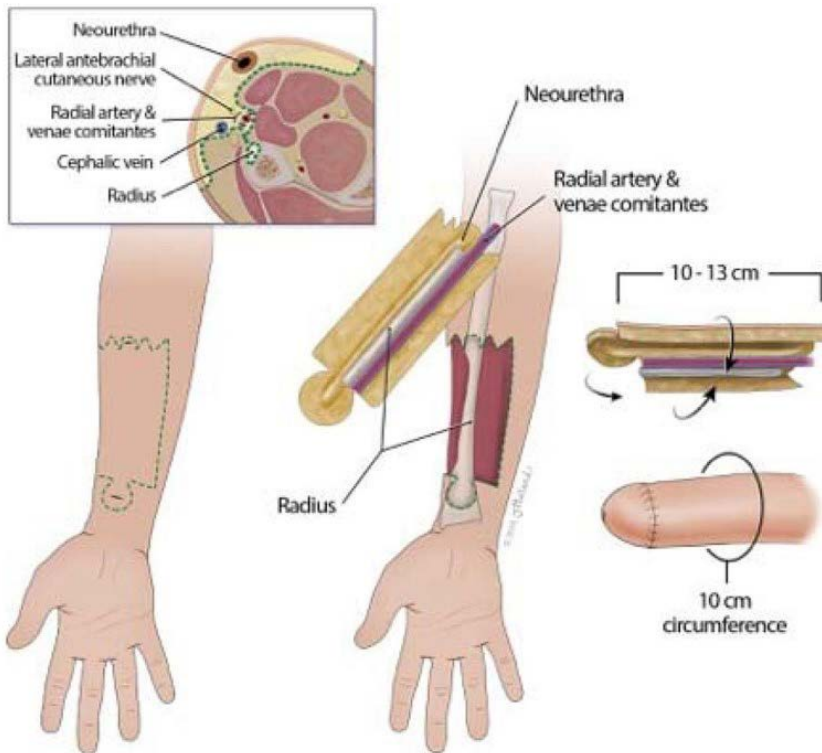
w waginoplastyce u transpłciowych kobiet jest plastyka pochwy za pomocą inwersji prącia. Polega ona na utworzeniu jamy nowej pochwy pomiędzy cewką moczową i odbytnicą. Skóra prącia służy natomiast jako wyściółka kanału pochwy. Często ilość skóry pobranej z prącia nie wystarcza do pokrycia całego kanału, dlatego chirurdzy wspomagają się również tkanką z moszny. Wykonuje się również orchidektomię (usunięcie jąder), po czym kształtuje się wargi sromowe z pozostałej skóry moszny. Żołądz prącia jest analogicznie stosowana jako materiał do stworzenia nowej łechtaczki. Prostatę pozostawia się na miejscu, aby uniknąć powikłań takich jak na przykład nietrzymanie

moczu. Neowagina powinna osiągnąć długość i szerokość podobną do standardowej pochwy i wynosić odpowiednio 9,6 cm (w zakresie od 6,5 do 14,8 cm) i 2,7 cm (w zakresie od 2,4 do 6,5 cm). Kolejną istotną kwestią w przypadku waginoplastyki z inwersją prącia jest rozszerzanie nowego kanału pochwy po zabiegu. Stosowanie rozszerzaczy jest konieczne do utrzymania długości, szerokości i drożności kanału. Zwykle pacjentka musi używać rozszerzaczy do końca życia, a jej aktywny udział w procesie tranzycji jest niezbędny do zachowania pełnej waginoplastyki [49-53]. Jeśli mowa o efektach niepożądanym mogących wystąpić po operacji waginoplastyki; to należą do nich: krwiaki, infekcje, opóźnione gojenie się ran, zwężenia neopochwy, czy przetoki. Zabieg ten jest jednak stosunkowo bezpieczny, ale wymaga dużego doświadczenia ze strony chirurga [54].

7. Falloplastyka u transpłciowych mężczyzn

Chirurgia męskich narządów płciowych u transpłciowych mężczyzn wymaga szczególnie indywidualnego podejścia do pacjenta. Falloplastyka jest bowiem wyjątkowo skomplikowaną procedurą rekonstrukcyjną, której celem jest stworzenie struktury przypominającej penisa. Cele i potrzeby pacjentów są bardzo zróżnicowane przez co nowoczesna falloplastyka jest postrzegana jako modułowy zestaw procedur, które można ze sobą łączyć, mieszać i dopasowywać tak, aby spełnić oczekiwania konkretnego pacjenta. Na dziś nie ma złotego standardu jeśli chodzi o zabiegi tego typu, co tylko utrudnia już i tak złożoną procedurę chirurgiczną. Perspektywę dla rozwoju tej dziedziny może stanowić wzrost liczby operacji falloplastyki. Pozwoli to na badania, które skoncentrują się porównywaniu długotrwałych efektów w dużych kohortach pacjentów [55, 56]. Falloplastyka polega zasadniczo na stworzeniu penisa za pomocą płata autologicznej tkanki pobranej z innego miejsca i opcjonalnego umieszczenia urządzenia umożliwiającego erekcję. Zabieg może być jednoetapowy lub składać się z dwóch lub trzech operacji w odstępie kilku miesięcy [57]. Najczęściej stosuje się płat pobrany z przedramienia. Jego zaletą jest przewidywalne ukrwienie, odpowiednia gęstość unerwienia oraz możliwość ukształtowania estetycznego penisa w jednoetapowej operacji. Największą wadą jest z kolei widoczne miejsce pobrania płata tkanki i ewentualna konieczność terapii przedramienia w celu odzyskania siły oraz pełnego zakresu ruchu. Opisano również wykorzystanie płatów z innych rejonów, w tym płaty uzyskane z jajowodu lub pachwiny, czy mięśnia najszerzego grzbietu [58]. Chirurgia rekonstrukcyjna penisa jest stale ewoluującą dziedziną i stanowi wyzwanie

dła świata medycyny. Do dziś nie wynaleziono idealnych zamienników męskiej cewki moczowej oraz tkanki umożliwiającej erekcję ^[41]. Na przestrzeni ostatnich lat opisano wiele technik, ale biorąc pod uwagę brak długoterminowej skuteczności operacji, trudno mówić o istnieniu dobrej metody. W przypadku każdej z nich odsetek powikłań jest bardzo wysoki, natomiast wykorzystywanie płata pobranego z przedramienia wydaje się być i tak najbezpieczniejsze i najefektywniejsze ^[59].



Rycina 9. Schemat falloplastyki z wykorzystaniem płata pobranego z przedramienia ^[71]

5. Podsumowanie

W ostatnich latach poczyniono znaczne postępy w określaniu potrzeb osób transpłciowych pragnących przejść proces tranzycję ^[60]. W przypadku tej grupy pacjentów niezbędne jest multidyscyplinarne podejście oraz specjalistyczna wiedza. Powyższy artykuł przytoczył tylko kilka z wielu technik wykorzystywanych we współczesnej medycynie w celu umożliwienia osobom transpłciowym pełnej ekspresji płciowej. Proces tranzycji jest bardzo czasochłonny i często związany z cierpieniem i narażaniem się na liczne komplikacje

[61]. Bazując natomiast na danych świadczących o stale rosnącej liczbie chirurgicznych korekt płci, można wnioskować o dużym potencjale drzemącym w tej dziedzinie medycyny. Wiele z opisanych technik staje się coraz bardziej rutynowa i lepiej dopracowana, głównie poprzez wzrost widoczności i akceptacji osób transpłciowych w społeczeństwie [2, 62]. Można wyróżnić zabiegi, których metodologia nie różni się specjalnie od standardowych zabiegów wykonywanych u osób cispłciowych. Należy do nich na przykład wypełnianie ust za pomocą kwasu hialuronowego czy *lifting* brwi. Zwrócono również uwagę na duże znaczenie zabiegów zarówno usuwania jak i transplantacji włosów u osób transpłciowych [63, 64]. Innowacją i pokazem kunsztu chirurgicznego zarazem okazało się być stworzenie w pełni funkcjonalnego jabłka Adama u transpłciowego mężczyzny [24]. Do najbardziej skomplikowanych i stale udoskonalanych należą operacje wykonywane w obrębie genitaliów. O ile w przypadku transpłciowych kobiet nowoczesna medycyna jest w stanie sprostać oczekiwaniom, o tyle temat skuteczności falloplastyki pozostaje otwarty [65]. Potrzeba czasu, badań i większej liczby transpłciowych mężczyzn skłonnych do poddania się prototypowym metodom w celu opracowania złotego standardu dla falloplastyki [55, 56, 65]. Niemniej, ta gałąź chirurgii jest niezwykle postępową, a jej rozwój przyczynia się do poprawy jakości życia wielu osób oraz możliwości wyrażenia siebie.

Referencje

- [1] Brown GR. A review of clinical approaches to gender dysphoria. *J Clin Psychiatry*. 1990;51(2):57-64.
- [2] Zurada A, Salandy S, Roberts W, Gielecki J, Schober J, Loukas M. The evolution of transgender surgery. *Clin Anat*. 2018;31(6):878-886. doi:10.1002/ca.23206.
- [3] Berli JU, Knudson G, Fraser L, et al. What Surgeons Need to Know About Gender Confirmation Surgery When Providing Care for Transgender Individuals: A Review. *JAMA Surg*. 2017;152(4):394-400. doi:10.1001/jamasurg.2016.5549.
- [4] Arcelus J, Bouman WP, Van Den Noortgate W, Claes L, Witcomb G, Fernandez-Aranda F. Systematic review and meta-analysis of prevalence studies in transsexualism. *Eur Psychiatry*. 2015;30(6):807-815. doi:10.1016/j.eurpsy.2015.04.005.

- [5] Rudin J, Yang Y, Ross LW, Farro A, Billing TK. Are FTM and MTF Transgender Employees Equally Transgressive? *AMPROC*. 2015;2015(1):15725. doi:10.5465/ambpp.2015.15725abstract.
- [6] Pan S, Honig SC. Gender-Affirming Surgery: Current Concepts. *Curr Urol Rep*. 2018;19(8):62. Published 2018 Jun 7. doi:10.1007/s11934-018-0809-9.
- [7] Siringo NV, Berman ZP, Boczar D, et al. Techniques and Trends of Facial Feminization Surgery. *Ann Plast Surg*. 2022;88(6):704-711. doi:10.1097/sap.0000000000002952.
- [8] Selvaggi G. Discussion: Breast Augmentation in the Transfemale Patient: Comprehensive Principles for Planning and Obtaining Ideal Results. *Plast Reconstr Surg*. 2020;145(6):1354-1355. doi:10.1097/PRS.0000000000006820.
- [9] American Urological Association. Update Series (2017) Lesson 5: Genital Gender Affirming Surgery for Transgender Patients | AUA University. <https://auau.auanet.org/content/update-series-2017-lesson-5-genital-gender-affirming-surgery-transgender-patients>. Published January 1, 2017. Accessed February 5, 2023.
- [10] Deschamps-Braly JC. Facial Gender Confirmation Surgery: Facial Feminization Surgery and Facial Masculinization Surgery. *Clin Plast Surg*. 2018;45(3):323-331. doi:10.1016/j.cps.2018.03.005.
- [11] Bruce MK, Joseph WJ, Grunwaldt L, Nguyen VT, De La Cruz C. Transgender Mastectomy: Incidence of High-Risk Pathologic Findings and the Need for Postoperative Cancer Surveillance. *Ann Plast Surg*. 2022;88(3 Suppl 3):S148-S151. doi:10.1097/SAP.0000000000003175.
- [12] Rooker SA, Vyas KS, DiFilippo EC, Nolan IT, Morrison SD, Santucci RA. The Rise of the Neophallus: A Systematic Review of Penile Prosthetic Outcomes and Complications in Gender-Affirming Surgery. *J Sex Med*. 2019;16(5):661-672. doi:10.1016/j.jsxm.2019.03.009.
- [13] Marfori CQ, Wu CZ, Katler Q, Kotzen M, Samimi P, Siedhoff MT. Hysterectomy for the Transgendered Male: Review of Perioperative Considerations and Surgical Techniques with Description of a Novel 2-Port Laparoscopic Approach. *Journal of Minimally*

- Invasive Gynecology. 2018;25(7):1149-1156. doi:10.1016/j.jmig.2017.09.008.
- [14] Altman K. Facial feminization surgery: current state of the art. *International Journal of Oral and Maxillofacial Surgery*. 2012;41(8):885-894. doi:10.1016/j.ijom.2012.04.024.
- [15] Siringo NV, Berman ZP, Boczar D, et al. Techniques and Trends of Facial Feminization Surgery: A Systematic Review and Representative Case Report. *Ann Plast Surg*. 2022;88(6):704-711. doi:10.1097/SAP.0000000000002952.
- [16] Morrison SD, Vyas KS, Motakef S, et al. Facial Feminization: Systematic Review of the Literature. *Plast Reconstr Surg*. 2016;137(6):1759-1770. doi:10.1097/PRS.0000000000002171.
- [17] Ferretti C, Reyneke JP. Genioplasty. *Atlas Oral Maxillofac Surg Clin North Am*. 2016;24(1):79-85. doi:10.1016/j.cxom.2015.10.008.
- [18] Becking AG, Tuinzing DB, Hage JJ, Gooren LJ. Transgender feminization of the facial skeleton. *Clin Plast Surg*. 2007;34(3):557-564. doi:10.1016/j.cps.2007.04.009.
- [19] Lundgren KC, Koudstaal MJ. Midfacial Bony Remodeling. *Facial Plastic Surgery Clinics of North America*. 2019;27(2):221-226. doi:10.1016/j.fsc.2018.12.004.
- [20] Berli JU, Loyo M. Gender-confirming Rhinoplasty. *Facial Plast Surg Clin North Am*. 2019;27(2):251-260. doi:10.1016/j.fsc.2019.01.003.
- [21] Hohman MH, Teixeira J. Transgender Surgery of the Head and Neck. In: *StatPearls*. Treasure Island (FL): StatPearls Publishing; August 29, 2022.
- [22] Sayegh F, Ludwig DC, Ascha M, et al. Facial Masculinization Surgery and its Role in the Treatment of Gender Dysphoria. *Journal of Craniofacial Surgery*. 2019;30(5):1339-1346. doi:10.1097/scs.0000000000005101.
- [23] Safa B, Lin WC, Salim AM, Deschamps-Braly JC, Poh MM. Current Concepts in Masculinizing Gender Surgery. *Plastic and Reconstructive Surgery*. 2019;143(4):857e-871e. doi:10.1097/prs.0000000000005453.

- [24] Deschamps-Braly JC, Sacher CL, Fick J, Ousterhout DK. First Female-to-Male Facial Confirmation Surgery with Description of a New Procedure for Masculinization of the Thyroid Cartilage (Adam's Apple). *Plast Reconstr Surg*. 2017;139(4):883e-887e. doi:10.1097/PRS.0000000000003185.
- [25] Harris J, Premaratne ID, Spector JA. Facial Masculinization from Procedures to Payment: A Review. *LGBT Health*. 2021;8(7):444-453. doi:10.1089/lgbt.2020.01281.
- [26] Bared A, Epstein JS. Hair Transplantation Techniques for the Transgender Patient. *Facial Plast Surg Clin North Am*. 2019;27(2):227-232. doi:10.1016/j.fsc.2018.12.005.
- [27] Bared A. What's New in Facial Hair Transplantation?: Effective Techniques for Beard and Eyebrow Transplantation. *Facial Plast Surg Clin North Am*. 2019;27(3):379-384. doi:10.1016/j.fsc.2019.04.003.
- [28] Bekeny JC, Zolper EG, Manrique OJ, Fan KL, Del Corral G. Breast augmentation in the transgender patient: narrative review of current techniques and complications. *Ann Transl Med*. 2021;9(7):611. doi:10.21037/atm-20-5087.
- [29] Nauta AC, Baltrusch KM, Heston AL, et al. Differences in Chest Measurements between the Cis-female and Trans-female Chest Exposed to Estrogen and Its Implications for Breast Augmentation. *Plast Reconstr Surg Glob Open*. 2019;7(3):e2167. Published 2019 Mar 13. doi:10.1097/GOX.0000000000002167.
- [30] Weigert R, Frison E, Sessiecq Q, Al Mutairi K, Casoli V. Patient satisfaction with breasts and psychosocial, sexual, and physical well-being after breast augmentation in male-to-female transsexuals. *Plast Reconstr Surg*. 2013;132(6):1421-1429. doi:10.1097/01.prs.0000434415.70711.49.
- [31] Zhu A, Callori S, Boonipat T, Hebel N, Jorge-Martinez J. Examining the Impact of Breast Augmentation vs Hormone Therapy on Chest Femininity of Transgender Women. *Aesthet Surg J*. 2023;43(2):NP114-NP121. doi:10.1093/asj/sjac288.

- [32] Morrison SD, Chong HJ, Dy GW, et al. Educational Exposure to Transgender Patient Care in Plastic Surgery Training. *Plast Reconstr Surg*. 2016;138(4):944-953. doi:10.1097/PRS.0000000000002559.
- [33] Miller TJ, Wilson SC, Massie JP, Morrison SD, Satterwhite T. Breast augmentation in male-to-female transgender patients: Technical considerations and outcomes. *JPRAS Open*. 2019;21:63-74. doi:10.1016/j.jpra.2019.03.003.
- [34] Morrison SD, Massie JP, Crowe CS, Smith JR. Patient-Reported Outcomes Needed for Chest Masculinization. *Ann Plast Surg*. 2018;80(1):90-91. doi:10.1097/SAP.0000000000001130.
- [35] Massie JP, Morrison SD, Smith JR, Wilson SC, Satterwhite T. Patient-Reported Outcomes in Gender Confirming Surgery. *Plast Reconstr Surg*. 2017;140(1):236e-237e. doi:10.1097/PRS.0000000000003479.
- [36] Coon D, Lee E, Fischer B, Darrach H, Landford WN. Breast Augmentation in the Transfemale Patient: Comprehensive Principles for Planning and Obtaining Ideal Results. *Plastic & Reconstructive Surgery*. 2020;145(6):1343-1353. doi:10.1097/prs.0000000000006819.
- [37] Bruce MK, Joseph WJ, Grunwaldt L, Nguyen VT, De La Cruz C. Transgender Mastectomy. *Ann Plast Surg*. 2022;88(3):S148-S151. doi:10.1097/sap.0000000000003175.
- [38] Piette E, Jaumotte M, Gilon Y, Nizet JL. Mastectomie, procédure chirurgicale initiale chez les patients transgenres [Mastectomy, the initial surgical procedure in transgender patients]. *Rev Med Liege*. 2022;77(2):118-123.
- [39] Monstrey S, Selvaggi G, Ceulemans P, et al. Chest-wall contouring surgery in female-to-male transsexuals: a new algorithm. *Plast Reconstr Surg*. 2008;121(3):849-859. doi:10.1097/01.prs.0000299921.15447.b2.
- [40] Hoevenaren IA, Schott DA, Otten BJ, Kroese-Deutman HC. Pre-pubertal unilateral gynecomastia: a report of two cases. *Eur J Plast Surg*. 2011;34(5):395-398. doi:10.1007/s00238-010-0469-6.

- [41] Monstrey SJ, Ceulemans P, Hoebeke P. Sex Reassignment Surgery in the Female-to-Male Transsexual. *Semin Plast Surg.* 2011;25(3):229-244. doi:10.1055/s-0031-1281493.
- [42] Perez MM, Stoehr JR, Chwa E, Connor L, Gosain AK. Dog Ears in Wound Closure: Can They Be Minimized?. *Ann Plast Surg.* 2022;89(5):581-590. doi:10.1097/SAP.0000000000003229.
- [43] Rifkin WJ, Robinson IS, Kloer C, et al. Gender-affirming Mastectomy: Comparison of Periareolar and Double Incision Patterns. *Plast Reconstr Surg Glob Open.* 2022;10(5):e4356. Published 2022 May 25. doi:10.1097/GOX.0000000000004356.
- [44] Kamali A, Sigurjónsson H, Gran I, et al. Improved Surgical Outcome with Double Incision and Free Nipple Graft in Gender Confirmation Mastectomy. *Plast Reconstr Surg Glob Open.* 2021;9(7):e3628. Published 2021 Jul 13.
- [45] Etemad SA, Furuyama WM, Winocour JS. Double Incision Mastectomy with Free Nipple Graft for Masculinizing Chest Wall Surgery. *Plast Reconstr Surg Glob Open.* 2020;8(11):e3184. Published 2020 Nov 30. doi:10.1097/GOX.0000000000003184.
- [46] Horbach SE, Bouman MB, Smit JM, Özer M, Buncamper ME, Mullender MG. Outcome of Vaginoplasty in Male-to-Female Transgenders: A Systematic Review of Surgical Techniques. *J Sex Med.* 2015;12(6):1499-1512. doi:10.1111/jsm.12868.
- [47] Zhang WR, Garrett GL, Arron ST, Garcia MM. Laser hair removal for genital gender affirming surgery. *Transl Androl Urol.* 2016;5(3):381-387. doi:10.21037/tau.2016.03.27.
- [48] Tchaikovski SN, Rosing J. Mechanisms of estrogen-induced venous thromboembolism. *Thromb Res.* 2010;126(1):5-11. doi:10.1016/j.thromres.2010.01.045.
- [49] Pariser JJ, Kim N. Transgender vaginoplasty: techniques and outcomes. *Transl Androl Urol.* 2019;8(3):241-247. doi:10.21037/tau.2019.06.03.

- [50] Raigosa M, Avvedimento S, Yoon TS, Cruz-Gimeno J, Rodriguez G, Fontdevila J. Male-to-Female Genital Reassignment Surgery: A Retrospective Review of Surgical Technique and Complications in 60 Patients. *J Sex Med.* 2015;12(8):1837-1845. doi:10.1111/jsm.12936.
- [51] Wangjiraniran B, Selvaggi G, Chokrungvaranont P, Jindarak S, Khobunsongserm S, Tiewtranon P. Male-to-female vaginoplasty: Preecha's surgical technique. *J Plast Surg Hand Surg.* 2015;49(3):153-159. doi:10.3109/2000656X.2014.967253.
- [52] Shoureshi P, Dugi D 3rd. Penile Inversion Vaginoplasty Technique. *Urol Clin North Am.* 2019;46(4):511-525. doi:10.1016/j.ucl.2019.07.006.
- [53] Grimstad F, McLaren H, Gray M. The gynecologic examination of the transfeminine person after penile inversion vaginoplasty. *Am J Obstet Gynecol.* 2021;224(3):266-273. doi:10.1016/j.ajog.2020.10.002.
- [54] Ferrando CA. Vaginoplasty Complications. *Clin Plast Surg.* 2018;45(3):361-368. doi:10.1016/j.cps.2018.03.007.
- [55] Heston AL, Esmonde NO, Dugi III DD, Berli JU. Phalloplasty: techniques and outcomes. *Transl Androl Urol.* 2019;8(3):254-265. doi:10.21037/tau.2019.05.05.
- [56] Salgado CJ, Fein LA, Chim J, Medina CA, Demaso S, Gomez C. Prelamination of Neourethra with Uterine Mucosa in Radial Forearm Osteocutaneous Free Flap Phalloplasty in the Female-to-Male Transgender Patient. *Case Rep Urol.* 2016;2016:8742531. doi:10.1155/2016/8742531.
- [57] Doornaert M, Hoebeke P, Ceulemans P, T'Sjoen G, Heylens G, Monstrey S. Penile reconstruction with the radial forearm flap: an update. *Handchir Mikrochir Plast Chir.* 2011;43(4):208-214. doi:10.1055/s-0030-1267215.
- [58] Perovic SV, Djinic R, Bumbasirevic M, Djordjevic M, Vukovic P. Total phalloplasty using a musculocutaneous latissimus dorsi flap. *BJU Int.* 2007;100(4):899-905. doi:10.1111/j.1464-410X.2007.07084.x.

- [59] Morrison SD, Shakir A, Vyas KS, Kirby J, Crane CN, Lee GK. Phalloplasty. *Plastic and Reconstructive Surgery*. 2016;138(3):594-615. doi:10.1097/prs.0000000000002518.
- [60] Mueller SC, De Cuypere G, T'Sjoen G. Transgender Research in the 21st Century: A Selective Critical Review From a Neurocognitive Perspective. *Am J Psychiatry*. 2017;174(12):1155-1162. doi:10.1176/appi.ajp.2017.17060626.
- [61] Tollinche LE, Walters CB, Radix A, et al. The Perioperative Care of the Transgender Patient. *Anesth Analg*. 2018;127(2):359-366. doi:10.1213/ANE.0000000000003371.
- [62] Transgender Day of Visibility: Representation matters. *Cell Rep Med*. 2022;3(4):100599. Published 2022 Mar 30. doi:10.1016/j.xcrm.2022.100599.
- [63] Patel V, Nolan IT, Card E, Morrison SD, Bared A. Facial Hair Transplantation for Transgender Patients: A Literature Review and Guidelines for Practice. *Aesthet Surg J*. 2021;41(3):NP42-NP51. doi:10.1093/asj/sjaa430.
- [64] Carter EE, Saade DS, Vashi NA. Presurgical Laser Hair Removal: Protocoling a Safe and Effective Procedure for Transgender Patients. *Transgend Health*. 2021;6(4):201-206. Published 2021 Jul 30. doi:10.1089/trgh.2020.0015.
- [65] Li VY, Demzik A, Snyder L, Ogunleye AA, Wang A, Figler BD. Genital Gender Affirming Surgery. *Am Surg*. 2022;88(12):2817-2822. doi:10.1177/00031348221109479.
- [66] Chen ML, Safa B. Single-Stage Phalloplasty. *Urol Clin North Am*. 2019;46(4):567-580. doi:10.1016/j.ucl.2019.07.010.
- [67] <https://www.dazeddigital.com/beauty/article/47324/1/guide-facial-feminisation-surgery-trans-woman-munroe-bergdorf-jamie-rose-dee>.
- [68] <https://www.floridacentercosmetic.com/cosmetic-surgery/gender-confirmation/mtf-top-surgery/>
- [69] Safa B, Lin WC, Salim AM, Deschamps-Braly JC, Poh MM. Current Concepts in Masculinizing Gender Surgery. *Plastic and Reconstructive Surgery*. 2019;143(4):857e-871e. doi:10.1097/prs.0000000000005453.

- [70] <https://www.mayoclinic.org/tests-procedures/feminizing-surgery/multimedia/img-20358606>.
- [71] <https://onlinelibrary.wiley.com/doi/abs/10.1002/ca.23014>.

FAT GRAFTING - TRENDY I INNOWACJE

Zofia Graca, Martyna Żurek, Łukasz Czogalik,
Aleksandra Skowronek, Oliwia Pluta, Jakub Kołodziej

Studenckie Koło Naukowe im. Prof. Zbigniewa Religi przy Katedrze Biofizyki w Zabrze,
Wydział Nauk Medycznych w Zabrze, Śląski Uniwersytet Medyczny w Katowicach

Abstrakt: Fat grafting, czyli przeszczep tłuszczu, to procedura chirurgiczna, w której autologiczny tłuszcz jest pobierany z jednej części ciała, odpowiednio preparowany i następnie przenoszony w inny obszar. Technika ta, początkowo wykorzystywana głównie w celach kosmetycznych, obecnie stanowi perspektywę m. in. w chirurgii rekonstrukcyjnej i medycynie regeneracyjnej. Przeszczepianie tłuszczu jest nadzieją współczesnej chirurgii, a wskazania do jego wykorzystania stale rosną. Wykorzystuje się go zarówno w zabiegach powiększania piersi, wypełniania zmarszczek, jak i w leczeniu chorób o podłożu autoimmunologicznym. Innowacją na rynku było wprowadzenie nanofat graftingu, który w sposób efektywny ujędrnia i poprawia strukturę skóry. To obiecująca technika, która może zaspokoić zapotrzebowanie na zabiegi odmładzające i regeneracyjne. Autologiczny transfer tłuszczu jest bezpieczną, niezawodną i skuteczną procedurą dla wielu powszechnych stanów klinicznych. Liczne badania w kierunku zwiększenia wachlarza zastosowań opisanych technik mogą w znaczącym stopniu przyczynić się do rozwoju nowoczesnej medycyny.

Słowa kluczowe: fat grafting, nanofat, chirurgia plastyczna, chirurgia rekonstrukcyjna, twardzina układowa

Abstract: Fat grafting is a surgical procedure in which autologous fat is taken from one part of the body, properly prepared and then transferred to another area. This technique, initially used mainly for cosmetic purposes, is now a prospect in ex. reconstructive surgery and regenerative medicine. Fat transplantation is the hope of modern surgery, and indications for its use are constantly growing. It is used both in breast enlargement procedures, wrinkle filling and treatment of autoimmune diseases. An innovation on the market was the introduction of nano-fat grafting, which effectively firms and improves the structure of the skin. It is a promising technique that can meet the demand for rejuvenating and regenerating treatments. Autologous fat transfer is a safe, reliable and effective procedure for many common clinical conditions. Numerous studies aimed at increasing the range of applications of the described techniques can significantly contribute to the development of modern medicine.

Keywords: fat grafting, nanofat, plastic surgery, reconstructive surgery, systemic sclerosis

1. Wstęp

Pierwsze wzmianki na temat przeszczepu autologicznego tłuszczu pochodzą z publikacji powstałych już na początku XX wieku ^[1]. Został on wdrożony na szerszą skalę po zaprezentowaniu techniki liposukcji przez Illouz'a w latach 80 ^[2]. Po standaryzacji techniki *fat graftingu* przez Coleman'a dekadę później, *lipofilling* stał się bardzo ważnym i cennym narzędziem w dziedzinie chirurgii plastycznej ^[3, 4]. Pierwotnym zastosowaniem transferu tłuszczu miało być odbudowanie utraconej objętości na skutek choroby, urazu, czy starzenia ^[5]. Obecne wykorzystanie opisywanej techniki znacznie wykracza poza dziedzinę chirurgii plastycznej. Wiele badań ukazuje bowiem regeneracyjny potencjał przeszczepu autologicznego tłuszczu w leczeniu blizn, stanów zapalnych, czy chorób autoimmunologicznych takich jak twardzina układowa albo reumatoidalne zapalenie stawów ^[6-8]. Nową perspektywą w chirurgii plastycznej i nie tylko miało być wprowadzenie w 2013 roku techniki jaką jest *nanofat transfer (nanofat grafting)*. Zaimplementowano w niej mechaniczną emulsyfikację w celu mechanicznego zdysocjowania tkanki tłuszczowej przy jednoczesnym zachowaniu macierzy pozakomórkowej ze wszystkimi komórkami zarodkowymi wliczając w to już obecne komórki macierzyste. W tej przełomowej metodzie wykorzystano uwalnianie czynników wzrostu z komórek obecnych w tkance oraz zdolności regeneracyjne komórek macierzystych pochodzenia tłuszczowego. Procedura *nanofat graftingu* uwalnia komórki znajdujące się w tkance tłuszczowej w celu zmiany kształtu np. twarzy, bez zmiany jej objętości ^[9, 10]. Ta właściwość odróżnia nową technikę od standardowego transferu tłuszczu. Ze względu na dynamiczny rozwój w tej dziedzinie, popularność przeszczepu tłuszczu stale rośnie wśród chirurgów plastycznych i nie tylko ^[11]. Szerokie spektrum zastosowań autologicznego tłuszczu ma predyspozycje do osiągnięcia poprawy jakości życia zarówno pod kątem funkcjonalnym, jak i estetycznym. Może on pozwolić na mniej inwazyjne leczenie różnych przypadków klinicznych, które dziś wymagałoby konwencjonalnych technik chirurgicznych ^[12].

2. *Fat grafting* w chirurgii plastycznej

2.1. *Fat grafting* w plastyce piersi

Obecne trendy pokazują, że *fat grafting* do piersi jest prawie tak samo popularny jak przeszczep tłuszczu do innych obszarów. Zaletą tego rozwiązania

w zabiegach m. in. powiększania piersi jest możliwość uzyskania naturalnego wyglądu w mniej inwazyjny sposób niż w przypadku zastosowania klasycznych implantów [13, 14]. Transfer tłuszczu pozwala bowiem uniknąć powikłań specyficznych dla implantów, w tym kontraktury kapsułkowej, infekcji, pęknięcia implantu, czy jego przemieszczenia. W przypadku przeszczepu tłuszczu do piersi, infekcja wystąpiła u mniej niż 1% pacjentów. Oczywiście uzyskany efekt będzie subtelniejszy, a pacjenci powinni być dokładnie wyselekcjonowani. Sam tłuszcz (bez połączenia z implantem) pozwoli na delikatne powiększenie, wyrównanie naturalnej asymetrii i wypełnienie luki po usunięciu implantu. Do osiągnięcia pełnego efektu, potrzeba czasem więcej niż jednego zabiegu [15, 16]. Najnowsze wskazania do transferu tkanki tłuszczowej do piersi obejmują: pierwotne powiększenie piersi bez konieczności stosowania implantu, odbudowę objętości po usunięciu implantu oraz jednoczesny transfer wraz z zastosowaniem klasycznego implantu piersi w celu zniwelowania widocznych marszczeń, czy jego uskoków - zwłaszcza u pacjentek z umiejscowieniem podgruczołowym. Wykazano, że przeszczepy tłuszczu mogą służyć nie tylko jako wypełniacz, ale także odgrywać rolę w medycynie regeneracyjnej, ze względu na wysoką zawartość komórek macierzystych tkanki tłuszczowej oraz komórek mezenchymalnych. Trend ten może się rozwijać w miarę wzrostu liczby badań nad długofalowym bezpieczeństwem i skutecznością zabiegu [14, 17].

2.2. *Nanofat grafting* w zabiegach odmładzających na twarz

Innowacyjna technika jaką jest *nanofat grafting* znalazła swoje zastosowanie w redukcji zmarszczek czy przebarwień. Ze względu na zdolności regeneracyjne tłuszczowych komórek macierzystych, może być ona efektywna w zabiegach mających na celu poprawienie kondycji i jędrności skóry [18, 19]. Dowodzi temu badanie opublikowane w 2020 roku, w którym sprawdzono skuteczność *nanofat graftingu* w zabiegach odmładzających. Wszyscy spośród badanych zauważyli poprawę jakości skóry twarzy (pierwsze efekty pojawiły się pomiędzy dwoma a czterema tygodniami od zabiegu i zwiększały się aż do 6 miesięcy po zabiegu). Dodatkowo, wykazano zwiększoną gęstość naczyń, elastyczność oraz zawartość włókien kolagenowych w skórze. Zabieg ten może stanowić alternatywę dla bardziej inwazyjnych, starszych metod [10]. Inną procedurą upiększającą, w której swoje zastosowanie znalazł *nanofat* jest redukcja cieni pod oczami. W porównaniu do *microfat graftingu* (starsza metoda powodująca więcej komplikacji), *nanofat grafting* okazał się być ciekawszym rozwiązaniem w kontekście walki z cieniami pod oczami. Nowocześniejsza

technika jest dokładniejsza, a ryzyko powikłań w postaci nieregularności na cieniejszej skórze okolicy oczu niewielkie ^[20, 21].



Rycina 1. Efekty przed (po lewej) oraz po (po prawej) zabiegu z zastosowaniem połączenia *microfat* i *nanofat grafting* ^[61].

2.3. Fat grafting w plastyce pośladków

W ostatnich latach, plastyka pośladków stała się bardzo popularna ^[22]. Stąd też, rozwinęło się wiele technik chirurgicznych mających sprostać oczekiwaniom pacjentów. Dotychczas wdrożono 5 różnych metod takich jak: powiększanie pośladków za pomocą implantów, przeszczep autologicznego tłuszczu, wstrzyknięcia kwasu hialuronowego w pośladki, plastykę płatową oraz miejscowe przegrupowywanie tkanek. Zgodnie ze statystykami, największym zainteresowaniem cieszą się obecnie implanty oraz transfer tłuszczu do pośladków ^[22, 23]. Powiększanie tej części ciała w oparciu o implanty wiąże się z wysoką satysfakcją z zabiegu, pomimo bardzo dużego odsetku powikłań. Autologiczny przeszczep tłuszczu jest natomiast najbezpieczniejszą z wymienionych technik, chociaż nadal obejmuje on poważne powikłania takie jak zator tłuszczowy. Jednakże *fat grafting* jest metodą preferowaną przez chirurgów ze względu na niższe ryzyko efektów niepożądanych (10,5%) w stosunku do implantów (30,5%). *Fat grafting* pozwala na plastykę bocznej jednej trzeciej pośladków oraz stanowi rozwiązanie idealne do korygowania asymetrii i ubytków w objętości ^[24-26]. Co więcej, może być on połączony z liposukcją talii oraz bioder w celu uzyskania idealnych proporcji ciała za pomocą jednej operacji.



Rycina 2. Efekty przed (po lewej) i po (po prawej) powiększeniu pośladków za pomocą przeszczepu autologicznego tłuszczu ^[62].

3. *Fat grafting* w medycynie regeneracyjnej i chirurgii rekonstrukcyjnej

3.1. *Fat grafting* w leczeniu blizn, oparzeń oraz w naprawie ścięgien

Przeszczep tłuszczu, ze względu na swoje właściwości regeneracyjne, oferuje wiele korzyści w leczeniu blizn i zwłóknień. Dzieje się tak poprzez połączenie uwalniania tkanki włóknistej, regeneracji skóry właściwej, tkanki podskórnej oraz architektonicznej przebudowy samej blizny. W badaniu przeprowadzonym przez Pallua'a, wszyscy pacjenci doświadczyli poprawy stanu blizn. Zmiany zaobserwowane w bliznach dotyczyły ich koloru, sztywności, czy nieregularności. Dodatkowo, laserowy przepływowierz Dopplera wykazał poprawę mikrokrążenia w obrębie skóry po zabiegu transferu tłuszczu ^[27]. Kolejnym badaniem potwierdzającym szerokie zastosowania opisywanej techniki jest przeszczep tłuszczu w chirurgii rekonstrukcyjnej oparzenia ręki. Wykorzystanie tej metody przez Byrne'a sprawiło, że pacjenci odzyskali w dużej mierze ruchomość ręki oraz zdolność do wykonywania codziennych czynności. Okazało się, że *fat grafting* bezpośrednio wypełnia luki w warstwie podskórnej, fizycznie uwalnia skrępowaną skórę od leżących poniżej tkanek i ostatecznie wywiera dalszy efekt regeneracyjny ^[28]. Perspektywę może stanowić przeszczep tłuszczu w kontekście naprawy ścięgien. Został on na razie

wykonany na modelach zwierzęcych, ale wyniki są bardzo obiecujące. Wykazano, że komórki macierzyste tkanki tłuszczowej modulują stan zapalny i indukują neowaskularyzację we wczesnym stadium uszkodzenia ścięgna ^[29].



Rycina 3. *Fat grafting* w leczeniu blizn poparzeniowych (efekty przed [a, c] i po [b, d]) ^[63].

3.2. *Fat grafting* w rekonstrukcji piersi

Udoskonalenie technik oraz zdefiniowanie jasnych standardów w procesie przeszczepiania tłuszczu do piersi pozwoliło chirurgom plastycznym z powodzeniem wykorzystać przeszczepy tłuszczu do różnych zastosowań ^[30]. *Fat grafting* oferuje zdumiewającą wszechstronność jeśli chodzi o możliwości jego zastosowania w rekonstrukcji piersi. Mniejsze objętości podanego tłuszczu są odpowiednie do korekcy drobnych nierówności konturu piersi, natomiast większe przeszczepy zaczęły stanowić konkurencję dla konwencjonalnych metod rekonstrukcji całej piersi ^[31]. Nie należy również zapominać, że procedury

rekonstrukcyjne są o wiele trudniejsze niż powiększanie nienaruszonej piersi ze względu na ograniczoną przestrzeń do iniekcji tłuszczu oraz mniejszą podatność i unaczynienie tkanki. Ponadto, radioterapia i blizny po mastektomii tworzą nieprzyjazne i bardzo wymagające środowisko dla przeżycia przeszczepu [32, 33]. Najnowsze badania wykazały sukces w przypadku wyżej wspomnianej rekonstrukcji całej piersi przy wykorzystaniu omawianego transferu tłuszczu. Jest to duża innowacja, ponieważ dotychczas był on zwykle wykonywany jako procedura wspomagająca w celu uzupełnienia autologicznych płatów tkankowych i implantów [34]. Jak opisał Stark, pierwotny przeszczep tłuszczu po mastektomii oszczędzającej brodawki sutkowe wymagał zazwyczaj co najmniej dwóch sesji. Ich zadaniem ma być przywrócenie niedoboru tkanki miękkiej, przy szacunkowym utrzymaniu objętości 60% na sesję. Pierwszy etap rozpoczyna się iniekcją tłuszczu do mięśnia piersiowego większego, powięzi i podstawy płatów po mastektomii. Pożądane efekty estetyczne są zwykle osiągnięte po pięciu lub sześciu zabiegach. *Fat grafting* w rekonstrukcji piersi jest opisywany jako bezpieczny, opłacalny i minimalnie inwazyjny [32-34].

3.3. Fat grafting w leczeniu bólu

Kolejnym wskazaniem do zastosowania transferu tłuszczu jest leczenie przewlekłego bólu neuropatycznego u pacjentów, u których powstał on po lumpektomii i radioterapii. Również w tym przypadku efekty były zadowalające, ponieważ ból uległ znacznej redukcji. Wstrzyknięty tłuszcz pozwolił bowiem na utworzenie nowych naczyń, odpowiednie nawilżenie tkanki oraz zbudowanie korzystnych warunków do regeneracji dzięki obecności licznych komórek macierzystych [35]. Mogą one hamować aktywację limfocytów T z późniejszymi efektami przeciwzapalnymi i przeciwbólowymi [36]. Potencjalnie, mogą również wpływać na regenerację aksonów poprawiając wyniki leczenia po uszkodzeniu nerwów obwodowych [37]. Migrenowe bóle głowy są często, z dużą skutecznością, leczone za pomocą zmiany stylu życia oraz farmakoterapii. W przypadkach, w których leczenie farmakologiczne zawiodło, a miejsce wyzwalające ból jest możliwe do zlokalizowania - wykorzystuje się chirurgiczną dekompresję nerwów. Najnowsze badania sugerują, że u osób z uporczywymi bólami głowy (nawet powyżej wspomnianej operacji), przeszczep tłuszczu może przynieść ulgę w bólu [38]. Guyuron oraz Puortaheri wykazali, że większość pacjentów leczonych *fat graftingiem* doświadczyła 50-procentowej lub większej redukcji częstości, intensywności czy też czasu trwania migrenowych bólów głowy. Możliwe, że przeszczep tłuszczu

zapewnia dodatkową chirurgiczną dekompresję nerwów poprzez rozbicie blizny i powięzi oraz zapewnienie amortyzacji wokół nerwów obwodowych, zapewniając w ten sposób ulgę ^[39].

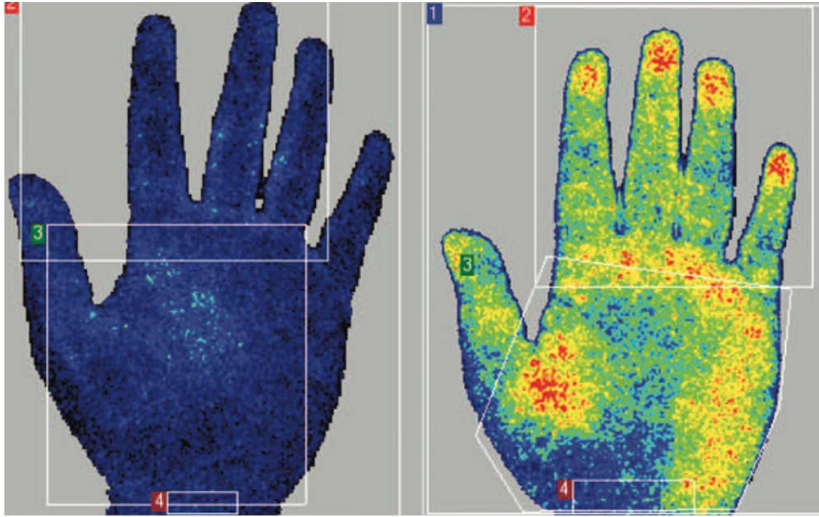


Rycina 4. Korekcja konturu po mastektomii za pomocą transferu tłuszczu - obraz przed (po lewej) i po (po prawej) ^[64].

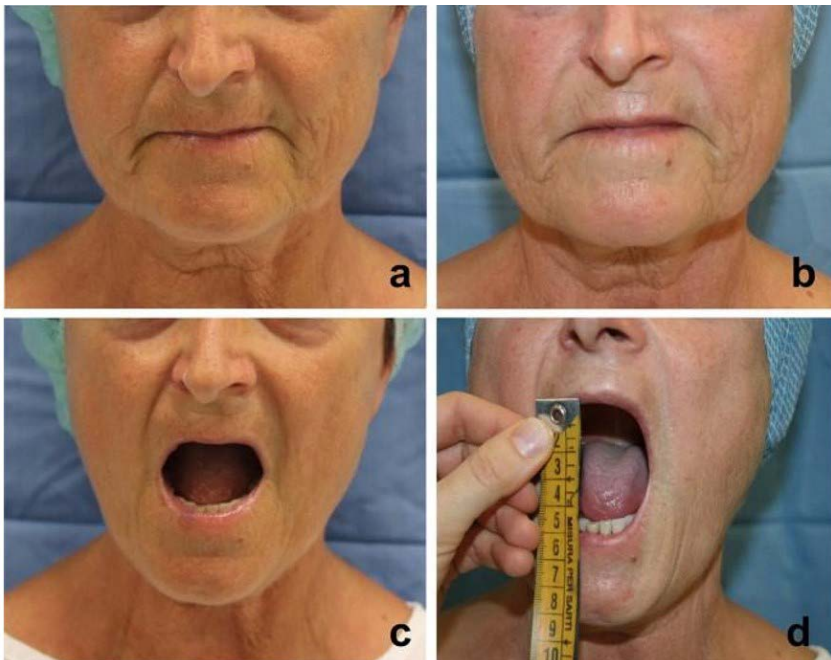
4. *Fat grafting* w leczeniu chorób o podłożu autoimmunologicznym

Najnowsze badania dowodzą, że *fat grafting* i korzyści regeneracyjne płynące z jego wykorzystania mogą przynieść ulgę również osobom chorującym na różne choroby o podłożu autoimmunologicznym. Przeszczep tłuszczu ma bowiem redukować intensywność charakterystycznych dla tego typu schorzeń objawów naczyniowych, skórnych, czy pochodzących z tkanek miękkich ^[12]. Za pierwszy przykład wykorzystania transferu tłuszczu na tej płaszczyźnie posłuży leczenie objawu Raynauda. Powoduje on stopniowe zmniejszanie się przepływu krwi do kończyn spowodowane brakiem równowagi między skurczaniem a rozkurczaniem naczyń. Występuje w chorobach takich jak twardzina układowa (inaczej sklerodermia, *systemic sclerosis*) i częściej dotyczy kobiet ^[40-42]. Bank i wsp. zastosowali w swoim badaniu *fat grafting* do rąk u osób z objawem Raynauda. Iniekcji dokonano do zarówno grzbietowej, jak i dłoniowej części ręki. U większości pacjentów poddanych tej nowoczesnej metodzie leczenia zaobserwowano poprawę tekstury skóry, zmniejszenie liczby owrzodzeń oraz poprawę czynności ręki. U prawie połowy badanych

wykazano zwiększony przepływ krwi w naczyniach rąk podczas obrazowania, a sami pacjenci zgłaszali znaczną redukcję bólu oraz częstości napadów zimna. Technika ta może zatem stanowić nową perspektywę w leczeniu objawu Raynauda ^[43]. Kolejne innowacyjne zastosowanie *fat graftingu* również dotyczy twardziny układowej, a dokładniej leczenia objawów tej choroby obejmujących skórę twarzy ^[44]. Sklerodermia charakteryzuje się przewlekłym stanem zapalnym prowadzącym do zwłóknienia skóry oraz narządów wewnętrznych. Proces ten powoduje pogrubienie skóry z powodu włókien kolagenowych, waskulopatii małych naczyń oraz produkcji autoprzeciwciał ^[45, 46]. Zażycie twarzy przez chorobę jest zgłaszane przez ponad 90% pacjentów. Ma to negatywny wpływ na zarówno estetyczny, jak i funkcjonalny aspekt życia, ponieważ ogranicza otwieranie ust i mimikę twarzy oraz tworzy “efekt maski” ^[7]. Jednym z najbardziej destruktywnych efektów, które wywołuje ta choroba jest mikrostromia. Powoduje ona poważną niepełnosprawność poprzez wpływ na fonację, żucie i higienę jamy ustnej ^[47, 48]. W badaniu przeprowadzonym w latach 2017-2022 wzięło udział 14 kobiet oraz 13 mężczyzn, którym przeszczepiono autologiczny tłuszcz do objętej chorobą twarzy w nadziei na poprawę ich jakości życia. Dziewięcioro pacjentów przeszło więcej niż jedną operację (5 miało dwa zabiegi, 2 miało trzy i 2 miało cztery). Odstęp pomiędzy każdym z zabiegów wyniósł minimalnie 1 rok. Efekty uzyskane dzięki operacjom były obiecujące. *Fat grafting* skutecznie zwiększył otwór w jamie ustnej (średnio o 33%) redukując mikrostromię. Poprawie uległa cała twarz, a pacjenci zgłaszali subiektywną satysfakcję i poprawę jakości życia oraz byli bardzo zadowoleni z uzyskanych efektów estetycznych. Warto również zaznaczyć, że jest to metoda bezpieczna, o bardzo niskim ryzyku wystąpienia poważnych efektów niepożądanych. Powyższą procedurę można powtarzać w miarę upływu czasu, aby zachować lub poprawić wyniki. Uzasadnione są przyszłe badania na większej grupie i wdrożenie zatwierdzonej skali do oceny wyników przedoperacyjnych i pooperacyjnych. *Fat grafting* i jego użycie w leczeniu chorób autoimmunologicznych jest zdecydowanie innowacją wartą dalszej obserwacji i badań w tym kierunku ^[49-53].



Rycina 5. *Fat grafting* w leczeniu objawu Raynauda - porównanie krążenia w ręce przed (po lewej) oraz dwa miesiące po zabiegu (po prawej). Widoczna znaczna poprawa krążenia w ręce. [43].



Rycina 6. *Fat grafting* w leczeniu mikrostomii na skutek twardziny układowej. Obraz pacjenta przed (a, c) i po zabiegach (b, d) [65].

Tabela 1. Podsumowanie najważniejszych zastosowań transferu tłuszczu [12, 54-56].

<i>Fat grafting</i> - podsumowanie najważniejszych wskazań	
Chirurgia plastyczna	<ul style="list-style-type: none"> - powiększanie piersi - powiększanie pośladków - wypełnianie bruzd, zmarszczek - korekcja asymetrii twarzy - stymulacja porostu włosów
Chirurgia rekonstrukcyjna i medycyna regeneracyjna	<ul style="list-style-type: none"> - rekonstrukcja piersi po mastektomii - leczenie blizn, oparzeń, zwłóknień - leczenie ran spowodowanych wrzodami - leczenie bólu neuropatycznego
Choroby autoimmunologiczne	<ul style="list-style-type: none"> - redukcja objawu Raynauda - leczenie objawów sklerodermii występujących na twarzy - leczenie reumatoidalnego zapalenia stawów
Inne	<ul style="list-style-type: none"> - leczenie migreny - leczenie ubytków w tkankach po radioterapii

5. Podsumowanie i perspektywy

Na podstawie przytoczonych zastosowań techniki jaką jest *fat grafting* czy też *nanofat grafting*, z całą pewnością można potwierdzić wysoką skuteczność i innowacyjność tego rozwiązania. Procedura ta jest bezpieczna i efektywna, a spektrum wskazań bardzo szerokie [Tabela 1.]. Niesamowitym jest fakt, iż w ostatnim czasie odkryto nowe zastosowania przeszczepu tłuszczu, które znacznie wykraczają poza obszar medycyny estetycznej. Ze względu na wykazywane przez komórki macierzyste pochodzące z tkanki tłuszczowej zdolności do regenerowania tkanek, narodziła się zupełnie nowa nadzieja w dziedzinie chirurgii rekonstrukcyjnej [12, 58]. *Fat grafting* stanowi perspektywę jeśli chodzi o możliwość poprawy jakości życia zarówno pod kątem estetycznym, jak i funkcjonalnym. Może on potencjalnie służyć jako alternatywne rozwiązanie w leczeniu trudnych przypadków klinicznych, wobec których klasyczne metody nie są wystarczająco efektywne. Pomimo ogromnego potencjału terapeutycznego przeszczepu tłuszczu, nie należy jednak zapominać o ryzykach i ewentualnych efektach niepożądanych wynikających z jego użytkowania. Najczęściej przytaczaną obawą ma być kancerogeny wpływ transferu tłuszczu do piersi, ale wiele badań w tej materii zaprzeczyło temu twierdzeniu [59]. Podsumowując, tkanka tłuszczowa jest materiałem bardzo obiecującym ze względu na swoją obfitość w komórki macierzyste, których właściwości mogą przyczynić się do rozwoju, a nawet powstania nowych metod terapii. Potrzeba jedynie czasu, aż przytoczone w niniejszym artykule

odkrycia laboratoryjne znajdują swoje zastosowanie w codziennej praktyce klinicznej^[60].

Referencje

- [1] Fraga MFP, Helene A Jr, Nakamura F, Lellis RF, Kikuchi W, Esteban D. Comparative study of the integration and viability of autonomised and nonautonomised autologous fat tissue grafts – experimental model in rabbits. *Journal of Plastic, Reconstructive & Aesthetic Surgery*. 2008;61(9):1044-1048. doi:10.1016/j.bjps.2007.06.034.
- [2] Illouz YG. Illouz's technique of body contouring by lipolysis. *Clin Plast Surg*. 1984;11(3):409-417.
- [3] Coleman SR. Long-term survival of fat transplants: controlled demonstrations. *Aesthetic Plast Surg*. 1995;19(5):421-425. doi:10.1007/BF00453875.
- [4] Coleman SR. Structural fat grafting. *Aesthet Surg J*. 1998;18(5):386-388. doi:10.1016/S1090-820X(98)70098-6.
- [5] Coleman SR, Mazzola RF. *Fat Injection : From Filling to Regeneration*. St. Louis: Quality Medical; 2009.
- [6] Yun IS, Jeon YR, Lee WJ, et al. Effect of human adipose derived stem cells on scar formation and remodeling in a pig model: a pilot study. *Dermatol Surg*. 2012;38(10):1678-1688. doi:10.1111/j.1524-4725.2012.02495.x.
- [7] Magalon G, Daumas A, Sautereau N, Magalon J, Sabatier F, Granel B. Regenerative Approach to Scleroderma with Fat Grafting. *Clin Plast Surg*. 2015;42(3):353-ix. doi:10.1016/j.cps.2015.03.009.
- [8] Lopez-Santalla M, Menta R, Mancheño-Corvo P, et al. Adipose-derived mesenchymal stromal cells modulate experimental autoimmune arthritis by inducing an early regulatory innate cell signature. *Immun Inflamm Dis*. 2016;4(2):213-224. Published 2016 Apr 4. doi:10.1002/iid3.106.
- [9] Charles-de-Sá L, Gontijo-de-Amorim NF, Maeda Takiya C, et al. Antiaging treatment of the facial skin by fat graft and adipose-derived stem cells. *Plast Reconstr Surg*. 2015;135(4):999-1009. doi:10.1097/PRS.0000000000001123.

- [10] Menkes S, Luca M, Soldati G, Polla L. Subcutaneous Injections of Nanofat Adipose-derived Stem Cell Grafting in Facial Rejuvenation. *Plast Reconstr Surg Glob Open*. 2020;8(1):e2550. Published 2020 Jan 20. doi:10.1097/GOX.0000000000002550.
- [11] Gause TM 2nd, Kling RE, Sivak WN, Marra KG, Rubin JP, Kokai LE. Particle size in fat graft retention: A review on the impact of harvesting technique in lipofilling surgical outcomes. *Adipocyte*. 2014;3(4):273-279. Published 2014 Dec 10. doi:10.4161/21623945.2014.957987.
- [12] Firriolo JM, Condé-Green A, Pu LLQ. Fat Grafting as Regenerative Surgery: A Current Review. *Plastic & Reconstructive Surgery*. 2022;150(6):1340e-1347e. doi:10.1097/prs.00000000000009710.
- [13] Auclair E, Blondeel P, Del Vecchio DA. Composite Breast Augmentation. *Plastic and Reconstructive Surgery*. 2013;132(3):558-568. doi:10.1097/prs.0b013e31829ad2fa.
- [14] Kling RE, Mehrara BJ, Pusic AL, et al. Trends in autologous fat grafting to the breast: a national survey of the american society of plastic surgeons. *Plast Reconstr Surg*. 2013;132(1):35-46. doi:10.1097/PRS.0b013e318290fad1.
- [15] Ban KA, Minei JP, Laronga C, et al. American College of Surgeons and Surgical Infection Society: Surgical Site Infection Guidelines, 2016 Update. *Journal of the American College of Surgeons*. 2017;224(1):59-74. doi:10.1016/j.jamcollsurg.2016.10.029.
- [16] Mess SA, Amalfi AN. Expanding Indications for Fat Transfer to the Breast Beyond Reconstruction. *Advances in Cosmetic Surgery*. 2021;4(1):123-136. doi:10.1016/j.yacs.2021.02.004.
- [17] Coleman SR, Saboeiro AP. Primary Breast Augmentation with Fat Grafting. *Clin Plast Surg*. 2015;42(3):301-vii. doi:10.1016/j.cps.2015.03.010.
- [18] Crisan M, Yap S, Casteilla L, et al. A perivascular origin for mesenchymal stem cells in multiple human organs. *Cell Stem Cell*. 2008;3(3):301-313. doi:10.1016/j.stem.2008.07.003.
- [19] Oh DS, Kim DH, Roh TS, Yun IS, Kim YS. Correction of Dark Coloration of the Lower Eyelid Skin with Nanofat Grafting. *Arch Aesthetic Plast Surg*. 2014;20(2):92. doi:10.14730/aaps.2014.20.2.92.

- [20] Trivisonno A, Di Rocco G, Cannistra C, et al. Harvest of superficial layers of fat with a microcannula and isolation of adipose tissue-derived stromal and vascular cells. *Aesthet Surg J*. 2014;34(4):601-613. doi:10.1177/1090820X14528000.
- [21] Lindenblatt N, van Hulle A, Verpaele AM, Tonnard PL. The Role of Microfat Grafting in Facial Contouring. *Aesthet Surg J*. 2015;35(7):763-771. doi:10.1093/asj/sjv083.
- [22] The Aesthetic Society. <http://cdn.theaestheticsociety.org/media/statistics/aestheticplasticsurgerynationaldatabank-2020stats.pdf>. Accessed January 10, 2023.
- [23] Oranges CM, Haug M, Schaefer DJ. Body Contouring. *Plast Reconstr Surg*. 2016;138(5):944e-945e. doi:10.1097/PRS.0000000000002724.
- [24] Mofid MM, Gonzalez R, de la Peña JA, Mendieta CG, Senderoff DM, Jorjani S. Buttock augmentation with silicone implants: a multicenter survey review of 2226 patients. *Plast Reconstr Surg*. 2013;131(4):897-901. doi:10.1097/PRS.0b013e3182818ec0.
- [25] Sinno S, Chang JB, Brownstone ND, Saadeh PB, Wall S Jr. Determining the Safety and Efficacy of Gluteal Augmentation: A Systematic Review of Outcomes and Complications. *Plast Reconstr Surg*. 2016;137(4):1151-1156. doi:10.1097/PRS.0000000000002005.
- [26] Oranges CM, Tremp M, di Summa PG, et al. Gluteal Augmentation Techniques: A Comprehensive Literature Review. *Aesthet Surg J*. 2017;37(5):560-569. doi:10.1093/asj/sjw240.
- [27] Pallua N, Baroncini A, Alharbi Z, Stromps JP. Improvement of facial scar appearance and microcirculation by autologous lipofilling. *Journal of Plastic, Reconstructive & Aesthetic Surgery*. 2014;67(8):1033-1037. doi:10.1016/j.bjps.2014.04.030.
- [28] Byrne M, O'Donnell M, Fitzgerald L, Shelley OP. Early experience with fat grafting as an adjunct for secondary burn reconstruction in the hand: Technique, hand function assessment and aesthetic outcomes. *Burns*. 2016;42(2):356-365. doi:10.1016/j.burns.2015.06.017.

- [29] Kokubu S, Inaki R, Hoshi K, Hikita A. Adipose-derived stem cells improve tendon repair and prevent ectopic ossification in tendinopathy by inhibiting inflammation and inducing neovascularization in the early stage of tendon healing. *Regenerative Therapy*. 2020;14:103-110. doi:10.1016/j.reth.2019.12.003.
- [30] Herly M, Ørholt M, Larsen A, et al. Efficacy of breast reconstruction with fat grafting: A systematic review and meta-analysis. *J Plast Reconstr Aesthet Surg*. 2018;71(12):1740-1750. doi:10.1016/j.bjps.2018.08.024.
- [31] Khouri RK Jr, Khouri RK. Current Clinical Applications of Fat Grafting. *Plast Reconstr Surg*. 2017;140(3):466e-486e. doi:10.1097/PRS.0000000000003648.
- [32] Khouri RK, Khouri RK Jr, Rigotti G, et al. Aesthetic applications of Brava-assisted megavolume fat grafting to the breasts: a 9-year, 476-patient, multicenter experience. *Plast Reconstr Surg*. 2014;133(4):796-807. doi:10.1097/PRS.0000000000000053.
- [33] Khouri RK, Rigotti G, Khouri RK Jr, et al. Tissue-engineered breast reconstruction with Brava-assisted fat grafting: a 7-year, 488-patient, multicenter experience. *Plast Reconstr Surg*. 2015;135(3):643-658. doi:10.1097/PRS.0000000000001039.
- [34] Stark RY, Mirzabeigi MN, Vonderhaar RJ, Bucky LP. Utilizing large volume fat grafting in breast reconstruction after nipple sparing mastectomies. *Gland Surg*. 2018;7(3):337-346. doi:10.21037/g.2018.05.01.
- [35] Juhl AA, Karlsson P, Damsgaard TE. Fat grafting for alleviating persistent pain after breast cancer treatment: A randomized controlled trial. *Journal of Plastic, Reconstructive & Aesthetic Surgery*. 2016;69(9):1192-1202. doi:10.1016/j.bjps.2016.07.003.
- [36] Fredman R, Edkins RE, Hultman CS. Fat Grafting for Neuropathic Pain After Severe Burns. *Annals of Plastic Surgery*. 2016;76(Supplement 4):S298-S303. doi:10.1097/sap.0000000000000674.
- [37] Kubiak CA, Kung TA, Brown DL, Cederna PS, Kemp SWP. State-of-the-Art Techniques in Treating Peripheral Nerve Injury. *Plastic and Reconstructive Surgery*. 2018;141(3):702-710. doi:10.1097/prs.0000000000004121.

- [38] Guyuron B, Pourtaheri N. Therapeutic Role of Fat Injection in the Treatment of Recalcitrant Migraine Headaches. *Plastic and Reconstructive Surgery*. 2019;143(3):877-885. doi:10.1097/prs.0000000000005353.
- [39] Mauskop A, Rothaus KO. Stem Cells in the Treatment of Refractory Chronic Migraines. *Case Rep Neurol*. 2017;9(2):149-155. doi:10.1159/000477393.
- [40] Pauling JD, Hughes M, Pope JE. Raynaud's phenomenon-an update on diagnosis, classification and management. *Clin Rheumatol*. 2019;38(12):3317-3330. doi:10.1007/s10067-019-04745-5.
- [41] Herrick AL. Contemporary management of Raynaud's phenomenon and digital ischaemic complications. *Curr Opin Rheumatol*. 2011;23(6):555-561. doi:10.1097/BOR.0b013e32834aa40b.
- [42] Beldner S, Rabinovich RV, Polatsch DB. Scleroderma of the Hand: Evaluation and Treatment. *J Am Acad Orthop Surg*. 2020;28(16):e686-e695. doi:10.5435/JAAOS-D-19-00547.
- [43] Bank J, Fuller SM, Henry GI, Zachary LS. Fat Grafting to the Hand in Patients with Raynaud Phenomenon. *Plastic and Reconstructive Surgery*. 2014;133(5):1109-1118. doi:10.1097/prs.000000000000104.
- [44] Alhajeri H, Hudson M, Fritzler M, et al. 2013 American College of Rheumatology/European League Against Rheumatism Classification Criteria for Systemic Sclerosis Outperform the 1980 Criteria: Data From the Canadian Scleroderma Research Group. *Arthritis Care & Research*. 2015;67(4):582-587. doi:10.1002/acr.22451.
- [45] Denton CP, Khanna D. Systemic sclerosis. *The Lancet*. 2017;390(10103):1685-1699. doi:10.1016/s0140-6736(17)30933-9.
- [46] Zhong L, Pope M, Shen Y, Hernandez JJ, Wu L. Prevalence and incidence of systemic sclerosis: A systematic review and meta-analysis. *Int J Rheum Dis*. 2019;22(12):2096-2107. doi:10.1111/1756-185x.13716.

- [47] Crincoli V, Fatone L, Fanelli M, et al. Orofacial Manifestations and Temporomandibular Disorders of Systemic Scleroderma: An Observational Study. *IJMS*. 2016;17(7):1189. doi:10.3390/ijms17071189.
- [48] Gheisari M, Ahmadzadeh A, Nobari N, Iranmanesh B, Mozafari N. Autologous Fat Grafting in the Treatment of Facial Scleroderma. *Dermatology Research and Practice*. 2018;2018:1-7. doi:10.1155/2018/6568016.
- [49] Berl A, Shir-Az O, Perk N, Levy A, Levy Y, Shalom A. Total Facial Autologous Fat Grafting for Treating Skin Manifestations in Scleroderma. *Life (Basel)*. 2022;12(12):1997. Published 2022 Nov 30. doi:10.3390/life12121997.
- [50] Wang HC, Yu N, Wang X, et al. Cerebral Embolism as a Result of Facial Filler Injections: A Literature Review. *Aesthetic Surgery Journal*. 2021;42(3):NP162-NP175. doi:10.1093/asj/sjab193.
- [51] Miao J, Sun W, Zhu Z, Yang Z, Xu Y. A Massive Right Hemisphere Infarction After Autologous Fat Grafting for Facial Filling. *Journal of Craniofacial Surgery*. 2020;32(2):e215-e217. doi:10.1097/scs.0000000000006898.
- [52] Wang J, Cai J, Zhang Q, Wen J, Liao Y, Lu F. Fat transplantation induces dermal adipose regeneration and reverses skin fibrosis through dedifferentiation and redifferentiation of adipocytes. *Stem Cell Res Ther*. 2022;13(1). doi:10.1186/s13287-022-03127-0.
- [53] Onesti MG, Fioramonti P, Carella S, Fino P, Marchese C, Scuderi N. Improvement of Mouth Functional Disability in Systemic Sclerosis Patients over One Year in a Trial of Fat Transplantation versus Adipose-Derived Stromal Cells. *Stem Cells International*. 2016;2016:1-9. doi:10.1155/2016/2416192.
- [54] Rigotti G, Marchi A, Galiè M, et al. Clinical treatment of radiotherapy tissue damage by lipoaspirate transplant: a healing process mediated by adipose-derived adult stem cells. *Plast Reconstr Surg*. 2007;119(5):1409-1422. doi:10.1097/01.prs.0000256047.47909.71.
- [55] Turner A, Abu-Ghname A, Davis MJ, Winocour SJ, Hanson SE, Chu CK. Fat Grafting in Breast Reconstruction. *Seminars in Plastic Surgery*. 2020;34(01):017-023. doi:10.1055/s-0039-1700959.

- [56] Alessandri Bonetti M, Rovere G, Fulchignoni C, et al. Autologous fat transplantation for the treatment of trapeziometacarpal joint osteoarthritis. *Orthop Rev (Pavia)*. Published online June 25, 2020. doi:10.4081/or.2020.8666.
- [57] Sheykhhasan M, Wong JKL, Seifalian AM. Human Adipose-Derived Stem Cells with Great Therapeutic Potential. *CSCR*. 2019;14(7):532-548. doi:10.2174/1574888x14666190411121528.
- [58] Pu LL, Yoshimura K, Coleman SR. Future Perspectives of Fat Grafting. *Clin Plast Surg*. 2015;42(3):389-x. doi:10.1016/j.cps.2015.03.007.
- [59] Silva-Vergara C, Fontdevila J, Descarrega J, Burdio F, Yoon TS, Grande L. Oncological outcomes of lipofilling breast reconstruction: 195 consecutive cases and literature review. *J Plast Reconstr Aesthet Surg*. 2016;69(4):475-481. doi:10.1016/j.bjps.2015.12.029.
- [60] Shahzad F, Mehrara BJ. The Future of Fat Grafting. *Aesthetic Surgery Journal*. 2017;37(suppl_3):S59-S64. doi:10.1093/asj/sjw273.
- [61] Rihani J. Microfat and Nanofat: When and Where These Treatments Work. *Facial Plast Surg Clin North Am*. 2019;27(3):321-330. doi:10.1016/j.fsc.2019.03.004.
- [62] <https://premieresurgicalarts.com/fat-transfer-to-buttocks-what-you-should-know-before-you-decide/>.
- [63] Viard R, Bouguila J, Voulliaume D, Comparin JP, Dionyssopoulos A, Foyatier JL. La lipostructure dans les séquelles de brûlures faciales. *Annales de Chirurgie Plastique Esthétique*. 2012;57(3):217-229. doi:10.1016/j.anplas.2011.06.003.
- [64] <https://cosmeticplasticsurgeryinstitute.com/breast-reconstruction-following-fat-transfer/>.
- [65] Pignatti M, Spinella A, Cocchiara E, et al. Autologous Fat Grafting for the Oral and Digital Complications of Systemic Sclerosis: Results of a Prospective Study. *Aesth Plast Surg*. 2020;44(5):1820-1832. doi:10.1007/s00266-020-01848-2.

Gojenie ran oparzeniowych z wykorzystaniem komórek macierzystych

Barbara Grochowska, Karolina Gancarczyk, Piotr Granatowski,
Krzysztof Gładkowski, Julia Kaczmarczyk, Aleksandra Kaluża

Studenckie Koło Naukowe przy Katedrze i Zakładzie Biofizyki im. prof. Zbigniewa Religi,
Wydział Nauk Medycznych w Zabrzę, Śląski Uniwersytet Medyczny w Katowicach

Abstrakt: Oparzenia dotyczą około 11 milionów osób rocznie i stanowią jeden z najczęstszych urazów. W ostatnich dekadach dokonano wielu postępów w leczeniu ran oparzeniowych, przyczyniając się do zmniejszenia śmiertelności, ale wciąż nie udało się opracować idealnej techniki. Przy tworzeniu nowych metod, dąży się do przywrócenia pełnej funkcjonalności skóry, minimalizując przy tym ryzyko infekcji, bliznowacenia czy deformacji. Celem niniejszej pracy było przedstawienie metod opatrywania ran oparzeniowych, z wykorzystaniem komórek macierzystych. Wydaje się, że mogą one przynieść kluczowe korzyści w leczeniu ran, szczególnie oparzeniowych, ze względu na zdolność różnicowania, proliferacji, sekrecji czynników wzrostu i cytokin oraz immunomodulację. Ponadto do gojenia ran, ze względu na profil sekretomowy, wykorzystać można również produkty komórek macierzystych. Komórki macierzyste stanowią obiecującą metodę leczenia ran oparzeniowych, jednakże ze względu na niewystarczającą liczbę badań klinicznych, wciąż nie można wysnuć wniosków na temat ich pełnego bezpieczeństwa i skuteczności.

Słowa kluczowe: oparzenie, rana oparzeniowa, gojenie ran, komórki macierzyste

Abstract: Burns affect around 11 million people annually and are one of the most common injuries. In the last decade, many advances have been made in the treatment of burn wounds, causing decrease in mortality. However, the ideal treatment hasn't been found yet. The aim of developing new methods is to restore the full functionality of the skin, while minimizing the risk of scarring or deformation. The purpose of the study was to present methods of treating burn wounds with the use of stem cells. It seems that they may bring key benefits in wound treatment, especially burn wounds, due to differentiation, proliferation, growth factors and cytokines secretion as well as immunomodulation. The secretome profile of stem cell enable using its product for wound healing. Due to clinical studies deficiency, we cannot draw a conclusion about full safety and effectiveness of stem cells in the treatment of burn wounds, although they seem to be a promising treatment.

Keywords: burn, burn wound, wound healing, stem cells

1. Wstęp

Oparzenie to uszkodzenie skóry i niekiedy głębiej położonych tkanek, które może być spowodowane tarcieniem, ciepłem, promieniowaniem, źródłami chemicznymi lub elektrycznymi. Zdecydowaną większość oparzeń stanowią urazy termiczne [1]. Oparzenia znajdują się na czwartym miejscu wśród najczęstszych urazów [2, 3]. Według WHO, każdego roku na całym świecie dochodzi do około 11 milionów oparzeń wszelkiego rodzaju, z czego 180 000 umiera z tego powodu [4]. Większość zgonów spowodowana jest wstrząsem oparzeniowym w pierwszym tygodniu po urazie. W późniejszych tygodniach przyczyną śmierci jest wstrząs kardiogeny, uszkodzenie płuc, posocznica lub niewydolność wielonarządowa [5].

Ponad 95% zgonów spowodowanych oparzeniami ma miejsce w krajach o niskich i średnio-niskich dochodach w klasyfikacji OECD (ang. Organisation For Economic Co-operation and Development — Organizacja Współpracy Gospodarczej i Rozwoju). Spowodowane jest to gorszym dostępem do opieki zdrowotnej oraz brakiem specjalistycznych ośrodków pomagającym ofiarom oparzeń w owych krajach [6].

Do pierwszej połowy XX wieku leczenie pacjentów oparzonych było bardzo ograniczone. Wraz z rozwojem medycyny regeneracyjnej i farmakoterapii leczenie ran oparzeniowych znacząco się poprawiło, przyczyniając się do zmniejszenia długości pobytu w szpitalu i śmiertelności, w szczególności w krajach bardzo wysoko rozwiniętych [7].

W przeglądzie przedstawiono aktualne informacje na temat opieki nad ranami oparzeniowymi oraz innowacyjne metody ich opatrywania z wykorzystaniem komórek macierzystych.

2. Klasyfikacja oparzeń

W klasyfikacji oparzeń uwzględnia się wiek pacjenta, przyczynę oparzenia oraz to które części ciała zostały uszkodzone. Ocena ciężkości oparzeń wymaga również ustalenia głębokości oparzenia oraz procentowej całkowitej powierzchni ciała (ang. % TBSA — Total body surface area) [8]. Odpowiednia ocena ciężkości oparzeń skorelowana z aktualnym stanem klinicznym pacjenta jest kluczowym elementem przy podejmowaniu decyzji o dalszej strategii leczenia i określeniu rokowania pacjenta.

W zależności od głębokości wyróżniamy oparzenia I, II i III stopnia. Niektóre źródła podają również IV stopień [8, 9, 10].

Oparzenia obejmujące tylko naskórek klasyfikowane są jako oparzenia powierzchowne (I stopnia). Skóra staje się czerwona, towarzyszy jej lekki obrzęk i ból, który ustępuje po 48–72 godzinach. Leczenie tego oparzenia nie wymaga hospitalizacji i nie dochodzi do powstawania blizny ^[10, 11].

Oparzenia II stopnia, dzielą się na powierzchowne i głębokie. Powierzchowne oparzenia częściowej grubości skóry (opisywane jako oparzenia 2A) obejmują naskórek i powierzchnią część skóry właściwej. Są bolesne, sączące, skóra jest wilgotna i zaczerwieniona. Towarzyszą mu pęcherze zawierające płyn surowiczy z powodu rozwarstwienia naskórka z błony podstawnej. Wymagają opatrunku i pielęgnacji rany, jednak operacja nie jest konieczna. Jeśli nie dojdzie do zakażenia rany, goi się w ciągu 2–3 tygodni nie pozostawiając blizny. Z kolei głębokie oparzenia pośredniej grubości (wcześniej znane jako oparzenia 2B) sięgają całej grubości skóry właściwej. Są mniej bolesne ze względu na uszkodzenie zakończeń nerwowych. Proces gojenia trwa 4–6 tygodni i dochodzi do bliznowacenia ^[12, 13, 14].

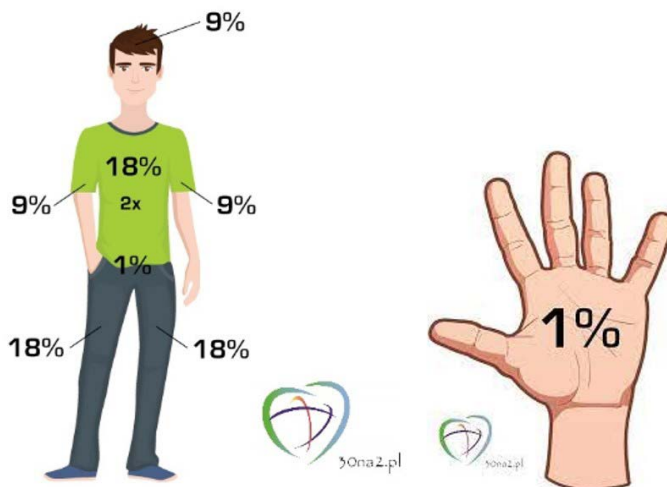
W oparzeniach III stopnia martwica obejmuje skórę właściwą i podskórną tkankę tłuszczową oraz może sięgać mięśni, ścięgien i kości. Spalona skóra jest sucha i twarda oraz przyjmuje brązowy lub czerwony kolor. Cechą charakterystyczną jest brak bólu ze względu na uszkodzenie zakończeń nerwowych. Konieczne jest leczenie chirurgiczne, przeszczep lub leczenie rekonstrukcyjne. Proces gojenia trwa ponad 8 tygodni i pozostawia widoczne blizny i deformacje ^[15, 16, 17]. Niektóre źródła klasyfikują oparzenia, sięgające najgłębiej położonych tkanek do oparzeń IV stopnia ^[18, 19].

Drugim ważnym parametrem jest ocena powierzchni ciała dotkniętej oparzeniem —TBSA. Jest on niezbędny do podejmowania decyzji dotyczących leczenia, takich jak ilość podanych płynów w przebiegu resuscytacji płynowej, koniecznej ze względu na ryzyko wstrząsu hipowolemicznego, z powodu utraty funkcji bariery skóry. Zgodnie z regułą Parkland przez pierwsze 24 godziny pacjent powinien otrzymać roztwór Ringera z mleczanem w ilości 4 ml x m.c. (kg) x % TBSA przez pierwsze 24 godziny. Pierwszą połowę płynu podaje się w ciągu 8 godzin od oparzenia, a pozostałą część w ciągu kolejnych 16 godzin. Formuła Parklanda jest tylko szacunkowa ^[20].

Do oceny wielkości oparzenia u dorosłych wykorzystuje się regułę dziewiątek. Metodę wykorzystuje się tylko do oparzeń drugiego i trzeciego stopnia i ma charakter wyłącznie orientacyjny.

Reguła dziewiątek opiera się na przypisaniu wartości procentowych różnym obszarom ciała. Całą głowę szacuje się na 9%, gdzie przednia i tylna część stanowią po 4,5%. Na klatkę piersiową i brzuch przypada po 9% więc cała

przednia część tułowia stanowi 18% TBSA. Plecy również stanowią 18%, zatem cały tułów szacujemy na 36%. Kończyna górna stanowi 9%, a dolna 18%. Pachwinę szacuje się na 1%. Dłoń stanowi 1% TBSA i może być przydatnym narzędziem do szybkiego oszacowania rozmiaru oparzenia. Zmiany w regule dziewiątek mogą być dokonywane na podstawie wskaźnika masy ciała (BMI) i wieku. Dorośli pacjenci z oparzeniami sięgającymi powyżej 10% TBSA wymagają leczenia szpitalnego [21].



Ryc.1 Reguła dziewiątek służy ocenie powierzchni oparzenia u dorosłych. Do szybkiego oszacowania rozmiaru oparzenia zakłada się, że ręka stanowi 1% TBSA [88].

3. Aktualne metody leczenia ran oparzeniowych

Postępowanie w leczeniu ciężkich ran oparzeniowych obejmuje stosowanie miejscowych środków przeciwdrobnoustrojowych, w tym kremy oraz roztwory wodne, wczesne wycięcie tkanki martwiczej, a następnie przeszczep autologicznej skóry lub jeśli przeszczep jest niemożliwe zastosowanie tymczasowego zamiennika skóry [22, 23]. Wczesne wycięcie i natychmiastowe pokrycie rany pomagają złagodzić reakcję zapalną oparzenia, zmniejsza ryzyko infekcji i prowadzi do lepszych wyników gojenia [24].

Obecnie stosowane metody niosą wiele korzyści, jednak wiążą się z pewnymi ograniczeniami. Z tego powodu wciąż poszukuje się nowych rozwiązań w zakresie pokrywania ran.

Operacja wycięcia rany oparzeniowej osłabia stan hipermetaboliczny, czyli zwiększone zapotrzebowanie metaboliczne, które jest charakterystyczną

cechą reakcji stresowej na oparzenia. Ponadto usuwa biologiczne ognisko infekcji, zmniejszając w ten sposób ryzyko posocznicy rany oparzeniowej. Operacja wiąże się jednak znaczną utratą krwi. W zależności od czasu wykonania nekrektomii po urazie utrata krwi wynosi od 0,45 ml/cm² powierzchni oparzonej dla pierwszych 24 godzin po oparzeniu do 0,90 ml/cm² pow. oparzonej w czwartej dobie po urazie. Operacja usunięcia tkanki martwiczej z zakażonej rany oparzeniowej powoduje utratę krwi w ilości 1,0-1,25 ml/cm² powierzchni oparzonej [25]. Z tego powodu możliwości usunięcia większej ilości tkanki podczas jednej operacji są ograniczone.

Autologiczne przeszczepy skóry pozostają standardem postępowania w przypadku klinicznej rekonstrukcji skóry i pokrycia ran, zazwyczaj z wykorzystaniem przeszczepów skóry pośredniej grubości (STSG, ang. split-thickness skin grafts) i pełnej grubości (FTSG, ang. full-thickness skin grafts) [26]. Obie metody zapewniają dobre wyniki leczenia pacjentów, jednak nie pozostają bez wad. Częstym problemem jest ograniczona dostępność autologicznej skóry do przeszczepu u pacjentów z rozległymi oparzeniami. Ponadto ze względu na minimalną ilość skóry właściwej w autoprzeszczepie, rany zazwyczaj goją się z powstawaniem blizny przerosłej [27].

W przypadku rozległych ran oparzeniowych, kiedy niemożliwy jest autoprzeszczep, stosuje się alternatywne metody pokrycia rany. Należą do nich tymczasowe pokrycie alloprzeszczepami skóry ze zwłok ludzkich, ksenoprzeszczepami skóry świni, analogami skóry lub sztucznymi substytutami skóry.

W alloprzeszczepie skóry obecne są liczne komórki dendrytyczne, które odgrywają główną rolę w odrzuceniu przeszczepu. Z tego powodu ta metoda jest uważana jedynie za tymczasowe pokrycie, a odrzucenie przeszczepu jest w pewnym stopniu nieuniknione [28].

Skażenie bakteryjne pozostaje głównym problemem w bankach skóry, nawet po leczeniu przeciwbakteryjnym, i skutkuje ryzykiem zakażenia i przenoszenia chorób przez potencjalne patogeny. Niemniej jednak, zgłaszane wskaźniki przenoszenia choroby są bardzo niskie i sporadyczne, a zalety leczenia alloprzeszczepem znacznie przewyższają takie ryzyko [28, 29].

Inną metodą są biologiczne substytuty skóry, w tym autoprzeszczepy z owodni i hodowanych autoprzeszczepów nabłonkowych (CEA). Służą jako tymczasowe matryce do infiltracji komórkowej, proliferacji i angiogenezy rany [30]. Okazały się być skuteczne i stanowią alternatywę dla autoprzeszczepów pośredniej grubości. Ich ograniczenie stanowią wysokie koszty produkcji, nieprzewidywalność przyjęcia przeszczepu oraz kruchość skóry po gojeniu [31].

Syntetyczne substytuty skóry są zbudowane z niebiologicznych molekuł i polimerów, które nie występują w normalnej skórze [32]. Wykazały one korzystne wyniki w przyspieszaniu gojenia i zmniejszaniu bólu. Skład i właściwości produktu można znacznie dokładniej kontrolować i modyfikować, jednak na ogół nie posiadają błony podstawnej, a budową nie przypominają naturalnej skóry. Wykorzystanie składników syntetycznych może być problematyczne przy próbie wytworzenia materiału zgodnego biologicznie [33].

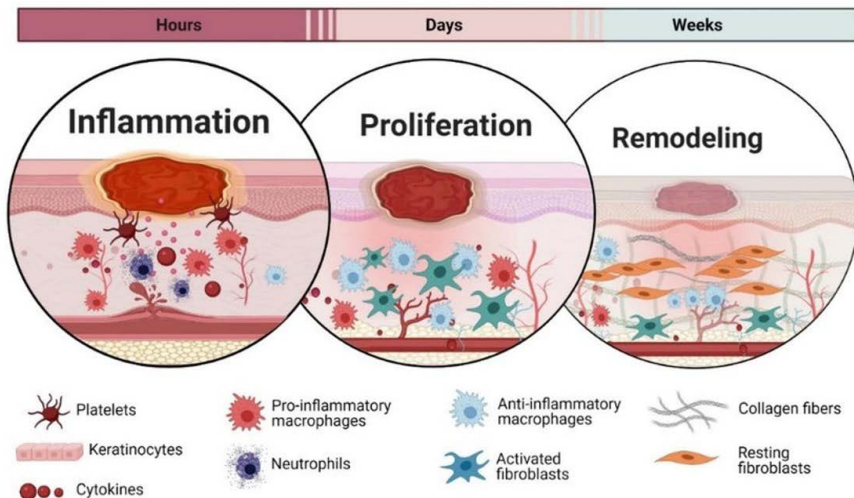
4. Komórki macierzyste

4.1. Gojenie ran oparzeniowych a komórki macierzyste

Proces gojenia dzieli się na 3 fazy z udziałem miejscowym i ogólnoustrojowym. Pierwszy etap obejmuje zapalenie, charakteryzujące się szybką reaktywnością przepuszczalności naczyń, rekrutacją limfocytów i uwalnianiem cytokin. Następnie proliferacja, w tym angiogeneza, fibroogeneza i reepitelializacja, która występuje w ciągu kilku tygodni od urazu. Kolejnym etapem jest przebudowa, w którym macierz zewnątrzkomórkowa (ECM) na bazie kolagenu i elastyny jest resyntetyzowana poprzez ciągłą aktywność lokalnych populacji komórek, takich jak fibroblasty i melanocyty [34].

Wykorzystanie komórek macierzystych w gojeniu ran oparzeniowych daje wydaje się skuteczne dzięki przyspieszeniu gojenia, leczeniu blizn, lepszej regeneracji skóry i jej przydatków, modulacji odpowiedzi zapalnej oraz redukcji zwłóknień i infekcji [35]. Potencjał terapeutyczny komórek macierzystych wynika z trzech elementów 1) zdolności do wydzielania cytokin i chemokin, które biorą udział we wszystkich etapach gojenia rany, 2) możliwości samoodnowy i różnicowania w komórki pochodne listków zarodkowych, w tym keratynocyty, komórki śródbłonna, pericyty i fibroblasty skórne, 3) potencjału immunomodulującego polegającym na regulowaniu uwalniania cząstek parakrynych i sygnałowych — chemokin, cytokin i czynników wzrostu niezbędnych do gojenia się ran [36, 37].

Gojenie ciężkich ran oparzeniowych pozostawia blizny przerosłe. W badaniach wykazano, że kondycjonowana żywność komórek macierzystych pochodzenia tłuszczowego, hamowała proliferację i syntezę kolagenu ludzkich fibroblastów pochodzących z keloidów [38]. Badanie sugeruje potencjał komórek macierzystych w leczeniu blizn powstałych po oparzeniach.



Ryc.2 Etapy gojenia rany obejmują kolejno zapalenie, proliferację oraz przebudowę^[89].

4.2. Rodzaje komórek macierzystych

Komórki macierzyste można podzielić ze względu na zdolność do różnicowania. Według tego podziału wyróżniamy: komórki totipotentne, pluripotentne, multipotentne, oligopotencjalne i unipotentne

Totipotencjalne komórki macierzyste mają najwyższy potencjał różnicowania i mogą tworzyć dowolny typ komórek, w tym komórki embrionalne i pozazarodkowe. Przykładem tego typu komórek jest zygota^[39].

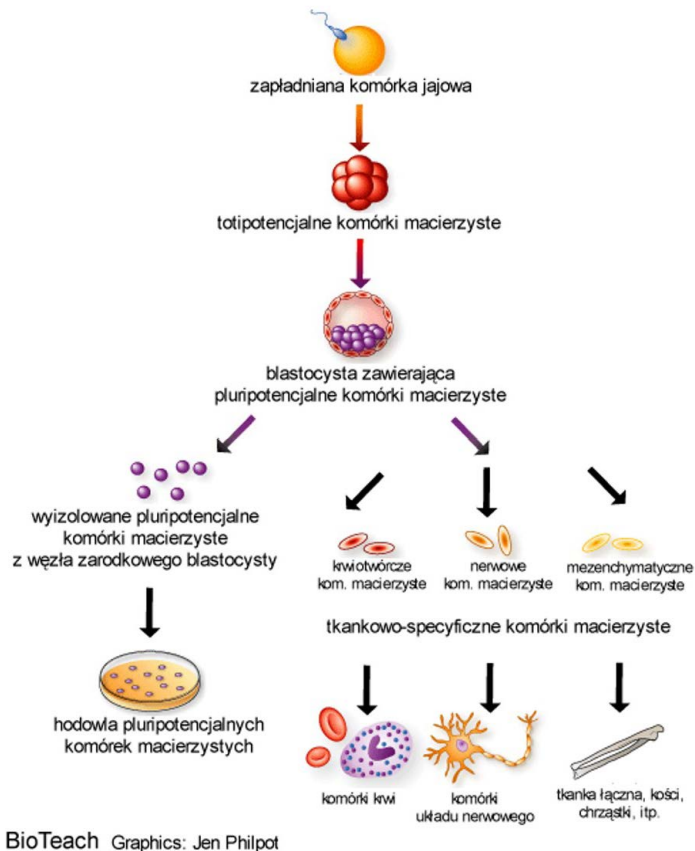
Pluripotencjalne komórki macierzyste są w stanie różnicować się w komórki, które powstają z 3 listków zarodkowych – ektodermy, endodermy i mezodermy – z których rozwijają się wszystkie tkanki i narządy. Nie mają jednak zdolności do tworzenia struktur pozazarodkowych. Przykładem są embrionalne komórki macierzyste (ESC)^[40].

Multipotentne komórki macierzyste znajdują się w większości tkanek i różnicują się w komórki z pojedynczego listka zarodkowego. Do tej grupy zaliczamy mezenchymalne komórki macierzyste (MSC), które mogą pochodzić z wielu różnych źródeł takich jak szpik kostny, tkanka tłuszczowa, krew obwodowa, kości, galareta Whartona czy krew pępowinowa^[41].

Oligopotencjalne komórki macierzyste mogą różnicować się w kilka typów komórek. Przykładem jest mieloidalna komórka macierzysta, która może dzielić się na krwinki białe, ale nie na krwinki czerwone^[42].

Najmniejszą zdolność do różnicowania posiadają unipotencjalne komórki macierzyste. Mogą one różnicować tylko w jeden określony typ komórek [42, 43].

Komórki macierzyste są również klasyfikowane w zależności od etapu rozwoju jako embrionalne lub dorosłe komórki macierzyste. Komórki macierzyste można podzielić na w zależności od ich pochodzenia: embrionalne (ESC), płodowe i dorosłe komórki macierzyste oraz indukowane pluripotencjalne komórki macierzyste (iPSC). iPSC są wytwarzane z dorosłych komórek somatycznych, które są modyfikowane genetycznie i działają podobnie do ESC. ESC i iPSC są pluripotencjalne, natomiast dorosłe komórki macierzyste są oligopotencjalne lub unipotentne [43].



Ryc.3 Podział komórek macierzystych ze względu na zdolność do różnicowania [90].

4.3. Źródła komórek macierzystych

W medycynie regeneracyjnej w zakresie gojenia ran oparzeniowych wykorzystano różne źródła komórek macierzystych, takie jak embrionalne komórki macierzyste (ESC), komórki macierzyste pępowiny (USC), mezenchymalne komórki macierzyste (MSC) oraz komórki macierzyste mieszków włosowych (HFSC). Wykorzystanie ESC jest ograniczone ze względów etycznych. Uzyskanie tych komórek, wymaga zniszczenia blastocysty co wzbudziło obawy, że proces ten uszkadza potencjalnie zdolne do życia zarodki [44].

4.3.1. Komórki macierzyste z pępowiny (USC)

Komórki macierzyste z pępowiny (USC) są jednym z najlepszych źródeł komórek macierzystych, ponieważ zawierają śródbłonkowe komórki progenitorowe, a także komórki hematopoetyczne i niehematopoetyczne [45]. Wykazano, że ludzka pożywka kondycjonowana USC w hydrożelu skraca czas gojenia i obszar zapalenia, tworzy dobrze unaczynioną tkankę ziarninową i redukuje powstawanie włóknistej i przerostowej tkanki bliznowatej u myszy z poparzeniami trzeciego stopnia [46]. Ponadto komórki macierzyste wyizolowane z galarety Whartona (WJ-MSC) mogą różnicować się w komórki przypominające gruczoły potowe i przyczyniać się do gojenia ran poprzez sekrecję czynników takich jak czynnik wzrostu śródbłonka naczyniowego (VEGF), transformujący czynnik wzrostu (TGF- β), płytkopochodny czynnik wzrostu (PDGF) i wiele innych [47].

4.3.2. Mezenchymalne komórki macierzyste (MSC)

Mezenchymalne komórki macierzyste (MSC) są popularne w badaniach ze względu na mniejsze kontrowersje etyczne w porównaniu do ESC. MSC odgrywają ważną rolę w homeostazie skóry i naprawie uszkodzeń poprzez promowanie regulacji immunologicznej, monitorowanie rezydentnych komórek macierzystych i wydzielanie czynników wzrostu w celu napędzania nabłonka i neowaskularyzacji [48, 49].

Mezenchymalne komórki macierzyste pochodzące ze szpiku kostnego (BM-MSC) nie są hematopoetyczne i charakteryzują się wysokim stopniem różnicowania i proliferacji. Choć całkowita ilość BM-MCS jest niewielka, są one stosunkowo łatwe do wyizolowania z innych komórek szpiku ze względu na ich adhezję do plastiku wykorzystywanego w hodowli tkankowej.

Trudno z kolei o ich długotrwałą hodowlę, ze względu na szybką utratę zdolności do replikacji i różnicowania oraz progresję do jednostek tworzących kolonie fibroblastów po wielokrotnym pasażowaniu [50].

Wykazano, że BM-MSC poprawiają gojenie się ran oraz powodują zmniejszenie powstawania blizn. BM-MSC są zaangażowane w indukcję produkcji kolagenu przez fibroblasty, odbudowę włókien elastycznych oraz stymulują angiogenezę.

Mechanizm działania BM-MSC polega na rekrutacji do zranionej skóry, a następnie lokalnej transdiferencjacji w miejscu urazu i wejściu w interakcję z miejscowymi komórkami nabłonka w celu regeneracji [51]. Do 24 godzin po urazie można znaleźć komórki progenitorowe szpiku, krążące we krwi i w strefie zastoju w celu zwiększenia angiogenezы. Rekrutowane BMSC uwalniają czynniki parakrynne, które prowadzą do obniżonej apoptozy, genów metabolizmu kwasów nukleinowych i białek oraz zwiększonej homeostazy i genu antyapoptotycznego [52, 53].

Gojenie ciężkich ran oparzeniowych związane jest z tworzeniem blizn. Wykazano, że autologiczne BM-MSC zmniejszają ich powstawanie i przywracają elastyczne włókna w tkance [54]. Badanie ontogenezy fibroblastów rany w przeszczepach szpiku kostnego ukazało, że pochodzące od dawcy komórki biorą udział w remodelacji tkanek poprzez indukcję produkcji kolagenu I przez fibroblasty w tworzeniu nowej tkanki łącznej. W terapii za pomocą BM-MSC podobnych do fibroblastów zauważono zwiększoną neowaskularyzację i tworzenie tkanki ziarninowej [55].

Było kilka badań przypadków przeszczepu BMSC u ludzi. Pierwszy udokumentowany przypadek ludzkiego biorcy allogenicznego BM-MSC oraz auto- i allogenicznego przeszczepu keratynocytów przedstawiono w 2005 roku przez Rasulov i współautorów [56]. U owego pacjenta, z głębokimi oparzeniami skóry, zaobserwowano aktywną neoangiogenezę w 4 dniu. 99% przeszczepionego przeszczepu skóry pobrano z widoczną ziarniną do dnia 10, pacjentka została wypisana do rehabilitacji w 28. dniu, a całkowity czas hospitalizacji wyniósł 61 dni.

Komórki macierzyste pochodzenia tłuszczowego AD-MSC występują w śródmiąższu między śródbłonkiem naczyń a adipocytami [57]. Zawierają makrofagi, fibroblasty i śródbłonkowe komórki macierzyste i są łatwo dostępne z ogromnym potencjałem pluripotencjalnym. Mają bardziej złożoną procedurę izolacji, ale przechodzą szybką ekspansję klonalną i posiadają podobnie pożądanе cechy komórek macierzystych w porównaniu z BM-MSC.

Ponadto % wyizolowanych komórek macierzystych z tkanki tłuszczowej sięga nawet do 100% rezydentnych MSC [58].

AD-MSC promują gojenie poprzez różnicowanie komórkowe i wydzielanie cytokin i chemokin, które modulują mikrośrodowisko rany. Komórki te są w stanie odnowić wszystkie 3 warstwy skóry, a ich multipotencjalność obejmuje różnicowanie w adipocyty, chondrocyty, hematopoetyczne komórki pomocnicze, hepatocyty, komórki neuronopodobne, osteoblasty, komórki trzustki i miocyty szkieletu. AD-MSC mogą rozwinąć dobrze zorganizowaną skórę właściwą i naskórek już po 14 dniach na rusztowaniu kolagenowym [59]. Komórki mają zdolność do immunomodulacji i angiogenezy. Immunomodulacja polega na zmniejszeniu odpowiedzi zapalnej kierowanej przez TH1 i komórki regulatorowe wydzielające IL-10 (Treg). AD-MSC zwiększają neo-waskularyzację niedokrwionej tkanki poprzez produkcję VEGF [60]. Ponadto zastosowanie AD-MSC do pielęgnacji ran oparzeniowych wykazało zmniejszenie powstawania blizn [61].

4.3.3. Alternatywne źródła komórek macierzystych

Nowym badaniem kierunkiem jest izolowanie mezenchymalnych komórki macierzyste z odrzuconej tkanki oparzeniowej (BD-MSC). Standardowe leczenie obejmuje wycięcie tkanki martwiczej, zatem wyekstrahowane BD-MSC są bezpieczne i nie stanowią problemu etycznego. W ciężkich oparzeniach całego ciała może brakować tkanki tłuszczowej, z której możliwe byłoby uzyskanie AD-MSC. Dlatego badania nad BD-MSC wydają się szczególnie interesujące. Okazało się bowiem, że AD-MSC można zbierać z odrzuconej skóry oparzeniowej, a następnie skutecznie dostarczać na hydrożelu na bazie fibryny kolagenowo-polietylenowej (PEG) w modelach szczurów. Porównując MSC strupa oparzeniowego i MSC tkanki tłuszczowej z fibroblastami skóry okazało się, że fibroblasty skóry mają bardziej ograniczony potencjał chondrogeny, podczas gdy MSC pochodzące z oparzenia były zdolne do różnicowania się w adipocyty, osteoblasty i chondrocyty [62]. W badaniu na zwierzętach po ich zastosowaniu, wykazano zwiększoną zawartość kolagenu i grubość skóry, przyspieszenie gojenia rany oraz angiogenezę. Zauważono również zmniejszenie grubości warstwy keratynocytów i zmniejszenie wielkości tkanki ziarninowej, z możliwością zmniejszenia bliznowacenia [63].

Innym źródłem są komórki macierzyste naskórka i skóry występujące w wybrzuszeniu mieszków włosowych. Komórki macierzyste mieszków włosowych (HFSC) są łatwo dostępnymi, multipotencjalnymi komórkami

macierzystymi, zdolnymi do szybkiej proliferacji i wytwarzania uwarstwionego naskórka, komórek mieszków włosowych, śródbłónka i keratynocytów. Skuteczność HFSC w gojeniu się ran zaobserwowano w badaniach, w których szczury leczone HFSC, z częściowo grubymi ranami oparzeniowymi, wykazały zwiększoną wytrzymałość tkanek na rozciąganie i przyspieszone tempo gojenia się ran. Z kolei myszy pozbawione mieszków włosowych wykazały opóźnione i upośledzone gojenie się ran [64, 65]. Przeprowadzono również badanie kliniczne zastosowania HFSC na oparzenia III stopnia, które dowiodło nasiloną reepitelializację skóry [66]. Podgrupy komórek HFSC migrują z miejsca rany, w celu naprawy uszkodzonej skóry. Wykazują zdolność do rekonstrukcji mieszków włosowych i gruczołów łojowych, oraz mogą różnicować się w keratynocyty [67].

4.4. Produkty komórek macierzystych

Komórki macierzyste posiadają profil sekretomowy zdolny do promowania gojenia się ran. Zatem produkty komórek macierzystych, takie jak ich egzosomy i kondycjonowane pożywki, również wykorzystane do leczenia ran oparzeniowych.

4.4.1. Egzosomy

Egzosomy to dwuwarstwowe pęcherzyki w środowisku humoralnym zawierające białka, lipidy, kwasy nukleinowe, mikroRNA i inne bioaktywne cząsteczki; produkowane przez MHC, które można łatwo wyizolować [68]. Osiągają wielkość od 30 do 100 nm stąd ich budowę określa się mianem nanopęcherzyka [69]. W leczeniu ran oparzeniowych mogą odgrywać rolę w fazie zapalnej. Biorą bowiem udział w immunomodulacji, regulacji proliferacji limfocytów T i B oraz promowaniu powstawania makrofagów M2 o fenotypie przeciwwzapalnym. Przyczynia się do hamowania stanu zapalnego w miejscu gojenia się rany i pomaga w skutecznej regeneracji skóry [70]. Ponadto mają również swój udział w fazie proliferacyjnej gojenia, poprzez pomaganie w angiogenezie, regulację migracji i proliferacji fibroblastów, produkcję kolagenu, zwiększenie syntezy czynników wzrostu i redukcję bliznowacenia [71].

Egzosomy łagodzą ograniczenia tworzone przez MSC i znajdują zastosowanie kliniczne. Są łatwe w przechowaniu i transporcie jako cząstki bioaktywne ze względu na ochronę przez błonę plazmatyczną. W porównaniu z MSC można łatwiej kontrolować dawkowanie, drogę, stężenie i czas stosowania

produktów egzosomów^[72]. Są one również bardziej stabilne fizjologicznie niż MSC ze względu na wyżej opisaną budowę nanopęcherzyka.

4.4.2. Kondycjonowanie pożywki

Wydzielane przez MSC czynniki wzrostu, cytokiny, chemokiny i pęcherzyki pozakomórkowe w określonych warunkach fizjologicznych mogą być dodawane do pożywki kondycjonowanej (CM) i regulują naprawę ran tkanekowych poprzez kilka szlaków sygnałowych. Badania na zwierzętach wykazały, że mogą zwiększać proliferację i migrację fibroblastów, zmniejszając powstawanie blizn oraz indukują angiogenezę^[73, 74]. Używanie kondycjonowanej pożywki zawierającej sekretom ma kilka zalet w porównaniu z użyciem komórek macierzystych. CM jest prostszy w produkcji, transporcie, liofilizacji i nie musi pasować do dawcy, więc nie zostanie odrzucony^[74].

4.5. Sposoby dostarczania komórek

Istnieje kilka metod podania komórek macierzystych do ran oparzeniowych, jako bezpośredni wtrysk, albo zatopione w matrycach rusztowania. Takie podejścia poprawiają przedłużone dostarczanie czynników terapeutycznych i/lub utrzymują żywotność komórek.

Bezpośrednia iniekcja polega na wstrzyknięciu komórek macierzystych podskórnym, śródskórnym bądź dożylnym na oparzenia pełnej albo częściowej grubości. Oprócz dostarczenia w tej formie komórek macierzystych, istnieje również możliwość iniekcji egzosomów dożylnie lub podskórnym^[75, 76].

Rusztowania to z kolei struktury 3D, które działają jako substytuty macierzy pozakomórkowej, zapewniając ramy dla neowaskularyzacji, adhezji komórek, proliferacji i różnicowania. Ponadto są modyfikowalne i można dodać do nich czynniki wzrostu oraz komórki, w tym macierzyste, aby przyspieszyć gojenie rany. Metoda ta zalecana jest w celu zwiększenia zasiedlenia, mobilizacji, różnicowania oraz adhezji komórek. Rusztowania są wszechstronne i można je modyfikować za pomocą modelowania komputerowego, aby wytrzymać zmiany składu płynu, gęstości komórek i naprężeń mechanicznych, a także pomóc w szybkim uwalnianiu cząsteczek z matrycy^[77]. Mogą być wykonane z materiałów naturalnych bądź syntetycznych.

Naturalne rusztowania zbudowane są z między innymi z substancji, takich jak kolagen, kwas hialuronowy, fibryna i polisacharydy np. chitozan. Materiały te charakteryzują się wysoką biokompatybilnością i wykazują

w badaniach przedklinicznych zwiększone nabłonkowanie i ziarninowanie ran ^[78]. Dla przykładu, badania *in vivo* na myszach leczonych MSC zaszczerpionymi w substytutach skóry na bazie kolagenu pokazują migrację komórek w kierunku obszarów urazu i unaczynienia ^[79]. Z kolei substytuty skóry wykonane z chitozanu mają działanie przeciwdrobnoustrojowe i homeostatyczne. Są również w stanie promować reepitelializację, odkładanie kolagenu, proliferację fibroblastów i granulację tkanek ^[80]. Zmodyfikowane rusztowanie chitozanowe w połączeniu z BM-MSC myszy wykazały redukcję stanu zapalnego, reepitelializacji, unaczynienia i tworzenia tkanki ziarninowej w oparzeniach trzeciego stopnia u myszy ^[81]. Wyniki badań wyraźnie wskazują na lepsze gojenie ran, gdy na rusztowaniu posiane są komórki macierzyste.

Rusztowania syntetyczne są wykonane z materiałów, takich jak glikol polietylenowy (PEG), polikaprolakton (PCL), kwas poliglikolowy (PGA) oraz inne polimery wytwarzane głównie techniką znaną jako elektroprzędzenie. W porównaniu z naturalnym rusztowaniem są biokompatybilne i mają lepszą wytrzymałość mechaniczną oraz są tańsze w produkcji ^[82]. Wykazują również modyfikowalność i w badaniach przedklinicznych oceniano skuteczność syntetycznych rusztowań zasianych komórkami macierzystymi w gojeniu się ran oparzeniowych. Efekty były podobne do rusztowań naturalnych. Leczenie modeli szczurów z ranami skóry pełnej grubości za pomocą elektroprzędzonego polimeru polilaktyd-glikolid (PLGA) zaszczerpionego BM-MSC ukazało lepszą reepitelializację ^[83]. Natomiast tłuszczowe komórki macierzyste zaszczerpione do rusztowań sprzyjały ponownemu nabłonkowi, granulacji i unaczynieniu ran. Struktury te były także w stanie pomóc w regeneracji mieszków włosowych i gruczołów łojowych w ciągu 28 dni ^[84].

5. Wnioski

Oparzenia są poważnym problemem zdrowia publicznego na całym świecie i wciąż są problematyczne w leczeniu. Kuracja jest długotrwała, kosztowna i obciążająca dla pacjentów. Wykorzystanie komórek macierzystych i ich produktów stanowi dobrze prosperującą metodę do leczenia i gojenia ran oparzeniowych. Dotychczasowe badania eksperymentalne wykazały potencjał w zakresie makro- i mikroskopowej poprawy leczenia ran oparzeniowych oraz ogólnoustrojowego działania przeciwzapalnego ^[85]. Mają naturalną zdolność do szybszego gojenia się ran po oparzeniach, zmniejszania stanów zapalnych, mniejszej progresji blizny i zwłóknienia ^[86].

W badaniach wykazano, że komórki macierzyste wpływają korzystnie na proces gojenia ran, w tym ran oparzeniowych. Komórki macierzyste wysiane do środowiska rany mogą różnicować się w miofibroblasty, fibroblasty skórne, komórki prezentujące antygen i tkankę limfatyczną, a także stymulować rezydentne komórki macierzyste. Długoterminowym skutkiem po oparzeniach, wciąż stanowiącym duże wyzwanie w leczeniu, są blizny. Wydaje się, że komórki macierzyste, ze względu na zdolności regeneracyjne, wykazują skuteczność w leczeniu i redukują ich powstawanie.

Liczba badań klinicznych z użyciem komórek macierzystych na skórze jest ograniczona. Tylko 2% badań klinicznych z użyciem komórek macierzystych dotyczy skóry i związanych z nią zaburzeń, z których większość znajduje się w fazie 2 ^[87]. Kolejne badania nad wprowadzaniem komórek macierzystych lub ich produktów do leczenia ran oparzeniowych muszą uwzględniać takie aspekty, jak dostępność, biogodność, odrzucenie immunologiczne i unaczynienie.

Referencje

- [1] Jeschke, MG, van Baar, ME, Choudhry, MA i in. Oparzenie. *Nat Rev Dis Primers* 6, 11 (2020).
- [2] Greenhalgh, D. G. (2019). Management of Burns. *New England Journal of Medicine*, 380(24), 2349–2359.
- [3] Markiewicz-Gospodarek A, Koziół M, Tobiasz M, Baj J, Radzikowska-Büchner E, Przekora A. Gojenie ran oparzeniowych: powikłania kliniczne, opieka medyczna, leczenie i rodzaje opatrunków: aktualny stan wiedzy w praktyce klinicznej. *Międzynarodowy Dziennik Badań Środowiskowych i Zdrowia Publicznego*. 2022; 19(3):1338.
- [4] Jeschke, MG, van Baar, ME, Choudhry, MA i in. Oparzenie. *Nat Rev Dis Primers* 6, 11 (2020).
- [5] Swanson, Jordan W. MD, MSc; Otto, Andrew M. MD; Gibran, Nicole S. MD; Klein, Matthew B. MD, MS; Kramer, C. Bradley MS; Heimbach, David M. MD; Pham, Tam N. MD. Trajectories to death in patients with burn injury. *Journal of Trauma and Acute Care Surgery* 74(1):p 282-288, January 2013.
- [6] Markiewicz-Gospodarek A, Koziół M, Tobiasz M, Baj J, Radzikowska-Büchner E, Przekora A. Gojenie ran oparzeniowych: powikłania

- kliniczne, opieka medyczna, leczenie i rodzaje opatrunków: aktualny stan wiedzy w praktyce klinicznej. *Międzynarodowy Dziennik Badań Środowiskowych i Zdrowia Publicznego*. 2022; 19(3):1338.
- [7] Davé, DR, Nagarjan, N., Canner, JK, Kushner, AL & Stewart, BT Ponowne przemyślenie oparzeń w krajach o niskich i średnich dochodach: różne wzorce epidemiologii oparzeń, zachowania związane z poszukiwaniem opieki i wyniki w czterech krajach. *Burns* 44, 1228–1234 (2018).
- [8] Schaefer TJ, Nunez Lopez O. Burn Resuscitation And Management. 2022 Jan 31. In: *StatPearls* [Internet]. Treasure Island (FL): StatPearls Publishing; 2022 Jan–.
- [9] Davé, DR, Nagarjan, N., Canner, JK, Kushner, AL & Stewart, BT Ponowne przemyślenie oparzeń w krajach o niskich i średnich dochodach: różne wzorce epidemiologii oparzeń, zachowania związane z poszukiwaniem opieki i wyniki w czterech krajach. *Burns* 44, 1228–1234 (2018).
- [10] Parrett, B.M., Pomahac, B., Demling, R.H., Orgill, D.P. Fourth-degree burns to the lower extremity with exposed tendon and bone: a ten-year experience. *J Burn Care Res* 2006; 27: 1, 34–39.
- [11] Johnson, C. Zarządzanie oparzeniami. *Chirurgia* 2018, 36, 435–440.
- [12] Yao, Y., Zhang, A., Yuan, C., Chen, X., & Liu, Y. (2021). Recent trends on burn wound care: hydrogel dressings and scaffolds. *Biomaterials Science*.
- [13] Oryan, A., Alemzadeh, E., & Moshiri, A. (2017). Burn wound healing: present concepts, treatment strategies and future directions. *Journal of Wound Care*, 26(1), 5–19.
- [14] Chrapusta, A.; Pabiańczyk R.; Nessler, M.; Nessler, K.; Cieślík, K. Aquacel Ag w leczeniu oparzeń IIb i IIb/III stopnia ręki u dorosłych – doświadczenia własne. *Forum Zakazań* 2012, 3, 71–76.
- [15] Jeschke, MG, van Baar, ME, Choudhry, MA i in. Oparzenie. *Nat Rev Dis Primers* 6, 11 (2020).
- [16] Johnson, MR; Reg, R. Oparzenia częściowej grubości: identyfikacja i zarządzanie. *adw. Narty. Pielęgnacja ran* 2003, 16, 178–187.

- [17] Warby R, Maani CV. Burn Classification. In: StatPearls. StatPearls Publishing, Treasure Island (FL); 2022.
- [18] Parrett, B.M., Pomahac, B., Demling, R.H., Orgill, D.P. Fourth-degree burns to the lower extremity with exposed tendon and bone: a ten-year experience. *J Burn Care Res* 2006; 27: 1, 34–39.
- [19] Johnson, C. Zarządzanie oparzeniami. *Chirurgia* 2018, 36, 435–440.
- [20] Robert Garza, 35 - Thermal, Chemical, and Cold Injuries, Editor(s): Alexander L. Eastman, David H. Rosenbaum, Erwin R. Thal, *Parkland Trauma Handbook (Third Edition)*, Mosby, 2009, Pages 273-286.
- [21] Moore RA, Waheed A, Burns B. Rule of Nines. 2022 May 30. In: StatPearls [Internet]. Treasure Island (FL): StatPearls Publishing; 2022 Jan–.
- [22] Storm-Versloot, MN, Vos, CG, Ubbink, DT i Vermeulen, H. (2010). Miejscowe srebro do zapobiegania infekcji ran. *Cochrane Database Syst Rev*. CD006478.
- [23] Wang, Y., Beekman, J., Hew, J., Jackson, S., Issler-Fisher, AC, Parungao, R., Lajevardi, SS, Li, Z., & Maitz, PKM (2018). Oparzenia: wyzwania i postępy w gojeniu się ran oparzeniowych, infekcjach, bólu i bliznach. *Zaawansowane recenzje dostarczania leków*, 123, 3–17.
- [24] Lukomskyj, AO, Rao, N., Yan, L. et al. Inżynieria tkankowa oparta na komórkach macierzystych w leczeniu ran oparzeniowych: systematyczny przegląd badań przedklinicznych. *Komórki macierzyste Rev and Rep* 18, 1926–1955 (2022).
- [25] Jethon, Józef. "Contemporary treatment of the burn wound." *Postępy Nauk Medycznych* 2/2005.
- [26] Stone II R, Natesan S, Kowalczewski CJ, Mangum LH, Clay NE, Clohessy RM, Carlsson AH, Tassin DH, Chan RK, Rizzo JA, Christy RJ. Advancements in Regenerative Strategies Through the Continuum of Burn Care. *Front Pharmacol*. 2018 Jul 9;9:672.
- [27] Storm-Versloot, MN, Vos, CG, Ubbink, DT i Vermeulen, H. (2010). Miejscowe srebro do zapobiegania infekcji ran. *Cochrane Database Syst Rev*. CD006478.

- [28] Wang C, Zhang F, Lineaweaver WC. Clinical Applications of Allograft Skin in Burn Care. *Ann Plast Surg.* 2020 Mar;84(3S Suppl 2):S158-S160.
- [29] Meneghetti, KL, do Canto Canabarro, M., Otton, LM i in. Zanieczyszczenie bakteryjne alloprzeszczepów ludzkiej skóry i oporność na środki przeciwdrobnoustrojowe: problem z bankiem skóry. *BMC Microbiol* 18, 121 (2018).
- [30] Najath Abdul Kareem, Ayesha Aijaz & Marc G Jeschke (2021) Terapia oparzeniami komórkami macierzystymi: dotychczasowa historia, *Biologics: Targets and Therapy*, 15:, 379-397.
- [31] Atiyeh BS, Costagliola M. Cultured epithelial autograft (CEA) in burn treatment: three decades later. *Burns.* 2007 Jun;33(4):405-13.
- [32] Halim, A. S., Khoo, T. L., & Mohd Yussof, S. J. (2010). Biologic and synthetic skin substitutes: An overview. *Indian Journal of Plastic Surgery*, 43(Suppl), S23–S28.
- [33] Jasmine Z Cheng, licencjat, mgr Ali Farrokhi, dr Aziz Ghahary, dr n. med. Reza B Jalili, Terapeutyczne zastosowanie komórek macierzystych w leczeniu oparzeń, *Journal of Burn Care & Research*, tom 39, wydanie 2, marzec/ kwiecień 2018, strony 175–182.
- [34] Jasmine Z Cheng, licencjat, mgr Ali Farrokhi, dr Aziz Ghahary, dr n. med. Reza B Jalili, Terapeutyczne zastosowanie komórek macierzystych w leczeniu oparzeń, *Journal of Burn Care & Research*, tom 39, wydanie 2, marzec/ kwiecień 2018, strony 175–182.
- [35] Francis E, Kearney L, Clover J. _ Wpływ komórek macierzystych na rany oparzeniowe: przegląd. *Int J Burns Trauma.* 2019 ;9(1): 1 – 12.
- [36] Duscher, D., Barrera, J., Wong, VW, Maan, ZN, Whittam, AJ, Januszyk, M., & Gurtner, GC (2016). Komórki macierzyste w leczeniu ran: przyszłość medycyny regeneracyjnej? Mini recenzja. *Gerontologia*, 62 (2), 216–225.
- [37] Jasmine Z Cheng, licencjat, mgr Ali Farrokhi, dr Aziz Ghahary, dr n. med. Reza B Jalili, Terapeutyczne zastosowanie komórek macierzystych w leczeniu oparzeń, *Journal of Burn Care & Research*, tom 39, wydanie 2, marzec/ kwiecień 2018, strony 175–182.

- [38] Nourian Dehkordi A, Mirahmadi Babaheydari F, Chehelgerdi M, Raeisi Dehkordi S. Inżynieria tkankowa skóry: gojenie się ran w oparciu o strategię terapeutyczne oparte na komórkach macierzystych. *Komórki Macierzyste Res Ther.* 2019 ;10(1): 111.
- [39] Liu, D., Cheng, F., Pan, S. et al. Stem cells: a potential treatment option for kidney diseases. *Stem Cell Res Ther* 11, 249 (2020).
- [40] Zakrzewski, W., Dobrzyński, M., Szymonowicz, M. et al. Stem cells: past, present, and future. *Stem Cell Res Ther* 10, 68 (2019).
- [41] Zakrzewski, W., Dobrzyński, M., Szymonowicz, M. et al. Stem cells: past, present, and future. *Stem Cell Res Ther* 10, 68 (2019).
- [42] Najath Abdul Kareem, Ayesha Aijaz & Marc G Jeschke (2021) Stem Cell Therapy for Burns: Story so Far, *Biologics: Targets and Therapy*, 15:, 379-397,
- [43] Liu J, Ren J, Su L i in. Komórki macierzyste pochodzące z ludzkiej tkanki tłuszczowej hamują aktywność fibroblastów keloidowych i zwłóknienia w modelu keloidowym poprzez sygnalizację parakryną. *Oparzenia.* 2018; 44 (2):370–385.
- [44] Kolios G, Moodley Y: Introduction to Stem Cells and Regenerative Medicine. *Respiration* 2013;85:3-10.
- [45] Zakrzewski W., Dobrzyński M., Szymonowicz M. et al. Komórki macierzyste: przeszłość, teraźniejszość i przyszłość. *Komórki macierzyste Res Ther* 10, 68 (2019).
- [46] Karagiannis, P., Sugimoto, N., & Eto, K. (2019). Stem Cell-Derived Platelets. *Platelets*, 1173–1189.]
- [47] Liu L, Yu Y, Hou Y i in. Przeszczep mezenchymalnych komórek macierzystych ludzkiej pępowiny sprzyja gojeniu się ran skórnych ciężko poparzonych szczurów. *PLoS jeden.* 2014 ;9(2): e88348.
- [48] Zhou P, Li X, Zhang B, Shi Q, Li D, Ju X. Ludzka mezenchymalna komórka macierzysta pępowiny kondycjonowana pożywką / chitozanem / kolagenem / termoczułym hydrożelem β -glicerofosforanu wspomaga gojenie się oparzeń u myszy. *Biomed Res Int.* 2019.

- [49] Choi M, Lee HS, Naidansaren P i in. Proangiogenne cechy mezenchymalnych komórek zrębowych / macierzystych pochodzących z galaretki Whartona i ich zdolność do tworzenia funkcjonalnych naczyń. *Int J Biochem Cell Biol.* 2013 ;45(3): 560 – 570.
- [50] Balaji, S., Keswani, SG i Crombleholme, TM (2012). Rola mezenchymalnych komórek macierzystych w fenotypie regeneracyjnego gojenia się ran. *Postępy w leczeniu ran*, 1 (4), 159–165.
- [51] Seppanen mi, Roja mi, Ellis R, Bou-Gharios G, Ryba NM, Chosroteh-rani k. Odległe progenitory mezenchymalne białko się do gojenia się ran skóry i produkują kolagen: objawy z modelu mikrochimeryzmu mysiego płodu. *PLoS Jeden* 2013;8:e62662.
- [52] Jasmine Z Cheng, licencjat, mgr Ali Farrokhi, dr Aziz Ghahary, dr n. med. Reza B Jalili, *Terapeutyczne zastosowanie komórek macierzystych w leczeniu oparzeń*, *Journal of Burn Care & Research*, tom 39, wydanie 2, marzec/ kwiecień 2018, strony 175–182.
- [53] Lis A, Smythe'a J, Rybak Nja w.. Mobilizacja komórek progenitorowych śródbłonna do krążenia u pacjentów z oparzeniami. *Br J Surg* 2008;95:244–51.
- [54] Jasmine Z Cheng, licencjat, mgr Ali Farrokhi, dr Aziz Ghahary, dr n. med. Reza B Jalili, *Terapeutyczne zastosowanie komórek macierzystych w leczeniu oparzeń*, *Journal of Burn Care & Research*, tom 39, wydanie 2, marzec/ kwiecień 2018, strony 175–182.
- [55] Rasulov MF, Vasilchenkov AV, Onishchenko NA, et al.. First experience of the use bone marrow mesenchymal stem cells for the treatment of a patient with deep skin burns. *Bull Exp Biol Med* 2005;139:141–4.
- [56] Crisan M, Szczekać S, Casteilla Łja w.. Okołonaczyniowe pochodzenie mezenchymalnych komórek macierzystych w wielu ludzkich narządach. *Komórka Komórka Macierzysta* 2008;3:301–13.
- [57] Szumakow VI, Oniszczenko NA, Rasułow MF, Kraszeninnikow JA, Zajdenow VA. Mezenchymalne komórki macierzyste szpiku kostnego skuteczniej stymulują regenerację głębokich ran oparzeniowych niż embrionalne fibroblasty.

- [58] .MF Rasulov, VT Vasilenko, VA Zaidenov i NA Onishchenko, „Przeszczep komórek hamuje reakcję zapalną i stymuluje procesy naprawcze w ranie oparzeniowej”, *Biuletyn Biologii Doświadczalnej i Medycyny*, tom. 142, nr. 1, s. 112–115, 2006.
- [59] Jasmine Z Cheng, licencjat, mgr Ali Farrokhi, dr Aziz Ghahary, dr n. med. Reza B Jalili, Terapeutyczne zastosowanie komórek macierzystych w leczeniu oparzeń, *Journal of Burn Care & Research*, tom 39, wydanie 2, marzec/ kwiecień 2018, strony 175–182.
- [60] atalaj S, Koruh A, Deniz k. Frakcja naczyniowa zrębu poprawiająca gojenie się ran oparzeniowych głębokości częściowej grubości. *Oparzenia* 2014;40:1375–83.
- [61] Trottier V, Marceau - Fortier G, Germain L, Vincent C, Fradette J. Kolekcja IFATS: wykorzystanie ludzkich komórek macierzystych/ podścieliska pochodzących z tkanki tłuszczowej do produkcji nowych substytutów skóry. *Komórki macierzyste*. 2008 ;26(10): 2713 – 2723.
- [62] van der Veena WK, Vlig M, van Milligena FJ, de Vries SI, Middelkoop mi, Ulrich mm. Komórki macierzyste w strupie oparzeniowym. *Przeszczep komórek* 2012;21:933–42.
- [63] Szabir A, Badiavas EV. W kierunku gotowej technologii dla ofiar oparzeń: gojenie biegł za pomocą mezenchymalnych komórek macierzystych. *Regen Med* 2015;10:381–4.
- [64] Amini-Nik S, Dolp R, Eylert G, et al. Komórki macierzyste pochodzące z poparzonej skóry — przyszłość leczenia oparzeń. *eBioMedycyna*. 2018 ;37: 509 – 520.
- [65] Langton AK, Herrick SE, Headon DJ. Wydłużona odpowiedź naskórka leczy rany skórne przy braku udziału komórek macierzystych mieszków włosowych. *J Invest Dermatol*. 2008 ;128(5): 1311 – 1318.
- [66] Zakine G, Mimoun M, Pham J, Chaouat M. _ Reepitelializacja z komórek macierzystych mieszków włosowych przeszczepu skór nego skóry głowy w ostrym leczeniu oparzeń trzeciego stopnia: pierwsze badanie kliniczne i histologiczne. *Chirurgia Plastyczna Rekonstr*. 2012 ;130(1): 42e – 50e.

- [67] Babakhani A, Nobakht M, Pazoki Torodi H, et al. Wpływ komórek macierzystych mieszków włosowych na gojenie się ran po oparzeniach częściowej grubości i wytrzymałość na rozciąganie. *Iran Biomed J.* 2020 ;24(2): 99 – 109.
- [68] Najath Abdul Kareem, Ayesha Aijaz & Marc G Jeschke (2021) Terapia oparzeniami komórkami macierzystymi: dotychczasowa historia, *Biologics: Targets and Therapy*, 15:, 379-397.
- [69] Zhang C, Ji Q, Yang Y, Li Q, Wang Z. Exosome: Function and Role in Cancer Metastasis and Drug Resistance. *Technol Cancer Res Treat.* 2018 Jan 1;17
- [70] Nourian Dehkordi A, Mirahmadi Babaheydari F, Chehelgerdi M, Raeisi Dehkordi S. Skin tissue engineering: wound healing based on stem-cell-based therapeutic strategies. *Stem Cell Res Ther.* 2019;10(1):111.
- [71] Lo Sicco C, Reverberi D, Balbi C i in. Pęcherzyki pozakomórkowe pochodzące z mezenchymalnych komórek macierzystych jako mediatory działania przeciwzapalnego: poparcie polaryzacji makrofagów. *Komórki Macierzyste Transl Med.* 2017 ;6(3): 1018 – 1028.
- [72] Ti D, Hao H, Tong C i in. Wstępnie kondycjonowane LPS mezenchymalne komórki zrębowe modyfikują polaryzację makrofagów w celu rozwiązania przewlekłego stanu zapalnego poprzez let-7b z transportem egzosomów. *J Transl Med.* 2015 ;13(1): 308.
- [73] Im GB, Kim YH, Kim YJ i in. Wzmocnienie efektu gojenia ran kondycjonowanej pożywki pobranej z mezenchymalnych komórek macierzystych o dużej liczbie pasaży przy użyciu nanocząstek bioedukowalnych. *Int J Mol Sci.* 2019 ;20(19): 4835.
- [74] Du L, Lv R, Yang X, Cheng S, Ma T, Xu J. Hipoksycznie kondycjonowana pożywka mezenchymalnych komórek macierzystych pochodzących z łożyska chroni przed tworzeniem się blizn. *Nauka o życiu.* 2016 ;149: 51 – 57
- [75] Francis E, Kearney L, Clover J. _ Wpływ komórek macierzystych na rany oparzeniowe: przegląd. *Int J Burns Trauma.* 2019 ;9(1): 1 – 12.
- [76] Zhang B, Wang M, Gong A i in. Sygnalizacja wnt4 za pośrednictwem egzosomu HucMSC jest wymagana do gojenia się ran skórnych. *Komórki macierzyste.*

- [77] Najath Abdul Kareem, Ayesha Aijaz & Marc G Jeschke (2021) Terapia oparzeniami komórkami macierzystymi: dotychczasowa historia, *Biologics: Targets and Therapy*, 15:, 379-39.
- [78] Leonardi D, Oberdoerfer D, Fernandes MC i in. Mezenchymalne komórki macierzyste w połączeniu ze sztucznym substytutem skóry poprawiają gojenie się ran skóry pełnej grubości. *Oparzenia*. 2012 ;38(8): 1143 – 1150.
- [79] Negut I, Dorcioman G, Grumezescu V. Rusztowania do zastosowań związanych z gojeniem ran. *Polimery (Bazylea)*. 2020 ;12(9): 2010.
- [80] Tartarini D, Mele E. Terapie dorosłych komórek macierzystych do gojenia ran: biomateriały i modele obliczeniowe. *Front Bioeng Biotechnol*. 2016 ;3: 206.
- [81] Alapure BV, Lu Y, He M i in. Przyspieszyć gojenie ciężkich ran oparzeniowych przez mezenchymalne komórki macierzyste mysiego szpiku kostnego, biodegradowalne rusztowanie hydrożelowe zsyntetyzowane z poli(estroamidu) na bazie argininy i chitozanu. *Komórki Macierzyste Dev*. 2018 ;27(23): 1605 – 1620.
- [82] poseł Nikołowa, MS Chavali. Ostatnie postępy w biomateriałach do rusztowań 3D: przegląd. *Bioact Mater*. 2019 ;4: 271 – 292.
- [83] Zonari A, Martins TM, Paula AC i in. Struktury polihydroksymaślanu-ko-hydroksywalerianianu obciążone komórkami macierzystymi tkanki tłuszczowej wspomagają gojenie się skóry i zmniejszają blizny. *Acta Biomater*. 2015 ;17: 170 – 181.
- [84] Tartarini D, Mele E. _ Terapie dorosłych komórek macierzystych do gojenia ran: biomateriały i modele obliczeniowe. *Front Bioeng Biotechnol*. 2016 ;3: 206.
- [85] Najath Abdul Kareem, Ayesha Aijaz & Marc G Jeschke (2021) Terapia oparzeniami komórkami macierzystymi: dotychczasowa historia, *Biologics: Targets and Therapy*, 15:, 379-397,
- [86] Francis E, Kearney L, Clover J. The effects of stem cells on burn wounds: a review. *Int J Burns Trauma*. 2019 Feb 15;9(1):1-12.

- [87] Kabat M, Bobkov I, Kumar S, Grumet M. Trends in mesenchymal stem cell clinical trials 2004-2018: Is efficacy optimal in a narrow dose range? *Stem Cells Transl Med.* 2020 Jan;9(1):17-27. doi: 10.1002/sctm.19-0202.
- [88] <http://30na2.pl/>.
- [89] Petkovic M, Mouritzen MV, Mojsoska B, Jenssen H. Immunomodulatory Properties of Host Defence Peptides in Skin Wound Healing. *Biomolecules.* 2021; 11(7):952.
- [90] <http://www.biotechnolog.pl/komorki-macierzyste-stem-cells>.

HISTOTRYPSJA - NOWATORSKA METODA LECZENIA ONKOLOGICZNEGO I CHIRURGICZNEGO

Julia Kaczmarczyk, Piotr Granatowski, Aleksandra Kaluża,
Karolina Gancarczyk, Krzysztof Gładkowski, Barbara Grochowska

Studenckie Koło Naukowe przy Katedrze i Zakładzie Biofizyki im. prof. Zbigniewa Religi,
Wydział Nauk Medycznych w Zabrze, Śląski Uniwersytet Medyczny w Katowicach

Abstrakt: Histotrypsja jest nowatorską metodą ablacji tkanek, która opiera się na technologii ultrasonografii. Polega na wytworzeniu chmury pęcherzyków kawitacyjnych, które następnie frakcjonują docelową tkankę, aż do powstania bezkomórkowych szczątków. Histotrypsja jest nieinwazyjna, nietermiczna i niejonizująca, co sprawia, że jest metodą bardzo bezpieczną. Przeprowadzono wiele badań, m. in. na modelu wątroby, dowodząc jej skuteczności i precyzji. Niniejsza praca zawiera omówienie zarówno mechanizmu histotrypsji, wykorzystywanych do niej urządzeń i określonych parametrów, a także przełomowe wyniki najnowszych badań klinicznych i efekty jej działania, pokazując że jest to metoda nadal rozwijająca się i może być w przyszłości szeroko wykorzystywana na przykład w dziedzinie onkologii do leczenia zmian nowotworowych.

Słowa kluczowe: histotrypsja, ablacja, onkologia, leczenie

Abstract: Histotripsy is an innovative method of tissue ablation based on ultrasound technology. It consists in creating a cloud of cavitation bubbles, which then fractionate the target tissue until acellular debris is formed. Histotripsy is non-invasive, non-thermal and non-ionizing, which makes it a very safe method. Many studies have been carried out, e.g. on a liver model, proving its effectiveness and precision. This review discusses both the mechanism of histotripsy, the devices used for it and the specific parameters, as well as the groundbreaking results of the latest clinical trials and its effects, proving that this method is still developing and may be widely used in the future, for example in the field of oncology for the treatment of neoplastic lesions.

Keywords: histotripsy, ablation, oncology, treatment

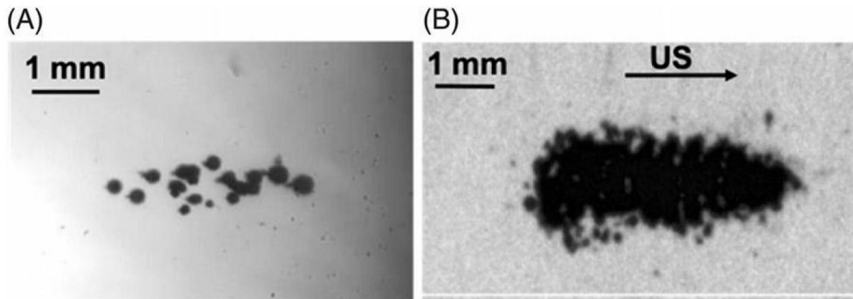
1. Wprowadzenie

Wraz z rozwojem współczesnej medycyny zabiegowej dąży się do zmniejszenia inwazyjności przeprowadzanych procedur, a w związku z tym zminimalizowania ryzyka, którym są obciążone, a także blizn pooperacyjnych oraz dyskomfortu pacjenta. Poczynając od laparoskopii zastępującą klasyczną operację, poprzez radioterapię, którą jednak cechuje pewna toksyczność, po mało inwazyjną przezskórną ablację, niestety również obarczoną powikłaniami. Wiele nadziei w ostatnim czasie pokładano w HIFU (z ang. high intensity focused ultrasound) czyli bezinwazyjnej metodzie, wykorzystującej skupioną wiązkę fal dźwiękowych o dużym natężeniu. HIFU znalazło swoje zastosowanie m.in. w leczeniu niewielkich raków wątrobowokomórkowych, wykorzystując właściwości termiczne do niszczenia tkanki. Jednakże ta metoda również ma swoje ograniczenia, także anatomiczne. Dlatego wciąż szukano lepszych rozwiązań, a w ostatnim czasie powstało wiele prac opartych na nowej technologii o sporych możliwościach - histotrypsji (z gr. histo - tkanka, tripsis - kruszyć, miażdżyć), której poświęcony jest ten rozdział^[1, 2, 3, 4, 5].

2. Na czym polega histotrypsja?

Histotrypsja jest zabiegiem wykorzystującym ultradźwięki w celu ablacji tkanek. Polega na doprowadzeniu do kontrolowanej kawitacji akustycznej (tworzeniu pęcherzyków próżniowych w cieczy) w tkance docelowej. Tworzenie pęcherzyków kawitacyjnych jest możliwe dzięki kieszeniom gazowym, znajdującym się w tkankach. Do zapoczątkowania kawitacji dochodzi przez potraktowanie danego miejsca serią krótkich impulsów ultradźwiękowych, o długości kilku mikrosekund. Wytwarzane impulsy muszą osiągnąć również odpowiednie ciśnienie, aby przekroczyć tak zwany wewnętrzny próg histotrypsji, w celu pokonania napięcia powierzchniowego wspomnianych wcześniej kieszeni gazowych. Jego wartości różnią się w zależności od rodzaju tkanki i wahają się pomiędzy 14-17 MPa dla tkanki tłuszczowej, a 26-30 MPa dla wątroby, serca czy mózgu. Powstające pęcherzyki szybko rosną, powiększając swoją średnicę od jednego nanometra do pięćdziesięciu, a nawet stu mikrometrów, a następnie zapadają się, prowadząc do frakcjonowania tkanki do szczątków pozbawionych struktur komórkowych o wyglądzie cieczy. W innym wariantcie histotrypsji chmura pęcherzyków kawitacyjnych powstaje przez rozpraszanie wstrząsów, ze szczytowym podciśnieniem poniżej progu wewnętrznego, układając się ostatecznie w formę wachlarza. Taka metoda pozwala

na wykorzystanie pola akustycznego o podciśnieniu o wartości zaledwie 15 MPa, w celu powstania kawitacji.



Rycina 1. Zdjęcie porównujące kawitację generowaną przez wewnętrzną histotrypsję progową (A) z rozpraszaniem wstrząsów (B). Wektor US określa kierunek rozchodzenia się ultradźwięków ^[1].

Histotrypsja jest zabiegiem niezwykle precyzyjnym, dzięki regulowanej wielkości strefy ogniskowej wiązki ultradźwiękowej, na którą składają się zarówno wykorzystywana częstotliwość jak i parametry głowicy. Jest to metoda o wiele bardziej specyficzna, niż wcześniejsze termiczne techniki ablacji, w których ciepło rozprzestrzeniało się na sąsiednie struktury, powiększając niepotrzebnie pole zabiegu. W histotrypsji strefa ogniskowa może przybrać różny kształt i rozmiar, dzięki czemu zostaje indywidualnie dopasowana na potrzeby zabiegu, a ponadto w skuteczny sposób może być kontrolowana dzięki metodom obrazowania w czasie rzeczywistym ^[6, 7, 8, 9, 10, 11]. W tym celu wykorzystywany jest między innymi rezonans magnetyczny (MRI, z ang. magnetic resonance imaging), generujący jednak duże koszty. Dlatego dobrą alternatywą dla niego jest ultrasonografia oraz elastografia, w celu wygodnego monitorowania postępu i poprawności przeprowadzanej histotrypsji ^[12, 13].

3. Histotrypsja w leczeniu onkologicznym

W ostatnim czasie nastąpił znaczny wzrost zapadalności na choroby nowotworowe, a także śmiertelności z ich powodu. Nowotwory stanowią obecnie jedną z głównych przyczyn zgonów na świecie, stąd wiele badań naukowych poświęconych jest szukaniu nowych metod leczenia. Aktualnie do najbardziej powszechnych terapii przeciwnowotworowych zalicza się chemioterapię, radioterapię, a także zabiegi chirurgiczne. Nie są one jednak wolne od skutków ubocznych, mają niszczący wpływ nie tylko na zmiany chorobowe, ale na cały organizm. Bezpieczną alternatywą lub uzupełnieniem terapii w niektórych przypadkach może być działająca miejscowo, bez promieniowania

jonizującego i bez użycia wysokich lub niskich temperatur, właśnie histotrypsja. Okazuje się, że oprócz możliwości zniszczenia guza i jego przerzutów poprzez ablację ogniskową, histotrypsja powodując uwolnienie lizatu komórkowego przyczynia się do powstania odpowiedzi immunologicznej organizmu, w tym uwolnienia mediatorów przeciwnowotworowych i DAMP (z ang. Danger/Damage Associated Molecular Patterns - alarminy, struktury molekularne związane z uszkodzeniem/zagrożeniem), w odpowiedzi na uszkodzenie komórek, aktywując mechanizmy odporności nieswoistej [14, 15, 16, 17].

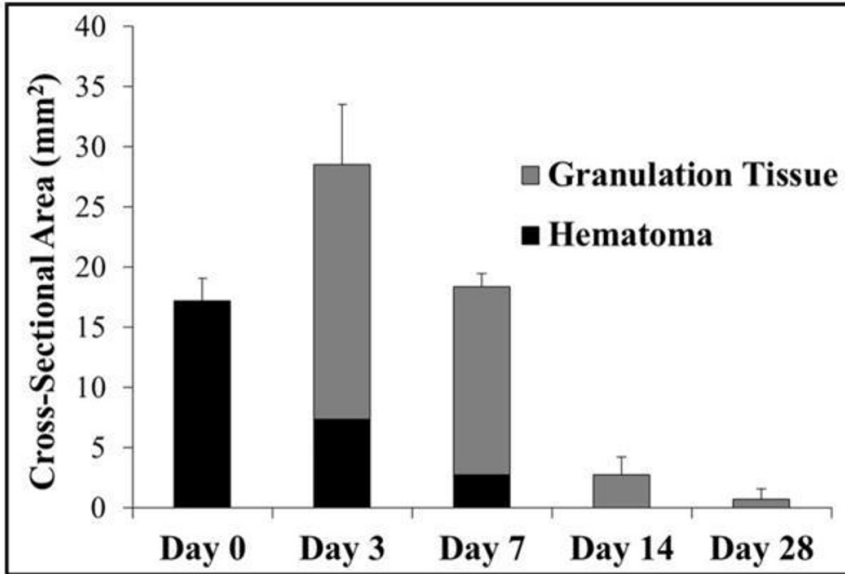
3.1. Histotrypsja w leczeniu raka wątroby

Szacuje się, że rak wątrobowokomórkowy jest jednym z pięciu najczęściej występujących nowotworów na świecie i czwartą z kolei przyczyną zgonu wśród chorób nowotworowych. W związku z powyższym niezwykle ważne jest poszerzenie aktualnej wiedzy medycznej i metod w zakresie jego leczenia [18].

W 2013 roku przeprowadzono badanie *in vivo* na 8 zdrowych modelach świń, które wybrano ze względu na największe anatomiczne podobieństwo ich wątroby, do wątroby ludzkiej. Badanie przeprowadzono w celu sprawdzenia skuteczności i bezpieczeństwa nieinwazyjnej ultrasonograficznej ablacji wątroby pod kontrolą obrazu przy użyciu histotrypsji. Do przeprowadzenia histotrypsji użyto przetwornika ultradźwiękowego zogniskowanego 1 MHz, zastosowano impulsy o długości 10 cykli szczytowym podciśnieniu oszacowanym *in situ* 14-17 MPa. Ognisko terapii podzielono na siatkę sześcienną 5 x 5 x 5 mm, a każdy z wyznaczonych punktów był poddawany działaniu około 4000 impulsów, to jest przez czas 8 sekund. Powstała chmurę pęcherzyków kawitacyjnych obrazowano w czasie rzeczywistym ultrasonograficznie, widoczną jako strefę hiperechogeniczną. Ocena histologiczna wykazała całkowite frakcjonowanie mięszu wątroby w leczonej przestrzeni, bez uszkodzeń czy krwotoków w pozostałej jej części. Badanie morfologiczne wykazało brak uszkodzeń skóry, mięśni, a także żeber, które znajdowały się na drodze impulsów [19].

Następne badanie zostało przeprowadzone w 2016 roku na 20 modelach szczurzych *in vivo*, w celu zbadania długofalowych skutków przeprowadzenia histotrypsji na tkance wątroby. Podczas zabiegu użyto ośmioelementowego przetwornika do histotrypsji 1 MHz. Wykazano, że z powodzeniem wytworzono zmiany histotrypsyjne u wszystkich poddanych badaniu szczurów, które uległy całkowitemu frakcjonowaniu do szczątków bezkomórkowych. Bardzo wyraźna była granica pomiędzy pozostawioną zdrową tkanką,

a tą poddaną zabiegowi. Po 28 dniach zaobserwowano, że tkanka wątrobowa prawie całkowicie się zregenerowała, pozostawiając jedynie niewielką bliznę o wielkości mniejszej od 1 mm². Wykazano więc, że metoda histotrypsji jest dobrze tolerowana przez zwierzęta, zarówno w trakcie jak i po leczeniu ^[20].



Rycina 2. Wykres obrazujący średnie maksymalne pole przekroju poprzecznego zmian histotrypsyjnych w wątrobie (Cross-Sectional Area), powierzchnię krwiaka (Hematoma) i tkanki ziarninowej (Granulation Tissue) w dniu zabiegu oraz po upływie kolejno 3, 7, 14 i 28 dni.^[20]

Cztery lata później w 2020 roku podjęto próbę zbadania wpływu histotrypsji na lokalną progresję nowotworu w ortotopowym, szczurzym raku wątrobowokomórkowym. Do histotrypsji wykorzystano przetwornik 100 Hz, długość impulsu wynosiła 1-2 cykle, szczytowe podciśnienie powyżej 30 MPa, a do każdego miejsca w obszarze objętym zabiegiem dostarczono 50 impulsów. Cały zabieg trwał około 10-15 minut. Przeprowadzone leczenie okazało się niezwykle skuteczne, ponieważ zaobserwowano zmniejszenie objętości guza, bez nawrotu, u wszystkich zwierząt z całkowitą ablacją (z zachowanym marginesem 2 mm) oraz u 5 na 6 zwierząt z ablacją częściową. W konsekwencji zabiegu nie doszło do uszkodzenia tkanek poza obszarem poddanym leczeniu, gdzie powstała blizna. Drogi żółciowe pozostały nieposzerzone, a mięsz wątroby poza obszarem zabiegowym - nieuszkodzony ^[21].

Najnowsze doniesienia pochodzą z 2022 roku - o pierwszej histotrypsji guzów wątroby przeprowadzonej u ludzi. Pacjenci byli rekrutowani do badania w 2018 i 2019 roku. Zostali zakwalifikowani pacjenci, którzy mieli

schyłkowe guzy wątroby i wyczerpali już inne możliwości leczenia, nie kwalifikowali się do innych terapii np. chirurgicznych, bądź odmówili zastosowania odmiennych metod. Ostatecznie w eksperymencie wzięło udział 8 pacjentów, wśród których wybrano 11 zmian do leczenia: 7 przerzutów raka jelita grubego u 5 pacjentów, 2 guzy z przerzutami raka dróg żółciowych, 1 guz z przerzutami raka piersi i jeden pierwotny guz raka wątrobowokomórkowego. Zabieg histotrypsji przeprowadzono używając przetwornika i wytwarzając impulsy ultradźwiękowe 700kHz, w podciśnieniu szczytowym >10 MPa, prowadząc w ten sposób do powstania w strefie ogniskowej chmury pęcherzyków kawitacyjnych. Całość trwała średnio 25 minut. Histotrypsja wymagała użycia chłodnej, odgazowanej wody, utrzymywanej w serwecie na powierzchni skóry w celu połączenia głowicy terapeutycznej i skóry pacjenta. Zabieg przeprowadzany był w znieczuleniu ogólnym i pod kontrolą ultrasonografii diagnostycznej. Dla raka wątrobowokomórkowego zastosowano 5 mm margines, a dla innych nowotworów 1 mm. Skuteczność przeprowadzonego zabiegu oceniano w obrazowaniu MRI. Osiągnięto techniczny sukces w każdym leczonym przypadku. Obliczono medianę minimalnej zmierzonej średnicy zmiany w dobie po zabiegu - 2,4 cm. Sprawdzono również medianę różnicy pomiędzy planowaną objętością strefy ablacji, a strefą końcową - wynosiła 3,2 mm³. Obliczenia te potwierdziły precyzję histotrypsji. Nie odnotowano żadnych zdarzeń niepożądanych, które mogłyby być bezpośrednio związane z zabiegiem. U każdego pacjenta po zabiegu stwierdzono podwyższone parametry prób wątrobowych, które wróciły jednak do wartości prawidłowych po tygodniu. Było to spodziewane zjawisko w związku ze zwiększoną czynnością wątroby w wyniku niszczenia hepatocytów. U dwóch pacjentów zanotowano stały spadek markerów nowotworowych w czasie 8 tygodni po zabiegu, co może wynikać z ogólnoustrojowej odpowiedzi przeciwnowotworowej na histotrypsję [22].

3.2. Histotrypsja w leczeniu raka trzustki

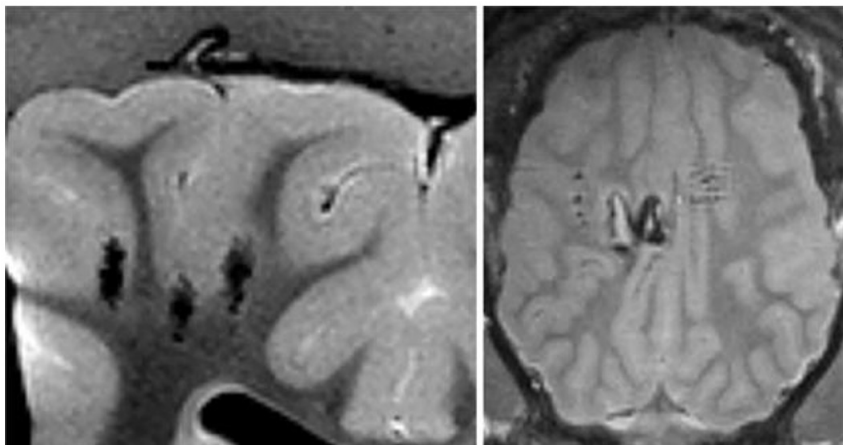
Rak trzustki jest nowotworem złośliwym, który najczęściej przez bardzo długi okres przebiega w sposób bezobjawowy. Prowadzi to niestety do zbyt późno postawionych diagnoz. Większość metod leczenia okazuje się wówczas nieskuteczna. W związku z powyższym oraz ze względu na jego agresywny przebieg, rak trzustki cechuje się bardzo wysoką śmiertelnością na tle innych chorób nowotworowych [23, 24].

W ostatnim czasie przeprowadzono badanie *in vivo* na mysich modelach z gruczolakorakiem trzustki w celu zbadania wpływu histotrypsji na raka trzustki oraz na stymulację odpowiedzi immunologicznej. W tym badaniu użyto 1 MHz ośmioelementowego przetwornika histotrypsyjnego z geometrycznym ogniskiem 36 mm. Impulsy terapeutyczne były krótkie - poniżej 2 cykli. Leczenie rozpoczęto, gdy średnia średnica guza wynosiła około 0,6 mm, żeby mieć pewność, że nawet najmniejsze guzy będą miały wystarczająco duży rozmiar do celowania ultradźwiękami. Zabieg przeprowadzono pod kontrolą ultrasonografii w celu dokładnej lokalizacji chmury powstałych pęcherzyków kawitacyjnych, a następnie w celu oceny ablacji tkanek. Średnice guza zmniejszały się stopniowo przez kilka dni po częściowej ablacji. W 15 dniu po leczeniu stanowiły około 40% wielkości guzów nieleczonych. Wyniki tego eksperymentu dowiodły, że histotrypsja jest bezpieczną metodą usuwania podskórnych guzów trzustki i ma możliwość stymulacji odpowiedzi immunologicznej [25].

4. Histotrypsja w chirurgii mózgu

W 2018 roku na Uniwersytecie Michigan przeprowadzono badanie, którego celem miało być sprawdzenie bezpieczeństwa i zdolności histotrypsji do generowania zmian destrukcyjnych w mózgu świni *in vivo*, a także określenie możliwych następstw histotrypsji takich jak obrzęk, krwotok czy uraz mechaniczny. Do przeprowadzenia zabiegu należało wykonać najpierw kraniektomię, w celu utworzenia okna akustycznego. Histotrypsję przeprowadzono na korze mózgowej przy użyciu sześćoelementowej głowicy o częstotliwości 1,5 MHz, szacowane szczytowe ciśnienie wynosiło 45 MPa. Na środowisko wodne sprzęgające ultradźwięki wybrano sterylną sól fizjologiczną. Zmiany histotrypsyjne zostały utworzone w poszczególnych zakrętach kory mózgowej za pomocą impulsów w liczbie od 1 do 200. Zabieg przebiegał pod kontrolą ultrasonografii, a jego efekty zostały ocenione poprzez MRI. Zmiany były wyraźnie odgraniczone, z dobrze widocznymi granicami, co wskazuje na precyzję zabiegu.

Zmiany składały się głównie z erytrocytów, makrofagów i szczątków bezkomórkowych. Nie zaobserwowano żadnego dodatkowego krwawienia w obszarach nieobjętym leczeniem [26, 27].



Rycina 3. Po stronie lewej widoczne są 3 pojedyncze zmiany powstałe w wyniku histotrypsji, przez wygenerowanie 10 impulsów. Po stronie prawej widoczna jest zmiana w kształcie litery M, utworzonej przez sterowanie przetwornikiem ^[26].

5. Podsumowanie

W ostatnich latach wciąż poszukuje się nowych metod leczenia, szczególnie w dziedzinie onkologii, co stanowi duże wyzwanie współczesnej medycyny. Omówiona w tym rozdziale histotrypsja, która stanowiła temat wielu badań wykazuje dobry profil bezpieczeństwa i niezwykłą precyzję. Do jej największych zalet można zaliczyć przede wszystkim nieinwazyjność, skuteczne usuwanie tkanek i selektywność względem nich podczas zabiegu, a także zachowanie ostrych granic strefy ablacji. Wykazano również, że odpowiedź immunologiczna generowana przy okazji zabiegu, jest w stanie przyczynić się do regresji zmiany nowotworowej. Z przedstawionych wyżej możliwości histotrypsji, wynika wiele korzyści dla potencjalnych pacjentów - krótki czas regeneracji, możliwość szybkiej poprawy stanu zdrowia, w związku z usunięciem zmian, a także małe ryzyko śródzabiegowe. Jednakże histotrypsja, tak jak każda metoda, nie jest wolna od skutków ubocznych i posiada pewne ograniczenia. Nie każda tkanka może być poddana zabiegowi histotrypsji, narządy powietrzne takie jak jelita czy płuca posiadają bardzo niski próg kawitacji, w związku z czym istnieje duże ryzyko uszkodzenia sąsiednich tkanek niezmiennych chorobowo. Ponadto istnieje wiele ograniczeń anatomicznych dla skutecznej histotrypsji, ponieważ do przeprowadzenia efektywnego zabiegu potrzebne jest wystarczająco duże okno akustyczne, a wiele narządów przysłonięte jest przez struktury kostne, które stanowią przeszkodę. Niektóre zmiany są zlokalizowane w głębi narządów, co utrudnia dotarcie do nich

ultradźwięków, w związku z czym kolejną przeszkodą w zabiegu może być otyłość u pacjentów. Może pojawić się także ryzyko wystąpienia zakrzepicy w wyniku aktywacji i agregacji płytek. Jednak pomimo istniejących ograniczeń i możliwych komplikacji, histotrypsja wnosi wiele nowych możliwości, daje więc nadzieje na dalszy rozwój w tej dziedzinie w najbliższej przyszłości i ulepszenie dotychczasowych metod leczenia nowotworów, poprawiając rokowania i jakość życia pacjentów.

Referencje

- [1] Xu Z, Hall TL, Vlaisavljevich E, Lee FT Jr. Histotripsy: the first noninvasive, non-ionizing, non-thermal ablation technique based on ultrasound. *Int J Hyperthermia*. 2021;38(1):561-575. doi:10.1080/02656736.2021.1905189.
- [2] Fukuda H, Ito R, Ohto M, et al. Treatment of small hepatocellular carcinomas with US-guided high-intensity focused ultrasound. *Ultrasound Med Biol*. 2011;37(8):1222-1229. doi:10.1016/j.ultrasmedbio.2011.04.020.
- [3] ter Haar GR. High intensity focused ultrasound for the treatment of tumors. *Echocardiography*. 2001;18(4):317-322. doi:10.1046/j.1540-8175.2001.00317.x.
- [4] Bader KB, Vlaisavljevich E, Maxwell AD. For Whom the Bubble Grows: Physical Principles of Bubble Nucleation and Dynamics in Histotripsy Ultrasound Therapy. *Ultrasound Med Biol*. 2019;45(5):1056-1080. doi:10.1016/j.ultrasmedbio.2018.10.035.
- [5] Izadifar Z, Izadifar Z, Chapman D, Babyn P. An Introduction to High Intensity Focused Ultrasound: Systematic Review on Principles, Devices, and Clinical Applications. *J Clin Med*. 2020;9(2):460. Published 2020 Feb 7. doi:10.3390/jcm9020460.
- [6] Vlaisavljevich E, Lin KW, Warnez MT, et al. Effects of tissue stiffness, ultrasound frequency, and pressure on histotripsy-induced cavitation bubble behavior. *Phys Med Biol*. 2015;60(6):2271-2292. doi:10.1088/0031-9155/60/6/2271.
- [7] Glickstein B, Aronovich R, Feng Y, Ilovitsh T. Development of an ultrasound guided focused ultrasound system for 3D volumetric low energy nanodroplet-mediated histotripsy. *Sci*

- Rep. 2022;12(1):20664. Published 2022 Nov 30. doi:10.1038/s41598-022-25129-x.
- [8] Khokhlova VA, Fowlkes JB, Roberts WW, et al. Histotripsy methods in mechanical disintegration of tissue: towards clinical applications. *Int J Hyperthermia*. 2015;31(2):145-162. doi:10.3109/02656736.2015.1007538.
- [9] Roberts WW. Development and translation of histotripsy: current status and future directions. *Curr Opin Urol*. 2014;24(1):104-110. doi:10.1097/MOU.0000000000000001.
- [10] Vlasisavljevich E, Lin KW, Maxwell A, et al. Effects of ultrasound frequency and tissue stiffness on the histotripsy intrinsic threshold for cavitation. *Ultrasound Med Biol*. 2015;41(6):1651-1667. doi:10.1016/j.ultrasmedbio.2015.01.028.
- [11] Pahk KJ, Lee S, Gélat P, de Andrade MO, Saffari N. The interaction of shockwaves with a vapour bubble in boiling histotripsy: The shock scattering effect. *Ultrason Sonochem*. 2021;70:105312. doi:10.1016/j.ultsonch.2020.105312.
- [12] Wang TY, Hall TL, Xu Z, Fowlkes JB, Cain CA. Imaging feedback of histotripsy treatments using ultrasound shear wave elastography. *IEEE Trans Ultrason Ferroelectr Freq Control*. 2012;59(6):1167-1181. doi:10.1109/tuffc.2012.2307.
- [13] Anthony GJ, Bollen V, Hendley S, Antic T, Sammet S, Bader KB. Assessment of histotripsy-induced liquefaction with diagnostic ultrasound and magnetic resonance imaging in vitro and ex vivo [published correction appears in *Phys Med Biol*. 2022 Sep 30;67(19):]. *Phys Med Biol*. 2019;64(9):095023. Published 2019 May 2. doi:10.1088/1361-6560/ab143f.
- [14] Hendricks-Wenger A, Hutchison R, Vlasisavljevich E, Allen IC. Immunological Effects of Histotripsy for Cancer Therapy. *Front Oncol*. 2021;11:681629. Published 2021 May 31. doi:10.3389/fonc.2021.681629.
- [15] Ahmed A, Tait SWG. Targeting immunogenic cell death in cancer. *Mol Oncol*. 2020;14(12):2994-3006. doi:10.1002/1878-0261.12851.

- [16] Torre LA, Bray F, Siegel RL, Ferlay J, Lortet-Tieulent J, Jemal A. Global cancer statistics, 2012. *CA Cancer J Clin.* 2015;65(2):87-108. doi:10.3322/caac.21262.
- [17] Sung H, Ferlay J, Siegel RL, et al. Global Cancer Statistics 2020: GLOBOCAN Estimates of Incidence and Mortality Worldwide for 36 Cancers in 185 Countries. *CA Cancer J Clin.* 2021;71(3):209-249. doi:10.3322/caac.21660.
- [18] Chidambaranathan-Reghupaty S, Fisher PB, Sarkar D. Hepatocellular carcinoma (HCC): Epidemiology, etiology and molecular classification. *Adv Cancer Res.* 2021;149:1-61. doi:10.1016/bs.acr.2020.10.001.
- [19] Vlaisavljevich E, Kim Y, Allen S, et al. Image-guided non-invasive ultrasound liver ablation using histotripsy: feasibility study in an in vivo porcine model. *Ultrasound Med Biol.* 2013;39(8):1398-1409. doi:10.1016/j.ultrasmedbio.2013.02.005.
- [20] Vlaisavljevich E, Greve J, Cheng X, et al. Non-Invasive Ultrasound Liver Ablation Using Histotripsy: Chronic Study in an In Vivo Rodent Model. *Ultrasound Med Biol.* 2016;42(8):1890-1902. doi:10.1016/j.ultrasmedbio.2016.03.018.
- [21] Worlikar T, Mendiratta-Lala M, Vlaisavljevich E, et al. Effects of Histotripsy on Local Tumor Progression in an in vivo Orthotopic Rodent Liver Tumor Model. *BME Front.* 2020;2020:9830304. doi:10.34133/2020/9830304.
- [22] Vidal-Jove J, Serres X, Vlaisavljevich E, et al. First-in-man histotripsy of hepatic tumors: the THERESA trial, a feasibility study. *Int J Hyperthermia.* 2022;39(1):1115-1123. doi:10.1080/02656736.2022.2112309.
- [23] Ansari D, Tingstedt B, Andersson B, et al. Pancreatic cancer: yesterday, today and tomorrow. *Future Oncol.* 2016;12(16):1929-1946. doi:10.2217/fo-2016-0010.
- [24] Goral V. Pancreatic Cancer: Pathogenesis and Diagnosis. *Asian Pac J Cancer Prev.* 2015;16(14):5619-5624. doi:10.7314/apjcp.2015.16.14.5619.

- [25] Hendricks-Wenger A, Sereno J, Gannon J, et al. Histotripsy Ablation Alters the Tumor Microenvironment and Promotes Immune System Activation in a Subcutaneous Model of Pancreatic Cancer. *IEEE Trans Ultrason Ferroelectr Freq Control*. 2021;68(9):2987-3000. doi:10.1109/TUFFC.2021.3078094.
- [26] Sukovich JR, Cain CA, Pandey AS, et al. In vivo histotripsy brain treatment [published online ahead of print, 2018 Oct 1]. *J Neurosurg*. 2018;1-8. doi:10.3171/2018.4.JNS172652.
- [27] Lu N, Gupta D, Daou BJ, et al. Transcranial Magnetic Resonance-Guided Histotripsy for Brain Surgery: Pre-clinical Investigation. *Ultrasound Med Biol*. 2022;48(1):98-110. doi:10.1016/j.ultrasmedbio.2021.09.008.

PROWADZENIE CIĄŻY I PRZYJMOWANIE PORODU U PACJENTEK Z ZATOROWOŚCIĄ PŁUCNĄ

Emilia Słabońska, Dominika Majer, Krzysztof Krukowski,
Szymon Warwas, Katarzyna Lis, Oliwia Jewuła

Studentkie Koło Naukowe im. Zbigniewa Religi przy Katedrze Biofizyki w Zabrze,
Wydział Nauk Medycznych w Zabrze, Śląski Uniwersytet Medyczny w Katowicach

Abstrakt: Zator płucny to przemieszczenie materiału zakrzepowego do tętnicy płucnej lub jej rozgałęzień, prowadzący do zmniejszenia bądź zamknięcia światła naczynia. Objawami klinicznymi zatoru płucnego są: duszność, bóle w klatce piersiowej, ból zamostkowy i kaszel oraz krwioplucie. Zator występuje u ok. 35 tysięcy Polaków rocznie, częściej u kobiet. Zatorowość bywa często źle diagnozowana, ponieważ jej objawy nie są na tyle specyficzne, mogą sugerować inne jednostki chorobowe. W podejrzeniu zatorowości zaleca się wykonanie dodatkowych badań, w tym badań obrazowych jak angio-CT. Czynnikiem zwiększającym ryzyko wystąpienia zatorowości płucnej są choroby takie jak otyłość czy nowotwory, ale także czynniki środowiskowe, np. Stosowanie antykoncepcji hormonalnej. Powstawaniu zatorów sprzyja także ciąża. Celem pracy jest przegląd i analiza postępowania wobec pacjentek, u których zdiagnozowano zatorowość w ciąży oraz porównanie schematów przyjmowania porodów.

Słowa kluczowe: zatorowość płucna, ciąża, poród

Abstract: Pulmonary embolism is the displacement of thrombotic material into the pulmonary artery or its branches, leading to a reduction or closure of the vessel lumen. The clinical signs of pulmonary embolism are shortness of breath, chest pain, retrosternal pain and cough, and hemoptysis. Embolism occurs in about 35,000 Poles a year, usually more often in women. Embolism is often misdiagnosed because its symptoms are not specific enough, and may suggest other disease entities. In suspected embolism, additional tests are recommended, including imaging studies like angio-CT. Factors that increase the risk of pulmonary embolism are diseases such as obesity or cancer, but also environmental factors, such as the use of hormonal contraception. The formation of embolisms is also favored by pregnancy. The aim of this study is to review and analyze the management of patients diagnosed with embolism during pregnancy and to compare patterns of delivery.

Key words: pulmonary embolism, pregnancy, birth

1. Wstęp

Zatorowość płucna jest chorobą wywołaną przemieszczeniem materiału zatorowego do światła tętnicy płucnej lub ich rozgałęzień. Na skutek tej choroby rocznie w Stanach Zjednoczonych umiera od 60 tysięcy do 100 tysięcy pacjentów ^[1]. Jednym z wielu czynników sprzyjających wystąpieniu zatorowości jest ciąża. Podejrzewa się, że odpowiedzialne za to jest zwiększenie stężenia progesteronu we krwi w okresie ciąży ^[2]. Działa on wazodylatacyjnie, w tym na naczynia nerkowe. Skutkuje to wzrostem wielkości przesączania kłębuszkowego - GFR (ang. *glomerular filtration rate*). Wywołuje to wzrost objętości krwi, mimo braku zmiany pojemności łożyska naczyniowego ^[3]. Na skutek wzrostu objętości krwi, zwiększa się światło naczyń żylnych, np. W przypadku żyły udowej wspólnej. Wśród ciężarnych szczególnie często występuje także izolowana zakrzepica żył głębokich w miednicy ^[4]. Jako przyczynę tej zakrzepicy wskazuje się bezpośredni ucisk żyły biodrowej wspólnej przez tętnicę biodrową wspólną ^[5]. Ryzyko wystąpienia zatorowości płucnej to około 12 przypadków choroby na 100 000 ciąż ^[6].

2. Diagnostyka zatorowości płucnej u ciężarnych pacjentek

Objawy zatorowości płucnej są identyczne u pacjentek ciężarnych jak i u pacjentów nie będących w ciąży. Są to duszności, bóle w klatce piersiowej, tachykardia i bóle kończyn dolnych.

Głównym sposobem diagnozowania zatorowości u ciężarnych jest mierzenie poziomu D-dimerów. Są to związki powstałe w wyniku degradacji fibryny, a wzrost ich stężenia następuje w momencie rozpuszczenia skrzepu ^[7]. Zakres normy dla poziomu D-dimerów we krwi jest zmienny w zależności od etapu ciąży. W pierwszym trymestrze poziom D-dimerów powinien być mniejszy niż 0,95 µg/ml, mniejszy niż 1,29 µg/ml w drugim trymestrze i mniejszy niż 1,7 µg/ml w trzecim trymestrze ^[6]. W okresie połogu poziom D-dimerów stopniowo wraca do poziomów sprzed okresu ciąży, czyli około 0,5 µg/ml ^[7]. Stężenie tego związku oznacza się pobierając odpowiednią ilość krwi z żyły łokciowej pacjentki. Przed pobraniem materiału do badań należy unikać stresu oraz wysiłku. Pomiar poziomu D-dimerów odbywa się zazwyczaj w 30 tygodniu ciąży ^[8].

Tab. 1 Ocena prawdopodobieństwa zatorowości płucnej (ZP) – skala genewska (ZŻG – zakrzepica żył głębokich)^[8].

Zmienna	Punkty
Czynniki predysponujące:	
Wiek >65 lat	+1
Wcześniejsze ZŻG lub ZP	+3
Operacja lub złamanie w ostatnim miesiącu	+2
Aktywna choroba nowotworowa	+2
Objawy:	
Jednostronna bolesność kończyny dolnej	+3
Krwioplucie	+2
Badanie kliniczne:	
Częstość serca:	
75-94/min.	+3
≥95/min.	+5
Bolesność na przebiegu żył głębokich kończyny dolnej i jednostronny obrzęk	+4
Interpretacja – prawdopodobieństwo ZP	Suma punktów
Niskie	0 do 3
Pośrednie	4 do 10
Wysokie	≥11

Badanie ultrasonograficzne jest najczęściej stosowanym badaniem obrazowym stosowanym w diagnostyce obrazowej zatorowości. Ze względu na wykorzystanie w badaniu fal ultradźwiękowych, jest to metoda zapewniająca płodowi mniejsze narażenie na czynniki szkodliwe, jak promieniowanie^[8]. Zleca się także wykonanie tomografii komputerowej oraz scyntygrafii. Poziom promieniowania w obu jest na tyle niski, że nie szkodzi ani pacjentce ani płodowi^[9].

3. Leczenie farmakologiczne u pacjentek z zatorowością podczas ciąży

Lekiem pierwszego rzutu stosowanym, jeśli pacjentka jest hemodynamicznie stabilna, jest heparyna. Zarówno ta drobnocząsteczkowa, jak i niefrakcjonowana, ponieważ żadna z nich nie przenika przez łożysko – jest to zatem substancja niezagrażająca płodowi^[10]. Preferowany jest jednak wybór heparyny drobnocząsteczkowej, ponieważ znacznie rzadziej wywołuje

efekty niepożądane, jak np. Krwawienia, małopłytkowość i osteopenia wywołania heparyną ^[11, 12, 13]. Heparyna podawana jest podskórnie w dawce 1mg/kg m.c. co 12 godzin ^[14, 15].

Amerykańskie Stowarzyszenia Hematologów w przypadkach ostrej zatorowości płucnej i niestabilności hemodynamicznej zagrażającej życiu, oprócz terapii antykoagulacyjnej zaleca stosowanie systemowej terapii trombolitycznej ^[16]. Systemowa terapia trombolityczna polega na dożylnym podaniu rekombinowanego tkankowego aktywatora plazminogenu- alteplazy ^[17]. Alteplaza jest trombolitykiem drugiej generacji, stosowanym w formie dwugodzinnej wlewu dożylnego. Razem z trombolitykiem trzeciej generacji-tenekteplazą zaliczają się do grupy trombolityków specyficznych dla fibryny i w praktyce klinicznej są substancjami wybieranymi znacznie częściej niż streptokinaza czy urokinaza, które zaliczają się do grona trombolityków niespecyficznych. Powodem takiej preferencji jest krótszy czas wlewu- przy wlewach ze streptokinazą bądź urokinazą trwa to nawet do 14 godzin. Ponadto trombolityki niespecyficzne częściej wywołują krwawienia ^[18].

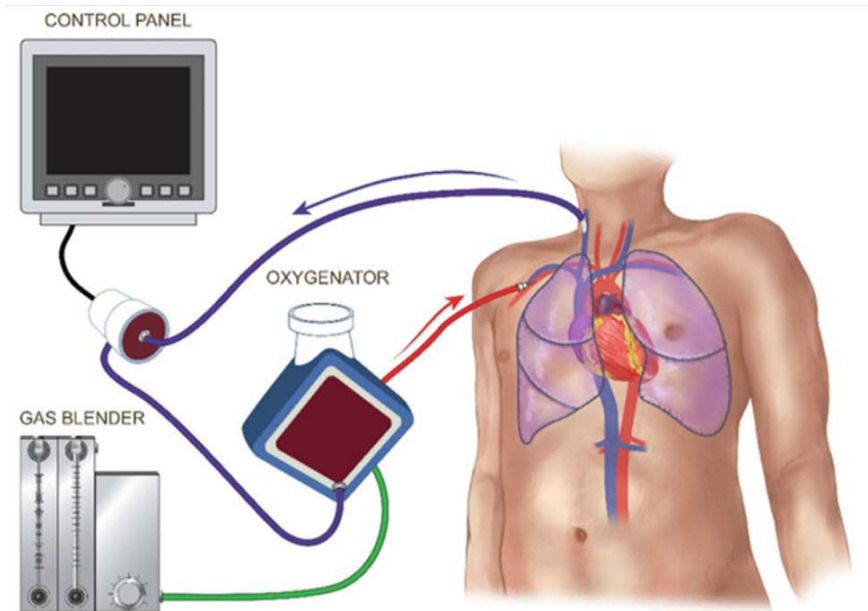
Krwawienia występują też rzadziej u pacjentów stosujących alteplazę niż tenekteplazę ^[19]. Zaleca się podawanie trombolityków w formie wlewu kroplowego, gdyż zastosowanie bolusa zwiększa ryzyko wywołania krwawienia wewnątrzczaszkowego ^[20]. Alteplaza podawana jest w dawce 100 mg jako wlew kroplowy przez 2 godziny. Może być podawana jako dożylny bolus w sytuacji zatrzymania krążenia, wówczas dawka wynosi 50 do 100 mg ^[21]. Tenekteplaza jest podawana w pojedynczym bolusie i jej dawka zależna jest od masy ciała pacjenta- 30 mg dla wagi < 60 kg; 35 mg dla wagi 61-70 kg; 40 mg dla wagi 71-80 kg; 45 mg dla wagi 81-90 kg oraz 50 mg dla wagi > 90 kg ^[22].

4. Leczenie niefarmakologiczne zatorowości płucnej u ciężarnych

ECMO, czyli pozaustrojowe utlenowanie krwi (ang. *ExtraCorporeal Membrane Oxygenation*) jest obecnie często proponowanym sposobem leczenia ciężarnych pacjentek z zatorowością płucną ^[23]. Cały system ECMO polega na utlenowaniu krwi i usuwaniu z niej dwutlenku węgla. Urządzenie składa się z 3 części: oksygatora, pompy i wymiennika ciepła ^[24].

Krew żylna jest drenowana, a następnie pompowana przez komponent grzewczy, oksygator, a następnie wraca do pacjenta. Krew obwodowa jest zwracana do tętnicy lub żyły. W razie potrzeby do obwodów można dodać wiele portów dostępu. Zaletą portów dostępu do obwodu jest możliwość

podawania leków, prowadzenia ciągłej terapii nerkozastępczej poprzez obwód ECMO oraz oferowanie dodatkowych możliwości monitorowania. Jednak zbyt duża liczba złączy i punktów dostępu w obwodzie może prowadzić do zastoju krwi i tworzenia się skrzepów, a także do przypadkowego pęknięcia lub rozłączenia [25]. ECMO może ustabilizować rzut serca i umożliwić wymianę gazową, jednocześnie zapewniając ogólnoustrojową antykoagulację, aby zapobiec rozprzestrzenianiu się skrzepu i umożliwić postęp naturalnych leków trombolitycznych. ECMO może być wszczepione u przytomnego pacjenta, co pozwala uniknąć zapaści hemodynamicznej spowodowanej znieczuleniem. ECMO jest wskazane jako pomost do wyzdrowienia lub decyzją o wykonaniu trombektomii lub trombolizy [26].



Ryc. 1 Uproszczony schemat ilustrujący działanie ECMO [24].

Embolektomia chirurgiczna jest metodą inwazyjną, w której dochodzi do operacyjnego usunięcia zatoru tętniczego. Jest zwykle przeprowadzana z zastosowaniem bypassu krążeniowo-oddechowego, bez zaciskania aorty i zatrzymania krążenia, a następnie nacięcia dwóch głównych tętnic płucnych z usunięciem lub odessaniem świeżych skrzepów [27]. Opisano przypadek 35-letniej ciężarnej kobiety, która zgłosiła się do szpitala z objawami wskazującymi na zator płucny [28]. Skrzeplina obejmowała częściowo zarówno prawy, jak i lewy, a nawet główny pień tętnicy płucnej. Dobrostan płodu oceniono

za pomocą kardiografii i sonograficznej obserwacji aktywnych ruchów płodu. Po indukcji znieczulenia ogólnego wykonano sternotomię i kaniulację aorty wstępującej oraz żyły głównej górnej i dolnej. Podczas zabiegu torakochirurgicznego płód był monitorowany za pomocą kardiografii, która wykryła bradykardię płodu. W związku z tym natychmiast przeprowadzono cięcie cesarskie, aby zapobiec niedotlenieniu płodu. Odbiór łożyska i szyi macicy przebiegały bez zakłóceń. Bezpośrednio po porodzie w badaniu echokardiograficznym przezprzełykowym stwierdzono ciężką dysfunkcję prawego serca z wyraźnie zwiększoną rozstrzenią prawej komory i paradoksalnym przemieszczeniem przegrody międzykomorowej. W związku z tym szybko rozpoczęto krążenie pozaustrojowe poprzez kaniulację prawego przedsionka i aorty wstępującej. Embolektomię wykonano przez podłużną arteriotomię płucną sięgającą do lewej tętnicy płucnej. Podczas bypassu krążeniowo-oddechowego chirurg wykonał bimanualny ucisk macicy, aby zapobiec atonii macicy [28, 29].

5. Postępowanie w przyjmowaniu porodu pacjentek z zatorowością płucną

Po rozpoczęciu porodu, zaleca się wstrzymać wlewy heparyny, a w razie konieczności należy podać protaminę. Jest to białko wiążące się z heparyną, dzięki czemu ma słabe właściwości przeciwzakrzepowe [30]. Cięcie cesarskie można wykonać tylko jeżeli krzepliwość krwi pacjentki będzie odpowiednio zmniejszona. Dodatkowo, problemem może okazać się dobór znieczulenia - w przypadkach z zatorowością płucną wykorzystywana jest blokada centralna. Jest to możliwe tylko wtedy, gdy ostatnia dawka LMWH (ang. *Low Molecular Weight Heparin*) była podana na przynajmniej 12 godzin wcześniej [9]. Część autorów sugeruje odstęp 12 godzin od dawki profilaktycznej i 24 godziny od dawki terapeutycznej LMWH, dotyczy to także aktualnie obowiązujących polskich wytycznych postępowania [31]. Odradza się zatem przyjmowanie heparyny już w momencie, kiedy pacjentka zgłasza występowanie bólów porodowych.

Wlew heparyny niefrakcjonowanej powinien zostać zatrzymany na 6 godzin przed wykonaniem znieczulenia przewodowego, przed podaniem którego należy jeszcze potwierdzić prawidłowy czas kaolinowo-kefalinowy [31]. W przypadkach pacjentek z zatorowością płucną powinno wykonywać się cięcie cesarskie, by móc maksymalnie precyzyjnie określić termin porodu i rozpocząć przygotowanie pacjentki do akcji porodowej [32].

W przypadku porodu drogą pochwową konieczność stosowania heparyny niefrakcjonowanej jest zgodna nie tylko z celem zmniejszenia ryzyka krwawienia podczas porodu, ale, co ważniejsze, z celem zminimalizowania ryzyka wystąpienia krwaka w miejscu przykręgosłupowym podczas znieczulenia zewnątrzoponowego [33, 34]. W przypadku stosowania LMWH wytyczne Amerykańskiego Stowarzyszenia Anestezji Miejscowej i Medycyny Bólu (ang. *American Society of Regional Anesthesia and Pain Medicine*) zalecają wykonanie znieczulenia zewnątrzoponowego nie wcześniej niż po 10-12 h od ostatniego podania LMWH w przypadku małej dawki lub po 20-24 h w przypadku pełnej dawki [35, 36, 37]. U kobiet, u których czasowo odstawiono heparynę, jako uzupełnienie terapii można polecić stosowanie pneumatycznego urządzenia uciskowego [38].

Jeśli chodzi o poród cesarski, to sam w sobie podwaja ryzyko wystąpienia zatorowości, ale u zdrowych pacjentek ryzyko bezwzględne pozostaje niewielkie, w przybliżeniu równe 1 na 1000 [39]. Pacjentki z co najmniej jednym dodatkowym czynnikiem ryzyka mogą być kandydatkami do profilaktyki przeciwzakrzepowej z zastosowaniem kompresji pneumatycznej, pończoch elastycznych i profilaktycznego podawania LMWH [40, 41]. W szczególności ostatnie wytyczne Amerykańskiego Stowarzyszenia Lekarzy Położników (ang. *American College of Obstetricians*) zalecają leczenie uciskiem pneumatycznym u wszystkich kobiet poddawanych cesarskiemu cięciu oraz profilaktyczną farmakoterapię oprócz ucisku pneumatycznego tylko u kobiet, które będą poddane cesarskiemu porodowi z wieloma czynnikami ryzyka [42, 43, 44].

6. Podsumowanie

Zatorowość płucna u pacjentek ciężarnych jest niezwykle groźnym schorzeniem, zagrażającym życiu zarówno matki jak i dziecka. Dla dobra pacjentek powinny one wykonywać regularne badania oraz przestrzegać zaleceń lekarzy prowadzących ciążę. Zmniejszy to ryzyko wystąpienia zatorowości, co pozytywnie wpłynie na zdrowie zarówno matki jak i dziecka. Dzięki rozwojowi medycyny leczenie zatorowości może obejmować nie tylko ciążę, lecz także sam poród.

Referencje

- [1] Doherty S. Pulmonary embolism An update. *Australian Family Physician*. 2017;46(11):816-820. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/29101916/>.
- [2] Cutini PH, Massheimer VL. In vitro effects of progesterone and the synthetic progestin medroxyprogesterone acetate on vascular remodeling. *Molecular and Cellular Endocrinology*. 2019;498:110543. doi:<https://doi.org/10.1016/j.mce.2019.110543>.
- [3] Song JJ, Ma Z, Wang J, Chen LX, Zhong JC. Gender Differences in Hypertension. *Journal of Cardiovascular Translational Research*. 2019;13(1):47-54. doi:<https://doi.org/10.1007/s12265-019-09888-z>.
- [4] Chan WS, Spencer FA, Ginsberg JS. Anatomic Distribution of Deep Vein Thrombosis in Pregnancy. *Obstetrical & Gynecological Survey*. 2010;65(9):559-561. doi:10.1097/ogx.0b013e3182021d71.
- [5] Goldhaber SZ, Tapson VF. A prospective registry of 5,451 patients with ultrasound-confirmed deep vein thrombosis. *The American Journal of Cardiology*. 2004;93(2):259-262. doi:10.1016/j.amjcard.2003.09.057.
- [6] Heit JA, Kobbervig CE, James AH, Petterson TM, Bailey KR, Melton LJ. Trends in the Incidence of Venous Thromboembolism During Pregnancy or Postpartum: A 30-Year Population-Based Study. *Obstetrical & Gynecological Survey*. 2006;61(4):220-221. doi:10.1097/01.ogx.0000206342.79996.a3.
- [7] Abbassi-Ghanavati M, Greer LG, Cunningham FG. Pregnancy and Laboratory Studies: A Reference Table for Clinicians. *Obstetrics & Gynecology*. 2010;115(4):868-869. doi:10.1097/aog.0b013e3181d715ee.
- [8] Kostrubiec M, Niewęglowska N, Pruszczyk P. Diagnostyka i leczenie zatorowości płucnej w ciąży. *Ginekologia Polska*. 2010;81:283-286.
- [9] Torbicki A, Perrier A, Konstantinides S,[et al.]. Guidelines on the diagnosis and management of acute pulmonary embolism: the Task Force for the Diagnosis and Management of Acute Pulmonary

- Embolism of the European Society of Cardiology (ESC). *Eur Heart J.* 2008, 29, 2276-2315.
- [10] Couturaud F., Julian J.A., Kearon C. Low molecular weight heparin administered once versus twice daily in patients with venous thromboembolism: a meta-analysis. *Thromb Haemost* 2001; 86: pp. 980-984.
- [11] Greer I.A., Nelson-Piercy C.: Low-molecular-weight heparins for thromboprophylaxis and treatment of venous thromboembolism in pregnancy: a systematic review of safety and efficacy. *Blood* 2005; 106: pp. 401-407.
- [12] Lepercq J., Conard J., Borel-Derlon A., et. al.: Venous thromboembolism during pregnancy: a retrospective study of enoxaparin safety in 624 pregnancies. *BJOG* 2001; 108: pp. 1134-1140.
- [13] Amerali M, Politou M. Tinzaparin—a review of its molecular profile, pharmacology, special properties, and clinical uses. *European Journal of Clinical Pharmacology*. Published online July 23, 2022. doi:<https://doi.org/10.1007/s00228-022-03365-4>.
- [14] Raia-Barjat T, Edebiri O, Chauleur C. Venous Thromboembolism Risk Score and Pregnancy. *Frontiers in Cardiovascular Medicine*. 2022;9. doi:<https://doi.org/10.3389/fcvm.2022.863612>.
- [15] Jacobson B, Rambiritch V, Paek D, et al. Safety and Efficacy of Enoxaparin in Pregnancy: A Systematic Review and Meta-Analysis. *Advances in Therapy*. 2020;37(1):27-40. doi:10.1007/s12325-019-01124-z.
- [16] Bates SM, Rajasekhar A, Middeldorp S, et al. American Society of Hematology 2018 guidelines for management of venous thromboembolism: venous thromboembolism in the context of pregnancy. *Blood Advances*. 2018;2(22):3317-3359. doi:10.1182/bloodadvances.2018024802.
- [17] Igneri LA, Hammer JM. Systemic Thrombolytic Therapy for Massive and Submassive Pulmonary Embolism. *Journal of Pharmacy Practice*. 2018;33(1):74-89. doi:10.1177/0897190018767769.
- [18] Kearon C, Akl EA, Comerota AJ, et al. Antithrombotic therapy for VTE disease: Antithrombotic Therapy and Prevention of

- Thrombosis, 9th ed: American College of Chest Physicians Evidence-Based Clinical Practice Guidelines. *Chest*. 2012;141(2 Suppl):e419Se496S. doi:10.1378/chest.11-2301.
- [19] Marti C, John G, Konstantinides S, et al. Systemic thrombolytic therapy for acute pulmonary embolism: a systematic review and meta-analysis. *European Heart Journal*. 2014;36(10):605-614. doi:10.1093/eurheartj/ehu218.
- [20] Thygesen K, Alpert JS, Jaffe AS, et al. Third universal definition of myocardial infarction. *Circulation*. 2012;126(16):2020-2035. doi:10.1161/CIR.0b013e31826e1058.
- [21] Tritschler T, Kraaijpoel N, Le Gal G, Wells PS. Venous Thromboembolism. *JAMA*. 2018;320(15):1583. doi:https://doi.org/10.1001/jama.2018.14346.
- [22] Meyer RM. Reply to J.A. Vargo et al, H.J.A. Adams et al, E. Hindié et al, and S. Kothari et al. *Journal of Clinical Oncology*. 2017;35(24):2854-2855. doi:10.1200/jco.2017.74.0076.
- [23] Whitty JE, Dombrowski MP, Martier SS, Subramanian MG, Sokol RJ. Cord blood carbohydrate-deficient transferrin levels are markedly higher than maternal. *The Journal of Maternal-Fetal Medicine*. 1997;6(1):45-48. doi:3.0.co;2-s">10.1002/(sici)1520-6661(199701/02)6:1<45::aid-mfm9>3.0.co;2-s.
- [24] Gajkowski EF, Herrera G, Hatton L, Velia Antonini M, Vercaemst L, Cooley E. ELSO Guidelines for Adult and Pediatric Extracorporeal Membrane Oxygenation Circuits. *ASAIO Journal*. 2022;68(2):133-152. doi:10.1097/mat.0000000000001630.
- [25] Lorusso R, Gelsomino S, Parise O, et al. Venoarterial Extracorporeal Membrane Oxygenation for Refractory Cardiogenic Shock in Elderly Patients: Trends in Application and Outcome From the Extracorporeal Life Support Organization (ELSO) Registry. *The Annals of Thoracic Surgery*. 2017;104(1):62-69. doi:10.1016/j.athoracsur.2016.10.023.
- [26] Bennett J. ClinicalKey. Clinicalkey.com. Published 2020. <https://www.clinicalkey.com/#>.

- [27] Chikwe J, Chiang YP, Egorova NN, Itagaki S, Adams DH. Survival and Outcomes Following Bioprosthetic vs Mechanical Mitral Valve Replacement in Patients Aged 50 to 69 Years. *JAMA*. 2015;313(14):1435. doi:10.1001/jama.2015.3164.
- [28] Maj G, Strobelt N, Audo A, et al. Surgical embolectomy in a 34-week pregnant woman with high risk pulmonary embolism and haemodynamic instability. *Annals of Cardiac Anaesthesia*. 2022;25(2):225. doi:10.4103/aca.aca_244_20.
- [29] Gadre A, Deshwal H, Mahar J, et al. Predictive Scoring for Severity of Acute Pulmonary Embolism: Does Timing Matter? *Chest*. 2017;152(4):A1043. doi:10.1016/j.chest.2017.08.1076.
- [30] Smiley RM, Friedman AM. Obstetric venous thromboembolism prophylaxis: What obstetricians should know about anesthesia guidelines. *Seminars in Perinatology*. 2019;43(4):229-233. doi:https://doi.org/10.1053/j.semperi.2019.03.009.
- [31] Adachi T. [Pregnancy and labor management: women with venous thromboembolism or associated significant risk factors]. [Rinsho Ketsueki] *The Japanese Journal of Clinical Hematology*. 2019;60(9):1292-1298. doi:https://doi.org/10.11406/rinketsu.60.1292.
- [32] Maughan BC, Marin M, Han J, et al. Venous Thromboembolism During Pregnancy and the Postpartum Period: Risk Factors, Diagnostic Testing, and Treatment. *Obstetrical & Gynecological Survey*. 2022;77(7):433-444. doi:https://doi.org/10.1097/ogx.0000000000001043.
- [33] Kennedy EV, Iball GR, Brettle DS. Investigation into the effects of lead shielding for fetal dose reduction in CT pulmonary angiography. *The British Journal of Radiology*. 2007;80(956):631-638. doi:10.1259/bjr/31771954.
- [34] Gupta S, Ettles D, Robinson G, Lindow S. Inferior vena cava filter use in pregnancy: preliminary experience. *BJOG: An International Journal of Obstetrics and Gynaecology*. 2008;115(6):785-788. doi:10.1111/j.1471-0528.2008.01704.x.
- [35] Horlocker TT, Wedel DJ, Rowlingson JC, Enneking FK. Executive Summary: Regional Anesthesia in the Patient Receiving Antithrombotic or Thrombolytic Therapy. *Regional*

- Anesthesia and Pain Medicine. 2010;35(1):102-105. doi:10.1097/aap.0b013e3181c15dd0\
- [36] Scott JR. Practice Bulletin Guidelines. Obstetrics & Gynecology. 2011;118(3):501-502. doi:10.1097/aog.0b013e31822ba9f2.
- [37] SNIJDER CA, CORNETTE JMW, HOP WCJ, KRUIP MJHA, DUVEKOT JJ. Thrombophylaxis and bleeding complications after cesarean section. Acta Obstetrica et Gynecologica Scandinavica. 2012;91(5):560-565. doi:10.1111/j.1600-0412.2012.01351.x.
- [38] Kalaitzopoulos DR, Panagopoulos A, Samant S, et al. Management of venous thromboembolism in pregnancy. Thrombosis Research. 2022;211:106-113. doi:https://doi.org/10.1016/j.thromres.2022.02.002.
- [39] Beyer-Westendorf J, Tittl L, Bistervels I, et al. Safety of direct oral anticoagulant exposure during pregnancy: a retrospective cohort study. The Lancet Haematology. 2020;7(12):e884-e891. doi: https://doi.org/10.1016/s2352-3026(20)30327-6.
- [40] Crous-Bou M, Harrington L, Kabrhel C. Environmental and Genetic Risk Factors Associated with Venous Thromboembolism. Seminars in Thrombosis and Hemostasis. 2016;42(08):808-820. doi:https://doi.org/10.1055/s-0036-1592333.
- [41] Bates SM, Middeldorp S, Rodger M, James AH, Greer I. Guidance for the treatment and prevention of obstetric-associated venous thromboembolism. Journal of Thrombosis and Thrombolysis. 2016;41(1):92-128. doi:10.1007/s11239-015-1309-0.
- [42] Thromboembolism in Pregnancy. www.acog.org. https://www.acog.org/clinical/clinical-guidance/practice-bulletin/articles/2018/07/thromboembolism-in-pregnancy.
- [43] Goecke T, Voigt F, Rath W. Thromboprophylaxis following cesarean section - a nation-wide survey from Germany. The Journal of Maternal-Fetal & Neonatal Medicine: The Official Journal of the European Association of Perinatal Medicine, the Federation of Asia and Oceania Perinatal Societies, the International Society of Perinatal Obstetricians. 2020;33(14):2359-2365. doi:https://doi.org/10.1080/14767058.2018.1550064.

- [44] Fischer RL, Mele M. Thromboprophylaxis following cesarean in women with class III obesity: a proposed alternative dosing regimen. *American Journal of Obstetrics and Gynecology*. 2021;224(4):415-416. doi:<https://doi.org/10.1016/j.ajog.2020.12.003>.

MEZENCHYMALNE KOMÓRKI MACIERZYTE, JAKO NOWY SPOSÓB LECZENIA PRZETOK OKOŁOODBYTNICZYCH W PRZEBIEGU CHOROBY LEŚNIEWSKIEGO-CROHNA

Maria Źak, Michał Janik, Łukasz Miler,
Paweł Łajczak, Kinga Haberka, Stanisław Buczkowski,

Studenckie Koło Naukowe przy Katedrze i Zakładzie Biofizyki im. prof. Zbigniewa Religi,
Wydział Nauk Medycznych w Zabrze, Śląski Uniwersytet Medyczny w Katowicach

Abstrakt: Choroba Leśniowskiego-Crohna jest przewlekłą chorobą autoimmunologiczną, w przebiegu której dochodzi do powstawania odcinkowego stanu zapalnego, mogącego objąć każdą część przewodu pokarmowego. Proces zapalny obejmuje stopniowo wszystkie warstwy ściany przewodu pokarmowego, co prowadzi do powikłań, m.in. wytworzenia przetoki okołodbytniczej. Wpływa ona na znaczne obniżenie jakości życia pacjentów. Dotychczasowe leczenie obejmuje głównie metody farmakologiczne oraz chirurgiczne, jednak ich stosowanie nie zawsze daje oczekiwane efekty. W ostatnich latach została opracowana nowa, przełomowa metoda leczenia przetok okołodbytniczych, w tym opornych na dotychczasowe leczenie - terapia mezenchymalnymi komórkami macierzystymi. Jest to szansa na poprawienie komfortu życia wielu pacjentów, zmagających się z tą przypadłością. Celem pracy jest przedstawienie korzyści płynących z wykorzystania mezenchymalnych komórek macierzystych w postępowaniu leczniczym przetoki okołodbytniczej.

Słowa kluczowe: Choroba Leśniowskiego-Crohna, przetoka okołodbytnicza, mezenchymalne komórki macierzyste

Abstract: Crohn's disease is a chronic autoimmune disorder, characterized by severe and persistent inflammation of any part of the gastrointestinal tract. The inflammatory process gradually covers all layers of the gastrointestinal tract wall and is commonly associated with complications such as creating a perianal fistula. It can have detrimental effects on quality of life of patients. The current treatment includes mainly pharmacological and surgical methods, but their use does not always give the expected results. In recent years, a new, groundbreaking method of perianal fistula treatment has been developed - mesenchymal stem cell therapy. This is a chance to improve the quality of life of many patients struggling with this

condition. The aim of this study is to present the benefits of using mesenchymal stem cells in the treatment of perianal fistula.

Keywords: Crohn's disease, perianal fistula, mesenchymal stem cells

1. Wstęp

Choroba Choroba Leśniowskiego-Crohna (łac. Morbus Leśniowski-Crohn, ang. Crohn's disease, ChLC) jest pełnościennym, przeważnie ziarniniakowym zapaleniem, które może dotyczyć każdego odcinka przewodu pokarmowego, od jamy ustnej, aż do odbytu. Występuje najczęściej w wysoko rozwiniętych krajach Europy Zachodniej i Ameryki Północnej. Choroba ta jest diagnozowana zazwyczaj u osób w wieku 15-25 lat lub około 50. roku życia. W krajach UE, zapadalność wynosi 5/100 000 osób na rok. Występuje z podobną częstotliwością u obu płci ^[1].

Rolą poniższej pracy jest podsumowanie dotychczasowych badań poświęconych metodom wykorzystywanym w leczeniu przetok okołoodbytniczych, będących powikłaniem Choroby Leśniowskiego-Crohna, ze szczególnym uwzględnieniem skuteczności zastosowania komórek macierzystych. Do realizacji pracy wykorzystano bazę literaturową PubMed, Scopus, Google Scholar oraz National Library of Medicine. Korzystano również z podręcznika chorób wewnętrznych - Interna Szczeklika.

1.1. Etiologia

Przyczyna zachorowania nie jest znana, jednakże istotną rolę może odgrywać mikrobiota jelitowa, modyfikowana przez czynniki środowiskowe. Mutacja genu białka NOD2 (ang. nucleotide oligomerization domain 2), ulokowanego na chromosomie 16, odpowiedzialnego za regulację aktywacji makrofagów w odpowiedzi na lipopolisacharydy bakteryjne. W przebiegu procesu zapalnego ważnym czynnikiem są również cytokiny prozapalne, takie jak czynnik martwicy nowotworów α (ang. tumor necrosis factor α , TNF- α) ^[1, 2].

1.2. Przebieg choroby

Najbardziej charakterystyczną cechą ChLC są odcinkowe zmiany zapalne, przedzielone fragmentami zdrowymi w jelicie cienkim lub grubym. Proces

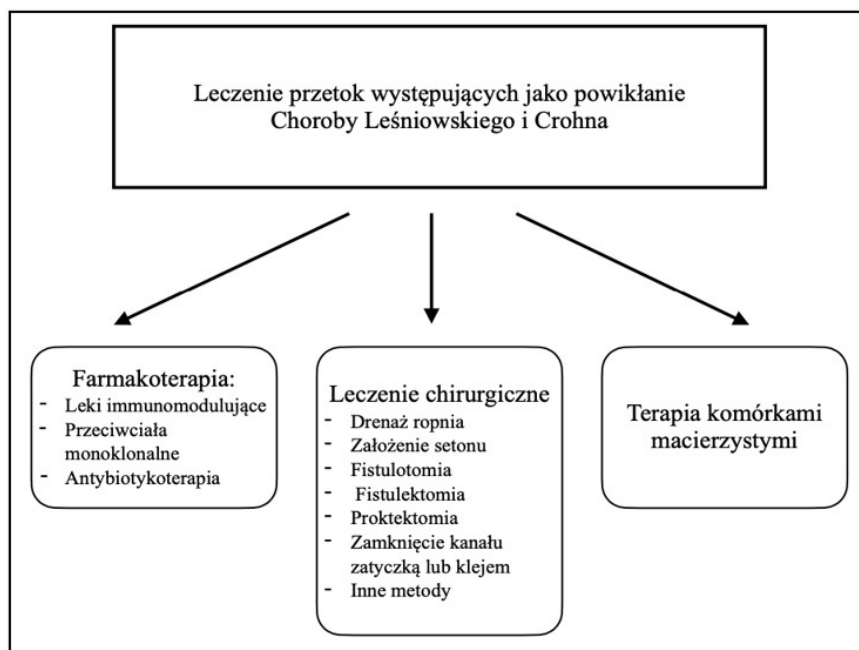
zapalny zaczyna się w błonie śluzowej i stopniowo obejmuje wszystkie warstwy ściany przewodu pokarmowego, co prowadzi do ich zniszczenia, czego następstwem jest powstawanie przetok i zwężeń [1].

U jednego na trzech pacjentów ze zdiagnozowaną ChLC występuje powikłanie w postaci samoistnego tworzenia się przetok zewnętrznych lub wewnętrznych, pojedynczych lub mnogich [1, 3]. Przetoka okołodbytnicza to patologiczne połączenie między odbytnicą, a skórą okolicy kroczka [4]. Do objawów przetok należą zapalenie tkanki łącznej okołodbytnicznej, ból oraz świąd odbytu, wyciek ropy, a w niektórych przypadkach nawet trudności w kontrolowaniu wypróżnień [5].

Złożone przetoki okołodbytnicze są znacznie trudniejsze do leczenia, niż przetoki proste i u pacjentów ze złożonymi przetokami okołodbytniczymi, znacznie częściej dochodzi do nawrotów [5].

2. Dotychczasowe sposoby leczenia

W postępowaniu leczniczym przetok okołodbytnicznych, występujących jako powikłanie ChLC, polega się na zaleceniach towarzystw gastroenterologicznych oraz chirurgicznych. Nie został stworzony uniwersalny algorytm postępowania leczniczego. Dostępne metody, zalecane w leczeniu przetoki,



Ryc.1 Możliwe metody leczenia przetok występujących jako powikłanie ChLC [6]

zostały umieszczone na rycinie 1 ^[6]. Często do osiągnięcia zadowalających efektów terapii, używanych jest więcej niż jeden, spośród zaprezentowanych sposobów leczenia.

2.1. Farmakoterapia

W leczeniu ChLC, najczęstszym postępowaniem jest farmakoterapia środkami, które mając na uwadze wskazania do ich podania oraz ich różne mechanizmy działania, można podzielić na pięć grup: aminosalicylany, glikokortykosteroidy, środki immunomodulujące, przeciwciała monoklonalne oraz antybiotyki ^[7, 8]. Nie wykazano istotnej roli aminosalicylanów, ani glikokortykosteroidów w procesie leczenia przetoki okołodbytniczej, dlatego nie zostaną one szerzej omówione ^[9].

2.1.1. Leki immunomodulujące

Immunomodulatory działają przez blokowanie proliferacji i aktywacji limfocytów, ale różną się zastosowaniami. Badania kohortowe sugerują, że leczenie takrolimusem ma korzystny wpływ na pacjentów, u których wytworzyły się przetoki ^[6, 10, 11].

2.1.2. Leczenie biologiczne

W ChLC organizm produkuje za dużo TNF- α , czyli białka odpowiedzialnego za regulację stanu zapalnego w organizmie, co prowadzi do autoimmunizacji, stanów zapalnych przewodu pokarmowego i pozostałych objawów ChLC, w tym wytworzenia przetoki okołodbytniczej ^[9, 12]. Dlatego uzasadnione jest stosowanie przeciwciał monoklonalnych, wykazujących duże powinowactwo do ludzkiego TNF- α i hamujących jego aktywność. Do tej grupy leków należy infliksymab, adalimumab oraz golimumab ^[1, 9].

2.1.3. Antybiotykoterapia

Również antybiotyki są używane w ChLC o przebiegu łagodnym lub umiarkowanym, powikłanym wytworzeniem przetoki. Mogą one być stosowane w celu przyspieszenia gojenia się tkanek lub wspomagająco przy leczeniu inhibitorami TNF- α ^[7, 9].

2.1.4. Podsumowanie leczenia farmakologicznego

Jednakże w procesie leczenia przetok okołodbytnicznych, terapia wyłącznie farmakologiczna jest długotrwała i często niewystarczająca - według badań retrospektywnych, przeprowadzonych w Erasmus Medical Center w Rotterdamie, przyniosła ona skutek u 64.3% badanych. Wiąże się również z większym ryzykiem nawrotów po zakończeniu farmakoterapii, bo według wyżej wymienionych badań, pojawiły się one u 15.6% badanych [13, 14].

2.2. Leczenie chirurgiczne

Celem operacji jest wyleczenie przetoki okołodbytnicznej, w taki sposób, aby nie dopuścić do uszkodzenia mięśni zwieraczy, pierścienia mięśni otwierających i zamykających odbyt. Ich uszkodzenie może skutkować pooperacyjną inkontynencją gazów i stolca [9, 15, 16].

Według badania, które zostało przeprowadzone w okresie od lutego do kwietnia 2018 roku przez zespół PEX PharmaSequence, w leczeniu przetok okołodbytnicznych, szczególnie złożonych, stosuje się najczęściej zabieg sposobem Hipokratesa z założeniem luźnego lub tnącego setonu [13, 16, 17]. Daje on dobre efekty leczenia i pozwala na utrzymanie dobrej jakości życia pacjenta [13]. Założenie luźnego setonu wykorzystuje się również, jako etap przygotowawczy do nowatorskich technik operacyjnych, takich jak np. ostrzyknięcie kanału przetoki komórkami macierzystymi [16].

Technikami rzadziej wykorzystywanymi w leczeniu przetok są fistulotomia, czyli rozcięcie kanału przetoki oraz fistulektomia, która polega na wycięciu całej przetoki. Stosuje się je głównie u pacjentów, u których występują wysokie, nawrotowe przetoki odbytu, które nie zostały skutecznie wyleczone innymi metodami [16, 18]. Operacje te przyniosły skutek u między 72%, a 100% pacjentów [9]. Są one trudniejsze do przeprowadzenia oraz obarczone większym ryzykiem wystąpienia powikłań, czyli uszkodzenia mięśni zwieraczy wewnętrznego i zewnętrznego i w efekcie gorszym trzymaniem stolca i gazów po zabiegu. To powikłanie wystąpiło u dwóch trzecich grupy pacjentów, u których przeprowadzono fistulotomię [15, 18].

Techniki zamykania kanału przetoki zatyczką czy klejem charakteryzują się małą inwazyjnością, ale niestety wysoką nawrotowością [16].

Warto również wspomnieć, że w stanach ostrych, chirurdzy preferują wykonanie nacięcia i drenażu ropnia oraz ujścia przetoki [13].

Korzystniejszym sposobem leczenia przetok okołodbytnicznych jest łączone leczenie chirurgiczne i farmakologiczne - występuje dłuższy efekt leczniczy oraz mniejsze ryzyko nawrotu przetoki okołodbytnicznej [13, 19].

3. Zastosowanie komórek macierzystych

Mezenchymalne komórki macierzyste (ang. mesenchymal stem cells, MSC) to multipotencjalne komórki progenitorowe, zdolne do różnicowania się co najmniej w kierunku tkanki kostnej, chrzęstnej i tłuszczowej, co pozwala na ich zastosowanie w medycynie regeneracyjnej. Są uważane za obiecującą i małoinwazyjną metodę leczenia chorób o podłożu zapalnym oraz autoimmunologicznym, ze względu na ich właściwości immunomodulujące i przeciwzapalne. Ich źródłem może być szpik kostny, tkanka tłuszczowa, krew pępowinowa, pępowina, miazga zęba, okostna, błona maziowa, skóra właściwa, kości beleczkowate, krew obwodowa, więzadła przyzębia, czy też płyn owodniowy [20 - 25].

MSC mogą być korzystnym sposobem leczenia pacjentów z przetokami okołodbytnicznymi w przebiegu ChCL, szczególnie w przypadku przetok skomplikowanych, opornych na leczenie dotychczasowymi metodami [6].

Główne źródła mezenchymalnych komórek macierzystych



Ryc.2 Główne źródła mezenchymalnych komórek macierzystych [20].

3.1. Przebieg zabiegu

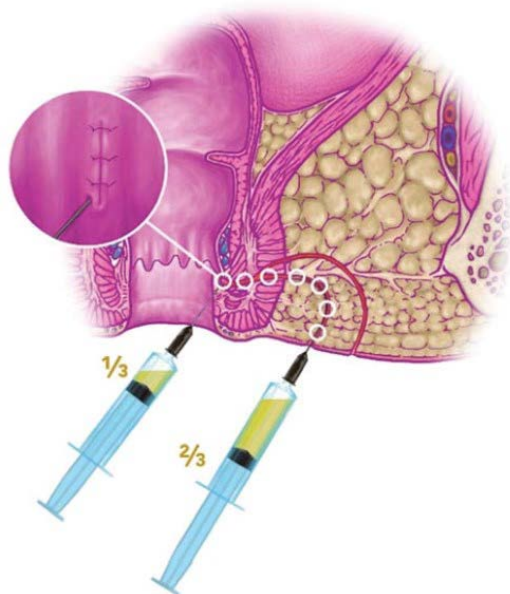
W większości zabiegów przetok okołodbytnicznych, MSC są pobierane z tkanki tłuszczowej pacjenta (liposukcja), ale mogą pochodzić również ze szpiku kostnego [20, 24, 25].

Przed rozpoczęciem interwencji chirurgicznej, konieczne jest przeprowadzenie szczegółowego badania fizykalnego, w celu dokładnej lokalizacji

i klasyfikacji przetoki [24]. Procedura miejscowego podania MSC jest przeprowadzana w znieczuleniu ogólnym lub podpajęczynówkowym. Pacjent jest układany w pozycji ginekologicznej [24, 26].

Schemat, według którego przeprowadza się sam zabieg, wygląda następująco:

1. Proces łyżeczkowania - usunięcie z wszystkich kanałów przetoki wyszielającego je nabłonka i nagromadzonych tkanek martwicznych. Jeśli etap ten został przeprowadzony prawidłowo, to z kanału powinna wypłynąć krwista treść.
2. Obfite płukanie wszystkich kanałów przetoki roztworem soli fizjologicznej.
3. Zamknięcie ujścia wewnętrznego szwem prostym, rozpuszczalnym.
4. Podanie komórek macierzystych.
 - a) Połowa roztworu MSC wstrzykiwana jest wokół ujścia wewnętrznego przetoki poprzez wprowadzenie igły przezodbytowo.
 - b) Druga połowa wstrzykiwana jest jak najbliżej ujścia wewnętrznego przetoki poprzez wprowadzenie igły przez ujście zewnętrzne przetoki.
5. Założenie luźnego opatrunku. Nie stosuje się preparatów dezynfekujących, ani wody utlenionej ze względu na toksyczny wpływ na zastosowane MSC [24, 26].



Ryc.3 Procedura podania komórek macierzystych [24].

Nie istnieje jeszcze standard dawkowania, ale badania wykazały dobrą skuteczność dawki 3×10^7 komórek/ml. Czasami zalecane jest jedno- lub dwukrotne powtórzenie procedury [21, 23, 25].

Po zabiegu można kontynuować miejscowe leczenie zmian zapalnych oraz antybiotykoterapię [24].

3.2. Skuteczność metody

MSC wydzielają czynniki wzrostu, chemokiny i egzosomy, które poprzez namnażanie komórek, zwiększoną reepitelializację i nasilenie angiogenezy promują naprawę uszkodzonych tkanek [24, 27].

Wstępne wyniki, uzyskane w badaniach nad wykorzystaniem MSC w leczeniu przetok okołodbytnicznych, są obiecujące. Według badania przeprowadzonego od marca 2015 do czerwca 2018 przez Dige A. et al., u 12 na 21 pacjentów zaobserwowano całkowite wyleczenie (57%), u 3 nastąpiło zatrzymanie wydzielania przetoki (14%), a 1 pacjent zgłosił zmniejszenie wydzielania (5%) [28].

W badaniu opublikowanym przez Ciccocioppo R. et al., przeprowadzonym między styczniem 2007, a czerwcem 2014, zastosowano MSC pobrane ze szpiku kostnego. Wykazano, że w grupie 8 pacjentów nawrót przetoki nie nastąpił u 7 pacjentów (88%) po roku, u 4 (50%) po dwóch latach, a u 3 (37%) po 4 latach od wykonania zabiegu [25, 29].

Panés J. et al. w latach 2012 - 2015 przeprowadzili randomizowane badanie, w którym brało udział 212 pacjentów za złożonymi przetokami okołodbytnicznymi, opornymi na dotychczasowe metody leczenia, 107 pacjentom zostało wstrzyknięte 12×10^7 komórek Cx601, a 105 pacjentów - 24 ml roztworu soli fizjologicznej. Po 24 tygodniach zamknięcie przetoki nastąpiło u 54 (50%) pacjentów, którym zostały podane MSC i u 36 (34%) pacjentów, którzy dostali placebo [30].

W latach 2012 - 2014 w Leiden University Medical Center, Molendijk I et al. przeprowadzili badanie na 21 pacjentach z przetokami okołodbytnicznymi, opornymi na dotychczasowe leczenie farmakologiczne. U 15 osób zastosowano MSC, a u 6 placebo. Pacjenci dostający MSC zostali podzieleni na 3 grupy wg. dawki wstrzykniętych MSC: I - 1×10^7 komórek/ml, II - 3×10^7 kom/ml, III - 9×10^7 kom/ml. Po 6 tygodniach od iniekcji, wyleczenie przetoki nastąpiło u 3 pacjentów (60%) z grupy I, u 4 (80%) z II i u 1 (20%) z III oraz u 1 pacjenta (16,7%) w grupie dostającej placebo [31]. Po 4 latach zdołano przebadać 13 z 15 pacjentów leczonych wcześniej MSC

i uzyskano następujące wyniki: w grupie I: u 3 na 4 (75%); w II: u 5 na 5 (100%); a w III: u 1 na 5 (20%) pacjentów przetoka została wyleczona. Nie odnotowano powstania nowych przetok ^[32].

Cheng F et al. przedstawili summaryczne wyniki siedmiu badań, w których brało udział łącznie 730 osób. 407 było leczonych MSC, a 323 zostało wstrzyknięte placebo – roztwór soli fizjologicznej, bądź klej fibrynowy. Zamknięcie przetoki nastąpiło u 50,6% badanych po leczeniu MSC i u 34,4% grupy dostającej placebo ^[33].

W pracy Cheng F et al. zostały opisane również wyniki 4 badań, mających na celu określenie skuteczności terapii MSC podawanych z klejem fibrynowym, jako nośnikiem stymulującym różnicowanie i rozwój MSC. W grupie, w której zastosowano MSC i klej fibrynowy, było w sumie 122 pacjentów. Wyleczenie uzyskano w 51,6% przypadków. W próbie kontrolnej do zamknięcia przetoki użyto tylko kleju fibrynowego. Terapia ta była skuteczna u 29,6% ze 115 pacjentów ^[33-37].

3.3. Efekty niepożądane

Poza pooperacyjnym bólem odbytu i bólem w miejscu pobrania tkanki tłuszczowej, nie odnotowano znacznych efektów niepożądanych po iniekcji MSC. Brak jest działań niepożądanych zastosowania MSC samych w sobie ^[24, 38]. W badaniu przeprowadzonym przez Dige A. et al u 2 (10%) na 21 pacjentów powstały małe ropnie, a 1 (5%) doświadczył krwawienia w miejscu po liposukcji ^[28]. W analizie przeprowadzonej przez Panés J. et al., 18 (17%) na 103 pacjentów zgłosiło ból odbytu, a 5 (5%) powstanie ropni ^[30].

Z drugiej strony, wstrzyknięcie MSC, jako alternatywa innych procedur chirurgicznych, redukuje zagrożenie uszkodzenia zwieraczy odbytu ^[24].

3.4. Regulacja prawna stosowania produktów leczniczych zaawansowanej terapii medycznej, opartych na mezenchymalnych komórkach macierzystych

Żeby komórka mogła zostać zaklasyfikowana, jako MSC, musi spełnić kryteria, ustalone przez Międzynarodowe Stowarzyszenie Terapii Komórkowej (International Society for Cellular Therapy, ISCT):

- Musi posiadać zdolność do adhezji do tworzywa sztucznego w kulturze komórkowej.

- Musi wykazywać ekspresję antygenów powierzchniowych CD105, CD90 i CD73 przy braku innych antygenów krwiotwórczych typu CD34, CD45, CD14 lub CD11b, CD79 α lub CD19 oraz cząsteczek HLA-DR.
- Musi wykazywać dużą plastyczność różnicowania do osteoblastów, adipocytów i chondrocytów *in vitro* w standardowych warunkach hodowlanych [20, 38, 39].

Od 2003 r. W Unii Europejskiej, poprzez rozporządzenie (WE) nr 2003/63 produkty terapii komórkowej są uważane za leki. Rozporządzenie (WE) nr 1394/2007 definiuje MSC, jako produkt leczniczy somatycznej terapii komórkowej (ang. somatic cell therapy medicinal products, sCTMP). Zawiera żywe komórki, mogące być poddawane manipulacji (ekspansji i hodowli *in vitro*) podczas ich wytwarzania [20, 40].

4. Dyskusja

Przetoki okołoodbytnicze, występujące u pacjentów z ChLC są przypadłością znacząco obniżającą jakość ich życia. Każdy pacjent wymaga indywidualnego, wielospecjalistycznego podejścia. Nie istnieje uniwersalny schemat leczenia, z którego mogliby korzystać gastroenterolodzy, czy chirurdzy. Stosowanych jest więc wiele metod, które różnią się czasem leczenia, skutecznością terapii, możliwymi działaniami niepożądanymi oraz trwałością efektu leczniczego.

Leczenie wyłącznie farmakologiczne jest skuteczne w leczeniu przetok prostych i niektórych złożonych, lecz wiąże się z częstymi nawrotami po zakończeniu leczenia.

Interwencja chirurgiczna, szczególnie w połączeniu z farmakoterapią, przynosi lepsze skutki, niż monoterapia farmakologiczna, jednak jest obciążona dużym ryzykiem wystąpienia powikłań w postaci inkontynencji gazów i stolca. Obniżają one jakość życia pacjentów i są wskazaniem do przeprowadzenia kolejnych operacji.

W medycynie coraz większą rolę odgrywa terapia mezenchymalnymi komórkami macierzystymi. Znajdują zastosowanie w leczeniu ran i oparzeń. Stosowane są również w odbudowie układu krwiotwórczego w przebiegu chorób krwi, np. białaczek. Przeprowadzone dotychczas badania sugerują, że MSC są także obiecującą metodą leczenia przetok okołoodbytniczych. Wykazują się dużą skutecznością - około 50-60%, nawet w przypadku przetok złożonych

oraz opornych na leczenie farmakologiczne, chirurgiczne, czy łączone. Po terapii zarejestrowano mniej efektów niepożądanych, niż w przypadku metod leczenia stosowanych dotychczas i nie miały one większego wpływu na pogorszenie jakości życia pacjentów.

Jednak głównym problemem, jeśli chodzi o ocenę efektów leczenia mezenchymalnymi komórkami macierzystymi, jest obecny brak dłuższej obserwacji większej liczby pacjentów, dlatego mamy nadzieję, że dalszy rozwój badań nad wykorzystaniem MSC potwierdzi optymistyczne wyniki, przeprowadzonych dotychczas analiz.

Liczymy na to, że dalsza współpraca gastroenterologów i chirurgów przyczyni się do wypracowania ujednoliconego algorytmu postępowania w leczeniu przetok, występujących u pacjentów z chorobą Leśniowskiego-Crohna, a także zaowocuje opracowaniem nowych, skutecznych metod postępowania przy wystąpieniu tego powikłania.

Referencje

- [1] Szczeklik A, Gajewski P, Interna Szczeklika 2022, Medycyna Praktyczna; 2022.
- [2] Khor B, Gardet A, Xavier RJ. Genetics and pathogenesis of inflammatory bowel disease. *Nature*. 2011;474(7351):307–317. doi: 10.1038/nature10209.
- [3] Lee MJ, Heywood N, Sagar PM, Brown SR, Fearnhead NS, pCD Collaborators. Surgical Management of Fistulating Perianal Crohn's Disease: A UK Survey. *Colorectal. Dis*. 2017;19:266–273. doi: 10.1111/codi.13462.
- [4] Hokkanen SRK, Boxall N, Khalid JM, Bennett D, Patel H. Prevalence of anal fistula in the United Kingdom. *World J Clin Cases*. 2019 Jul 26; 7(14): 1795–1804. doi: 10.12998/wjcc.v7.i14.1795.
- [5] Vogel JD, Johnson EK, Morris AM, Paquette IM, Saclarides TJ, Feingold DL, Steele SR. Clinical Practice Guideline for the Management of Anorectal Abscess, Fistula-in-Ano, and Rectovaginal Fistula. *Dis Colon Rectum*. 2016;59:1117–1133. doi: 10.1097/DCR.0000000000000733.

- [6] Steinhart AH, Panaccione R, Targownik L, et al., Clinical Practice Guideline for the Medical Management of Perianal Fistulizing Crohn's Disease: The Toronto Consensus, *Inflamm Bowel Dis.* 2019 Jan 1;25(1):1-13. doi: 10.1093/ibd/izy247.
- [7] Gade AK, Douthit NT, Townsley E. Medical Management of Crohn's Disease. *Cureus.* 2020 May; 12(5): e8351. doi: 10.7759/cureus.8351.
- [8] Triantafyllidis JK, Merikas E, Georgopoulos F. Current and emerging drugs for the treatment of inflammatory bowel disease. *Drug Des Devel Ther.* 2011; 5: 185–210. doi: 10.2147/DDDT.S11290.
- [9] Lopez N, Ramamoorthy S, Sandborn WJ. Recent advances in the management of perianal fistulizing Crohn's disease: lessons for the clinic. *Expert Rev Gastroenterol Hepatol.* 2019 Jun; 13(6): 563–577. doi: 10.1080/17474124.2019.1608818.
- [10] Lowry PW, Weaver AL, Tremaine WJ, et al. Combination therapy with oral tacrolimus (FK506) and azathioprine or 6-mercaptopurine for treatment-refractory Crohn's disease perianal fistulae. *Inflamm Bowel Dis.* 1999;5:239–245. doi: 10.1097/00054725-199911000-00001.
- [11] González-Lama Y, Abreu L, Vera MI, et al. Long-term oral tacrolimus therapy in refractory to infliximab fistulizing Crohn's disease: a pilot study. *Inflamm Bowel Dis.* 2005;11:8–15. doi: 10.1097/00054725-200501000-00002.
- [12] Van Deventer SJ. Tumour necrosis factor and Crohn's disease. *Gut,* 1997; 40(4), 443–448. doi: 10.1136/gut.40.4.443.
- [13] Reguła J, Wallner G, Nowak S, Proga K, Marciniak AS, Falkiewicz B. Stan obecny w rozpoznawaniu i leczeniu złożonych przetok odbytniczych (CPF) w chorobie Leśniowskiego-Crohna (chLC) w Polsce — na podstawie badania pt. „Schematy postępowania terapeutycznego u pacjentów ze złożonymi przetokami w przebiegu choroby Leśniowskiego-Crohna”. *Gastroenterologia Kliniczna* 2018;10(4):135-147.
- [14] Molendijk I, Nuij VJ, van der Meulen-de Jong AE, et al. . Disappointing durable remission rates in complex Crohn's disease fistula. *Inflamm Bowel Dis.* 2014;20(11):2022-2028. doi: 10.1097/MIB.0000000000000148

- [15] van Koperen PJ, Safiruddin F, Bemelman WA, Slors JFM. Outcome of surgical treatment for fistula in ano in Crohn's disease. *Br J Surg* 96(6):675–679. doi: 10.1002/bjs.6608.
- [16] Kołodziejczak M, Ciesielski P. Miejsce klasycznych operacji przetok odbytu we współczesnym algorytmie leczenia przetok odbytu na tle nowych technik operacyjnych. *Borgis - Nowa Medycyna* 4/2016, s.138-143. doi: 10.5604/12335991.1232439
- [17] Horisberger K, Kienle P. Chirurgie beim M. Crohn. *Der Chirurg*. 2015; 86(11): 1083–1094, doi: 10.1007/ s00104-015-0099-4
- [18] Kołodziejczak M, Ciesielski P, Gorajska-Sieńko M, Szczotko M. Fistulotomy followed by anal sphincter reconstruction – indications, benefits and pitfalls of the method. *Borgis - Nowa Medycyna* 3/2020, s. 99-106 doi: 10.25121/NM.2020.27.3.99
- [19] Marzo M, Felice C, Pugliese D, Andrisani G, Mocci G, Armuzzi A, Guidi L. Management of perianal fistulas in Crohn's disease: An up-to-date review. *World J Gastroenterol*. 2015 Feb 7; 21(5): 1394–1403. doi: 10.3748/wjg.v21.i5.1394
- [20] Szydłak R. Produkty lecznicze zaawansowanej terapii medycznej oparte na mezenchymalnych komórkach macierzystych. *Farm Pol*. 2018; 74(3): 178–183.
- [21] Cao Y, Su Q, Zhang B, Shen F, Li S. Efficacy of stem cells therapy for Crohn's fistula: A meta-analysis and systematic review. *Stem Cell Res. Ther.* 12,32 (2021) doi: 10.1186/s13287-020-02095-7
- [22] Zuk PA, Zhu M, Ashjian P, De Ugarte DA, Huang JI, Mizuno H, Alfonso ZC, Fraser JK, Benhaim P, Hedrick MH. Human adipose tissue is a source of multipotent stem cells. *Mol. Biol. Cell*. 2002;13:4279–4295. doi: 10.1091/mbc.e02-02-0105.
- [23] Cao Y, Ding Z, Han C, Shi H, Cui L, Lin R. Efficacy of Mesenchymal Stromal Cells for Fistula Treatment of Crohn's Disease: A Systematic Review and Meta-Analysis. *Dig Dis Sci* (2017) 62:851–60. doi: 10.1007/s10620-017-4453-x.
- [24] Borycka-Kiciak K, Pietrzak A, Kielar M, Tarnowski W. Komórki macierzyste w leczeniu złożonych przetok okołoodbytniczych w przebiegu choroby Crohna. *Pol Przegl Chir*. 2019 Jun 10;92(1): 38-47. doi: 10.5604/01.3001.0013.2390.

- [25] Aguilera-Castro L, Ferre-Aracil C, Garcia-Garcia-de-Paredes A, Rodriguez-de-Santiago E, Lopez-Sanroman A. Management of complex perianal Crohn's disease. *Ann Gastroenterol.* 2017;30(1):33–44. doi: 10.20524/aog.2016.0099.
- [26] Molendijk I, van der Meulen-de Jong AE, Verspaget HW, Veenendaal RA, Hommes DW, Bonsing BA, et al. Standardization of mesenchymal stromal cell therapy for perianal fistulizing Crohn's disease. *Eur. J. Gastroenterol. Hepatol.* 30 1148–1154. doi:10.1097/meg.0000000000001208.
- [27] Pittenger MF, Discher DE, Péault BM, Phinney DG, Hare JM, Caplan AI. Mesenchymal Stem Cell Perspective: Cell Biology to Clinical Progress. *NPJ Regen. Med.* 2019;4:22. doi: 10.1038/s41536-019-0083-6.
- [28] Dige A, Hougaard HT, Agnholt J, et al. Efficacy of injection of freshly collected autologous adipose tissue into perianal fistulas in patients with Crohn's disease. *Gastroenterology.* 2019 Jun; 156(8): 2208-16. doi: 10.1053/j.gastro.2019.02.005.
- [29] Ciccocioppo R, Gallia A, Sgarella et al. Long-term follow-up of Crohn disease fistulas after local injections of bone marrow-derived mesenchymal stem cells. *Mayo Clin Proc* 2015;90:747-755. doi: 10.1016/j.mayocp.2015.03.023.
- [30] Panés J, García-Olmo D, Van Assche G, et al. Expanded allogeneic adipose-derived mesenchymal stem cells (Cx601) for complex perianal fistulas in Crohn's disease: a phase 3 randomised, double-blind controlled trial. *Lancet* 2016;388:1281-1290. doi: 10.1016/S0140-6736(16)31203-X.
- [31] Molendijk I, Bonsing BA, Roelofs H, Peeters KC, Wasser MN, Dijkstra G, van der Woude CJ, Duijvestein M, Veenendaal RA, Zwaginga JJ, et al. Allogeneic Bone Marrow-Derived Mesenchymal Stromal Cells Promote Healing of Refractory Perianal Fistulas in Patients With Crohn's Disease. *Gastroenterology.* 2015;149:918–927.e916. doi: 10.1053/j.gastro.2015.06.014.
- [32] Barnhoorn MC, Wasser M, Roelofs H, Maljaars PWJ, Molendijk I, Bonsing BA, Oosten LEM, Dijkstra G, van der Woude CJ, Roelen DL, et al. Long-term evaluation of allogeneic bone marrow-derived

- mesenchymal stromal cell therapy for Crohn's disease perianal fistulas. *J. Crohn's Colitis*. 2020;14:64–70. doi: 10.1093/ecco-jcc/jjz116.
- [33] Cheng F, Huang Z, Li Z. Efficacy and safety of mesenchymal stem cells in treatment of complex perianal fistulas: a meta-analysis. *Stem Cells Int.* (2020) 2020:8816737. doi:10.1155/2020/8816737.
- [34] Garcia-Olmo D, Herreros D, Pascual I, et al. Expanded adipose-derived stem cells for the treatment of complex perianal fistula: a phase II clinical trial. *Dis Colon Rectum*. 2009;52(1):79–86. doi: 10.1007/DCR.0b013e3181973487.
- [35] Guadalajara H, Herreros D, De-La-Quintana P, et al. Long-term follow-up of patients undergoing adipose-derived adult stem cell administration to treat complex perianal fistulas. *Int J Colorectal Dis*. 2012;27(5):595–600. doi: 10.1007/s00384-011-1350-1.
- [36] Herreros MD, Garcia-Arranz M, Guadalajara H, De-La-Quintana P, Garcia-Olmo D. Autologous expanded adipose-derived stem cells for the treatment of complex cryptoglandular perianal fistulas: a phase III randomized clinical trial (FATT 1: fistula advanced therapy trial 1) and long-term evaluation. *Dis Colon Rectum*. 2012;55(7):762–772. doi: 10.1097/DCR.0b013e318255364a.
- [37] Zhang Y, Ni M, Zhou C, Wang Y, Wang Y, Shi Y, Jin J, Zhang R, Jiang B. Autologous Adipose-Derived Stem Cells for the Treatment of Complex Cryptoglandular Perianal Fistula: A Prospective Case-Control Study. *Stem Cell Res. Ther.* 2020;11:475. doi: 10.1186/s13287-020-01995-y.
- [38] Dominici M, Le Blanc K, Mueller I, Slaper-Cortenbach I, Marini FC, Krause DS, Deans RJ, Keating A, Prockop DJ, Horwitz EM. Minimal Criteria for Defining Multipotent Mesenchymal Stromal Cells. The International Society for Cellular Therapy Position Statement. *Cytotherapy*. 2006;8:315–317. doi: 10.1080/14653240600855905.
- [39] Wiktorowicz K, Kaszkowiak K. Budowa i funkcja ludzkich antygenów zgodności tkankowej. Część 1. Kodowanie i budowa. *Rheumatology Forum* 2018;4(1):37-44.

- [40] Martin PG, Martinez AR, Lara VG, Naveros BC. Regulatory considerations in production of a cell therapy medicinal product in Europe to clinical research. *Clin. Exp. Med.* 2012;14:25–33. doi: 10.1007/s10238-012-0213-6.

INNOWACYJNE ZASTOSOWANIE OSOCZA BOGATOPLĄTKOWEGO (PRP) W LECZENIU URAZÓW ORTOPEDYCZNYCH

**Michał Maćkowski, Anna Krawczyk, Agata Pokrzywa,
Kacper Ruchała, Sara Długosz, Klaudia Gryczka**

Studenckie Koło Naukowe przy Katedrze i Zakładzie Biofizyki im. prof. Zbigniewa Religi,
Wydział Nauk Medycznych w Zabrzcu, Śląski Uniwersytet Medyczny w Katowicach

Abstrakt: Osocze bogatopłytkowe (PRP) jest autologicznym koncentratem płytek krwi, posiadającym szerokie zastosowanie w wielu dziedzinach medycyny, w tym również w ortopedii. Tradycyjne leczenie urazów ortopedycznych, począwszy od leczenia zachowawczego, aż po interwencje chirurgiczne często nie przynosi w pełni pożądanego rezultatu, a pacjenci zmagają się z silnym bólem oraz wynikającymi z niego licznymi ograniczeniami. Obecny w płytkach krwi czynnik wzrostu śródbłonna naczyniowego (VEGF), czy też transformujący czynnik wzrostu $\beta 1$ (TGF- $\beta 1$) stymulują angiogenezę, proliferację niezróżnicowanych komórek oraz wzmagają syntezę kolagenu, wspomagając tym samym procesy naprawcze tkanek układu ruchu i przyspieszając ich rekonwalescencję. PRP wykazuje ponadto działanie przeciwzapalne oraz zmniejsza odczuwanie bólu przez pacjentów, co zostało udowodnione w wielu doniesieniach naukowych. Osocze wzbogacone płytkami krwi wykorzystywane jest między innymi w leczeniu cieśni nadgarstka, czy też jako forma terapii uzupełniającej przy artroskopowym leczeniu uszkodzenia stożka rotatorów. Sam proces przygotowywania preparatu PRP jest stosunkowo prosty i polega na odpowiednim odwirowaniu uprzednio pobranej krwi obwodowej pacjenta, co bez przeszkód można wykonać na sali operacyjnej. Celem tego rozdziału jest omówienie składu, metod otrzymywania i klasyfikacji produktów PRP oraz przedstawienie klinicznych aspektów ich zastosowania w dziedzinie ortopedii.

Słowa kluczowe: osocze bogatopłytkowe, PRP, urazy ortopedyczne

Abstract: Platelet-rich plasma (PRP) is an autologous platelet concentrate, widely used in many fields of medicine, including orthopedics. Traditional treatment of orthopedic injuries, ranging from conservative treatment to surgical interventions, often does not bring the desired results, patients are struggle with severe pain and numerous limitations resulting from it. Vascular endothelial growth factor (VEGF) or transforming growth factor $\beta 1$ (TGF- $\beta 1$) present in platelets stimulate angiogenesis, proliferation of undifferentiated cells and enhance collagen

synthesis, thus supporting the repair processes of musculoskeletal tissues and accelerating their convalescence. PRP also has an anti-inflammatory effect and reduces the perception of pain by patients, which has been proven in many scientific reports. Plasma enriched with platelets is used, among others, in the treatment of carpal tunnel, or as a form of complementary therapy in the arthroscopic treatment of rotator cuff damage. The very process of preparing the PRP preparation is relatively simple and consists in appropriate centrifugation of the previously collected patient's peripheral blood, which can be easily performed in the operating room. The purpose of this chapter is to discuss the composition, methods of preparation and classification of PRP products and to present the clinical aspects of their use in the field of orthopedics.

Keywords: platelet-rich plasma, PRP, orthopedic injuries

1. Wprowadzenie

Układ ruchu jest kluczowym elementem ludzkiego organizmu. Odpowiada on między innymi za utrzymanie pionowej postawy ciała oraz ochronę narządów wewnętrznych, a w ciągu życia podlega licznym uszkodzeniom – urazom ortopedycznym, które dotyczą nie tylko sportowców i osób starszych, ale również ogół społeczeństwa ^[1].

Wyniki leczenia zmian i ubytków układu ruchu, szczególnie w odniesieniu do chrząstki stawowej, więzadeł oraz ścięgien, są w większości niezadowolające i często skutkują licznymi powikłaniami, co wiąże się z bólem i ograniczeniem aktywności pacjentów. Ze względu na słabe ukrwienie i niską zdolność do regeneracji, odnowa ich komórek jest powolna, a odbudowa macierzy pozakomórkowej mocno ograniczona ^[2].

Interesującym rozwiązaniem w tym przypadku wydaje się zastosowanie iniekcji osocza bogatopłytkowego, jako innowacyjnej techniki regeneracyjnej, mogącej pomóc w przywróceniu pierwotnej budowy i funkcjonalności uszkodzonej tkanki.

Osocze bogatopłytkowe (*platelet rich plasma* - PRP) to przetworzona, ciekła frakcja autologicznej krwi obwodowej, uzyskiwana w procesie wirowania, w której stężenie płytek krwi jest podwyższone od 2 do nawet 8 razy w porównaniu z wartością wyjściową ^[3, 4]. Płytki krwi, zwane także trombocytami, są wytwarzane przez megakariocyty, jako małe bezjądrowe komórki. Zawierają one jednak mRNA oraz posiadają zdolność do translacji, w związku z czym mają możliwość syntezy białek ^[5]. Wyprodukowane w szpiku kostnym trombocyty krążą we krwi od 7 do 10 dni, a następnie są eliminowane przez makrofagi, głównie w śledzionie oraz w wątrobie ^[6, 7]. Jako główny czynnik pierwotnej hemostazy płytki krwi pełnią ważną funkcję w zatrzymaniu krwotoku, wynikającego z przerwania ciągłości naczynia krwionośnego, przez

wytworzenie czopu płytkowego [8]. Poza tą powszechną funkcją, coraz więcej dowodów wskazuje na ich kluczową rolę w odpowiedziach zapalnych oraz immunologicznych [9]. Terapie z wykorzystaniem PRP zapoczątkowane już w latach 80. i 90. XX wieku cieszą się rosnącą popularnością dzięki szerokie-
mu zastosowaniu w wielu dziedzinach medycyny [10]. Metoda ta opiera się na wstrzyknięciu osocza wraz ze skoncentrowanymi płytkami krwi w miejsce urazu, co skutkuje inicjacją i przyspieszeniem naprawy uszkodzonej tkanki, przez uwolnienie zawartych w nich biologicznie aktywnych czynników.

Znaczącą zaletą stosowania autologicznego PRP jest jego wysokie bezpieczeństwo i znacznie mniejsze ryzyko wystąpienia skutków ubocznych, niż w przypadku zastosowania dostępnych na rynku preparatów allogenicznych. Z uwagi na fakt, iż PRP jest otrzymywane z krwi autologicznej, nie ma ryzyka wystąpienia często zagrażających życiu reakcji immunologicznych, ani przeniesienia drobnoustrojów chorobotwórczych od innych dawców [11, 12]. Kolejną zaletą stosowania PRP, jest fakt, że wykazuje ono właściwości antybakteryjne oraz właściwości przeciwgrzybicze [13]. PRP wywiera również łączące działanie w zakresie odczuwania bólu, co po zabiegu pozwala ograniczyć podawanie pacjentom leków przeciwbólowych [14, 15]. Ponadto, do równie istotnych zalet możemy zaliczyć stosunkowo niski koszt oraz szybki i łatwy sposób, zarówno jego pozyskania, jak i późniejszej preparatyki. Wśród przeciwwskazań do stosowania PRP warto wyróżnić występujące u pacjentów schorzenia, takie jak trombocytopenia, zaburzenia krzepnięcia krwi, czy też hipofibrynogenemia [11]. Terapii preparatem osocza, wraz ze skoncentrowanymi płytkami krwi nie zaleca się również kobietom karmiącym piersią oraz kobietom w ciąży, a także pacjentom leczącym infekcje i chorym na nowotwory. Warto zauważyć, że przed iniekcją PRP podaje się różne środki znieczulające, takie jak lidokaina, czy bupiwakaina, co może być dodatkowym czynnikiem ryzyka u pacjentów z nadwrażliwością na amidowe środki znieczulenia miejscowego. Z uwagi na możliwość wystąpienia niepożądanych objawów, pacjenci powinni zostać o nich poinformowani przed planowanym zabiegiem [16].

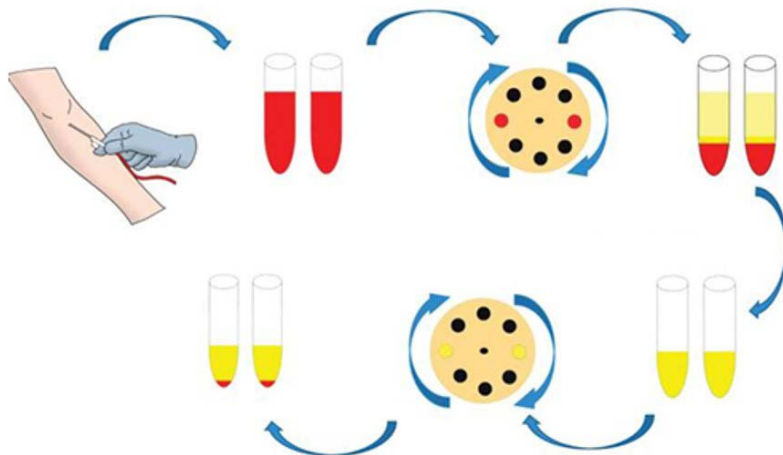
2. Metody wytwarzania PRP i klasyfikacja

Analizując zgłaszane na przestrzeni lat protokoły dotyczące zastosowania PRP, można zauważyć dużą różnorodność. Pomimo licznych nieścisłości, na podstawie przeanalizowanych publikacji naukowych jesteśmy w stanie wyróżnić trzy podstawowe metody otrzymywania PRP. Każda z przedstawionych metod opiera się na pobraniu od pacjenta krwi obwodowej, która następnie

w sterylnych warunkach zostaje umieszczona w próbówce z antykoagulantem. Najczęściej stosowanymi w tym celu antykoagulantami są roztwór ACD (ang. *Acid Citrate Dextrose*), składający się z cytrynianu trójsodowego, kwasu cytrynowego i D-glukozy oraz roztwór CPD (ang. *Citrate Phosphate Dextrose*), w skład którego wchodzi cytrynian trójsodowy, dwuwodorofosforan sodowy, kwas cytrynowy oraz D-glukoza [4, 17].

Pierwsza z wyróżnionych metod otrzymywania PRP polega na filtracji i plazmaferezie pobranej krwi obwodowej pacjenta. Następnie uzyskany materiał poddawany jest procesowi wirowania, który rozdziela go na odrębne warstwy, składające się z osocza, płytek krwi i płytkopochodnych czynników wzrostu - skoncentrowanych w jednej warstwie, oddzielonej od erytrocytów i leukocytów. W efekcie daje to roztwór o bardzo wysokim stężeniu płytek krwi, znacznie przewyższającym poziom fizjologiczny, a zarazem o bardzo niskim poziomie leukocytów. Metoda ta, pomimo wysokiej skuteczności jest w niektórych sytuacjach zbyt kosztowna oraz czasochłonna. Drugi sposób przygotowania jest najszybszy, obejmuje on jedynie pojedyncze wirowanie krwi obwodowej, a uzyskane przy jego wykorzystaniu PRP może zawierać około trzykrotnie wyższe, niż fizjologiczne stężenie płytek krwi. W trzeciej, najbardziej popularnej metodzie procedura stosowana do uzyskania PRP obejmuje dwa etapy wirowania. W pierwszym etapie pobraną krew wiruje się w celu rozdzielenia jej na trzy warstwy - warstwę osocza uboższego w płytki (górną warstwę), warstwę PRP (warstwa środkowa) oraz dolną warstwę, składającą się w głównej mierze z krwinek czerwonych. Następnie erytrocyty są usuwane i przeprowadzany jest drugi etap wirowania, po którego zakończeniu otrzymuje się właściwe PRP (Rycina 1). Dzięki wykorzystaniu tej metody mamy możliwość zateżenia roztworu płytek krwi nawet ośmiokrotnie w stosunku do normy, związane jest to jednak podobnie jak w metodzie drugiej z wyższym poziomem leukocytów w końcowym produkcie [1, 18, 19].

Po latach początkowych nieporozumień i nieścisłości dotyczących produktów PRP oraz związanej z nimi obszernej terminologii, Dohan Ehrenfest i wsp. zaproponowali pierwszy system klasyfikacji preparatów bogatopłytkowych, oparty na trzech głównych zmiennych, takich jak obecność płytek krwi, fibryny oraz leukocytów. Wyróżnili oni cztery kategorie produktów PRP: czyste osocze bogatopłytkowe (P-PRP), bogate w leukocyty osocze bogatopłytkowe (L-PRP), bogata w leukocyty fibryna bogatopłytkowa (L-PRF) i czysta fibryna bogatopłytkowa (P -PRF) [3].



Rycina 1. Uproszczony schemat, ilustrujący podwójne wirowanie dwóch próbek krwi obwodowej pacjenta, w celu uzyskania preparatu PRP ^[1].

Co ważne, kliniczne metody otrzymywania produktów PRP wciąż się rozwijają, a dane naukowe wskazują na coraz większą potrzebę wytwarzania różnorodnych preparatów, w celu leczenia określonych patologii. W związku z powyższym, spodziewamy się, że ilość zmiennych dotyczących składu PRP oraz metod jego uzyskiwania w przyszłości będzie nadal rosła, niosąc za sobą kolejne systemy klasyfikacji.

3. Skład preparatów PRP

Skład preparatów PRP jest różny i w głównej mierze zależy od sposobu jego przygotowania. Najbardziej pożądanym, a zarazem kluczowym składnikiem PRP, są trombocyty, które zawierają trzy główne typy ziarnistości. Najczęściej występujące oraz największe z nich – ziarnistości α posiadają liczne czynniki krzepnięcia, czynniki wzrostu (GF), cytokiny, białka adhezyjne oraz regulatory angiogenezy. Drugie z kolei są ziarnistości gęste, które zawierają głównie polifosforany, difosforan adenozyiny, trifosforan adenozyiny, serotoninę i wapń. Najmniej liczne ziarnistości lizosomalne zawierają przede wszystkim glikohydrolazy oraz zdegradowane enzymy. W wyniku aktywacji płytek krwi, składniki ziarnistości przemieszczają się na powierzchnię i wydzielają zawarte w nich substancje ^[20].

Wśród GF obecnych w płytkach krwi, możemy wyróżnić czynnik wzrostu śródbłonna naczyniowego (VEGF), transformujący czynnik wzrostu $\beta 1$ (TGF- $\beta 1$), czynnik wzrostu fibroblastów 2 (FGF-2), płytkopochodny

czynnik wzrostu (PDGF) oraz insulinopodobny czynnik wzrostu 1 (IGF-1). VEGF jest wysoce specyficznym GF komórek śródbłonna naczyńniowego, który stymuluje angiogenezę, zwiększa przepuszczalność naczyń oraz mitogenezę komórek ich śródbłonna. Do korzystnego działania TGF- β 1 możemy zaliczyć stymulację proliferacji niezróżnicowanych komórek mezenchymalnych, regulację mitogenezy fibroblastów i osteoblastów, zwiększenie syntezy kolagenu, hamowanie proliferacji makrofagów i limfocytów oraz silny wpływ na działanie mitogenne innych czynników wzrostu obecnych w płytkach krwi. FGF-2 jest z kolei mitogenem komórek mezenchymalnych, chondrocytów i osteoblastów, który stymuluje wzrost oraz różnicowanie się między innymi naczyń krwionośnych i komórek śródbłonna oraz promuje migrację komórek. PDGF możemy określić jako silny mitogen, który może stymulować proliferację i różnicowanie wielu grup komórek, ponadto promuje on wzrost komórek mięśni gładkich i komórek glejowych. PDGF zwiększa również wydzielanie kolagenazy, a zarazem syntezę kolagenu i stymuluje chemotaksję neutrofilii oraz makrofagów. IGF-1 działa chemotaktycznie na fibroblasty i stymuluje syntezę białek oraz pobudza osteoblasty do produkcji kolagenu typu I i fosfatazy alkalicznej, a ponadto zwiększa ich proliferację i różnicowanie^[21, 22].

Ogrom pozytywnych czynników obecnych w ziarnistościach trombocytów, niekiedy w połączeniu z fibryną i leukocytami, które również pełnią swoją rolę w odpowiedzi zapalnej i regeneracji tkanek, sprawia, że preparaty PRP wydają się stanowić doskonałe rozwiązanie w odniesieniu do leczenia wszelkich urazów ortopedycznych.

4. Aktywacja PRP

Aktywacja PRP jest niezbędnym procesem, umożliwiającym stymulację regeneracji i naprawy uszkodzonych tkanek, przez zmianę kształtu trombocytów oraz wzrost intensywności uwalniania związków zgromadzonych w ich ziarnistościach. Cztery główne metody aktywacji PRP obejmują zastosowanie kolagenu typu I, autologicznej trombiny, CaCl₂ lub mieszaniny trombiny i CaCl₂. Do innych, rzadziej wykorzystywanych sposobów aktywacji należy zamrożenie i odmrożenie osocza. Liczne doniesienia naukowe potwierdzają różny wpływ aktywatorów na kinetykę uwalniania cytokin oraz GF z PRP, ponadto wykazano, iż istnieją znaczące różnice we wpływie konkretnych aktywatorów na czas aktywacji. Dla przykładu użycie kolagenu, jako czynnika aktywującego płytki krwi skutkuje powolnym, długotrwałym

uwalnianiem bioaktywnych cząsteczek z ziarnistości trombocytów, podczas gdy zastosowanie trombiny może powodować ich natychmiastowe uwolnienie [23, 24].

5. Kliniczne aspekty zastosowania PRP w ortopedii

Według Światowej Organizacji Zdrowia (WHO) urazy układu ruchu, które dotyczą setki milionów osób na całym świecie są najczęstszą przyczyną silnego i długotrwałego bólu [25]. Długi czas rekonwalescencji, spowodowany zazwyczaj ograniczoną zdolnością regeneracji tkanek tego układu oraz ich niedostatecznym ukrwieniem, daje uzasadnione podstawy do ciągłego szukania nowych metod terapeutycznych, mogących przyczynić się do poprawy oraz przyspieszenia tego procesu. Preparaty PRP, dzięki swojemu autologicznemu pochodzeniu oraz właściwościom regeneracyjnym, stanowią obiecujące rozwiązanie i w niedalekiej przyszłości mają szansę zrewolucjonizować dziedzinę ortopedii.

6. Zastosowanie PRP w nieoperacyjnym leczeniu zespołu cieśni nadgarstka

Zespół cieśni nadgarstka (CTS) jest schorzeniem kończyn górnych, które diagnozowane jest z coraz większą częstotliwością. Szacuje się, że występuje ono u prawie 4% całej populacji i stanowi, aż 90% wszystkich neuropatii uciskowych [26, 27]. CTS przyjmuje najczęściej postać choroby postępującej, co związane jest ze stopniowym zmniejszaniem się siły mięśni oraz nasilającymi się objawami bólowymi. Tradycyjne metody leczenia obejmują farmakoterapię, czasowe unieruchomienie górnej kończyny, fizjoterapię lub leczenie operacyjne.

W piśmiennictwie naukowym, z roku na rok pojawia się jednak coraz więcej dowodów, świadczących o pozytywnym wpływie zastosowania iniekcji PRP u pacjentów z leczonym nieoperacyjnie CTS [28]. Autorzy jednej z prac naukowych dokonali analizy łącznie ośmiu badań z udziałem ponad 400 pacjentów z niskim, bądź średnim stadium zaawansowania choroby, które nie kwalifikowało ich do leczenia operacyjnego [29]. Wyniki przeprowadzonej metaanalizy wskazują między innymi na znaczne obniżenie poziomu bólu u pacjentów leczonych przy użyciu preparatów PRP, w porównaniu z grupą kontrolną. Ponadto zauważono również istotną poprawę czynności funkcjonalnych nadgarstka oraz zniesienie niektórych objawów CTS. Nie zaobserwowano natomiast znaczącej poprawy w wynikach badań przewodnictwa

nerwowego. Dodatkowo autorzy innego artykułu, wykazali pozytywny wpływ czynników wzrostu na stymulację produkcji kolagenu typu III oraz kolagenu $\alpha 2$, co również skutkowało znaczącą poprawą czynności funkcjonalnej u pacjentów z CTS ^[30].

7. Zastosowanie PRP w chorobie zwyrodnieniowej stawu kolanowego

Choroba zwyrodnieniowa stawu kolanowego jest obecnie jedną z najczęstszych przyczyn niepełnosprawności w starzejącym się społeczeństwie. Najbardziej dotknięci są obywatele krajów wysokorozwiniętych, głównie z uwagi na rosnący problem występowania nadwagi i otyłości. Innym czynnikiem ryzyka, sprzyjającym powstaniu zmian zwyrodnieniowych stawu kolanowego są liczne mikrourazy, powstałe zazwyczaj na skutek zbyt intensywnej aktywności fizycznej. Najczęstszymi objawami są ból, sztywność, obrzęk oraz towarzyszące im ograniczenie ruchomości stawu. Podstawowe leczenie we wczesnym stadium choroby obejmuje edukację pacjenta, a wśród zaleceń ze strony lekarza znajdują się między innymi utrata masy ciała, rozpoczęcie rehabilitacji oraz ograniczenie intensywnej aktywności fizycznej, generującej duże przeciążenia stawu kolanowego. Pacjent zazwyczaj otrzymuje również doustne NLPZ, a w przypadku braku znaczącej poprawy funkcjonalności stawu oraz utrzymującego się bólu i obrzęku, zalecane jest podanie kortykosteroidów w postaci iniekcji dostawowych. Często w celu zmniejszenia dolegliwości bólowych oraz zwiększenia zakresu ruchomości stawu kolanowego wykorzystuje się także dostawowe iniekcje z kwasu hialuronowego (HA). W rozległych zmianach zwyrodnieniowych, w przypadku których wcześniej wymienione metody leczenia nie przynoszą pożądanych rezultatów stosuje się leczenie operacyjne, począwszy od mniejszych zabiegów, mających na celu odtworzenie funkcjonalności stawu, po endoprotezoplastykę. U pacjentów zmagających się z chorobą zwyrodnieniową stawu kolanowego lub stawu biodrowego często stosuje się WOMAC, będący zestawem standaryzowanych kwestionariuszy, który jest wykorzystywany przez pracowników służby zdrowia do oceny stanu pacjentów oraz postępu choroby. Jego wyższe wyniki wskazują na większy ból, sztywność oraz mniejszą funkcjonalność stawu ^[31-34].

Na podstawie analizy badań, skupiających się wokół zastosowania iniekcji PRP w chorobie zwyrodnieniowej stawu kolanowego powstało wiele publikacji naukowych, których autorzy doszli do obiecujących wniosków. Wynika z nich, iż pacjenci leczeni za pomocą iniekcji PRP uzyskali znacznie niższe wyniki WOMAC, w porównaniu zarówno do grupy pacjentów otrzymujących

placebo w postaci dostawowych iniekcji roztworu soli fizjologicznej, jak i pacjentów stosujących miejscowe oraz doustne NLPZ. Stwierdzono także, że zauważalne zmniejszenie bólu nocycyptycznego u pacjentów, zarówno miesiąc, jak i 6 miesięcy po zabiegu spowodowane jest korzystnym wpływem PRP na regulację poziomu cytokin oraz na zmniejszenie przerostu błony maziowej kolana. Dodatkowo wykazano, iż zmniejszenie bólu w krótkim czasie po iniekcji PRP było porównywalne do tego w przypadku zastosowania kortykosteroidów, natomiast długoterminowo pacjenci leczeni PRP uzyskali lepsze wyniki. Przy analizie badań zwrócono również uwagę na różnice w liczbie otrzymywanych przez pacjentów zastrzyków. W przypadku dwóch grup, z których jedna otrzymała zastrzyk pojedynczy, a druga trzy zastrzyki w krótkich odstępach czasowych nie zauważono różnic krótkoterminowych, natomiast po obserwacji trwającej 48 tygodni potrójna iniekcja PRP okazała się być bardziej skuteczna. Interesująco prezentuje się również porównanie wpływu zastosowania PRP i HA, w którym pierwsza metoda leczenia po raz kolejny zaowocowała niższymi wynikami WOMAC, skuteczniej zmniejszyła ból oraz poprawiła funkcjonalność stawu, co szczególnie dobrze zauważalne było po 12 miesiącach obserwacji [32, 35-38].

8. Zastosowanie PRP w zerwaniu ścięgna Achillesa

Ścięgno Achillesa jest największym i najsilniejszym ścięgnem w ciele człowieka. Łączy ono mięsień płaszczkowaty, mięsień brzuchaty łydki oraz kość piętową [39]. Zerwanie ścięgna Achillesa, do którego predysponuje głównie intensywna aktywność fizyczna, siedzący tryb życia oraz występujące w obrębie ścięgna zmiany degeneracyjne, skutkuje zazwyczaj niezdolnością do pracy oraz wielomiesięczną przerwą od uprawiania sportu. W związku z tym, urazy tego ścięgna wymagają szybkiej i pomyślnej naprawy, przy jednoczesnym zminimalizowaniu powstawania zwłóknień oraz wszelakiej maści ograniczeń funkcjonalnych [40].

Przeanalizowane przez nas publikacje naukowe, oparte na wielu badaniach wskazują na pozytywny wpływ PRP we wspomaganie leczenia zerwania ścięgna Achillesa. W badaniu wykonanym 12 miesięcy po iniekcji wykazano, że zastosowanie preparatu PRP znacząco zwiększyło kąt zgięcia grzbietowego stawu skokowego oraz przyczyniło się do zwiększenia siły jego wyprost. Ponadto u pacjentów leczonych za pomocą tej metody udokumentowano zwiększone miejscowe odkładanie się kolagenu typu I oraz glikozoaminoglikanów, w porównaniu z grupą kontrolną. W wyniku jednego z badań, w którym

użyte zostało L-PRP wykazano również krótkoterminową poprawę zakresu ruchu stawu skokowego oraz zmniejszone odczuwanie bólu i sztywności w okolicy miejsca urazu. Mimo, iż niektóre publikacje nie wskazują na wyraźne różnice pomiędzy zastosowaniem PRP, a grupą kontrolną, to w żadnej z nich nie opisano przypadku pogorszenia się zdrowia pacjenta na skutek iniekcji tego preparatu [39, 41-43].

9. Zastosowanie PRP przy leczeniu uszkodzenia stożka rotatorów

Stożek rotatorów jest strukturą powstałą ze ścięgien czterech mięśni obręczy barkowej, na które składają się mięsień nadgrzebieniowy, podgrzebieniowy, podłopatkowy oraz obły mniejszy. Jego kluczową funkcją jest stabilizacja głowy kości ramiennej w panewce, ponadto bierze on udział w wykonywaniu ruchów odwodzenia oraz umożliwia zewnętrzną i wewnętrzną rotację w stawie ramiennym. Uszkodzenia tej struktury są najczęściej wynikiem urazu mechanicznego lub zmian degeneracyjnych w obrębie ścięgien oraz ich przyczepów, a do grupy największego ryzyka należą osoby starsze oraz osoby intensywnie uprawiające sport. Inną przyczyną uszkodzenia stożka rotatorów może być zwapnienie, spowodowane odkładaniem się złogów wapnia wewnątrz ścięgna w wyniku przewlekłego stanu zapalnego. Wśród najczęstszych objawów tego schorzenia możemy wymienić silny ból, promieniujący często do przedramienia, osłabienie siły mięśni oraz ograniczony zakres ruchu stawu barkowego. Obecnie złotym standardem w leczeniu uszkodzeń stożka rotatorów jest zabieg artroskopowy, opierający się zazwyczaj na wycięciu zmienionych zapalnie tkanek, a następnie prawidłowym przyszyciu ścięgna do guzka większego kości ramiennej [44].

W przeciągu ostatnich kilku lat powstało wiele badań naukowych, sprawdzających skuteczność śródoperacyjnego zastosowania preparatów PRP przez krótko oraz długoterminową obserwację pacjentów po przebytych zabiegu. Wyniki znacznej większości przeanalizowanych badań świadczą o wielu korzyściach płynących z zastosowania PRP, przy jednoczesnym braku stwierdzenia wzrostu częstości występowania działań niepożądanych. Pierwszym zadawalającym wynikiem metaanalizy 14 badań, z udziałem ponad 920 pacjentów jest zmniejszony odsetek ponownego zerwania ścięgna, wynoszący kolejno 11,4% wśród pacjentów, którzy otrzymali PRP oraz 20% w grupie kontrolnej. W 11 z 14 badań włączonych do powyższej analizy, zdecydowano się również na zmierzenie u pacjentów natężenia bólu za pomocą skali VAS. Zarówno 1, 6, jak i 12 miesięcy po operacji w grupie pacjentów z zastosowanym

śródooperacyjnie PRP odnotowano wyraźnie mniejsze odczuwanie bólu w okolicy stożka rotatorów [45]. Autorzy innej publikacji naukowej, analizującej 17 randomizowanych badań kontrolowanych, w których udział wzięło ponad 1100 pacjentów, również wykazali znaczący wpływ PRP na zmniejszone odczuwanie bólu oraz długoterminowe zwiększenie funkcjonalności stawu barkowego. Ponadto ustalono, iż użycie P-PRP wiąże się z bardziej skutecznym zmniejszeniem częstości występowania ponownego zerwania ścięgna, niż zastosowanie L-PRP, definiując tym samym P-PRP jako „najskuteczniejszą formę terapii uzupełniającej przy uszkodzeniu stożka rotatorów, warunkującą znaczną poprawę wskaźników ponownego odwarstwienia ścięgna i wyników klinicznych, w porównaniu z grupą kontrolną” [46-48].

10. Podsumowanie

PRP jest niewątpliwie bardzo obiecującym i innowacyjnym produktem, wykazującym szerokie zastosowanie w dziedzinie ortopedii. Znikome ryzyko powikłań oraz szybki i łatwy sposób pozyskania, to tylko niektóre z zalet, wynikających ze stosowania tych preparatów. Skoncentrowane płytki krwi, bogate w liczne czynniki krzepnięcia, GF, czy cytokiny warunkują bardzo zadawalające wyniki kliniczne i sprawiają, że PRP jest cały czas udoskonalane i wykorzystywane na coraz większą skalę. Dogłębna analiza wielu badań wskazała jednak na problematyczny brak standaryzacji oraz klasyfikacji, zarówno w odniesieniu do składu, technik przygotowywania, jak i sposobu podawania PRP. Szczególnie dyskusyjna wydaje się kwestia obecności w preparatach leukocytów, które w wielu przypadkach okazały się kluczowym czynnikiem, warunkującym skuteczność terapii. Oczekuje się, że wraz z rozwojem technologii, częstość wykorzystania, jak i wachlarz zastosowań PRP znacznie wzrośnie, co pozwoli na przeprowadzenie bardziej precyzyjnych badań klinicznych, w celu określenia nowych, wystandaryzowanych wytycznych do użytku terapeutycznego.

Referencje

- [1] Fang J, Wang X, Jiang W, et al. Platelet-Rich Plasma Therapy in the Treatment of Diseases Associated with Orthopedic Injuries. 2020;26(6):571-585.
- [2] Boswell SG, Cole BJ, Sundman EA, Karas V, Fortier LA. Platelet-rich plasma: a milieu of bioactive factors. 2012;28(3):429-439.

- [3] Dohan Ehrenfest DM, Rasmusson L, Albrektsson T. Classification of platelet concentrates: from pure platelet-rich plasma (P-PRP) to leucocyte- and platelet-rich fibrin (L-PRF). *Trends Biotechnol.* 2009;27(3):158-167.
- [4] Marx RE. Platelet-rich plasma (PRP): what is PRP and what is not PRP?. *Implant Dent.* 2001;10(4):225-228.
- [5] Weyrich AS, Schwertz H, Kraiss LW, Zimmerman GA. Protein synthesis by platelets: historical and new perspectives. *J Thromb Haemost.* 2009;7(2):241-246.
- [6] Harker LA, Roskos LK, Marzec UM, et al. Effects of megakaryocyte growth and development factor on platelet production, platelet life span, and platelet function in healthy human volunteers. *Blood.* 2000;95(8):2514-2522.
- [7] Quach ME, Chen W, Li R. Mechanisms of platelet clearance and translocation to improve platelet storage. *Blood.* 2018;131(14):1512-1521.
- [8] Broos K, Feys HB, De Meyer SF, Vanhoorelbeke K, Deckmyn H. Platelets at work in primary hemostasis. *Blood Rev.* 2011;25(4):155-167.
- [9] Mezger M, Nording H, Sauter R, et al. Platelets and Immune Responses During Thromboinflammation. *Front Immunol.* 2019;10:1731.
- [10] Wu PI, Diaz R, Borg-Stein J. Platelet-Rich Plasma. *Phys Med Rehabil Clin N Am.* 2016;27(4):825-853.
- [11] Mehta S, Watson JT. Platelet rich concentrate: basic science and current clinical applications. *J Orthop Trauma.* 2008;22(6):432-438.
- [12] Wang C, Xu M, Guo W, Wang Y, Zhao S, Zhong L. Clinical efficacy and safety of platelet-rich plasma in arthroscopic full-thickness rotator cuff repair: A meta-analysis. 2019;14(7):e0220392.
- [13] Tang YQ, Yeaman MR, Selsted ME. Antimicrobial peptides from human platelets. *Infect Immun.* 2002;70(12):6524-6533.
- [14] Mochizuki T, Yano K, Ikari K, et al. Platelet-rich plasma for the reduction of blood loss after total knee arthroplasty: a clinical trial. 2016;26(8):901-905.

- [15] Tian WZ, Er JX, Liu L, Chen QL, Han JG. Effects of Autologous Platelet Rich Plasma on Intraoperative Transfusion and Short-Term Outcomes in Total Arch Replacement: A Prospective, Randomized Trial. 2019;33(8):2163-2169.
- [16] Sampson S, Gerhardt M, Mandelbaum B. Platelet rich plasma injection grafts for musculoskeletal injuries: a review. *Curr Rev Musculoskelet Med.* 2008;1(3-4):165-174.
- [17] Alsousou J, Thompson M, Hulley P, Noble A, Willett K. The biology of platelet-rich plasma and its application in trauma and orthopaedic surgery: a review of the literature. *J Bone Joint Surg Br.* 2009;91(8):987-996.
- [18] Shahid M, Kundra R. Platelet-rich plasma (PRP) for knee disorders. 2017;2(1):28-34.
- [19] Marmotti A, Rossi R, Castoldi F, Roveda E, Michielon G, Peretti GM. PRP and articular cartilage: a clinical update. 2015; 2015:542502.
- [20] Mumford AD, Frelinger AL 3rd, Gachet C, et al. A review of platelet secretion assays for the diagnosis of inherited platelet secretion disorders. *Thromb Haemost.* 2015;114(1):14-25.
- [21] Wen YH, Lin WY, Lin CJ, et al. Sustained or higher levels of growth factors in platelet-rich plasma during 7-day storage. *Clin Chim Acta.* 2018;483:89-93.
- [22] Giusti I, D'Ascenzo S, Macchiarelli G, Dolo V. In vitro evidence supporting applications of platelet derivatives in regenerative medicine. *Blood Transfus.* 2020;18(2):117-129.
- [23] Cavallo C, Roffi A, Grigolo B, et al. Platelet-Rich Plasma: The Choice of Activation Method Affects the Release of Bioactive Molecules. *Biomed Res Int.* 2016;2016:6591717.
- [24] Harrison S, Vavken P, Kevy S, Jacobson M, Zurakowski D, Murray MM. Platelet activation by collagen provides sustained release of anabolic cytokines. *Am J Sports Med.* 2011;39(4):729-734.
- [25] Woolf AD, Pflieger B. Burden of major musculoskeletal conditions. *Bull World Health Organ.* 2003;81(9):646-656.

- [26] Ibrahim I, Khan WS, Goddard N, Smitham P. Carpal tunnel syndrome: a review of the recent literature. *Open Orthop J.* 2012;6:69-76.
- [27] Katz JN, Simmons BP. Clinical practice. Carpal tunnel syndrome. *N Engl J Med.* 2002;346(23):1807-1812.
- [28] Catapano M, Catapano J, Borschel G, Alavinia SM, Robinson LR, Mittal N. Effectiveness of Platelet-Rich Plasma Injections for Non-surgical Management of Carpal Tunnel Syndrome: A Systematic Review and Meta-analysis of Randomized Controlled Trials. *Arch Phys Med Rehabil.* 2020;101(5):897-906.
- [29] Davey MS, Davey MG, Hurley ET, et al. Platelet-rich plasma in non-operative management of mild to moderate carpal tunnel syndrome - A systematic review & meta-analysis of short-term outcomes. *J Orthop.* 2021;25:155-161.
- [30] Allampallam K, Chakraborty J, Robinson J. Effect of ascorbic acid and growth factors on collagen metabolism of flexor retinaculum cells from individuals with and without carpal tunnel syndrome. *J Occup Environ Med.* 2000;42(3):251-259.
- [31] Hunter DJ, Bierma-Zeinstra S. Osteoarthritis. *Lancet.* 2019;393(10182):1745-1759.
- [32] Zhang HF, Wang CG, Li H, Huang YT, Li ZJ. Intra-articular platelet-rich plasma versus hyaluronic acid in the treatment of knee osteoarthritis: a meta-analysis. 2018;12:445-453.
- [33] Bijlsma JW, Berenbaum F, Lafeber FP. Osteoarthritis: an update with relevance for clinical practice. 2011;377(9783):2115-2126.
- [34] Jüni P, Reichenbach S, Trelle S, et al. Efficacy and safety of intraarticular hylan or hyaluronic acids for osteoarthritis of the knee: a randomized controlled trial. *Arthritis Rheum.* 2007;56(11):3610-3619.
- [35] Lana JF, Weglein A, Sampson SE, et al. Randomized controlled trial comparing hyaluronic acid, platelet-rich plasma and the combination of both in the treatment of mild and moderate osteoarthritis of the knee. *J Stem Cells Regen Med.* 2016;12(2):69-78.
- [36] Görmeli G, Görmeli CA, Ataoglu B, Çolak C, Aslantürk O, Ertem K. Multiple PRP injections are more effective than single injections and hyaluronic acid in knees with early osteoarthritis: a randomized,

- double-blind, placebo-controlled trial. *Knee Surg Sports Traumatol Arthrosc.* 2017;25(3):958-965.
- [37] Wu YT, Hsu KC, Li TY, Chang CK, Chen LC. Effects of Platelet-Rich Plasma on Pain and Muscle Strength in Patients With Knee Osteoarthritis. *Am J Phys Med Rehabil.* 2018;97(4):248-254.
- [38] Hong M, Cheng C, Sun X, et al. Efficacy and Safety of Intra-Articular Platelet-Rich Plasma in Osteoarthritis Knee: A Systematic Review and Meta-Analysis. *Biomed Res Int.* 2021;2021:2191926.
- [39] Thevendran G, Sarraf KM, Patel NK, Sadri A, Rosenfeld P. The ruptured Achilles tendon: a current overview from biology of rupture to treatment. *Musculoskelet Surg.* 2013;97(1):9-20.
- [40] Sánchez M, Anitua E, Orive G, Mujika I, Andia I. Platelet-rich therapies in the treatment of orthopaedic sport injuries. *Sports Med.* 2009;39(5):345-354.
- [41] Alsousou J, Thompson M, Harrison P, Willett K, Franklin S. Effect of platelet-rich plasma on healing tissues in acute ruptured Achilles tendon: a human immunohistochemistry study. *Lancet.* 2015;385(1):S19.
- [42] Keene DJ, Alsousou J, Harrison P, et al. Platelet rich plasma injection for acute Achilles tendon rupture: PATH-2 randomised, placebo controlled, superiority trial. *BMJ.* 2019;367:l6132.
- [43] Zou J, Mo X, Shi Z, et al. A Prospective Study of Platelet-Rich Plasma as Biological Augmentation for Acute Achilles Tendon Rupture Repair. *Biomed Res Int.* 2016;2016:9364170.
- [44] Zhang C, Wu J, Li X, Wang Z, Lu WW, Wong TM. Current Biological Strategies to Enhance Surgical Treatment for Rotator Cuff Repair. *Front Bioeng Biotechnol.* 2021;9:657584.
- [45] Xu W, Xue Q. Application of Platelet-Rich Plasma in Arthroscopic Rotator Cuff Repair: A Systematic Review and Meta-analysis. *Orthop J Sports Med.* 2021;9(7):23259671211016847.
- [46] Ryan J, Imbergamo C, Sudah S, et al. Platelet-Rich Product Supplementation in Rotator Cuff Repair Reduces Retear Rates and Improves Clinical Outcomes: A Meta-analysis of Randomized Controlled Trials. *Arthroscopy.* 2021;37(8):2608-2624.

- [47] Chen X, Jones IA, Togashi R, Park C, Vangsness CT Jr. Use of Platelet-Rich Plasma for the Improvement of Pain and Function in Rotator Cuff Tears: A Systematic Review and Meta-analysis With Bias Assessment. *Am J Sports Med.* 2020;48(8):2028-2041.
- [48] Ebert JR, Wang A, Smith A, et al. A Midterm Evaluation of Postoperative Platelet-Rich Plasma Injections on Arthroscopic Supraspinatus Repair: A Randomized Controlled Trial. *Am J Sports Med.* 2017;45(13):2965-2974.

PRZEZCEWNIKOWA MECHANICZNA TROMBEKTOMIA – NADZIEJA DLA PACJENTÓW W OSTREJ FAZIE UDARU NIEDOKRWIENNEGO MÓZGU

Agata Pokrzywa, Anna Krawczyk, Michał Maćkowski,
Klaudia Gryczka, Kacper Ruchała, Sara Długosz

Studenckie Koło Naukowe im. prof. Zbigniewa Religii przy Katedrze Biofizyki,
Wydział Nauk Medycznych w Zabrz, Śląski Uniwersytet Medyczny w Katowicach

Abstrakt: Ostry udar niedokrwienny mózgu stanowi obecnie duży problem i jest drugą najczęstszą przyczyną zgonów krajów rozwiniętych. Obecne metody leczenia są mocno ograniczone przez okno terapeutyczne oraz ich wyniki nie są zadowalające, dlatego nad metodami leczenia udarów prowadzone są intensywne prace. Alternatywą dla dotychczasowych rozwiązań jest zabieg mechanicznej trombektomii, który pozwala na osiągnięcie lepszych rezultatów. Jednak najlepsze rezultaty tej metody osiągane są w połączeniu z dożylną trombolizą. Metoda ta może być stosowana do 16 godzin od momentu wystąpienia pierwszych objawów udaru, a w szczególnych wypadkach nawet do 24 godzin. Endowaskularna metoda znalazła zastosowanie u pacjentów, którzy nie kwalifikowali się do dożylnej trombolizy jak np. pacjenci z wake-upstroke. Obecnie interwencyjne leczenie udarów mózgu w Polsce odbywa się w formie programu pilotażowego. Istotny jest jego rozwój oraz wprowadzenie mechanicznej trombektomii do koszyka świadczeń gwarantowanych, a dalsze badania umożliwią kwalifikowanie większej ilości pacjentów do leczenia. Celem niniejszej pracy jest przedstawienie mechanicznej trombektomii jako innowacyjnej technologii, która daje nadzieję pacjentom niekwalifikującym się do leczenia tkankowym aktywatorem plazminogenu oraz metody poprawiającej rokowania pacjentów leczonych dotychczasowymi metodami.

Słowa kluczowe: Mechaniczna trombektomia, dożylna tromboliza, udar niedokrwienny, tkankowy aktywator plazminogenu, ASPECTS

Abstract: Acute ischemic stroke is currently a big problem and is the second most common cause of death in developed countries. Current treatment methods are very limited by the therapeutic window and their results are not satisfactory, which is why intensive work is being carried out on stroke treatment methods. An alternative to the existing solutions is mechanical thrombectomy, which allows you to achieve better results. However, the best results of this method are achieved in combination with intravenous thrombolysis. This method can be

used up to 16 hours from the first symptoms of a stroke, and in special cases up to 24 hours. The endovascular method was used in patients who were not eligible for intravenous thrombolysis, such as patients with wake-up stroke. Currently, interventional stroke treatment in Poland is carried out in the form of a pilot program. Its development and the introduction of mechanical thrombectomy to the guaranteed benefits package are important, and further research will enable more patients to be qualified for treatment. The purpose of this paper is to present mechanical thrombectomy as an innovative technology that offers hope to patients' ineligible for treatment with tissue plasminogen activator and a method to improve the prognosis of patients treated with existing methods.

Key words: Mechanical thrombectomy, intravenous thrombolysis, ischemic stroke, tissue plasminogen activator, ASPECTS

1. Wstęp

Udar niedokrwienny mózgu powstaje na skutek zablokowania jednej z tętnic, która doprowadza krew do mózgu. Rocznie w Polsce około 75 tys. pacjentów jest hospitalizowanych w związku z danym schorzeniem. Stanowi to 94% wszystkich hospitalizacji związanych z udarem mózgu. Jest to zatem najczęściej występujący rodzaj udarów w Polsce. Na całym świecie tendencja jest podobna. Z biegiem lat liczby te utrzymują trend wzrostowy i w najbliższej przyszłości nie przewiduje się ich spadku pomimo rozwoju medycyny. Obecny tryb życia większości społeczeństwa sprzyja występowaniu udarów mózgu ^[1, 2]. Naukowcy uważają również, że zakażenie wirusem SARS-CoV-2, który spowodował wybuch pandemii w 2020 r. może przyczynić się do zwiększonej zachorowalności na udary mózgu ^[3].

Negatywne skutki udaru narastają wraz z biegiem czasu, dlatego istotna jest szybka diagnoza oraz niezwłoczne podjęcie odpowiedniego leczenia. Nieskuteczne lub zbyt późno wdrożone leczenie najczęściej skutkuje trwałym inwalidztwem. Dochodzi do niego zdecydowanie częściej niż do zgonu pacjenta, dlatego udary są główną przyczyną niepełnosprawności u osób dorosłych. Celem leczenia jest jak najszybsza rekanalizacja, czyli udrożnienie naczyń krwionośnych mózgu ^[4, 5].

Do leczenia pacjenci kwalifikowani są tkankowym aktywatorem plazminogenu(rt-PA), jeżeli znajdują się w wąskim oknie terapeutycznym. Niestety wielu pacjentów zgłasza się poza nim lub nie wiedzą dokładnie, kiedy wystąpiły pierwsze objawy. Najczęściej dyskwalifikuje ich to z leczenia trombolitycznego co skutkuje gorszymi rokowaniami. W 2016 roku tylko 12% pacjentów z rozpoznanym udarem niedokrwiennym mózgu było kwalifikowana do leczenia tą metodą ^[6]. Dlatego że względu na skalę problemu oraz dużą ilość pacjentów niekwalifikujących się do terapii trombolitycznej prowadzone

są poszukiwania alternatywnej lub komplementarnej metody leczenia udarów niedokrwiennych mózgu.

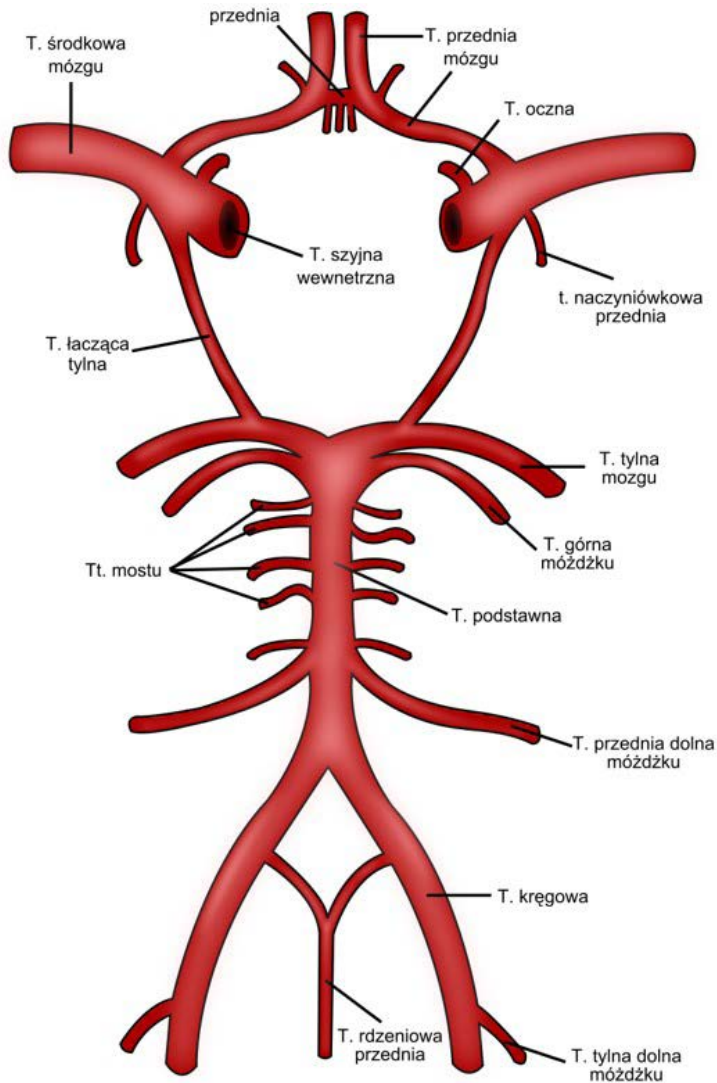
2. Udar niedokrwienny mózgu – przyczyny, rozpoznanie oraz leczenie

2.1. Mechanizm powstawania udaru mózgu oraz diagnostyka

Prawidłowy proces hemostazy prowadzi do wytworzenia czopu tamującego krwawienie w uszkodzonym naczyniu. Obejmuje on płytki krwi, czynniki krzepnięcia oraz śródbłonek. Zjawiskiem odwrotnym i patologicznym jest zakrzepica, w którym zakrzep powstaje wewnątrz nieuszkodzonego naczynia. Jest ona stanem zagrażającym życiu, gdyż jest potencjalnym źródłem powstawania zatorów, które między innymi mogą wraz z krwią dotrzeć do naczyń mózgu. Wyróżnia się trzy główne czynniki predysponujące do powstawania zakrzepów, które nazwane zostały Triadą Virchowa na cześć odkrywcy - niemieckiego patologa Rudolfa Virchowa. Zaliczamy tutaj turbulentny przepływ krwi spowodowany np. długim unieruchomieniem organizmu lub migotaniem przedsionków, uszkodzenia śródbłonka naczyń m. in. przez pękniętą blaszkę miażdżycową oraz nieprawidłowy skład krwi krążącej wynikający m. in. z nadkrzepliwości ^[7]. Zakrzepy mogą rozwijać się w dowolnym miejscu układu krążenia, dlatego możemy je podzielić ze względu na miejsce ich powstania tj. zakrzep tętniczy i żylny. W dalszym etapie może on, jak wcześniej wspomniano, ulec embolizacji, czyli oderwać się i przetransportować w raz z krwią w całości do innego naczynia krwionośnego, powiększyć poprzez nagromadzenie się dodatkowych trombocytów, rozpuścić przez aktywację czynników fibrynolitycznych lub zorganizować i zrekanalizować w wyniku wrastania w komórki śródbłonka.

Choroby naczyń mózgu spowodowane są przeważnie przez zakrzepicę, zatory oraz pęknięcie naczynia. Udar dotyczy wszystkich wyżej wymienionych patologii, których objawy pojawiają się gwałtownie. Uogólniony udar mózgu ujawnia się w wyniku jednoczesnego niedotlenienia i niedokrwienia zwykle przez spadek ciśnienia skurczowego krwi. Najczęściej dochodzi do niego przy nagłym zatrzymaniu krążenia lub we wstrząsie. Mechanizmem prowadzącym do ogniskowego udaru niedokrwiennego mózgu będzie wytworzenie się zatoru, głównie przez zakrzepy tętnicze, który dotrze do naczyń mózgowia, przeważnie tych obejmujących koło tętnicze Willisa (Rycina 1.), powodując ich połowiczne lub całkowite zacinienie, a w konsekwencji doprowadzi

do jego niedokrwienia inaczej zwanego zawałem. Najczęściej są to zakrzepy powstające w sercu przez wady zastawek lub migotanie przedsionków. Zawał niedokrwienno spowodowany zamknięciem naczynia może przejść w zawał krwotoczny w wyniku reperfuzji niedokrwionego miejsca lub przez obecne krążenie oboczne po usunięciu zatoru [8].



Rycina 1. Koło tętnicze Willisa

Udar może dotknąć osoby w każdym wieku, jednak ryzyko jego wystąpienia rośnie wraz z wiekiem. Na początku XX wieku zanotowano ogólny spadek ilości hospitalizacji związanych z udarami, jednakże w grupie wiekowej

25-44 lat nastąpił wzrost o 44%. Związane jest to z tymi samymi czynnikami ryzyka, które występują u osób w podeszłym wieku, czyli nadciśnieniem, cukrzycą, paleniem, podwyższonym poziomem cholesterolu i otyłością ^[9]. Początkowymi objawami udaru mózgu są niedowład połowiczny, zaburzenia czucia, mowy, widzenia i równowagi oraz zawroty i bóle głowy. W udarze niedokrwiennym chory najczęściej jest przytomny, a objawy niedowładów i zaburzeń nasilają się wraz z czasem. Jednakże, czasami może on przypominać również symptomy udaru krwotocznego mózgu, gdzie pacjent jest w stanie ogólnym ciężkim z wcześniej występującym bardzo silnym bólem głowy, wymiotami oraz znacznym nasileniem deficytów neurologicznych z możliwą utratą przytomności. Jest to, tak zwany zawał złośliwy mózgu, gdzie rozległe niedokrwienie prowadzi do zwiększania się obrzęku mózgu i wzrostu ciśnienia śródczaszkowego ^[10].

Złotym standardem w diagnostyce udarów mózgu jest tomografia komputerowa (TK). Umożliwia ona potwierdzenie lub wykluczenie krwawienia do ośrodkowego układu nerwowego. Dzięki tej metodzie możliwe jest zatem rozpoznanie rodzaju udaru. Jednak pomimo ciągłego rozwoju technologii i coraz lepszej jakości uzyskiwanych radiogramów rzadko udaje się zidentyfikować wczesne zmiany niedokrwienne mózgu. W późniejszej fazie nadostrej i ostrej w badaniu TK bez kontrastu zmiany są dyskretne i niespecyficzne albo w ogóle niewidoczne. Dlatego w celu diagnostyki udaru przy pomocy tomografii komputerowej używa się badania perfuzji lub badania angiografii. Badanie perfuzyjne pozwala oszacować obszar penumbry, a angiograficzne ocenia drożność naczyń ^[11]. Ponadto skala ASPECTS ma własności predykcyjne. Wysoka punktacja w tej skali cechuje się mniejszą częstotliwością występowania krwawień jako powikłania dożylnego podania rt-PA ^[12].

Największą czułość w wykrywaniu wczesnych zmian w ostrej fazie niedokrwiennego udaru mózgu ma rezonans magnetyczny (MR). Umożliwia on wykonanie badania perfuzyjnego, które określi obszar penumbry. Hyperintensywność istoty białej w MR określa ogniska uszkodzeń w wyniku np. zaburzeń poznawczych i czynników ryzyka chorób sercowo – naczyniowych u osób w podeszłym wieku, przez co stają się bardzo istotnym wskaźnikiem w procesie planowania leczenia ^[13]. Badanie rezonansem jest zdecydowanie droższe niż tomografia komputerowa i nie jest dostępne całą dobę w trybie ostro dyżurowym. Dodatkowo badanie rezonansem nie może być wykonane u wszystkich pacjentów, dlatego też tomografia jest najczęściej wybieranym badaniem do diagnostyki udarów. Ponadto badanie to jest dużo krótsze, co również stanowi istotną zaletę.

Do oceny udarów w tomografii powstała dziesięciostopniowa skala ASPECTS (Alberta Stroke Program Early Computed Tomography Score), w której mózg zostaje podzielony na obszary. Wprowadzenie tej skali pozwoliło ujednolicić ocenę radiologiczną w różnych ośrodkach ^[14].

Tabela 1. Interpretacja zmian niedokrwiennych mózgu na podstawie skali ASPECTS ^[14].

Ilość punktów w skali ASPECTS	Wynik
10	brak zmian niedokrwiennych
8-9	mały udar
5-7	umiarkowany udar
0-4	duży udar

2.2. Dotychczasowe metody leczenia

Zanim zaczęto pracować nad trombektomią mechaniczną, pacjentów z niedokrwiennym udarem mózgu leczono za pomocą dożylną lub dotętniczej trombolizy ^[15]. Lekiem trombolitycznym stosowanym w tych metodach jest tkankowy aktywator plazminogenu. Jednym z najczęściej stosowanych preparatów jest Alteplaza (rt-PA).

Zastosowanie trombolizy dożylną ma jednak swoje ograniczenia. Może ona być przeprowadzona tylko do 4,5 godziny od momentu wystąpienia pierwszych objawów. Wtedy metoda ta jest skuteczna i bezpieczna ^[16]. Zalecana dawka rt-PA to 0,9 mg na kg masy ciała, przy czym maksymalna dawka nie może być większa niż 90 mg. Początkowo podaje się 10% dawki przez 1 do 2 min w bolusie, a resztę we wlewie dożylnym w ciągu 60 min ^[17]. Podanie pacjentowi rt-PA może wywołać powikłania w postaci krwawień wewnętrznych i zewnętrznych ze względu na ogólne spektrum działania leku ^[18]. Nawet niski wynik punktowy w skali ASPECTS nie jest przeciwwskazaniem do podania rt-PA do żyły pacjenta, jednakże będzie on świadczył o większym ryzyku wystąpienia krwawienia ^[19].

Tromboliza dotętnicza wykonywana jest w sytuacji, kiedy dochodzi do niedrożności dużych tętnic tj. tętnica przednia mózgu lub tętnicy środkowej mózgu znajdujących się wewnątrz czaszki, bądź tętnic zewnątrzczaszkowych np. tętnica kręgową, podstawną lub szyjną wewnętrzną. Wskazaniem może być nieskuteczna tromboliza dożylną, szybki nawrót udaru oraz ogólne przeciwwskazania do trombolizy dożylną. Jeżeli zator dotyczy przedniego krążenia zabieg ten można wykonać do 6 godzin od wystąpienia objawów,

natomiast jeżeli dotyczy tylnego krążenia do 8 godzin. Znane są przypadki, kiedy trombolizę dotętniczą zastosowano do 72 godzin od wystąpienia pierwszych objawów, a mimo tego miała dobre efekty, lecz nie jest to standardowe postępowanie. Procedura ta polega na podaniu leku mikrocewnikiem pod kontrolą angiografu bezpośrednio do miejsca zatoru. Rt-PA stosuje się dotętniczo w dawce 22mg albo 0,3 mg na kg masy ciała ^[20, 21].

2.3. Przezcewnikowa trombektomia mechaniczna

Na początku XXI rozpoczęto badania nad endowaskularnym leczeniem niedokrwiennych udarów mózgu. Nowa metoda zakłada usunięcie skrzepliny przy pomocy cewnika i mikronarzędzi wprowadzonych przez tętnicę udową pod kontrolą angiografu. Początkowo trombektomię mechaniczną wykonywano przy pomocy systemu MERCI (Rycina 2.). W 2008 roku zaczęto stosować stenty mózgowo, które po wielu badaniach okazały się skuteczniejsze niż system MERCI. Przewaga stentów objawiała się w skuteczności rekanalizacji oraz zmniejszyła odsetek krwotoków będących powikłaniami po zabiegach. W 2013 roku opublikowano badania, które wykazały, że w przypadku ostrych udarów niedokrwiennych trombektomia mechaniczna jest efektywniejszą metodą niż tromboliza dożylna, niestety te wyniki spotykały się z krytyką. W 2015 roku opublikowane zostały dokładniejsze wyniki pięciu badań klinicznych: Mr CLEAN, EXTEND, SWIFT, ESCAPE, REVASCAT. Badania polegały na porównaniu mechanicznej trombektomii przy zastosowaniu stentów z terapią farmakologiczną. Wyniki pokazały, że szansa na przeżycie i powrót do pełnej samodzielności wzrasta z 27% do 46% w przypadku leczenia endowaskularnego. Aż 71% wynosił odsetek rekanalizacji wśród pacjentów leczonych zabiegowo ^[22,23].



Rycina 2. System MERCI z usuniętą skrzepliną ^[24]

W przypadku zatoru dużej tętnicy w większości przypadków samo leczenie trombolityczne nie prowadzi do całkowitej reperfuzji naczynia. Natomiast w takim przypadku leczenie pomostowe – farmakologiczne oraz zabiegowe, poprawia rokowania pacjentów i nie prowadzi do zwiększonej śmiertelności [25]. Elementem wpływającym na skuteczność leczenia jest wielkość skrzepliny, która zamknęła tętnicę. Efektywność rt-PA podanego dożylnie oceniana jest poniżej 50% - zazwyczaj w okolicach 30%, a skuteczność rekanalizacji podczas trombektomii mechanicznej oceniana jest na 70-80% [26]. Poprawia ona zdecydowanie perspektywę chorego oraz stan neurologiczny, przy niezmiennym stopniu śmiertelności czy ryzyku krwotoków w porównaniu z dożylnym podaniem rt-PA [27]. W porównaniu mechanicznej trombektomii z leczeniem farmakologicznym, po leczeniu zabiegowym odsetek pacjentów, którzy wracają do pełnej sprawności jest większy o 12-31%, zależnie od badania [28].



Rycina 3. Angiografia przed udrożnieniem krążenia przedniego mózgu i tuż po zabiegu mechanicznej trombektomii [29].

3. Wykonywanie trombektomii mechanicznej oraz powikłania

3.1. Powikłania

Ze względu na coraz większą popularność trombektomii mechanicznej ważny jest rozwój wiedzy na temat powikłań po zabiegach endowaskularnych [30]. Skala ASPECTS ma własności predykcyjne. Wysoka punktacja w tej skali cechuje się mniejszą częstotliwością występowania krwawień jako powikłania dożylnego podania rt-PA [31].

Tabela 2. Najczęstsze powikłania trombektomii mechanicznej

Ilość pacjentów dotkniętych powikłaniem	Rodzaj powikłania
6-7%	ukrwotoczenie udaru na skutek reperfuzji
1%	uszkodzenie naczynia przez narzędzia

Powikłaniami, które najczęściej występują po zabiegu mechanicznej trombektomii są krwawienia wewnątrzczaszkowe. Aktualne badania przedstawiają, że ryzyko wystąpienia krwotoku śródmózgowego jest nie większe w przypadku mechanicznej trombektomii niż w przypadku leczenia samym rt-PA. Śmiertelność pacjentów w przypadku wystąpienia krwotoku podpażęczynówkowego wynosi 56% [32, 33]. Do rzadkich powikłań trombektomii mechanicznej zalicza się zespół hiperperfuzji mózgowej. Dochodzi do niego na skutek dużego wzrostu przepływu krwi w mózgu, który znacznie wykracza poza metaboliczne zapotrzebowanie, co ostatecznie prowadzi do deficytu neurologicznego [34].

3.2. Leczenie pacjentów z nieznanym czasem wystąpienia udaru

Wake-up stroke (WUS) jest to rodzaj udaru niedokrwienego, którego objawy obserwuje się po przebudzeniu pacjenta. Występuje on u jednego na pięciu pacjentów [35]. Problem stanowi brak możliwości oceny, kiedy tak naprawdę wystąpiły pierwsze objawy, a co za tym idzie czy pacjent znajduje się w oknie czasowym, które umożliwia podjęcie leczenia konkretną metodą. Perspektywa leczenia zależy również od czasu oraz obszaru niedokrwienia. Zazwyczaj naukowcy przyjmują, że u pacjentów z WUS okno czasowe nie przekracza 9 godzin. Ze względu na brak możliwości określenia okna czasowego,

przed rozpoczęciem leczenia pacjenta z WUS należy wykonać perfuzyjną tomografię komputerową albo rezonans magnetyczny i to właśnie na ich podstawie należy podjąć decyzję na temat leczenia zamiast opierać się na oknie czasowym. Badania te pozwalają określić obszar penumbry ^[36, 37].

W 2017 roku przeprowadzono badania w grupie 1073 pacjentów, którzy doznali niedokrwiennego udaru mózgu w zakresie krążenia przedniego. Grupę badawczą stanowili pacjenci z WUS oraz pacjenci z niezauważonym udarem w ciągu dnia, a grupę kontrolną stanowili pacjenci, którzy zostali zakwalifikowani do zabiegu i znajdowali się w oknie terapeutycznym. Pacjentów kwalifikowano na podstawie obrazów radiologicznych. U obu grup wykonano mechaniczną trombektomię i porównano stan neurologiczny po 2 miesiącach, śmiertelność i częstość krwotoków śródczaszkowych. Śmiertelność w ciągu 90 dni od zabiegu i częstotliwość występowania krwawień śródczaszkowych u obu grup była taka sama. Jeśli chodzi o stan neurologiczny nieznacznie lepiej wypadła grupa kontrolna. Rezultaty tego badania dowodzą słuszności wykonywania mechanicznej trombektomii na podstawie radiogramów u pacjentów z WUS oraz niezauważonym udarem w ciągu dnia ^[38].

Według najnowszych wytycznych American Stroke Association z 2019 r. dozwolone jest stosowanie leczenia endowaskularnego powyżej 6 godzin. Oczywiście mechaniczną trombektomię należy wykonywać tak szybko jak jest to możliwe. Towarzystwo zaleca wykonanie zabiegu do 16 godzin lub maksymalnie 24 godzin, jeżeli zator dotyczy dużego naczynia przedniego krążenia i spełnia zaawansowane kryteria radiologiczne. Dzięki temu pacjenci powyżej okna terapeutycznego tj. 4,5 godziny na zastosowanie dożylną trombolizy, mogą być leczeni i mają szansę na lepsze rokowanie.

3.3. Aktualne rekomendacje dotyczące mechanicznej trombektomii

Wytyczne American Heart Association z 2018 r. rekomendują podawanie rt-PA pacjentom niezwłocznie po zdiagnozowaniu ostrego udaru niedokrwiennego mózgu. Podanie leku nie wyklucza inwazyjnego leczenia, a wręcz przeciwnie. Rt-PA zmiękcza skrzeplinę co podczas trombektomii mechanicznej ułatwia jej usunięcie. Lek należy podać niezwłocznie po postawieniu diagnozy, lecz również nie należy czekać na efekt trombolizy tylko rozpoczynając wykonywanie zabiegu. Wytyczne te poparte są licznymi opracowaniami i badaniami z randomizacją. Rt-PA skraca czas zabiegu. Metoda ta ma natomiast swoje wady. Może ona wywołać oderwanie skrzepliny, w efekcie czego

mikroembolizację miejsc, które są leczone. Ponadto terapia kombinowana wzmaga ryzyko krwotoków oraz wydłuża moment rozpoczęcia mechanicznej trombektomii o czas podania trombolizy. Jak każdy lek, może wywołać reakcję anafilaktyczną u pacjenta, co uniemożliwi wykonanie zabiegu. Do wad terapii łączonej zalicza się również wyższą cenę^[39].

4. Rozwój i przyszłość mechanicznej trombektomii

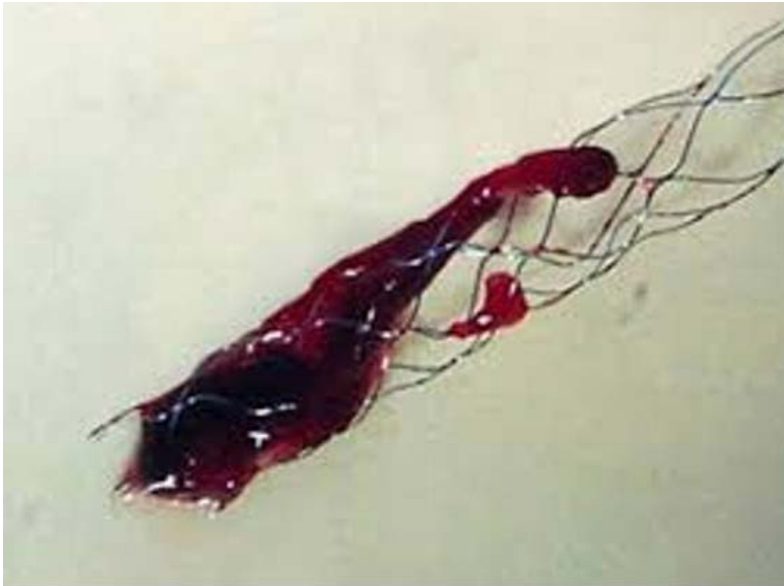
4.1. Program pilotażowy w Polsce

1 grudnia 2018 r. ówczesny Minister Zdrowia Łukasz Szumowski wprowadził na terenie Polski program pilotażowy dotyczący leczenia ostrej fazy udaru niedokrwiennego za pomocą przezcewnikowej trombektomii mechanicznej naczyń domózgowych lub wewnątrzczaszkowych. Polega on na wykonywaniu zabiegów u pacjentów w ostrej fazie udaru niedokrwiennego mózgu. Celem pilotażu jest opracowanie schematu leczenia ostrej fazy udaru niedokrwiennego mózgu przy pomocy zabiegu oraz analiza skuteczności tej metody. Do programu kwalifikowani są pacjenci, u których doszło do zamknięcia przez zator lub zakrzep następujących naczyń wewnątrzczaszkowych: tętnicy szyjnej wewnętrznej, segmentu M1 środkowej tętnicy mózgu, segmentu M2 środkowej tętnicy mózgu, segmentu A1 przedniej tętnicy mózgu, segmentu A2 przedniej tętnicy mózgu, tętnicy podstawnej lub tętnicy kręgosłupowej. W grudniu 2018 r. do programu przystąpiło 7 ośrodków, natomiast na początku 2023 r. ta liczba wzrosła do 27^[40, 41]. Pod koniec 2019 roku 2% pacjentów z udarem niedokrwiennym mózgu było leczonych przy pomocy mechanicznej trombektomii. Pilotaż pomógł już wielu pacjentom. Dzięki niemu co trzecia osoba uniknęła śmierci lub ciężkich powikłań. Dlatego jego rozwój daje nadzieję kolejnym potencjalnym pacjentom^[42].

Problem udaru niedokrwiennego mózgu w Polsce rocznie dotyka około 70 tys. pacjentów. Z tej liczby do zabiegu można zakwalifikować tylko 5-10%^[43]. Do leczenia tą metodą kwalifikuje się pacjentów, u których doszło do zamknięcia dużego naczynia, jest to około 40% pacjentów. Ponadto na podstawie analizy tomografii komputerowej w skali ASPECTS powinni otrzymać 6 lub więcej punktów. Coraz częściej pojawiają się publikacje mówiące o skuteczności zabiegów endowaskularnych u pacjentów z 5 punktami^[44, 45]. Ponadto czynnikiem, który brany jest pod uwagę podczas kwalifikacji pacjenta do zabiegu jest czas, który upłynął od pojawienia się pierwszych objawów. Uwzględnia się także poziom niezależności w funkcjonowaniu przed

wystąpieniem udaru niedokrwiennego mózgu. Chory w momencie kwalifikacji do zabiegu powinien mieć 6 lub więcej punktów w skali NIHSS (National Institutes of Health Stroke Scale). Wyżej wymienione kryteria nie są bezwzględne, jednak stanowią główne wytyczne. Decyzję w sprawie kwalifikacji do zabiegu podejmuje lekarz specjalista radiolog oraz neurolog w zależności od potencjalnej korzyści terapeutycznej pacjenta ^[46, 47].

Wprowadzenie trombektomii mechanicznej do koszyka świadczeń gwarantowanych jest trudnym i skomplikowanym procesem. Aby ośrodek wykonywał takie zabiegi potrzebne jest jego odpowiednie wyposażenie. Oprócz angiografu i sprzętu koniecznego do wykonania takiego zabiegu potrzebna jest pracownia radiologiczna dostępna całą dobę, która umożliwi wykonywanie badań tomograficznych, rezonansu oraz innych badań naczyniowych. Kolejnym kryterium jest odpowiednio wyszkolony personel, dlatego nie każdy ośrodek jest w stanie przeprowadzać takie zabiegi. Problem stanowi fakt, iż ta metoda leczenia jest stosunkowo nowa, nad którą aktualnie prowadzonych jest wiele badań więc wytyczne oraz metody ciągle się zmieniają. Badania trwają zarówno nad sprzętem, jak i nad metodami.



Rycina 3. Udoskonalony trombektom z usuniętą skrzeplina ^[48]

Obecnie nie ma jeszcze na świecie wypracowanych schematów w przypadku postępowania endowaskularnego z pacjentem udarowym. Są one dopiero w fazie badań. Ponadto brakuje postępowania, które zapewniłoby leczenie dla wszystkich pacjentów [49, 50, 51]. Obecnie mimo rozwoju tej metody w Polsce, statystyki leczenia pacjentów udarowych nadal odbiegają od krajów zachodnich [52].

4.2. Zastosowanie sztucznej inteligencji do zabiegów mechanicznej trombektomii

Odpowiedzią na brak schematów leczenia każdego wariantu udaru niedokrwiennego mózgu może być sztuczna inteligencja (AI ang. Artificial Intelligence). Obecnie prowadzone są badania nad wykorzystaniem AI podczas kwalifikacji i przygotowania pacjenta do zabiegu trombektomii mechanicznej. Algorytm uczenia maszynowego na podstawie badań radiologicznych analizuje parametry udaru takie, jak obszar niedokrwienia mózgu, obszar penumbry, obecność krążenia obocznego oraz perfuzję naczyń mózgowych. Ponadto AI potrafi interpretować anatomię naczyń krwionośnych. Porównanie tych wszystkich danych pozwala aplikacji dobrać technikę oraz narzędzia do zabiegu mechanicznej trombektomii spersonalizowane dla każdego pacjenta. Szerokie zastosowanie takiej technologii jest przyszłością medycyny. AI w tym przypadku mogłaby przyczynić się do lepszych wyników tej metody, zmniejszeniem ilości powikłań oraz zwiększeniem ilości pacjentów kwalifikowanych do tej metody [53, 54].

5. Podsumowanie

Udary mózgu są obecnie bardzo poważnym problemem. Dotykają bardzo dużo osób i są powodem zgonów i trwałego inwalidztwa. W leczeniu udarów niedokrwiennych kluczową rolę odgrywa czas. Im więcej go upłynie od rozpoczęcia leczenia tym gorsze ma pacjent rokowania, ponieważ z biegiem czasu niedokrwienie mózgu narasta. Co więcej, dotychczasowe metody leczenia udarów niedokrwiennych mózgu ograniczone są przez wąskie okno terapeutyczne przez co z dostępnych metod leczenia korzysta co dziesiąty pacjent. Pomimo leczenia farmakologicznego wielu pacjentów umiera albo zostaje niepełnosprawnych. Nadzieją dla pacjentów jest innowacyjna metoda – mechaniczna trombektomia. Według aktualnych wytycznych najlepszą skuteczność ma jako komplementarna metoda do leczenia trombolitycznego.

Endowaskularne leczenie zdecydowanie polepsza rokowanie pacjentów. Leczenie wewnątrznaczyniowe można stosować do 16, a nawet 24 godzin w ściśle określonych przypadkach. Ponadto do leczenia zabiegowego kwalifikowani są również pacjenci z nieznanym czasem wystąpienia udaru którzy wcześniej nie byli klasyfikowani do leczenia. Obecnie leczenie interwencyjne udarów niedokrwiennych mózgu występuje w formie programu pilotażowego, który stale jest udoskonalany. Na moment pisania pracy trwają prace nad wykorzystaniem AI do kwalifikowania i przygotowania pacjentów. Badania te są obiecujące i poszerzą dostępność metody dla kolejnych pacjentów, dlatego ta metoda powinna być stale udoskonalana, aby pomoc dla pacjenta udarowego była bardziej dostępna.

Skróty

AI - artificial intelligence

ASPECTS - ang. Alberta Stroke Program Early Computed Tomography Score

MR – rezonans magnetyczny

NIHSS - ang. National Institutes of Health Stroke Scale

rt-PA – Alteplaza – rekombinowany ludzki aktywator plazminogenu

t-PA - tkankowy aktywator plazminogenu

TK – Tomografia komputerowa

WUS – ang. Wake-upstroke – udar, którego objaw wystąpiły po przebudzeniu

Referencje

- [1] Randolph SA. Ischemic Stroke. *Workplace Health Saf.* 2016;64(9):444. doi:10.1177/2165079916665400.
- [2] *Ezdrowie*. Liczba hospitalizacji związanych z udarem mózgu. Opublikowano 31.08.2022. <https://ezdrowie.gov.pl/portal/home/badania-i-dane/zdrowe-dane/zestawienia/hospitalizacje-udar-mozgu-i-vi>. Dostęp 13.01.2023 r.
- [3] Wijeratne T, Gillard Crewther S, Sales C, Karimi L. COVID-19 Pathophysiology Predicts That Ischemic Stroke Occurrence Is an Expectation, Not an Exception-A Systematic Review. *Front Neurol.* 2021; 11:607221. Published 2021 Jan 28. doi:10.3389/fneur.2020.607221.

- [4] Piskorz, J., Wojcik, G., Ilzecka, J., Kozak-Putowska, D. Wczesna rehabilitacja pacjentów po udarze niedokrwiennym mózgu. *Medycyna Ogólna i Nauki o Zdrowiu*. 2014. 20(49)(4), doi:10.5604/20834543.1132034.
- [5] Lasek-Bal A. i in., Wewnątrznaczyniowa terapia niedokrwiennego udaru mózgu — doniesienie wstępne nt. doświadczeń jednego ośrodka. *Chirurgia Polska*. 2016, 18, 1–2, 1–4.
- [6] M. Fudala i in., Leczenie interwencyjne udarów mózgu – aktualne metody postępowania. *Ogólnopolski Przegląd Medyczny*. 10/2017.
- [7] Drozdowska B, Ziora P: Podstawy patomorfologii, Śląski Uniwersytet Medyczny, Katowice 2020, wydanie I.
- [8] Kumar V, Abbas AK, Aster JC, Chang AC, Burstein HJ. Robbins patologia. 2019., 116 – 127, 992 - 993.
- [9] Randolph SA. Ischemic Stroke. *Workplace Health Saf.* 2016;64(9):444. doi:10.1177/2165079916665400.
- [10] Mazur R, Świerkocka – Miastkowska M. Udar mózgu – pierwsze objawy. *Choroby Serca i Naczyń* 2005, tom 2, nr 2, 84–87.
- [11] Walecki J. Diagnostyka obrazowa wczesnego udaru mózgu. *Polski Przegląd Neurologiczny*. 2010, tom 6, nr 1.
- [12] Podlasek A. i in. Skala ASPECTS w udarze niedokrwiennym. *Polski Przegląd Neurologiczny*. 2018, tom 14, nr 4.
- [13] Mailard P, Fletchera E, Harvey D, Carmichaela O, Reeda B, Mungasa D, DeCarli C: White Matter Hyperintensity Penumbra Udar. 2011; 42: 1917 - 1922.
- [14] Podlasek A, i in., Skala ASPECTS w udarze niedokrwiennym. *Polski Przegląd Neurologiczny*. 2018, tom 14, nr 4.
- [15] Popiela TJ, i in., Wyniki terapii trombolitycznej ostrego udaru mózgu realizowanego w Krakowie w ramach projektu badawczego Ministerstwa Nauki i Informatyzacji w latach 2004–2007. *Przegląd Lekarski*, 2010/67/4.
- [16] Sobolewski P., i in., Dożylne leczenie trombolityczne chorych z ostrym udarem niedokrwiennym mózgu - analiza 100 przypadków. Część I. Charakterystyka chorych oraz wyniki leczenia. *Przegląd Lekarski*, 2012.

- [17] Wiszniewska M., i in. Postępowanie w udarze mózgu Skrót Wytycznych Grupy Ekspertów Sekcji Chorób Naczyniowych Polskiego Towarzystwa Neurologicznego z 2012 roku. *Polski Przegląd Neurologiczny*. 2012, tom 8, nr 4.
- [18] Sobolewski P. i in., Skojarzone dożylnie i dotętnicze leczenie trombolityczne chorych. *Postępy Psychiatrii i Neurologii*. T. 20, z. 2 (2011), s. 127-134.
- [19] Podlasek A, i in., Skala ASPECTS w udarze niedokrwiennym. *Polski Przegląd Neurologiczny*. 2018, tom 14, nr 4.
- [20] Wiszniewska M., i in. Postępowanie w udarze mózgu Skrót Wytycznych Grupy Ekspertów Sekcji Chorób Naczyniowych Polskiego Towarzystwa Neurologicznego z 2012 roku. *Polski Przegląd Neurologiczny*. 2012, tom 8, nr 4.
- [21] Sobolewski P. i in., Skojarzone dożylnie i dotętnicze leczenie trombolityczne chorych. *Postępy Psychiatrii i Neurologii*. T. 20, z. 2 (2011), s. 127-134.
- [22] Fudala M. i in., Leczenie interwencyjne udarów mózgu – aktualne metody postępowania. *Ogólnopolski Przegląd Medyczny*, 10/2017.
- [23] Ding D., Endovascular Mechanical Thrombectomy for Acute Ischemic Stroke: A New Standard of Care. *Journal of stroke*. 2015, 17(2) 123-126.
- [24] Kobayashi i in., Trombektomia w udarze niedokrwiennym mózgu - stanowisko Komitetu Nauk Neurologicznych Polskiej Akademii Nauk. *Nauka* 3/2016, s. 161-168.
- [25] Bracardi S. i in., Mechanical thrombectomy after intravenous alteplase versus alteplase alone after stroke (THRACE): a randomized controlled trial. *The Lancet Neurology*. 2016, Vol. 15 i 11.
- [26] Lasek-Bal A. i in., Wewnętrzna naczyńniowa terapia niedokrwiennego udaru mózgu — doniesienie wstępne nt. doświadczeń jednego ośrodka. *Chirurgia Polska*. 2016, 18, 1–2, 1–4.
- [27] Adamczyk-Hudzik M. i in., Trombektomia – nowa nadzieja w leczeniu udaru niedokrwiennego mózgu. *Aktualności Neurologiczne*. 2018, 18(3), s. 138-143.

- [28] Lasek – Bal A., Ad vocem do artykułu: Gil R.J. Ziaja K. Leczenie interwencyjne ostrego udaru mózgu oczami kardiologa i chirurga naczyniowego. *Kardiologia Inwazyjna*. 2016, 11(5): 7-9.
- [29] https://www.researchgate.net/figure/Carotid-angiography-before-and-after-catheter-based-thrombectomy-in-acute-anterior_fig2_257462479 Dostęp 11.03.2023.
- [30] Tomaszewska – Lampart I., Zespół hiperperfuzji mózgowej jako następstwo zabiegów reperfuzyjnych. *Polski Przegląd Neurologiczny*. 2019, tom 15, nr 3, 139 – 150.
- [31] Podlasek A, i in., Skala ASPECTS w udarze niedokrwiennym. *Polski Przegląd Neurologiczny*. 2018, tom 14, nr 4.
- [32] Adamczyk-Hudzik M. i in., Trombektomia – nowa nadzieja w leczeniu udaru niedokrwiennego mózgu. *Aktualności Neurologiczne*. 2018, 18(3), s. 138-143.
- [33] Mistry E. i in., Mechanical Thrombectomy Outcomes with and Without Intravenous Thrombolysis in Stroke Patients. *Stroke*. vol. 48, No. 9, 2017.
- [34] Tomaszewska–Lampart I., Zespół hiperperfuzji mózgowej jako następstwo zabiegów reperfuzyjnych. *Polski Przegląd Neurologiczny*. 2019, tom 15, nr 3, 139 – 150.
- [35] Roaldseni M. i in., Intravenous thrombolytic treatment and endovascular thrombectomy for ischaemic wake-up stroke. *Cochrane Database of Systematic Reviews*. 2021.
- [36] Damiza-Detmer i in., Wake-upstroke – diagnostyka, postępowanie, leczenie. *Aktualności Neurologiczne*. 2020 20(2) s. 66-70.
- [37] Rubin NM. Barret MK., What to do with wake-up stroke. *The Neurohospitalist*. 2015, vol. 5, p 161-172.
- [38] Bücke P. i in. Endovascular Thrombectomy in Wake-Up Stroke and Stroke with Unknown Symptom Onset. *American Journal of Neuroradiology*. 2018, 39 (3) 494-499.
- [39] Adamczyk-Hudzik M. i in., Trombektomia – nowa nadzieja w leczeniu udaru niedokrwiennego mózgu. *Aktualności Neurologiczne*. 2018, 18(3), s. 138-143.

- [40] Rozporządzenie Ministra Zdrowia z dnia 11 października 2018 r. w sprawie programu pilotażowego dotyczącego leczenia ostrej fazy udaru niedokrwiennego za pomocą przezcewnikowej trombektomii mechanicznej naczyń domózgowych lub wewnątrzczaszkowych, Dz.U. 2018 poz. 1985.
- [41] Rozporządzenie Ministra Zdrowia z dnia 19 września 2022 r. zmieniające rozporządzenie w sprawie programu pilotażowego dotyczącego leczenia ostrej fazy udaru niedokrwiennego za pomocą przezcewnikowej trombektomii mechanicznej naczyń domózgowych lub wewnątrzczaszkowych, Dz.U. 2022 poz. 1987.
- [42] Biernacka E., Neurologia powinna być priorytetem dla Ministerstwa Zdrowia. *Menadżer zdrowia*. 2019, 5-6.
- [43] Kobayashi i in., Trombektomia w udarze niedokrwiennym mózgu - stanowisko Komitetu Nauk Neurologicznych Polskiej Akademii Nauk. *Nauka* 3/2016, s. 161-168.
- [44] Podlasek A, i in., Skala ASPECTS w udarze niedokrwiennym. *Polski Przegląd Neurologiczny*. 2018, tom 14, nr 4.
- [45] Musiałek P., Trombektomia mechaniczna w udarze niedokrwiennym mózgu. *Medical Tribune*, 03/2019.
- [46] Lasek-Bal A. i in., Wewnątrznaczyniowa terapia niedokrwiennego udaru mózgu — doniesienie wstępne nt. doświadczeń jednego ośrodka. *Chirurgia Polska*. 2016, 18, 1–2, 1–4.
- [47] Filipaska K. I in., Thrombolysis and Mechanical Thrombectomy as Leading Treatments for Acute Ischemic Stroke. *Pielęgniarstwo Neurologiczne i Neurochirurgiczne*. 2019, 8(4), 177-181
- [48] Revolution in acute ischaemic stroke care: a practical guide to mechanical thrombectomy <https://pn.bmj.com/content/17/4/252> Dostęp: 11.03.2023 r.
- [49] Adamczyk-Hudzik M. i in., Trombektomia – nowa nadzieja w leczeniu udaru niedokrwiennego mózgu. *Aktualności Neurologiczne*. 2018, 18(3), s. 138-143.
- [50] Kobayashi i in., Trombektomia w udarze niedokrwiennym mózgu - stanowisko Komitetu Nauk Neurologicznych Polskiej Akademii Nauk. *Nauka*. 3/2016, 161-168.

- [51] Sobolewski P., Przegląd inwazyjnych wewnątrznaczyniowych metod leczenia chorych w ostrym okresie udaru niedokrwienego mózgu. *Udar Mózgu. Via Medica*, 2011, tom13, nr 1-2, 5-11.
- [52] Wiśniewska M. i in., Jak wygląda system opieki nad pacjentami z udarem w Polsce? *Kurier Medyczny*.
- [53] Al Saiegh, F, Munoz, A, Velagapudi, L, et al. Theofanis, Thana, Suryadevara, Neil, Patel, Priyadarshree, et al. Patient and procedure selection for mechanical thrombectomy: Toward personalized medicine and the role of artificial intelligence. *J Neuroimaging*. 2022; 32: 798– 807. doi:10.1111/jon.13003.
- [54] Nagaratnam K. i in., Innovative use of artificial intelligence and digital communication in acute stroke pathway in response to COVID-19. *Future Healthcare Journal*. 7(2): 169–173, 2020.

NIEFARMAKOLOGICZNE METODY TERAPII OMAMÓW SŁUCHOWYCH I PSEUDOHALUCYNACJI W SCHIZOFRENII

Julia Parkolap¹, Patryk Adamczyk², Rafał Górka²,
Anna Gajak², Joanna Owsiak², Martyna Leśniak²

1. Studenckie Koło Naukowe Psychiatrii Uniwersytetu Medycznego w Łodzi przy Klinice Psychiatrii Dorosłych Szpitala Psychiatrycznego im. Jana Babińskiego, Uniwersytet Medyczny w Łodzi
2. Studenckie Koło Naukowe przy Katedrze i Zakładzie Biofizyki im. prof. Zbigniewa Religi, Wydział Nauk Medycznych w Zabrze, Śląski Uniwersytet Medyczny w Katowicach

Abstrakt: Schizofrenia mimo upływu wielu lat nadal pozostaje jednym z tych zaburzeń psychicznych, którego leczenie jest wyzwaniem zarówno dla klinicystów, jak i psychoterapeutów. Nawet użycie najnowszych generacji leków przeciwpsychotycznych oraz stosowanie różnych form leczenia jednocześnie nie przynosi pożądanych rezultatów. Wykorzystywanie form nefarmakologicznych jest dość rzadkie we współczesnej praktyce lekarskiej, co generuje dodatkowe problemy w eliminacji objawów różnorodnych chorób, w tym schizofrenii. Trening psychiczny pacjenta powinien pomagać w przywracaniu prawidłowych umiejętności poznawczych, a także wspierać pacjenta w powrocie do codziennego funkcjonowania w społeczeństwie. Pomimo użycia najnowszych technologii i schematów diagnostycznych wiele przypadków nadal pozostaje niezdiagnozowanych, wiele błędnie niezakwalifikowanych jako schizofrenia oporna na leczenie. Jedną z pomocy terapeutycznych może okazać się neurofeedback, który umożliwia pacjentowi pracę nad samym sobą i swoimi reakcjami. Metoda ta jest wykorzystywana z powodzeniem przede wszystkim u weteranów wojennych chorujących na zespół stresu pourazowego i osób z zespołem nadpobudliwości psychoruchowej z deficytem uwagi. Jednak aby przesądzić o skuteczności metody neurofeedback w leczeniu pseudoahalucynacji i omamów słuchowych w przebiegu schizofrenii, potrzeba większej ilości badań. Szczególnie takich, które poddawałyby kontroli dużą ilość pacjentów i używałyby narzędzi badawczych łączących ze sobą elektroencefalografię, funkcjonalny rezonans magnetyczny oraz neurofeedback.

Słowa kluczowe: schizofrenia, neurofeedback, omamy słuchowe, oporna na leczenie

Abstract: Schizophrenia, despite many years, still remains one of those mental disorders whose treatment is a problem for both clinicians and psychotherapists. Even the latest generation of antipsychotic drugs and various forms of treatment do not bring the best expected results. The use of non-pharmacological forms is quite rare in modern medical practice, which is an additional problem in the treatment system of various diseases, including schizophrenia. Mental health training should help restore cognitive skills as well as enhance the patient's ability

to function normally in society. Despite modern technology and diagnostic schemes, many cases still remain undiagnosed, many cases are not classified as treatment-resistant schizophrenia. One of the therapeutic tools may be neurofeedback, which enables the patient to work on himself and his reactions. This method is considered primarily in war veterans suffering from the stress of post-traumatic syndrome and people with attention deficit hyperactivity disorder. However, in order to determine the effectiveness of neurofeedback in the treatment of pseudo-hallucinations and auditory verbal hallucinations in the course of schizophrenia, more studies are needed to be done. Especially those that take into account the larger number of patients and use research tools to combine electroencephalography, the effect of magnetic resonance imaging and neurofeedback.

Keywords: schizophrenia, neurofeedback, auditory verbal hallucinations, treatment-resistant

1. Wstęp

Schizofrenia to zaburzenie psychiczne spowodowane zmianami czynnościowymi i strukturalnymi w obrębie miąższu mózgu. Osoby dotknięte tą chorobą wykazują objawy ze spektrum objawów pozytywnych (wytwórczych) oraz negatywnych, które jednak prezentują różne nasilenie w zależności od typu schizofrenii i jej zaawansowania. Głównymi zaburzeniami prezentowanymi przez pacjentów w tej chorobie są zakłócenia myślenia i postrzegania, a także niedostosowany afekt, które zazwyczaj wynikają z objawów negatywnych. Zaburzenia te znacząco wpływają na pogorszenie jakości życia pacjenta i powinny być natychmiast leczone. W poczet objawów wytwórczych zaliczyć należy przede wszystkim omamy i pseudohalucynacje (omamy rzekome) słuchowe. Te dwa względnie podobne objawy różnią się swoją lokalizacją, czy też odbieraniem ich przez pacjenta. Omamy słuchowe rzekome rzutują “z wnętrza” pacjenta i są nieprawidłowymi doznaniem zmysłowymi, podczas gdy omamy słuchowe będą lokalizowane przez pacjenta w przestrzeni zewnętrznej i poza jego ciałem (będą przypominały zwykłe doznania zmysłowe). Niezależnie od rodzaju omamów zalicza się do nich zjawiska takie jak: dialogi omamowe (rozmowa dwóch osób tuż przy pacjencie), imperatywy (nakazywanie czegoś pacjentowi), echo myśli (powtarzanie myśli pacjenta tak, jakby była to rzeczywista wypowiedź), ugłosnienie myśli i omamy słuchowe komentujące. Żadna z powszechnie stosowanych terapii nie skupia się na usunięciu najbardziej dręczących pacjenta objawów jakimi są “głosy w głowie”. Ich powstawanie ciągle pozostaje niejasne, lecz proponowane przez badaczy teorie nie wykluczają się nawzajem.

2. Etiologia omamów słuchowych

Wśród teorii dotyczących powstawania tego typu zaburzeń najbardziej wpływową teorią jest model mówiący o nieprawidłowej percepcji generowanej w obszarze słuchowym mózgu. Szczególną rolę zdaje się odgrywać kora słuchowa, która w metodach obrazowania funkcjonalnego wykazywała nadmierną aktywność podczas doświadczania omamów słuchowych. Należy to interpretować jako zwiększoną spontaniczną aktywność neuronalną spowodowaną zwiększeniem pobudliwości neuronów. Potwierdzają to badania, których celem było wywołanie omamów słuchowych i obserwacja aktywności mózgu podczas ich występowania ^[1,2,3]. Jednakże trwające dłuższy czas halucynacje generowały obraz zmniejszonej aktywacji neuronów w korze słuchowej. Prawdopodobne wytłumaczenie tego paradoksu wynika z początkowo zwiększonej aktywności kory słuchowej, która wyczerpuje zapasy energii, gdy omamy trwają dłużej. Powoduje to hipoaktywność tego obszaru ^[4,5]. Co więcej, metody obrazowania wskazywały również na zwiększoną aktywność regionów związanych z generowaniem mowy (obszar Broki, Wernickiego, kora wyspowa, zakręt kątowy) ^[6]. Nadaktywny ośrodek Broki dezorganizuje funkcjonalność otaczających go struktur. Powodem tego typu reakcji jest prawdopodobnie zwiększona aktywność układu dopaminergicznego w mózgu, którego aktywacja wiąże się z układem glutaminergicznym. Jego nadaktywność może być spowodowana przez zmniejszoną aktywność receptorów N-metylo-D-asparaginowych (ang. N-methyl-D-aspartate receptor, NMDAR). Warto zaznaczyć, że glutaminian i glutamina mają neurodegeneracyjny wpływ na mózg, co wyjaśniałoby ubytki w istocie szarej i białej u osób dotkniętych schizofrenią ^[7,8]. Te zmiany organiczne mózgu obejmują najczęściej powiększenie komór bocznych i komory III mózgu, zmniejszenie objętości całego mózgu, w szczególności w obrębie płatów czołowych i skroniowych. W psychiatrii funkcjonuje również model mowy wewnętrznej (ang. inner speech model). Szczególną rolę w generowaniu omamów słuchowych w tym modelu przypisuje się nadmiernej aktywności zakrętu skroniowego górnego podczas halucynacji, co jest jednak poprzedzone chwilową dezaktywacją tego obszaru ^[9]. Za objawy negatywne natomiast odpowiedzialna jest hiporeaktywność układu serotoninowego w układzie mezolimbicznym. Literatura nie jest zgodna co do konkretnej teorii, która miałaby być odpowiedzialna za powstawanie omamów słuchowych, co może być spowodowane zmiennością osobniczą w zakresie funkcjonowania mózgu i aktywacji jego konkretnych obszarów. Niezależnie od wspomnianych teorii wielu pacjentów nie odpowiada na leczenie, bądź odpowiada na nie w stopniu niezadowalającym. Oznacza to, że ich choroba powinna być klasyfikowana jako "schizofrenia oporna na leczenie" (ang.

treatment-resistant schizophrenia, TRS), jednak takie sformułowanie figuruje rzadko w opisie przypadków czy w badaniach, które biorą pod uwagę skuteczność leków przeciwpsychotycznych. Funkcjonujące w medycynie określenie oporności w schizofrenii przede wszystkim oznacza brak odpowiedzi na optymalne leczenie. Według przeglądu systematycznego literatury, przygotowanego przez grupę Odpowiedzi na Leczenie i Oporność w Psychozie (ang. Treatment Response and Resistance in Psychosis, TRRIP), z opornością mamy do czynienia tylko wtedy, gdy wcześniej została prawidłowo rozpoznana choroba i zostało włączone odpowiednie leczenie (dwa typy leków antypsychotycznych przez więcej lub równe 6 tygodni, każdorazowo dawka dobową równą lub większą niż 600 mg chlorpromazyny), które jednak nie przyniosło oczekiwanych skutków (skuteczność mierzona skalą ang. Positive and Negative Syndrome Scale - PANSS albo the Clinical Global Impression - CGI) [10,11,12]. Zatem w ostatecznym rozrachunku źródła sugerują, że musi zaistnieć więcej niż jeden czynnik, aby wywołać chorobę. Jednak współcześnie nauka skłania się ku teorii dopaminergicznej, która uzupełnia się wraz z glutaminergiczną, jakoby te miały odgrywać największą rolę w przebiegu choroby [10,13,14].

3. Typy schizofrenii według ICD-10

Schizofrenia paranoidalna jest najczęstszą formą schizofrenii, która charakteryzuje się przede wszystkim objawami wytwórczymi (omamy i pseudohalucynacje). Rzadki rodzaj schizofrenii hebefrenicznej daje objawy dezorganizacji, czyli przede wszystkim formalne zaburzenia myślenia oraz dezorganizacja zachowania. Można też zaobserwować często pojawiające się urojenia i omamy. Z kolei schizofrenia katatoniczna charakteryzuje się występowaniem tzw. zespołu objawów zwanych zespołem katatonicznym, który nie jest typowy dla innych rodzajów psychoz. Typowe dla tego rodzaju schizofrenii są skrajne zaburzenia psychomotoryczne, które mogą występować jako objawy hipo- albo hiperkinetyczne. Inny rodzaj to schizofrenia nieodróżnicowana, w której nie występują żadne jednoznaczne objawy, które pozwalałyby ją zakwalifikować do innych kategorii. Przewlekłą postacią schizofrenii jest schizofrenia rezydualna, której charakterystyczną cechą jest pogorszenie się relacji społecznych i współwystępujące objawy psychotyczne. W jej przebiegu dominują jednak objawy negatywne. Z kolei schizofrenia podobna do poprzedniej, lecz bez tak widocznych objawów psychotycznych to schizofrenia prosta [13]. Widoczne są w niej głównie objawy negatywne, ale również znaczące postępujące problemy w komunikacji społecznej i funkcjonowaniu w społeczeństwie.

3.1. Leczenie farmakologiczne schizofrenii i ich efektywność

Mimo wspomnianej oporności nadal najpowszechniejszą formą leczenia schizofrenii pozostaje farmakoterapia. W terapii stosuje się wiele leków, zazwyczaj ze względu na zmniejszoną skuteczność poprzednich preparatów, do leczenia włączane są substancje silniejsza, bądź inaczej działające; jednocześnie zaleca się stosowanie monoterapii. Są to zazwyczaj substancje o działaniu nie tylko przeciwpsychotycznym, ale również przeciwdepresyjnym i nasennym. W leczeniu używa się głównie neuroleptyków, kiedyś zwanymi trankwilizatorami dużymi. W pierwszej kolejności stosowane są substancje, które antagonizują receptory dopaminergiczne - D_2 . Są to neuroleptyki klasyczne, w które wpisują się przede wszystkim chlorpromazyna, zyklopentylsól, haloperidol. Leki drugiego rzutu to leki o niepewnej klasyfikacji, które są antagonistami wielu receptorów, jednak większy wpływ wywierają na receptory D_2 niż na serotoninowe $5-HT_{2A}$. Przykładami takich leków są sulpiryd i amisulpiryd. Medycyna dysponuje również najnowszą generacją leków przeciwpsychotycznych, zwanych atypowymi. Ich działanie opiera się głównie na antagonizmie receptorów serotoninowych $5-HT_{2A}$, lecz w niewielkim stopniu antagonizują również receptory D_2 . Przynajmniej w teorii oznacza to, że mogą być stosowane zarówno w obecności objawów pozytywnych jak i negatywnych. Przykładami leków są: kłozapina, olanzapina, kwetiapina, risperidon. W leczeniu schizofrenii szczególną rolę odgrywają również benzodiazepiny, które są wykorzystywane przede wszystkim w celach nasennych. Oddziałują one na podjednostki α_1 oraz β_2 receptorów $GABA_A$, powodując obniżenie ich pobudliwości. Warto zauważyć, że nie wszystkie przypadki schizofrenii poddają się leczeniu farmakologicznemu. Symptomy występujące już na początku leczenia, których obecność może być czynnikiem ryzyka wystąpienia schizofrenii i innych psychoz, to objawy pozapiramidowe. Są to również silne zaburzenia myślenia i postrzegania. Formą leczenia, jaką oferuje się osobom z rozpoznaną TRS to leczenie kłozapiną. Jest to substancja historycznie najstarsza w szeregu atypowych leków antypsychotycznych. Działa ona w większej mierze na receptory D_4 , a nie na D_2 jak większość pozostałych leków z tej grupy, a także silnie hamuje receptory $5-HT_{2A}$ oraz muskarynowe, adrenergiczne α_1 i histaminowe H_1 . Według szeroko zakrojonego przeglądu systematycznego badań kłozapina najlepiej spośród innych leków wpływa na polepszenie się stanu pacjentów, u których poprzednie terapie zawiodły [6]. Warto jednak pamiętać o skutkach ubocznych i działaniach niepożądanych, jakie niesie za sobą nieumiejętne (zbyt szybkie, za wolne) wprowadzanie kłozapiny

do leczenia, które może być spowodowane złą diagnozą czy brakiem doświadczenia. Najniebezpieczniejszym działaniem niepożądanym jest agranulocytoza, która w 5-10% przypadków kończy się śmiercią. Z tego powodu pacjenci leczeni kłozapiną powinni mieć regularnie wykonywane ogólne badanie krwi. Lek ten zmniejsza również próg drgawkowy i powoduje wzrost masy ciała. Zaczęto zatem poszukiwać innych metod, nefarmakologicznych, które miałyby potencjał w polepszaniu standardu życia pacjentów chorych na schizofrenię jako terapia wspomagająca leczenie farmakologiczne.

3.2. Niefarmakologiczne leczenie schizofrenii

Formami wspomagającymi w leczeniu farmakologicznym uznane jest psychoterapia poznawczo-behawioralna (ang. cognitive behavioral therapy, CBT) czy teatroterapia. Jednak ich stosowanie łagodzi głównie objawy negatywne choroby^[15]. Warto wspomnieć, że większość, bo około 70%, pacjentów cierpiących na schizofrenię uznaje głosy w głowie za największy, pierwotny problem swojej choroby, który uniemożliwia im normalne funkcjonowanie. Innowacją w procesie terapeutycznym zdaje się być neurofeedback (NFB). Przebieg terapii jest monitorowany przez metody obrazowania aktywności mózgu, takie jak elektroencefalogram (EEG), czy funkcjonalny rezonans magnetyczny (fMRI). Zatem ostatecznie metoda przybiera nazwę EEG/fMRI-NFB. EEG polega na obrazowaniu potencjałów czynnościowych mózgu, generowanych przez mózg w czasie rzeczywistym. Z kolei funkcjonalny rezonans magnetyczny, czyli czynnościowe badanie mózgu pokazuje fragmenty mózgu, które w danym momencie wykorzystują najwięcej glukozy do funkcjonowania. Ślad widoczny na obrazie określa się mianem zależnego od poziomu krwi tlenem (ang. Blood Oxygenation Level Dependent, BOLD). Połączenie metod obrazowania z NFB ma pomagać w kontrolowaniu wzorców fal mózgowych przez pacjenta. Metoda NFB opiera się głównie na dwóch założeniach. Po pierwsze, zakłada, że konsekwencje decyzji są w stanie wzmocnić dane zachowanie. Drugim założeniem jest twierdzenie o neuroplastyczności mózgu, które mówi o tym, że reakcje są dostosowane do sytuacji i mogą ulegać zmianom w zależności od innych czynników środowiskowych. Z pomocą tych dwóch założeń został stworzony koncept swego rodzaju "uczenia mózgu" na nowo, tego co jest przez nas pożądane. Eric Kandel otrzymał w 2000 roku Nagrodę Nobla za wykazanie, że mechanizmy synaptycznego warunkowania klasycznego i instrumentalnego są uniwersalne również u ludzi. Istnieje sensytyzacja i przyzwyczajenie, które są również naukowo zrozumiane, ale ogólnie

nieskuteczne ani długotrwałe i nie obejmują tego samego mechanizmu plastyczności, co warunkowanie instrumentalne i klasyczne. W rzeczywistości metoda ta zazwyczaj przyjmuje formę "gry sterowanej falami mózgowymi", która nagradza pacjenta (uruchamia się przyjemny dźwięk, obraz się aktywuje, samolot leci w górę) kiedy jego mózg produkuje fale mózgowo o pożądanej częstotliwości i normalnym wyglądzie. Zastosowanie tej formy leczenia miałyby pomóc w nauce pacjentów z omamami słuchowymi, jak radzić sobie z nimi, poprzez odpowiednią reakcję i przekierowanie myśli. NFB jest powszechnie stosowany na takich polach jak nauka tańca czy aktorstwo, jednak w medycynie budzi nadal wiele kontrowersji ze względu na jej niejasne działanie. Warto zaznaczyć, że metoda neurofeedback nie niesie za sobą żadnych udokumentowanych skutków ubocznych.

3.2.1. rTMS

Pośród tych metod należy również wymienić powtarzalną przeczaskową stymulację magnetyczną (ang. repetitive transcranial magnetic stimulation, rTMS), która zdaje się łagodzić objawy negatywne równie skutecznie jak fMRI-NFB, jednak jest to metoda bardziej inwazyjna i pozbawiona obrazu pokazującego funkcjonalność poszczególnych obszarów mózgu. Jest używana głównie u pacjentów, u których farmakologiczna terapia nie przyniosła oczekiwanych rezultatów. Z historycznego punktu widzenia jej agresywną poprzedniczką zdaje się być "terapia elektrowstrząsami", jednak współcześnie metoda ta jest o wiele bardziej kontrolowanym i humanitarnym procesem. Elektrody przypięte do głowy pacjenta generują impulsy elektromagnetyczne, których zadaniem jest pobudzenie niektórych obszarów mózgu. Metaanaliza przeprowadzona w 2018 roku ^[16] podkreśla wpływ rTMS na poprawę stanu pacjentów, jednak kolejna analiza tego typu przeprowadzona w 2021 roku zwraca uwagę na nieznaczny wpływ tej metody terapii na polepszenie stanu zdrowia. Rozwiązując problemy metodologiczne pierwszej metaanalizy, dochodzi do wniosku, iż wyniki obu analiz są zbieżne i jednoznaczne - rTMS nie ma znaczącego wpływu na zmniejszenie nasilenia omamów słuchowych w przebiegu schizofrenii ^[17]. Warto zauważyć, że w tego typu badaniach tzw. bias (czyli nastawienie pacjenta na wynik spowodowane sugestią z zewnątrz) może okazać się pozytywnym czynnikiem, wzmacniającym rezultaty treningu NFB ^[18].

3.2.2. EEG-NBF

Prawdopodobnie ta metoda jest jedną z najbardziej obiecujących metod leczenia nefarmakologicznego omamów słuchowych u pacjentów ze schizofrenią. Należy jednak podjąć zdwojone wysiłki, aby stworzyć oprogramowania, które umożliwiłyby pacjentowi samoleczenie. Podczas przebiegu schizofrenii odnotowuje się głównie odchylenia od normy w zakresie fal alfa, które pokazują mniejszą aktywność^[19]. Badania wskazują również na zmniejszoną aktywność fal beta oraz zwiększenie mocy fal theta i delta^[19, 20]. Według badania klinicznego z 2012 roku zastosowanie ilościowego EEG z NFB (ang. quantitative EEG, qEEG) skutkowało znaczącą statystycznie poprawą w zakresie objawów negatywnych i pozytywnych w schizofrenii^[21]. Wszyscy badani pozostali w leczeniu obejmującym NFB przez kolejne dwa lata. Podczas tego okresu u większości z pacjentów odnotowano brak konieczności stosowania leków, natomiast pozostałe 24 osoby nadal stosowały leczenie farmakologiczne. Większość pacjentów poddawanych farmakoterapii, przyjmowała nie więcej niż jeden typ specyfiku, zmieniając tym samym dynamikę leczenia: z polipragmazji do monoterapii. Według badania z roku 2021, NFB używany qEEG, użyty jako dodatkowa forma leczenia znacząco zmniejszył nasilenie objawów negatywnych i pozytywnych^[22]. Ciekawą obserwacją było podobieństwo fal, jakie generowały mózgi osób ze zdiagnozowaną schizofrenią do tych, którzy mieli rozpoznanie choroby Alzheimera (ang. Alzheimer's disease, AD). Jednak dalsze badania nie sugerują możliwości leczenia schizofrenii lekami przeciw demencji^[23]. Warto jednak wspomnieć, że osoby chorujące na schizofrenię obarczone są większym ryzykiem zapadnięcia na AD^[8, 24].

3.2.3. MRI-NFB oraz RT-fMRI-NFB

Działanie tych metod ma polegać na zmniejszaniu hiperaktywnych obszarów odpowiedzialnych za słuch i mowę podczas doświadczania omamów słuchowych, których pobudzenie zostało przyjęte za dogmat w wyżej wspomnianym modelu mowy wewnętrznej. Metoda fMRI-NFB, wykorzystująca rezonans magnetyczny, posiada swoją olbrzymią wadę jaką jest opóźnienie sygnału równe, według niektórych statystyk, nawet 6 sekund^[25]. Wynikało to z gęstości ośrodka, przez jaki musiały przejść fale, aby wygenerować obraz. W ostatnich latach powstały jednak systemy, które rejestrują obraz w danej chwili - real time (RT). Zdaje się to być innowacja technologiczna, która daje nowe światło i nową nadzieję na tego typu leczenie. Według metaanalizy

przeprowadzonej w 2021 roku ostateczne wyniki wskazywały na pozytywny wpływ metody na zachowanie badanych i poprawę ich funkcji poznawczych [26]. Jakkolwiek, najnowsza metaanaliza z 2022 roku, zapewnia o konieczności wykonania większej ilości badań na polu tej metody, które zawierałyby próby podwójnie ślepe. Jednak jej wyniki wskazują na sporą poprawę stanu pacjentów w zakresie kontroli emocji, symptomów depresji oraz niepokoju. Wskazywała ona również na umiarkowany wpływ leczenia na ustąpienie objawów “głósów w głowie” [27]. Przegląd z 2020 roku sugeruje, że RT-fMRI nie jest w stanie polepszyć w stopniu zdecydowanym stanu pacjentów, ale ma potencjał uczenia ich jak regulować nadreaktywny układ limbiczny. Swoją postawę popiera badaniem przeprowadzonym w 2018 roku na grupie dwunastu osób [28].

3.3. Dyskusja

W roku 2014 grupa badaczy przedsięwzięła stworzenie nowego systemu, który łączyłby RT-fMRI oraz EEG wraz z neurofeedbackiem. Miało to na celu ulepszenie ogólnych rezultatów i wyników pacjentów, co miało być spowodowane lepszym i bardziej kompleksowym obrazowaniem czynności mózgu. Niestety, było to badanie obejmujące tylko 6 osób w dodatku zdrowych. Wyniki wskazują jednak na umiejętność systemu do wychwytywania zmian w częstotliwości oraz kształcie fal mózgowych i aktywności mózgu w metodzie obrazowania magnetycznego [29]. Metoda ta zdaje się być bardziej obiecująca na polu indywidualizacji i szybkości osiągania pożądanych efektów. Badanie porównawcze przeprowadzone w 2017 roku sugeruje na podstawie otrzymanych wyników, że ta połączona metoda (w tym wypadku było to jednak EEG-fMRI-NFB) może powodować większe zaangażowanie pacjenta w proces terapeutyczny [30]. Z kolei badanie przeprowadzone w roku 2016 obejmowało trzech pacjentów, którzy zostali zdiagnozowani jako ci z TRS i nadal doświadczali omamów słuchowych. Sesje z NFB przeprowadzone na przestrzeni trzech dni wykazały poprawę u pacjentów. Obrazy z fMRI odznaczały się znaczną heterogennością [31]. Może to sugerować, że mimo możliwości zakwalifikowania schizofrenii jako jednostki chorobowej na podstawie prezentowanych przez pacjentów objawów, jej etiologia pozostaje kwestią ściśle indywidualną. Wymienione metody nie są jedynymi metodami, które włącza się do leczenia w myśl neurofeedback. W poczet technik zaliczyć można również funkcjonalną spektroskopię bliskiej podczerwieni (ang. functional near-infrared spectroscopy, fNIRS) oraz hemoencefalografię (HEG), jednak badania z ich użyciem są niepopularne. Pierwsza z wymienionych metod wykorzystuje

właściwość hemoglobiny, która pochłania silnie promieniowanie podczerwone, umożliwiając obrazowanie aktywności neuronów wraz z przepływem krwi. Z kolei HEG to metoda wykorzystująca NFB wraz z promieniowaniem podczerwonym, biorąca pod uwagę metabolizm neuronów. Obrazowanie fNIRS ma jednak jedną wadę w porównaniu do RT-fMRI. Mianowicie jego rozdzielczość przestrzenna jest mniejsza i ogranicza się do kory zewnętrznej [32]. HEG zdaje się jednak polepszać umiejętności poznawcze zarówno u zdrowych jak i chorych jednostek [33]. Warto zauważyć, że większość przeprowadzonych badań jest zgodna co do skuteczności metody NFB przeprowadzonych niezależnie jaką metodą [21,26,30,33,34]. Właściwością treningu z udziałem neurofeedback jest możliwość potencjalnego użycia go przez pacjenta w zaciszu swojego mieszkania i tym samym praca nad swoimi odruchami bez wychodzenia z domu. Jest to metoda, której zastosowanie można wykorzystywać nie tylko jako narzędzie terapeutyczne, ale również trening polepszający umiejętności poznawcze, ale także jako metoda eksperymentalna. Przegląd badań i wytycznych dotyczących terapii z użyciem NFB z roku 2017 wspomina o wielu artefaktach, które mogą pojawić się na etapie zbierania danych przez aparaty obrazujące czynność fal mózgowych. Podkreśla ono również, że około 1/3 pacjentów nie będzie odpowiadać na metodę NFB ze względu na różne czynniki niemodyfikowalne [35]. Sesje terapeutyczne, ich przebieg, czas trwania i częstotliwość powinny być dostosowane do indywidualnych potrzeb pacjenta oraz do wyników jakie osiąga. Ogólnie rzecz biorąc, można wnioskować, że przerwanie sesji treningowych lub/i leczenia przed momentem wypracowania technik umożliwiających “uciszanie głosów w głowie”, co jest zjawiskiem dość powszechnym wśród osób chorych na schizofrenię (około 60% rezygnuje z leczenia, które w ciągu paru lat nie przyniosło oczekiwanych skutków), będzie wiązało się z całkowitą utratą potencjalnych benefitów płynących z leczenia. Jednakże nie zdefiniowano jednoznacznie struktury i designu leczenia wspieranego NFB. W literaturze są jednak prace, które zaprojektowały zarówno dostosowaną terapię neurofeedback, jak i schemat badania jej skuteczności [35,36,37]. Tak samo winno być traktowane ogólne leczenie pacjentów z rozpoznaniem schizofrenii. Jest to oczywisty zwrot medycyny współczesnej w stronę medycyny spersonalizowanej, która wydaje się być najbardziej potencjalnym kierunkiem rozwoju dla obecnej nauki.

4. Podsumowanie

Chorego należy kwalifikować do poszczególnych typów terapii na podstawie prezentacji objawów klinicznych i usposobienia pacjenta. Klasyczne metody leczenia takie jak farmakoterapia są skuteczne jednak nie u wszystkich pacjentów, a u znacznej części generują wiele skutków ubocznych i działań niepożądanych, które wiążą się ze znacznym pogorszeniem jakości życia chorych. Nawet w dobie nowych generacji leków nie jest to terapia wystarczająca. Niezmiennie od paru dekad zbyt mały nacisk kładziony jest w literaturze i praktyce klinicznej na schizofrenię oporną na leczenie i terapie, które nie bazują na lekach, mimo braku skutków ubocznych i potencjalnych korzyści jakie niosą za sobą innowacyjne metody. Pochylić należy się nad psychoterapią oraz nowoczesnymi metodami neurofeedbacku, który z powodzeniem jest stosowany jako narzędzie do treningu profesjonalistów teatralnych, ale też u żołnierzy i weteranów ze stwierdzonym zespołem stresu pourazowego (ang. post-traumatic stress disorder, PTSD) oraz dzieci z zespołem nadpobudliwości psychoruchowej z deficytem uwagi (ang. attention deficit hyperactivity disorder, ADHD). Podczas badań, pacjentom udawało się polepszyć swoje umiejętności przede wszystkim w zakresie skupiania uwagi oraz pamięci krótkotrwałej ^[38]. Z kolei u pacjentów ze stresem pourazowym zwiększała się umiejętność kontroli napadów lęku u pacjentów ^[39]. Duże znaczenie neurofeedbackowi przypisuje się również w terapii napadów padaczki; według metaanaliz większość treningów połączonych z NFB zmniejsza ilość ataków padaczkowych u ponad połowy pacjentów ^[40]. Aby potwierdzić skuteczność metody neurofeedback w eliminacji omamów słuchowych potrzebne są badania, które obejmowałyby o wiele większą grupę chorych niż te zawarte w literaturze. Warto również rozważyć włączenie do badania nie tylko monoterapii EEG lub fMRI lecz jej połączenie tzn. RT-EEG-fMRI-NFB. Niemniej, poszukiwania winny skupiać się również na lokalizacji rzeczywistego powodu pojawiania się omamów słuchowych, które mogą wynikać nie tylko z uszkodzeń organicznych mózgu. Nie można zapominać, że wszystkie cytowane badania były przeprowadzane na chorych, u których schizofrenia była już w pełni rozwiniętą chorobą. Należy zatem rozważyć sytuację, w której badania przeprowadzano by na pacjentach, którzy są w okresie prodromalnym swojej choroby. Ich celem byłoby zwiększenie samokontroli i samodyscypliny pacjentów i przygotowanie ich na ewentualne rozwinięcie się choroby, ale także przeciwdziałanie remisji czy rozwojowi. Neurofeedback zdaje się być

narzędziem, które może odmienić stan życia osób doświadczających omamów słuchowych, szczególnie w chorobie psychicznej jaką jest schizofrenia.

Referencje

- [1] Dierks T, Linden DE, Jandl M, Formisano E, Goebel R, Lanfermann H, Singer W. Activation of Heschl's gyrus during auditory hallucinations. *Neuron*. 1999 Mar;22(3):615-21. doi: 10.1016/s0896-6273(00)80715-1. PMID: 10197540.
- [2] Shergill SS, Brammer MJ, Williams SC, Murray RM, McGuire PK. Mapping auditory hallucinations in schizophrenia using functional magnetic resonance imaging. *Arch Gen Psychiatry*. 2000 Nov;57(11):1033-8. doi: 10.1001/archpsyc.57.11.1033. PMID: 11074868.
- [3] van de Ven VG, Formisano E, Röder CH, Prvulovic D, Bittner RA, Dietz MG, Hubl D, Dierks T, Federspiel A, Esposito F, Di Salle F, Jansma B, Goebel R, Linden DE. The spatiotemporal pattern of auditory cortical responses during verbal hallucinations. *Neuroimage*. 2005 Sep;27(3):644-55. doi: 10.1016/j.neuroimage.2005.04.041. PMID: 15978843.
- [4] Bohlken MM, Hugdahl K, Sommer IE. Auditory verbal hallucinations: neuroimaging and treatment. *Psychol Med*. 2017 Jan;47(2):199-208. doi: 10.1017/S003329171600115X. Epub 2016 Jul 7. PMID: 27383425.
- [5] Kompus K, Westerhausen R, Hugdahl K. The "paradoxical" engagement of the primary auditory cortex in patients with auditory verbal hallucinations: a meta-analysis of functional neuroimaging studies. *Neuropsychologia*. 2011 Oct;49(12):3361-9. doi: 10.1016/j.neuropsychologia.2011.08.010. Epub 2011 Aug 22. PMID: 21872614.
- [6] Correll CU, Howes OD. Treatment-Resistant Schizophrenia: Definition, Predictors, and Therapy Options. *J Clin Psychiatry*. 2021 Sep 7;82(5):MY20096AH1C. doi: 10.4088/JCP.MY20096AH1C. PMID: 34496461.
- [7] Haijma SV, Van Haren N, Cahn W, Koolschijn PC, Hulshoff Pol HE, Kahn RS. Brain volumes in schizophrenia: a meta-analysis in over 18 000 subjects. *Schizophr Bull*. 2013 Sep;39(5):1129-38.

- doi: 10.1093/schbul/sbs118. Epub 2012 Oct 5. PMID: 23042112; PMCID: PMC3756785.
- [8] Kochunov P, Zavaliangos-Petropulu A, Jahanshad N, Thompson PM, Ryan MC, Chiappelli J, Chen S, Du X, Hatch K, Adhikari B, Sampath H, Hare S, Kvarta M, Goldwaser E, Yang F, Olvera RL, Fox PT, Curran JE, Blangero J, Glahn DC, Tan Y, Hong LE. A White Matter Connection of Schizophrenia and Alzheimer's Disease. *Schizophr Bull.* 2021 Jan 23;47(1):197-206. doi: 10.1093/schbul/sbaa078. PMID: 32681179; PMCID: PMC7825012.
- [9] Diederer KM, Neggers SF, Daalman K, Blom JD, Goekoop R, Kahn RS, Sommer IE. Deactivation of the parahippocampal gyrus preceding auditory hallucinations in schizophrenia. *Am J Psychiatry.* 2010 Apr;167(4):427-35. doi: 10.1176/appi.ajp.2009.09040456. Epub 2010 Feb 1. PMID: 20123912.
- [10] Stepnicki P, Kondej M, Kaczor AA. Current Concepts and Treatments of Schizophrenia. *Molecules.* 2018 Aug 20;23(8):2087. doi: 10.3390/molecules23082087. PMID: 30127324; PMCID: PMC6222385.
- [11] Howes OD, McCutcheon R, Agid O, de Bartolomeis A, van Beveren NJ, Birnbaum ML, Bloomfield MA, Bressan RA, Buchanan RW, Carpenter WT, Castle DJ, Citrome L, Daskalakis ZJ, Davidson M, Drake RJ, Dursun S, Ebdrup BH, Elkins H, Falkai P, Fleischacker WW, Gadelha A, Gaughran F, Glenthøj BY, Graff-Guerrero A, Hallak JE, Honer WG, Kennedy J, Kinon BJ, Lawrie SM, Lee J, Leweke FM, MacCabe JH, McNabb CB, Meltzer H, Möller HJ, Nakajima S, Pantelis C, Reis Marques T, Remington G, Rossell SL, Russell BR, Siu CO, Suzuki T, Sommer IE, Taylor D, Thomas N, Üçok A, Umbricht D, Walters JT, Kane J, Correll CU. Treatment-Resistant Schizophrenia: Treatment Response and Resistance in Psychosis (TRRIP) Working Group Consensus Guidelines on Diagnosis and Terminology. *Am J Psychiatry.* 2017 Mar 1;174(3):216-229. doi: 10.1176/appi.ajp.2016.16050503. Epub 2016 Dec 6. PMID: 27919182; PMCID: PMC6231547.
- [12] Laruelle M. Schizophrenia: From dopaminergic to glutamatergic interventions. *Curr. Opin. Pharmacol.* 2014;14:97-102. doi: 10.1016/j.coph.2014.01.001.

- [13] Gałęcki P, Szulc A. *Psychiatria*. 2020 Jan 1.
- [14] Berdenis van Berlekom A, Mufflihah CH, Snijders GJLJ, MacGillavry HD, Middeldorp J, Hol EM, Kahn RS, de Witte LD. Synapse Pathology in Schizophrenia: A Meta-analysis of Postsynaptic Elements in Postmortem Brain Studies. *Schizophr Bull*. 2020. 26;46(2):374-386. doi: 10.1093/schbul/sbz060. PMID: 31192350; PMCID: PMC7442385.
- [15] Hany M, Rehman B, Azhar Y, et al. Schizophrenia. [Updated 2022 Aug 15]. In: StatPearls [Internet]. Treasure Island (FL): StatPearls Publishing; 2022 Jan.
- [16] Kennedy, N., Lee, W., & Frangou, S. (2018). Efficacy of non-invasive brain stimulation on the symptom dimensions of schizophrenia: A meta-analysis of randomized controlled trials. *European Psychiatry*, 49, 69-77. doi:10.1016/j.eurpsy.2017.12.025.
- [17] Guttesen LL, Albert N, Nordentoft M, Hjorthøj C. Repetitive transcranial magnetic stimulation and transcranial direct current stimulation for auditory hallucinations in schizophrenia: Systematic review and meta-analysis. *J Psychiatr Res*. 2021 Nov;143:163-175. doi: 10.1016/j.jpsychires.2021.09.001. Epub 2021 Sep 3. PMID: 34500345.
- [18] Bagati D, Nizamie SH, Prakash R. Effect of Augmentatory Repetitive Transcranial Magnetic Stimulation on Auditory Hallucinations in Schizophrenia: Randomized Controlled Study. *Australian & New Zealand Journal of Psychiatry*. 2009;43(4):386-392. doi:10.1080/00048670802653315.
- [19] Fenton GW, Fenwick PB, Dollimore J, Dunn TL, Hirsch SR. EEG spectral analysis in schizophrenia. *Br J Psychiatry*. 1980 May;136:445-55. doi: 10.1192/bjp.136.5.445. PMID: 7388249.
- [20] Newson JJ, Thiagarajan TC. EEG Frequency Bands in Psychiatric Disorders: A Review of Resting State Studies. *Front Hum Neurosci*. 2019 Jan 9;12:521. doi: 10.3389/fnhum.2018.00521. PMID: 30687041; PMCID: PMC6333694.
- [21] Surmeli T, Ertem A, Eralp E, Kos IH. Schizophrenia and the efficacy of qEEG-guided neurofeedback treatment: a clinical case series. *Clin EEG Neurosci*. 2012 Apr;43(2):133-44. doi:

- 10.1177/1550059411429531. Epub 2012 Mar 27. PMID: 22715481.
- [22] Markiewicz R, Markiewicz-Gospodarek A, Dobrowolska B, Łoza B. Improving Clinical, Cognitive, and Psychosocial Dysfunctions in Patients with Schizophrenia: A Neurofeedback Randomized Control Trial. *Neural Plast.* 2021 Aug 12;2021:4488664. doi: 10.1155/2021/4488664. PMID: 34434228; PMCID: PMC8380506.
- [23] Kishi T, Ikuta T, Oya K, Matsunaga S, Matsuda Y, Iwata N. Anti-Dementia Drugs for Psychopathology and Cognitive Impairment in Schizophrenia: A Systematic Review and Meta-Analysis. *Int J Neuropsychopharmacol.* 2018 Aug 1;21(8):748-757. doi: 10.1093/ijnp/pyy045. PMID: 29762677; PMCID: PMC6070030.
- [24] Chiaramonti R, Muscas GC, Paganini M, Müller TJ, Fallgatter AJ, Versari A, Strik WK. Correlations of topographical EEG features with clinical severity in mild and moderate dementia of Alzheimer type. *Neuropsychobiology.* 1997;36(3):153-8. doi: 10.1159/000119375. PMID: 9313246.
- [25] Weiskopf, N. (2012). Real-time fMRI and its application to neurofeedback. *Neuroimage*, 62(2), 682-692.
- [26] Dudek E, Dodell-Feder D. The efficacy of real-time functional magnetic resonance imaging neurofeedback for psychiatric illness: A meta-analysis of brain and behavioral outcomes. *Neurosci Biobehav Rev.* 2021 Feb;121:291-306. doi: 10.1016/j.neubiorev.2020.12.020. Epub 2020 Dec 25. PMID: 33370575; PMCID: PMC7856210.
- [27] Pindi P, Houenou J, Piguet C, Favre P. Real-time fMRI neurofeedback as a new treatment for psychiatric disorders: A meta-analysis. *Prog Neuropsychopharmacol Biol Psychiatry.* 2022 Dec 20;119:110605. doi: 10.1016/j.pnpbp.2022.110605. Epub 2022 Jul 16. PMID: 35843369.
- [28] Orlov ND, Giampietro V, O'Daly O, Lam SL, Barker GJ, Rubia K, McGuire P, Shergill SS, Allen P. Real-time fMRI neurofeedback to down-regulate superior temporal gyrus activity in patients with schizophrenia and auditory hallucinations: a proof-of-concept study.

- Transl Psychiatry. 2018 Feb 12;8(1):46. doi: 10.1038/s41398-017-0067-5. PMID: 29430009; PMCID: PMC5865171.
- [29] Zotev V, Phillips R, Yuan H, Misaki M, Bodurka J. Self-regulation of human brain activity using simultaneous real-time fMRI and EEG neurofeedback. *Neuroimage*. 2014 Jan 15;85 Pt 3:985-95. doi: 10.1016/j.neuroimage.2013.04.126. Epub 2013 May 11. PMID: 23668969.
- [30] Perronnet L, Lécuyer A, Mano M, Bannier E, Lotte F, Clerc M, Babilot C. Unimodal Versus Bimodal EEG-fMRI Neurofeedback of a Motor Imagery Task. *Front Hum Neurosci*. 2017 Apr 20;11:193. doi: 10.3389/fnhum.2017.00193. PMID: 28473762; PMCID: PMC5397479.
- [31] Dyck MS, Mathiak KA, Bergert S, Sarkheil P, Koush Y, Alawi EM, Zvyagintsev M, Gaebler AJ, Shergill SS, Mathiak K. Targeting Treatment-Resistant Auditory Verbal Hallucinations in Schizophrenia with fMRI-Based Neurofeedback - Exploring Different Cases of Schizophrenia. *Front Psychiatry*. 2016 Mar 15;7:37. doi: 10.3389/fpsyt.2016.00037. PMID: 27014102; PMCID: PMC4791600.
- [32] Gandara V, Pineda JA, Shu IW, Singh F. A Systematic Review of the Potential Use of Neurofeedback in Patients With Schizophrenia. *Schizophr Bull Open*. 2020 Jan;1(1):sgaa005. doi: 10.1093/schizbullopen/sgaa005. Epub 2020 Mar 2. PMID: 32803157; PMCID: PMC7418870.
- [33] Gomes JS, Ducos DV, Gadelha A, Ortiz BB, Van Deusen AM, Akiba HT, Guimaraes LSP, Cordeiro Q, Trevizol AP, Lacerda A, Dias AM. Hemoencephalography self-regulation training and its impact on cognition: A study with schizophrenia and healthy participants. *Schizophr Res*. 2018 May;195:591-593. doi: 10.1016/j.schres.2017.08.044. Epub 2017 Sep 5. PMID: 28882685.
- [34] Okano K, Bauer CCC, Ghosh SS, Lee YJ, Melero H, de Los Angeles C, Nestor PG, Del Re EC, Northoff G, Whitfield-Gabrieli S, Niznikiewicz MA. Real-time fMRI feedback impacts brain activation, results in auditory hallucinations reduction: Part 1: Superior temporal gyrus -Preliminary evidence. *Psychiatry Res*. 2020 Feb 10;286:112862. doi: 10.1016/j.psychres.2020.112862. Epub ahead of print. PMID: 32113035; PMCID: PMC7808413.

- [35] Enriquez-Geppert S, Huster RJ, Herrmann CS. EEG-Neurofeedback as a Tool to Modulate Cognition and Behavior: A Review Tutorial. *Front Hum Neurosci.* 2017 Feb 22;11:51. doi: 10.3389/fnhum.2017.00051. PMID: 28275344; PMCID: PMC5319996.
- [36] Fovet T, Orlov N, Dyck M, Allen P, Mathiak K, Jardri R. Translating Neurocognitive Models of Auditory-Verbal Hallucinations into Therapy: Using Real-time fMRI-Neurofeedback to Treat Voices. *Front Psychiatry.* 2016 Jun 27;7:103. doi: 10.3389/fpsyt.2016.00103. PMID: 27445865; PMCID: PMC4921472.
- [37] Nan W, Wan F, Chang L, Pun SH, Vai MI, Rosa A. An Exploratory Study of Intensive Neurofeedback Training for Schizophrenia. *Behav Neurol.* 2017;2017:6914216. doi: 10.1155/2017/6914216. Epub 2017 Jun 21. PMID: 28701821; PMCID: PMC5497641.
- [38] Pinkowicka M. Wpływ treningu EEG-Biofeedback na wybrane funkcje poznawcze u dzieci z ADHD. *Psychiatria* 2015 12;4.
- [39] Chiba T, Kanazawa T, Koizumi A, Ide K, Taschereau-Dumouchel V, Boku S, Hishimoto A, Shirakawa M, Sora I, Lau H, Yoneda H, Kawato M. Current Status of Neurofeedback for Post-traumatic Stress Disorder: A Systematic Review and the Possibility of Decoded Neurofeedback. *Front Hum Neurosci.* 2019 Jul 17;13:233. doi: 10.3389/fnhum.2019.00233. PMID: 31379538; PMCID: PMC6650780.
- [40] Nigro SE. The Efficacy of Neurofeedback for Pediatric Epilepsy. *Appl Psychophysiol Biofeedback.* 2019 Dec;44(4):285-290. doi: 10.1007/s10484-019-09446-y. PMID: 31407122.

ZASTOSOWANIE SZTUCZNEJ INTELIGENCJI W CHOROBIE ALZHEIMERA

Michał Bielówka, Michał Janik, Adam Mitrega,
Małgorzata Planer, Łukasz Czogalik, Dominika Kaczyńska

Studenckie Koło Naukowe im. Zbigniewa Religi przy Katedrze i Zakładzie Biofizyki,
Wydział Nauk Medycznych w Zabrze, Śląski Uniwersytet Medyczny w Katowicach

Abstrakt: Choroba Alzheimera to niezwykle poważna choroba neurodegeneracyjna będąca najczęstszą przyczyną otępienia. Ponadto jest rosnącym i globalnym problemem o ogromnych konsekwencjach zarówno dla jednostek, jak i całego społeczeństwa. Najnowsze dane wskazują, że do 2050 r. częstość występowania otępienia potroi się na całym świecie co będzie wiązało się nie tylko z bardzo dużym problemem dla systemu ochrony zdrowia, ale również z ogromnym wyzwaniem finansowym. Choroba Alzheimera jest nieuleczalna, ale istnieją metody leczenia, których celem jest spowolnienie rozwoju choroby i zminimalizowanie objawów. Z tego powodu istotne jest przyjrzenie się sztucznej inteligencji, która będąc jedną z najbardziej rozwijających się dziedzin technicznych znalazła zastosowanie również w medycynie i ma potencjał, żeby zrewolucjonizować funkcjonowanie ochrony zdrowia. Modele oparte na algorytmach sztucznej inteligencji mogą pomóc specjalistom szczególnie w predykcji i wczesnej diagnozie choroby Alzheimera. Tego typu modele wykorzystują techniki uczenia maszynowego, na których oparta jest większość badań poruszonych w tym rozdziale. Celem poniższej pracy jest przegląd literatury i przedstawienie aktualnej wiedzy dotyczącej tego zagadnienia.

Słowa kluczowe: Choroba Alzheimera, sztuczna inteligencja, AI, uczenie maszynowe

Abstract: Alzheimer's disease is an extremely serious neurodegenerative disease and the most common cause of dementia. In addition, it is a growing and global problem with huge consequences for both individuals and society. The latest data indicate that by 2050 the incidence of dementia will triple worldwide, which will be associated not only with a very serious issue for the healthcare system, but also with a huge financial challenge. There is no cure for Alzheimer's disease, but there are methods of treatment that aim to slow the progression of the disease and minimize symptoms. For this reason, it is important to look at artificial intelligence, which is one of the most developing technology fields that has also found application in medicine and has the potential to revolutionize the functioning of healthcare.. Models based on artificial intelligence algorithms can help specialists especially in the prediction and early diagnosis of Alzheimer's disease. These types of models use machine learning techniques on which most of the research in this chapter is based on. The aim of this work is to review the research and present the current knowledge on this issue.

Keywords: Alzheimer's disease, artificial intelligence, AI, machine learning

1. Wprowadzenie

Choroba Alzheimer'a (ang. *Alzheimer's disease* – AD) definiowana jako postępująca choroba neurodegeneracyjna o nieznanym przyczynie i patogenezie^[1] jest najczęstszą przyczyną demencji i jednym z głównych źródeł zachorowalności i śmiertelności w starzejącej się populacji^[2]. Najważniejszym i często najwcześniejszym objawem klinicznym AD są selektywne zaburzenia pamięci. Obecnie są dostępne terapie, których celem jest łagodzenie niektórych objawów i opóźnienie postępu choroby przy jej wykryciu we wczesnym stadium, ale nie ma lekarstwa co skutkuje tym, że choroba nieuchronnie postępuje u wszystkich pacjentów^[3]. Zdiagnozowani pacjenci przeżywają średnio 10 lat po diagnozie^[4].

Choroba Alzheimer'a jest bardzo poważnym i ogólnoswiatowym problemem^[5-8] przez co w 2017 roku została uznana przez Światową Organizację Zdrowia (*World Health Organization* – WHO) za globalny priorytet zdrowia publicznego^[9]. Szacuje się, że na całym świecie cierpiących na otępienie jest około 55 milionów ludzi^[10]. Przewiduje się, że do roku 2050, ta liczba wzrośnie trzykrotnie w miarę starzenia się populacji, a roczne koszty demencji w samych Stanach Zjednoczonych wyniosą ponad 600 mld dolarów^[11].

Ocena neuropatologiczna AD opiera się nie tylko na ocenie zmian neuropatologicznych, ale również na ich korelacji z danymi klinicznymi, neuroobrazowymi, neuropsychologicznymi i innymi danymi laboratoryjnymi.^[12] AD charakteryzuje się trzema głównymi zmianami neuropatologicznymi: występowaniem złożeń pozakomórkowych peptydów beta amyloidu i zwyrodnieniem neurofibrilarnym, którego widocznym przykładem są spletki neurofibrylarne (ang. *neurofibrillary tangles* - NFTs) powstałe w wyniku nadmiernej fosforylacji białka tau. Trzecią główną zmianą neuropatologiczną jest występowanie płytek neurytycznych (ang. *neuritic plaques*), które są związane z uszkodzeniem neuronów i charakteryzują się amyloidem utworzonym z amyloidu beta z dystroficznymi neurytami, które często wykazują immunoreaktywność fosfo-tau^[13-15]. Zmiany neuropatologiczne w AD są oceniane na podstawie trzech parametrów: wskaźnika rozkładu blaszek amyloidu beta^[16], stadium rozkładu spletków neurofibrilarnych^[17] oraz wskaźnika gęstości płytek neurytycznych^[18]. Na podstawie powyższych parametrów można podzielić poziom zmiany neuropatologicznej AD na niski, średni i wysoki^[19,20].

Obecnie lekarze stosują kilka metod i narzędzi, żeby ustalić, czy osoba mająca problemy z pamięcią choruje na chorobę Alzheimer'a. Oprócz wywiadu, testów pamięci, standardowych badań laboratoryjnych i analizy markerów

pochodzących z płynu mózgowo-rdzeniowego (ang. *cerebrospinal fluid* – CSF) korzystają również ze skanów mózgu, takich jak tomografia komputerowa (ang. *computed tomography* - CT), obrazowanie metodą rezonansu magnetycznego (ang. *magnetic resonance imaging* - MRI) lub pozytronowa tomografia emisyjna (ang. *positron emission tomography* - PET) ^[21, 22].

Przyczyna choroby Alzheimera jest nadal nieznana, stan jest nieodwracalny, a efektywne leczenie tej choroby nie zostało jeszcze opracowane ^[23]. Natomiast Agencja ds. Żywności i Leków (ang. *Food and Drug Administration* – FDA) zatwierdziła leki, których celem jest spowolnienie utraty pamięci i wystąpienia problemów z rozumowaniem oraz codziennym funkcjonowaniem. Istnieją dwa rodzaje leków zatwierdzonych do leczenia choroby Alzheimera – inhibitory cholinesterazy oraz preparaty zawierające chlorowoderek memantyny. Pierwsza grupa ma na celu tymczasowe złagodzenie niektórych objawów, a druga może spowolnić postęp choroby. Leki nie działają na wszystkich i z czasem mogą stracić skuteczność. Zwykle są najbardziej skuteczne u osób, których choroba Alzheimera została wykryta we wczesnym stadium ^[24].

Z tego powodu wczesna predykcja i diagnoza AD są bardzo istotne i mają duże znaczenie w praktyce klinicznej. Pomóc z tym problemem może sztuczna inteligencja (ang. *artificial intelligence* – AI) ^[25, 26]. AI umożliwia maszynom uczenie się na podstawie doświadczeń, dostosowywanie się do nowych informacji i wykonywanie zadań podobnych do ludzkich ^[27]. AI to aktualnie jedna z najszybciej rozwijających się dziedzin technicznych, która znalazła zastosowanie również w medycynie, m.in. w radiologii i neuro-radiologii, a szczególnie w neuroobrazowaniu (ang. *neuroimaging*). Dowodem na to może być ilość badań występujących w bazie danych *PubMed*. 18,000 artykułów zostało opublikowanych pasujących do wyszukiwania dotyczącego AI i obrazowania/radiologii, a 5000 artykułów dotyczących AI i neuroobrazowania/neuroradiologii ^[28].

W medycynie najczęściej używanymi technikami opartymi na AI są metody uczenia maszynowego (ang. *machine learning* – ML). ML analizuje wzorce i korelacje; uczy się na ich podstawie i optymalizuje się w miarę upływu czasu. Eksploracja danych jest wykorzystywana jako źródło informacji dla uczenia maszynowego ^[29]. Rodzaje ML są podzielone na kategorie, takie jak uczenie nadzorowane i uczenie nienadzorowane ^[31].

Podejście nadzorowanego uczenia się (ang. *supervised learning* – SL) w ML wykorzystuje ‘oznaczone’ zestawy danych, które trenują algorytmy w celu precyzyjnego klasyfikowania danych lub predykcji wyników. Przez „oznaczone” rozumiemy, że dane są już oznaczone właściwą odpowiedzią.

W przypadku uczenia bez nadzoru (ang. *unsupervised learning*) algorytmy ML są używane do badania i grupowania ‘nieoznakowanych’ zestawów danych. Takie algorytmy mogą wykrywać nieznanne wzorce w danych bez nadzoru człowieka [30-32]. Równie często stosowaną techniką ML jest uczenie głębokie (ang. *deep learning* – DL). Za pomocą algorytmów DL komputery uczą się cech, które optymalnie reprezentują dane dla danego problemu [33]. DL i ML naśladują sieci neuronowe w mózgu, dając początek sztucznym sieciom neuronowym (ang. *artificial neural network* – ANN). Sieć neuronowa DL różni się od konwencjonalnej sieci tym, że ma wiele warstw. Pierwsza warstwa to warstwa wejściowa, ostatnia to warstwa wyjściowa, a wszystkie pomiędzy zostały nazwane warstwami ukrytymi. Warstwy służą do przetwarzania przechodzących przez nie surowych danych. Jedną z głównych zalet DL jest charakterystyczne uczenie warstwowe i następnie automatyczne wyodrębnienie istotnych cech potrzebnych do wykonania danego zadania, takich jak klasyfikacja obrazów (np. CT, MRI, PET) i identyfikacja biomarkerów [34]. Obecnie najczęściej stosowane modele służące do predykcji i diagnozy AD są oparte na technikach ML, a w szczególności na regresji logistycznej (ang. *logistic regression*), losowym lesie decyzyjnym (ang. *random forest*), maszynach wektorów nośnych (ang. *support vector machines* - SVM) i konwolucyjnych sieciach neuronowych (ang. *convolutional neural network* – CNN) [35].

Celem tego rozdziału jest przegląd literatury dotyczącej zastosowania AI w predykcji wystąpienia choroby Alzheimera oraz w jej diagnostyce, a także przedstawienie wyzwań przed jakimi stoi zastosowanie sztucznej inteligencji w chorobie Alzheimera.

2. Sztuczna inteligencja w predykcji wystąpienia choroby Alzheimera

Obecnie nie ma lekarstwa na AD ani skutecznego lekarstwa, które mogłoby całkowicie zahamować postęp choroby. Natomiast istnieją metody leczenia, które mogą spowolnić rozwój AD i zminimalizować objawy. Z tego powodu modele uczenia maszynowego, które potrafią przewidywać czas do całkowitego rozwinięcia się choroby Alzheimera u pacjenta, mogą okazać się kluczowymi narzędziami pomagającymi zrozumieć ryzyko wystąpienia AD i pomóc w zdiagnozowaniu choroby w jej wczesnym stadium w celu jak najszybszego wdrożenia leczenia. W 2020 roku, Annette Spooner et al. przeprowadzili badanie, którego celem było porównanie wydajności dziesięciu algorytmów opartych na AI, a dokładniej ML. Opracowane modele w badaniu, których celem była predykcja wystąpienia AD były oparte na podstawie

danych wyjściowych z dwóch różnych badań: *Sydney Memory and Aging Study* (MAS) i *Alzheimer's Disease Neuroimaging Initiative* (ADNI). MAS to badanie kohortowe obejmujące 1037 uczestników w wieku 70–90 lat, którego celem jest określenie wpływu starzenia się na funkcje poznawcze [36]. ADNI to badanie mające na celu identyfikację biomarkerów do wczesnego wykrywania i śledzenia choroby Alzheimera. Do oceny wydajności modeli użyto *concordance index* (C-Index), który można zdefiniować jako proporcję zgodnych par podzieloną przez całkowitą liczbę możliwych do oceny par. Jest wyrażany w ułamku i im wynik jest bardziej zbliżony do cyfry 1, tym model jest bardziej wydajny. Największą wydajność uzyskał model oparty na jednej z odmian regresji liniowej – *Elastic Net*, który korzystał z danych z MAS i uzyskał wartość C-Index wynoszącą 0,82, a model działający na danych z ADNI był oparty na regresji Coxa (ang. *Cox regression*) i uzyskał wynik wynoszący 0,93 [37].

W innym badaniu Yiming Ding et al. połączyli neuroobrazowanie z uczeniem maszynowym i stworzyli model predykcyjny, którego celem była predykcja u których pacjentów z nieznacznymi problemami z pamięcią rozwinię się AD, a u których nie. W badaniu użyto obrazów wykonanych metodą pozytonowej tomografii emisyjnej fluorodeoksyglukozy (ang. *fluorine 18 fluorodeoxyglucose - FDG positron emission tomography - PET*). Yiming Ding et al. wykonali model oparty na *InceptionV3*, czyli konwolucyjnej sieci neuronowej (CNN) składającej się z 48 warstw. Do nauki algorytmu użyli 2109 badań obrazowych wykonanych w latach 2005-2017 z ADNI oraz 40 niezależnych badań obrazowych wykonanych w latach 2006-2016. Na ich podstawie algorytm nauczył się, które cechy mogą wskazywać na rozwinięcie się AD, a które nie. Następnie przeprowadzili test, podczas którego model dostał obrazy mózgu 188 osób z ADNI, których jeszcze nie znał i poprawnie wykazał predykcję AD u 92 procent pacjentów. W drugiej części testu model otrzymał obrazy mózgu 40 osób, u których podejrzewano zaburzenia pamięci i dokładność predykcji wystąpienia AD wyniosła 98 procent. Predykcja choroby Alzheimera przez model oparty na AI została poprawnie wykazana 75 miesięcy wcześniej niż diagnoza otrzymana w tradycyjny sposób [38].

Inne badanie przeprowadzone przez Antonio Martinez-Torteya et al. miało na celu identyfikację biomarkera, który może pomóc w predykcji rozwinięcia się choroby Alzheimera z łagodnego upośledzenia funkcji poznawczych (ang. *mild cognitive impairment – MCI*). W przeszłości zaproponowano kilka biomarkerów do osiągnięcia tego samego celu, w których ważną rolę odegrały cechy wyodrębnione z obrazowania metodą rezonansu magnetycznego. Jednak istotnym problemem było to, że badania koncentrowały się

wyłącznie na cechach morfologicznych. Natomiast to badanie miało na celu opracowanie algorytmu opartego na regresji logistycznej, który był uczony na podstawie wyselekcjonowanych cech związanych z teksturą i sygnałem obrazu. W tym badaniu wykorzystano informacje z PET oraz obrazy MR 62 osób z ADNI, wyodrębniając 4150 cech z każdego MRI. Model następnie wybrał biomarker, który obejmował sześć cech: jedną związaną z genotypowaniem, trzy związane z rozkładem sygnału obrazu MP-RAGE (ang. *Magnetization Prepared - Rapid Gradient Echo*) i dwie związane z teksturą obrazu MP-RAGE. W predykcji rozwinęcia się AD z MCI model osiągnął średnią dokładność i pole powierzchni pod krzywą ROC (ang. *area under the receiver operating characteristic curve - AUC-ROC*) wynoszącą odpowiednio 0,96 i 0,97 ^[39].

W badaniu przeprowadzonym przez Luigi Chiricosta et al. porównano różnego rodzaju modele predykcyjne oparte na ML, których celem była predykcja AD. Technikami ML wykorzystanymi w tym badaniu były: regresja logistyczna, liniowa analiza dyskryminacyjna (ang. *linear discriminant analysis - LDA*), algorytm drzew decyzyjnych, gaussowski naiwny Bayes (ang. *Gaussian naive Bayes*), algorytm k-najbliższych sąsiadów (ang. *k-nearest neighbor - KNN*), algorytm lasów losowych, sieć neuronowa i SVM. W badaniu zostały wykorzystane dane transkryptomiczne uzyskane z krwi pacjentów chorujących na AD oraz pacjentów bez demencji za pomocą mikromacierzy. Zbiór danych wykorzystano do nauki modeli. Następnie przeprowadzono test, w którym modele miały za zadanie oszacować prawdopodobieństwo wystąpienia AD na podstawie danych, które nie były wykorzystane do nauki. Najbardziej wydajnym i dokładnym modelem predykcyjnym okazał się być model oparty na SVM, który osiągnął wynik AUC-ROC wynoszący 0,9 i dokładność na poziomie 0,89. Wysoką wydajność uzyskały również modele oparte na sieci neuronowej oraz regresji logistycznej. Co więcej, analiza *Gene Ontology* (GO) cech wybranych do trenowania modeli wykazała, że najbardziej interesującym procesem biologicznym z punktu widzenia predykcji AD jest nagromadzenie β -amyloidu co powoduje upośledzenie łańcucha transportu elektronów i w efekcie stres oksydacyjny. Z tego powodu autorzy wysunęli tezę, że to właśnie stres oksydacyjny wydaje się kluczową cechą charakteryzującą model do przewidywania wczesnego początku AD z dużą dokładnością ^[40]. Natomiast w celu jej potwierdzenia należy przeprowadzić więcej badań.

3. Sztuczna inteligencja w diagnostyce choroby Alzheimera

Jednym z wyzwania, przed którymi stoją lekarze, jest możliwość dokładnego i szybkiego diagnozowania choroby Alzheimera. Zmiany zaczynają zachodzić w mózgu nawet 20 lat przed pojawieniem się objawów demencji, a na tym etapie wiele komórek mózgowych już obumiera. Z tego powodu ważnym z punktu widzenia klinicznego jest wykrycie AD we wczesnym stadium. Elena Ruiz et al. zaproponowali nowy i automatyczny system diagnostyki wspomaganey komputerowo (ang. *computer-aided diagnosis (CAD) system*) służący do wczesnego wykrywania AD w oparciu o techniki uczenia maszynowego. W badaniu użyto obrazów MR z ADNI. Za pomocą technik ML: SVM, XGBoost, algorytmu losowego lasu i drzewa decyzyjnego wykonano proces ekstrakcji cech, którego celem było wykrycie różnic w interesujących obszarach mózgu (*Regions of Interests - ROIs*). Następnie opracowano algorytm zachłanny (ang. *greedy algorithm*), którego zadaniem była predykcja nasilenia skutków AD w tych regionach. Algorytm uwzględniał postępujący charakter AD, który wpływa na strukturę mózgu z różnym stopniem nasilenia, m. in. utrata istoty szarej w AD występuje najpierw o obszarach mózgu związanych z pamięcią jak np. hipokamp. Później wykonano eksperyment, w którym algorytm zachłanny na podstawie obrazów MR przyporządkowywał pacjentów do 3 różnych typów: chorych na AD, chorych na MCI oraz pacjentów zdrowych (*normal controls - NC*). W klasyfikacji AD vs MCI algorytm uzyskał bardzo obiecujące wyniki dotyczące dokładności, czułości, swoistości i AUC-ROC wynoszące odpowiednio: 0,65 0,5, 0,7 i 0,65. W AD vs NC algorytm uzyskał wartości: dokładność - 0,8, czułość - 0,7, swoistość - 0,9 i AUC-ROC - 0,9, a w klasyfikacji MCI vs NC algorytm również osiągnął dobre wyniki wynoszące odpowiednio: dokładność - 0,6, czułość - 0,6, swoistość - 0,7 i AUC-ROC 0,7^[41].

W badaniu przeprowadzonym przez Shaffer JL et al. wykorzystano obrazy mózgu od 97 pacjentów z MCI wykonane metodą MRI i FDG-PET. W badaniu użyto również markerów pochodzących z płynu mózgowo-rdzeniowego tych samych pacjentów. Następnie zaprojektowano 8 modeli opartych na regresji logistycznej, których zadaniem było wykrycie AD w jego wczesnym stadium. Modele różniły się kombinacjami danych wejściowych, na które składały się obrazy MR, FDG-PET i markery CSF z towarzyszącymi zmiennymi (wiek, wykształcenie, genotyp apolipoproteiny E i skala oceny choroby Alzheimera (*Alzheimer's Disease Assesment Scale - ADAS*)). Model, który okazał się najbardziej wydajny opierał się na wszystkich danych, czyli na

podstawie obrazów MRI, FDG-PET, markerów CSF oraz wszystkich towarzyszących zmiennych i uzyskał wynik AUC-ROC wynoszący 0,9 [42].

Daoqiang Zhang et al. przeprowadzili bardzo podobne badanie, w którym również zaproponowali połączenie trzech biomarkerów, tj. obrazowania MRI, FDG-PET i markerów pozyskanych po analizie płynu mózgowo-rdzeniowego, w celu rozróżnienia pacjentów chorujących na AD (lub MCI) od grupy kontrolnej - zdrowych pacjentów, przy użyciu metody ML, a dokładniej SVM. Do opracowania i walidacji multimodalnej metody klasyfikacji zaproponowanej przez autorów wykorzystano dane pochodzące od 51 pacjentów z rozpoznaniem AD, 99 pacjentów z MCI (w tym 43 pacjentów, u których rozwinęła się choroba Alzheimera w ciągu 18 miesięcy i 56 pacjentów, u których nie rozwinęła się choroba w ciągu 18 miesięcy) oraz od 52 zdrowych pacjentów. Dla każdego obrazu MR i FDG-PET wyodrębniono 93 cech z 93 obszarów zainteresowania (ROI), które były automatycznie oznaczane przez algorytm o nazwie *atlas warping algorithm*, natomiast w przypadku biomarkerów CSF ich oryginalne wartości zostały bezpośrednio wykorzystane jako dane wejściowe. Następnie do oceny dokładności klasyfikacji wykorzystano liniową maszynę wektorów nośnych (ang. *linear SVM*) przy użyciu 10-krotnej walidacji krzyżowej. W efekcie model diagnozował chorobę Alzheimera u chorych z dokładnością na poziomie 93,2%, czułością wynoszącą 93%, a swoistością 93,3%. Wyniki wydają się być bardzo obiecujące i wskazują na to, że badania przeprowadzane z użyciem modeli opartych na AI, które wykorzystują do nauki wszystkie trzy biomarkery wykazują najlepsze rezultaty [43].

4. Trudności wynikające ze stosowania sztucznej inteligencji w chorobie Alzheimera

Dr. William B. Schwartz opublikował artykuł w 1950 r., w którym stwierdził, że w przyszłości sztuczna inteligencja będzie mogła w niektórych przypadkach zastąpić lekarza [44]. Pomimo obiecujących przykładów rozwiązań AI w chorobie Alzheimera przewidywania dr. Schwartza nie zostały jeszcze w pełni zrealizowane. Przede wszystkim jest to spowodowane zbyt małym finansowaniem różnego rodzaju badań i projektów, których celem jest tworzenie modeli opartych na sztucznej inteligencji [45].

Warto również wspomnieć o aspekcie prawnym związanym ze stosowaniem sztucznej inteligencji w chorobie Alzheimera. Obecnie nie ma żadnych regulacji odnoszących się do tego, kto będzie odpowiedzialny za niepoprawną

diagnozę lub inne błędy związane ze stosowaniem AI w tej dziedzinie. Technologia AI jest bardzo złożona, więc ustalenie, gdzie wystąpił błąd i kto jest za niego odpowiedzialny może być bardzo trudne lub nawet niemożliwe do ustalenia ^[65].

Zastosowanie sztucznej inteligencji w praktyce klinicznej dotyczącej choroby Alzheimera ma ogromny potencjał, ale stwarza również problemy etyczne ^[66]. Główny problem dotyczy tego, że większość algorytmów uczenia maszynowego do swojej nauki wykorzystuje zestawy danych, które mogą powodować dyskryminację niektórych osób. W raporcie opublikowanym przez WHO w 2021 r. zatytułowanym *Ethics and governance of artificial intelligence for health* autorzy podają przykładową sytuację, podczas której system oparty na AI jest uczony na zestawach danych uzyskanych od ludzi mieszkających w rozwiniętych krajach, jak np. Stany Zjednoczone Ameryki. System przygotowany w ten sposób może nie sprawdzić się w diagnozowaniu i predykcji choroby Alzheimera u osób o innych cechach biologicznych mieszkających w krajach mniej rozwiniętych ^[67].

5. Podsumowanie

Choroba Alzheimera nadal jest jednym z największych problemów w medycynie, który dotyka miliony pacjentów na świecie. Brak lekarstwa sprawia, że niezdolność efektywnej predykcji choroby i wczesnej diagnozy prowadzi do śmierci pacjenta z powodu powikłań. Znaczący postęp w technologii AI może pomóc w rozwiązaniu tego problemu. Tworzenie modeli opartych na AI, których celem jest predykcja wystąpienia choroby Alzheimera i jej diagnoza we wczesnym stadium może znacząco poprawić rokowania pacjentów poprzez szybkie wprowadzenie leczenia, którego celem jest spowolnienie rozwoju choroby i zmniejszenie nasilenia objawów.

Należy jednak przypomnieć, że nadal istnieje duża różnica pomiędzy możliwościami zaawansowanych algorytmów i modeli opartych na AI, a ich rzeczywistym wykorzystaniu w praktyce klinicznej. Do głównym ograniczeń należą nie tylko kwestie dotyczące prawa i etyki, ale również zbyt mała ilość środków finansowych, które mogłyby znacząco poprawić wydajność, dokładność, czułość i swoistość opracowywanych modeli opartych na AI.

Referencje

- [1] Høgh P. *Ugeskr Laeger*. 2017;179(12):V09160686.
- [2] Soria Lopez JA, González HM, Léger GC. Alzheimer's disease. *Handb Clin Neurol*. 2019;167:231-255. doi:10.1016/B978-0-12-804766-8.00013-3.
- [3] Ballard C, Gauthier S, Corbett A, Brayne C, Aarsland D, Jones E. Alzheimer's disease. *Lancet*. 2011;377(9770):1019-1031. doi:10.1016/S0140-6736(10)61349-9.
- [4] Quinn TP, Jacobs S, Senadeera M, Le V, Coghlan S. The three ghosts of medical AI: Can the black-box present deliver?. *Artif Intell Med*. 2022;124:102158. doi:10.1016/j.artmed.2021.102158.
- [5] Rocca WA, Petersen RC, Knopman DS, et al. Trends in the incidence and prevalence of Alzheimer's disease, dementia, and cognitive impairment in the United States. *Alzheimers Dement*. 2011;7(1):80-93. doi:10.1016/j.jalz.2010.11.002.
- [6] Hebert LE, Weuve J, Scherr PA, Evans DA. Alzheimer disease in the United States (2010-2050) estimated using the 2010 census. *Neurology*. 2013;80(19):1778-1783. doi:10.1212/WNL.0b013e31828726f5.
- [7] Ganguli M, Hendrie HC. Screening for cognitive impairment and depression in ethnically diverse older populations. *Alzheimer Dis Assoc Disord*. 2005;19(4):275-278. doi:10.1097/01.wad.0000190807.90254.24.
- [8] Prince M, Bryce R, Albanese E, Wimo A, Ribeiro W, Ferri CP. The global prevalence of dementia: a systematic review and meta-analysis. *Alzheimers Dement*. 2013;9(1):63-75.e2. doi:10.1016/j.jalz.2012.11.007.
- [9] Global action plan on the public health response to dementia 2017–2025. www.who.int. Published December 8, 2017.
- [10] WHO. Dementia. World Health Organization. Published September 20, 2022.
- [11] Lane CA, Hardy J, Schott JM. Alzheimer's disease. *Eur J Neurol*. 2018;25(1):59-70. doi:10.1111/ene.13439.

- [12] Hyman BT, Phelps CH, Beach TG, et al. National Institute on Aging-Alzheimer's Association guidelines for the neuropathologic assessment of Alzheimer's disease. *Alzheimers Dement.* 2012;8(1):1-13. doi:10.1016/j.jalz.2011.10.007.
- [13] Montine TJ, Phelps CH, Beach TG, et al. National Institute on Aging-Alzheimer's Association guidelines for the neuropathologic assessment of Alzheimer's disease: a practical approach. *Acta Neuropathol.* 2012;123(1):1-11. doi:10.1007/s00401-011-0910-3.
- [14] Masliah E, Mallory M, Deerinck T, et al. Re-evaluation of the structural organization of neuritic plaques in Alzheimer's disease. *J Neuropathol Exp Neurol.* 1993;52(6):619-632. doi:10.1097/00005072-199311000-00009.
- [15] DeKosky ST, Scheff SW. Synapse loss in frontal cortex biopsies in Alzheimer's disease: correlation with cognitive severity. *Ann Neurol.* 1990;27(5):457-464. doi:10.1002/ana.410270502.
- [16] Thal DR, Rüb U, Orantes M, Braak H. Phases of A beta-deposition in the human brain and its relevance for the development of AD. *Neurology.* 2002;58(12):1791-1800. doi:10.1212/wnl.58.12.1791.
- [17] Braak H, Braak E. Neuropathological staging of Alzheimer-related changes. *Acta Neuropathol.* 1991;82(4):239-259. doi:10.1007/BF00308809.
- [18] Mirra SS, Heyman A, McKeel D, et al. The Consortium to Establish a Registry for Alzheimer's Disease (CERAD). Part II. Standardization of the neuropathologic assessment of Alzheimer's disease. *Neurology.* 1991;41(4):479-486. doi:10.1212/wnl.41.4.479.
- [19] Braak H, Alafuzoff I, Arzberger T, Kretschmar H, Del Tredici K. Staging of Alzheimer disease-associated neurofibrillary pathology using paraffin sections and immunocytochemistry. *Acta Neuropathol.* 2006;112(4):389-404. doi:10.1007/s00401-006-0127-z.
- [20] Litjens G, Kooi T, Bejnordi BE, et al. A survey on deep learning in medical image analysis. *Med Image Anal.* 2017;42:60-88. doi:10.1016/j.media.2017.07.005.
- [21] National Institute on Aging. Alzheimer's Disease Fact Sheet. National Institute on Aging. Published July 8, 2021.

- [22] Mnih V, Kavukcuoglu K, Silver D, et al. Human-level control through deep reinforcement learning. *Nature*. 2015;518(7540):529-533. doi:10.1038/nature14236.
- [23] Basaia S, Agosta F, Wagner L, et al. Automated classification of Alzheimer's disease and mild cognitive impairment using a single MRI and deep neural networks. *Neuroimage Clin*. 2019;21:101645. doi:10.1016/j.nicl.2018.101645.
- [24] National Institute on Aging. How Is Alzheimer's Disease Treated? National Institute on Aging. Published 2018. <https://www.nia.nih.gov/health/how-alzheimers-disease-treated>.
- [25] Wiltfang J, Esselmann H, Barnikol UB. Der Einsatz von Künstlicher Intelligenz bei Alzheimer-Krankheit – Personalisierte Diagnostik und Therapie [The Use of Artificial Intelligence in Alzheimer's Disease - Personalized Diagnostics and Therapy]. *Psychiatr Prax*. 2021;48(S 01):S31-S36. doi:10.1055/a-1369-3133.
- [26] Bailey NW, Hoy KE. The promise of artificial neural networks, EEG, and MRI for Alzheimer's disease. *Clin Neurophysiol*. 2021;132(1):207-209. doi:10.1016/j.clinph.2020.10.009.
- [27] Chartrand G, Cheng PM, Vorontsov E, et al. Deep Learning: A Primer for Radiologists. *Radiographics*. 2017;37(7):2113-2131. doi:10.1148/rg.2017170077.
- [28] Duong MT, Rauschecker AM, Mohan S. Diverse Applications of Artificial Intelligence in Neuroradiology. *Neuroimaging Clin N Am*. 2020;30(4):505-516. doi:10.1016/j.nic.2020.07.003.
- [29] Kamińska AM. [Data science i uczenie maszynowe - recenzja]. Nowa Biblioteka. Published online 2018:189–192.
- [30] Syed AB, Zoga AC. Artificial Intelligence in Radiology: Current Technology and Future Directions. *Semin Musculoskelet Radiol*. 2018;22(5):540-545. doi:10.1055/s-0038-1673383.
- [31] Deo RC. Machine Learning in Medicine. *Circulation*. 2015;132(20):1920-1930. doi:10.1161/CIRCULATIONAHA.115.001593.
- [32] Drozdov I, Forbes D, Szubert B, Hall M, Carlin C, Lowe DJ. Supervised and unsupervised language modelling in Chest X-Ray radiological reports. *PLoS One*. 2020;15(3):e0229963. uns.

- [33] C. Dirk Keene, Thomas J Montine, et al. Epidemiology, pathology, and pathogenesis of Alzheimer disease Post TW, ed. UpToDate. Waltham, MA: UpToDate Inc. <http://www.uptodate.com>.
- [34] David A Wolk, Bradford C Dickerson, et al. Clinical features and diagnosis of Alzheimer disease Post TW, ed. UpToDate. Waltham, MA: UpToDate Inc. <http://www.uptodate.com>.
- [35] Feng Q, Ding Z. MRI Radiomics Classification and Prediction in Alzheimer's Disease and Mild Cognitive Impairment: A Review. *Curr Alzheimer Res.* 2020;17(3):297-309. doi:10.2174/1567205017666200303105016.
- [36] Baune BT, Smith E, Reppermund S, et al. Inflammatory biomarkers predict depressive, but not anxiety symptoms during aging: the prospective Sydney Memory and Aging Study. *Psychoneuroendocrinology.* 2012;37(9):1521-1530. doi:10.1016/j.psyneuen.2012.02.006
- [37] Spooner A, Chen E, Sowmya A, et al. A comparison of machine learning methods for survival analysis of high-dimensional clinical data for dementia prediction. *Sci Rep.* 2020;10(1):20410. Published 2020 Nov 23. doi:10.1038/s41598-020-77220-w.
- [38] Ding Y, Sohn JH, Kawczynski MG, et al. A Deep Learning Model to Predict a Diagnosis of Alzheimer Disease by Using ¹⁸F-FDG PET of the Brain. *Radiology.* 2019;290(2):456-464. doi:10.1148/radiol.2018180958.
- [39] Martinez-Torteya A, Rodriguez-Rojas J, Celaya-Padilla JM, Galván-Tejada JI, Treviño V, Tamez-Peña J. Magnetization-prepared rapid acquisition with gradient echo magnetic resonance imaging signal and texture features for the prediction of mild cognitive impairment to Alzheimer's disease progression. *J Med Imaging (Bellingham).* 2014;1(3):031005. doi:10.1117/1.JMI.1.3.031005.
- [40] Chiricosta L, D'Angiolini S, Gugliandolo A, Mazzon E. Artificial Intelligence Predictor for Alzheimer's Disease Trained on Blood Transcriptome: The Role of Oxidative Stress. *Int J Mol Sci.* 2022;23(9):5237. Published 2022 May 7. doi:10.3390/ijms23095237.

- [41] Ruiz E, Ramírez J, Górriz JM, Casillas J; Alzheimer's Disease Neuroimaging Initiative. Alzheimer's Disease Computer-Aided Diagnosis: Histogram-Based Analysis of Regional MRI Volumes for Feature Selection and Classification. *J Alzheimers Dis.* 2018;65(3):819-842. doi:10.3233/JAD-170514.
- [42] Shaffer JL, Petrella JR, Sheldon FC, et al. Predicting cognitive decline in subjects at risk for Alzheimer disease by using combined cerebrospinal fluid, MR imaging, and PET biomarkers. *Radiology.* 2013;266(2):583-591. doi:10.1148/radiol.12120010.
- [43] Zhang D, Wang Y, Zhou L, Yuan H, Shen D; Alzheimer's Disease Neuroimaging Initiative. Multimodal classification of Alzheimer's disease and mild cognitive impairment. *Neuroimage.* 2011;55(3):856-867. doi:10.1016/j.neuroimage.2011.01.008.
- [44] Schwartz WB, Patil RS, Szolovits P. Artificial Intelligence in Medicine. *New England Journal of Medicine.* 1987;316(11):685-688. doi:https://doi.org/10.1056/nejm198703123161109.
- [45] Habli I, Lawton T, Porter Z. Artificial intelligence in health care: accountability and safety. *Bull World Health Organ.* 2020 Apr 1;98(4):251-256. doi: 10.2471/BLT.19.237487. Epub 2020 Feb 25. PMID: 32284648; PMCID: PMC7133468.
- [46] Smith M, Heath Jeffery RC. Addressing the challenges of artificial intelligence in medicine. *Intern Med J.* 2020 Oct;50(10):1278-1281. doi: 10.1111/imj.15017. PMID: 33111408.
- [47] Naik N, Hameed BMZ, Shetty DK, et al. Legal and Ethical Consideration in Artificial Intelligence in Healthcare: Who Takes Responsibility?. *Front Surg.* 2022;9:862322. Published 2022 Mar 14. doi:10.3389/fsurg.2022.862322.
- [48] Ethics and governance of artificial intelligence for health. www.who.int. <https://www.who.int/publications/i/item/9789240029200>.

ZASTOSOWANIE MDMA W TERAPII ZESPOŁU STRESU POURAZOWEGO

Kamila Meca, Szymon Mikler, Łukasz Czogalik, Oliwia Pluta, Jakub Słota

Studenckie Koło Naukowe im. prof. Zbigniewa Religii przy Katedrze Biofizyki,
Wydział Nauk Medycznych w Zabrze, Śląski Uniwersytet Medyczny w Katowicach

Abstrakt: Zespół stresu pourazowego definiujemy jako zaburzenie lękowe, które wystąpiło u osób narażonych na zdarzenie traumatyczne. Mimo znacznego rozpowszechnienia zaburzenia i szeroko zakrojonych badań, jak dotychczas nie istniała metoda charakteryzująca się wysoką skutecznością w terapii PTSD. Nie jest więc zaskakujące, iż wiele grup naukowców pochyliło się nad wspomnianym problemem. Podjęto próby leczenia zespołu stresu pourazowego za pomocą MDMA. Wyniki badań są obiecujące – terapia wydaje się skuteczna. Wbrew wcześniejszym obawom, substancja nie powoduje niepokojących działań niepożądanych oraz nie zaobserwowano znaczącego ryzyka nadużywania jej.

Słowa kluczowe: zespół stresu pourazowego, PTSD, MDMA

Abstract: Post-traumatic stress disorder is defined as an anxiety disorder that occurs in people exposed to a traumatic event. Despite the significant prevalence of the disorder and extensive research, so far there has been no PTSD treatment method that would be considered as highly effective. It is therefore not surprising that many groups of scientists have focused on this problem. Attempts have been made to treat post-traumatic stress disorder with MDMA. The research results are promising – the therapy seems to be effective. Contrary to previous concerns, the substance does not cause any alarming side effects and no significant risk of abuse has been observed.

Keywords: post-traumatic stress disorder, PTSD, MDMA

1. Wstęp

Mimo iż pojęcie „zespół stresu pourazowego” oficjalnie zawitało w psychiatrii dopiero w XX wieku, doniesienia o takowym zjawisku pojawiły się już w starożytności. Pierwsze opisy odnajdziemy w dorobku Homera oraz Sumerów. Innych dostarczył nam Jacob Mendez Da Costa, który w czasie wojny secesyjnej opisywał zjawisko zwane „żołnierskim sercem”, a polegało ono na pobudzeniu układu współczulnego walczących żołnierzy, co wiązało się z przyspieszoną pracą serca. Ówczesne obserwacje nie uwzględniały jednak stanu psychicznego pacjentów, a jedynie reakcję organizmu. Po zakończeniu II Wojny Światowej lekarze z całego świata rozpoczęli pracę nad sposobem ujednoczenia zdobytej wiedzy medycznej, czego następstwem było powstanie DSM-I w 1952 roku. Podręcznik ten wyróżniał kategorię „poważna reakcja na stres”. Wspomniane schorzenie definiowano jako „zespół stresu będący reakcją na wyjątkowy stres fizyczny lub psychiczny, taki jak klęska żywiołowa lub bitwa, występujący u osób, które poza tym są normalne”. W DSM-II, powstałym w 1968 roku, pominięto pojęcie „poważnej reakcji na stres”, co wiązało się z niemożnością postawienia tego rozpoznania aż do 1980 roku. Wspomniany podręcznik wyróżniał jednak „przemijającą reakcję emocjonalną”. Znane nam do dziś pojęcie „zespół stresu pourazowego” pojawiło się w DSM-III, zaś DSM-III-R skróciło okres diagnostyki schorzenia z 6 miesięcy do 1 miesiąca. DSM-IV wprowadziło termin „ostra reakcja na stres” oraz rozszerzyło rozumienie kryterium stresu o komponenty subiektywne, czyli przykładowo traumę, której jest się świadkiem lub jeśli dotyczy osób bliskich ^[1, 2, 3].

Aktualnie zespół stresu pourazowego (ang. post-traumatic stress disorder PTSD) definiujemy jako zaburzenie lękowe, które wystąpiło u osób narażonych na zdarzenie traumatyczne ^[4]. Przyczynami pojawienia się PTSD może być na przykład: bycie ofiarą lub świadkiem katastrofy naturalnej, napaści seksualnej, znęcania fizycznego, wypadków i urazów oraz doświadczenie śmierci bliskiej osoby, czy rozpoznanie ciężkiej, nieuleczalnej choroby u dziecka. Objawy zespołu stresu pourazowego mogą pojawić się kilka tygodni, a nawet kilka miesięcy po doświadczeniu sytuacji stresowej. Chory miewa natrętne, nawracające wspomnienia oraz sny dotyczące traumy. Mogą towarzyszyć temu napady lęku, rozdrażnienie, objawy depresji, myśli i próby samobójcze oraz unikanie sytuacji powiązanych ze wspomnianym wydarzeniem ^[2].

Zgodnie z wytycznymi DSM V, kryteria diagnostyczne zaburzeń stresowych pourazowych są następujące:

„A. Narażenie na śmierć lub groźbę śmierci, poważny uraz lub przemoc seksualna w jeden (lub większą liczbę) spośród wymienionych sposobów.

1. Bezpośrednie doświadczenie traumatycznego przeżycia (przeżyć).
2. Bycie naocznym świadkiem traumatycznych dla innych osób wydarzeń.
3. Uzyskanie informacji o tym, że członek bliskiej rodziny lub przyjaciel doświadczył traumatycznego przeżycia (przeżyć). W przypadku narażenia na śmierć lub wystąpienia groźby śmierci dotyczących członka rodziny lub przyjaciela wydarzenie (wydarzenia) to musi wynikać z aktu przemocy lub być przypadkowe.
4. Powtarzane lub bardzo duże narażenie na nieprzyjemne szczegóły danego wydarzenia (wydarzeń) traumatycznego (np. pierwsze osoby zbierające ludzkie szczątki; policjanci stale narażeni na obserwowanie krzywdzenia dzieci).

B. Obecność jednego (lub większej liczby) spośród następujących natrętnych objawów, związanych z traumatycznym wydarzeniem (wydarzeniami), występujących po raz pierwszy po doświadczeniu traumatycznego przeżycia (przeżyć).

1. Nawracające i natrętne, dręczące wspomnienia traumatycznego wydarzenia (wydarzeń).
2. Nawracające, dręczące sny, których treść jest związana z traumatycznym wydarzeniem (wydarzeniami).
3. Reakcje dysocjacyjne (np. flashback), które powodują, że dana osoba odczuwa lub zachowuje się, jakby ponownie doświadczała traumatycznego przeżycia (przeżyć). (Nasilenie opisanych reakcji przyjmuje formę kontinuum, z całkowitą utratą poczucia rzeczywistości jako skrajną postacią).
4. Nasilone i przedłużające się cierpienie psychiczne występujące w przypadku narażenia na wewnętrzne lub zewnętrzne sygnały, symbolizujące lub przypominające pewne aspekty traumatycznego wydarzenia (wydarzeń).
5. Zaznaczona reakcja fizjologiczna występująca w odpowiedzi na wewnętrzne lub zewnętrzne sygnały, symbolizujące lub przypominające pewne aspekty traumatycznego wydarzenia (wydarzeń).

C. Utrwalone unikanie bodźców związanych z traumą, niewystępujące przed traumatycznym wydarzeniem (wydarzeniami), zdefiniowane jako jedno lub oba z poniższych.

1. Unikanie lub próby unikania dręczących wspomnień, myśli lub uczuć dotyczących traumatycznego wydarzenia (wydarzeń) lub blisko z nim związanych.
2. Unikanie lub próby unikania czynników (ludzi, miejsc, rozmów, czynności, przedmiotów, sytuacji), które przywołują dręczące wspomnienia, myśli lub uczucia dotyczące traumatycznego wydarzenia (wydarzeń).

D. Niekorzystne zmiany w zakresie zdolności poznawczych i w nastroju, związane z traumatycznym wydarzeniem (wydarzeniami), doświadczane po raz pierwszy lub nasilające się po nim, zdefiniowane jako jedno (lub większa liczba) spośród poniższych.

1. Trudności w zapamiętaniu ważnych aspektów traumatycznego wydarzenia (wydarzeń) (zwykle z powodu amnezji dysocjacyjnej, a nie innego czynnika, takiego jak uraz głowy, alkohol lub leki).
2. Uporczywe i nadmierne negatywne przekonania lub oczekiwania dotyczące samego siebie, innych osób lub świata (np. „Jestem złą osobą”, „Nikomu nie można ufać”, „Świat jest bardzo niebezpieczny”, „Mój cały układ nerwowy został trwale zniszczony”).
3. Utrwalone, zniekształcone postrzeganie przyczyn i skutków traumatycznego wydarzenia (wydarzeń), prowadzące daną osobę do obwiniania samego siebie lub innych osób.
4. Utrwalone stany negatywnych emocji (np. lęku, przerażenia, złości, winy lub wstydu).
5. Znacząca zmniejszone zainteresowanie lub chęć udziału w ważnych czynnościach.
6. Poczucie bycia odseparowanym od innych osób, oziębienia z nimi stosunków.
7. Uporczywe trudności w wyrażaniu pozytywnych uczuć (np. niezdolność do wyrażania radości, zadowolenia lub miłości).

E. Wyraźne zmiany w zakresie pobudliwości związane z traumatycznym wydarzeniem (wydarzeniami), doświadczane po raz pierwszy lub nasilające się po nim, zdefiniowane jako dwa (lub większa liczba) spośród poniższych.

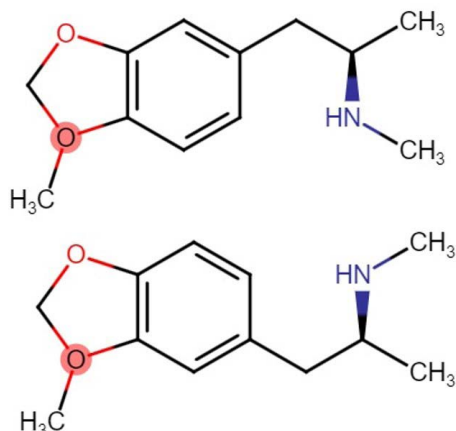
1. Drażliwość i wybuchy gniewu (bez bycia prowokowanym), zwykle wyrażane jako agresja słowna lub agresywne zachowania w stosunku do innych osób lub przedmiotów.
2. Nieprzemyślane lub autodestruktywne zachowania.
3. Nadmierna czujność.
4. Wzmożona reakcja na zaskoczenie.
5. Problemy z koncentracją.
6. Problemy ze snem (np. trudności w zaśnięciu lub w utrzymaniu snu albo sen niedający odpoczynku).

F. Czas trwania zakłócenia (Kryteriów B, C, D i E) wynosi więcej niż miesiąc.

G. Zakłócenie powoduje znaczące klinicznie cierpienie lub upośledzenie funkcjonowania w sferze społecznej, zawodowej i innych ważnych obszarach.

H. Zakłócenie nie jest wywołane fizjologicznym działaniem substancji (np. nadużyciem leków, alkoholu) ani innym stanem ogólnomedycznym [2].”

Zalecaną metodą leczenia PTSD jest przede wszystkim psychoterapia, jednakże u osób, którym zaburzenia współlistniejące (np. depresja, psychozy) uniemożliwiają efektywne korzystanie z terapii, należy najpierw zastosować farmakoterapię. Jednymi ze skutecznych metod psychoterapii PTSD są: psychoterapia poznawczo-behawioralna skoncentrowana na przebyłym urazie, terapia ekspozycyjna oraz desensytyzacja za pomocą ruchu gałek ocznych [5]. Zaliczane do grupy selektywnych inhibitorów wychwytu zwrotnego serotoniny (ang. selective serotonin reuptake inhibitors SSRI) sertralina i paroksetyna są lekami pierwszego rzutu stosowanymi w celu terapii zespołu stresu pourazowego. Mają one jednak stosunkowo niewielką skuteczność – ich efekt terapeutyczny nieznacznie odbiega od placebo. Ich skuteczność okazuje się też mniejsza w porównaniu do psychoterapii. Nie stanowi więc zaskoczenia fakt, iż wiele grup naukowców zainteresowało się tematem znalezienia efektywniejszej metody farmakoterapii PTSD. W ciągu ostatnich lat wielokrotnie podejmowano próby określenia efektywności terapii zaburzeń psychicznych za pomocą psychodelików. 3,4-metylenodioksymetamfetamina (MDMA) (rycina 1), znana dotychczas jako „ecstasy” lub „molly”, jest substancją, z którą aktualnie wiąże się ogromne nadzieje. Powstały liczne badania rozważające skuteczność i bezpieczeństwo terapii PTSD przy pomocy MDMA [6].



Rycina 1. Struktura chemiczna 3,4-metylenodioksymetamfetaminy [opracowanie własne]

2. Historia MDMA

Istnieje wiele doniesień, iż jako pierwszy syntezę MDMA dokonał niemiecki chemik Fritz Haber. Za twórcę MDMA uważany jest jednak Anton Köllisch, który zsyntezował wspomnianą substancję w 1912 roku. Dopiero w latach 70. XX wieku tzw. „ecstasy” zostało spopularyzowane jako narkotyk. 1 lipca 1985 roku MDMA znalazło się na liście substancji zakazanych w Stanach Zjednoczonych. Aktualnie można stwierdzić, że MDMA wraca do łask, ale w zupełnie innej postaci – podejmowane są próby zastosowania narkotyku w terapii zespołu stresu pourazowego. W 2017 roku amerykańska Agencja Żywności i Leków (ang. Food and Drug Administration FDA) określiła te próby jako terapię przełomową [7].

3. Hipotezy działania MDMA

Biorąc pod uwagę, że to wspomnienia traumatycznej sytuacji przyczyniają się do występowania objawów PTSD, istnieją teorie, iż MDMA może wspomagać terapię poprzez modyfikację pamięci. W 2019 roku opublikowano badanie dotyczące wpływu pojedynczego podania MDMA na wygaszanie i rekonsolidację wspomnień sytuacji stresowej u dorosłych szczurów płci męskiej. Szczury poddawano warunkowaniu strachu, a następnie podawano im sól fizjologiczną lub MDMA. Podanie MDMA podczas fazy rekonsolidacji pamięci spowodowało redukcję uwarunkowanego strachu. Odkrycie sugeruje, że MDMA może wspomagać psychoterapię poprzez modyfikację

traumatycznych wspomnień [8]. Zespół stresu pourazowego przyczynia się do zaburzenia funkcji układu immunologicznego. Silny stres wiąże się między innymi ze zwiększoną immunoreaktywnością cytokin prozapalnych w hipokampie. Badanie przeprowadzone na szczurach w 2022 roku wykazało, iż MDMA ma działanie immunosupresyjne, co może wyjaśniać efektywność substancji w terapii PTSD [9]. MDMA wpływa również na stężenia hormonów w organizmie (prolaktyna, oksytocyna, kortyzol, ACTH, AVP) oraz charakteryzuje się powinowactwem do transporterów serotoniny, dopaminy, i noradrenaliny. Efekt leczniczy wiązany jest jednak głównie ze wzrostem stężenia serotoniny w przestrzeni pozakomórkowej, co spowodowane jest między innymi oddziaływaniem na receptory 5-HT1A oraz 5-HT1B. Do skuteczności MDMA może przyczyniać się również wzrost stężenia oksytocyny w mózgu, która wpływa na plastyczność synaptyczną w obrębie jądra półleżącego [10].

W 2023 roku w czasopiśmie *Frontiers in Psychiatry* opublikowano badanie mające na celu obserwację zmian aktywności mózgu u osób poddanych wcześniej psychoterapii wspomaganej MDMA. U 9 pacjentów przed rozpoczęciem leczenia oraz 2 miesiące po jego zakończeniu wykonywano funkcjonalny rezonans magnetyczny. Badanie przeprowadzano zarówno w stanie spoczynku, jak i podczas wspomniania momentów nacechowanych traumatycznie lub neutralnie. Po zakończeniu terapii zaobserwowano zwiększone spoczynkowe oddziaływanie między ciałem migdałowatym a hipokamperem. Porównując obrazy aktywności mózgu podczas wspomniania wydarzeń traumatycznych oraz tych nacechowanych neutralnie wykazano również zmniejszenie kontrastu aktywności zakrętu. Efektywność terapii korelowała też ze zmianami aktywności czterech funkcjonalnych połączeń, tj. lewego ciała migdałowatego i lewej tylnej kory zakrętu obręczy, lewego ciała migdałowatego i prawej tylnej kory zakrętu obręczy, lewego ciała migdałowatego i lewej wyspy oraz lewej cieśni zakrętu obręczy i lewego tylnego hipokampa [11].

4. Obawy o bezpieczeństwo farmakoterapii przy pomocy MDMA

Pierwszą nasuwającą się wątpliwością związaną ze stosowaniem substancji uznawanej za narkotyk w terapii PTSD jest ryzyko uzależnienia. Opublikowano jednak pracę, w której opisano podanie MDMA osobom, które wcześniej nie miały kontaktu z tą substancją. Uczestnicy nie zgłosili chęci do ponownego przyjęcia MDMA [10]. Jednym z najistotniejszych zagrożeń związanych ze stosowaniem MDMA jest możliwość przedawkowania skutkująca hipertermią, zespołem serotoninowym, udarem lub nagłym zatrzymaniem

krążenia [7]. Istnieją doniesienia sugerujące występowanie stresu oksydacyjnego po ekspozycji na wspomnianą substancję, co może doprowadzić do trwałych uszkodzeń komórek mózgu. Powstały również badania informujące o pojawieniu się zaburzeń funkcji poznawczych po przyjęciu MDMA, są to jednak badania retrospektywne. W długoterminowych, prospektywnych badaniach nie zaobserwowano wspomnianego zjawiska. Kolejną obawą jest możliwość przyczynienia się substancji do uszkodzeń wątroby, co zaobserwowano wśród rekreacyjnych użytkowników. Taki efekt nie został jednak opisany u pacjentów poddawanych kontrolowanej farmakoterapii [10]. Tematem budzącym wątpliwości jest możliwość stosowania MDMA w leczeniu osób starszych. Substancja ta może powodować wzrost ciśnienia tętniczego oraz przyspieszenie akcji serca, co może stanowić przeciwwskazanie dla osób zmagających się z chorobami kardiologicznymi. Doniesienia na temat bezpieczeństwa stosowania MDMA u seniorów są nieliczne – wymagane są dalsze badania nad tym zagadnieniem [12].

5. Skuteczność MDMA w terapii PTSD

Doniesienia o próbach zastosowania MDMA w leczeniu zespołu stresu pourazowego zostały opublikowane już w 1985 roku. Pierwsze badanie kliniczne oceniające efektywność i bezpieczeństwo wspomnianej terapii pojawiło się wiele lat później, bo w 2011 roku. Zakwalifikowano 20 pacjentów chorujących na oporny na psychoterapię oraz farmakoterapię zespół stresu pourazowego oraz podzielono ich na grupę badawczą oraz kontrolną przyjmującą placebo. W trakcie badania obie grupy zostały również poddane psychoterapii. Efekty leczenia kontrolowano za pomocą Clinician-Administered PTSD Scale 4 dni po podaniu MDMA oraz 2 miesiące po zakończeniu leczenia. 83% osób spośród grupy badanej zareagowało na leczenie, zaś dla grupy kontrolnej wynik ten był znacznie mniejszy – 25%. Nie zaobserwowano również żadnych poważnych działań niepożądanych [13].

Wyniki podwójnie zaślepionego, randomizowanego badania z 2018 roku również wspierają tezę, iż zastosowanie MDMA w połączeniu z psychoterapią stanowi obiecującą metodę leczenia PTSD. Efekty terapii były trwałe, gdyż podczas badania follow-up wykonanego 12 miesięcy po zakończeniu podawania substancji u 76% osób nie zaobserwowano nawrotu choroby. Opisywane leczenie było dobrze tolerowane oraz nie opisano incydentów związanych z nadużywaniem MDMA przez pacjentów [14]. Tego samego roku w czasopiśmie *The Lancet Psychiatry* opublikowano badanie dotyczące

skuteczności wspomagania psychoterapii PTSD za pomocą MDMA u weteranów wojennych, strażaków oraz policjantów. Pacjentów podzielono na 3 grupy, które przyjmowały różne dawki substancji, mianowicie 30 mg, 75 mg oraz 125 mg. Wynioskowano, iż dawki 75 mg i 125 mg MDMA (w połączeniu z psychoterapią) zmniejszyły objawy PTSD wśród grupy badanej. W badaniu follow-up wykonanym po 12 miesiącach zaobserwowano utrzymanie się efektu terapeutycznego. Z leczeniem nie powiązано też żadnych poważnych skutków ubocznych. Zgłoszono 2 przypadki przyjęcia MDMA przez pacjentów w okresie pomiędzy pierwszym podaniem substancji a badaniem follow-up, jednakże oboje przyznali, że już przed badaniem zdarzyło im się stosować wspomnianą substancję [15].

Długoterminowe badanie z 2020 roku potwierdziło skuteczność psychoterapii wspomaganej MDMA w leczeniu PTSD. Bezpośrednio po zakończeniu terapii u 82% uczestników zaobserwowano zmniejszenie objawów zaburzenia, co oceniono za pomocą skali Clinician-Administered PTSD Scale IV (CAPS-IV), ponadto 56% osób nie spełniało już również kryteriów niezbędnych do rozpoznania PTSD. W badaniu follow-up zaobserwowano, że 67% uczestników nie spełniało już kryteriów rozpoznania PTSD, a pozostałe 26% uczestników zgłosiło znaczne złagodzenie objawów. Co więcej, wykazano znaczący spadek ilości uczestników mierzących się z myślami samobójczymi – z 60% do 24% w badaniu follow-up (co oceniono za pomocą Skali Columbia) [16].

W 2021 roku opublikowano wyniki randomizowanego, podwójnie zaślepiętego badania przeprowadzonego z udziałem grupy kontrolnej otrzymującej placebo. Praca miała na celu określenie efektywności oraz bezpieczeństwa terapii PTSD z zastosowaniem MDMA. Efekty leczenia oceniano na początku badania oraz po 2 miesiącach od ostatniego podania substancji. Do określenia stanu pacjentów zastosowano Clinician-Administered PTSD Scale for DSM-5 (CAPS-5) oraz Sheehan Disability Scale (SDS). Skuteczność terapii w grupie przyjmującej MDMA była znacząco większa w porównaniu do grupy przyjmującej placebo. Nie zaobserwowano również zwiększonej skłonności do samobójstw, nadużyć, ani wydłużenia odstępu QT w grupie badanej [17].

Ubiegłoroczne badanie miało na celu określenie skuteczności psychoterapii wspomaganej MDMA w terapii zaburzeń odżywiania u osób zmagających się z zespołem stresu pourazowego. Porównując wyniki grupy badanej i grupy przyjmującej placebo wykazano, iż MDMA zwiększa efektywność leczenia zaburzeń odżywiania związanych z PTSD [18].

W 2019 roku opublikowano badanie porównujące skuteczność paroksetyny, sertraliny oraz psychoterapii wspomaganą MDMA w terapii PTSD. Paroksetyna i sertralina, jak już wspomniano, to leki z grupy SSRI stosowane dotychczas pierwszorazowo w terapii PTSD. Autorzy badania sugerują, iż MDMA może mieć jednak przewagę nad dotychczas zalecaną farmakoterapią. Pierwszą z różnic jest szybkość wystąpienia efektu terapeutycznego – dla MDMA są to 3 do 5 dni, zaś dla leków SSRI są to co najmniej 2 tygodnie. W przypadku MDMA udokumentowano również trwałość efektu terapeutycznego, ponieważ utrzymywał się po 12 miesiącach. Efektywność terapii długoterminowej opisywanych leków z grupy SSRI nie została oceniona. Zaobserwowano również różnice w skuteczności sertraliny pomiędzy płcią żeńską a męską, zaś w przypadku MDMA nie wykazano takiej zależności. Istnieje również przesłanka sugerująca, że MDMA jest lepiej tolerowane przez pacjentów niż paroksetyna i sertralina, gdyż znacznie więcej osób zrezygnowało z terapii przy pomocy leków z grupy SSRI. Jednym z powodów wspomnianego zjawiska może być konieczność przyjmowania sertraliny i paroksetyny codziennie przez 12 tygodni trwania badania, zaś MDMA podawane było jedynie raz w miesiącu^[6]. Skutki uboczne opisywanych leków uznano za porównywalne. Problemem, na który warto zwrócić uwagę, są interakcje SSRI z innymi substancjami oraz zalecenie unikania alkoholu podczas terapii. Znaczna ilość osób zmagających się z PTSD ma również skłonność do nadużywania alkoholu, co może stanowić kolejną trudność terapeutyczną^[10].

Badanie z 2020 roku skoncentrowało się na porównaniu skuteczności psychoterapii PTSD niewspomaganej oraz wspomaganą farmakoterapią przy pomocy MDMA. Zarówno w grupie przyjmującej substancję w dawkach 75 mg lub 125 mg, jak i w grupie stosującej placebo, zaobserwowano znaczne złagodzenie objawów PTSD (co zostało ocenione za pomocą skali CAPS-IV). Co ciekawe, zbadano również wpływ MDMA na występowanie objawów depresyjnych, co zostało ocenione przy pomocy Skali Depresji Becka. Znaczący efekt przeciwdepresyjny zaobserwowano jednak wyłącznie wśród grupy pacjentów przyjmujących 75 mg MDMA^[19].

Częstym problemem, z którym zmagają się osoby chorujące na PTSD, jest przewlekły ból mogący doprowadzić nawet do niepełnosprawności. W czasopiśmie *Frontiers in Psychiatry* opublikowano badanie, które skupiło się na określeniu, czy psychoterapia wspomaganą MDMA może się przyczynić do łagodzenia wspomnianego objawu. Wyniki badania sugerują, iż substancja faktycznie może znaleźć zastosowanie w leczeniu bólu związanego z PTSD. Po zakończeniu terapii badani zgłaszali znaczące złagodzenie intensywności

bólu (w tym przewlekłego) oraz obniżenie stopnia niepełnosprawności związanej z bólem ^[20].

6. Podsumowanie

W ostatnich latach rozwój medycyny przybiera na prędkości. Choroby psychiczne są coraz częściej diagnozowane, w związku z czym zapotrzebowanie na skuteczne sposoby ich terapii jest ogromne. Efektywność aktualnie zarejestrowanych metod leczenia zespołu stresu pourazowego nie jest satysfakcjonująca. Pojawia się jednak coraz więcej przesłanek sugerujących, iż psychoterapia wspomagana MDMA może być przełomowa. Cechuje się ona wyższą skutecznością w porównaniu do metod stosowanych dotychczas. Coraz to nowsze prace obalają również teorie związane z niebezpieczeństwem stosowania substancji dotychczas znanej jako narkotyk. MDMA działa szybciej niż aktualnie stosowane leczenie, efekty terapii są trwałe, a skutki uboczne nie wydają się być zagrożeniem dla pacjentów. Wciąż brakuje badań określających bezpieczeństwo stosowania MDMA u osób starszych, a szczególnie tych, które zmagają się z chorobami współistniejącymi. Co prawda konieczne są dalsze badania nad efektywnością i bezpieczeństwem zastosowania MDMA w terapii PTSD, jednakże aktualne dane prezentują się obiecująco.

Referencje

- [1] Holiczer A, Gałuszko M, Cubała WJ. Zaburzenie stresowe pourazowe — opis ewolucji koncepcji zaburzenia i podejść terapeutycznych. *Psychiatria*. 2007;4(1):25-32.
- [2] Gałęcki P, Szulc A. *Psychiatria*. Edra Urban & Partner; 2018.
- [3] Committee on the Assessment of Ongoing Efforts in the Treatment of Posttraumatic Stress Disorder; Board on the Health of Select Populations; Institute of Medicine. *Treatment for Posttraumatic Stress Disorder in Military and Veteran Populations: Final Assessment*. Washington (DC): National Academies Press (US); June 17, 2014.
- [4] Makara-Studzińska M, Partyka I, Ziemecki P. Zespół stresu pourazowego- rys historyczny, terminologia, metody pomiaru. *Current Problems of Psychiatry*. 2012;13(2):109-114.

- [5] UpToDate. Uptodate.com. Published 2022. https://www.uptodate.com/contents/management-of-posttraumatic-stress-disorder-in-adults?search=ptsd&source=search_result&selectedTitle=1~150&usage_type=default&display_rank=1.
- [6] Feduccia AA, Jerome L, Yazar-Klosinski B, Emerson A, Mithoefer MC, Doblin R. Breakthrough for Trauma Treatment: Safety and Efficacy of MDMA-Assisted Psychotherapy Compared to Paroxetine and Sertraline. *Front Psychiatry*. 2019;10:650. Published 2019 Sep 12. doi:10.3389/fpsyt.2019.00650.
- [7] Więckiewicz G, Piegza M, Pudło R. Historia MDMA (ecstasy) — od syntezy po terażniejszość. *Psychiatria*. 2021. doi:10.5603/psych.a2021.0001.
- [8] Hake HS, Davis JKP, Wood RR, et al. 3,4-methylenedioxyamphetamine (MDMA) impairs the extinction and reconsolidation of fear memory in rats. *Physiology & Behavior*. 2019;199:343-350. doi:10.1016/j.physbeh.2018.12.007.
- [9] Parekh SV, Adams LO, Barkell GA, Lysle DT. MDMA administration attenuates hippocampal IL- β immunoreactivity and subsequent stress-enhanced fear learning: An animal model of PTSD. *Brain Behav Immun Health*. 2022;26:100542. Published 2022 Oct 29. doi:10.1016/j.bbih.2022.100542.
- [10] Szafoni S, Więckiewicz G, Pudło R, Gorczyca P, Piegza M. Czy psychoterapia wspomagana metylenodioksymetaamfetaminą (MDMA) okaże się przełomowa w terapii opornego na leczenie zespołu stresu pourazowego? Krytyczny przegląd narracyjny. *Psychiatria Polska*. 2022;56(4):823-836. doi:10.12740/PP/OnlineFirst/133919.
- [11] Singleton SP, Wang JB, Mithoefer M, et al. Altered brain activity and functional connectivity after MDMA-assisted therapy for post-traumatic stress disorder. *Frontiers in Psychiatry*. 2023;13. doi:<https://doi.org/10.3389/fpsyt.2022.947622>.
- [12] Johnston CB, Mangini M, Grob C, Anderson B. The Safety and Efficacy of Psychedelic-Assisted Therapies for Older Adults: Knowns and Unknowns. *The American Journal of Geriatric Psychiatry*. Published online September 2022. doi:<https://doi.org/10.1016/j.jagp.2022.08.007>.

- [13] Mithoefer MC, Wagner MT, Mithoefer AT, Jerome L, Doblin R. The safety and efficacy of {+/-}3,4-methylenedioxymethamphetamine-assisted psychotherapy in subjects with chronic, treatment-resistant posttraumatic stress disorder: the first randomized controlled pilot study [published correction appears in *J Psychopharmacol*. 2011 Jun;25(6):852]. *J Psychopharmacol*. 2011;25(4):439-452. doi:10.1177/0269881110378371.
- [14] Ot'alora G M, Grigsby J, Poulter B, et al. 3,4-Methylenedioxymethamphetamine-assisted psychotherapy for treatment of chronic posttraumatic stress disorder: A randomized phase 2 controlled trial. *J Psychopharmacol*. 2018;32(12):1295-1307. doi:10.1177/0269881118806297.
- [15] Mithoefer MC, Mithoefer AT, Feduccia AA, et al. 3,4-methylenedioxymethamphetamine (MDMA)-assisted psychotherapy for post-traumatic stress disorder in military veterans, firefighters, and police officers: a randomised, double-blind, dose-response, phase 2 clinical trial. *The Lancet Psychiatry*. 2018;5(6):486-497. doi:10.1016/s2215-0366(18)30135-4.
- [16] Jerome L, Feduccia AA, Wang JB, et al. Long-term follow-up outcomes of MDMA-assisted psychotherapy for treatment of PTSD: a longitudinal pooled analysis of six phase 2 trials. *Psychopharmacology (Berl)*. 2020;237(8):2485-2497. doi:10.1007/s00213-020-05548-2.
- [17] Mitchell JM, Bogenschutz M, Lilienstein A, et al. MDMA-assisted therapy for severe PTSD: a randomized, double-blind, placebo-controlled phase 3 study. *Nat Med*. 2021;27(6):1025-1033. doi:10.1038/s41591-021-01336-3.
- [18] Brewerton TD, Wang JB, Lafrance A, et al. MDMA-assisted therapy significantly reduces eating disorder symptoms in a randomized placebo-controlled trial of adults with severe PTSD. *J Psychiatr Res*. 2022;149:128-135. doi:10.1016/j.jpsychi.2022.03.008.
- [19] Illingworth BJ, Lewis DJ, Lambarth AT, et al. A comparison of MDMA-assisted psychotherapy to non-assisted psychotherapy in treatment-resistant PTSD: A systematic review and meta-analysis. *J Psychopharmacol*. 2021;35(5):501-511. doi:10.1177/0269881120965915.

- [20] Christie D, Yazar-Klosinski B, Nosova E, et al. MDMA-assisted therapy is associated with a reduction in chronic pain among people with post-traumatic stress disorder. *Frontiers in Psychiatry*. 2022;13. doi:<https://doi.org/10.3389/fpsy.2022.939302>.

INHIBITORY SZLAKU JAK/STAT STOSOWANE W LECZENIU AZS

Błażej Pilarski, Michał Janik, Magdalena Stencel,
Łukasz Czogalik, Dominika Kaczyńska, Adam Mitrega

Studenckie Koło Naukowe przy Katedrze i Zakładzie Biofizyki im. prof. Zbigniewa Religi,
Wydział Nauk Medycznych w Katowicach, Śląski, Uniwersytet Medyczny w Zabrze

Abstrakt: Atopowe zapalenie skóry (AZS) jest powszechnym, przewlekłym i nawracającym stanem zapalnym skóry. Choroba ta zazwyczaj zaczyna rozwijać się w dzieciństwie, niemniej problem ten dotyczy wszystkich grup wiekowych. AZS ma duży wpływ na jakość życia pacjentów, w tym na ich zdrowie fizyczne i psychiczne. Konwencjonalne metody leczenia polegają na stosowaniu emolientów, czyli substancji natłuszczających mających za zadanie uelastyczyć i zmiękczyć skórę zmienioną przez toczący się proces chorobowy. Popularne jest również leczenie kortykosteroidami (zarówno miejscowe, jak i ogólnoustrojowe), miejscowymi inhibitorami kalcyneuryny (takrolimus i pimekrolimus) lub ogólnoustrojowymi lekami immunosupresyjnymi (cyklosporyna). Obiecujące w leczeniu AZS okazują się nowoczesne terapie celowane z użyciem inhibitorów kinazy janusowej (JAK), którym przyjrzymy się nieco bliżej w poniższej publikacji. Opracowanie zawiera charakterystykę choroby, jej etiologię, aspekty patofizjologiczne i przegląd artykułów naukowych skupiający się na klinicznym zastosowaniu inhibitorów JAK.

Słowa kluczowe: AZS, inhibitory JAK, ruksolitynib, delgocitynib, baricitynib, abrocitynib, upadacitynib, tofacitynib

Abstract: Atopic dermatitis (AD), (pol.-AZS) is a common, often chronic and recurrent inflammation of the skin. The development of the disease usually begins in the patient's childhood, but the problem may affect all age groups. AD has a big impact on patients' quality of life, including their physical and mental health. Conventional treatments consist of the use of emollients, i.e., greasing substances with the intension of softening the skin and making it more elastic to mitigate the damage caused by the disease. Treatments with corticosteroids (both topical and systemic), topical calcineurin inhibitors (tacrolimus and pimecrolimus) or systemic immunosuppressants (cyclosporine) are also popular and helpful. The modern targeted therapies using Janus kinase (JAK) inhibitors turn out to be promising. We will take a closer look at them in the following publication. The study includes the description of the characteristics of the disease, its etiology, pathophysiological aspects and a review of scientific articles focusing on clinical use of JAK inhibitors.

Keywords: AD, JAK inhibitors, ruxolitinib, delgocitinib, baricitinib, abrocitinib, upadacitinib, tofacitinib

1. Wprowadzenie

Atopowe zapalenie skóry (AZS) jest przewlekłą chorobą zapalną, przebiegającą z nawrotowymi zaostrzeniami, uporczywym świądem i rumieniem. Wskutek uszkodzenia bariery naskórkowej pojawiają się charakterystyczne zaczerwienienia, grudki i pęcherzyki, które z czasem zmieniają się w suchą i pogrubiałą skórę ^[1, 2]. Choroba ta stanowi znaczne obciążenie dla pacjentów, ich rodzin i systemów opieki zdrowotnej ze względu na jej niejednorodność, występowanie chorób współistniejących i złożoność procesu leczenia ^[3]. Choroba dotyczy głównie dzieci, a jej pierwsze objawy występują w około 90% przypadków przed ukończeniem 5. r.ż. ^[1] W ostatnich dziesięcioleciach mamy do czynienia ze wzrostem rozpowszechnienia atopowego zapalenia skóry, które stało się globalnym problemem zdrowotnym ^[4]. W krajach uprzemysłowionych dotyka od 15 do 20% dzieci i 1-3% dorosłych ^[5].

2. Etiologia atopowego zapalenia skóry

Złożone schorzenie, jakim jest AZS charakteryzuje się zapaleniem o podłożu immunologicznym i dysfunkcją bariery naskórkowej ^[6]. Osoby dotknięte tą chorobą, obciążone są zazwyczaj genetycznymi czynnikami ryzyka wpływającymi na funkcję bariery skórnej i układ odpornościowy. Same mutacje genetyczne nie zawsze powodują pojawienie się objawów klinicznych AZS. Dopiero interakcja dysfunkcyjnej bariery naskórkowej u osób predysponowanych genetycznie ze szkodliwym działaniem czynników środowiskowych prowadzi do wystąpienia choroby ^[7]. Rozwój i ekspresja fenotypowa chorób atopowych zależą od złożonych korelacji między czynnikami genetycznymi, ekspozycją środowiskową na alergeny oraz nieswoistymi czynnikami wspomagającymi, takimi jak: dym tytoniowy, zanieczyszczenie powietrza i infekcje ^[8]. Pochylając się nad aspektami środowiskowymi w powstawaniu AZS szczególną uwagę należy zwrócić na wpływ substancji chemicznych mogących unosić się w powietrzu, występować w środkach czystości lub żywności, takich jak: formaldehyd, silne detergenty, substancje zapachowe i konserwujące. Także używanie ostrych kosmetyków alkalicznych w pielęgnacji skóry niekorzystnie wpływa na jej pH, powodując zmiany w aktywności enzymów, które niosą za sobą powstawanie stanów zapalnych ^[9].

2.1. Czynniki patofizjologiczne atopowego zapalenia skóry

Patofizjologia atopowego zapalenia skóry jest złożona i wieloczynnikowa. Obejmuje elementy dysfunkcji bariery ochronnej, zmiany odpowiedzi immunologicznej za pośrednictwem komórek, nadwrażliwość zależną od IgE oraz czynniki środowiskowe. Mutacja w genie odpowiedzialnym za prawidłową syntezę filagryny, jednego z kluczowych białek warunkujących optymalną, barierową funkcję naskórka, powoduje wzrost utraty wody i zmianę pH^[9]. Uszkodzona bariera skórna może być początkowym etapem rozwoju marszu atopowego, a także AZS, co prowadzi do dalszego zapalenia skóry i uczulenia^[10].

Zbigniew Samochocki et al. wykazali, że poziom limfocytów T supresorowych jest obniżony u pacjentów z AZS. W swoim badaniu porównali odsetek limfocytów T supresorowych u 111 pacjentów z omawianą dermatozą oraz u 100 zdrowych ochotników. W pierwszej grupie wystąpiła istotna statystycznie redukcja limfocytów T supresorowych w porównaniu z grupą kontrolną, która nie była związana z poziomem IgE. Podobny spadek limfocytów T stwierdzono zarówno u pacjentów z prawidłowym IgE, jak również u pacjentów z 10-krotnym wzrostem IgE w surowicy^[11].

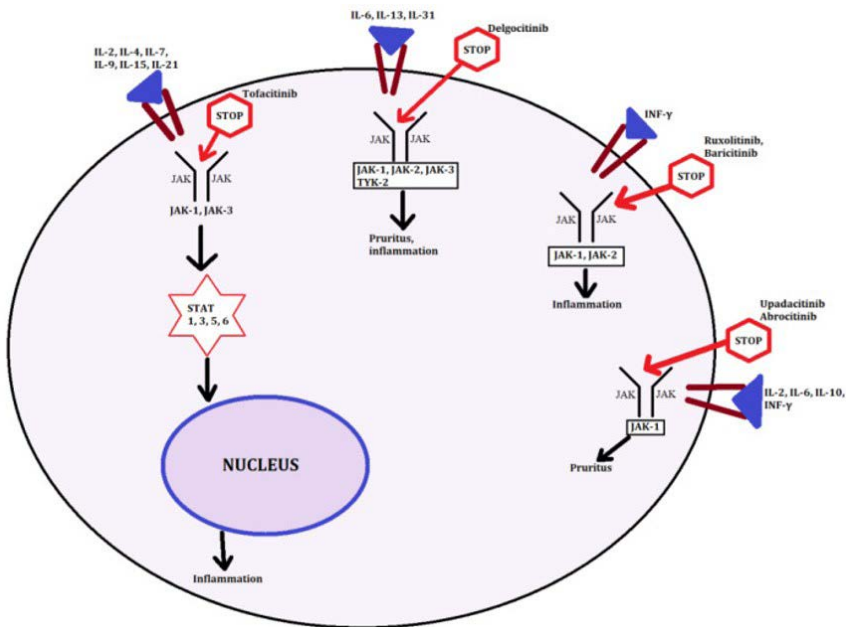
Nowe spojrzenie na patofizjologię AZS skupia się na profilach lipidowych naskórka, interakcjach neuroimmunologicznych i dysbiozie drobnoustrojów^[10]. Na poziomie ultrasonograficznym zrogowaciała otoczka w AZS jest zasadniczo uszkodzona, z bardzo zmniejszonym zagęszczeniem keratynocytów i zmniejszonymi lipidami międzykomórkowymi. Skutkuje to zaburzeniem różnicowania keratynocytów (zagęszczaniem cytoplazmy, rogowaceniem i uwalnianiem lipidów), co objawia się chorobowymi zmianami na skórze^[12].

2.1.1. Cytokiny i interleukiny w atopowym zapaleniu skóry

Atopowe zapalenie skóry charakteryzuje się produkcją cytokin typu 2. Szczególną uwagę należy zwrócić na zapalną IL-33, która ulega nadmiernej ekspresji u pacjentów z AZS. Stymuluje ona różne komórki, w tym wrodzone komórki limfoidalne grupy 2 (ILC2), do wytwarzania cytokin typu 2, takich jak IL-13 i IL-5. Z kolei bazofile stymulowane przez IL-33 aktywują ILC2 poprzez IL-4. Co więcej IL-33 indukuje IL-31, promując w ten sposób świąd i drapanie się. Z kolei drapanie skóry sprzyja uwolnieniu IL-33 z keratynocytów co wiąże się z progresją choroby. Ponadto IL-33 zmniejsza ekspresję filagryny i kładyny-1 obniżając tym samym funkcję barierową skóry^[13].

3. Inhibitory szlaku JAK/STAT

Kinazy janusowe (ang. Janus-activated kinase, JAK) to rodzina cytoplazmatycznych niereceptorowych kinaz tyrozynowych, która obejmuje czterech członków, a mianowicie JAK1, JAK2, JAK3 i TYK2. JAK przenoszą sygnalizację cytokin przez szlak JAK-STAT (ang. Signal Transducer and Activator of Transcription), który reguluje transkrypcję kilku genów zaangażowanych w stany zapalne, immunologiczne i nowotworowe. Celowanie w kinazy z rodziny JAK za pomocą drobnocząsteczkowych inhibitorów okazało się skuteczne w leczeniu różnych rodzajów chorób m.in. reumatologicznego zapalenia stawów, wrzodziejącego zapalenia jelita grubego, czerwienicy prawdziwej, zwłóknienia szpiku [14, 15]. Do użytku klinicznego w leczeniu wszelakich schorzeń na tle zapalnym, immunologicznym i nowotworowym dopuszczono jedenaście inhibitorów JAK. W leczeniu AZS szczególne znaczenie mają rukсолitynib (JAK1/2), delgocitynib (pan-JAK), baricitynib (JAK1/2), abrocitynib (selektywny dla JAK1), upadacitynib (selektywny dla JAK1), tofacitynib (JAK1/3) [14, 16].



Rycina 1. Na rycinie przedstawiono punkty uchwytu poszczególnych inhibitorów JAK w komórce [17]

3.1. Ruksolitynib [RUX]

Pierwszym lekiem z grupy inhibitorów JAK zatwierdzonym przez FDA (*ang. Food and Drug Administration*) w leczeniu atopowego zapalenia skóry był przeznaczony do stosowania miejscowego 1,5% ruksolitynib (RUX) [18]. Jego mechanizm działania opiera się na hamowaniu sygnalizacji cytokin zaangażowanych w patogenezę AZS [19].

K. Papp et al. opisał wyniki dwóch randomizowanych badań w których brali udział pacjenci po 12 r.ż. chorzy na AZS od co najmniej 2 lat. Stan chorych był oznaczany za pomocą skali Investigator's Global Assessment (IGA). W badaniu z podwójnie ślepą próbą brały udział osoby, które uzyskały 2 lub 3 punkty w tej 5-stopniowej skali (0-4) oraz posiadający powierzchnię ciała zajęta chorobowo w 3 do 20%. Pacjentów podzielono na 3 grupy (2:2:1), w których odpowiednio mieli stosować dwa razy dziennie 0,75% RUX, 1,5% RUX oraz placebo przez 8 tygodni. Za terapeutyczny sukces uznawano pacjentów, którzy po 8 tygodniach leczenia uzyskiwali 0 lub 1 (redukcja o 2 w stosunku do wartości wyjściowej) w skali IGA. Pod względem efektywności leczenia analizowano 631 pacjentów w pierwszym badaniu i 577 w drugim. Stosowanie kremu 0,75% RUX osiągnęło sukces u 50,0% pacjentów w pierwszym badaniu i 39,0% w drugim. Użycie 1,5% RUX dało jeszcze lepszy efekt leczniczy, gdyż odnotowano poprawę odpowiednio u 53,8% i 51,3% chorych. Dla placebo wartości te wynosiły 15,1% i 7,6% ($P < 0,0001$). Co więcej znaczne zmniejszenie świądu zgłaszali w ciągu 12h od pierwszego zastosowania pacjenci stosujący 1,5% RUX ($P < 0,05$). Niekorzystne reakcje skórne po nałożeniu kremu były rzadkie i stanowiły mniej niż 1%, a żadna z nich nie była znacząca klinicznie [20].

W innym badaniu przeprowadzonym przez B. S. Kim wraz z zespołem, wzięło udział 307 dorosłych z wynikiem 2 lub 3 w skali IGA i powierzchnią zajęta chorobowo w 3 do 20%. Po randomizacji przydzielono ich do podwójnie ślepych prób: pierwszą grupę stanowiły osoby stosujące 1,5% RUX dwa razy dziennie (BID, łac. bis in die), drugą 1,5% RUX raz dziennie (QD, łac. quaque die), trzecią 0,5% RUX QD, czwartą 0,15% RUX QD, natomiast piątą grupę stanowiły osoby używające placebo przez 4 tygodnie, po upływie których wszyscy stosowali 1,5% RUX przez kolejne 4 tygodnie. Pierwszorzędowym punktem końcowym badania było porównanie zmian chorobowych u pacjentów stosujących 1,5% RUX i placebo w 4 tygodniu w skali EASI (*ang. Eczema Area and Severity Index*). Następnie opracowano wyniki dotyczące pozostałych grup, z których wynikało, że wszystkie schematy leczenia

RUX wykazały korzyść terapeutyczną w 4 tygodniu terapii. Stosowanie 1,5% RUX BID zapewniło największą poprawę wskaźnika EASI (71,6%) w porównaniu z placebo (15,5%; $P < 0,0001$) oraz wskaźnika IGA (38,0% do 7,7%; $P < 0,001$). Co więcej po zastosowaniu 1,5% RUX doszło do zmniejszenia świądu już w ciągu 36 godzin od zastosowania, który utrzymywał się do 12 tygodnia. W miejscu podania leku nie dochodziło do istotnych klinicznie zmian ^[19].

Reasumując, ruksolitynib w kremie osiągnął wszystkie pierwszo- i drugorzędowe punkty końcowe w badaniach klinicznych fazy 3 dotyczących leczenia atopowego zapalenia skóry o nasileniu od łagodnego do umiarkowanego, przy minimalnych działaniach niepożądanych związanych z leczeniem ^[21]. Konieczne jest prowadzenie dalszych badań nad tym lekiem, gdyż na chwilę obecną nie ma danych dotyczących długotrwałego stosowania ruksolitynibu ^[20, 21].

3.2. Delgocitynib [DEL]

Delgocitynib jest inhibitorem JAK opracowanym przez Japan Tobacco do leczenia zaburzeń autoimmunologicznych i nadwrażliwości, w tym stanów zapalnych skóry. Lek ten hamuje wszystkich członków rodziny JAK (JAK1, JAK2, JAK3 i kinazę tyrozynową 2). Delgocitynib do miejscowego stosowania w postaci maści został zatwierdzony do leczenia atopowego zapalenia skóry w Japonii ^[22].

Dwuczęściowe badanie opracowane przez H. Nakagawa et al. dotyczące skuteczności leczenia DEL w postaci maści u pacjentów pediatrycznych przyniosło wiele pozytywnych informacji dotyczących długotrwałego stosowania preparatu. Pierwsza część badania była 4-tygodniowym okresem podwójnie ślepej próby, w którym japońscy pacjenci w wieku od 2 do 15 lat zostali losowo przydzieleni w stosunku 1:1 do stosowania DEL w postaci 0,25% maści i placebo. Na początku badania połowa pacjentów miała atopowe zapalenie skóry w stopniu umiarkowanym w skali EASI, a po 4-tygodniowym okresie stosowania 0,25% DEL ich odsetek był znacznie mniejszy niż u osób stosujących placebo (-39,3% do +10,9%; $P < 0,001$). Część druga badania była 52-tygodniowym okresem przedłużenia terapii. Zakwalifikowani pacjenci otrzymywali 0,25% lub 0,5% DEL. U większości pacjentów lek był skuteczny i dobrze tolerowany. Większość zdarzeń niepożądanych była łagodna i często nie związana ze stosowaniem DEL. Ograniczeniem tego badania było wzięcie pod uwagę tylko pacjentów z Japonii, a w drugiej części badania nie uwzględniono próby kontrolnej ^[23].

W innym, również dwuczęściowym badaniu przeprowadzonym przez H. Nakagawa et al. oceniano skuteczność i bezpieczeństwo 0,5% DEL w maści. Do pierwszej części 4-tygodniowego badania z podwójnie ślepą próbą zakwalifikowano pacjentów w wieku 16 lat lub starszych z umiarkowanym lub ciężkim AZS. Następnie losowo przydzielono ich do dwóch grup w stosunku 2:1. Pacjenci z pierwszej grupy stosowali 0,5% DEL, a z drugiej placebo. Skuteczność leczenia oceniano za pomocą indeksu EASI. Na tej podstawie stwierdzono, że wskaźnik obszaru i ciężkości wyprysku zmniejszył się o 44,3% dla stosujących 0,5% DEL w porównaniu osobami stosującymi placebo u których zmiana ta zwiększyła się o 1,7% ($P < 0,001$). W drugiej części kwalifikujący się pacjenci weszli do 24-tygodniowego okresu przedłużenia i otrzymali 0,5% DEL. Poprawa wskaźnika obszaru i nasilenia zmian atopowych utrzymała się w drugiej części badania. Działania niepożądane zgłaszane przez pacjentów miały charakter łagodny lub niezwiązany z przyjmowanym lekiem. Tak jak w przypadku wcześniej przytoczonego badania, również w tym ograniczeniem jest, iż uwzględniono tylko pacjentów z Japonii, co więcej w drugiej części badania dopuszczono miejscowe stosowanie kortykosteroidów [24].

Podsumowując informacje zebrane z wyżej przytoczonych badań można stwierdzić, iż zarówno stosowanie 0,25%, jak i 0,5% DEL w postaci maści daje pozytywne skutki leczenia u pacjentów pediatrycznych i dorosłych. Ponadto, maść jest skuteczna w długoterminowej terapii i dobrze tolerowana na przestrzeni czasu nie dając znaczących klinicznie działań niepożądanych [23, 24]. W Japonii trwają również prace nad doustnym preparatem delgocitnibu do zastosowania w leczeniu chorób autoimmunologicznych i nadwrażliwości [21].

3.3. Baricitynib [BAR]

Baricitynib, selektywny inhibitor JAK1/2 jest pierwszą substancją z tej klasy leków dopuszczoną przez EMA (ang. European Medicines Agency) do ogólnoustrojowego, doustnego leczenia AZS [25].

W dwóch badaniach klinicznych III fazy opisanych przez E. L. Simpson et al. oceniano skuteczność i bezpieczeństwo BAR u pacjentów z AZS o nasileniu od umiarkowanego do ciężkiego u których odpowiedź na terapię miejscowe była niewystarczająca. Były to dwa niezależne, wieloośrodkowe badania fazy III z podwójnie ślepą próbą (BREEZE-AD1 i BREEZE-AD2). Dorosłych chorych, w liczbie odpowiednio 624 i 615 przydzielono losowo w stosunku 2:1:1:1 do grup otrzymujących raz dziennie odpowiednio placebo, BAR 1mg, 2mg i 4mg przez 16 tygodni. Z interpretacji badania BREEZE-AD1 wynika,

iz więcej pacjentów osiągnęło pierwszorzędowy punkt w skali IGA (0,1) w grupie przyjmującej BAR niż placebo (4mg – 16,8% [P < 0,001]; 2mg – 11,4% [P < 0,05]; 1mg – 11,8% [P < 0,05]; placebo – 4,8%). Podobne wyniki uzyskano w badaniu BREEZE-AD2 (4mg – 13,8% [P = 0,001]; 2mg – 10,6% [P < 0,05]; 1mg – 8,8% [P = 0,085]; placebo – 4,5%). Poprawę w zakresie świądu uzyskano już w pierwszym tygodniu przy dawce 4mg i w drugim tygodniu przy dawce 2mg. Polepszenie stanu chorych z zakresu przebudzeń nocnych i bólu skóry miało miejsce już w pierwszym tygodniu stosowania leku zarówno dla 4mg, jaki i 2mg. Najczęstszymi działaniami niepożądanymi u pacjentów leczonych BAR były zapalenia nosogardła i bóle głowy [26].

W badaniu klinicznym III fazy prowadzonym przez T. Bieber et al. badano skuteczność i bezpieczeństwo stosowania BAR w połączeniu z miejscowymi glikokortykosteroidami (GKS) u pacjentów z AZS o nasileniu od umiarkowanego do ciężkiego i niewystarczającą odpowiedzią, nietolerancją lub przeciwwskazaniami do leczenia cyklosporyną A (CA). W tym podwójnie ślepy, randomizowanym i kontrolowanym placebo badaniu III fazy (BREEZE-AD4) przydzielono pacjentów do 4 grup w stosunku 1:1:2:1 odpowiednio otrzymujących placebo (N=93), BAR 1mg (N=93), 2mg (N=185) i 4mg (N=92) w połączeniu z GKS. Pierwszorzędowym punktem końcowym był odsetek pacjentów otrzymujących BAR w dawce 4mg lub 2mg (+GKS), u których po 16 tygodniach uzyskano poprawę o $\geq 75\%$ w stosunku do wartości wyjściowej w zakresie wskaźnika obszaru i nasilenia wyprysku (EASI). Okazało się, iż BAR 4mg + GKS był lepszy niż placebo + GKS (4mg: 32%, placebo: 17%; P = 0,031) w 16 tygodniu. Co więcej, miała miejsce poprawa nasilenia świądu, bólu skóry i liczby nocnych przebudzeń z powodu świądu. Działania niepożądane związane z leczeniem były częstsze w przypadku BAR + GKS, niż w przypadku placebo + GKS. Większość z nich była łagodna lub umiarkowana. Najczęstsze działania niepożądane miały miejsce przy stosowaniu dawki 4mg + GKS i były nimi: zapalenie nosogardła, opryszczka zwykła, grypa i ból głowy. Nie zgłoszono zgonów ani zakrzepicy żył głębokich [27].

W innym prowadzonym na szeroką skalę badaniu opisanym przez T. Bieber wraz z zespołem wzięło udział 2247 pacjentów, którym podawano placebo, 2mg lub 4mg BAR przez rok (mediana czasu trwania 310 dni). Celem badania było sprawdzenie bezpieczeństwa podczas długotrwałego stosowania leku. Z zebranych danych wynika, iż częstość występowania poważnych zakażeń oportunistycznych była podobna w grupach leczonych i kontrolnych, którym podawano placebo. Najczęstszymi poważnymi zakażeniami były: wyprysk opryszczkowy [n = 11, częstość występowania (IR) = 0,5],

zapalenie tkanki łącznej ($n = 6$, $IR = 0,3$) i zapalenie płuc ($n = 3$, $IR = 0,1$). Wystąpiły 4 zakażenia oportunistyczne ($IR = 0,2$). W okresie kontrolowanym placebo u pacjentów leczonych BAR nie zgłoszono żadnych nowotworów złośliwych, perforacji przewodu pokarmowego, zdarzeń sercowo-naczyniowych zakończonych zgonem ani gruźlicy. Częstość występowania opryszczki pospolitej była wyższa w grupie 4mg (6,1%) w porównaniu z grupą 2mg (3,6%) i placebo (2,7%) [28].

Przegląd badań dokonany przez S. M. Hoy dotyczący skuteczności i bezpieczeństwa stosowania BAR w umiarkowanym i ciężkim atopowym zapaleniu skóry wskazuje na jego wysoki potencjał w leczeniu pacjentów zakwalifikowanych do leczenia ogólnoustrojowego. U takich osób BAR, sam lub w skojarzeniu z miejscowymi kortykosteroidami, zmniejszył nasilenie choroby, świąd, ból skóry, zaburzenia skóry i jakość życia związaną ze stosowaniem leku przez 16 tygodni w porównaniu z placebo. Początek korzyści był szybki i na ogół utrzymywał się przez dłuższy czas (czas trwania leczenia ≤ 68 tygodni). Stwierdzono, iż BAR stanowi wygodną alternatywę dla leków biologicznych podawanych podskórnie w leczeniu AZS o nasileniu od umiarkowanego do ciężkiego [29].

3.4. Abrocitynib

Abrocitynib jest selektywnym inhibitorem kinazy janusowej 1 (JAK1) zmniejszającym sygnalizację IL-4 i IL-13 [30]. W 2022 r, lek ten został zatwierdzony przez FDA do stosowania w atopowym zapaleniu skóry [31].

W badaniu opisanym przez T. Bieber et al. porównywano skuteczność abrocitynibu i jednego z przeciwciał monoklonalnych – dupilumabu. III faza badania klinicznego z podwójnie ślełą próbą polegała na przydzieleniu pacjentów z AZS, którzy nie reagowali na środki miejscowe lub wymagali terapii ogólnoustrojowej w stosunku 2:2:2:1 odpowiednio do stosowania 200 mg abrocitynibu QD, 100mg QD, 300mg dupilumabu podskórnie co drugi tydzień (po dawce wysycającej 600mg) i placebo. Wszyscy pacjenci otrzymywali terapię miejscową. Pierwszorzędownymi punktami końcowymi była odpowiedź w skali IGA (z poprawą o 2 punkty w stosunku do stanu wyjściowego) oraz wskaźnika EASI (zdefiniowanego jako poprawa o $\geq 75\%$ w stosunku do wartości wyjściowej) w 12 tygodniu stosowania. Kluczowymi drugorzędownymi punktami końcowymi były: odpowiedź na świąd (zdefiniowana jako poprawa o ≥ 4 w numerycznej skali oceny świądu, wyniki w zakresie od 0 do 10) w 2 tygodniu oraz odpowiedzi IGA i EASI w 16 tygodniu.

Łącznie randomizowano 838 pacjentów; 226 przydzielono do grupy stosującej 200mg abrocitynibu, 238 do 100mg abrocitynibu, 243 do dupilumabu i 121 do grupy stosującej placebo. Odpowiedź IGA w 12 tygodniu zaobserwowano u 48,4% pacjentów z grupy stosującej 200mg abrocitynibu, 36,6% 100mg abrocitynibu, 36,5% w grupie dupiliumabu i 14% w grupie placebo ($P < 0,001$ dla obu dawek abrocitynibu w porównaniu z placebo). Odpowiedź EASI w 12 tygodniu zaobserwowano u 70,3%, 58,7%, 58,1% i 27,1% ($P < 0,001$ dla obu dawek abrocitynibu w porównaniu z placebo). Dawka 200mg abrocitynibu, ale nie dawka 100mg, była lepsza od dupiliumabu w odniesieniu do reakcji na świąd w 2 tygodniu stosowania. Żadna dawka abrocitynibu nie różniła się istotnie od dupilumabu w odniesieniu do większości innych kluczowych drugorzędowych porównań w 16 tygodniu. Nudności wystąpiły u 11,1% pacjentów z grupy stosującej 200mg abrocitynibu, 4,2% stosujących 100mg, a trądzik odpowiednio u 6,6% i 2,9%. Z badania wynika, iż abrocitynib zarówno w dawce 200mg, jak i 100mg spowodował znacznie większe zmniejszenie objawów przedmiotowych i podmiotowych umiarkowanego i ciężkiego AZS w porównaniu do placebo ^[30].

Zespół badawczy pod kierownictwem E. L. Simpson et al. analizował efektywność i bezpieczeństwo stosowania abrocitynibu w monoterapii u młodzieży i dorosłych z AZS o nasileniu od umiarkowanego do ciężkiego. W tym wielośrodkowym, podwójnie zaślepionym, randomizowanym badaniu III fazy (JADE MONO-1) wzięli udział pacjenci po 12 roku życia (do badania włączono 387 pacjentów). Zostali oni podzieleni na 3 grupy w stosunku 2:2:1. Otrzymali odpowiednio 100, 200mg abrocitynibu i placebo. Wszystkim pacjentom podano co najmniej jedną dawkę badanego leku, a zatem można ich było ocenić pod kątem 12-tygodniowej skuteczności. Odsetek pacjentów, którzy uzyskali odpowiedź w skali IGA był istotnie wyższy w grupie stosującej 100mg abrocitynibu w porównaniu z placebo (37 [24%] ze 156 pacjentów vs. 6 [8%] z 76 pacjentów; $P = 0,0037$) oraz w grupie stosującej 200mg abrocitynibu w porównaniu z placebo (67 [44%] ze 153 pacjentów vs. 6 [8%] z 76 pacjentów; $P < 0,0001$). Analizując poprawę pacjentów pod kątem skali EASI, u pacjentów stosujących 100mg abrocitynibu odpowiedź była wyższa niż u tych stosujących placebo (62 [42%] ze 156 vs. 9 [12%] z 76), natomiast u stosujących 200mg poprawa była jeszcze bardziej znacząca (96 [63%] ze 153 vs. 9 [12%] z 76). Działania niepożądane zgłoszono u 108 (69%) ze 156 pacjentów w grupie abrocitynibu 100mg oraz 120 (78%) ze 154 pacjentów w grupie 200mg i 44 (57%) z 77 pacjentów w grupie placebo. Poważne działania niepożądane zgłaszano u odpowiednio 5 (3%) z 156, 5 (3%)

z 154 i 3 (4%) z 77. Nie raportowano żadnych zgonów związanych z leczeniem. Z badania wynika, iż monoterapia doustnym abrocitynibem QD była skuteczna i dobrze tolerowana przez młodzież i dorosłych z AZS o nasileniu od umiarkowanego do ciężkiego [32].

Liczne badania wskazują na znaczną skuteczność, u większości pacjentów kontynuujących leczenie nie dochodzi do zaostrzenia choroby. Poprawa stanu chorych ma miejsce zarówno w krótkotrwałej terapii, jak i podczas długotrwałego stosowania leku [33]. Z najnowszego przeglądu artykułów bazujących na badaniach klinicznych fazy IIb i III powstających do końca marca 2022 roku przeprowadzonego przez P. O. Perche et al. wynika, że abrocitynib był skuteczny u 47,5% pacjentów przyjmujących go w dawce 200mg i 32,0% pacjentów otrzymujących 100mg. W porównaniu z badaniami klinicznymi konwencjonalnych metod leczenia AZS, abrocitynib wydaje się być bardziej skuteczny [34].

3.5. Upadacitynib [UPA]

Upadacitynib, podobnie jak abrocitynib hamuje szlak JAK/STAT poprzez selektywne blokowanie JAK1. Zdaniem S. Ferreira et al. selektywne inhibitory JAK1 mogą stanowić ważną opcję terapeutyczną, którą należy włączyć do algorytmu leczenia AZS, ze względu na podawanie doustne oraz korzystny profil bezpieczeństwa i tolerancji [35].

W analizie badań przeprowadzonych przez E. L. Simpson wraz z zespołem oceniano długoterminową (52 tygodnie) skuteczność i bezpieczeństwo leczenia UPA u chorych z AZS. Badania o których mowa to: Measure Up 1 i Measure Up 2, podwójnie ślepe, kontrolowane placebo, badania kliniczne III fazy obejmujące dorosłych i młodzież z umiarkowanym do ciężkiego atopowym zapaleniem skóry, odpowiednio w 151 i 154 ośrodkach. Pacjentów losowo przydzielono w stosunku 1:1:1 do grup otrzymujących UPA w dawce 15mg, 30mg lub placebo. W 16 tygodniu badania pacjenci przyjmujący UPA w dawce 15mg (odpowiednio 273 i 260 pacjentów w badaniu Measure Up 1 i Measure Up 2) oraz w dawce 30mg (270 i 268) kontynuowali leczenie, natomiast pacjenci otrzymujący placebo zostali ponownie losowo przydzieleni w stosunku 1:1 do grup otrzymujących UPA w dawce 15mg (odpowiednio 121 i 120 pacjentów w Measure Up 1 i Measure Up 2) lub 30mg (123 i 121 pacjentów) metodą podwójnie ślepej próby. Bezpieczeństwo i skuteczność oceniano za pomocą wcześniej opisywanych skali EASI i IGA. Pomiarzy Measure Up 1 i Measure Up 2 obejmowały łącznie 1609 pacjentów

(882 mężczyzn i 727 kobiet). Skuteczność z 16 tygodnia utrzymywała się do 52 tygodnia. W 52 tygodniu uzyskano 75% poprawę w skali EASI u 82,0% (95% CI, 77,0%-86,9%) i 79,1% (95% CI, 73,9%-84,4%) pacjentów kontynuujących dawkę 15mg i 84,9% (95% CI, 80,3%-89,5%) i 84,3% (95% CI, 79,6%-89,0%) pacjentów kontynuujących dawkę 30mg (odpowiednio dla badań Measure Up 1 i Measure Up 2). Wyniki poprawy o co najmniej 2 stopnie według skali IGA zostały osiągnięte przez 59,2% (95% CI, 52,9%-65,5) i 52,6% (95% CI, 46,2%-59,1%) oraz 62,5% (95% CI, 56,3%-68,7%) i 65,1% (95% CI, 58,9%-71,2%) pacjentów odpowiednio w badaniach Measure Up1 i Measure Up 2. Częstość przerywania leczenia z powodu działań niepożądanych była ogólnie niewielka, ale nieco wyższa w przypadku UPA w dawce 30mg. Obie dawki UPA były dobrze tolerowane. Z analizy danych dwóch powyżej przytoczonych badań długoterminowych wynika, iż leczenie UPA młodzieży i dorosłych z umiarkowanym do ciężkiego AZS wykazuje korzystny profil korzyści do ryzyka w leczeniu prowadzonym przez 52 tygodnie [36].

Badanie dokonane przez A. Blauvelt et al. ocenia bezpieczeństwo i skuteczność UPA w porównaniu z dupilumabem u dorosłych z AZS o nasileniu od umiarkowanego do ciężkiego. W tym 24-tygodniowym badaniu klinicznym fazy IIIb, wieloośrodkowym, podwójnie zaślepionym, kontrolowanym substancją czynną wzięło udział 692 uczestników. Badanie prowadzono od 21 lutego 2019 r. do 9 grudnia 2020 r. w 129 ośrodkach zlokalizowanych w 22 krajach Europy, Ameryki Północnej i Południowej, Oceanii oraz regionu Azji i Pacyfiku. Pacjenci zostali losowo przydzieleni w stosunku 1:1 do leczenia UPA w dawce 30mg raz na dobę lub dupilumabem podskórnym w dawce 300mg co drugi tydzień. Pierwszorzędowym punktem końcowym było osiągnięcie 75% poprawy we wskaźniku obszaru i ciężkości wyprysku (EASI75) w 16 tygodniu, natomiast punkty drugorzędowe dotyczyły odsetku pacjentów osiągających EASI100 i EASI90 w 16 tygodniu, procentowej zmiany od wartości początkowej bólu związanego ze świadem w skali numerycznej NRS (ang. Numerical Rating Scale) w 1 i 4 tygodniu oraz odsetka pacjentów osiągających EASI75 w 2 tygodniu. Punkty końcowe w 24 tygodniu obejmowały EASI75, EASI90, EASI100 oraz poprawę o 4 lub więcej punktów NRS od wartości wyjściowej (średnia tygodniowa). Bezpieczeństwo oceniano jako zdarzenia niepożądane związane z leczeniem u wszystkich pacjentów otrzymujących jedną lub więcej dawek któregośkolwiek z leków. Spośród 924 pacjentów poddanych badaniu przesiewowemu 348 otrzymało UPA (183 mężczyzn [52,6%]; średnia wieku [SD] 36,6 [14,6] lat), a 344 dupilumab

(194 mężczyzn [56,4%]; średnia wieku [SD] 36,9 [14,1] lat), cechy demograficzne i chorobowe były zrównoważone w obu grupach leczonych. W 16 tygodniu 247 pacjentów otrzymujących UPA (71,0%) i 210 pacjentów otrzymujących dupilumab (61,1%) osiągnęło EASI75 ($P=0,006$). Wszystkie oceniane drugorzędowe punkty końcowe wykazywały również wyższość UPA w porównaniu z dupilumabem, w tym poprawę NRS świądu już w 1 tygodniu (średnia [SE], 31,4% [1,7%] vs 8,8% [1,8%]; $P<0,001$), osiągnięcie EASI 75 już w 2 tygodniu (152 [43,7%] vs 60 [17,4%]; $P<0,001$) oraz osiągnięcie EASI100 w 16 tygodniu (97 [27,9%] vs 26 [7,6%]; $P<0,001$). Częstość występowania poważnych infekcji, wyprysku opryszczkowego, półpaśca i zdarzeń niepożądanych związanych z badaniami laboratoryjnymi była wyższa u pacjentów otrzymujących UPA, podczas gdy częstość występowania zapalenia spojówek i reakcji w miejscu wstrzyknięcia była wyższa u pacjentów otrzymujących dupilumab. W ciągu 16 tygodni leczenia UPA wykazał wyższą skuteczność niż dupilumab u pacjentów z AZS o nasileniu umiarkowanym do ciężkiego, bez nowych sygnałów dotyczących bezpieczeństwa^[37].

Skuteczność UPA w leczeniu AZS jest bardzo wysoka, niemniej występują dość liczne i ciężkie działania niepożądane, dlatego zdaniem H. Wan i jego zespołu trzeba dołożyć wszelkich starań aby zmniejszyć ryzyko TEAEs (ang. treatment-emergent adverse events) wywoływanych przez UPA w dawce 30mg^[38].

3.6. Tofacitinib [TOFA]

Tofacitinib jest inhibitorem kinazy janusowej 1/3 zatwierdzonym do stosowania w RZS, wrzodziejącym zapaleniu jelita grubego i aktywnym łuszczycowym zapaleniu stawów. Lek ten wykazuje dużą skuteczność w leczeniu wielu schorzeń dermatologicznych. Jest on przedmiotem badań klinicznych w celu zastosowania go m. in. w leczeniu AZS zarówno w formie doustnej, jak i maści^[39, 40].

W badaniu przeprowadzonym przez R. Bissonnette et al. sprawdzano miejscową skuteczność stosowania TOFA w leczeniu AZS. W 4-tygodniowym, randomizowanym badaniu fazy IIa z podwójnie ślepą próbą, kontrolowanym placebo wzięło udział 69 dorosłych pacjentów z łagodnym do umiarkowanego AZS. Przydzielono ich losowo w stosunku 1:1 do 2% TOFA i placebo. Pierwszorzędnym punktem końcowym była procentowa CFB (ang. change from baseline) biorąca pod uwagę wskaźniki obszaru i ciężkości wyprysku (EASI) w tygodniu 4. Drugorzędowe punkty końcowe skuteczności

obejmowały odsetek CFB w BSA (ang. body surface area), CFB w punktacji sumy nasilenia objawów klinicznych EASI, odsetek pacjentów w PGA (ang. Physician`s Global Assessment) oraz CFB w zgłaszanym przez pacjentów świądzie. Średni odsetek CFB w 4 tygodniu w skali EASI był istotnie większy ($P < 0,001$) dla TOFA (-81,7%) w porównaniu z placebo (-29,9%). Pacjenci leczeni TOFA wykazywali istotną ($P < 0,001$) poprawę w porównaniu z placebo we wszystkich wcześniej określonych punktach końcowych skuteczności i świądu w 4 tygodniu. Znaczącą poprawę EASI, PGA i BSA zaobserwowano już w pierwszym tygodniu, a poprawę w zakresie świądu obserwowano już w drugim dniu leczenia ^[41].

Maść z TOFA wykazuje istotnie większą skuteczność w porównaniu z nośnikiem w punktach końcowych. Jej działanie jest szybkie, a skutki uboczne są nieistotne klinicznie. Hamowanie kinazy janusowej za pomocą TOFA jest potencjalnie obiecującą metodą terapeutyczną w leczeniu AZS ^[40].

4. Podsumowanie

W leczeniu omawianej dermatozy najczęściej stosuje się środki nawilżające, kortykosteroidy, fototerapię, leki immunosupresyjne lub środki przeciwpalne (np. inhibitory kalcyneuryny), jednak coraz większą uwagę w ostatnich latach przyciągają inhibitory szlaku JAK/STAT, będące przedmiotem licznych badań klinicznych ^[42].

Podsumowując omówione wyżej badania można zauważyć, że inhibitory JAK wykazują znaczną skuteczność w leczeniu AZS. Zarówno stosowane miejscowo (ruksolitynib, delgocitynib i tofacitynib), jak i te podawane ogólnoustrojowo (abrocitynib, upadacitynib i baricitynib) wykazują zadowalający profil bezpieczeństwa. Najczęstszymi (2-5% częstością występowania) działaniami niepożądanymi związanymi ze stosowaniem inhibitorów JAK w AZS były nudności, zakażenia górnych dróg oddechowych, ból głowy, półpasiec, opryszczka wargowa, trądzik. Miejscowe stosowanie wyżej wspomnianych leków nie wiązało się z działaniem ogólnoustrojowym. We wszystkich badaniach wykazano, że inhibitory JAK były dobrze tolerowane przez pacjentów z AZS w porównaniu z grupą kontrolną. Chociaż stosowanie tych leków w osób cierpiących na AZS jest bardzo obiecujące, konieczne jest ciągłe prowadzenie badań dotyczących ich długoterminowego bezpieczeństwa ^[40, 43].

Z przeprowadzonych licznych metaanaliz wynika, iż skuteczność i bezpieczeństwo leczenia AZS inhibitorami JAK w porównaniu z dupilumabem jest na porównywalnym lub nawet nieco wyższym poziomie ^[44, 45]. Wydaje

się, że upadacynib i abrocynib mają szczególnie duży potencjał w leczeniu pacjentów z AZS. Konieczne są jednak dalsze badania w celu określenia długoterminowej skuteczności inhibitorów kinazy janusowej u dorosłych z AZS o nasileniu od umiarkowanego do ciężkiego [30, 37, 44]. Z przeprowadzonych badań wynika, że inhibitory JAK nie wywołują znacząco częstszych poważnych działań (np. żylnej choroby zakrzepowo-zatorowej) niż stosowanie dupilumabu [26, 46]. Przeprowadzone w Wielkiej Brytanii badanie dokonujące porównania ekonomicznych aspektów dotyczących leczenia inhibitorami JAK i przeciwciałami monoklonalnymi wykazało niską opłacalność stosowania inhibitorów JAK w oparciu o wskaźnik QALY (ang. quality-adjusted life year). Niemniej, w tym samym badaniu zwrócono uwagę na to, iż obniżenie kosztów lub dawki inhibitorów JAK może prowadzić do większej opłacalności tych leków w porównaniu ze stosowanymi obecnie przeciwciałami monoklonalnymi [47].

Referencje

- [1] Kamińska E. *Dev Period Med.* 2018;22(4):396-403. doi:10.34763/devperiodmed.20182204.396403.
- [2] Kim J, Kim BE, Leung DYM. Pathophysiology of atopic dermatitis: Clinical implications. *Allergy Asthma Proc.* 2019;40(2):84-92. doi:10.2500/aap.2019.40.4202..
- [3] Agache I, Akdis CA, Akdis M, et al. EAACI Biologicals Guidelines-dupilumab for children and adults with moderate-to-severe atopic dermatitis. *Allergy.* 2021;76(4):988-1009. doi:10.1111/all.14690.
- [4] Torres T, Ferreira EO, Gonçalo M, Mendes-Bastos P, Selores M, Filipe P. Update on Atopic Dermatitis. *Acta Med Port.* 2019;32(9):606-613. doi:10.20344/amp.11963.
- [5] Avena-Woods C. Overview of atopic dermatitis. *Am J Manag Care.* 2017;23(8 Suppl):S115-S123.
- [6] Guttman-Yassky E, Waldman A, Ahluwalia J, Ong PY, Eichenfield LF. Atopic dermatitis: pathogenesis. *Semin Cutan Med Surg.* 2017;36(3):100-103. doi:10.12788/j.sder.2017.036.
- [7] Nutten S. Atopic dermatitis: global epidemiology and risk factors. *Ann Nutr Metab.* 2015;66 Suppl 1:8-16. doi:10.1159/000370220.

- [8] Halcken S. Prevention of allergic disease in childhood: clinical and epidemiological aspects of primary and secondary allergy prevention. *Pediatr Allergy Immunol.* 2004;15 Suppl 16:4-32. doi:10.1111/j.1399-3038.2004.0148b.x.
- [9] David Boothe W, Tarbox JA, Tarbox MB. Atopic Dermatitis: Pathophysiology. *Adv Exp Med Biol.* 2017;1027:21-37. doi:10.1007/978-3-319-64804-0_3. PMID: 29063428.
- [10] Kim J, Kim BE, Leung DYM. Pathophysiology of atopic dermatitis: Clinical implications. *Allergy Asthma Proc.* 2019;40(2):84-92. doi:10.2500/aap.2019.40.4202.
- [11] Samochocki Z, Rudzki E. Poziom IgE a odsetek limfocytów T we krwi obwodowej chorych na atopowe zapalenie skóry [IgE and peripheral blood T-lymphocyte levels in patients with atopic dermatitis]. *Przegl Dermatol.* 1990 Sep-Oct;77(5):323-6. Polish. PMID: 2148628.
- [12] Guttman-Yassky E, Suárez-Fariñas M, Chiricozzi A, et al. Broad defects in epidermal cornification in atopic dermatitis identified through genomic analysis. *J Allergy Clin Immunol.* 2009;124(6):1235-1244.e58. doi:10.1016/j.jaci.2009.09.031.
- [13] Imai Y. Interleukin-33 in atopic dermatitis. *J Dermatol Sci.* 2019;96(1):2-7. doi:10.1016/j.jdermsci.2019.08.006.
- [14] Shawky AM, Almalki FA, Abdalla AN, Abdelazeem AH, Gouda AM. A Comprehensive Overview of Globally Approved JAK Inhibitors. *Pharmaceutics.* 2022;14(5):1001. Published 2022 May 6. doi:10.3390/pharmaceutics14051001.
- [15] Roskoski R Jr. Janus kinase (JAK) inhibitors in the treatment of neoplastic and inflammatory disorders. *Pharmacol Res.* 2022;183:106362. doi:10.1016/j.phrs.2022.106362.
- [16] Chovatiya R, Paller AS. JAK inhibitors in the treatment of atopic dermatitis. *J Allergy Clin Immunol.* 2021;148(4):927-940. doi:10.1016/j.jaci.2021.08.009.
- [17] Szalus K, Trzeciak M, Nowicki RJ. JAK-STAT Inhibitors in Atopic Dermatitis from Pathogenesis to Clinical Trials Results. *Microorganisms.* 2020;8(11):1743. Published 2020 Nov 6. doi:10.3390/microorganisms8111743.

- [18] Owji S, Caldas SA, Ungar B. Management of Atopic Dermatitis: Clinical Utility of Ruxolitinib. *J Asthma Allergy*. 2022;15:1527-1537. Published 2022 Oct 25. doi:10.2147/JAA.S342051.
- [19] Kim BS, Howell MD, Sun K, et al. Treatment of atopic dermatitis with ruxolitinib cream (JAK1/JAK2 inhibitor) or triamcinolone cream. *J Allergy Clin Immunol*. 2020;145(2):572-582. doi:10.1016/j.jaci.2019.08.042.
- [20] Papp K, Szepietowski JC, Kircik L, et al. Efficacy and safety of ruxolitinib cream for the treatment of atopic dermatitis: Results from 2 phase 3, randomized, double-blind studies. *J Am Acad Dermatol*. 2021;85(4):863-872. doi:10.1016/j.jaad.2021.04.085.
- [21] Chovatiya R, Paller AS. JAK inhibitors in the treatment of atopic dermatitis. *J Allergy Clin Immunol*. 2021;148(4):927-940. doi:10.1016/j.jaci.2021.08.009.
- [22] Dhillon S. Delgocitinib: First Approval. *Drugs*. 2020;80(6):609-615. doi:10.1007/s40265-020-01291-2.
- [23] Nakagawa H, Nemoto O, Igarashi A, et al. Delgocitinib ointment in pediatric patients with atopic dermatitis: A phase 3, randomized, double-blind, vehicle-controlled study and a subsequent open-label, long-term study. *J Am Acad Dermatol*. 2021;85(4):854-862. doi:10.1016/j.jaad.2021.06.014.
- [24] Nakagawa H, Nemoto O, Igarashi A, Saeki H, Kaino H, Nagata T. Delgocitinib ointment, a topical Janus kinase inhibitor, in adult patients with moderate to severe atopic dermatitis: A phase 3, randomized, double-blind, vehicle-controlled study and an open-label, long-term extension study [published correction appears in *J Am Acad Dermatol*. 2021 Oct;85(4):1069]. *J Am Acad Dermatol*. 2020;82(4):823-831. doi:10.1016/j.jaad.2019.12.015.
- [25] Traidl S, Freimooser S, Werfel T. Janus kinase inhibitors for the therapy of atopic dermatitis. *Allergol Select*. 2021;5:293-304. Published 2021 Aug 27. doi:10.5414/ALX02272E.
- [26] Simpson EL, Lacour JP, Spelman L, et al. Baricitinib in patients with moderate-to-severe atopic dermatitis and inadequate response to topical corticosteroids: results from two randomized monotherapy

- phase III trials. *Br J Dermatol*. 2020;183(2):242-255. doi:10.1111/bjd.18898.
- [27] Bieber T, Reich K, Paul C, et al. Efficacy and safety of baricitinib in combination with topical corticosteroids in patients with moderate-to-severe atopic dermatitis with inadequate response, intolerance or contraindication to ciclosporin: results from a randomized, placebo-controlled, phase III clinical trial (BREEZE-AD4). *Br J Dermatol*. 2022;187(3):338-352. doi:10.1111/bjd.21630.
- [28] Bieber T, Thyssen JP, Reich K, et al. Pooled safety analysis of baricitinib in adult patients with atopic dermatitis from 8 randomized clinical trials. *J Eur Acad Dermatol Venereol*. 2021;35(2):476-485. doi:10.1111/jdv.16948.
- [29] Hoy SM. Baricitinib: A Review in Moderate to Severe Atopic Dermatitis [published correction appears in *Am J Clin Dermatol*. 2022 Sep;23(5):747]. *Am J Clin Dermatol*. 2022;23(3):409-420. doi:10.1007/s40257-022-00684-1.
- [30] Bieber T, Simpson EL, Silverberg JI, et al. Abrocitinib versus Placebo or Dupilumab for Atopic Dermatitis. *N Engl J Med*. 2021;384(12):1101-1112. doi:10.1056/NEJMoa2019380.
- [31] Labib A, Yosipovitch G. An evaluation of abrocitinib for moderate-to-severe atopic dermatitis. *Expert Rev Clin Immunol*. 2022;18(11):1107-1118. doi:10.1080/1744666X.2022.2126353.
- [32] Simpson EL, Sinclair R, Forman S, et al. Efficacy and safety of abrocitinib in adults and adolescents with moderate-to-severe atopic dermatitis (JADE MONO-1): a multicentre, double-blind, randomised, placebo-controlled, phase 3 trial. *Lancet*. 2020;396(10246):255-266. doi:10.1016/S0140-6736(20)30732-7.
- [33] Blauvelt A, Silverberg JI, Lynde CW, et al. Abrocitinib induction, randomized withdrawal, and retreatment in patients with moderate-to-severe atopic dermatitis: Results from the JAK1 Atopic Dermatitis Efficacy and Safety (JADE) REGIMEN phase 3 trial. *J Am Acad Dermatol*. 2022;86(1):104-112. doi:10.1016/j.jaad.2021.05.075.

- [34] Perche PO, Cook MK, Feldman SR. Abrocitinib: A New FDA-Approved Drug for Moderate-to-Severe Atopic Dermatitis. *Ann Pharmacother.* 2023;57(1):86-98. doi:10.1177/10600280221096713.
- [35] Ferreira S, Guttman-Yassky E, Torres T. Selective JAK1 Inhibitors for the Treatment of Atopic Dermatitis: Focus on Upadacitinib and Abrocitinib. *Am J Clin Dermatol.* 2020;21(6):783-798. doi:10.1007/s40257-020-00548-6.
- [36] Simpson EL, Papp KA, Blauvelt A, et al. Efficacy and Safety of Upadacitinib in Patients With Moderate to Severe Atopic Dermatitis: Analysis of Follow-up Data From the Measure Up 1 and Measure Up 2 Randomized Clinical Trials. *JAMA Dermatol.* 2022;158(4):404-413. doi:10.1001/jamadermatol.2022.0029.
- [37] Blauvelt A, Teixeira HD, Simpson EL, et al. Efficacy and Safety of Upadacitinib vs Dupilumab in Adults With Moderate-to-Severe Atopic Dermatitis: A Randomized Clinical Trial [published correction appears in *JAMA Dermatol.* 2022 Feb 1;158(2):219] [published correction appears in *JAMA Dermatol.* 2022 Feb 1;158(2):219]. *JAMA Dermatol.* 2021;157(9):1047-1055. doi:10.1001/jamadermatol.2021.3023.
- [38] Wan H, Jia H, Xia T, Zhang D. Comparative efficacy and safety of abrocitinib, baricitinib, and upadacitinib for moderate-to-severe atopic dermatitis: A network meta-analysis. *Dermatol Ther.* 2022;35(9):e15636. doi:10.1111/dth.15636.
- [39] Tegtmeyer K, Zhao J, Maloney NJ, Atassi G, Beestrup M, Lio PA. Off-label studies on tofacitinib in dermatology: a review. *J Dermatolog Treat.* 2021;32(4):399-409. doi:10.1080/09546634.2019.1673877.
- [40] Agarwal I, Panda M, Das A. Tofacitinib in paediatric dermatoses: a narrative review. *Clin Exp Dermatol.* 2022;47(7):1256-1264. doi:10.1111/ced.15175.
- [41] Bissonnette R, Papp KA, Poulin Y, et al. Topical tofacitinib for atopic dermatitis: a phase IIa randomized trial. *Br J Dermatol.* 2016;175(5):902-911. doi:10.1111/bjd.14871.

- [42] Mandlik DS, Mandlik SK. Atopic dermatitis: new insight into the etiology, pathogenesis, diagnosis and novel treatment strategies. *Immunopharmacol Immunotoxicol.* 2021;43(2):105-125. doi:10.1080/08923973.2021.1889583.
- [43] Wood H, Chandler A, Nezamololama N, Papp K, Gooderham MJ. Safety of Janus kinase (JAK) inhibitors in the short-term treatment of atopic dermatitis. *Int J Dermatol.* 2022;61(6):746-754. doi:10.1111/ijd.15853.
- [44] Sedeh FB, Henning MAS, Jemec GBE, Ibler KS. Comparative Efficacy and Safety of Monoclonal Antibodies and Janus Kinase Inhibitors in Moderate-to-severe Atopic Dermatitis: A Systematic Review and Meta-analysis. *Acta Derm Venereol.* 2022;102:adv00764. Published 2022 Aug 24. doi:10.2340/actadv.v102.2075.
- [45] Chen TL, Lee LL, Huang HK, Chen LY, Loh CH, Chi CC. Association of Risk of Incident Venous Thromboembolism With Atopic Dermatitis and Treatment With Janus Kinase Inhibitors: A Systematic Review and Meta-analysis. *JAMA Dermatol.* 2022;158(11):1254-1261. doi:10.1001/jamadermatol.2022.3516.
- [46] Chen TL, Lee LL, Huang HK, Chen LY, Loh CH, Chi CC. Association of Risk of Incident Venous Thromboembolism With Atopic Dermatitis and Treatment With Janus Kinase Inhibitors: A Systematic Review and Meta-analysis. *JAMA Dermatol.* 2022;158(11):1254-1261. doi:10.1001/jamadermatol.2022.3516.
- [47] Heinz KC, Willems D, Hiligsmann M. Economic evaluation of a JAK inhibitor compared to a monoclonal antibody for treatment of moderate-to-severe atopic dermatitis from a UK perspective. *J Med Econ.* 2022;25(1):491-502. doi:10.1080/13696998.2022.2059220.

RYBIA SKÓRA, JAKO ALTERNATYWA PRZESZCZEPU SKÓRY POŚREDNIEJ GRUBOŚCI W LECZENIU OPARZEŃ

Wojciech Jaworski, Maja Kruplewicz, Barbara Sławińska,
Natalia Zawronek, Karolina Kruk, Wiktoria Sokołowska

Studenckie Koło Naukowe im. Zbigniewa Religi Katedra i Zakład Biofizyki,
Wydział Nauk Medycznych w Zabrze, Śląski Uniwersytet Medyczny w Katowicach

Abstrakt: Nowoczesne leczenie ran oparzeniowych jest procesem zarówno wymagającym pod względem terapeutycznym jak i finansowym. Efektywna terapia uzależniona jest od wielu czynników, a rodzaj zastosowanych opatrunków ma ogromne znaczenie. W opatrywaniu oparzeń złotym standardem jest zastosowanie autologicznego przeszczepu skóry pośredniej grubości. Jednakże w ciężkich przypadkach, wykonanie tego typu zabiegu może być utrudnione. W takim wypadku istnieje możliwość zastosowania biologicznych i syntetycznych produktów zastępujących skórę. Ostatnie osiągnięcia w zakresie opatrunków biologicznych, prezentują bezkomórkową rybią skórę jako obiecujące podejście do ksenogenicznego przeszczepu skóry. Co więcej, w badaniach udowodniono jej właściwości lecznicze, które bezpośrednio wpływają na czas terapii, jej koszt, a także komfort pacjenta. Celem niniejszego rozdziału jest przedstawienie alternatywnego przeszczepu ksenogenicznego rybiej skóry, jego zalet oraz wad, ze szczególnym uwzględnieniem czasu gojenia się ran, doznań bólowych, częstości zmiany opatrunku oraz kosztu terapii.

Słowa kluczowe: oparzenia, rybia skóra, przeszczep skóry

Abstract: Modern treatment of burn wounds is a process that is both therapeutically and financially demanding. The effectiveness of the therapy depends on many factors, and the type of dressings which is used is greatly important. The gold standard in burn dressing is the use of an autologous split-thickness skin graft. However, in severe cases, performing this type of procedure may be difficult. In this case, it is possible to use biological and synthetic skin replacement products. Recent advances in biological dressings present acellular fish skin as a promising approach for xenogeneic skin grafting. Furthermore, research has proven its healing properties, which directly affect the duration of therapy, its cost, and the patient's comfort. The purpose of this chapter is to present an alternative fish skin xenograft, its advantages and disadvantages, with particular emphasis on healing time wounds, pain sensations, frequency of dressing changes and the cost of therapy.

Keywords: burn wounds, fish skin, skin graft

1. Wstęp

Oparzenia stanowią czwarty, co do częstotliwości występowania, rodzaj doznawanych obrażeń na świecie ^[1]. Ze względu na długi i złożony proces gojenia, a także możliwe powikłania, stanowią wyzwanie zarówno dla pacjentów jak i ochrony zdrowia ^[2]. Leczenie oparzeń stwarza znaczne obciążenia społeczno-ekonomiczne ^[3]. Dopiero od drugiej połowy XX wieku nastąpił znaczny progres w zakresie zaopatrywania ciężkich oparzeń. Postęp w leczeniu wstrząsu pourazowego, leczenia miejscowego czy intensywnej terapii, znacząco polepszył rokowanie pacjentów i pozwolił na skupienie uwagi na poprawie jakości życia po urazie ^[4]. Niemniej jednak, główną przyczyną śmiertelności pacjentów oraz powikłań pozostaje infekcja, która poprzez rozwój sepsy, utrudnia operacyjne zamknięcie rany ^[3, 5]. Wczesne usunięcie martwicy i możliwie jak najszybsze zamknięcie rany oparzeniowej, stały się nieodzownymi elementami terapii oparzeń, zmniejszając śmiertelność wśród pacjentów, a także koszt leczenia między innymi poprzez krótszy okres hospitalizacji ^[6]. Złotym standardem w zaopatrywaniu oparzeń pośrednich (deep partial thickness burn; DPTB) i głębokich (full thickness burn; FTB) jest autologiczny przeszczep skóry pośredniej grubości (split-thickness skin graft, STSG) ^[7]. Jednakże pobranie graftu skórnoego może być istotnie ograniczone, w sytuacji gdy, rana oparzeniowa stanowi bardzo rozległy procent powierzchni całego ciała (Total Body Surface Area; TBSA) ^[8]. Należy też pokreślić, że mimo dostępności i zastosowania STSG, efekty mogą być niezadawalające, ze względu na ryzyko powikłań w miejscu pobrania graftu, nieestetyczny wygląd tworzącej się blizny powstały podczas pobrania przeszczepu, a co za tym idzie całkowitą, bliznowatą powierzchnię ciała, która musi ulec wygojeniu ^[9, 10]. Dlatego też występuje wysokie zapotrzebowanie na materiały skóro-zastępcze, będące odpowiednią alternatywą w ciężkich przypadkach ^[11].

Do grupy materiałów skóro-zastępczych należą: allogeniczna ludzka skóra oraz ksenogeniczne substytuty skóry ^[11]. Skóra ludzka, jest uznawana jako punkt odniesienia dla innych zamienników skóry. W przeciwieństwie do skóry pochodzenia zwierzęcego, jest trudniej dostępna, dlatego przeszczepy ksenogeniczne są bardziej powszechną praktyką ^[12]. Najczęściej stosowana jest skóra świńska, która wykazuje duże podobieństwo do skóry ludzkiej, a jej pozyskanie jest tańsze niż skóry bydlęcej ^[12]. Ostatnim osiągnięciem w dziedzinie ksenogenicznych przeszczepów jest zastosowanie bezkomórkowej skóry ryby jako tymczasowego biologicznego opatrunku (Acellular fish skin; AFS) ^[2].

2. AFS

Skóra pozyskiwana jest z dwóch gatunków ryb: Tilalii nilowej (*Oreochromis niloticus*) oraz Dorsza atlantyckiego (*Gadus morhua*) (Kerecis® Omega3, Kerecis, Isafjordur, Island) [13]. Opatrunki AFS z Dorsza atlantyckiego w przeciwieństwie do AFS z Tilalii nilowej, są dostępne na całym świecie, a także zostały wstępnie zatwierdzone do leczenia ran przez US Food and Drug Administration 2013 [14]. AFS Tilalii nilowej stosowana jest wyłącznie w tropikalnych lub subtropikalnych regionach świata, ponieważ pochodzi z dorzecza Nilu w Afryce Wschodniej i jest zwykle dostarczana przez lokalne gospodarstwa rybne [13].

Ważnymi elementami budowy, które czynią AFS odpowiednim materiałem na substytut skóry, jest kolagen, fibryna, proteoglikany i glikozaminoglikany. Jednakże to co czyni AFS wyjątkowym jest wysoka zawartość kwasów omega-3 [15, 16]. W trakcie przygotowywania skóry do przeszczepu, graft przechodzi specjalny, zastrzeżony przez danego producenta, proces sterylizacji, który zachowuje strukturę i skład lipidów skóry [17]. Mniej wymagający proces przygotowania jest stosowany ze względu na to, że przeszczep AFS nie niesie ryzyka transmisji chorób, takich jak gąbczasta encefalopatia bydła czy choroba Creutzfeldta-Jakoba, które możliwe jest przy przeszczepie graftów skórnych, pochodzących od ssaków [18]. Co więcej obficie występujące w rybiej skórze wielonienasycone kwasy tłuszczowe omega-3, kwas eikozapentaenowy i kwas dokozaheksaenowy, zmniejszają reakcje zapalne i pobudzają cytokiny prozapalne, które wspomagają gojenie się ran [15, 16].

3. Zastosowanie

Satysfakcjonujące efekty AFS pokazują szerokie spektrum możliwych zastosowań tych opatrunków. Ostatnie badania, wykazały pozytywne działanie rybiej skóry w takich przypadkach jak przewlekłe owrzodzenia stopy cukrzycowej, kalcyfilaksja, martwicze zapalenia skóry, jatrogena wapnica skóry czy w leczeniu z zastosowaniem neovaginoplastyki u pacjentek z zespołem Mayera-Rokitansky'ego-Küstera-Hausera [19, 20, 21, 22, 23]. Cechami rybiej skóry, będącymi podstawą do badań w zakresie leczenia ran oparzeniowych są między innymi jej pozytywny wpływ na czas gojenia się ran, zmniejszone doznania bólowe pacjentów, a także redukcja częstotliwości zmiany opatrunków i kosztów związanych z leczeniem [24].

3.1. Czas gojenia się ran

Jednym z głównych przedmiotów badań w zakresie leczenia oparzeń jest czas, który jest potrzebny na gojenie się ran. Czas reepitelializacji, w standardowej terapii jest szacowany na okres do 2 tygodni w przypadku oparzeń powierzchniowych pośredniej grubości (superficial partial-thickness burn; SPTB) lub powyżej 3 tygodni w przypadku oparzeń głębokich pośredniej grubości (deep partial-thickness burn; DPTB) [25].

W badaniach Júnior L. i wsp. zaobserwowano przyspieszone gojenie się ran w porównaniu do terapii konwencjonalnej, gdzie zastosowano krem z sulfadiazyną srebra 1%. W fazie randomizowanych badań kontrolnych II wykazano krótszy czas pełnej reepitelializacji średnio o 1,43 dnia u pacjentów leczonych ambulatoryjnie oraz 1,14 dnia u pacjentów hospitalizowanych, przy zastosowaniu skóry Tilapii nilowej w porównaniu do standardowej terapii. Co więcej, krótszy czas gojenia ran został odnotowany również w fazie III badań, gdzie średni czas całkowitej reepitelializacji wyniósł 0,5 dnia krócej, w porównaniu do zastosowanej standardowej terapii [14, 26].

Ważnym czynnikiem, który należy wziąć pod uwagę jest ryzyko wydłużonego i utrudnionego leczenia ran DPTB (deep partial-thickness burn). Uzasadnione jest więc, poszukiwanie alternatywnych terapii leczenia tego rodzaju ran [25]. W badaniach przedklinicznych, na sześciu swniach żeńskich Yorkshire, Stone R. i wsp. zaobserwowali szybszą reepitelializację i zmniejszenie rozmiaru rany DPTB i FTB po zastosowaniu AFS (Acellular fish skin) bogatego w kwasy Kerecis® Omega3, w porównaniu z ranami leczonymi bydlęcymi grafami skórnymi [27].

Wyniki badań przedklinicznych mogą nie być w pełni przekładalne na wyniki kliniczne, pomimo odpowiedniego projektu badania i jego jakości. Niemniej jednak, odnotowano również przyspieszone gojenie się ran DPTB w badaniach in vivo u ludzi. W opisie przypadku pacjenta z mieszanymi ranami oparzeniowymi skóry, przedstawiono wyniki, w których opisany został całkowity czas reepitelializacji wynoszący 17 dni po przeszczepie AFS Tilapii nilowej (Ryc. 1) [28]. Wallner i wsp. w retrospektywnym badaniu kliniczno-kontrolnym zaobserwowali krótszy czas reepitelializacji wynoszący $22 \pm 6,3$ dni u pacjentów z mieszanymi ranami oparzeniowymi, którzy zaopatrywani byli preparatem Kerecis® Omega3 z enzymatycznym oczyszczeniem (NexoBrid™, MediWound Germany GmbH, Rüsselsheim, Niemcy). Był to wynik lepszy w przeciwieństwie do leczenia preparatem Suprathel® (PolyMedics Innovations GmbH, Denkendorf, Niemcy) wraz z oczyszczeniem

enzymatycznym, w przypadku którego czas reepitelializacji wyniósł $45,6 \pm 6,6$ dnia, a także przeszczepu skóry pośredniej grubości dla którego wynik wyniósł $34,7 \pm 12,5$ dnia ^[29].

Według wyżej opisanych wyników, zastosowanie AFS wykazuje potencjalnie przyspieszenie gojenia się ran w zestawieniu do konwencjonalnych metod. Ze względu na wskazania zależne od głębokości oparzenia, porównywanie zamienników może być ograniczone ^[29]. Aby dokładniej wyjaśnić te ustalenia, konieczne są większe, randomizowane badania kohortowe.



Ryc. 1. A. Rycina przedstawia pacjenta z raną DPTB kończyny górnej lewej, oczyszczoną z martwicy i tkanki włóknistej. B. Rycina przedstawia kończynę górną lewą po zastosowaniu AFS Tilapii nilowej. C. Rycina przedstawia wygląd zmiany na kończynie górnej lewej po usunięciu AFS Tilapii nilowej ^[28].

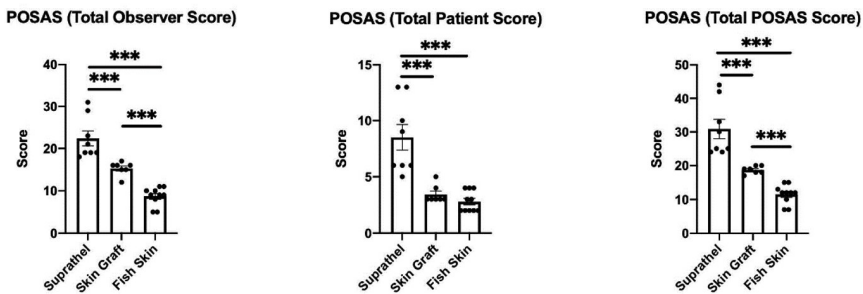
3.2. Ból

Na drugim miejscu, w zestawieniu ogólnościowego badania dotyczącego właściwości „idealnego opatrunku na rany oparzeniowe”, znalazły się takie czynniki jak zmniejszenie bólu oraz bezbolesna zmiana opatrunku. Podkreśla to zapotrzebowanie na tę cechę w leczeniu ran oparzeniowych ^[30].

Badania Júnior L. i wsp. wykazały również pozytywne działania AFS w zakresie redukcji bólu. W randomizowanych, kontrolnych badaniach fazy II, z zastosowaniem skóry z Tilapii nilowej, stwierdzili oni zmniejszenie ogólnego natężenia bólu, stosując wizualną skalę analogową, a także zmniejszenie

zapotrzebowania na środki znieczulające u pacjentów w porównaniu z konwencjonalnym leczeniem kremem z sulfadiazyną srebra 1% [26]. W fazie III badania, wykazano podobne rezultaty, aczkolwiek zastosowano skalę Burn Specific Pain Anxiety Scale (BSPAS), w której odnotowano doniesienia o obniżonej punktacji oraz wykonano mechaniczne pomiary progu bólu za pomocą Electronic von Frey "Digital Analgesimeter" (Insight Equipamentos Ltd.a., São Paulo, Brazylia) [14].

W opublikowanym przez Wallner i wsp. badaniu porównano parametry skali Patient and Observer Scar Assessment Scale (POSAS) po wykorzystaniu opatrunku Suprathel®, STSG i AFS. Wyniki wykazały zmniejszenie bólu i swędzenia w przypadku połączonego leczenia za pomocą oczyszczania enzymatycznego i Kerecis® Omega3 w porównaniu z preparatem Suprathel®. Co więcej, całkowity wynik POSAS porównujący wymienione wyżej 3 techniki zaopatrywania oparzeń, wykazał wyższość AFS nad pozostałymi opatrunkami biorąc pod uwagę punktację (Ryc. 2.) [29].



Ryc. 2. Rycina przedstawia wykresy z podsumowanymi wynikami opatrunków Suprathel, STSG i AFS. Wykres po lewej stronie przedstawia podsumowane wyniki całkowite obserwatora (Total Observer Score) dotyczące giętkości, grubości, unaczynienia, pigmentacji i ulgi: Suprathel ($8,5 \pm 1,2$), STSG ($3,43 \pm 0,3$) i AFS ($2,8 \pm 0,3$). Wykres środkowy przedstawia podsumowane wyniki całkowite pacjenta (Total Patient Score) dotyczące giętkości, grubości, unaczynienia, pigmentacji i ulgi: Suprathel ($30,88 \pm 2,9$), STSG ($18,71 \pm 0,4$) i AFS ($11,5 \pm 0,9$). Wykres po prawej stronie przedstawia podsumowane całkowite wyniki POSAS (Total POSAS Score). $n = 12$. Wyniki przedstawiono w postaci (średnia \pm średnia błąd standardowego). Wartość p: * $< 0,05$, ** $< 0,01$ i *** $< 0,001$ [29].

3.3. Częstotliwość zmiany opatrunków

Zmiany opatrunków są fundamentalną częścią leczenia oparzeń. Biorąc pod uwagę sam proces wymiany opatrunku oraz często odczuwany przez pacjenta dyskomfort lub ból, w terapii dąży się do zmniejszenia częstotliwości zmiany opatrunku, jeżeli nie jest ona konieczna [31]. W obszarach ciała z fałdami skórnymi, przeszczep AFS może być utrudniony. Jednakże większość

badania wykazała, że zmiany opatrunku pierwotnego były wykonywane, tylko gdy opatrunek nie przylegał prawidłowo do łożyska rany [29, 32].

Dias M. i wsp. w swoim badaniu, gdzie wykorzystano AFS Tilapii nilowej w SPTB, zaobserwowali, redukcję w liczbie zmienianych opatrunków u pacjentów ambulatoryjnych i hospitalizowanych, kolejno o średnio 3,72 oraz 8,67 w porównaniu z konwencjonalnymi opcjami leczenia [23]. AFS wykazało dobre przyleganie do łożyska rany, co najprawdopodobniej przyczyniło się do zmniejszenia liczby wykonanych opatrunków [28].

W niedawnym badaniu randomizowanym pilotażowym II fazy, przedstawiono zmniejszoną całkowitą liczbę opatrunków w grupie AFS Tilapii nilowej ($3,00 \pm 0,76$) w zestawieniu z wynikami grupy, która w ramach terapii otrzymała krem z sulfadiazyną srebra 1% ($9,27 \pm 1,39$). Wyniki dotyczyły zarówno zmiany opatrunków ze znieczuleniem ($P=0,0251$) jak i bez znieczulenia ($P<0,0001$) (Tab. 1.) [29].

Obniżenie częstości zmian opatrunków koniecznych do wykonania, może wiązać się z krótszym czasem hospitalizacji, a co za tym idzie redukcją kosztów związanych z leczeniem oraz zwiększeniem komfortu pacjentów [30, 33].

Tab. 1. Tabela przedstawiająca liczbę zmian opatrunków, z zastosowaniem znieczulenia i bez znieczulenia, podczas przeprowadzania badań porównujących opatrunki z kremem z sulfadiazyną srebra 1% i AFS Tilapii nilowej (SD – Standard Deviation, Odchylenie Standardowe; CI: 95% Confidence Interval of the difference of mean, przedział ufności różnicy średniej) [29].

Liczba opatrunków	Sulfadiazyna srebra 1% Średnia \pm SD	Skóra Tilapii nilowej Średnia \pm SD	Prawdopodobieństwo testowe (t-test)	Różnica średnich	95% CI
Liczba zmian opatrunków w znieczuleniu	$3,20 \pm 1,08$	$2,40 \pm 0,74$	P = 0,0251	0,80	0,11 - 1,49
Liczba zmian opatrunków bez znieczulenia	$6,07 \pm 1,39$	$0,60 \pm 0,74$	P < 0,0001	5,47	4,64 - 6,30
Całkowita liczba zmian opatrunków	$9,27 \pm 1,39$	$3,00 \pm 0,76$	P < 0,0001	6,27	5,43 - 7,10

3.4. Koszt

Pomimo, że ponad 85% oparzeń ma miejsce w krajach o niskich i średnich dochodach, istnieje znikoma ilość badań oceniających koszty leczenia oparzeń w krajach rozwijających się. Faktem jest, że nowoczesna opieka nad

oparzeniami jest przedsięwzięciem kosztownym. Specjalistyczny sprzęt, wyszkolony personel, a także placówki, zapewniające optymalną opiekę, wymagają dużych nakładów finansowych. Poszukiwanie tańszych alternatywnych rozwiązań leczenia opartego na przeszczepie skóry może mieć kluczowe znaczenie w zapewnieniu odpowiedniej terapii niższym kosztem [33].

Według randomizowanych, kontrolnych badań fazy III, wykazano zmniejszenie kosztów leczenia końcowego na pacjenta o 42,1% w trakcie terapii z wykorzystaniem AFS w porównaniu do innych opcji leczenia. Júnior L. i wsp podają, że średni koszt na pacjenta w przypadku wykorzystania AFS (Acellular fish skin z Tilapii nilowej) wynosi 11 USD (\pm 1 USD), a średni koszt pacjenta leczonego kremem z sulfadiazyną srebra 1% wynosi 19 USD (\pm 1 USD) [14]. Ponadto można wydłużyć czas przechowywania AFS, dzięki specjalnej technice przygotowania i przechowywania. Jest to jedna z metod obniżających koszty związane z dystrybucją i transportem [34].

Badania opłacalności dotyczą wyłącznie skóry pozyskiwanej z Tilapii nilowej, która jest ograniczona geograficznie [14]. Ze względu na swoją dostępność na całym świecie, prowadzone są badania nad opatrunkiem AFS Kerecis® Omega3, gdyż mają one ogromne znaczenie dla oceny potencjalnych korzyści dla przeciążonych systemów opieki zdrowotnej na całym świecie [35]. Warto podkreślić, że ze względu na ograniczone środki finansowe, AFS może przynieść korzyści systemom zdrowia publicznego krajów rozwijających się, stanowiąc opłacalną alternatywę dla nowoczesnych opatrunków syntetycznych i biosyntetycznych [14].

3.5. Ograniczenia

Ze względu na niewielką liczebność grup badawczych, znaczenie dotychczasowych badań, zarówno przedklinicznych, jak i klinicznych, jest ograniczone. Badania nad AFS Tilapii nilowej są prowadzone głównie przez tę samą grupę, a ze względu na regionalną dostępność Tilapii nilowej, wyniki są ograniczone geograficznie. Wyniki te można odnieść do leczenia preparatem Kerecis® Omega3, aczkolwiek wymagane są przyszłe badania kliniczne, z udziałem wystarczającej liczby pacjentów w celu wyjaśnienia pełnego potencjału tego obiecującego podejścia. Należy też podkreślić, że ze względu na ogólne zastosowanie w zależności od głębokości oparzenia, takich opatrunków jak krem z sulfadiazyną srebra 1%, porównywalność różnych substytutów skóry może być ograniczona [2].

4. Podsumowanie

Przeszczepy skóry pośredniej grubości są obecnie postrzegane jako zły standard wczesnego zamykania ran w głębokich oparzeniach skóry. Jednakże w pewnych okolicznościach, wykonanie STSG może być ograniczone. Aktualną strategią, która ma na celu poprawę gojenia się ran oparzeniowych oraz zmniejszenie liczby koniecznych przeszczepów skóry pośredniej grubości, jest przede wszystkim stosowanie biologicznych i syntetycznych produktów zastępujących skórę. Nowe podejście do ksenoprzeszczepów może stanowić zastosowanie AFS. W przeprowadzonych badaniach, przeszczepy rybiej skóry, mają wpływ na przyspieszone gojenie się ran, zmniejszenie bólu i konieczności zmiany opatrunków, a także zmniejszenie kosztów leczenia w leczeniu DPTB oraz SPTB. Konieczne jest przeprowadzenie badań na większej grupie klinicznej, aby wykazać pełny potencjał tej alternatywnej terapii.

Autorzy oświadczają, że praca została napisana przy braku powiązań handlowych lub finansowych, które mogłyby zostać odebrane jako potencjalny konflikt interesów.

Referencje

- [1] Greenhalgh DG. Management of Burns. Longo DL, ed. *New England Journal of Medicine*. 2019;380(24):2349-2359. doi:10.1056/nejmra1807442.
- [2] Luze H, Nischwitz SP, Smolle C, Zrim R, Kamolz LP. The Use of Acellular Fish Skin Grafts in Burn Wound Management-A Systematic Review. *Medicina (Kaunas)*. 2022;58(7):912. Published 2022 Jul 9. doi:10.3390/medicina58070912.
- [3] Markiewicz-Gospodarek A, Koziół M, Tobiasz M, Baj J, Radzikowska-Büchner E, Przekora A. Burn Wound Healing: Clinical Complications, Medical Care, Treatment, and Dressing Types: The Current State of Knowledge for Clinical Practice. *Int J Environ Res Public Health*. 2022;19(3):1338. Published 2022 Jan 25. doi:10.3390/ijerph19031338.
- [4] Pereira C, Murphy K, Herndon D. Outcome measures in burn care. *Burns*. 2004;30(8):761-771. doi:10.1016/j.burns.2004.05.012.

- [5] Greenhalgh DG. Management of Burns. Longo DL, ed. *New England Journal of Medicine*. 2019;380(24):2349-2359. doi:10.1056/nejmra1807442.
- [6] Munster AM, Smith-Meek M, Sharkey P. The effect of early surgical intervention on mortality and cost-effectiveness in burn care, 1978-91. *Burns*. 1994;20(1):61-64. doi:10.1016/0305-4179(94)90109-0.
- [7] Mosier MJ, Gibran NS. Surgical Excision of the Burn Wound. *Clinics in Plastic Surgery*. 2009;36(4):617-625. doi:10.1016/j.cps.2009.05.006.
- [8] Fletcher JL, Cancio LC, Sinha I, Leung KP, Renz EM, Chan RK. Inability to determine tissue health is main indication of allograft use in intermediate extent burns. *Burns*. 2015;41(8):1862-1867. doi:10.1016/j.burns.2015.09.006.
- [9] Tam J, Wang Y, Farinelli WA, et al. Fractional Skin Harvesting: Autologous Skin Grafting without Donor-site Morbidity. *Plast Reconstr Surg Glob Open*. 2013;1(6):e47. Published 2013 Oct 7. doi:10.1097/GOX.0b013e3182a85a36.
- [10] JANŽEKOVIČ Z. A NEW CONCEPT IN THE EARLY EXCISION AND IMMEDIATE GRAFTING OF BURNS. *The Journal of Trauma: Injury, Infection, and Critical Care*. 1970;10(12):1103-1108. doi:10.1097/00005373-197012000-00001.
- [11] Michael S, Winters C, Khan M. Acellular Fish Skin Graft Use for Diabetic Lower Extremity Wound Healing: A Retrospective Study of 58 Ulcerations and a Literature Review. *Wounds*. 2019;31(10):262-268.
- [12] Nessler M, Chrapusta A. The use of xenogenic skin substitutes in burns treatment – literature review. *Leczenie Ran*. 2013;10(2):47-52. doi:10.15374/lr2013008.
- [13] Lima Verde MEQ, Ferreira-Júnior AEC, de Barros-Silva PG, et al. Nile tilapia skin (*Oreochromis niloticus*) for burn treatment: ultrastructural analysis and quantitative assessment of collagen. *Acta Histochemica*. 2021;123(6):151762. doi:10.1016/j.acthis.2021.151762.

- [14] Lima Júnior EM, de Moraes Filho MO, Costa BA, et al. Nile Tilapia Fish Skin–Based Wound Dressing Improves Pain and Treatment-Related Costs of Superficial Partial-Thickness Burns: A Phase III Randomized Controlled Trial. *Plastic & Reconstructive Surgery*. 2021;147(5):1189-1198. doi:10.1097/prs.0000000000007895.
- [15] Yang CK, Polanco TO, Lantis JC 2nd. A Prospective, Postmarket, Compassionate Clinical Evaluation of a Novel Acellular Fish-skin Graft Which Contains Omega-3 Fatty Acids for the Closure of Hard-to-heal Lower Extremity Chronic Ulcers. *Wounds*. 2016;28(4):112-118.
- [16] Woodrow T, Chant T, Chant H. Treatment of diabetic foot wounds with acellular fish skin graft rich in omega-3: a prospective evaluation. *J Wound Care*. 2019;28(2):76-80. doi:10.12968/jowc.2019.28.2.76.
- [17] Magnusson S, Baldursson BT, Kjartansson H, Rolfsson O, Sigurjónsson GF. Regenerative and Antibacterial Properties of Acellular Fish Skin Grafts and Human Amnion/Chorion Membrane: Implications for Tissue Preservation in Combat Casualty Care. *Military Medicine*. 2017;182(S1):383-388. doi:10.7205/milmed-d-16-00142.
- [18] Kjartansson H, Olafsson IH, Karason S, et al. Use of Acellular Fish Skin for Dura Repair in an Ovine Model: A Pilot Study. *Open Journal of Modern Neurosurgery*. 2015;05(04):124-136. doi:10.4236/ojmn.2015.54021.
- [19] Lullove EJ, Liden B, Winters C, McEneaney P, Raphael A, Lantis Ii JC. A Multicenter, Blinded, Randomized Controlled Clinical Trial Evaluating the Effect of Omega-3-Rich Fish Skin in the Treatment of Chronic, Nonresponsive Diabetic Foot Ulcers. *Wounds*. 2021;33(7):169-177. doi:10.25270/wnds/2021.169177.
- [20] Tan SW, Wong J, Kee T, et al. Successful treatment of calciphylaxis in a renal transplant recipient with combination of intralesional sodium thiosulphate, intravenous sodium thiosulphate and fish skin graft. *Australas J Dermatol*. 2021;62(2):e358-e359. doi:10.1111/ajd.13556.

- [21] Dardari D, Lequint C, Jugnet AC, Bénard T, Bouly M, Penfornis A. Curing Necrotic Angiodermatitis with an Intact Fish Skin Graft in a Patient Living with Diabetes. *Medicina (Kaunas)*. 2022;58(2):292. Published 2022 Feb 15. doi:10.3390/medicina58020292.
- [22] Ahn KH, Park ES. A rare case report of neonatal calcinosis cutis induced by distant and delayed extravasation of intravenous calcium gluconate. *Arch Plast Surg*. 2021;48(6):641-645. doi:10.5999/aps.2020.01942.
- [23] Dias MTPM, Bilhar APM, Rios LC, et al. Neovaginoplasty Using Nile Tilapia Fish Skin as a New Biologic Graft in Patients with Mayer-Rokitansky-Küster-Hauser Syndrome. *J Minim Invasive Gynecol*. 2020;27(4):966-972. doi:10.1016/j.jmig.2019.09.779.
- [24] Lima Júnior EM, de Moraes Filho MO, Costa BA, et al. Nile Tilapia Fish Skin-Based Wound Dressing Improves Pain and Treatment-Related Costs of Superficial Partial-Thickness Burns: A Phase III Randomized Controlled Trial. *Plastic & Reconstructive Surgery*. 2021;147(5):1189-1198. doi:10.1097/prs.0000000000007895.
- [25] Pan SC. Burn blister fluids in the neovascularization stage of burn wound healing: A comparison between superficial and deep partial-thickness burn wounds. *Burns & Trauma*. 2013;1(1):27. doi:10.4103/2321-3868.113332.
- [26] Lima Júnior EM, De Moraes Filho MO, Costa BA, et al. Innovative Burn Treatment Using Tilapia Skin as a Xenograft: A Phase II Randomized Controlled Trial. *Journal of Burn Care & Research*. 2020;41(3):585-592. doi:10.1093/jbcr/irz205.
- [27] Stone R 2nd, Saathoff EC, Larson DA, et al. Accelerated Wound Closure of Deep Partial Thickness Burns with Acellular Fish Skin Graft. *Int J Mol Sci*. 2021;22(4):1590. Published 2021 Feb 4. doi:10.3390/ijms22041590.
- [28] Lima-Junior EM, de Moraes Filho MO, Costa BA, et al. Innovative treatment using tilapia skin as a xenograft for partial thickness burns after a gunpowder explosion. *Journal of Surgical Case Reports*. 2019;2019(6). doi:10.1093/jscr/rjz181.

- [29] Wallner C, Holtermann J, Drysch M, et al. The Use of Intact Fish Skin as a Novel Treatment Method for Deep Dermal Burns Following Enzymatic Debridement: A Retrospective Case-Control Study. *European Burn Journal*. 2022;3(1):43-55. doi:10.3390/ejb3010006.
- [30] Nischwitz SP, Luze H, Popp D, et al. Global burn care and the ideal burn dressing reloaded — A survey of global experts. *Burns*. 2021;47(7):1665-1674. doi:10.1016/j.burns.2021.02.008.
- [31] Lima Júnior EM, Moraes Filho MO de, Forte AJ, et al. Pediatric Burn Treatment Using Tilapia Skin as a Xenograft for Superficial Partial-Thickness Wounds: A Pilot Study. *Journal of Burn Care & Research*. Published online August 26, 2019. doi:10.1093/jbcr/irz149.
- [32] Costa BA, Lima Júnior EM, de Moraes Filho MO, et al. Use of Tilapia Skin as a Xenograft for Pediatric Burn Treatment: A Case Report. *Journal of Burn Care & Research*. 2019;40(5):714-717. doi:10.1093/jbcr/irz085.
- [33] Ahuja RB, Goswami P. Cost of providing inpatient burn care in a tertiary, teaching, hospital of North India. *Burns*. 2013;39(4):558-564. doi:10.1016/j.burns.2013.01.013.
- [34] Júnior EML, de Moraes Filho MO, Costa BA, et al. Lyophilised tilapia skin as a xenograft for superficial partial thickness burns: a novel preparation and storage technique. *J Wound Care*. 2020;29(10):598-602. doi:10.12968/jowc.2020.29.10.598.
- [35] Badois N, Bauër P, Cheron M, et al. Acellular fish skin matrix on thin-skin graft donor sites: a preliminary study. *J Wound Care*. 2019;28(9):624-628. doi:10.12968/jowc.2019.28.9.624.

ZASTOSOWANIE, HISTORIA ORAZ OGRANICZENIA STOSOWANIA TLENU HIPERBARYCZNEGO W MEDYCYNIE

Barbara Sławińska, Karolina Kruk, Wojciech Jaworski,
Maja Kruplewicz, Wiktorija Sokołowska, Natalia Zawronek

Studenckie Koło Naukowe im. Zbigniewa Religii przy Katedrze Biofizyki w Zabrze,
Wydział Nauk Medycznych w Zabrze, Śląski Uniwersytet Medyczny w Katowicach

Abstrakt: Terapia tlenowa pod ciśnieniem hiperbarycznym (HBOT) polega na wystawieniu pacjenta na czysty tlen pod zwiększonym ciśnieniem atmosferycznym w specjalnie zaprojektowanej komorze. Zwiększone ciśnienie umożliwia łatwiejsze rozpuszczanie tlenu w tkankach i płynach ciała, co zwiększa efekty terapeutyczne. Potencjał terapeutyczny HBOT-u jest rozpoznawany od połowy XX wieku i stosuje się go do leczenia różnych schorzeń, w tym zatrucia tlenkiem węgla, choroby dekompresyjnej i trudno gojących się ran. Mechanizm działania HBOT-u jest wieloczynnikowy i obejmuje kilka dróg. Jednym z głównych efektów HBOT-u jest zwiększenie ilości tlenu dostępnej dla tkanek ciała, szczególnie w obszarach objętych hipoksją lub o słabym przepływie krwi. Ta zwiększona dostępność tlenu stymuluje wzrost nowych naczyń krwionośnych, proces znany jako angiogeneza, co usprawnia gojenie uszkodzonych tkanek i promuje regenerację tkanek. Historia HBOT-u sięga, aż XVII wieku i od tego czasu stosuje się go do leczenia szerokiej gamy chorób, w tym oparzeń i owrzodzeń cukrzycowych. Ostatnie badania wykazały również obiecujące wyniki stosowania HBOT-u u pacjentów z COVID-19. Jednak, podobnie jak każde leczenie medyczne, HBOT może wywoływać pewne skutki uboczne i przeciwwskazania. Pomimo tych potencjalnych zagrożeń, udowodnione korzyści HBOT-u uzasadniają dalsze badania nad jego potencjalnymi zastosowaniami. To obiecująca terapia, która może mieć korzystny wpływ na leczenie wielu chorób.

Słowa kluczowe: tlen hiperbaryczny, terapia hiperbaryczna, hiperbaria, rany

Abstract: Hyperbaric oxygen therapy (HBOT) involves exposing a patient to pure oxygen at increased atmospheric pressure in a specially designed chamber. The increased pressure allows the oxygen to dissolve more easily in the body's tissues and fluids, which enhances its therapeutic effects. The therapeutic potential of HBOT has been recognized for more than a century, and it has been used to treat a variety of conditions, including carbon monoxide poisoning, decompression sickness, and non-healing wounds. The mechanism of action

of HBOT is multifactorial and involves several pathways. One of the primary effects of HBOT is to increase the amount of oxygen that is available to the body's tissues, particularly in areas that are hypoxic or have poor blood flow. This increased oxygen availability can stimulate the growth of new blood vessels, a process known as angiogenesis, which can help to heal damaged tissues and promote tissue regeneration. The history of HBOT dates to the 17th century, since then, it has been used to treat a wide range of medical conditions, including burns and diabetic ulcers. Recent studies have also shown promising results for the use of HBOT in patients with COVID-19. However, like any medical treatment, HBOT does have some potential side effects and contraindications. Despite these potential risks, the proven benefits of HBOT justify further research into its potential applications. It is a promising therapy that may have a beneficial effect on the treatment of many diseases.

Keywords: Hyperbaric oxygen therapy, hyperbaric therapy, hyperbaria, wounds

1. Wstęp

Tlenoterapia hiperbaryczna (ang. hyperbaric oxygen therapy, HBOT) ma wiele zastosowań ^[1]. HBOT może indukować szeroki zakres zmian komórkowych, biochemicznych i fizjologicznych w całym ciele. Udowodnione mechanizmy biologiczne, za pomocą których HBOT wywiera swoje korzystne skutki obejmują takie procesy jak angiogenezę, łagodzenie stanu zapalnego, działanie przeciwtleniające, stymulację komórek macierzystych. W dzisiejszych czasach prowadzonych jest wiele badań dotyczących nowych zastosowań dla HBOT np., wykorzystywanie w chorobach związanych z wiekiem, infekcjach, leczeniu ciężko gojących się ran ^[2]. Hiperbaryczna terapia tlenowa polega na umieszczeniu pacjenta w komorze ciśnieniowej o ciśnieniu do 3 atmosfer (ATM). Podwyższone ciśnienie w połączeniu z ekspozycją na 100% tlen ma wiele fizjologicznych skutków dla organizmu ^[3]. Z prawa Henry'ego wiemy, że ilość gazu doskonałego rozpuszczonego w roztworze jest wprost proporcjonalna do jego ciśnienia cząstkowego. Podczas leczenia HBOT, zgodnie z prawem Boyle-Mariotta wraz ze wzrostem ciśnienia zmniejsza się objętość pęcherzyków gazu we krwi. Dlatego zwiększenie ciśnienia parcjalego tlenu we krwi tętniczej podczas HBOT poprawiłoby dostarczanie tlenu do komórek. Jest to główna zasada stojąca za skutecznością HBOT w leczeniu stanów, w których dostarczanie tlenu zostało zmniejszone, takich jak zatrucie tlenkiem węgla i niedokrwienie ^[4].

2. Historia

Pierwszą komorę hiperbaryczną (HBO) zastosowaną do celów medycznych opisano w 1622 r. Brytyjski lekarz Henshaw jako pierwszy zbudował

urządzenie zwane „*domicilium*”, w którym, za pomocą sprężonego powietrza, leczył schorzenia płucne^[5]. Przełomowym wydarzeniem w rozwoju HBO, było odkrycie tlenu przez Josepha Priestley’a w 1777 roku^[6]. Umożliwiło to dalsze postępy w odkrywaniu leczniczych właściwości tlenu. Za początek nowoczesnej terapii hiperbarycznej można uznać rok 1959, w którym opublikowano „Życie bez krwi” dr Ite Boerema, czyli jedno z najbardziej przełomowych badań dotyczących działania hiperbarycznego tlenu^[7]. Dr Ite Boerema wykazał, że przy użyciu HBOT możliwe jest utrzymanie świń przy życiu pomimo pozbawienia zwierzęcia krwinek czerwonych^[8]. Było to osiągalne w warunkach hiperbarii tlenowej poprzez fizyczne rozpuszczenie tlenu w surowicy krwi w ciśnieniu na okres trzech lat. Dzięki temu Boerema, przeprowadzał później liczne operacje kardiochirurgiczne wad serca z powodzeniem wykorzystując komory hiperbaryczne. Ich skuteczność wzmocniła pozycję roli terapii hiperbarycznej w ówczesnym świecie. Dalszy rozwój i obserwacje pozytywnych oddziaływań hiperbarycznego tlenu na ludzki organizm skutkowały założeniem w 1989 roku europejskiej organizacji o nazwie European Committee for Hyperbaric Medicine (Europejski Komitet Medycyny Hiperbarycznej). Od tego czasu HBOT był wykorzystywany w leczeniu wielu schorzeń, m.in. zatrucie tlenkiem węgla, infekcjach^[9]. Aktualnie medycyna hiperbaryczna jest nadal dynamicznie rozwijającą się dyscypliną medyczną w związku z powstawaniem nowych, wyspecjalizowanych ośrodków oferujących dany rodzaj terapii oraz prowadzeniu wielu badań mających na celu odkrycie nowych zastosowań HBOT^[10].

3. Zastosowanie

Tlenoterapia hiperbaryczna (HBOT) ma wiele zastosowań w medycynie^[11]. Istnieje 13 wskazań do medycyny hiperbarycznej zatwierdzonych przez Undersea i Hypebaric Medical Society (UHMS). Są to: zakażenia tkanek miękkich, w tym zakażenia pooperacyjne i martwicze zapalenie powięzi (NF), złamania kości, które nie goją się prawidłowo, trudno gojące się rany, takie jak owrzodzenia na skórze, które nie chcą się zagoić, oparzenia, zespół pourazowy mózgu, zespół zgniotu, choroba dekompresyjna, czyli choroba nurków, ciężka niedokrwistość, promieniowanie jonizujące, zatrucie tlenkiem węgla, zatrucie cyjankiem, zespół Raynauda, choroby układu krążenia, takie jak choroba wieńcowa i udar mózgu^[12].

Istnieje również wiele innych stanów, w których terapia tlenem hiperbarycznym może być przydatna, ale nie zostały one jeszcze oficjalnie zatwierdzone

przez UHMS. Należą do nich między innymi: łuszczyca, wirusowe zapalenie mózgu, stwardnienie rozsiane, choroba Crohna, zespół bólowy po amputacji, zespół jelita drażliwego, zespół chronicznego zmęczenia. Wszystkie te stany wymagają jednak dalszych badań, aby określić skuteczność i bezpieczeństwo terapii tlenem hiperbarycznym ^[15].

3.1. Leczenie ran tlenoterapią hiperbaryczną

Leczenie przewlekłych ciężko gojących się ran, szczególnie powstałych w przebiegu cukrzycy wymaga wielu złożonych działań. Do standardowego postępowania z takimi ranami należą takie działania jak opracowania chirurgiczne, leczenie antybiotykami, opatrunki oraz rewaskularyzacją rewaskularyzacja ^[13]. Rany te charakteryzują się złym dopływem tlenu, co powoduje niedotlenienie chorej tkanki. Leczenie adiuwantowe hiperbaryczną terapią tlenową zwiększa natlenienie tkanek ^[14]. Dowody sugerują, że okresowe natlenianie hipoperfuzyjnych łożysk ran, wprawia w ruch kaskadę zdarzeń, które sprzyjają gojeniu ran, które nie reagują na zwykłą opiekę kliniczną ^[11]. Zwiększenie poziomu tlenu w tkankach rany powoduje lepsze gojenie się ran i mniejszą kolonizację bakteryjną ^[15].

Cukrzycowe owrzodzenia stóp (DFU), jedno z powikłań cukrzycowych, przynosi duże obciążenie pacjentom z cukrzycą ^[16]. Udowodniono, że hiperbaryczna terapia tlenowa (HBOT) jest skuteczną metodą kliniczną leczenia DFU. Jednak niektóre mechanizmy, nadal pozostają niewyjaśnione.

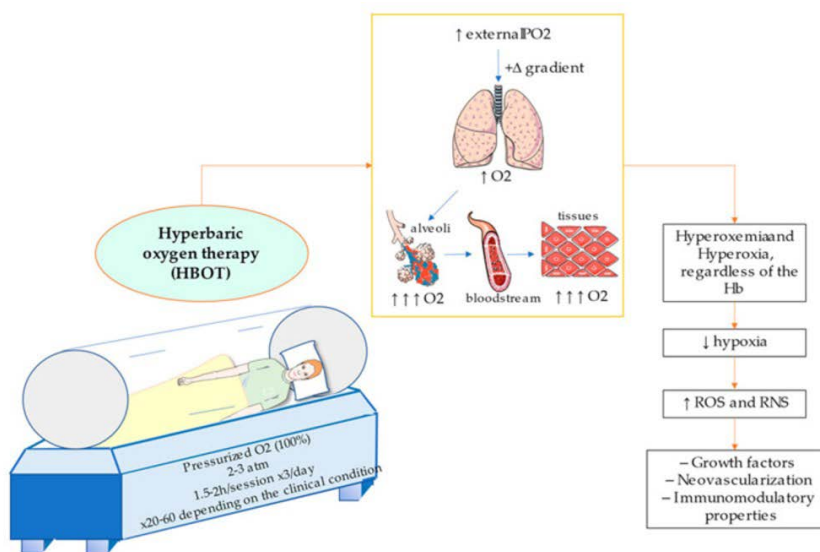
W przeglądzie systematycznym i metaanalizie opracowanych przez Sharma i wsp. uwzględniono czternaście badań dotyczących skuteczności terapii HBO w leczeniu owrzodzeń stopy cukrzycowej ^[17]. Praca ta ma charakter pionierski, ponieważ przeanalizowano wszystkie dostępne randomizowane badania kontrolne oraz kliniczne badania kontrolne dotyczące skuteczności terapii HBO w leczeniu owrzodzeń stopy cukrzycowej. W badaniu przeprowadzonym na myszach HBOT ułatwił gojenie się ran w modelu myszy DFU i stymulował ekspresję czynników stymulujących regenerację tkanek tj. HIF-1 α , NF- κ B, VEGFA, SDF-1, VEGFR2 i CXCR4 ^[18]. W badaniach poświęconych chirurgicznej amputacji kończyn będących następstwem urazu, nie wykazano przewagi HBOT nad standardowym schematem leczenia ran. Wykorzystanie HBOT nie wiązało się z istotnym statystycznie zmniejszeniem wykonywania amputacji chirurgicznej ^[19]. Przyczyny tych wyników są pozornie nieczytelne, aczkolwiek mogą być wyjaśnione różnorodnością pacjentów zakwalifikowanych do badania, zróżnicowanym obciążeniem klinicznym,

różnicami w technice przeprowadzania zabiegów, czasu trwania pojedynczej sesji HBOT, zastosowanemu ciśnieniu O₂ i innych czynników mogących mieć wpływ na przebieg gojenia ran [20-21]. Komplikacje spowodowane oparzeniami powodują poważne problemy zdrowotne, ograniczenia w wykonywaniu codziennych czynności, a nawet mogą prowadzić do niepełnosprawności pacjentów. Ponadto blizny po oparzeniach zwykle powodują chroniczne zaburzenia czucia, ból, swędzenie oraz deformacje [22]. Badania przeprowadzone na ludziach i zwierzętach dotyczące stosowania HBOT w leczeniu oparzeń termicznych wykazały, że użycie HBOT wiązało się ze zmniejszeniem stopnia niedokrwienia skóry, redukcją obrzęków, remodellingiem strefy zastoju, zapobieganiem dalszemu uszkodzeniu tkanek, utrzymaniem metabolizmu komórkowego i promowaniem procesów gojenia. Hart i wsp. wykazali, że zastosowanie HBOT u pacjentów z oparzeniami termicznymi wiąże się z krótszym pobytem w szpitalu w porównaniu do pacjentów, u których nie zastosowano HBOT [23]. Zależność ta została potwierdzona w innych badaniach, które ponadto wykazały, że zastosowanie HBOT istotnie zmniejszyło liczbę powikłań oraz występowanie sepsy u pacjentów z oparzeniami termicznymi w wyniku przedłużonego pobytu w szpitalu [24-27]. Autorzy tych badań jednocześnie podkreślili konieczność przeprowadzenia dalszych badań, które miałyby na celu dokładniejsze poznanie wpływu tlenu hiperbarycznego na przebieg leczenia ciężkich oparzeń [28-29].

3.2. Tlen hiperbaryczny przeciwko starzeniu się

Stres oksydacyjny jest jednym z głównych mechanizmów odpowiadających za proces starzenia się komórki. W patogenezie tego zjawiska główną rolę odgrywa powstawanie z tlenu cząsteczkowego jego reaktywnych form (ang. Reactive oxygen species, ROS) [30]. Chociaż ROS mogą być korzystne w pewnych okolicznościach, ich nadprodukcja prowadzi do szeregu negatywnych następstw takich jak makrocząsteczkowe uszkodzenie oksydacyjne, w tym peroksydację lipidów, dysfunkcję białek i uszkodzenie DNA. Wszystkie te procesy nasilają starzenie się komórek [31, 32]. Obecne badania wykazały, że pojedyncza ekspozycja na hiperoksydację gwałtownie zwiększa wytwarzanie ROS, podczas gdy powtarzane ekspozycje wywołują odpowiedź antyoksydacyjną [ryc.1] [33]. Badania przeprowadzone przez Yafit Hachmo i wsp. wykazały, że powtarzające się przerywane ekspozycje na wysokie stężenia tlenu indukują efekty fizjologiczne, które normalnie występują podczas niedotlenienia. Jest to tzw. „paradoks hiperoksyjno-hipoksyjny” [34]. W takich

warunkach dochodzi między innymi do przywrócenia funkcji i biogenezy mitochondriów, symulacji proliferacji, migracji, różnicowania oraz angiogenezy komórek macierzystych [35]. W badaniach przeprowadzonych przez Joseph'a C. Maroon'a wykazano, że po terapii HBOT nastąpił ogólne wydłużenie telomerów jednojądrzastych komórek krwi obwodowej o 100%, limfocytów o 66,7%, a długość telomerów monocytów o 119,9% [36]. Uważa się, że wydłużenie telomerów jest spowodowane paradoksem hiperoksji/hipoksji [37]. Poprzez przerywaną względną ekspozycję na hipoksję dochodzi do ekspresji czynnika transkrypcyjnego (HIF-1a), który wyzwała wiele procesów komórkowych, w tym zwiększoną neowaskularyzację przez VEGF i wydłużenie telomerów. Autor badania postawił hipotezę, że HIF-1a jest wyzwalany podczas stosowania HBOT, jednak jak dotąd żadne badania tego nie udowodniły [38].



Ryc.1 Ilustracja przedstawiająca schemat komory hiperbarycznej, jej działania oraz wpływu [39].

3.3. COVID-19

Pandemia choroby koronawirusowej 2019 spowodowała wzrost populacji ludzi cierpiących na długotrwałe objawy, znane jako "długi COVID (ang. Coronavirus disease)", które obejmują zaburzenia neurokognitywne i zmęczenie [40]. Wiele badań sugeruje, że długotrwałe objawy mogą wynikać z nadkrzepliwości lub niekontrolowanej odpowiedzi zapalnej [41-42]. Jednakże, Aisha M. Bhaiyat i wsp. opisali pierwszy przypadek skutecznego leczenia long-COVID tlenoterapią hiperbaryczną, co doprowadziło do poprawy funkcji

poznawczych i krążeniowo-oddechowych. Korzystne działanie tlenu hiperbarycznego zwraca uwagę na patofizjologię long-COVID. Mimo to, potrzebne są dalsze badania, aby wykazać powtarzalność tej terapii i tym samym potwierdzić jej skuteczność ^[43].

Podobnie, Shani Ziberman-Itskovich i jej zespół donoszą o pozytywnym wpływie tlenoterapii hiperbarycznej na poprawę funkcji poznawczych, zmniejszenie nasilenia objawów depresji, lęku i bólu u pacjentów z powikłaniami po COVID-19. Zwiększona perfuzja mózgu i neuroplastyczność w regionach związanych z funkcjami poznawczymi i emocjonalnymi mogą stanowić podstawę korzystnego efektu. Warto jednak przeprowadzić dalsze badania, aby zoptymalizować dobór pacjentów i ocenić długoterminowe wyniki terapii tlenem hiperbarycznym.

4. Przeciwwskazania

Bezwzględny przeciwwskazaniem do HBOT są nieleczone odma opłucnowa oraz jednoczesne stosowanie niektórych leków, takich jak cisplatylna, disulfiram i adriamycyna. Nieleczone odma opłucnowa może pogorszyć się w wyniku podwyższonego ciśnienia wewnątrz komory hiperbarycznej. Z kolei niektóre leki mogą wzmacniać toksyczne działanie tlenu, co może prowadzić do poważnych działań niepożądanych ^[44].

Przeciwwskazaniami względnymi do HBOT są ostra infekcja górnych dróg oddechowych, rozedma płuc, alergiczny nieżyt nosa, przebyte zabiegi operacyjne płuc i/lub kości skroniowej, podwyższona temperatura ciała, ciąża, klaustrofobia i drgawki ^[45]. Pacjenci z rozedmą płuc mogą mieć trudności z tolerowaniem podwyższonego ciśnienia powietrza w komorze hiperbarycznej, natomiast osoby z alergicznym nieżytem nosem mogą doświadczać nasilenia objawów alergicznych podczas terapii. Przebyte zabiegi operacyjne, podwyższona temperatura ciała i ciąża mogą również wpłynąć na skuteczność i bezpieczeństwo HBOT ^[46-47].

Ważne jest, aby przed podjęciem decyzji o HBOT, lekarz dokładnie ocenił stan zdrowia pacjenta i uwzględnił wszelkie przeciwwskazania ^[48]. W razie wątpliwości, pacjent powinien skonsultować się z lekarzem lub specjalistą od HBOT ^[49].

5. Powikłania

W przeglądzie systematycznym przeprowadzonym przez Jokinen-Gordon i wsp. przeanalizowano wyniki badań związanych z leczeniem trudno gojących się ran za pomocą tlenu hiperbarycznego w nowoczesnych ośrodkach medycznych ^[50]. Zidentyfikowano, że terapia hiperbaryczna związana była z niskim poziomem występowania zdarzeń niepożądanych, wynoszącym zaledwie 0,7% ^[51]. Najczęstszymi powikłaniami były uraz ciśnieniowy ucha i zatok oraz lęk przed zamknięciem, a pojawiające się rzadziej to hipoglikemia, padaczka, duszność, toksyczność tlenu, odma opłucnowa, zaostrzenie niewydolności serca, postępująca krótkowzroczność, obrzęk płuc, przyspieszone dojrzewanie zaćmy, ból ucha, krótkowzroczność i pożary ^[52] [tabela 1].

Tabela.1 Działania niepożądane związane z zastosowaniem HBOT ^[54].

Event	Frequency
Otic/sinus barotrauma	0.37%
Confinement anxiety	0.16%
Hypoglycemia	0.08%
Seizure	0.02%
Shortness of breath	0.05%
Oxygen toxicity	0.3% - 0.17%
Pneumothorax	1 in 1.5 million treatments
CHF exacerbation	1 in 300
Progressive myopia	—
Pulmonary edema	—
Accelerated maturation of cataracts	—
Ear pain	17%
Myopia	1 in 50,000–60,000 treatments
Fires	Rare but frequently fatal

6. Wnioski

Hiperbaryczna terapia tlenowa (HBOT) jest stosowana w medycynie od XVII wieku i znajduje zastosowanie w leczeniu różnych schorzeń. W trakcie sesji HBOT pacjent oddycha 100% tlenem pod ciśnieniem większym niż ciśnienie atmosferyczne, co prowadzi do zwiększenia stężenia tlenu we krwi i tkanek organizmu. Potwierdza się, że hiperbaryczna terapia tlenowa (HBOT) może mieć korzystny wpływ na procesy regeneracyjne w organizmie, a w szczególności na procesy gojenia ran. Hiperbaryczna terapia tlenowa jest

coraz częściej stosowana jako uzupełnienie tradycyjnych metod terapeutycznych i w wielu przypadkach okazuje się bardzo skuteczna. Wciąż jednak nie poznano w pełni możliwości tej terapii, dlatego prowadzone są liczne badania mające na celu zgłębianie wiedzy na jej temat. Stosowanie HBOT w terapii jest, jednakże ściśle kontrolowane i wymaga odpowiedniego wykształcenia oraz doświadczenia lekarzy oraz techników.

Referencje

- [1] Dhingra, S., Buckley, J. C., & Cramer, R. A. (2018). Hyperbaric oxygen reduces *Aspergillus fumigatus* proliferation in vitro and influences in vivo disease outcomes. *Antimicrobial agents and chemotherapy*, 62(3), e01953-17.
- [2] Navarrete-Opazo, A., & Mitchell, G. S. (2014). Therapeutic potential of intermittent hypoxia: a matter of dose. *American Journal of Physiology-Regulatory, Integrative and Comparative Physiology*, 307(10), R1181-R1197.
- [3] Shah, J. (2010). Hyperbaric oxygen therapy. *The Journal of the American College of Certified Wound Specialists*, 2(1), 9-13.
- [4] Lockwood, C. J., & Magriples, U. (2014). Uptodate. Overview of preterm labor and birth, 1-14.
- [5] Danesh-Sani, S. A., Shariati-Sarabi, Z., & Feiz, M. R. (2012). Comprehensive review of hyperbaric oxygen therapy. *Journal of Craniofacial Surgery*, 23(5), e483-e491.
- [6] Jain, K. K., & Baydin, S. A. (1990). Textbook of hyperbaric medicine (pp. 408-417). Toronto: Hogrefe & Huber.
- [7] Narożny, W., & Siebert, J. (2007). Możliwości i ograniczenia stosowania tlenu hiperbarycznego w medycynie. In *Forum Medycyny Rodzinnej* (Vol. 1, No. 4, pp. 368-375).
- [8] Jones, M. W., Brett, K., Han, N., & Wyatt, H. A. (2022). Hyperbaric Physics. In *StatPearls*. StatPearls Publishing.
- [9] Roeckl-Wiedmann, I., Bennett, M., & Kranke, P. (2005). Systematic review of hyperbaric oxygen in the management of chronic wounds. *Journal of British Surgery*, 92(1), 24-32.

- [9] Kessler, L., Bilbault, P., ORTega, F. R. A. N. C. O. I. S. E., Grasso, C., Passemard, R., Stephan, D., ... & Schneider, F. (2003). Hyperbaric oxygenation accelerates the healing rate of nonischemic chronic diabetic foot ulcers: a prospective randomized study. *Diabetes care*, 26(8), 2378-2382.
- [10] Jones, M. W., & Cooper, J. S. (2022). Hyperbaric therapy for wound healing. In StatPearls [Internet]. StatPearls Publishing.
- [11] Howell, R. S., Criscitelli, T., Woods, J. S., Gillette, B. M., & Gorenstein, S. (2018). Hyperbaric oxygen therapy: indications, contraindications, and use at a tertiary care center: 1.3 www.aornjournal.org/content/cme. *AORN journal*, 107(4), 442-453.
- [12] Tejada, S., Batle, J. M., Ferrer, M. D., Busquets-Cortés, C., Monserrat-Mesquida, M., Nabavi, S. M., Del Mar Bibiloni, M., Pons, A., & Sureda, A. (2019). Therapeutic Effects of Hyperbaric Oxygen in the Process of Wound Healing. *Current pharmaceutical design*, 25(15), 1682–1693.
- [13] Hopf, H. W., Gibson, J. J., Angeles, A. P., Constant, J. S., Feng, J. J., Rollins, M. D., ... & Hunt, T. K. (2005). Hyperoxia and angiogenesis. *Wound repair and regeneration*, 13(6), 558-564.
- [14] Guo S, DiPietro LA. Critical review in oral biology & medicine: Factors affecting wound healing. *J. Dent. Res.* 2010; 89:219–229. doi: 10.1177/0022034509359125.
- [15] Demidova-Rice, T. N., Durham, J. T., & Herman, I. M. (2012). Wound healing angiogenesis: innovations and challenges in acute and chronic wound healing. *Advances in wound care*, 1(1), 17-22.
- [16] Nakatsu, M. N., Sainson, R. C., Aoto, J. N., Taylor, K. L., Aitkenhead, M., Pérez-del-Pulgar, S., ... & Hughes, C. C. (2003). Angiogenic sprouting and capillary lumen formation modeled by human umbilical vein endothelial cells (HUVEC) in fibrin gels: the role of fibroblasts and Angiopoietin-1☆. *Microvascular research*, 66(2), 102-112.
- [17] Huang, X., Liang, P., Jiang, B., Zhang, P., Yu, W., Duan, M., ... & Huang, X. (2020). Hyperbaric oxygen potentiates diabetic wound healing by promoting fibroblast cell proliferation and endothelial cell angiogenesis. *Life Sciences*, 259, 118246.

- [18] Chen, C. Y., Wu, R. W., Hsu, M. C., Hsieh, C. J., & Chou, M. C. (2017). Adjunctive hyperbaric oxygen therapy for healing of chronic diabetic foot ulcers. *Journal of Wound, Ostomy and Continence Nursing*, 44(6), 536-545.
- [19] Fedorko, L., Bowen, J. M., Jones, W., Oreopoulos, G., Goeree, R., Hopkins, R. B., & O'Reilly, D. J. (2016). Hyperbaric oxygen therapy does not reduce indications for amputation in patients with diabetes with nonhealing ulcers of the lower limb: a prospective, double-blind, randomized controlled clinical trial. *Diabetes Care*, 39(3), 392-399.
- [20] Santema, K. T., Stoekenbroek, R. M., Koelemay, M. J., Reekers, J. A., Van Dortmont, L. M., Oomen, A., ... & Ubbink, D. T. (2018). Hyperbaric oxygen therapy in the treatment of ischemic lower-extremity ulcers in patients with diabetes: results of the DAMO2C-LES multicenter randomized clinical trial. *Diabetes Care*, 41(1), 112-119.
- [21] Shpichka, A., Butnaru, D., Bezrukov, E. A., Sukhanov, R. B., Atala, A., Burdukovskii, V., ... & Timashev, P. (2019). Skin tissue regeneration for burn injury. *Stem cell research & therapy*, 10, 1-16.
- [22] [23] Hart, G. B., O'reilly, R. R., Broussard, N. D., Cave, R. H., Godman, D. B., & Yanda, R. L. (1974). Treatment of burns with hyperbaric oxygen. *Surgery, gynecology & obstetrics*, 139(5), 693-696.
- [23] Cianci, P., Slade Jr, J. B., Sato, R. M., & Faulkner, J. (2013). Adjunctive hyperbaric oxygen therapy in the treatment of thermal burns. *Undersea & hyperbaric medicine: journal of the Undersea and Hyperbaric Medical Society, Inc*, 40(1), 89-108.
- [24] Cianci P.E. *Die Infekt. Beim Brand*. Steinkopff, Heidelberg; 1993. Hyperbaric oxygen therapy in the treatment of thermal burns; pp. 123-133
- [25] Ikeda K., Ajiki H., Nagao H., Karino K., Sugii S., Iwa T., Wada J. *Proc. Fourth Int. Congr. Hyperb. Med.* Tokyo Igaku Shoin Ltd; 1970. Experimental and clinical use of hyperbaric oxygen in burns.
- [26] Wada J., Ikeda T., Kamada K. Oxygen hyperbaric treatment for severe CO poisoning and severe burns in coal mines (Hokutan-Yubari) gas explosion. *Igaku Jpn.* 1965; 54:68.

- [27] Alyafi, T., Al-Marzouki, A. H., & Al Hassani, A. N. (2021). Therapeutic Outcome of Burn Patients Treated With Hyperbaric Oxygen. *Cureus*, 13(10), e18671. <https://doi.org/10.7759/cureus.18671>
- [28] Weitgasser, L., Ihra, G., Schäfer, B., Markstaller, K., & Radtke, C. (2021). Update on hyperbaric oxygen therapy in burn treatment. *Wiener klinische Wochenschrift*, 133(3-4), 137–143. <https://doi.org/10.1007/s00508-019-01569-w>
- [29] Buonocore, G., Perrone, S., & Tataranno, M. L. (2010, August). Oxygen toxicity: chemistry and biology of reactive oxygen species. In *Seminars in Fetal and Neonatal Medicine* (Vol. 15, No. 4, pp. 186-190). WB Saunders.
- [30] Dubreuil, M. M., Morgens, D. W., Okumoto, K., Honsho, M., Contrepois, K., Lee-McMullen, B., ... & Bassik, M. C. (2020). Systematic identification of regulators of oxidative stress reveals non-canonical roles for peroxisomal import and the pentose phosphate pathway. *Cell reports*, 30(5), 1417-1433.
- [31] Sunkari, V. G., Lind, F., Botusan, I. R., Kashif, A., Liu, Z. J., Ylä-Herttua, S., ... & Catrina, S. B. (2015). Hyperbaric oxygen therapy activates hypoxia-inducible factor 1 (HIF-1), which contributes to improved wound healing in diabetic mice. *Wound Repair and Regeneration*, 23(1), 98-103.
- [32] Milovanova, T. N., Bhopale, V. M., Sorokina, E. M., Moore, J. S., Hunt, T. K., Hauer-Jensen, M., ... & Thom, S. R. (2009). Hyperbaric oxygen stimulates vasculogenic stem cell growth and differentiation in vivo. *Journal of applied physiology*, 106(2), 711-728
- [33] Yang, Y., Wei, H., Zhou, X., Zhang, F., & Wang, C. (2017). Hyperbaric oxygen promotes neural stem cell proliferation by activating vascular endothelial growth factor/extracellular signal-regulated kinase signaling after traumatic brain injury. *Neuroreport*, 28(18), 1232-1238.
- [34] Hadanny, A., & Efrati, S. (2020). The hyperoxic-hypoxic paradox. *Biomolecules*, 10(6), 958.

- [35] Maroon, J. C. (2022). The effect of hyperbaric oxygen therapy on cognition, performance, proteomics, and telomere length—The difference between zero and one: A case report. *Frontiers in Neurology*, 1551.
- [36] Dwolatzky, T., Whitehead, V., Doniger, G. M., Simon, E. S., Schweiger, A., Jaffe, D., & Chertkow, H. (2003). Validity of a novel computerized cognitive battery for mild cognitive impairment. *BMC geriatrics*, 3, 1-12.
- [37] Hachmo, Y., Hadanny, A., Hamed, R. A., Daniel-Kotovsky, M., Catalogna, M., Fishlev, G., ... & Efrati, S. (2020). Hyperbaric oxygen therapy increases telomere length and decreases immunosenescence in isolated blood cells: a prospective trial. *Aging (Albany NY)*, 12(22), 22445.
- [38] Ortega, M. A., Fraile-Martinez, O., García-Montero, C., Callejón-Peláez, E., Sáez, M. A., Álvarez-Mon, M. A., García-Honduvilla, N., Monserrat, J., Álvarez-Mon, M., Bujan, J., & Canals, M. L. (2021). A General Overview on the Hyperbaric Oxygen Therapy: Applications, Mechanisms and Translational Opportunities. *Medicina (Kaunas, Lithuania)*, 57(9), 864. <https://doi.org/10.3390/medicina57090864>.
- [39] McFee R. B. (2020). COVID-19: Therapeutics and interventions currently under consideration. *Disease-a-month : DM*, 66(9), 101058.
- [40] Oliaei, S., SeyedAlinaghi, S., Mehrtak, M., Karimi, A., Noori, T., Mirzapour, P., Shojaei, A., MohsseniPour, M., Mirghaderi, S. P., Alilou, S., Shobeiri, P., Azadi Cheshmekabodi, H., Mehraeen, E., & Dadras, O. (2021). The effects of hyperbaric oxygen therapy (HBOT) on coronavirus disease-2019 (COVID-19): a systematic review. *European journal of medical research*, 26(1), 96.
- [41] Becker, J. H., Lin, J. J., Doernberg, M., Stone, K., Navis, A., Festa, J. R., & Wisnivesky, J. P. (2021). Assessment of cognitive function in patients after COVID-19 infection. *JAMA network open*, 4(10), e2130645-e2130645.

- [42] Bhaiyat, A. M., Sasson, E., Wang, Z., Khairy, S., Ginzarly, M., Qureshi, U., ... & Efrati, S. (2022). Hyperbaric oxygen treatment for long coronavirus disease-19: a case report. *Journal of Medical Case Reports*, 16(1), 1-5.
- 43] Lam, G., Fontaine, R., Ross, F. L., & Chiu, E. S. (2017). Hyperbaric oxygen therapy: exploring the clinical evidence. *Advances in skin & wound care*, 30(4), 181-190.
- 44] Fife, C. E., Eckert, K. A., & Carter, M. J. (2016). An Update on the Appropriate Role for Hyperbaric Oxygen: Indications and Evidence. *Plastic and reconstructive surgery*, 138(3 Suppl), 107S–116S. <https://doi.org/10.1097/PRS.0000000000002714>.
- 45] Salama, S. E., Eldeeb, A. E., Elbarbary, A. H., & Abdelghany, S. E. (2019). Adjuvant Hyperbaric Oxygen Therapy Enhances Healing of Nonischemic Diabetic Foot Ulcers Compared With Standard Wound Care Alone. *The international journal of lower extremity wounds*, 18(1), 75–80. <https://doi.org/10.1177/1534734619829939>.
- 46] Gawdi, R., & Cooper, J. S. (2022). Hyperbaric Contraindications. In *StatPearls*. StatPearls Publishing.
- 47] Simman, R., Mihani, A., Michalak, J., & Heyboer Iii, M. (2022). Pearls in hyperbaric oxygen therapy: a challenging case series. *Wounds: a compendium of clinical research and practice*, 34(9), E78–E84. <https://doi.org/10.25270/wnds/21049>.
- 48] Löndahl, M. (2012). Hyperbaric oxygen therapy as treatment of diabetic foot ulcers. *Diabetes/metabolism research and reviews*, 28, 78-84.
- 49] Jokinen-Gordon, H., Barry, R. C., Watson, B., & Covington, D. S. (2017). A retrospective analysis of adverse events in hyperbaric oxygen therapy (2012-2015): lessons learned from 1.5 million treatments. *Advances in Skin & Wound Care*, 30(3), 125-129.
- 50] Hart, G. B., & Strauss, M. B. (1990). Gas gangrene-clostridial myonecrosis. *J Hyperbaric Med*, 5(125), e43.
- 51] British Thoracic Society Standards of Care Committee. Managing passengers with respiratory disease planning air travel: British Thoracic Society recommendations. *Thorax*. 2002;57(4):289–304. doi:10.1136/thorax.57.4.289.

- 52] Včeva, A., Zubčić, Ž., Mihalj, H., Maleš, J., Mendeš, T., & Šestak, A. (2022). Pretreatment hearing grades and hearing recovery outcomes after primary hyperbaric oxygen treatment in patients with idiopathic sudden sensorineural hearing loss. *Diving and hyperbaric medicine*, 52(3), 191–196. <https://doi.org/10.28920/dhm52.3.191-196>.
- 53] Sethuraman, K. N., Smolin, R., & Henry, S. (2022). Is There a Place for Hyperbaric Oxygen Therapy. *Advances in Surgery*, 56(1), 169-204.

Przedstawiamy Państwu jedenastą odsłonę monografii „Innowacje w Medycynie”. Książki która powstała przez młodych dla młodych.

Książka zawiera 25 rozdziałów naukowych skupionych wokół największych wyzwań współczesnej medycyny. (...)

ISBN: 978-83-67527-67-5