

ISSN 2956-4441
ISSN on-line 2956-445X

REVIEW OF MEDICAL PRACTICE

VOL. XXX
NUMBER 1
2024

KWARTALNIK WYDZIAŁU MEDYCZNEGO
UCZELNI ŁAZARSKIEGO



REVIEW OF MEDICAL PRACTICE

Od 1994 / Formerly since 1994:

INTERNATIONAL REVIEW OF ALLERGOLOGY AND CLINICAL IMMUNOLOGY

ORGAN WYDZIAŁU MEDYCZNEGO UCZELNI ŁAZARSKIEGO
ORGAN OF FACULTY OF MEDICINE OF THE LAZARSKI UNIVERSITY

VOL. XXX, No. 1/2024

DOI: 10.26399/rmp.v30.1.2024

Warszawa 2024

RADA NAUKOWA / ADVISORY BOARD

prof. Walter Canonica, Genova, Italy
prof. Halina Car
prof. Marek Czarkowski
prof. Zbigniew Gaciong
prof. Stephen Holgate, Southampton, UK
prof. Stefan Kiesz, San Antonio, TX, USA
prof. Józef Knap
prof. Artur Mazur
prof. Anna Maria Nasierowska-Guttmejer
prof. Sergiej Nyankowski, Lwów, Ukraina
prof. Bartłomiej Piechowski-Józwiak, Abu Dhabi, UAE
prof. Henryk Skarżyński
prof. Marek Stańczyk
prof. Andrzej Śliwczyński
prof. Tomasz Targowski
prof. Anna Wilmowska-Pietruszyńska (przewodnicząca / chairman)
prof. Ewelina Zawadzka-Bartczak

REDAKCJA / EDITORIAL BOARD

redaktor naczelna / editor-in-chief: prof. dr hab. n. med. Anna Wilmowska-Pietruszyńska
zastępca redaktor naczelnej / deputy editor-in-chief: dr Krzysztof Czechowski
redaktor statystyczny / statistical editor: dr Krzysztof Beck
redaktor statystyczny / statistical editor: dr Joanna Beck
redaktor prowadząca: Aleksandra Szudrowicz
sekretarz / secretary: Ewelina Kruczyńska

CZŁONKOWIE / MEMBERS

prof. dr hab. n. med. Jacek Pawlak: redaktor tematyczny (chirurgia) / thematic editor (surgery)
dr n. med. Marek Stopiński: redaktor tematyczny (interna) / thematic editor (intern)
dr n. med. Tomasz Szafrański: redaktor tematyczny (psychiatria) / thematic editor (psychiatry)
prof. dr hab. n. med. Marta Szajnik: redaktor tematyczny (ginekologia) / thematic editor (gynecology)

Wydział Medyczny Uczelni Łazarskiego / Faculty of Medicine of Lazarski University
ul. Świeradowska 43
02-662 Warszawa
tel. +48 22 54 35 330
e-mail: review@lazarski.edu.pl
<https://medicalpractice.lazarski.pl/>

Czasopismo jest indeksowane w: / The journal is indexed in:

Index Copernicus (ICV 2022 – 114.16)

Google Scholar

OPEN

Bibliotece Nauki

Cyfrowej Bibliotece Narodowej Polona.

"Review of Medical Practice" jest publikowany także na platformie [issuu.com](https://www.issuu.com).



© Copyright by Uczelnia Łazarskiego, Warszawa 2024

ISSN 2956-4441

ISSN on-line 2956-445X

Spis treści / Contents

2024; Vol. XXX, No. 1

World Health Organization

World mental health report
Światowy raport o zdrowiu psychicznym 8

Światowa Organizacja Zdrowia

Światowy raport o zdrowiu psychicznym
World mental health report 28

Joanna Filipow, Filip Grydź, Monika Żeleźnicka, Tomasz Sarosiek

Skuteczne zastosowanie chemioterapii metronomicznej z użyciem irynotekanu u pacjenta z glejakiem wielopostaciowym (GBM) – opis przypadku i przegląd literatury
Effective Metronomic Chemotherapy with Irinotecan in a Patient with Glioblastoma Multiforme (GBM) – a Case Report and Literature Review 48

Noor Alhuda Alkarawi, Andrzej Załęski

The Clinical Manifestation of Monkeypox (MPOX) Infection, with a Focus on People Living with HIV (PLWH): A Literature Review
Kliniczna manifestacja zakażenia małpią ospą (MPOX) ze szczególnym uwzględnieniem osób żyjących z wirusem HIV (PLWH): Przegląd literatury 56

Filip Grydź, Joanna Filipow, Monika Żeleźnicka, Tomasz Sarosiek, Agnieszka Jankowska

Długoletnie przeżycie pacjentki z nieresekcyjnym gruczolakorakiem przewodowym trzustki – opis przypadku i przegląd literatury
Long-Term Survival in a Patient with Unresectable Pancreatic Ductal Adenocarcinoma – a Case Report and Literature Review 62

Paulina Petrosyan, Bartłomiej Kwiek

Coexistence of Segmental Multiple Keratoacanthoma, Hidradenitis Suppurativa and Multiple Sclerosis
Współwystępowanie segmentalnych mnogich rogowiaków kolczystokomórkowych, trądziku odwróconego oraz stwardnienia rozsianego 70

Monika Żeleźnicka, Joanna Filipow, Filip Grydź, Tomasz Sarosiek, Arkadiusz Sprawka

Small Cell Lung Cancer (SCLC) and Squamous Cell Carcinoma (SCC) of the External Auditory Canal as an Example of Synchronous Cancers – Case Report
Rak drobnokomórkowy płuca (SCLC) i rak kolczystokomórkowy (SCC) przewodu słuchowego zewnętrznego jako przykład nowotworów synchronicznych – opis przypadku 74

Instructions to Authors

GENERAL POLICY

REVIEW OF MEDICAL PRACTICE (Rev. Med. Pract.) will consider for publication papers directly related to general practice in medicine after evaluation by two reviewers.

THE REVIEW WILL COMPRISE THE FOLLOWING SECTIONS:

Editorial and review articles. Contributions from experts and specialists in the field, requested by the Editors.

Original articles and research papers in medical science, as well new forms of therapy and diagnostic procedures will be published after evaluation by two independent reviewers.

Short communications. Description of clinical cases reporting exceptional results or symptoms. Maximum length 2–3 typewritten pages, double-spaced, 1 figure and 1 table will be accepted, and references limited to maximum 10 positions.

PREPARATION OF MANUSCRIPTS

Manuscripts should be word processed (Word Programme) or typewritten, double-spaced with ample margins on both sides, and pages should be numbered. First mention of tables and figures should be indicated in the right-hand margin of the text. Maximum length 15 pages.

It is also necessary to include a written consent for the publication from each of authors' department and clinic heads, as well as a Declaration of Conflict of Interest (signed by all authors) and determination of participation in the work by giving the name with: A – research concept and design, B – collection and assembly of data, C – data analysis and interpretation, D – writing the article, E – critical revision of the article, F – final approval of article.

Title page. Should contain the full title, a brief running title, full name of author(s), institutional affiliation of author(s), and name and mailing address of the author to whom all correspondence should be directed.

Summary in English and in Polish. The major points of the article should be summarized in 150-250 words, in order of their appearance in the manuscript. Material or facts not cited in the text should not be included.

Key words. Three to five key words or brief phrases should be included after the Summary for indexing purposes.

References. All references should be numbered consecutively throughout the text or numbered in alphabetical order and enclosed in parentheses. Journal abbreviations should follow the norms of Current Contents. The name(s) of authors should be followed by the complete title of the paper, abbreviated journal's title, year, volume and first and last page number. When citing an article from a book, author(s) name(s) should be followed by complete title of the paper, title of book, volume number, editor(s) name(s), name and address of the publisher, year and first and last page numbers, e.g.:

3. Dukes M.N., Holgate S.T., Pauwels R.A. et al.: Report of an international workshop on risk and safety of asthma. *Clin Exp Allergy* 1994; 24: 160-165.
4. Kay A.B., Henson P.M., Hunninghake G.W. et al.: Cellular mechanism. In: Holgate S.T., ed. *The role of inflammatory processes in airway hyperresponsiveness*. Oxford, London, Edingurgh, Boston, Melbourne: Blackwell Scientific Publications; 1989. 151-178.

Proofs. Page proofs will be sent to the author to whom all correspondence should be addressed unless otherwise specified by the authors. Proofs should be checked against the original. Authors will be charged for major alterations in the original text. Proofs not returned in time to meet publication date will either be rescheduled or published without authors' corrections, in which the Editors do not assume responsibility for any errors that might have been made in typesetting. Proofs may be returned by e-mail or fax.

Zasady publikacji

OGÓLNE ZASADY

REVIEW OF MEDICAL PRACTICE (Rev. Med. Pract.) publikuje prace z zakresu medycyny praktycznej po ocenie dwóch niezależnych recenzentów.

W CZASOPIŚMIE PUBLIKUJE SIĘ:

Artykuły redakcyjne i przeglądowe. Szczególnie oczekiwane są opracowania od ekspertów i specjalistów, w tym na zaproszenie Redaktora Naczelnego.

Prace oryginalne kliniczne i doświadczalne z zakresu nauk medycznych z uwzględnieniem nowo stosowanych terapii oraz nowych metod diagnostycznych będą publikowane po dokonanej ocenie przez dwóch niezależnych recenzentów.

Krótkie doniesienia dotyczące opisów przypadków klinicznych powinny uwzględniać wyjątkowe objawy lub wyniki prowadzonego leczenia. Objętość takich prac nie może przekraczać 3–5 stron, pisanych z podwójnym odstępem, wraz z jedną ryciną lub tabelą oraz piśmiennictwem maksymalnie do 10 pozycji.

PRZYGOTOWANIE PRACY

Manuskrypt powinien być przygotowany w programie Word, z podwójnym odstępem, marginesami i numerowanymi stronami. W tekście powinno znajdować się zaznaczenie miejsca umieszczenia tabeli lub ryciny. Łączna objętość pracy nie może przekraczać 15 stron.

Konieczne jest także dołączenie pisemnej zgody na publikację każdego z kierowników zakładów i klinik, z których pochodzą autorzy pracy, oraz oświadczenia o braku konfliktów interesów, a także określenie udziału w pracy poprzez podanie przy nazwisku określenia: A – koncepcja i projekt badań, B – gromadzenie danych, C – analiza i interpretacja danych, D – pisanie artykułu, E – krytyczna korekta artykułu, F – ostateczne zatwierdzenie artykułu.

Strona tytułowa musi zawierać tytuł pracy po polsku i po angielsku, w całości, bez stosowania skrótów, skrócony tytuł, imię i nazwisko autora (autorów), nazwę miejsca pracy autora (autorów) oraz adres do korespondencji, numer telefonu i e-mail.

Streszczenie po polsku i po angielsku powinno uwzględniać główne elementy pracy, a w pracy oryginalnej – cel pracy, materiał i metody, wyniki i wnioski.

Słowa kluczowe (3–5) należy zestawić po streszczeniu w celu indeksacji opracowania.

Piśmiennictwo powinno być zestawione w porządku cytowania lub alfabetycznie z numeracją zaznaczoną w tekście w nawiasach, np. [6]. Skróty nazw czasopism powinny być zgodne z normami Current Contents. Należy umieszczać nazwiska trzech pierwszych autorów z inicjałami imion i oznaczenie „et al.” dla pozostałych. Następnie – tytuł artykułu, nazwę czasopisma, rok, tom (numer) i strony (pierwszą i ostatnią). W przypadku cytowania materiału z monografii należy podać nazwisko i inicjały imienia autora rozdziału, tytuł rozdziału, nazwisko i imię redaktora monografii, tytuł monografii, wydawnictwo, rok, tom, strony (pierwszą i ostatnią), np.:

3. Dukes M.N., Holgate S.T., Pauwels R.A. et al.: Report of an international workshop on risk and safety of asthma. Clin Exp Allergy 1994; 24: 160-165.

4. Kay A.B., Henson P.M., Hunninghake G.W. et al.: Cellular mechanism. In: Holgate S.T., ed. The role of inflammatory processes in airway hyperresponsiveness. Oxford, London, Edingurgh, Boston, Melbourne: Blackwell Scientific Publications; 1989. 151-178.

Teksty po korekcie są kierowane na adres pierwszego autora (pocztą lub e-mailem) i powinny być odesłane w ciągu trzech dni z naniesionymi uwagami. Brak zwrotnego otrzymania korekty przyjmowany jest jako akceptacja tekstu. Redakcja zastrzega sobie prawo nanoszenia ostatecznych poprawek.

REVIEW OF
MEDICAL PRACTICE
2024; Vol. XXX, No. 1

Szanowni Państwo, drodzy Czytelnicy,

oddaję w Państwa ręce pierwszy w tym roku numer XXX tomu kwartalnika „Review of Medical Practice”.

W aktualnym wydaniu prezentujemy Państwu wiele interesujących publikacji, a wśród nich m.in. opracowanie pod tytułem *Długoletnie przeżycie pacjentki z nieresekcyjnym gruczolakorakiem przewodowym trzustki – opis przypadku i przegląd literatury*.

Nowotwory trzustki bardzo często cechują się szybką dynamiką wzrostu, trudnym leczeniem pacjentów oraz krótkim czasem przeżycia od rozpoznania. Jedyną możliwością leczenia jest radykalny zabieg chirurgiczny. Odsetek pięcioletnich przeżyć po resekcji nie przekracza 20%, a w przypadku guzów nieresekcyjnych bez przerzutów odległych jedynie ok. 5%. Częstość występowania raka trzustki wzrasta wraz z wiekiem – ponad 80% raków trzustki występuje po 55 r.ż., a najczęściej występuje w 7.–8. dekadzie życia.

W pracy przedstawiono przypadek 51-letniej pacjentki z rozpoznaniem przed 13 laty nieoperacyjnym gruczolakiem raka trzustki. Przypadek ten zwraca uwagę na konieczność poszukiwania genetycznych przyczyn choroby oraz zastosowania zindywidualizowanej terapii i stosowania medycyny spersonalizowanej.

Interesująca jest również praca *Rak drobnokomórkowy płuca (SCLC) i rak kolczystokomórkowy (SCC) przewodu słuchowego zewnętrznego jako przykład nowotworów synchronicznych – opis przypadku*. U 66-letniej (obecnie 74-letniej) pacjentki diagnozowanej z powodu pogorszenia słuchu rozpoznano nowotwór przewodu słuchowego zewnętrznego. W trakcie diagnostyki wykonano m.in. badania PET-CT celem wykluczenia ognisk przerzutowych. Uwidoczniono aktywną metabolicznie zmianę we wnętrze płuca lewego oraz nadnerczu prawym. W trakcie dalszej diagnostyki rozpoznano zmianę jako niezależne ognisko nowotworowe pierwotnie zlokalizowane w płucu o morfologii raka drobnokomórkowego w stadium IV z przerzutem do nadnercza prawego. Celem artykułu jest podkreślenie znaczenia wnikliwej diagnostyki zmian pierwotnych i wtórnych u pacjentów onkologicznych.

Na uwagę zasługuje także praca *Skuteczne zastosowanie chemioterapii metronomicznej z użyciem irynotekanu u pacjenta z glejakiem wielopostaciowym (GBM) – opis przypadku i przegląd literatury*. Opis przedstawia 46-letniego pacjenta z rozpoznaniem sprzed sześciu laty glejakiem wielopostaciowym. Proces terapeutyczny obejmował nieskuteczną radioterapię, chemioterapię temozolomidem oraz schemat PCV. Dopiero po zastosowaniu niestandardowej terapii metronomicznej (MCT) irynotekanem uzyskano stabilizację choroby w oparciu o skalę RECIST. Pacjent od rozpoczęcia leczenia pozostaje niezmiennie w dobrym stanie ogólnym. Mediana całkowitego czasu przeżycia od momentu rozpoznania u leczonych pacjentów z glejakiem wielopostaciowym wynosi około 8 miesięcy. Natomiast czas jaki upłynął od rozpoznania GBM u opisanego chorego wynosi już 6 lat i zdecydowanie odbiega od średniej w tej grupie chorych. Wskazuje to na istotność zastosowania terapii niestandardowych, w przypadkach gdy standardowe terapie nie dały pożądanych efektów w postaci stabilizacji lub regresji choroby oraz gdy brak jest przeciwwskazań. Niestandardowa terapia metronomiczna jest stosunkowo nową i mało powszechną metodą leczenia, ale także wykazuje minimalną toksyczność. Należy więc ją uwzględnić u chorych z rozpoznaniem GBM.

Z poważaniem

Redaktor Naczelna

dr hab. n. med. Anna Wilmowska-Pietruszyńska, prof. UŁa

Dear Readers,

I would like to present to you the first issue of this year's XXX volume of the quarterly „Review of Medical Practice”. In the current issue, we present you with many interesting publications, among them a study entitled *Long-term Survival of a Patient with Unresectable Ductal Adenocarcinoma of the Pancreas – Case Report and Review of the Literature*.

Tumours of the pancreas are very often characterised by rapid growth rates, difficult treatment, patients and short survival from diagnosis. The only treatment option is radical surgery. The five-year survival rate after resection does not exceed 20 per cent, and for unresectable tumours without distant metastases only about 5 per cent. The incidence of pancreatic cancer increases with age, with more than 80% of pancreatic cancers occurring after 55 years of age, and the most common occurrence in the seventh to eighth decade of life. We present the case of a 51-year-old female patient diagnosed 13 years ago with inoperable adenocarcinoma of the pancreas. This case highlights the need to look for genetic causes of the disease and to use individualised therapy and personalised medicine.

Also of interest is the paper *Small Cell Carcinoma of the Lung (SCLC) and Squamous Cell Carcinoma (SCC) of the External Auditory Canal as an Example of Synchronous Tumours – a Case Report*. A 66-year-old (now 74-year-old) female patient diagnosed with a tumour of the external auditory canal due to deterioration of hearing. In the course of the diagnosis, inter alia PET-CT examinations were performed to exclude metastatic foci. A metabolically active lesion was visualised in the left lung cavity and right adrenal gland. On further diagnosis, the lesion was diagnosed as an independent neoplastic focus originally located in the lung with stage IV small-cell carcinoma morphology with metastasis to the right adrenal gland. The aim of this paper is to emphasise the importance of a thorough diagnosis of primary and secondary lesions in oncology patients.

Also noteworthy is the paper *Successful Use of Metronomic Chemotherapy with Irinotecan in a Patient with Glioblastoma Multiforme (GBM) – Case Report and Literature Review*. The case report presents a 46-year-old patient diagnosed six years ago with glioblastoma multiforme. The therapeutic process included unsuccessful radiotherapy, temozolomide chemotherapy and a PCV regimen. It was only after customised metronomic therapy (MCT) with irinotecan that disease stabilisation was achieved based on the RECIST scale. The patient has remained consistently in good general condition since the start of treatment. The median overall survival time from diagnosis in treated patients with glioblastoma multiforme is approximately 8 months. In contrast, the time elapsed since the diagnosis of GBM in the described patient is already 6 years, which is far from the average in this patient group. This indicates the relevance of non-standard therapies in cases where standard therapies have failed to achieve stabilisation or regression of the disease and when there are no contraindications. Non-standard metronomic therapy is a relatively new and not very common treatment modality but also shows minimal toxicity. It should therefore be considered in patients with a diagnosis of GBM.

Yours sincerely

Editor-in-Chief

dr hab. n. med. Anna Wilmowska-Pietruszyńska, prof. UŁa



World mental health report

Transforming mental health for all

Copyright is a bundle of rights, such as the right to copy and the right to distribute, which are divisible and may be held by different parties. A licensor without all the rights should list those they have. For instance, a licensor who holds the performance rights to a recording of a song, but not the rights in the composition, should say so. Licensors should attempt to alert users of any rights held by others that may impact their ability to reuse the work.

3.4 Barriers to demand for care

In part, the extremely high unmet need for mental health care, even among people with severe mental health conditions, is due to a lack of demand for, or uptake of, services. This reluctance or inability to seek help can be explained by a variety of factors, from high cost, poor quality and limited accessibility, through to lack of knowledge about mental health, stigma and poor previous experiences with seeking help.

The sections that follow summarize some of the biggest barriers to demand for care worldwide.

3.4.1 Poor supply

There is a close relationship between demand and supply of mental health care. Each of the gaps described previously (gaps in information, governance, resources and services) compromise the supply of appropriate, good quality mental health care. Yet, the lack of quality mental health services available, especially at the primary and secondary levels of care, in turn suppresses demand.

In many places, formal mental health services simply do not exist. Even when they are available, they are often inaccessible. Concerns about location, cost, treatment and confidentiality can all drive up reluctance to seek help.

Locating services appropriately is key. In LMICs many mental health services are disproportionately concentrated in psychiatric

hospitals in or near major cities. This means that rural populations often cannot or choose not to use them: the journey may be too expensive; the transportation systems may be too unreliable; and the time required may be too much.

Even for those living near mental health services, the cost of treatment can prove a major barrier to demand for mental health care. Two-thirds of low-income countries reporting to WHO in 2020 did not include mental health care in national health insurance schemes (5). This means that people in need have to fund their care themselves, often spending significant and potentially impoverishing sums out of pocket. Research in Ethiopia, India, Nepal and Nigeria shows that spending money on mental health care significantly increases the likelihood of a household outspending its resources, which can lead to debt and poverty (148). One study in Goa, India, showed that depressed women were three times more likely than other women to spend more than half their monthly household expenditure on out-of-pocket health care costs (149).

Weak or low-quality care systems pose another barrier to demand. Negative past experiences with mental health services, distrust of health professionals and treatment and unwillingness to disclose mental health problems can all play a big part in preventing help-seeking. Many people, faced with the option of no care versus contacting services that may offer little help, may not be confidential, or may stigmatize or even mistreat them, choose to go untreated.

Two-thirds
of low-income countries
did not include mental
health in national health
insurance schemes.

3.4.2 Low levels of health literacy about mental health

Low demand for mental health care can also be driven by low levels of health literacy

about mental health, including a lack of knowledge and understanding of mental health as well as prevailing beliefs and attitudes that undermine the value placed on mental health and effective mental health care.

When it comes to physical health, it is widely accepted that people need to appreciate and look after their own health, and that governments can help to inform and support people, for example by promoting physical activity, healthy diets and no tobacco and alcohol use. This approach is just as important for mental health.

A recent global survey by the Wellcome Trust found that most people around the world believe mental health is as or more important than physical health (150). Yet the idea that mental health is something everyone needs to understand and nurture is not part of the common public discourse in most communities.

The reality is that most people may not have access to evidence-based information on opportunities that can promote their mental health. Meanwhile, pervasive negative attitudes continue to devalue and perpetuate discrimination against and abuse of people living with mental health conditions.

The above mentioned global survey shows that people are not sure science can help in addressing mental health issues (150). In many cases, people do not recognize their own need for treatment (read [Steven's experience](#)).

Caregivers may not have access to tailored information to recognize mental health conditions in their children, especially when these manifest as stomachaches, headaches, irritability, frustration, anger, rapid mood changes and emotional outbursts, and destructive or challenging behaviour. General health care providers can also often miss these symptoms of mental health problems (151).

Differences in beliefs across cultures influence help-seeking outside the formal health system, for example through traditional or complementary medicine or self-reliance (152). All societies probably have terms and concepts to describe people with mental health conditions, but ideas about how or why these conditions arise vary markedly.

Similarly, the need to provide dedicated support for people with severe mental health conditions is widely acknowledged, but ideas about what that support should look like may not match prevailing evidence-based treatments. For example, in many cultural contexts, common mental health conditions such as depression and anxiety are not regarded as health conditions that can be helped through the formal health care system. Rather, these conditions are often expected to improve through social and emotional support from relatives or through religious, traditional or alternative and complementary healing methods (153).

3.4.3 Stigma

One of the biggest barriers to demand for mental health care is the stigma associated with mental health conditions. All over the world, people living with mental health conditions are the subject of deep-rooted stigma and discrimination.

All over the world, people living with mental health conditions are the subject of deep-rooted stigma and discrimination.

Society in general has stereotyped views about mental health conditions and how they affect people. People with mental health conditions are commonly assumed to be lazy, weak, unintelligent or difficult (154). They are also often believed to be violent and dangerous, when in fact they are more at risk of being attacked or harming themselves than harming other people (155). Women with

NARRATIVE

You can achieve anything

Steven's experience



My chronic anxiety started around 15 years ago, when I was studying for my law degree. I put a lot of pressure on myself to be a high achiever and set the bar so high it was at times unachievable. I had low self-worth.

My anxiety got so bad it was hard to get out of bed some days. It stayed with me as I trained to become a lawyer. I couldn't tell management of my mental health struggles. I felt that I would be perceived as "weak" and "not able to do my job" and I felt I'd lose the respect of my colleagues.

I didn't want to go to work anymore. I felt I was changing, becoming someone I didn't recognize or like. I tried to discuss it with my family but couldn't express how I was feeling in words. It still hurts today when I cast my mind back to this difficult period of my life.

Then I had a lightbulb moment. I reached out for support from a psychologist. It was a breath of fresh air. For the first time I felt somebody understood and didn't judge me. This lifted a huge weight off my shoulders.

The psychologist showed me how I could break things down which allowed me to cope better and not become so overwhelmed with life. I have used this advice in every aspect of my life, even today, running my own company promoting mental health awareness within business and law firms.

I still suffer with my anxiety and feelings of low self-worth. But I have learned to manage them and I am in a happy place with a good mindset. I have also been successful in what I do, which I believe is because I have lived experience and can relate to the needs of my clients.

I would like to advise anyone reading this to not let your mental health struggles define who you are. Do not feel pressured to perform or rush things: you are on your own path and you will achieve your dreams and goals in your own time.

Steven Lawlor, United Kingdom

severe mental health conditions are particularly at risk of sexual violence. Violence against people with mental health conditions can be deadly.

In many communities, mental health conditions are not considered to be health issues, but are seen as a weakness of character, a punishment

for immoral behaviour or the result of illicit drug taking or supernatural forces. In all cases, the media can exacerbate misconceptions by portraying people with mental health conditions as dangerous, irresponsible or incapable of making rational decisions (156).

The result is that people living with mental health conditions are often treated with fear, shame and contempt. For example, one survey in south-west Nigeria found that 97% of people believed people with mental health conditions were dangerous, 83% of people were afraid to talk to someone with a mental health condition and only 17% of people would consider marrying someone with a mental health condition (157). In many cases, people with mental health conditions are also subject to human rights violations including isolation, incarceration and ill-treatment (see [section 4.2 Promoting and protecting human rights](#)).

The stigma attached to mental health conditions is universal, pervading across cultures and contexts in countries everywhere. People living with mental health conditions can experience stigma from

families, neighbours, and from health professionals themselves (158). In some cases, they can internalize negative messages and stereotypes and apply them to themselves in what is known as self-stigma. In many countries stigma extends to working in mental health care and can contribute to staff shortages in mental health systems (158).

People will often choose to suffer mental distress without relief, rather than risk the discrimination and ostracization that comes with accessing mental health services (read Odireleng's experience). Yet with the right support, most people with severe mental health conditions can function at a very high social and economic level, maintaining excellent relationships and functioning well in employment.

NARRATIVE

Stigma stifled my recovery

Odireleng's experience

For the longest time I was afraid of speaking about my battle with mental health because of the stigma attached to it. My healing only began when I overcame the stigma and realized there is no shame in asking for help.

When I was diagnosed in 2014, I was very afraid, lonely and didn't believe that healing was possible. The single-sided story of bipolar illness that was narrated in my community focused only on the struggles it caused, rather than how to overcome them.

Even after diagnosis, I had a very difficult time and low self-esteem. But I remained hopeful and I made a pledge to myself to use the lessons I'd learned to help others. As part of my recovery I became a mental health advocate.

I am passionate about encouraging people to begin their healing by overcoming stigma and speaking up openly about their mental health condition. I strongly believe that it is possible to overcome the barrier of stigma and receive mental health care that enables you to lead a prosperous life.

Odireleng Kasale, Botswana



4

Benefits of change

PUBLIC HEALTH
HUMAN RIGHTS
SOCIAL AND ECONOMIC DEVELOPMENT

Chapter summary

In this chapter we make the case for investment in mental health, explaining how transforming mental health care provides a platform for advancing public health and well-being, protecting human rights and promoting social and economic development. This chapter showcases the benefits of change for individuals, families, communities and economies. And it makes clear how committing to mental health is an investment into a better life and future for all.



Key messages from this chapter are:

- Investing in mental health can greatly reduce suffering and advance public health.
- Transformation in mental health is needed to stop human rights violations that people with mental health conditions experience.
- Improving people's mental health improves educational outcomes and participation in the workforce, boosts productivity and strengthens social functioning to the benefit of all.
- Investing in mental health means investing in strategies to: ensure access to effective, quality, affordable mental health care for all; tackle stigma, discrimination and abuse; and address underlying social and economic realities that shape people's mental health.
- There is a core set of cost-effective interventions for priority mental health interventions that are feasible, affordable and appropriate.

The huge challenge posed by mental health conditions today calls for a transformation.

Rising interest in mental health over several decades has built international consensus for change and has created multiple options and opportunities for action, as described in the *Comprehensive mental health action plan 2013–2030* (3). Most recently, the COVID-19 pandemic put the value and vulnerability of mental health under the spotlight and exposed huge gaps in mental health systems and structures all over the world (see [Chapter 2, In focus: COVID-19 and mental health](#)). More policy-makers than ever

understand the imperative for improvement and the appetite for change has never been greater.

As this chapter shows, the evidence available today makes a compelling case for change. The inextricable links between mental health and public health, human rights and socioeconomic development mean that transforming policy and practice in mental health can deliver real, substantive benefits for individuals, communities and countries everywhere. Investment into mental health is an investment into a better life and future for all.

4.1 Advancing public health

4.1.1 Reduced suffering and improved mental health and well-being

Investment and transformation in mental health is needed because good mental health is fundamental to any individual's health and well-being, including their capacity to live a fulfilling life. Conversely, experiencing a mental health condition is associated with mental suffering and, for too many people, social exclusion (read [Zineb's experience](#)).

Mental disorders affect one in eight people around the world and exact a high toll on public health (see [Chapter 3 World mental health today](#)). In 2019, they were the largest contributor to global non-fatal disease burden (measured as years lived with disability YLDs). People experiencing a mental health condition are a vastly underserved group. As such, their capacity to cope, connect, function and thrive is compromised; and they face a far greater risk of suicide and physical illness. People living with severe mental health

conditions die 10–20 years earlier than the general population, most often through unrecognized and untreated physical health conditions.

Investing in mental health can greatly reduce suffering and improve the quality of life, social functioning and life expectancy of people with mental health conditions. It can both close the vast care gap that exists for mental health conditions and move significantly closer towards universal health coverage.

There is now more-than-adequate evidence upon which to act and invest, no matter the resource context.

For decades, doubt has been cast on mental health interventions' effectiveness and on their collective ability to reduce public health burden, especially in LMICs. But there is now more-than-adequate evidence upon which to act and invest, no matter the resource context (15, 159). For example, a modelling study focused on low-income countries showed that investing

NARRATIVE

We no longer have the capacity to bear

Zineb's experience

I am the mother of Mohammed, 27, who has had schizophrenia for ten years, and his big brother Younes, may God rest his soul, who was suffering from the same.

In 2015, Younes' condition deteriorated and he died. Mohammed was deeply affected by his brother's death and since then has also severely deteriorated. There has been constant delirium, non-acceptance of treatment and severe violence towards us. We felt forced to leave our house for him and we bought a simple apartment to shelter from his violence. We feel guilty that we left him alone, but we had to.

Mohammed has repeatedly tried to end his life and it nearly happened. His condition is getting worse day by day. We no longer have the capacity to bear.

We feel psychologically and physically destroyed. We and those like us are in dire need of assistance

and facilities to save our children. We have endured the complexities of administrative procedures and expenses to no avail. There is no place in the public hospital, and the expenses of the private hospital are extremely high and we have no energy anymore.

I know Mohammed loves me so much but I live in fear of him. And now he has become depressed and lives in isolation and cannot face people.

Civil society is trying to help as much as possible. I have begun a training programme aimed at increasing the capacity of families to cope with a family member's illness, but my situation makes me unable to focus and absorb information.

A solution must be found for people to enjoy their right to care and rehabilitation so they can be part of society. This requires concerted efforts between relevant sectors and stakeholders. It is necessary and urgent.

Zineb, Morocco

just US\$ 1 per capita annually in a package of evidence-based care for priority mental health conditions could reduce YLDs by close to 5 000 per million population each year (160). For a more scaled-up package of care costing US\$ 2 per capita, the burden of mental health conditions is reduced by 13 000 YLDs per million population. So, for a country with 50 million inhabitants, this modest annual investment

of US\$ 1–2 per capita cuts 250 000 to 650 000 years-worth of disability across the population.

Promote, protect, restore

In part, public health is about promoting and protecting mental and physical health by identifying the underlying factors that influence health – the individual, social and structural

determinants – and intervening to enhance protective factors or reduce risks. This public health function includes a wide range of activities that can be targeted at individuals, groups of vulnerable people or whole populations.

Interventions where the evidence and experience of mental health benefits are particularly compelling include:

- suicide prevention strategies;
- positive parenting and preschool education and enrichment programmes;
- school-based social and emotional learning programmes; and
- mental health promotion and protection in work settings.

For more information on, and real-world examples of, evidence-based strategies for promoting and protecting mental health see [Chapter 6 Promotion and prevention for change](#).

For people experiencing mental health conditions, promotion and prevention is not enough and access to quality interventions to improve or restore mental health is essential. A range of effective and evidence-based interventions exist, yet they are unavailable to most people around the world who could benefit from them. This massive gap between the need for and uptake of care was the primary motivation behind WHO's Mental Health Gap Action Programme (mhGAP). The programme seeks to significantly expand coverage of evidence-based interventions for a range of priority conditions, with a focus on primary health care and other non-specialized health care settings in LMICs (161).

Providing essential care for everyone who needs it means not just integrating mental health care into primary health care. It also requires the development, strengthening or reorganization of mental health services to ensure a range of other community-based mental health care options

are available, including acute inpatient care at general hospitals or community mental health centers or teams. And it involves supporting a comprehensive set of interventions beyond the health sector, alongside scaling down and closing long-stay psychiatric institutions while ensuring support in the community for discharged residents. For more information on what that restructure looks like in practice see [Chapter 7 Restructuring and scaling up care for impact](#).

Working with other relevant sectors is especially important because clinical practice is just one part of the mental health care puzzle. For many people living with mental health conditions, recovery requires access to a broader programme of support that includes a range of activities specifically aimed at supporting social inclusion, including support in maintaining independence, making social connections, participating in community activities, managing complex relationships, and accessing supported housing, work or education. All these services and supports across sectors should protect and promote human rights (see [section 4.2 Promoting and protecting human rights](#)) (23).

4.1.2 Improved physical health

The intimate links between mental health conditions and physical health mean that investing in mental health does not only reduce massive population suffering but can also deliver widespread physical health benefits.

Many of the factors that influence mental health also influence other health conditions such as those related to reproductive and maternal health as well as chronic physical diseases, including NCDs such as cardiovascular diseases, diabetes, cancer and respiratory diseases; communicable diseases such as HIV/AIDS, and neglected tropical diseases (NTDs) such as leprosy and cutaneous leishmaniasis.

The four greatest risk factors for NCDs – tobacco use, unhealthy diets, physical inactivity and harmful use of alcohol – are all linked with various mental health conditions (162). Childhood adversity, which is a major risk factor for later-life mental health conditions, is similarly related to a range of adult-onset NCDs, including heart disease, diabetes and asthma (163).

Mental health conditions affect and are affected by chronic physical diseases (see Table 4.1). They can be precursors of one another, consequences, or the result of interactive effects. For example, people with depression or anxiety experience

adverse changes in endocrine and immune functioning that increases their susceptibility to a range of chronic diseases. They are also more likely to engage in risk behaviours such as smoking and substance use. Conversely, people with chronic diseases are put under physical and psychological stress that can trigger the onset of depression or anxiety (163).

Links between some chronic diseases (including both HIV/AIDS and several NTDs) and brain health have also been found, leading to neurological consequences that can result in significant illness and death (164, 165).



TABLE 4.1

Evidence on the bidirectional links between mental health conditions and physical diseases

Chronic disease	Bidirectional links to mental health
Noncommunicable diseases	<ul style="list-style-type: none"> • People living with heart disease are more than twice as likely to also have depression or anxiety than other people. • Diabetes is significantly linked with depression, intermittent explosive disorder, binge eating disorder and bulimia nervosa. • Depression is particularly prevalent in people with cancer. • There is a strong connection between stroke and depression in both directions. • People with common mental health conditions have an excess mortality of 8–12% through smoking, diabetes, history of myocardial infarction and hypertension.
HIV/AIDS	<ul style="list-style-type: none"> • Mental health conditions are more prevalent among people living with HIV/AIDS than among the general population. • Women living with HIV experience higher rates of depression, anxiety and PTSD symptoms than either men living with HIV or women who are HIV negative. • Exposure to abuse at home increases the likelihood of adolescent mental health conditions, which in turn can make it difficult for adolescents to protect themselves from HIV risk. • Treating depression can improve adherence to care and clinical outcomes for people living with HIV/AIDS.
Tuberculosis	<ul style="list-style-type: none"> • Depression and anxiety are more prevalent among people with tuberculosis than among the general population. • Untreated depression and psychological distress in people with tuberculosis are associated with worse clinical outcomes, poorer quality of life and greater disability. • Depression is significantly linked to non-adherence to tuberculosis treatment. • Medicines for tuberculosis can have negative impacts on mental health.
Neglected Tropical Diseases	<ul style="list-style-type: none"> • Cutaneous leishmaniasis, onchocerciasis and snakebite envenoming are all linked to anxiety, depression and psychological distress. • One in two people with leprosy or lymphatic filariasis experiences depression or anxiety. • In people with lymphatic filariasis, depression has been estimated to almost double the total burden of disease.

Sources: Stein et al, 2019 (163), WHO and UNAIDS (166); Fujiwara, 2022 (167); WHO, 2020 (168).

The multiple links between mental health conditions and other chronic diseases mean they often co-occur. Children with long-term physical health conditions are twice as likely to have an emotional or behavioural condition than other children; while adults with chronic diseases are two to three times more likely to develop depression than the rest of the population. People with three or more physical health conditions are seven times more likely to have depression (169).

HIV/AIDS and tuberculosis (TB) are both similarly associated with various mental health conditions. People living with HIV are twice as likely to experience severe depression compared with other people (170). And a recent systematic review shows that the risk of death by suicide is 100 times higher in people living with HIV than in the general population (171). A study in Ethiopia similarly showed that half of people with TB had symptoms consistent with depression and that this group of people – who were much more likely to drop out of TB treatment – was half as likely to be alive at a six months follow up (172).

At a global level, comorbidity of mental and physical health conditions has become the rule rather than the exception, especially in people over 60 years of age (173).

Having both physical and mental health conditions delays recovery from both. Comorbidity makes the treatment of all conditions more difficult, often resulting in more complications. For example, people with chronic diseases who are depressed may find it harder to care for themselves, adhere to treatment or to reach out for health or social support when necessary. This leads to worse health outcomes, more hospitalizations and higher health care expenditures. For people living with HIV/AIDS or TB, dropping out of treatment also increases the risk of further transmission and multidrug-resistant disease (173).

It is clear that individuals cannot attain full physical health without mental health. All over the world, countries cannot achieve their objectives for most priority diseases without simultaneously investing in mental health.

Integrated care is good care

When people with comorbid conditions arrive in health care, they are usually treated for one or the other of their conditions but not both. As a result, many conditions go unrecognized and untreated in their early stages, increasing the risk of disability and premature death (see section 3.1.2 Mortality). Indeed, the most common cause of death among people with severe mental health conditions is cardiovascular disease (174).

An integrated approach to care ensures mental and physical health conditions are considered, managed and monitored simultaneously.

An integrated approach to care ensures mental and physical health conditions are considered, managed and monitored simultaneously. Implemented well, it can improve accessibility, reduce fragmentation and duplication of infrastructure and resources and better meet people's health needs and expectations.

Integration can be implemented in many ways and at different levels of the health system (175).

- **For service users**, integrated care is about having a person-centred approach that is coordinated across diseases, settings and time.
- **For health care organizations**, integrated care is about having common information systems and professional partnerships based on shared roles and responsibilities, for example through multidisciplinary teams, task sharing and links to social care and community services.
- **For ministries of health**, integrated care is about having joint policies, financing mechanisms and governance structures across physical and mental health.

Integrating mental health services into primary care is a key strategy at the level of health care organizations (see [section 7.2.1 Mental health in primary care](#)). Collaborative care models in particular have been shown to improve mental health outcomes, including in people with comorbid NCDs (176, 177). A proven approach is to use service delivery platforms that already exist for chronic diseases as the basis for expanding mental health services. For example, specific platforms used to support HIV care can be used as entry points for integrating harm reduction services and care for people living with mental health conditions (167).

For more information on evidence-based strategies for integrating mental and physical health care across all health care platforms, including primary care, general hospitals and disease-specific health services, see [Chapter 7 Restructuring and scaling up care for impact](#).

4.1.3 Greater equity of access

Investment and transformation in mental health are needed because mental health and mental health care are marked by inequality. The significant influence that structural factors can have on mental health means that some groups of people in society have far poorer mental health than others. In many cases, those same people also have less access to effective and appropriate care because they are geographically distant from, or unable to pay for, services.

Particularly in lower-income settings, this means that a substantial proportion of people with mental health conditions cannot access the care they need. This can lead to worsening mental health, with adverse consequences on people's abilities to work, learn or parent. Often, people who access care have to pay for it themselves because it is excluded from essential packages of care and insurance schemes.

Direct out-of-pocket spending is an unfair way of paying for health care since poorer households end up paying a proportionately greater amount of their available income (by contrast, tax-based health insurance typically requires higher contributions from wealthier households). Cost of care is known to be a major barrier to people with mental health conditions seeking help (178).

Private purchase is an unfair and regressive way of paying for health care.

Out-of-pocket spending on mental health care often pushes people to adopt undesirable coping strategies – such as cutting household spending, using up life savings, selling assets or borrowing – which entrenches poverty and intergenerational disadvantage and can lead to poorer health outcomes (10). Importantly it is not only the costs of treatment that puts people at financial risk, but also transport costs, loss of income for individuals and their carers, and other indirect costs.

Addressing inequalities as part of mental health reform is essential to provide the right services in the right ways and places to reach everyone and anyone. Addressing people's social needs, for example through social work-type interventions, is essential as part of, or alongside, mental health care. In addition, it is crucial to address the population-level structural determinants of mental health that create social disadvantage (see [section 6.1.3 Building structural capital for mental health](#)). Other strategies focus on scaling up access to care, including by enhancing health coverage and financial protection.

Mental health for all

Including mental health conditions and interventions in UHC basic packages of essential services is a fundamental step towards closing the care gap.

Ultimately, interventions provided under UHC should ensure that all essential mental health needs are covered. This means they need to be comprehensive, including evidence-based psychosocial and pharmacological interventions, as described in WHO's UHC compendium (see [section 5.1.3 Evidence to inform policy and practice](#)) (179).

Interventions provided under UHC should ensure that all essential mental health needs are covered.

Universal public health policies that finance interventions for all can also lead to a fairer allocation of public health resources and benefit

the lowest-income groups most (see [Box 4.1 Chile: including mental health conditions in UHC](#)). In this sense, enhanced health coverage is important to protect people from the potentially catastrophic cost of paying for health services out of their own pockets.

Enhanced coverage and increased financial protection are essentially two sides of the same equity coin. Improved coverage without a corresponding rise in financial protection will lead to inequitable rates of service uptake and outcomes. But improved financial protection without expanded coverage will bring little improvement at all.



CASE STUDY

BOX 4.1

Chile: including mental health conditions in UHC

In 2005, as part of a broad process of health reform, Chile introduced Acceso Universal con Garantías Explícitas (GES), a universal health coverage package of medical and psychosocial benefits.

The package, which is periodically updated, comprises a prioritized list of diagnoses and treatments for 85 health conditions, including depression, bipolar disorder, alcohol/drug dependence, schizophrenia and dementia. GES gives equal rights to both public and private sector beneficiaries. It guarantees access to quality health care through eligibility criteria, accreditation of facilities, and professional certification. It also ensures care is timely and affordable by setting upper limits on waiting times and out-of-pocket co-payments.

Overall, GES has made the Chilean health system more efficient by emphasizing health priorities. Health services have become more accessible for all, with coverage of the lowest income quintile increasing by 20%. The proportion of people with depression who die during or shortly after admission to hospital has dropped. And, by integrating mental health into all levels of the general health care, early care for first-episode schizophrenia has improved.

People using GES say it has increased access to care, enabled diagnosis and treatment for the underprivileged, and guaranteed financial protection.

Consolidating community mental health services across the country has been critical for GES. Delivered through multisectoral teams, these services provide prevention, treatment and rehabilitation for people with severe mental health conditions. Most users can access psychotropic medicines free of charge. More than half also receive brief individual psychological treatment. And almost all users receive some other kind of individual, family or group psychosocial intervention.

These community mental health services are deeply connected to primary health care with robust systems for referral and counter referral. Every month, members of the community mental health team visit each primary care center in their catchment area to discuss complex cases and empower primary care teams in their clinical and community management. The result is that around 80% of people approaching GES for help with mental health conditions are treated by primary care professionals.

Sources: Aguilera et al, 2015 (180); Bitran, 2013 (181); Araya et al, 2018 (182).

4.2 Promoting and protecting human rights

Investment and transformation in mental health is needed to help stop the widespread human rights violations that people with mental health conditions experience worldwide.

In 2008, the Convention on the Rights of Persons with Disabilities (CRPD) came into force. Comprising 50 individual Articles, this legally binding treaty marked a major milestone in efforts to promote, protect and ensure the full and equal enjoyment of all human rights for people with disabilities, including psychosocial disabilities.

Psychosocial disabilities arise when someone's long-term mental impairments interact with societal barriers such as stigma, discrimination and exclusion, and so hinder their full and effective participation in society on an equal basis with others.

Among a range of human rights, the CRPD is designed to ensure all people have the full and equal enjoyment of the right to:

- life;
- equal recognition before the law (legal capacity);
- access to justice;
- liberty and security of the person;
- freedom from exploitation, violence and abuse;
- live independently and be included in the community;
- habitation and rehabilitation;
- health, education, work and employment;
- adequate standard of living and social protection; and
- participation in political and public life.

The CRPD is invaluable in ensuring that people experiencing mental health conditions have these rights. But despite widespread ratification of the CRPD, people with mental

health conditions worldwide continue to be denied human rights and protections through discriminatory attitudes, actions and laws. They are also often subjected to serious abuse, both in institutions and in the community. As long as these human rights violations are not fully addressed – including redressing physical, attitudinal, communication, social and legal barriers – there will be psychosocial disability.

4.2.1 Action against stigma and discrimination

Stigma, which is pervasive in the general population and in the health sector, is a major barrier to improved mental health services and self-care. It is present in homes, schools, workplaces, communities and even within the mental health care system itself (183).

Stigma leads to social isolation and discrimination, which impacts a person's ability to earn an income, have a voice, gain access to quality care, be part of their community and recover from their mental health condition. It creates the conditions for violations of multiple human rights across multiple settings (see Fig. 4.1).

Stigma can lead to social isolation, discrimination and violations of human rights across multiple settings.

In some countries, having a mental health condition provides legal grounds for divorce. In others, people with mental health conditions can lose their parental or voting rights, or may be denied a driving licence. In some countries, children with mental health conditions cannot obtain birth certificates

or other identity documents (184). Around the world, people living with mental health conditions are frequently excluded from community life and denied basic rights.

They are also discriminated against in the fields of employment, education and housing. The right to work is one of the most commonly violated rights. Even when people with a mental health condition are able to get a job, they are often underpaid (22).

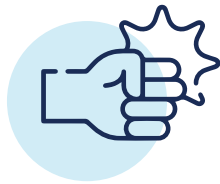
And many children and adolescents living with mental health conditions are sent to segregated schools that tend to provide lower-quality education; or they are institutionalized in facilities that provide no or highly-limited education (22).

In all cases, stigma and discriminatory attitudes and directives can adversely impact mental health and hinder people's recovery (read [Lion's experience](#)).

FIG. 4.1

Common human rights violations against people with mental health conditions and the settings in which they take place

COMMON HUMAN RIGHTS VIOLATIONS



- Exclusion, marginalization and discrimination
- Denial of employment opportunities
- Physical abuse and violence
- No access to effective mental health services
- Sexual abuse and violence
- Arbitrary detention
- Denial of rights to marry and have children
- No means to enable living in the community
- Denied access to general health services
- Financial exploitation

SETTINGS WHERE ABUSE CAN HAPPEN



- Shared community spaces
- Home and family settings
- Workplaces
- Mental health services and facilities
- Hospitals and health services
- Prisons and the judicial system
- Government and official services
- Schools

Source: Drew et al, 2011 (22).

NARRATIVE

I've encountered ignorance and stigma

Lion's experience

I've used various rehabilitation services over the years. and I have encountered ignorance and stigma. Some services were just unhelpful to me. Some actively harmed my recovery journey.

I'll never forget the nurse in the psychiatric ward who chased me around when she caught me doing yoga in my room, berating me that this type of activity was not allowed. It took me ten years to start doing yoga again: it was a trigger that kept bringing me back to that difficult experience of hospitalization.

At one point I applied for financial assistance to fund a degree in social work. I was already managing the first ever peer-support programme in a psychiatric hospital in Israel. But the social worker who helped me through the application process told me it would be immoral to let me study social work. Even when I passed my tests

with high grades, they tried to convince me to study education, saying that would be easier for me.

Today I lead the lived experience department at Enosh, the Israeli mental health association. We provide recovery resources to individuals and families coping with psychosocial disability. We work hard to promote person-oriented and trauma-aware services and practices that support recovery.

The difficult experiences I've been through and the ignorance I've encountered have also led me to lecture in therapeutic circles. At first I was begging to be heard, but slowly I have been invited to give more and more paid lectures. The need had probably existed for a long time. The therapists' desire to learn and improve the existing therapeutic services fill me with hope.

Lion Gai Meir, Israel
(see also my narrative on [page 44](#))

Stopping stigma

Evidence from high- and low-income countries suggests that anti-stigma interventions can change public attitudes for the better, lessening experiences of discrimination among people living with mental health conditions (185). Anti-stigma strategies tend to fall into one of three categories (186).

- Education strategies use facts to address myths and misconceptions. They include literacy

campaigns, public awareness campaigns and a wide range of training and learning activities.

- Contact strategies aim to shift negative attitudes in the general population through interactions with people living with mental health conditions. They may include direct social contact, simulated contact, video contact or online contact, as well as the use of peer support services in health care settings.

- Protest strategies provide formal objections to stigma and discrimination. They include public demonstrations, letter writing, petitions, product boycotts and other advocacy campaigns.

Research on the impact of these strategies suggests that, for most groups of people, social contact is the most effective type of intervention to improve stigma-related knowledge and attitudes (185). Research findings also support active engagement and empowerment of people with lived experience across all levels of the mental health care system (see *In focus: Engaging and empowering people with lived experience*).

Several high-income countries have successfully used large-scale public awareness campaigns and

contact-based strategies to create positive changes in public attitudes to mental health (see [Table 4.2](#)).

Social contact is the most effective type of intervention to improve stigma-related knowledge and attitudes.

There is also much promise of broad, coordinated evidence-based programmes in LMICs (see [Box 4.2 Research to tackle stigma: The INDIGO Network](#)), and large-scale government-led campaigns focusing on social contact in these contexts are needed (185, 187).

Beyond direct anti-stigma campaigns, stigma can likely be reduced through work focused on improving the quality of care (see [Box 4.4 WHO QualityRights](#)).

CASE STUDY

BOX 4.2

Research to tackle stigma: The INDIGO Network

The INDIGO Network runs an evidence-based research and implementation programme to understand the mechanisms and consequences of stigma and discrimination in more than 40 countries; and to develop and test new ways to end stigma. Several LMICs participate in the network, including Bangladesh, Brazil, China, Egypt, Ethiopia, India, Jamaica, Malaysia, Nepal, Nigeria, South Africa, Tunisia, Türkiye and Venezuela.

The network coordinates multi-site projects, for example, to evaluate campaigns on improving referral rates to local health care services; or to investigate the potential of training medical

students in order to improve knowledge, attitudes and behaviour towards people with mental health conditions. The INDIGO website offers scales to assess stigma and discrimination.

The INDIGO Network hosts an international research programme (the INDIGO Partnership) for developing and testing evidence-based, contextually adapted interventions to tackle stigma and discrimination. This programme involves research partners at seven collaborating institutions in China, Ethiopia, India, Nepal and Tunisia, and aims to generate findings and materials that can be applied to other LMICs.

Sources: The Indigo Network, 2021 (189); Thornicroft et al, 2019 (190).



Światowy raport o zdrowiu psychicznym

**Powszechny dostęp
do zdrowia psychicznego**

World mental health report: transforming mental health for all. © Światowa Organizacja Zdrowia 2022. Niektóre prawa zastrzeżone. Ta praca jest dostępna na licencji Creative Commons-Uznanie autorstwa-Użycie niekomercyjne-licencja IGO 3.0 (CC BY-NC-SA 3.0 IGO; <https://creativecommons.org/licenses/by-nc-sa/3.0/igo>). „Tłumaczenie to nie zostało stworzone przez Światową Organizację Zdrowia (WHO). WHO nie ponosi odpowiedzialności za treść lub dokładność tego tłumaczenia. Oryginalna wersja angielska jest wersją wiążącą i autentyczną”. Zarówno tekst oryginalny, jak również tłumaczenie na język polski uległo zmianie redakcyjnej poprzez pominięcie treści niestanowiących merytorycznej części raportu. Tekst źródłowy oryginalny ISBN 978-92-4-004933-8 (electronic version) HYPERLINK “<https://www.who.int/publications/i/item/9789240049338%65b>” <https://www.who.int/publications/i/item/9789240049338> [dostęp na dzień 27.09.2022 r.] Światowa Organizacja Zdrowia.

3.4 Bariery w popycie na opiekę zdrowotną

Skrajnie wysokie niezaspokojone zapotrzebowanie na świadczenie w dziedzinie zdrowia psychicznego, nawet u osób z jego poważnymi zaburzeniami, częściowo wynika z braku zapotrzebowania na te usługi lub na ich wykorzystanie. Ten opór lub niemożność poszukiwania pomocy można wytłumaczyć różnymi czynnikami, począwszy od wysokich kosztów, złej jakości i ograniczonej dostępności, aż po brak wiedzy na temat zdrowia psychicznego, stygmatyzację i złe wcześniejsze doświadczenia w poszukiwaniu pomocy.

Poniższe podrozdziały podsumowują niektóre z największych barier w dostępie do opieki na całym świecie.

3.4.1 Słaba dostępność

Istnieje bliska zależność między zapotrzebowaniem a dostępnością świadczeń w dziedzinie zdrowia psychicznego. Każda z opisanych wcześniej luk (luki w informacjach, zarządzaniu, zasobach i świadczeniach) wpływa na dostępność odpowiedniej, wysokiej jakości opieki zdrowia psychicznego. Jednak brak dostępności wysokiej jakości usług zdrowia psychicznego, zwłaszcza na poziomie podstawowej i wtórnej opieki, z kolei obniża zapotrzebowanie.

W wielu miejscach formalne usługi zdrowia psychicznego po prostu nie istnieją. Nawet jeśli istnieją, często są niedostępne. Obawy dotyczące lokalizacji, kosztów, rodzaju leczenia i poufności mogą przyczynić się do niechęci szukania pomocy.

Kluczowe jest odpowiednie umiejscowienie świadczeń. W krajach o niskim i średnim dochodzie wiele świadczeń z zakresu zdrowia psychicznego jest nierównomiernie skoncentrowanych w placówkach psychiatrycznych, szpitalach

w okolicach lub w pobliżu dużych miast. Oznacza to, że ludność wiejska często nie może albo nie chce z nich korzystać: podróż może być zbyt kosztowna; systemy transportu mogą być zbyt niepewne; a potrzebny czas może być zbyt długi.

Nawet dla tych, którzy mieszkają blisko placówek zdrowia psychicznego, koszty leczenia mogą stanowić poważną przeszkodę w dostępie do opieki w tym zakresie. Dwie trzecie krajów o niskim dochodzie, które zgłosiły się do WHO w 2020 roku, nie uwzględniło opieki w zakresie zdrowia psychicznego w krajowych programach ubezpieczenia zdrowotnego (5). Oznacza to, że osoby potrzebujące pomocy muszą finansować te świadczenia z własnych środków, często wydając znaczne kwoty z własnej kieszeni co prowadzi do ich zubożenia. Badania przeprowadzone w Etiopii, Indiach, Nepalu i Nigerii pokazują, że wydatki na świadczenia w zakresie zdrowia psychicznego znacząco zwiększają prawdopodobieństwo, że gospodarstwo domowe przekroczy swoje zasoby finansowe, co może prowadzić do zadłużenia i ubóstwa (148). Badanie przeprowadzone w Goa, w Indiach, wykazało, że było trzy razy bardziej prawdopodobne, iż kobiety cierpiące na depresję wydadzą więcej niż połowę swojego miesięcznego budżetu domowego niż inne kobiety na leczenie w tym zakresie z własnej kieszeni (149).

Niskiej jakości systemy opieki zdrowotnej w tym zakresie finansowania stanowią kolejną przeszkodę w dostępności. Negatywne doświadczenia związane ze świadczeniami zdrowia psychicznego, brak zaufania do profesjonalistów w dziedzinie zdrowia, leczenia oraz niechęć do ujawniania problemów ze zdrowiem psychicznym mogą odgrywać dużą rolę w zaprzestaniu poszukiwaniu pomocy. Wielu ludzi nie chce się leczyć, stojąc przed wyborem między brakiem opieki a skontaktowaniem się z placówkami oferującymi niewielką pomoc, które nie są godne zaufania lub mogą stygmatyzować, a nawet źle traktować pacjentów.

3.4.2 Niski poziom edukacji w zakresie zdrowia psychicznego

Niskie zapotrzebowanie na świadczenia w zakresie zdrowia psychicznego może być również wynikiem niskiego

Dwie trzecie

krajów o niskim dochodzie nie uwzględniło zdrowia psychicznego w krajowych programach ubezpieczenia zdrowotnego.

poziomu umiejętności w zakresie zdrowia psychicznego, w tym braku wiedzy i rozumienia zdrowia psychicznego, a także panujących przekonań i postaw, które podważają wartość przywiązywaną do zdrowia psychicznego oraz efektywnej opieki w zakresie zdrowia psychicznego. Dwa trzecie krajów o niskim dochodzie nie uwzględniło zdrowia psychicznego w krajowych programach ubezpieczenia zdrowotnego.

Jeśli chodzi o zdrowie fizyczne, powszechnie przyjmuje się, że ludzie powinni doceniać i dbać o swoje zdrowie, a rządy mogą pomagać informować i wspierać ludzi, na przykład promując aktywność fizyczną, zdrowe diety oraz eliminowanie tytoniu i alkoholu. To podejście jest równie istotne dla zdrowia psychicznego.

Najnowsze międzynarodowe badanie przeprowadzone przez Wellcome Trust wykazało, że większość ludzi na całym świecie uważa, że zdrowie psychiczne jest tak samo ważne a nawet ważniejsze niż zdrowie fizyczne (150). Niemniej jednak idea, że o zdrowie psychiczne każdy powinien dbać i to rozumieć, nie jest częścią powszechnego dyskursu publicznego w większości społeczeństwa.

Rzeczywistość jest taka, że większość ludzi może nie mieć dostępu do opartej na dowodach informacji na temat możliwości wspierania swojego zdrowia psychicznego. Tymczasem wszechobecne negatywne postawy nadal obniżają wartość zdrowia psychicznego i podtrzymują dyskryminację oraz nadużycia wobec osób żyjących z zaburzeniami w tym zakresie.

Wspomniane wyżej międzynarodowe badanie pokazuje, że ludzie nie są pewni, czy nauka może pomóc w radzeniu sobie z problemami zdrowia psychicznego (150). W wielu przypadkach ludzie nie widzą potrzeby leczenia (czytaj: [Doświadczenie Stevena](#)).

Opiekunowie mogą nie mieć dostępu do stosownych informacji, które pozwoliłyby rozpoznać zaburzenia zdrowia psychicznego u swoich dzieci, zwłaszcza gdy objawiają się one w postaci bólów brzucha, bólów głowy, drażliwości, frustracji, złości, szybkich zmian nastroju, wybuchów emocjonalnych oraz destrukcyjnego lub wyzywającego zachowania. Świadczeniodawcy opieki zdrowotnej także często mogą przeoczyć te objawy w zakresie zdrowia psychicznego (151).

Różnice w wiedzy między kulturami wpływają na poszukiwanie pomocy poza formalnym systemem ochrony zdrowia, na przykład poprzez medycynę tradycyjną lub niekonwencjonalną (152). Wszystkie społeczeństwa prawdopodobnie posługują się terminami i pojęciami opisującymi osoby z zaburzeniami psychicznymi, ale koncepcje dotyczące tego, jak lub dlaczego te stany zdrowia się pojawiają, znacznie się różnią.

Podobnie, potrzeba zapewnienia dedykowanego wsparcia osobom z poważnymi zaburzeniami zdrowia psychicznego jest powszechnie uznawana, ale koncepcje dotyczące tego, jak to wsparcie powinno wyglądać, mogą nie odpowiadać dominującym, opartym na dowodach, metodom leczenia. Na przykład w wielu kontekstach kulturowych powszechne zaburzenia zdrowia psychicznego, takie jak depresja i lęk, nie są uważane za stany zdrowia, w leczeniu których może pomóc formalny system opieki zdrowotnej. Raczej te stany są często postrzegane jako takie, które można poprawić poprzez wsparcie społeczne i emocjonalne (krewnych) lub religijne oraz tradycyjne, alternatywne i uzupełniające metody (153).

3.4.3 Stygmatyzacja

Jedną z największych przeszkód w zapotrzebowaniu na leczenie zaburzeń zdrowia psychicznego jest stygmatyzacja związana z tymi zaburzeniami.

Na całym świecie osoby żyjące z zaburzeniami zdrowia psychicznego są przedmiotem głęboko zakorzenionej stygmatyzacji i dyskryminacji.

Spółeczeństwo przeważnie ma stereotypowe poglądy na temat zaburzeń zdrowia psychicznego i ich wpływu na ludzi. Osoby z zaburzeniami zdrowia psychicznego są często uważane za leniwe, słabe, nieinteligentne lub trudne do obcowania (154). Często także uważa się, że są one agresywne i niebezpieczne, podczas gdy w rzeczywistości są bardziej narażone na ataki lub samookaleczenie niż szkodzą innym osobom (155). Kobiety z poważnymi zaburzeniami zdrowia psychicznego są szczególnie narażone na przemoc seksualną. Przemoc wobec osób z zaburzeniami zdrowia psychicznego może prowadzić do ich zgonu.

OPOWIADANIE

Możesz osiągnąć wszystko

Doświadczenie Stevena



Moje przewlekłe zaburzenia nerwicowe zaczęły się około 15 lat temu, gdy studiowałem prawo. Byłem pod wpływem ogromnej presji, aby osiągnąć sukces i stawiałem sobie tak wysoką poprzeczkę, że czasami było to niemożliwe do osiągnięcia. Miałem niską samoocenę.

Mój niepokój był tak dokuczliwy, że w niektóre dni trudno było mi wstać z łóżka. Towarzyszył mi także w czasie studiów prawniczych. Nie mogłem powiedzieć nauczycielom o moich problemach ze zdrowiem psychicznym. Bałem się, że będę postrzegany jako „staby”, „niezdolny do wykonywania swojej pracy” i obawiałem się, że stracę szacunek kolegów.

Nie chciałem już iść do pracy. Czułem, że się zmieniam, że staję się kimś, kogo nie rozpoznaję ani nie lubię. Próbowiałem rozmawiać o tym z rodziną, ale nie potrafiłem wyrazić słowami, co czuję. Do dzisiaj boli mnie, gdy wspominam ten trudny okres mojego życia.

Potem nadszedł moment przetomu. Zwróciłem się o wsparcie do psychologa. To było jak tchnienie świeżego powietrza. Po raz pierwszy poczułem, że

ktos mnie rozumie i nie ocenia. To zdjęło ogromny ciężar z moich barków.

Psycholog pokazał mi, jak mogę rozkładać problemy na czynniki pierwsze, co pozwoliło mi lepiej radzić sobie z życiem i unikać poczucia przytłoczenia. Wykorzystałem tę radę we wszystkich aspektach mojego życia, nawet dzisiaj, prowadząc swoją własną firmę promującą świadomość zdrowia psychicznego wśród przedsiębiorstw i kancelarii prawnych.

Nadal cierpię na nerwicę i niską samoocenę. Ale nauczyłem się je kontrolować i jestem w dobrym miejscu z pozytywnym nastawieniem. Odniosłem także sukces w tym, co robię, co uważam za efekt mojego własnego doświadczenia życiowego i zdolności do identyfikacji z potrzebami moich klientów.

Chciałbym doradzić każdemu, kto czyta te słowa, aby nie pozwalać swoim problemom ze zdrowiem psychicznym definiować tego, kim jesteście. Nie czujcie presji, aby wykonywać rzeczy na siłę lub spieszyć się: jesteście na swojej własnej ścieżce i osiągniecie swoje marzenia i cele we właściwym czasie.

Steven Lawlor, Wielka Brytania

W wielu społeczeństwach zaburzenia zdrowia psychicznego nie są uważane za problemy zdrowotne, ale są postrzegane jako oznaki słabości charakteru, kary za niemoralne zachowanie lub spowodowane używaniem narkotyków lub wpływu nadprzyrodzonych sił. We

wszystkich przypadkach media mogą nasilać błędne przekonania, przedstawiając osoby z zaburzeniami zdrowia psychicznego jako niebezpieczne, nieodpowiedzialne lub niezdolne do podejmowania racjonalnych decyzji (156).

W rezultacie osoby z zaburzeniami zdrowia psychicznego często są traktowane z lękiem, wstydem i pogardą. Na przykład badanie przeprowadzone w południowo-zachodniej Nigerii wykazało, że 97% respondentów uważało, że osoby z zaburzeniami zdrowia psychicznego są niebezpieczne, 83% osób bało się rozmawiać z taką osobą, a tylko 17% osób rozważyło zawarcie małżeństwa z osobą z zaburzeniami zdrowia psychicznego (157). W wielu przypadkach wobec osób z zaburzeniami zdrowia psychicznego dochodzi do naruszenia praw człowieka, łącznie z izolacją, uwięzieniem i złym traktowaniem (zobacz [sekcję 4.2 - Promowanie i ochrona praw człowieka](#)).

Stygmatyzacja związana z zaburzeniami psychicznymi jest powszechna i występuje w różnych kulturach i kontekstach w krajach na całym świecie. Osoby żyjące z zaburzeniami psychicznymi mogą doświadczać

stygmatyzacji ze strony rodzin, sąsiadów i nawet samych pracowników służby zdrowia (158). W niektórych przypadkach mogą internalizować negatywne przekazy i stereotypy, stosując je do siebie samego, co nazywa się samostygmatyzacją. W wielu krajach stygmatyzacja dotyczy także pracy w opiece zdrowotnej psychiatrycznej i może przyczyniać się do braków kadrowych w systemach opieki psychiatrycznej (158).

Ludzie często wolą żyć z cierpieniem psychicznym niż ryzykować dyskryminację i wykluczenie, które towarzyszą korzystaniu z usług opieki zdrowotnej psychicznej (zobacz doświadczenie Odirelenga). Jednakże, przy odpowiednim wsparciu, większość osób z ciężkimi zaburzeniami psychicznymi może funkcjonować na bardzo wysokim poziomie społecznym i ekonomicznym, utrzymując doskonałe relacje i dobrze funkcjonując zawodowo.

OPOWIADANIE

Stygmatyzacja opóźniła mój powrót do zdrowia

Doświadczenia Odirelenga

Przez bardzo długi czas bałem się mówić o mojej walce z zaburzeniami psychicznymi ze względu na związaną z tym stygmatyzację. Mój proces powrotu do zdrowia rozpoczął się dopiero, gdy ją przezwyciężyłem i zdałem sobie sprawę, że nie ma żadnego wstydu w pytaniu o pomoc.

Kiedy postawiono mi diagnozę w 2014 roku, byłem przerażony, samotny i nie wierzyłem, że powrót do zdrowia jest możliwy. Jednostronna historia choroby dwubiegunowej, która była opowiadana w mojej społeczności, skupiała się tylko na trudnościach, jakie powodowała, a nie na sposobach ich przezwyciężenia.

Nawet po postawieniu diagnozy, przechodziłem bardzo trudny okres i miałem niską samoocenę.

Jednak byłem pełen nadziei i złożyłem sobie obietnicę, że wykorzystam naukę, którą zdobyłem, aby pomagać innym. W ramach mojego procesu rekonwalescencji stałem się obrońcą zdrowia psychicznego.

Moją pasją stało się zachęcanie ludzi do rozpoczęcia swojej drogi do zdrowienia poprzez pokonanie stygmatyzacji i otwarte rozmowy o swoim stanie psychicznym. Jestem głęboko przekonany, że możliwe jest przezwyciężenie bariery piętna i otrzymanie pomocy w zakresie zdrowia psychicznego, która pozwala prowadzić dostatnie życie.

Odireleng Kasale, Botswana



4

Korzyści ze zmian

ZDROWIE PUBLICZNE
PRAWA CZŁOWIEKA
ROZWÓJ SPOŁECZNY I EKONOMICZNY

Podsumowanie rozdziału

W tym rozdziale przedstawiamy argumenty za inwestowaniem w zdrowie psychiczne, wyjaśniając, w jaki sposób transformacja opieki psychiatrycznej stanowi platformę do promowania zdrowia publicznego i dobrostanu, ochrony praw człowieka oraz wspierania rozwoju społecznego i gospodarczego. Ten rozdział prezentuje korzyści wynikające ze zmian dla jednostek, rodzin, społeczności i gospodarek. Jednocześnie podkreśla, że zaangażowanie się w dziedzinę ochrony zdrowia psychicznego to inwestycja w lepsze życie i przyszłość dla wszystkich.



Główne przesłania tego rozdziału:

- Inwestowanie w zdrowie psychiczne może znacznie zmniejszyć cierpienie i przyczynić się do poprawy zdrowia publicznego.
- Konieczna jest transformacja w dziedzinie zdrowia psychicznego, aby zapobiec naruszeniom praw człowieka, których doświadczają osoby z zaburzeniami psychicznymi.
- Poprawa zdrowia psychicznego ludzi wpływa na wyniki edukacji i uczestnictwo na rynku pracy, zwiększa produktywność i polepsza funkcjonowanie społeczne, co przynosi wszystkim korzyść.
- Inwestowanie w zdrowie psychiczne oznacza inwestowanie w strategię, które obejmują zapewnienie dostępu do skutecznej, o wysokiej jakości i dostępnej pod względem finansowym opieki zdrowotnej w dziedzinie zdrowia psychicznego dla wszystkich; zwalczanie stygmatyzacji, dyskryminacji i nadużyć oraz rozwiązywanie głębszych problemów społecznych i gospodarczych, które kształtują zdrowie psychiczne ludzi.
- Istnieje podstawowy zestaw optymalnych działań w zakresie zdrowia psychicznego, które są możliwe do zrealizowania, dostępne pod względem finansowym oraz odpowiednie.

Współczesne ogromne wyzwania związane z problematyką zdrowia psychicznego wymagają transformacji.

Rosnące zainteresowanie zdrowiem psychicznym przez wiele dziesięcioleci doprowadziło do międzynarodowego konsensusu dotyczącego potrzeby zmiany oraz stworzenia wielu opcji i możliwości działania, jak opisano w *Kompleksowym planie działania w dziedzinie zdrowia psychicznego na lata 2013-2030* (3). Ostatnio pandemia COVID-19 skupiła uwagę na wartości i wrażliwości zdrowia psychicznego oraz ujawniła ogromne luki w systemach i strukturach zdrowia psychicznego na całym świecie (zobacz [Rozdział 2, W centrum uwagi: COVID-19 a zdrowie psychiczne](#)). Większość polityków bar-

dziej niż kiedykolwiek rozumie konieczność wprowadzenia poprawek, a chęć zmiany jest większa niż kiedykolwiek wcześniej.

W rozdziale tym dostępne obecnie dowody przekonująco argumentują za koniecznością zmiany. Nerozerwalne powiązania między zdrowiem psychicznym a zdrowiem publicznym, prawami człowieka oraz rozwojem społecznym i gospodarczym oznaczają, że transformacja polityki i praktyki w dziedzinie zdrowia psychicznego może przynieść rzeczywiste i istotne korzyści dla jednostek, społeczności i państw na całym świecie. Inwestowanie w zdrowie psychiczne to inwestycja w lepsze życie i przyszłość dla wszystkich.

4.1 Promowanie zdrowia publicznego

4.1.1 Zmniejszenie cierpienia oraz poprawa zdrowia psychicznego i dobrostanu

Inwestycje i transformacje w dziedzinie zdrowia psychicznego są konieczne, ponieważ dobre zdrowie psychiczne jest fundamentalne dla zdrowia i dobrostanu każdej jednostki, a także zdolności do prowadzenia satysfakcjonującego życia. Z kolei doznanie zaburzeń psychicznych wiąże się z cierpieniem psychicznym i, niestety, dla wielu osób, z wykluczeniem społecznym (zobacz: [Doświadczenie Zineb](#)).

Zaburzenia psychiczne dotyczą jednej na osiem osób na całym świecie i mają wysoki wpływ na zdrowie publiczne (zobacz [Rozdział 3, Stan zdrowia psychicznego na świecie](#)). W 2019 roku były głównym czynnikiem przyczyniającym się do globalnego obciążenia chorobami niezakaźnymi (mierzonego jako lata życia z niepełnosprawnością - YLD). Osoby z zaburzeniami zdrowia psychicznego są grupą w dużym stopniu zaniedbaną. Ich zdolność do radzenia sobie, nawiązywania kontaktów, funkcjonowania i rozwijania się jest ograniczona,

a także są one bardziej narażone na samobójstwa i choroby somatyczne. Osoby z ciężkimi zaburzeniami zdrowia psychicznego umierają 10–20 lat wcześniej niż ogólna populacja, najczęściej z powodu nierozpoznanych i niewyleczonych chorób fizycznych.

Inwestowanie w zdrowie psychiczne może znacznie zmniejszyć cierpienie i poprawić jakość życia, funkcjonowanie społeczne oraz zwiększyć długość życia osób z zaburzeniami psychicznymi. Może to zarówno zlikwidować ogromną lukę w opiece nad osobami z zaburzeniami psychicznymi, jak i znacząco przybliżyć objęcie tych ludzi powszechnym ubezpieczeniem zdrowotnym.

Istnieje obecnie wystarczająco dużo dowodów, na podstawie których można działać i inwestować, niezależnie od kontekstu zasobów.

Przez dziesięciolecia kwestionowano skuteczność interwencji w dziedzinie zdrowia psychicznego i zmniejszenia obciążenia zdrowia publicznego, szczególnie w krajach o niskich i średnich dochodach. Jednak istnieje teraz więcej wystarczających dowodów, które pozwolą działać i inwestować,

OPOWIADANIE

Nie jesteśmy już w stanie dłużej tego wytrzymać

Doświadczenie Zinab

Jestem matką Mohammeda, 27-letniego mężczyzny, który od dziesięciu lat zмага się z schizofrenią, oraz jego starszego brata Younesa, niech Bóg ma go w swojej opiece, który także cierpi na to samo schorzenie.

W 2015 roku stan Younesa pogorszył się i zmarł. Śmierć brata bardzo mocno wpłynęła na Mohammeda, którego zdrowie od tego czasu również znacząco się pogorszyło. Miał ciągłe urojenia, nie akceptował leczenia i wykazywał silną agresję wobec nas. Czuliśmy się zmuszeni opuścić dom ze względu na jego gwałtowne zachowania i zakupiliśmy skromne mieszkanie, by tam się schronić. Czujemy się winni, że go zostawiliśmy samotnego, ale nie mieliśmy innego wyjścia.

Mohammed wielokrotnie próbował odebrać sobie życie i prawie mu się to udało. Jego stan pogarsza się z dnia na dzień. Nie jesteśmy już w stanie tego znieść.

Czujemy się psychicznie i fizycznie zrujnowani. My i ludzie z podobnymi problemami desperacko potrzebujemy pomocy i placówek, które mogłyby

uratować nasze dzieci. Przeszliśmy przez skomplikowane procedury administracyjne i ponieśliśmy wysokie koszty, ale to nie przyniosło rezultatów. W szpitalu publicznym nie ma miejsca, a koszty prywatnego szpitala są niezwykle wysokie, a my już nie mamy siły.

Wiem, że Mohammed bardzo mnie kocha, ale żyję w strachu przed nim. Teraz ma okres depresyjny, żyje w izolacji i nie potrafi radzić sobie wśród ludzi.

Spółeczeństwo obywatelskie stara się pomagać tak bardzo, jak to możliwe. Rozpoczęłam kurs szkoleniowy mający na celu pomóc rodzinom jak radzić sobie z chorobą członka rodziny, ale mój stan sprawia, że nie jestem w stanie skoncentrować się i przyswajać informacji.

Trzeba znaleźć rozwiązanie, aby ludzie mogli korzystać ze swojego prawa do opieki i rehabilitacji, aby mogli być częścią społeczeństwa. Wymaga to wspólnych działań między odpowiednimi sektorami i interesariuszami. Jest to konieczne i bardzo pilne.

Zineb, Maroko

niezależnie od kontekstu zasobów (15, 159). Na przykład badanie modelowe w krajach o niskich dochodach pokazało, że inwestycja zaledwie 1 dolara amerykańskiego na mieszkańca rocznie na pakiet opieki, na priorytetowe zaburzenia zdrowia psychicznego, może zmniejszyć liczbę YLD prawie 5 000 ludzi na milion rocznie (160). Dla bardziej rozbudowanego pakietu kosztującego 2 dolary na mieszkańca, obciążenie zaburzeniami zdrowia psychicznego zostaje zmniejszone o 13 000 YLD na milion populacji. Dlatego w przypadku kraju z 50 milionami mieszkańców, ta

skromna roczna inwestycja w wysokości 1–2 dolarów na mieszkańca redukuje liczbę lat życia z niepełnosprawnością w populacji o 250 000 do 650 000 lat.

Promowanie, ochrona, przywracanie zdrowia

Zdrowie publiczne polega w dużym stopniu na promowaniu i ochronie zdrowia psychicznego i fizycznego poprzez identyfikowanie podstawowych czynników wpływających na zdrowie - czyli czynni-

ków indywidualnych, społecznych i strukturalnych - oraz interwencji w celu wzmocnienia czynników ochronnych lub redukcji ryzyka. Ta funkcja zdrowia publicznego obejmuje szeroki zakres działań, które mogą być ukierunkowane na jednostki, grupy osób wrażliwych lub całą populację.

Działania, gdzie dowody i odniesienie korzyści są szczególnie przekonujące, obejmują:

- Strategie zapobiegania samobójstwom.
- Programy pozytywnego rodzicielstwa oraz przed-szkolne programy edukacyjne i rozwojowe.
- Programy uczenia społecznego i emocjonalnego w szkołach.
- Promocję i ochronę zdrowia psychicznego w miejscu pracy.

Aby uzyskać więcej informacji na temat strategii opartych na dowodach i życiowych przykładów działań mających na celu promowanie i ochronę zdrowia psychicznego warto zapoznać się z [Rozdziałem 6 pt. „Promocja i zapobieganie”](#).

Osobom z zaburzeniami zdrowia psychicznego promocja i profilaktyka nie wystarczy, a dostęp do wysokiej jakości interwencji mających na celu poprawę lub przywrócenie zdrowia psychicznego jest niezbędny. Istnieje szereg skutecznych i opartych na naukowych dowodach działań, jednak większość ludzi na świecie, którzy mogliby z nich skorzystać, nie ma do nich dostępu. Ogromna luka między potrzebami a dostępem do opieki była głównym motorem Programu Działania w Dziedzinie Zdrowia Psychicznego Światowej Organizacji Zdrowia (mhGAP WHO). Program ten ma na celu znaczące zwiększenie dostępności działań w obszarze różnych priorytetowych stanów zdrowia psychicznego, ze szczególnym uwzględnieniem opieki podstawowej oraz innych nie-specjalistycznych placówek opieki zdrowotnej w krajach o niskich i średnich dochodach (161).

Zapewnienie podstawowej opieki wszystkim, którzy jej potrzebują, oznacza nie tylko zintegrowanie opieki psychiatrycznej z opieką podstawową. Wymaga to także rozwijania, wzmacniania lub przekształcania świadczeń, aby zapewnić różne

możliwości dostępu do opieki szpitalnej w stacjach ostrych w szpitalach ogólnych lub ośrodkach specjalistycznych dla osób z zaburzeniami psychicznymi. Wymaga to także szeregu interwencji poza sektorem zdrowia, jednocześnie zmniejszając i zamykając stacjonarne instytucje psychiatryczne, jednocześnie zapewniając wsparcie w społeczności dla wypisanych ze szpitali pacjentów. Aby uzyskać więcej informacji na temat tego, jak wygląda restrukturyzacja w praktyce, zapoznaj się z [Rozdziałem 7 pt. „Restrukturyzacja i zwiększanie skali opieki”](#).

Współpraca z innymi odpowiednimi sektorami ma szczególne znaczenie, ponieważ praktyka kliniczna to tylko jedna część opieki psychiatrycznej. Dla wielu osób z zaburzeniami zdrowia psychicznego proces powrotu do zdrowia wymaga dostępu do szerokiego programu wsparcia, który obejmuje szereg działań mających na celu wspieranie integracji społecznej, w tym wsparcie w utrzymaniu niezależności, nawiązywania kontaktów społecznych, uczestniczenia w działaniach społecznościowych, zarządzania skomplikowanymi relacjami oraz dostępu do wspieranego mieszkalnictwa, pracy czy edukacji. Wszystkie te usługi i wsparcie w różnych sektorach powinny chronić i promować prawa człowieka (patrz [sekcja 4.2 Promowanie i ochrona praw człowieka](#)) (23).

4.1.2 Poprawa zdrowia fizycznego

Silne powiązania między zaburzeniami zdrowia psychicznego a zdrowiem fizycznym oznaczają, że inwestowanie w zdrowie psychiczne nie tylko zmniejsza ogromne cierpienie ludzkie, ale może także przynosić rozległe korzyści zdrowotne w zakresie zdrowia fizycznego. Wiele czynników oddziałujących na zdrowie psychiczne wpływa także na inne stany zdrowotne, takie jak zdrowie reprodukcyjne i macierzyństwo, a także przewlekłe choroby somatyczne, w tym niezakaźne, takie jak choroby serca i naczyń, cukrzyca, rak i choroby układu oddechowego; choroby zakaźne, takie jak HIV/AIDS, oraz choroby tropikalne (NTD), takie jak trąd i leiszmanioza skórna.

Cztery najważniejsze czynniki ryzyka chorób przewlekłych (NCD) - palenie tytoniu, niezdrowa dieta, brak aktywności fizycznej i szkodliwe spożycie alkoholu - są związane z różnymi zaburzeniami zdrowia psychicznego (162). Dziecięce negatywne doświadczenia, stanowiące główny czynnik ryzyka zaburzeń zdrowia psychicznego w późniejszym okresie, są podobnie związane z różnymi chorobami przewlekłymi występującymi u dorosłych, w tym chorobami serca, cukrzycą i astmą (163).

Zaburzenia zdrowia psychicznego wpływają na choroby przewlekłe, a z kolei choroby przewlekłe wpływają na zdrowie psychiczne (patrz Tabela 4.1). Mogą być ich prekursorami, skutkami lub stanowić wynik interakcji między nimi. Na przykład osoby z zaburze-

niami depresyjnymi i lękowymi odczuwają niekorzystne zmiany w funkcjonowaniu układu hormonalnego i odpornościowego, co zwiększa ich podatność na wiele przewlekłych chorób. Są także bardziej skłonne do podejmowania zachowań ryzykownych, takich jak palenie tytoniu i używanie substancji psychoaktywnych. Z drugiej strony osoby z przewlekłymi chorobami doświadczają stresu fizycznego i psychicznego, który może wywołać depresję lub lęk (163).

Stwierdzono również związek między niektórymi chorobami przewlekłymi (w tym zarówno HIV/AIDS, jak i kilkoma chorobami tropikalnymi NTD) a zdrowiem mózgu, co prowadzi do konsekwencji neurologicznych, które mogą skutkować chorobą i zgonem (164, 165).



Tabela 4.1

Dowody na dwustronne powiązania między zaburzeniami zdrowia psychicznego a chorobami fizycznymi

Choroba przewlekła	Dwukierunkowe powiązania ze zdrowiem psychicznym
Choroby niezakaźne	<ul style="list-style-type: none"> Osoby z chorobami serca są ponad dwukrotnie bardziej podatne na występowanie zaburzeń depresyjnych lub lękowych niż inne osoby. Cukrzyca jest silnie związana z depresją, zaburzeniem eksplozywnym przerywanym, napadowym objadaniem się i bulimią. Depresja jest szczególnie częsta u osób chorych na raka. Istnieje silny obustronny związek między udarem a depresją. U osób z częstymi zaburzeniami zdrowia psychicznego stwierdza się większą umieralność wynoszącą 8–12% z powodu palenia papierosów, cukrzycy, zawału mięśnia sercowego w wywiadzie i nadciśnienia tętniczego.
HIV/AIDS	<ul style="list-style-type: none"> Zaburzenia zdrowia psychicznego są częstsze wśród osób z HIV/AIDS niż w ogólnej populacji. U kobiet z HIV stwierdza się wyższe wskaźniki zaburzeń depresyjnych, lękowych i objawów PTSD niż u mężczyzn z HIV lub u kobiet, które są HIV-negatywne. Narażenie na przemoc domową zwiększa prawdopodobieństwo występowania zaburzeń psychicznych u nastolatków, co z kolei może sprawić, że trudniej jest młodzieży chronić się przed ryzykiem związanym z HIV. Leczenie depresji u osób z HIV/AIDS może poprawić stosowanie się do zaleceń lekarskich i wyników klinicznych.
Gruźlica	<ul style="list-style-type: none"> Zaburzenia depresyjne i lękowe są bardziej powszechne wśród osób chorych na gruźlicę niż w ogólnej populacji. Nieleczona depresja i stres psychiczny u osób chorych na gruźlicę są związane z gorszymi wynikami leczenia, niższą jakością życia i większym stopniem niepełnosprawności. Depresja jest silnie związana z brakiem przestrzegania zaleceń dotyczących leczenia gruźlicy. Leki przeciwgruźlicze mogą negatywnie wpływać na zdrowie psychiczne.
Zaniedbane choroby tropikalne	<ul style="list-style-type: none"> Leiszmanioza skórna, onchocерkoza i zatrucie jadem węża są związane z lękiem, depresją i stresem psychicznym. Co druga osoba z trądem lub filariozą chłonna ma zaburzenia depresyjne lub lękowe. U osób z filariozą limfatyczną oszacowano, że depresja prawie podwaja całkowite obciążenie chorobą.

Źródło: Stein et al., 2019 (163), WHO i UNAIDS (166); Fujiwara, 2022 (167); WHO, 2020 (168).

Liczne powiązania między zaburzeniami psychicznymi a innymi chorobami przewlekłymi oznaczają ich częste współistnienie. U dzieci z długotrwałymi schorzeniami fizycznymi stwierdzono dwukrotnie większe prawdopodobieństwo wystąpienia zaburzeń emocjonalnych lub zachowania niż u innych dzieci. Dorośli z chorobami przewlekłymi mają dwu- do trzykrotnie większe ryzyko rozwoju depresji niż reszta populacji. Osoby cierpiące na trzy lub więcej schorzeń fizycznych są siedmiokrotnie bardziej podatne na depresję (169).

HIV/AIDS i gruźlica (TB) są podobnie powiązane z różnymi zaburzeniami zdrowia psychicznego. U osób z HIV stwierdzono dwukrotnie większe ryzyko wystąpienia ciężkiej depresji w porównaniu z innymi. Według niedawnej systematycznej analizy ryzyko samobójstwa jest 100 razy większe u osób z HIV niż w ogólnej populacji. Badanie przeprowadzone w Etiopii pokazało, że połowa osób z gruźlicą miała objawy przypominające depresję, a ta grupa osób, która częściej rezygnowała z leczenia gruźlicy, miała po sześciu miesiącach obserwacji o połowę mniejszą szansę na przeżycie (172).

Na poziomie globalnym współwystępowanie zaburzeń zdrowia psychicznego i fizycznego stało się na świecie regułą, a nie wyjątkiem, zwłaszcza u osób powyżej 60. roku życia (173).

Współwystępowanie zarówno schorzeń somatycznych, jak i zaburzeń zdrowia psychicznego, opóźnia rekonwalescencję zarówno w przypadku jednych, jak i drugich. Wielochorobowość sprawia, że leczenie wszystkich schorzeń staje się trudniejsze, często prowadząc do większej liczby powikłań. Na przykład osoby z przewlekłymi chorobami somatycznymi, które cierpią na depresję, mogą mieć trudności w samoopiece, przestrzeganiu zaleceń lekarskich, sięganiu po wsparcie zdrowotne lub społeczne w razie potrzeby. To prowadzi do gorszych wyników leczenia, większej liczby hospitalizacji i wyższych wydatków na opiekę zdrowotną. Dla osób z HIV/AIDS lub gruźlicą rezygnacja z leczenia zwiększa również ryzyko dalszego przeniesienia i rozwoju chorób opornych na leki (173).

Jest oczywiste, że ludzie nie mogą osiągnąć pełnego zdrowia fizycznego bez zdrowia psychicznego. Na całym

świecie kraje nie mogą realizować swoich celów w zakresie większości priorytetowych chorób somatycznych bez jednoczesnej inwestycji w zdrowie psychiczne.

Zintegrowana opieka to dobra opieka

Kiedy osoby z chorobami współistniejącymi trafiają do zakładu opieki zdrowotnej, zazwyczaj leczone są z powodu jednej z tych chorób, a nie obu. W rezultacie wiele chorób pozostaje nierozpoznanych a brak leczenia we wczesnych stadiach choroby zwiększa ryzyko niepełnosprawności i przedwczesnego zgonu (patrz sekcja 3.1.2. Śmiertelność). W rzeczywistości najczęstszą przyczyną śmierci wśród osób z poważnymi zaburzeniami zdrowia psychicznego są choroby sercowo-naczyniowe (174).

Zintegrowane podejście do opieki zapewnia, że zarówno zdrowie psychiczne jak i fizyczne jest uwzględniane, zarządzane i jednocześnie monitorowane.

Jeśli jest dobrze wdrożone, może poprawić dostępność, zniwelować fragmentację i dublowanie infrastruktury i zasobów oraz lepiej sprostać potrzebom zdrowotnym i oczekiwaniom ludzi.

Integrację można wdrożyć na wiele sposobów i na różnych poziomach systemu opieki zdrowotnej (175).

- **Dla osób chorych**, opieka zintegrowana jest zorientowana na pacjenta i jest skoordynowana w kontekście różnych chorób, placówek medycznych i czasu.
- **Dla organizacji systemu opieki zdrowotnej**, opieka zintegrowana polega na posiadaniu wspólnych systemów informacyjnych i partnerskich relacji zawodowych opartych na wspólnych rolach i obowiązkach, na przykład poprzez wielodyscyplinarne zespoły, wspólne zadania i połączenia z opieką społeczną i usługami społecznościowymi.
- **Dla ministerstw zdrowia**, opieka zintegrowana polega na tworzeniu wspólnej polityki, mechanizmów finansowania i struktur zarządzania w obszarze zdrowia zarówno psychicznego, jak i fizycznego.

Włączenie świadczeń w zakresie zdrowia psychicznego w podstawową opiekę zdrowotną stanowi kluczową strategię na poziomie organizacji opieki zdrowotnej

(patrz sekcja 7.2.1. [Zdrowie psychiczne w opiece podstawowej](#)). Modele opieki łączonej, w szczególności, udowodniły poprawę wyników leczenia zaburzeń psychicznych, również u osób z chorobami przewlekłymi współistniejącymi (176, 177). Udowodnionym podejściem jest wykorzystanie istniejących już platform dostarczania świadczeń dla chorób przewlekłych jako bazy do rozszerzenia usług w zakresie zdrowia psychicznego. Na przykład konkretne platformy używane do wsparcia opieki nad pacjentami z HIV mogą służyć jako punkty wejścia do integracji świadczeń redukujących szkody i do opieki nad osobami z zaburzeniami psychicznymi (167).

Aby uzyskać więcej informacji na temat opartych na dowodach strategii integrowania świadczeń w zakresie zdrowia psychicznego i fizycznego na wszystkich platformach opieki zdrowotnej, w tym opiece podstawowej, szpitalach ogólnych i świadczeń zdrowotnych specjalizujących się w konkretnej chorobie, zapoznaj się z [Rozdziałem 7 Przebudowa i skalowanie opieki dla efektu](#).

4.1.3 Większa równość dostępu

Inwestycje i transformacje w dziedzinie zdrowia psychicznego są konieczne, ponieważ zdrowie psychiczne i opieka zdrowotna w zakresie zdrowia psychicznego są naznaczone nierównościami. Istotny wpływ strukturalnych czynników na zdrowie psychiczne oznacza, że niektóre grupy ludzi w społeczeństwie mają znacznie gorsze zdrowie psychiczne. W wielu przypadkach ci sami ludzie mają również ograniczony dostęp do skutecznej i odpowiedniej opieki, ponieważ są geograficznie oddaleni od świadczeń lub nie mogą ich opłacić.

Szczególnie w krajach o niskich dochodach oznacza to, że znaczna część osób z zaburzeniami psychicznymi nie może uzyskać dostępu do potrzebnej opieki. Może to prowadzić do pogorszenia stanu zdrowia psychicznego, co ma negatywne konsekwencje dla zdolności ludzi do pracy, nauki lub rodzicielstwa. Często osoby, które korzystają ze świadczeń, muszą samodzielnie je opłacać, ponieważ nie są one uwzględniane w podstawowych pakietach opieki i programach ubezpieczeniowych.

Bezpośrednie wydatki własne na opiekę zdrowotną są niesprawiedliwe, ponieważ biedniejsze gospodarstwa domowe muszą zapłacić proporcjonalnie większą część dochodu (w przeciwieństwie do opieki zdrowotnej opartej na podatkach, która zazwyczaj wymaga wyższych składek od bogatszych gospodarstw domowych). Koszty leczenia są uważane za główną przeszkodę dla osób z zaburzeniami psychicznymi szukających pomocy (178).

Prywatne wydatki na świadczenie są niesprawiedliwym i regresywnym sposobem płacenia za opiekę zdrowotną.

Wydatki własne na opiekę zdrowotną w obszarze zdrowia psychicznego często zmuszają ludzi do przyjęcia niepożądanych strategii radzenia sobie, takich jak cięcie wydatków domowych, wykorzystywanie oszczędności życiowych, sprzedaż majątku lub pożyczanie pieniędzy, co pogłębia ubóstwo i niekorzystną sytuację między pokoleniami oraz może prowadzić do gorszych wyników leczenia (10). Ważne jest, że to nie tylko koszty leczenia narażają ludzi na ryzyko finansowe, ale także koszty transportu, utrata dochodów jednostek i ich opiekunów oraz inne koszty pośrednie.

Rozwiązywanie nierówności jako część reformy opieki psychiatrycznej jest niezbędne, aby zapewnić odpowiednie świadczenia w odpowiedni sposób i odpowiednich miejscach, aby dotrzeć do każdego chorego i każdej osoby. Zaspokajanie potrzeb społecznych ludzi, na przykład poprzez pracę socjalną, jest niezbędne jako część opieki psychiatrycznej. Ponadto istotne jest, aby zająć się strukturalnymi determinantami zdrowia psychicznego na poziomie populacji, które przyczyniają się do utrudnień społecznych (patrz [sekcja 6.1.3 Budowanie kapitału strukturalnego dla zdrowia psychicznego](#)). Inne strategie skupiają się na zwiększaniu dostępu do opieki psychiatrycznej, w tym poprzez poprawę zakresu opieki zdrowotnej i ochrony finansowej.

Zdrowie psychiczne dla wszystkich

Włączenie zaburzeń zdrowia psychicznego i interwencji w podstawowe pakiety niezbędnych świadczeń powszechnego ubezpieczenia zdrowotnego (UHC) to

fundamentalny krok w kierunku zlikwidowania luki w opiece zdrowotnej.

W szczególności interwencje świadczone w ramach powszechnego ubezpieczenia zdrowotnego (UHC) powinny zapewniać uwzględnienie wszystkich podstawowych potrzeb w zakresie zaburzeń zdrowia psychicznego. Oznacza to, że muszą być wszechstronne oraz obejmować interwencje psychospołeczne i farmakologiczne oparte na naukowych dowodach, jak opisano w Kompendium UHC WHO (patrz sekcja 5.1.3. Dowody informujące o polityce i praktyce) (179).

Interwencje świadczone w ramach UHC powinny zapewniać uwzględnienie wszystkich podstawowych potrzeb w zakresie zdrowia psychicznego.

Uniwersalna polityka zdrowia publicznego finansująca interwencje dla wszystkich może również prowadzić do bardziej sprawiedliwej alokacji zasobów zdrowia publicznego i przynosić korzyść najbardziej ubogim grupom (patrz Ramka 4.1 Chile: Uwzględnienie zaburzeń zdrowia psychicznego w powszechnym ubezpieczeniu zdrowotnym, UHC). W tym sensie rozszerzone ubezpieczenie zdrowotne ma znaczenie dla ochrony ludzi przed potencjalnie katastrofalnymi kosztami opłacania świadczeń zdrowotnych z własnej kieszeni.

Rozszerzony zakres świadczeń i zwiększona ochrona finansowa to w zasadzie dwie strony tego samego medalu. Zwiększenie zakresu bez równoczesnego wzrostu ochrony finansowej spowoduje nierównomierność korzystania ze świadczeń i wyników leczenia. Jednak poprawa ochrony finansowej bez rozszerzenia zakresu świadczeń przyniesie niewielką poprawę.



STUDIUM PRZYPADKU

Ramka 4.1

Chile: włączenie świadczeń z zakresu zaburzeń zdrowia psychicznego do powszechnego ubezpieczenia zdrowotnego

W 2005 roku, jako część szerokiej reformy zdrowia Chile wprowadziło Acceso Universal con Garantías Explícitas (GES), uniwersalny pakiet ubezpieczenia zdrowotnego (obejmujący świadczenia medyczne i psychospołeczne).

Pakiet, który jest okresowo aktualizowany, zawiera priorytetową listę badań diagnostycznych i zabiegów leczniczych dla 85 chorób, w tym zaburzeń depresyjnych, zaburzeń afektywnych dwubiegunowych, uzależnienia od alkoholu/narkotyków, schizofrenii i demencji. GES przyznaje równe prawa beneficjentom zarówno sektora publicznego, jak i prywatnego. Gwarantuje dostęp do opieki zdrowotnej o wysokiej jakości poprzez kryteria uprawnień, akredytację placówek i certyfikację zawodową. Zapewnia także terminową i przystępną cenowo opiekę, ustanawiając górne limity czasu oczekiwania i opłat własnych.

Ogólnie rzecz biorąc, GES uczyniło chilijski system zdrowotny efektywnym, kładąc nacisk na priorytety zdrowotne. Świadczenia zdrowotne stały się bardziej dostępne dla wszystkich, przy czym zakres świadczeń najniższego kwintyla dochodów wzrósł o 20%. Spadł odsetek osób z depresją, które umierają w trakcie lub krótko po przyjęciu do szpitala. Zintegrowanie opieki psychiatrycznej na wszystkich poziomach opieki zdrowotnej ogólnego zakresu poprawiło wczesną opiekę po pierwszym epizodzie schizofrenii. Osoby korzy-

stające z GES twierdzą, że zwiększył się ich dostęp do opieki, zostało umożliwione diagnozowanie i leczenie osób ubogich oraz zagwarantowano ochronę finansową.

Konsolidacja świadczeń w zakresie zdrowia psychicznego społeczności w całym kraju była dla GES kluczowa. Dostarczane przez zespoły wielosektorowe usługi zapewniają zapobieganie, leczenie i rehabilitację osób z ciężkimi zaburzeniami zdrowia psychicznego. Większość użytkowników może bezpłatnie uzyskać dostęp do leków psychotropowych. Ponad połowa otrzymuje również krótkotrwale indywidualną opiekę psychologiczną. A prawie wszyscy otrzymują jakąś formę indywidualnej, rodzinnej lub grupowej pomocy psychospołecznej.

Te świadczenia w zakresie zdrowia psychicznego społeczności są silnie powiązane z podstawową opieką zdrowotną z rozbudowanym systemem skierowań do specjalistów. Co miesiąc członkowie zespołu opieki psychiatrycznej wizytują każdy ośrodek podstawowej opieki zdrowotnej w swoim obszarze działania, aby omówić skomplikowane przypadki i wspomóc zespoły podstawowej opieki w zakresie klinicznego i społecznego zarządzania. W rezultacie około 80% osób zwracających się do GES o pomoc w przypadku zaburzeń zdrowia psychicznego jest leczonych przez specjalistów podstawowej opieki zdrowotnej.

Źródła: Aguilera et al., 2015 (180); Bitran, 2013 (181); Araya et al., 2018 (182).

4.2 Promocja i ochrona praw człowieka

Inwestycje i transformacje w dziedzinie zdrowia psychicznego są niezbędne, aby przeciwdziałać powszechnym naruszeniom praw człowieka, których doświadczają osoby z zaburzeniami psychicznymi na całym świecie.

W 2008 roku weszła w życie Konwencja o prawach osób niepełnosprawnych (CRPD). Składa się z 50 artykułów. Ta prawnie wiążąca umowa stanowiła ważny krok w wysiłkach mających na celu promowanie, ochronę i zapewnienie pełnego i równego korzystania z wszystkich praw człowieka osobom niepełnosprawnym, w tym osobom z niepełnosprawnościami psychospołecznymi.

Niepełnosprawności psychospołeczne pojawiają się, gdy osoby z długotrwałymi zaburzeniami psychicznymi napotykają bariery społeczne, takie jak stygmatyzacja, dyskryminacja i wykluczenie, co utrudnia im pełne i efektywne uczestnictwo w społeczeństwie na równych prawach z innymi. W ramach różnych praw człowieka, CRPD ma na celu zapewnienie wszystkim ludziom pełnego i równego prawa do:

- życia;
- równorzędnego uznania przed prawem (zdolność prawna);
- dostępu do sprawiedliwości;
- wolności i bezpieczeństwa osobistego;
- wolności od wyzysku, przemocy i nadużyć;
- życia niezależnego i uczestnictwa w społeczności;
- mieszkania i rehabilitacji;
- zdrowia, edukacji, pracy i zatrudnienia;
- odpowiedniego standardu życia i ochrony społecznej;
- uczestnictwa w życiu politycznym i publicznym.

Konwencja o prawach osób niepełnosprawnych (CRPD) ma ogromne znaczenie w zagwarantowaniu tych praw osobom mającym zaburzenia zdrowia psychicznego. Pomimo powszechnego ratyfikowania CRPD, osoby z zaburzeniami zdrowia

psychicznego na całym świecie nadal są pozbawiane praw człowieka i ochrony poprzez dyskryminujące postawy, działania i prawa. Często są również narażone na poważne nadużycia, zarówno w instytucjach, jak i w społeczności. Niepełnosprawność psychospołeczna będzie istnieć dopóki kwestie naruszenia praw człowieka nie zostaną w pełni rozwiązane, w tym nie nastąpi usuwanie barier fizycznych, komunikacyjnych, społecznych, prawnych oraz zmiana ludzkich postaw.

4.2.1 Działania przeciwko stygmatyzacji i dyskryminacji

Stygmatyzacja, która jest powszechnym zjawiskiem zarówno w społeczeństwie, jak i w sektorze zdrowia, stanowi poważną przeszkodę w poprawie świadczeń w zakresie zdrowia psychicznego i samoopieki. Obecna jest w domach, szkołach, miejscach pracy, społecznościach, a nawet w samym systemie opieki zdrowotnej (183).

Stygmatyzacja prowadzi do izolacji społecznej i dyskryminacji, co wpływa na zdolność osoby do zarabiania, wyrażania swojego zdania, uzyskiwania dostępu do wysokiej jakości opieki, bycia częścią społeczności i odzyskania zdrowia psychicznego. Tworzy warunki do naruszania wielu praw człowieka w różnych środowiskach (patrz Rys. 4.1).

Stygmatyzacja może prowadzić do izolacji społecznej, dyskryminacji i naruszeń praw człowieka w różnych środowiskach.

W niektórych krajach fakt, że małżonek lub małżonka cierpi z powodu zaburzeń psychicznych, stanowi podstawę prawną do rozwodu. W innych, osoby z zaburzeniami zdrowia psychicznego mogą utracić swoje prawa rodzicielskie lub prawo do głosowania, a także mogą być pozbawione prawa jazdy. W niektórych krajach dzieci z zaburzeniami zdrowia psychicznego nie mogą uzyskać aktu urodzenia lub innych dokumentów tożsamości (184).

Na całym świecie osoby z zaburzeniami zdrowia psychicznego często są wykluczane z życia społecznego i pozbawiane podstawowych praw.

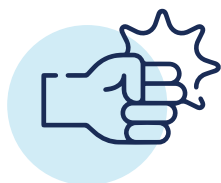
Osoby te są również dyskryminowane w obszarach zatrudnienia, edukacji i zamieszkania. Prawo do pracy jest jednym z najczęściej łamanych praw. Nawet gdy osobom z zaburzeniami zdrowia psychicznego udaje się znaleźć pracę, często są źle wynagradzane (22).

Wiele dzieci i młodzieży żyjącej z zaburzeniami zdrowia psychicznego trafia do specjalnych szkół, które zazwyczaj oferują niższej jakości edukację, lub jest umieszczanych w instytucjach, które nie zapewniają lub zapewniają bardzo ograniczoną edukację (22). W każdym przypadku stygmatyzacja i dyskryminacyjne postawy oraz dyrektywy mogą mieć negatywny wpływ na zdrowie psychiczne i utrudniać proces rekonwalescencji (czytaj Doświadczenie Liona).

Rys. 4.1

Powszechne naruszenia praw człowieka wobec osób z zaburzeniami zdrowia psychicznego i środowiska, w których mają one miejsce

POWSZECHNE NARUSZENIA PRAW CZŁOWIEKA



- Wykluczenie, marginalizacja i dyskryminacja
- Odmowa możliwości zatrudnienia
- Znęcanie fizyczne i przemoc
- Brak dostępu do skutecznych świadczeń w zakresie zdrowia psychicznego
- Wykorzystanie seksualne i przemoc
- Samowolne pozbawienie wolności
- Odmowa prawa do zawarcia małżeństwa i założenia rodziny
- Brak środków umożliwiających życie w społeczności
- Odmowa dostępu do świadczeń zdrowotnych
- Wykorzystywanie finansowe

ŚRODOWISKA, GDZIE MOGĄ WYSTĄPIĆ NADUŻYCIA



- Wspólne przestrzenie społecznościowe
- Dom i rodzina
- Miejsca pracy
- Placówki zdrowia psychicznego
- Szpitale i placówki opieki zdrowotnej
- Więzienia i system sądowy
- Rząd i urzędy
- Szkoły

Źródło: Drew et al, 2011 (22)

OPOWIADANIE

Napotkałem ignorancję i stygmatyzację

Doświadczenie Lion

Kiedy przez lata korzystałam z różnych usług rehabilitacyjnych, napotykałam ignorancję i stygmatyzację. Niektóre zabiegi były dla mnie po prostu niekorzystne. Niektóre mi nie pomagały. Nigdy nie zapomnę pielęgniarki na oddziale psychiatrycznym, która gonila mnie po pokoju, gdy przytapała mnie na praktykowaniu jogi, i strofowała, że taka czynność nie jest dozwolona. Zajęło mi dziesięć lat, zanim zaczęłam ponownie uprawiać jogę: to był czynnik, który ciągle mi przypominał trudne przeżycia podczas hospitalizacji.

W pewnym momencie złożyłam podanie o wsparcie finansowe na studia z zakresu pracy socjalnej. Już wtedy zarządzałam pierwszym programem wsparcia rówieśników na oddziale psychiatrycznym w Izraelu. Ale pracownik socjalny, który pomagał mi w procesie składania podania, powiedział mi, że byłoby to niemoralne pozwolić mi studiować pracę socjalną. Nawet gdy zdałam swoje egzaminy z wysokimi ocenami, próbowali mnie przekonać, abym studiowała pedagogikę, twierdząc, że to będzie dla mnie łatwiejsze.

Dziś kieruję oddziałem doświadczeń osobistych w Enosh, izraelskim stowarzyszeniu ds. zdrowia psychicznego. Zapewniamy środki do procesu rekonwalescencji osobom i rodzinom próbującym poradzić sobie z niepełnosprawnością psychospołeczną. Pracujemy nad promowaniem usług i praktyk ukierunkowanych na osobę i jej świadome traumatyczne doświadczenia, które wspierają proces rekonwalescencji.

Trudne przeżycia, przez które przeszłam, i ignorancja, z którą się spotkałam, spowodowały również, że wygłaszam wykłady na forum terapeutycznym. Początkowo ja sama zabiegałam o uwagę, ale stopniowo coraz częściej byłam zapraszana na płatne wykłady. Prawdopodobnie taka potrzeba istniała od dawna. Chęć terapeutów do nauki i doskonalenia istniejących usług terapeutycznych napawa mnie nadzieją.

Lion Gai Meir, Izrael

(zobacz również mój opis na [stronie 44](#))

Zatrzymanie stygmatyzacji

Dowody z krajów o wysokim i niskim dochodzie sugerują, że działania antystygmatyzujące mogą zmieniać publiczne postawy na lepsze, zmniejszając dyskryminację osób z zaburzeniami zdrowia psychicznego (185). Strategie antystygmatyzujące zazwyczaj można podzielić na trzy kategorie (186).

- Strategie edukacyjne wykorzystujące fakty do rozprawienia się z mitami i nieporozumieniami. Obejmują kampanie edukacyjne, kampanie

podnoszące świadomość publiczną oraz szeroki zakres szkoleń i działań edukacyjnych.

- Strategie kontaktowe mają na celu zmianę negatywnych postaw w społeczeństwie poprzez interakcje z osobami żyjącymi z zaburzeniami zdrowia psychicznego. Mogą one obejmować bezpośredni kontakt społeczny, symulowany kontakt, kontakt wideo lub online, a także korzystanie ze wsparcia rówieśników w placówkach opieki zdrowotnej.

- Strategie protestu zapewniają formalny sprzeciw wobec stygmatyzacji i dyskryminacji. Obejmują one publiczne demonstracje, pisanie listów, petycje, bojkotowanie produktów i inne kampanie obrończe.

Badania wpływu tych strategii sugerują, że dla większości grup ludzi kontakt społeczny jest najskuteczniejszym rodzajem interwencji w celu podniesienia wiedzy i zmiany postaw związanych ze stygmatyzacją (185). Wyniki badań również wspierają aktywne działanie i wsparcie osób z doświadczeniem życiowym na wszystkich poziomach opieki zdrowotnej psychiatrycznej (zobacz: [W centrum uwagi: Zaangażowanie i wsparcie osób z doświadczeniem życiowym](#)).

Kilka krajów o wysokim dochodzie skutecznie wykorzystuje kampanie podnoszące świadomość publiczną na dużą skalę oraz strategie oparte na kontakcie, aby wywołać pozytywne zmiany w po-

stawach publicznych wobec zdrowia psychicznego (zobacz Tabela 4.2).

Kontakt społeczny jest najskuteczniejszym rodzajem interwencji w celu podniesienia wiedzy i zmiany postaw związanych ze stygmatyzacją.

Istnieje również wiele perspektyw związanych z szerokimi, zintegrowanymi programami opartymi na dowodach naukowych w krajach o niskim i średnim dochodzie (zobacz: [Ramka 4.2 Badania mające na celu zwalczanie stygmatyzacji: Sieć INDIGO](#)), a także potrzebne są kampanie rządowe na dużą skalę skupiające się na kontakcie społecznym w tych kontekstach (185, 187).

Oprócz bezpośrednich kampanii zapobiegających stygmatyzacji, prawdopodobnie można ją zmniejszyć poprzez pracę nad poprawą jakości opieki (zobacz: [Ramka 4.4 WHO QualityRights](#)).

STUDIUM PRZYPADKU

RAMKA 4.2

Badania mające na celu zwalczanie stygmatyzacji: Sieć INDIGO

Sieć INDIGO prowadzi badania oparte na dowodach naukowych i wdraża program mający na celu zrozumienie mechanizmów i skutków stygmatyzacji i dyskryminacji w ponad 40 krajach, oraz opracowanie i przetestowanie nowych sposobów zwalczania stygmatyzacji. W sieci uczestniczą różne kraje o niskim i średnim dochodzie, w tym Bangladesz, Brazylia, Chiny, Egipt, Etiopia, Indie, Jamajka, Malezja, Nepal, Nigeria, Republika Południowej Afryki, Tunezja, Turcja i Wenezuela.

Sieć koordynuje projekty obejmujące różne strony internetowe, na przykład do oceny kampanii mającej na celu zwiększenie częstości wystawianych skierowań do lokalnych placówek zdrowotnych lub badanie potencjału szkolenia studentów medycy-

ny w celu poprawy ich wiedzy, postaw i zachowań wobec osób z zaburzeniami zdrowia psychicznego. Strona internetowa sieci INDIGO oferuje skalę do oceny stygmatyzacji i dyskryminacji.

Sieć INDIGO prowadzi międzynarodowy program badawczy (the INDIGO Partnership) mający na celu opracowywanie i testowanie interwencji opartych na dowodach naukowych, dostosowanych do kontekstu działań w celu zwalczania stygmatyzacji i dyskryminacji. Program ten łączy partnerów badawczych z siedmiu współpracujących instytucji w Chinach, Etiopii, Indiach, Nepalu i Tunezji i ma na celu generowanie wyników i materiałów, które można zastosować w innych krajach o niskim i średnim dochodzie.

Źródła: Sieć INDIGO, 2021 (189); Thornicroft et al., 2019 (190).

Skuteczne zastosowanie chemioterapii metronomicznej z użyciem irynotekanu u pacjenta z glejakiem wielopostaciowym (GBM) – opis przypadku i przegląd literatury

Joanna Filipow^{1,A,B,C,D,E}

ORCID: 0009-0002-3491-9667

Monika Żeleźnicka^{1,A,B,C,D,E}

ORCID: 0009-0001-4476-8201

Filip Grydź^{1,A,B,C,D,E}

ORCID: 0009-0001-6341-7810

Tomasz Sarosiek^{2,A,B,C,D,F}

ORCID: 0000-0002-1741-1733

¹ Koło Naukowe Onkologii Klinicznej, Wydział Medyczny Uczelni Łazarskiego w Warszawie;

² Oddział Onkologii Klinicznej i Chemioterapii, Szpital LUX MED Onkologia, Warszawa

A – koncepcja i projekt badań, B – gromadzenie danych, C – analiza i interpretacja danych, D – pisanie artykułu, E – krytyczna korekta artykułu, F – ostateczne zatwierdzenie artykułu

DOI: 10.26399/rmp.v30.1.2024.03/j.filipow/f.grydz/m.zeleznicka/t.sarosiek



STRESZCZENIE

Skuteczne zastosowanie chemioterapii metronomicznej z użyciem irynotekanu u pacjenta z glejakiem wielopostaciowym (GBM) – opis przypadku i przegląd literatury

Filipow J.¹, Grydź F.¹, Żeleźnicka M.¹, Sarosiek T.²

¹ Koło Naukowe Onkologii Klinicznej, Wydział Medyczny Uczelni Łazarskiego w Warszawie; ² Oddział Onkologii Klinicznej i Chemioterapii, Szpital LUX MED Onkologia, Warszawa

Pierwotne nowotwory mózgu w populacji dorosłych pacjentów są stosunkowo rzadkie, ale cechują się często wysoką złośliwością oraz krótkim czasem przeżycia od rozpoznania. Najczęściej występującym pierwotnym złośliwym guzem mózgu u osób dorosłych jest glejak wielopostaciowy (GBM) klasyfikowany według WHO na IV, najwyższy stopień złośliwości. Ryzyko zachorowania jest wyższe u płci męskiej, wzrasta z wiekiem i osiąga szczyt między 6. a 7. dekadą życia.

Opis przypadku przedstawia obecnie 46-letniego pacjenta zdiagnozowanego 6 lat temu na GBM. Proces terapeutyczny obejmował nieskuteczną radioterapię, chemioterapię temozolomidem oraz schemat PCV. Dopiero po zastosowaniu niestandardowej terapii metronomicznej (MCT) irynotekaniem uzyskano stabilizację choroby w oparciu o skalę RECIST. Pacjent otrzymał już ponad 90 cykli i od rozpoczęcia leczenia pozostaje niezmiennie w dobrym stanie ogólnym. Mediana całkowitego czasu przeżycia od momentu rozpoznania u leczonych pacjentów z GBM wynosi ok. 8 miesięcy. Natomiast czas, który upłynął od rozpoznania GBM u opisanego chorego, wynosi już 6 lat i zdecydowanie odbiega od średniej w tej grupie pacjentów.

Opisana sytuacja wskazuje na istotność zastosowania terapii niestandardowych w przypadkach, gdy brak przeciwwskazań, a standardowe terapie nie dały pożądanych efektów w postaci stabilizacji lub regresji choroby. W GBM jest jeszcze wiele nieodkrytych mechanizmów etiopatogenetycznych, które mogłyby być w przyszłości

ABSTRACT

Effective Metronomic Chemotherapy with Irinotecan in a Patient with Glioblastoma Multiforme (GBM) – a Case Report and Literature Review

Filipow J.¹, Grydź F.¹, Żeleźnicka M.¹, Sarosiek T.²

¹ The Scientific Circle of Clinical Oncology, Faculty of Medicine, Łazarski University, Warsaw, Poland; ² Department of Clinical Oncology and Chemotherapy, LUX MED Oncology Hospital, Warsaw, Poland

Primary brain tumors are relatively rare in adults, however, they often exhibit high malignancy and short survival time from diagnosis. The most common primary malignant brain tumor in adults is glioblastoma multiforme (GBM), classified by the WHO as grade IV, the highest malignancy grade. The incidence rate is higher in males and increases with age, reaching its peak in the 6th to 7th decade of life. The case report presents a 46-year-old male patient diagnosed with GBM 6 years ago. The therapeutic process included ineffective radiotherapy, temozolomide chemotherapy, and the PCV regimen. However, after applying non-standard metronomic chemotherapy (MCT) with irinotecan, disease stabilization was achieved according to the RECIST criteria. The patient has already received over 90 cycles and remains consistently in good general condition. The median overall survival from diagnosis in treated patients with glioblastoma multiforme is approx. 8 months. However, the time elapsed since the diagnosis of GBM in the described patient is already 6 years, significantly deviating from the average in this group of patients.

The described situation indicates the relevance of applying non-standard therapies in cases where there are no contraindications and standard treatments have failed to achieve the desired effects in terms of disease stabilization or regression. In GBM, there are still many undiscovered etiopathogenetic mechanisms that could potentially be targeted in future treatments of this disease. Metronomic chemotherapy represents a relatively new and less common treatment approach, characterized by minimal toxicity. Therefore, in

celem leczenia tej choroby. MCT jest stosunkowo nową i mało powszechną metodą leczenia oraz wykazuje minimalną toksyczność. W związku z tym warto uwzględnić jej zastosowanie w poszukiwaniu nowych standardowych terapii, zarówno z użyciem irinotecanu, jak i innych leków.

Słowa kluczowe: glejak wielopostaciowy, irinotecan, chemioterapia metronomiczna, długoletnie przeżycie, stabilizacja choroby

Wstęp

Pierwotne nowotwory mózgu w populacji dorosłych pacjentów są stosunkowo rzadkie, ale cechują się często wysoką złośliwością oraz krótkim czasem przeżycia od rozpoznania. Według danych Krajowego Rejestru Nowotworów w 2020 r. w Polsce odnotowano 2 481 zachorowań na guzy mózgu (6,47 na 100 tys. mieszkańców), z czego większość stanowili mężczyźni – 1 302 przypadki. Jeśli chodzi o liczbę zgonów, zarejestrowano 2 936 przypadków (7,65 na 100 tys. mieszkańców), z czego 1 571 stanowili mężczyźni. Wśród zgonów z powodu nowotworów złośliwych w Polsce guzy mózgu stanowią ok. 3% u kobiet oraz 2,9% u mężczyzn. Nie licząc populacji dziecięcej, w której nowotwory mózgu stanowią najpowszechniejszą grupę nowotworów litych, zarówno pod względem zachorowalności, jak i umieralności, najczęstszą grupą, w której występują guzy mózgu, są młodzi mężczyźni (20–44 lat). Nie stanowią one najpowszechniejszego nowotworu złośliwego w tej grupie wiekowej, jednakże są wiodącą przyczyną umieralności (14%) [1].

Stopień złośliwości histologicznej nowotworów ośrodkowego układu nerwowego (OUN) określa się wg klasyfikacji WHO, w której wyróżnia się stopnie I–IV. Stanowią one orientacyjny wskaźnik do szacowania mediany przeżycia pacjentów. Dla guzów I stopnia medianę przeżycia szacuje się na >10 lat (np. gwiaździak włosowatokomórkowy), II stopnia 5–10 lat (np. gwiaździak rozlany, skąpodrzewiak, glejaki mieszane), III stopnia 2–5 lat (np. guzy anaplastyczne – gwiaździak, skąpodrzewiak, wyściółczak), a IV stopnia <2 lat (np. glejak wielopostaciowy) [2, 3]. Według danych CBTRUS (Central Brain Tumor Registry of the United States) opublikowanych w 2023 r. mediana całkowitego czasu przeżycia (*median overall survival*, mOS) od momentu rozpoznania okazała się najwyższa u pacjentów z oligodendrogliomą (205 miesięcy), a najniższa u pacjentów z glejakiem wielopostaciowym (łac. *Glioblastoma / glioblastoma multiforme, GBM*) – ok. 8 miesięcy [4].

Najczęściej występującymi pierwotnymi guzami mózgu są glejaki (łac. *gliomata*). Stanowią one heterogenną grupę nowotworów wywodzących się z komórek gleju gwiaździstego (astrocytów), skąpowypustkowego (oligodendrocytów) lub wyściółkowego

the pursuit of novel standard therapies, it is worth considering the use of MCT, both with irinotecan and other medications.

Keywords: glioblastoma multiforme, irinotecan, metronomic chemotherapy, long-term survival, stable disease

(ependymocytów) [5]. Oprócz podziału histologicznego, od niecałej dekady bardzo ważną rolę w ich diagnostyce odgrywają cechy molekularne, uwzględnione pierwszy raz w 4. edycji klasyfikacji WHO guzów OUN w 2016 r. [6]. Najnowsza, 5. edycja klasyfikacji została opublikowana w 2021 r. [7].

U dorosłych najczęściej występują gwiaździaki rozlane (łac. *astrocytoma diffusum*), które na podstawie cech histologicznych podzielono w 2016 r. na 3 grupy: gwiaździak rozlany WHO II, gwiaździak anaplastyczny WHO III (łac. *astrocytoma anaplasticum*) oraz GBM WHO IV. Zmiany dokonane w klasyfikacji w 2021 r. obejmowały rozdzielenie gwiaździaków rozlanych na typ pediatryczny oraz dorosły, w którym wyodrębniono 3 grupy: *astrocytoma* IDH-mutant, *oligodendroglioma* IDH-mutant lub z kodelecją 1p/19q oraz *glioblastoma* IDH-wildtype [5, 6, 7, 8]. Udoskonalenie podziału na podstawie obecności mutacji w genie dehydrogenazy izocytrynianowej 1 lub 2 (*isocitrate dehydrogenase*, IDH) jest o tyle istotne, że brak tej mutacji warunkuje gorszy przebieg kliniczny choroby oraz mniej pomyślne rokowanie – guz o takiej cesze określa się jako IDH-wildtype (typ dziki), co obecnie uważane jest za pojęcie tożsame z *glioblastoma* (WHO IV), który jest najczęściej występującym pierwotnym nowotworem mózgu u osób dorosłych [9].

Ryzyko zachorowania na GBM jest wyższe o ok. 1,5x u płci męskiej oraz wzrasta wraz z wiekiem i osiąga szczyt w 6. i 7. dekadzie życia. Dodatkowo zaobserwowano wyższą zapadalność wśród rasy kaukaskiej w porównaniu do azjatyckiej i afrykańskiej. Jedynym potwierdzonym do tej pory czynnikiem ryzyka zachorowania jest promieniowanie jonizujące. Potencjalnymi czynnikami ryzyka opisanymi do tej pory w literaturze są m.in. promieniowanie elektromagnetyczne, ekspozycja na nitrozoaminy (dym tytoniowy, przetworzona żywność), nadużywanie alkoholu, urazy głowy czy ekspozycja na pestycydy. Istotną rolę w etiopatogenezie GBM pełnią predyspozycje genetyczne obejmujące zmiany w obrębie takich genów jak, np.: *ATRX* (*alpha-thalassemia/mental retardation, X-linked*), promotora *TERT* (*telomerase reverse transcriptase*), *TP53* (*tumor protein p53*), *B-RAF* (mutacja V600E), *GATA4* (*GATA-binding protein 4*), *FGFR1* (*fibroblast growth factor receptor 1*), *EGFR* (*epidermal growth factor receptor*), *MGMT* (*O⁶-methylguanine-DNA methyltransferase*), *WT1* (*Wilms' tumor gene 1*)

czy *PTEN* (*phosphatase and tensin homolog*). Obecność poszczególnych mutacji może wpływać na wartości prognostyczne oraz predykcyjne choroby, a w przyszłości może warunkować dobór terapii celowanych [10, 11, 12].

Glejak wielopostaciowego do niedawna dzielono na 2 typy: pierwotny (*primary GBM*, pGBM) i wtórny (*secondary GBM*, sGBM). Obecnie pGBM jest pojęciem tożsamym z IDH-wildtype, natomiast sGBM może rozwinąć się w wyniku progresji z nowotworów glejowych o niższych stopniach złośliwości (WHO I–III) i z tego względu wykazywać mutację IDH, a co za tym idzie – lepszą prognozę. Charakteryzuje się on także częstszym występowaniem u młodszych pacjentów. W przypadku, gdy nie jest możliwe określenie mutacji IDH, rozpoznanie histopatologiczne opisuje się jako *glioblastoma NOS* (*not otherwise specified*) [4, 10].

Opis przypadku

Mężczyzna, wówczas 40 lat (obecnie 46) został skierowany do Kliniki Neurologicznej z powodu kilkunastosekundowego epizodu drętwienia prawego kącika ust z następowym zasłabnięciem bez utraty przytomności ok. tydzień przed przyjęciem do szpitala. Epizod drętwienia prawego kącika ust z dodatkowym drętwieniem prawej dłoni powtórzył się dwukrotnie – 2 dni przed oraz dzień przed przyjęciem do szpitala. Pacjent został przyjęty przytomny, w stanie ogólnym dobrym, GCS 15 punktów. W wywiadzie – astma (obecnie pacjent nieleczony przewlekłe), nikotynizm od 15 lat, regularnie spożywał małe ilości alkoholu prawie każdego dnia (ok. 2 porcje standardowe / 20 g etanolu), obecne narażenie zawodowe na szkodliwe substancje chemiczne – pyły, kleje, farby, lakiery (stolarz). Według relacji pacjenta w rodzinie nie występowały uchwytne choroby neurologiczne. W wywiadzie onkologicznym – matka zachorowała na raka piersi w wieku 62 lat. W badaniu neurologicznym nie wykazano żadnych odchyłeń od normy. Celem poszerzenia diagnostyki wykonano badanie rezonansu magnetycznego (*magnetic resonance*, MR) głowy (18.08.2017 r.), w którym opisano: w lewej półkuli mózgu otorebkowana, torbielowata struktura o wymiarach 25 x 24 x 27 mm zlokalizowana w wyspie i strukturach głębokich, otoczona strefą obrzęku z następczym zwężeniem bruzdy bocznej. W części centralnej w obrazach T1 hipointensywna, hiperintensywna w T2, izointensywna w obrazach FLAIR. Po podaniu kontrastu torebka zmiany o grubości 2–7 mm ulega obrączkowatemu, intensywnemu wzmocnieniu. Obraz MR określono jako niejednoznaczny oraz zaproponowano uwzględnienie w różnicowaniu torbielowatej zmiany rozrostowej oraz zmiany zapalnej (w tym pasożytniczej). Podczas hospitalizacji stosowano leczenie przeciwobrzękowe (deksame-

tazon) i przeciwpadaczkowe (karbamazepina). Jednorazowo wystąpił epizod drętwienia prawej połowy twarzy. W badaniu RTG klatki piersiowej oraz EKG nie wykazano nieprawidłowości (21.08.2017 r.). Pacjent został zakwalifikowany do operacji guza lewego płata skroniowego i przeniesiony do innego szpitala w stanie ogólnym i neurologicznym stabilnym.

Pacjent został poddany lewostronnej kraniotomii pterionalnej (25.08.2017 r.), przy pomocy której usunięto część guza zlokalizowanego w lewym płacie skroniowym (dominująca półkula mózgu) – operacja nieradykalna. Okres pooperacyjny przebiegł bez powikłań. Badanie histopatologiczne zmiany wykazało obecność *glioblastoma NOS* (WHO IV) z mikromartwicą, komórkami o cechach pleomorfizmu i proliferacją mikronaczyń. Chory został wypisany do domu w stanie ogólnym i neurologicznym dobrym z zaleceniem konsultacji u onkologa radioterapeuty. Do leczenia przeciwpadaczkowego karbamazepiną w dawce 400 mg 2 x dziennie dołączono lewetyracetam w dawce 500 mg 2 x dziennie.

Pacjent został zdyskwalifikowany z jednoczesnej radiochemioterapii adjuwantowej z powodu podwyższonych wartości enzymów wątrobowych (14.09.2017 r.). Zdecydowano o rozpoczęciu radioterapii uzupełniającej (27.09–1.10.2017 r.). Po zastosowaniu dawki 1000 cGy/g stwierdzono pogorszenie stanu ogólnego, narastające spowolnienie psychoruchowe oraz okresowe bóle głowy. Po włączeniu intensywnego leczenia przeciwobrzękowego uzyskano poprawę stanu ogólnego i wznowiono radioterapię. Chory został wypisany do domu w stanie ogólnym i neurologicznym stabilnym. Podczas kolejnej hospitalizacji (2–26.10.2017 r.) choremu podano na obszar łoża pooperacyjnej i guza resztkowego z marginesem dawkę 5400 cGy/g we frakcjach po 200 cGy/g techniką IMRT (*intensity-modulated radiation therapy*). Tolerancja leczenia była dobra, pacjent został wypisany do domu w stanie ogólnym dobrym. Według relacji pacjenta w okresie radioterapii częstotliwość epizodów drętwienia prawego kącika ust pozostawała na poziomie 3–4 x na tydzień oraz pojawiły się problemy z pamięcią.

Zdecydowano o rozpoczęciu chemioterapii adjuwantowej z zastosowaniem temozolomidu (TMZ) (2.11.2017–18.04.2018 r.). Pacjent otrzymał dawki należne względem parametrów biometrycznych: masa ciała – 72 kg, wzrost – 173 cm, powierzchnia ciała (*body surface area*, BSA) – 1,85 m² (wzór DuBois). Pacjent otrzymał TMZ p.o. w dawce 275 mg przez 5 dni w 1. cyklu, a w następnych – 370 mg przez 5 dni w cyklach co 28 dni. Zaplanowane leczenie było zgodne z ówczesnymi rekomendacjami Polskiego Towarzystwa Onkologii Klinicznej (PTOK), European Society for Medical Oncology (ESMO), National Com-

prehensive Cancer Network (NCCN) oraz przebiegało z dobrą tolerancją bezpośrednią. Po podaniu 6 cykli TMZ zakończono leczenie z powodu progresji choroby. Według relacji pacjenta w okresie chemioterapii temozolomidem częstotliwość epizodów drętwienia prawego kącika ust pozostawała na poziomie 3–4 x na tydzień.

Pacjent został zakwalifikowany do chemioterapii w schemacie PCV (PCB, CCNU, VCR) (1.05.2018–16.11.2019 r.). Otrzymał dawki należne względem parametrów biometrycznych: masa ciała – 72 kg, wzrost – 173 cm, BSA – 1,85 m² (wzór Dubois): lomustyna (CCNU) 200 mg p.o. w dniu 1., prokarbazyna (PCB) 100 mg p.o. (2 kapsułki po 50 mg) w dniach 8.–21. (14 dni), winkrystyna (VCR) 2 mg we wlewie i.v. w dniach 8. i 29. w cyklach co 6 tygodni (42 dni). Zaplanowane leczenie było zgodne z ówczesnymi rekomendacjami PTOK, ESMO, NCCN oraz przebiegało z dobrą tolerancją bezpośrednią, a częstotliwość epizodów drętwienia prawego kącika ust pozostawała na poziomie 3–4 x na tydzień. W wykonywanych okresowo badaniach MR mózgu powiększały się stopniowo komponenty torbielowate w obrębie zmiany (początkowo rozważano pseudoprogresję). W badaniu MR mózgu 13.11.2019 r. komponenty torbielowate w obrębie zmiany mierzyły – największa do 46 x 28 mm w płaszczyźnie strzałkowej (poprzednio podobnie mierzone w płaszczyźnie strzałkowej 41 x 28 mm). Zakończono leczenie po podaniu 11 cykli.

Pacjent został zakwalifikowany do chemioterapii niestandardowej z użyciem irynotekanu (CPT-11) ze względu na odnotowaną progresję po CTH PCV. Zastosowano terapię metronomiczną w stałej dawce 200 mg irynotekanu we wlewie i.v. przez 90 min co 14 dni (6.12.2019–10.03.2020 r.). Zaplanowane leczenie nie było zgodne z ówczesnymi rekomendacjami PTOK, ESMO, NCCN. Tolerancja leczenia była dobra. Z niewiadomych przyczyn leczenie zostało zakończone po podaniu 7 dawek (ostatnia dawka 10.03.2020 r.)

Po zakończonym leczeniu wykonano badanie MR mózgu (18.03.2020 r.), w którym uwidoczniono komponenty torbielowate o stabilnych wymiarach – największa o wymiarach 47 x 28 mm. Zmniejszył się obszar wzmocnienia w obrębie części litej guza do 10 x 5 mm (poprzednio 12 x 8 mm). Pozostały obraz mózgowia wyglądał podobnie jak poprzednio.

W kwietniu 2020 r. pacjent zgłosił się do innego ośrodka zajmującego się leczeniem onkologicznym. Chorego oceniono w skali Karnofsky'ego na 90 punktów, a w skali ECOG/WHO na stopień 1. Wznowiono chemioterapię z zastosowaniem irynotekanu – leczenie trwa do dzisiaj w stałej dawce 200 mg we wlewie i.v. przez 90 min co 14 dni. Stosowane leczenie nie jest zgodne z aktualnymi rekomendacjami PTOK, ESMO, NCCN [2, 13, 14]. Tolerancja leczenia od początku terapii pozostaje dobra. Pacjent niezmiennie w stanie ogólnym dobrym. Uzyskano stabilizację choroby w oparciu o skalę RECIST (*stable disease*, SD). Na początku 2022 r. nasiliły się napady padaczkowe – obecnie występują ze zmienną częstotliwością 0–3 na tydzień (pacjent pod opieką neurologa). Aktualnie leczenie przeciwpadaczkowe pacjenta wygląda następująco: karbamazepina 2 x 400 mg/dzień, lewetyrace-tam 2 x 1250 mg/dzień, klonazepam 0,5 mg doraźnie w razie wystąpienia objawów padaczki. Dodatkowo pacjent przyjmuje deksametazon w dawce 2 mg rano i w południe, omeprazol 1 x 20 mg/dzień, potas 600 mg rano, 1200 mg w południe i 600 mg wieczorem. Pacjent od postawienia rozpoznania zrezygnował z palenia papierosów oraz pozostaje w abstynencji. Postanowił nie wracać do pracy oraz zrezygnował z jazdy samochodem ze względu na kłopoty z pamięcią (szczególnie krótkotrwałą), lekkie, ale dokuczliwe spowolnienie psychoruchowe, które pojawiło się po radioterapii i niemożliwe do przewidzenia napady padaczkowe. Kontrolny MR mózgu wykonywany jest co 3 miesiące. Przebieg procesu diagnostyczno-terapeutycznego został przedstawiony w tabeli 1.

Tabela 1. Przebieg procesu diagnostyczno-terapeutycznego

Data	Procedura	Uwagi
18–22.08.2017 r.	hospitalizacja w Klinice Neurologicznej	<ul style="list-style-type: none"> pacjent przytomny, w stanie ogólnym dobrym, GCS 15 w badaniu neurologicznym nie wykazano żadnych odchyśleń od normy; podczas hospitalizacji stosowano leczenie przeciwo-brzękowe i przeciwpadaczkowe; jednorazowo wystąpił epizod drętwienia prawej połowy twarzy pacjent został przeniesiony do innego szpitala w stanie ogólnym i neurologicznym stabilnym w celu wycięcia zmiany
18.08.2017 r.	MR głowy	<ul style="list-style-type: none"> w lewej półkuli mózgu obecna otorebkowana, torbielowata struktura o wymiarach 25 x 24 x 27 mm zlokalizowana w wyspie i strukturach głębokich, otoczona strefą obrzęku z następczym zwężeniem bruzdy bocznej. W części centralnej w obrazach T1 hipointensywna, hiperintensywna w T2, izointensywna w obrazach FLAIR; po podaniu kontrastu torebka zmiany o grubości 2–7 mm ulega obrączkowatemu, intensywnemu wzmocnieniu obraz MR określono jako niejednoznaczny oraz zaproponowano uwzględnienie w różnicowaniu torbielowatej zmiany rozrostowej oraz zmiany zapalnej (w tym pasożytniczej)

Data	Procedura	Uwagi
21.08.2017 r.	RTG klatki piersiowej EKG	<ul style="list-style-type: none"> • zmiany zwyrodnieniowe kręgosłupa w odcinku piersiowym; poza tym bez odchyłań • EKG bez nieprawidłowości
22–30.08.2017 r.	hospitalizacja w Klinice Nowotworów Układu Nerwowego	
25.08.2017 r.	kraniotomia pterionalna lewostronna	usunięcie części guza – operacja nieradykalna; bez powikłań pooperacyjnych
29.08.2017 r.	badanie histopatologiczne	<ul style="list-style-type: none"> • glioblastoma NOS (WHO IV) • naciek głąjaka złośliwego z obecnością mikromartwicy komórek z cechami pleomorfizmu i proliferacji mikronaczyń
27.09– 1.10.2017 r.	radioterapia adjuwantowa	dawka 1000 cGy/g – stwierdzono pogorszenie stanu ogólnego, narastające spowolnienie psychoruchowe oraz okresowe bóle głowy; włączono intensywne leczenie przeciwozłuszczeniowe, uzyskano poprawę stanu ogólnego i wznowiono radioterapię
2.10– 26.10.2017 r.		dawka 5400 cGy/g we frakcjach po 200 cGy/g techniką IMRT; tolerancja leczenia dobra
2.11.2017 r. – 18.04.2018 r.	chemioterapia temozolomidem	<ul style="list-style-type: none"> • podano 6 cykli • 1. cykl – dawka 275 mg przez 5 dni • cykle 2.–6. – 370 mg przez 5 dni w cyklach co 28 dni • leczenie przebiegało z dobrą tolerancją bezpośrednią • według relacji pacjenta w trakcie CTH częstotliwość epizodów drętwienia prawego kącika ust pozostawała na poziomie 3–4 x na tydzień
28.11.2017 r.	MR mózgu	zmiany pooperacyjne w lewej okolicy skroniowej z nieregularną łożą zawierającą krew; przyśrodkowo i powyżej łoży (w wyspię) guzowata zmiana 32 x 34 mm ze wzmocnieniem w części centralnej, o wymiarach 21 x 20 mm w płaszczyźnie poprzecznej z efektem masy pod postacią ucisku okolicznych bruzd, bez obrzęku wokół; innych zmian nie uwidoczniiono
1.02.2018 r.	EEG	zapis wykazuje niewielkie zmiany ogniskowe w lewej okolicy skroniowo-czołowej i centralnej
7.02.2018 r.	MR mózgu	<ul style="list-style-type: none"> • brak badania do porównania. • guz o średnicy 28 mm (pomiar uwzględnia żywą brzeżną część guza, ulegającą wyraźnemu wzmocnieniu kontrastowemu); guz otoczony strefą obrzęku; minimalny efekt masy z przewężeniem trzonu komory bocznej lewej • na drodze dojścia chirurgicznego rozsiane depozyty hemosyderyny
1.05.2018 r. – 16.11.2019 r.	chemioterapia w schemacie PCV	<ul style="list-style-type: none"> • lomustyna (CCNU) 200 mg p.o. w dniu pierwszym • prokarbazyna (PCB) 100 mg p.o. (2 kapsułki po 50 mg) w dniach 8.–21. (14 dni) • winkrystyna (VCR) 2 mg we wlewie i.v. w dniach 8. i 29. • podano w cyklach co 6 tygodni (42 dni) • leczenie przebiegało z dobrą tolerancją bezpośrednią, a częstotliwość epizodów drętwienia prawego kącika ust pozostawała na poziomie 3–4 x na tydzień • zakończono leczenie po podaniu 11 cykli – progresja
6.09.2018 r.	MR mózgu	<ul style="list-style-type: none"> • w porównaniu do badania z 28.11.2017 r. zmiana guzowata ma odmienne wymiary i obraz morfologiczny; zarys guza bardziej nieregularny • wymiary guza w płaszczyźnie poprzecznej 29 x 18 mm (wcześniej 21 x 20 mm), silniejsze kontrastowe wzmocnienie brzeżne, większy obrzęk wokół guza, efekt masy nie narasta • zmiany w obrazie guza mogą być efektem leczenia – do kontroli w krótszym terminie
5.12.2018 r.	MR mózgu	<ul style="list-style-type: none"> • w porównaniu do badania z 28.11.2017 r. nieco mniejsze obszary wzmocnienia kontrastowego brzegów guza • w otoczeniu zmian w obrębie istoty białej – większy obszar nieprawidłowego sygnału T2W – prawdopodobnie nakładające się zmiany po leczeniu • pozostały obraz mózgowia podobnie jak poprzednio
24.04.2019 r.	MR mózgu	<ul style="list-style-type: none"> • w porównaniu do badania z 5.12.2018 r. powiększyły się wzmacniające się obwodowo komponenty torbielowate w obrębie zmiany – największa o wymiarach do 31 x 25 mm (poprzednio 22 x 17 mm) • komponenta lita zmiany jest nieco mniejsza niż poprzednio – o wymiarach 15 x 10 mm (poprzednio 17 x 11 mm) • pozostały obraz mózgowia podobnie jak poprzednio

Data	Procedura	Uwagi
30.07.2019 r.	MR mózgu	<ul style="list-style-type: none"> w porównaniu do badania z 24.04.2019 r. powiększyły się wzmacniające się obwodowo komponenty torbielowate w obrębie zmiany – największa o wymiarach do 38 x 30 mm (poprzednio 31 x 25 mm) komponenta lita zmiany jest nieco mniejsza niż poprzednio, o wymiarach 12 x 8 mm (poprzednio 15 x 10 mm) pozostały obraz mózgowia podobnie jak poprzednio
13.11.2019 r.	MR mózgu	<ul style="list-style-type: none"> w porównaniu do badania z 30.07.2019 r. powiększyły się komponenty torbielowate w obrębie zmiany – największa o wymiarach do 46 x 28 mm w płaszczyźnie strzałkowej (poprzednio podobnie mierzone w płaszczyźnie strzałkowej 41 x 28 mm) obszar wzmocnienia w obrębie części litej guza podobny jak poprzednio (12 x 8 mm w płaszczyźnie poprzecznej) pozostały obraz mózgowia podobnie jak poprzednio
6.12.2019 r. – 10.03.2020 r.	chemioterapia metronomiczna (MCT) irynotekaniem	podano 7 dawek po 200 mg we wlewie i.v. przez 90 min co 14 dni; przerwano leczenie bez wyjaśnienia, mimo dobrej tolerancji
18.03.2020 r.	MR mózgu	<ul style="list-style-type: none"> w porównaniu do badania z 13.11.2019 r. komponenty torbielowate stabilne – największa o wymiarach 47 x 28 mm zmniejszył się obszar wzmocnienia w obrębie części litej guza do 10 x 5 mm (poprzednio 12 x 8 mm) pozostały obraz mózgowia podobnie jak poprzednio
16.04.2020 r. – do teraz	wznowienie MCT irynotekaniem	dawkowanie: 200 mg we wlewie i.v. przez 90 min co 14 dni; tolerancja leczenia: dobra
29.06.2020 r.	MR mózgu	<ul style="list-style-type: none"> w porównaniu od badania z 18.03.2020 r. komponenty torbielowate dyskretnie mniejsze – największa o wymiarach 45 x 25 mm (poprzednio 47 x 28 mm); obszar wzmocnienia w obrębie części litej guza jak poprzednio do 10 x 5 mm pozostały obraz mózgowia podobnie jak poprzednio
28.08.2020 r.	MR mózgu	<ul style="list-style-type: none"> w porównaniu do badania z 29.06.2020 r. torbielowaty obszar zmian pooperacyjnych nieco mniejszy niż poprzednio, o wymiarach 45 x 17 x 41 mm (poprzednio 48 x 20 x 45 mm) w części litej guza obszar wzmocnienia podobnie jak poprzednio (10 x 5 mm) w przedniej części lewego płata czołowego ognisko wzmocnienia kontrastowego 6 x 5 mm (poprzednio ok. 2 mm) otoczone strefą obrzęku – podejrzenie przerzutu do lewego płata czołowego układ komorowy nieposzerzony, nieprzemieszczony, bez cech ucisku pozostały obraz mózgowia podobnie jak poprzednio
28.09.2020 r.	MR mózgu	stabilizacja zmian w obrębie mózgowia
19.06. 2021	MR mózgu	bez progresji
13.10.2021	MR mózgu	<ul style="list-style-type: none"> w porównaniu z poprzednim badaniem bez istotnych różnic punktowe ognisko wzmocnienia kontrastowego za/nad komorą boczną lewą (segment 8. w obu badaniach, obecnie im. 54, poprzednio im. 53) wydaje się śladowo większe/wyraźniejsze – do dalszej kontroli bez uchwytnych nowych ognisk
19.10.2021	trzecia dawka szczepionki na COVID	
27.01.2022	objawy	zwiększenie częstotliwości napadów padaczkowych, przyspieszenie diagnostyki MR mózgu
25.02.2022	MR mózgu	w porównaniu do poprzedniego badania widoczne śladowo niewielkie ognisko wzmocnienia kontrastowego za/nad komorą boczną lewą; pozostałe obszary bez wyraźnych zmian
20.07. 2022	MR mózgu	<ul style="list-style-type: none"> bez istotnych różnic w obrazie zmian lewej półkuli poprzednio opisywane punktowe ognisko wzmocnienia kontrastowego za/nad komorą boczną lewą jest niewidoczne brak nowych ognisk wzmocnienia
18.11.2022	MR mózgu	obraz stabilny
08.03.2023	MR mózgu	obraz stabilny
24.05.2023	MR mózgu	obraz stabilny
25.09.2023	MR mózgu	obraz stabilny
5.02.2024	MR mózgu	obraz stabilny

Omówienie

Leczeniem z wyboru w przypadku guzów wewnątrzczaszkowych jest zabieg chirurgiczny, co wiąże się z pewnym ryzykiem powikłań pooperacyjnych w postaci m.in. deficytów neurologicznych. W tym celu niezbędne jest uprzednie rozpoznanie histologiczne. Jednakże niektóre zmiany z bardzo dużym prawdopodobieństwem mogą być rozpoznane na podstawie badań obrazowych głowy, co stanowi odstępstwo od reguły (m.in. glejaki o typowym obrazie MR). Celem leczenia chirurgicznego w nowotworach OUN może być (w zależności od obrazu klinicznego): radykalne usunięcie makroskopowe guza z pozostawieniem prawidłowej tkanki nerwowej i glejowej lub częściowe usunięcie guza oraz uzyskanie efektu cytoredukcyjnego i zmniejszenie ciasnoty wewnątrzczaszkowej [2]. Jeśli chodzi o glejaki złośliwe praktycznie niemożliwe jest całkowite usunięcie guza ze względu na rozległe naciekający charakter takich zmian, dodatkowym utrudnieniem bywa lokalizacja zmiany w obrębie ważnych czynnościowo struktur. Podsumowując – operacje mają charakter nieradykalny. W przypadku braku efektu leczenia adjuwantowego niezbędna może okazać się paliatywna reoperacja w celu zmniejszenia objawów wynikających z efektu masy spowodowanego przez narastający guz [13]. W opisanym przypadku pacjent został poddany częściowej resekcji guza, głównie ze względu na to, że zmiana dotyczyła półkuli dominującej pacjenta (lewy płot skroniowy). Rozleglejsze wycięcie zmiany mogłoby spowodować duże ubytki w funkcjach neurologicznych pacjenta, czego udało się uniknąć.

Ze względu na to, że glejaki złośliwe mają charakter rozległe naciekający, standardem postępowania jest radioterapia pooperacyjna (RTH). Według wytycznych zalecanym postępowaniem I linii w przypadku GBM jest jednoczasowa radiochemioterapia (RCTH) z zastosowaniem temozolomidu w dawce 75 mg/m² dziennie, a następnie chemioterapia adjuwantowa (CTH) temozolomidem w dawce 150–200 mg/m² przez 5 dni co 28 dni w 6 cyklach (możliwość wydłużenia do 12 cykli) – tak zwany protokół Stupp [15]. Taka forma terapii preferowana jest głównie u chorych ≤70. roku życia w dobrym stanie sprawności ogólnej (w skali Karnofsky'ego ≥60 punktów) [2, 13, 16]. W porównaniu do samej RTH zastosowanie jednoczasowej RCTH u pacjentów z nowo zdiagnozowanym glejakiem wielopostaciowym (*newly diagnosed GBM*, ndGBM) wykazało klinicznie znaczącą i statystycznie istotną korzyść w zakresie przeżycia [15]. Najsilniejszym prognostycznym markerem korzystnego wyniku leczenia TMZ w tej grupie chorych jest metylacja promotora genu *MGMT* [17]. W opisanym przypadku odstąpiono od jednoczasowej RCTH ze względu

na podwyższone stężenia enzymów wątrobowych pacjenta. W zamian za to wykonano RTH, po której pacjent rozpoczął adjuwantową CTH temozolomidem w standardowych dawkach.

Chemioterapeutykami względnie dobrze przenikającymi przez barierę krew–mózg (*blood–brain barrier*, BBB) oprócz temozolomidu są m.in. pochodne nitrozomocznika (karmustyna – BCNU, lomustyna – CCNU, nimustyna – ACNU), prokarbazyna (PCB) czy irynotekan [2, 18]. Jeśli CTH adjuwantowa temozolomidem jest nieskuteczna można zastosować chemioterapię w schemacie PCV (PCB, CCNU, VCR – winkrystyna) albo pochodną nitrozomocznika w monoterapii [14, 13]. W przypadku dalszej progresji GBM nadzieją na dalsze leczenie pozostaje zastosowanie innych niestandardowych chemioterapeutyków, immunoterapii lub terapii ukierunkowanych na konkretne cechy molekularne nowotworu. Przeprowadzone do tej pory badania kliniczne uwzględniały terapię z użyciem m.in. bewacyzumabu w monoterapii lub w połączeniu z irynotekaniem, leków celowanych na EGFR, nivolumabu, etopozydu i innych. Relatywnie nową i obiecującą metodą leczenia ndGBM oraz nawracającego (*recurrent glioblastoma*, rGBM) jest zastosowanie terapii TFields (*Tumor Treating Fields*). Jej celem jest hamowanie podziałów w obrębie komórek nowotworowych poprzez działanie zmiennych pól elektrycznych o niskim natężeniu. Wytyczne NCCN uznają zastosowanie tej terapii w ndGBM jako kategorię 1. zaleceń leczenia adjuwantowego u dorosłych pacjentów ocenionych w skali Karnofsky'ego na ≥60 punktów, niezależnie od statusu promotora *MGMT* (obecna metylacja, brak metylacji, status nieokreślony), a w przypadku rGBM lub progresji nowotworu mimo zastosowanego wcześniej leczenia, stanowią kategorię zaleceń 2B [14].

W opisanym przypadku zastosowano leczenie niestandardowe w postaci chemioterapii metronomicznej (*metronomic chemotherapy*, MCT), która polega na podawaniu dostępnych i dobrze poznanych leków przeciwnowotworowych w małej dawce każdego dnia lub w krótkich odstępach czasowych. Taka forma terapii warunkuje lepszą tolerancję leczenia i minimalizuje ryzyko wystąpienia możliwych efektów ubocznych w porównaniu do standardowej CTH [19]. U opisanego pacjenta zastosowano irynotekan, który jest standardem w leczeniu chorych na raka jelita grubego czy raka trzustki w dawce 180 mg/m². Od ponad 4 lat pacjent otrzymuje lek w niezmiennej dawce 200 mg i.v. co 14 dni – do tej pory zastosowano już ponad 90 cykli. Według wytycznych ESMO i NCCN zastosowanie irynotekanu (w połączeniu z bewacyzumabem) może być rozważane przy leczeniu nawracających, opornych na leczenie GBM [13, 14]. Jednakże wytyczne nie uwzględniają zastosowania ani monoterapii ani MCT irynotekaniem.

Wnioski

Mediana całkowitego czasu przeżycia od momentu rozpoznania u leczonych pacjentów z GBM wynosi ok. 8 miesięcy [4]. Natomiast czas jaki upłynął od rozpoznania GBM u opisanego chorego wynosi już 6 lat i zdecydowanie odbiega od średniej w tej grupie chorych. W literaturze można odnaleźć przypadki pacjentów z GBM, których czas przeżycia odbiega od średniej, jednakże żaden z nich nie uwzględnia zastosowania MCT z irynotekaniem [20, 21]. Ogromnym wyzwaniem w terapii nowotworów mózgu jest odnalezienie leków, które po pierwsze będą w wystraszającym stężeniu przekraczać BBB, a po drugie wykażą istotne działanie na komórki nowotworowe, nie atakując przy tym zdrowych komórek. Obiecującą rolę pełni tutaj nanotechnologia – tworzenie celowanych liposomalnych nośników leków. Opisana sytuacja wskazuje na istotność zastosowania terapii niestandardowych w przypadkach, w których brak przeciwwskazań, a standardowe terapie nie dały pożądanego efektów w postaci stabilizacji lub regresji choroby. W GBM jest jeszcze wiele nieodkrytych mechanizmów etiopatogenetycznych, które mogłyby być w przyszłości celem leczenia tej choroby. Chemioterapia metronomiczna jest stosunkowo nową i mało powszechną metodą leczenia oraz wykazuje minimalną toksyczność. W związku z tym warto uwzględnić jej zastosowanie w poszukiwaniu nowych standardowych terapii, zarówno z użyciem irynotekanu, jak i innych leków.

Piśmiennictwo

1. Wojciechowska U., Barańska K., Michałek I. i in.: Nowotwory złośliwe w Polsce w 2020 roku. Warszawa: Krajowy Rejestr Nowotworów; 2022.
2. Fijuth J., Dziadziuszko R., Biernat W. i in.: Nowotwory ośrodkowego układu nerwowego (aktualizacja z 2014 r.). W: Krzakowski M., Warzocha K., red. Zalecenia postępowania diagnostyczno-terapeutycznego w nowotworach złośliwych. Tom I. Gdańsk: Via Medica; 2013. 34–68.
3. Kwaśniewska D.: Pierwotne i wtórne nowotwory ośrodkowego układu nerwowego. W: Stec R., Smoter M., Deptała A., red. Onkologia. Gdańsk: AsteriaMed; 2021. 132–140.
4. Ostrom Q.T., Price M., Neff C. i in.: CBTRUS Statistical Report: Primary Brain and Other Central Nervous System Tumors Diagnosed in the United States in 2016–2020. *Neuro Oncol* 2023; 25(Suppl 4): iv1-iv99.
5. Frosch M.P.: Ośrodkowy układ nerwowy. W: Olszewski W.T., red. Robbins Patologia. Wrocław: Edra Urban & Partner; 2019. 1025–1032.
6. Louis D.N., Perry A., Reifenberger G. i in.: The 2016 World Health Organization Classification of Tumors of the Central Nervous System: A Summary. *Acta Neuropathol* 2016; 131(6): 803–820.
7. Louis D.N., Perry A., Wesseling P. i in.: The 2021 WHO Classification of Tumors of the Central Nervous System: A Summary. *Neuro-Oncology* 2021; 23(8): 1231–1251.
8. Sejda A., Grajkowska W., Trubicka J. i in.: WHO CNS5 2021 Classification of Gliomas: A Practical Review and road Signs for Diagnosing Pathologists and Proper Patho-Clinical and Neuro-Oncological Cooperation. *Folia Neuropathol* 2022; 60(2): 137–152.
9. Brat D.J., Aldape K., Colman H. i in.: cIMPACT-NOW update 5: Recommended Grading Criteria and Terminologies for IDH-Mutant Astrocytomas. *Acta Neuropathol* 2020; 139(3): 603–608.
10. Grochans S., Cybulska A.M., Simińska D. i in.: Epidemiology of Glioblastoma Multiforme – Literature Review. *Cancers* 2022; 14(10): 2412.
11. Hanif F., Muzaffar K., Perveen K. i in.: Glioblastoma Multiforme: A Review of its Epidemiology and Pathogenesis through Clinical Presentation and Treatment. *Asian Pac J Cancer Prev* 2017; 18(1): 3–9.
12. Iyer K., Saini S., Bhadra S. i in.: Precision medicine advancements in glioblastoma: A systematic review. *Biomedicine (Taipei)* 2023; 13(2): 1–13.
13. Stupp R., Brada M., van den Bent M.J. i in.: High-Grade Glioma: ESMO Clinical Practice Guidelines for diagnosis, Treatment AND Follow-Up. *Ann Oncol* 2014; 25(Suppl 3): iii93–101.
14. National Comprehensive Cancer Network. Central Nervous System Cancers (Version 1.2024 – May 31, 2024. https://www.nccn.org/professionals/physician_gls/pdf/cns.pdf (accessed: 4.06.2024).
15. Stupp R., Mason W.P., van den Bent M.J. i in.: Radiotherapy Plus Concomitant and Adjuvant Temozolomide for Glioblastoma. *N Engl J Med* 2005; 352(10): 987–996.
16. Timmermann C.: 'Just Give me the best Quality of Life Questionnaire': The Karnofsky Scale and the History of Quality of Life Measurements in Cancer Trials. *Chronic Illn* 2013; 9(3): 179–90.
17. Hegi M.E., Diserens A.C., Gorlia T. i in.: MGMT gene silencing and benefit from temozolomide in glioblastoma. *N Engl J Med* 2005; 352(10): 997–1003.
18. Takano S., Kamiyama H., Mashiko R. i in.: Metronomic Treatment of Malignant Glioma Xenografts with Irinotecan (CPT-11) Inhibits Angiogenesis and Tumor Growth. *J Neurooncol* 2010; 99(2): 177–85.
19. Jan N., Sofi S., Quayoom H. i in.: Metronomic Chemotherapy and Drug Repurposing: A Paradigm Shift in Oncology. *Heliyon* 2024; 10(3): e24670.
20. Rojek A., Zub W.L., Waliszewska-Prosół M. i in.: Wieloletnie przeżycie chorych z glejakiem wielopostaciowym – opis przypadków. *Pol Prz Neurol* 2015; 12(2): 107–115.
21. Schwenecker K., Clemm C., Brügel M. i in.: Effective Long-Term Treatment with Bevacizumab for Relapsed Glioblastoma: Case Report and Review of the Literature. *Exp Hematol Oncol* 2014; 3: 29.

Autorzy nie deklarują konfliktu interesów.

Adres do korespondencji:

dr n. med. Tomasz Sarosiek
Oddział Onkologii Klinicznej i Chemioterapii, Szpital
LUX MED Onkologia
01-748 Warszawa
ul. Szamocka 6
e-mail: tomasz.sarosiek@tomaszsarosiek.pl

The Clinical Manifestation of Monkeypox (MPOX) Infection, with a Focus on People Living with HIV (PLWH): A Literature Review

Noor Alhuda Alkarawi^{1,A,B,C,D}

ORCID: 0009-0005-6647-1520

Andrzej Załęski^{2,E,F}

ORCID: 0000-0001-8257-2739

¹ Faculty of Medicine, Lazarski University, Warsaw, Poland;

² Hospital for Infectious Diseases in Warsaw, Poland

A – research concept and design, B – collection and assembly of data, C – data analysis and interpretation, D – writing the article, E – critical revision of the article, F – final approval of article

DOI: 10.26399/rmp.v30.1.2024.01/n.a.alkarawi/a.zaleski



ABSTRACT

The Clinical Manifestation of Monkeypox (MPOX) Infection, with a Focus on People Living with HIV (PLWH): A Literature Review

Alkarawi N.A.¹, Załęski A.²

¹ Faculty of Medicine, Lazarski University, Warsaw, Poland; ² Hospital for Infectious Diseases in Warsaw, Poland

This review aims to provide an overview of the current knowledge regarding the co-infection of Monkeypox (MPOX) and HIV, with a specific emphasis on the significance of immune status and effective antiretroviral therapy (ART) on the course of MPOX infection among people living with HIV (PLWH). Typically, MPOX symptoms include skin lesions, fever, and malaise. The clinical manifestations of Monkeypox infection in PLWH can vary, depending mainly on the depletion of CD4+ lymphocytes. Patients with severe immunodeficiency caused by HIV are at a higher risk of developing health complications. Conversely, PLWH with high CD4+ lymphocyte levels tend to exhibit clinical features similar to those without HIV infection. Nevertheless, the hospitalization rate among MPOX-infected patients is observed to be lower in individuals without HIV infection compared to PLWH. Regarding treatment, ART may interact with MPOX antiviral medications, necessitating careful management. Prophylaxis, including vaccines like JYNNEOS and ACAM2000, is available for preventing orthopoxvirus infections in the general population. For immunocompromised individuals, including PLWH, pre- and post-exposure prophylaxis (PrEP, PEP) with monkeypox vaccination is also advisable. In this context, JYNNEOS vaccination is recommended, while the use of ACAM2000 is contraindicated.

Keywords: co-infection, Monkeypox, HIV, antiretroviral therapy, ART

STRESZCZENIE

Kliniczna manifestacja zakażenia małpą ospą (MPOX) ze szczególnym uwzględnieniem osób żyjących z wirusem HIV (PLWH): Przegląd literatury

Alkarawi N.A.¹, Załęski A.²

¹ Wydział Medyczny Uczelni Łazarskiego, Warszawa; ² Wojewódzki Szpital Zakaźny w Warszawie

Niniejszy artykuł ma na celu przedstawienie aktualnej wiedzy na temat koinfekcji wirusa małpiej ospy (MPOX) i HIV, ze szczególnym uwzględnieniem znaczenia statusu immunologicznego oraz skutecznej terapii antyretrowirusowej (ART) na przebieg zakażenia MPOX wśród osób żyjących z HIV (PLWH). Typowe objawy MPOX obejmują zmiany skórne, gorączkę i złe samopoczucie. Kliniczne objawy zakażenia wirusem małpiej ospy u PLWH mogą się różnić, głównie w zależności od stopnia zmniejszenia liczby limfocytów CD4+. Pacjenci z ciężkim niedoborem odporności spowodowanym przez HIV są bardziej narażeni na rozwój powikłań zdrowotnych. Natomiast PLWH z wysokim poziomem limfocytów CD4+ mają tendencję do wykazywania objawów klinicznych podobnych do tych, które występują u osób bez zakażenia HIV. Niemniej jednak, obserwuje się niższy wskaźnik hospitalizacji wśród pacjentów zakażonych MPOX bez HIV w porównaniu do PLWH. Jeśli chodzi o leczenie, ART może wchodzić w interakcje z lekami przeciwwirusowymi stosowanymi w terapii MPOX, co wymaga szczególnej uwagi. Profilaktyka, w tym szczepionki takie jak JYNNEOS i ACAM2000, jest dostępna w celu zapobiegania zakażeniom ortopoksywirusami w populacji ogólnej. Dla osób z obniżoną odpornością, w tym PLWH, zaleca się stosowanie profilaktyki przedekspozycyjnej (PrEP) i poekspozycyjnej (PEP) poprzez szczepienie przeciw małpiej ospie. W tym kontekście zaleca się szczepienie JYNNEOS, podczas gdy stosowanie ACAM2000 jest przeciwwskazane.

Słowa kluczowe: koinfekcja, wirus małpiej ospy, HIV, terapia antyretrowirusowa, ART

1. Introduction

Over the past five decades, the global community faced significant challenges associated with two distinct viruses that originated from animals and transitioned to humans: human immunodeficiency virus (HIV) and Monkeypox virus (MPXV) [1]. Acquired Immune Deficiency Syndrome (AIDS) was identified in 1981 as a rising number of men who have sex with men (MSM) began presenting with rare infections and malignancies. HIV, a member of the Retroviridae family, transitioned from wild chimpanzees to humans [2]. Among people, its transmission, mainly through sexual contact and bodily fluids such as blood and breast milk, causes persistent infection. Combined antiretroviral therapy (ART) is highly effective in the management of HIV infection. Over time, in PLWH without ART, HIV infection results in immune deficiency and eventual death, mainly due to opportunistic infections and neoplasms [3]. It has also been well documented that PLWH are at an increased risk of other viral infections. A compromised immune system can facilitate a more severe disease course, especially during co-infections that elicit a strong immune response, such as Monkeypox.

Monkeypox, caused by the MPXV, is an increasing public health concern. This virus belongs to the orthopoxvirus genus, sharing its group with variola, cowpox, and vaccinia viruses. Two main strains of this virus have been identified in Central and West Africa; the strain originating from Central Africa is linked to a more severe form of the infection [4]. The first case of MPOX in Poland was reported in June 2022. By the end of 2022, there were 213 cases, while only three new cases were reported in 2023 [5]. The symptoms of this disease are similar to smallpox, including rash, prodromal symptoms such as fever, flu-like symptoms, and lymphadenopathy [6]. Transmission occurs through direct contact with infectious lesions and shared items [7]. Notably, the significant frequency of detecting MPXV in rectal swabs suggests sexual transmission of this infection [8]. Moreover, sexual transmission has also been observed in many cases during the current wave of infections, particularly among MSM [9,10]. It has been demonstrated that the presence of primary genital and oral mucosal lesions can potentially serve as points of entry for the infection [11]. Nevertheless, further research is required to ascertain whether transmission results solely from close skin-to-skin contact or if there is a potential role of local inoculation from skin lesions or bodily fluids during penetrative sexual intercourse. Regarding MPOX, treatments with tecovirimat (TPOXX) are available, and vaccines such as JYNNEOS and ACAM2000 offer preventive measures [12]. Vaccina-

tions against Monkeypox in Poland are administered with the JYNNEOS vaccine both pre-exposure and post-exposure in groups of at-risk individuals [13].

Considering that MPXV significantly weakens the immune system, an essential question arises: Are patients infected with HIV more susceptible to complications from other viral infections, such as Monkeypox? The main objective of this study is to determine whether PLWH exhibit a more severe course of Monkeypox disease. Moreover, during this review, we will also place special emphasis on the potential impact of effective ART on the severity of MPOX.

2. Clinical Manifestation of MPOX

It is noteworthy that the majority of MPOX cases tend to be mild and self-limited, without serious complications. The clinical course of Monkeypox can be characterized by the development of a monophasic vesiculopustular rash after a prodromal period of systemic symptoms (fever, malaise, headache). However, the prodromal phase is sometimes absent, with a mucocutaneous rash as the first manifestation. The rash could be multiphasic, with lesions in various stages; it tends to develop more often in the genital area and is often accompanied by lymphadenopathy [8].

2.1. Clinical Manifestation of Human MPOX Infection in the General Population

The presence of rash or skin lesions consistently emerges as the predominant symptom in several studies. These lesions may manifest on the whole body or on the face, with the genital region being the most frequently affected site [9,10,11,14,15]. Patients with MPOX typically experience systemic symptoms such as fever, lethargy, myalgia, headache, and lymphadenopathy before the rash appears [9,11].

In a comprehensive international study that investigated all clinical presentations resulting from human MPOX infection, researchers explored a diverse range of clinical features. The findings indicated that common clinical manifestations, observed in over 60% of cases, included the presence of a rash, chills, and fever. Intermediate presentations, documented in 20% to 60% of cases, included symptoms such as lymphadenopathy, lethargy, pruritus, myalgia, headache, skin ulcers, abdominal symptoms, and pharyngitis. Rare presentations, occurring in less than 20% of cases, included symptoms such as respiratory issues, nausea or vomiting, scrotal or penile edema, conjunctivitis, and fatalities. Furthermore, researchers categorized patients with rashes into two groups based on the number of skin lesions: those with mild cases (<25) and those with moderate to severe cases (≥25). The prevalence of mild cases was 67.1%, while that of

moderate to severe cases was 27.3%. The distribution of skin lesions by location was as follows: anogenital area (38.4%), trunk or limbs (32.4%), face (20.4%), and palms or soles (15.6%) [15].

Additionally, pruritus, defined as an intense itching sensation in the anogenital area, has been reported as a frequent symptom. While specific data concerning pruritus were not routinely collected for cases that did not necessitate hospitalization, it was noted that most of the patients requiring hospital admission reported experiencing intense pruritus at the onset of the eruptive phase [10].

2.2. Monkeypox in PLWH

Certain clinical characteristics may differ between HIV-infected and non-infected individuals. HIV-negative patients typically present with a febrile illness and generalized skin rashes, whereas PLWH with Monkeypox exhibit an elevated likelihood of developing skin rash in the genital or perianal areas [14,16]. PLWH with Monkeypox co-infection demonstrate an increased probability of experiencing proctitis, tenesmus, rectal bleeding, and purulent or bloody stools, and they are more predisposed to experiencing diarrhea [8,16,17]. For a range of other symptoms, such as fever, lymphadenopathy, myalgia, fatigue, arthralgia, headache, pruritus, chills or sweats,odynophagia, sore throat, oral ulceration or pharyngitis, and chest or back pain, no statistically significant differences in occurrence have been observed between HIV-positive and HIV-negative Monkeypox patients [16].

Monkeypox can develop in PLWH independently of CD4+ count. However, the CD4+ count can influence the manifestation of symptoms of MPOX in PLWH [14].

2.2a. Patients with Normal CD4+ Count

PLWH with normal CD4+ cell count exhibit clinical features similar to those without HIV infection [11,14]. Most patients with undetectable plasma HIV viral loads can experience prodromic symptoms, such as fever, general malaise, lymphadenopathy, followed by skin lesions, pharyngitis, and proctitis [8]. Furthermore, the clinical presentation and complications associated with MPOX remain strikingly similar among patients with well-controlled HIV infection and those without HIV infection [8,10,11,18].

2.2b. Patients with Low CD4+ Count

PLWH with unsuppressed HIV infection were found to be more prone to experiencing symptoms like lymphadenopathy, generalized pruritus, rectal bleeding, and purulent or bloody stools compared to those with suppressed HIV viral loads. Moreover, those with CD4 counts less than 350/ μ L are more likely to experience

fever and generalized pruritus [17]. Data from Nigeria, where most patients were not treated with ART, suggest that advanced or uncontrolled HIV infection may lead to more severe MPOX progression, which is consistent with WHO observations [8,19]. This condition is characterized by more advanced skin lesions, a longer duration of the disease, and a higher frequency of complications such as genital ulceration and secondary bacterial skin infections, compared to HIV-negative patients [19].

3. Hospitalization Rates in Human Monkeypox Infection

The hospitalization rate among MPOX patients is notably low, as evidenced by multiple studies [9,10,11]. Moreover, it is lower in individuals without HIV infection compared to PLWH [17]. In a cohort of 954 individuals, only 8% required hospital admission due to illness severity [9]. Similarly, in another cohort, 9% of the 54 subjects required hospitalization. This was primarily due to the progression of genital or perianal lesions into coalescing ulcerations, often complicated by cellulitis, necessitating antibiotic treatment and pain management with analgesics [10]. Hospitalization was also necessary for various other reasons, including severe anorectal pain, pharyngitis, and difficulties with oral intake. Less frequent reasons included eye lesions, acute kidney injury, myocarditis, and the need to control the spread of infection [11].

4. Mortality Rates in Monkeypox Infection

The mortality rate among individuals infected with MPOX is estimated to be low, as evidenced by multiple studies [9,10,11], which reported no fatalities in their cohorts. Conversely, in a comprehensive summary study comprising 27 cases, the mortality rate among individuals co-infected with HIV was found to be increased. Specifically, those with a low CD4+ count were at a significantly heightened risk of developing severe disease and experiencing adverse outcomes [14].

5. Treatment Options for MPOX and Their Interactions with Antiretroviral Therapy (ART)

5.1. Treatment

Antiretroviral therapy is a critical component of HIV management, involving the use of specific medication combinations to effectively control HIV replication and prevent the development of drug resistance and im-

munodeficiency. Preferred ART regimens typically include one of the following combinations:

1. Two nucleotide reverse transcriptase inhibitors (NRTIs) along with one non-nucleoside reverse transcriptase inhibitor (NNRTI),
2. Two NRTIs in combination with one protease inhibitor (PI),
3. Two NRTIs supplemented by one integrase inhibitor (INI) [20].

At present, there are no FDA-approved treatments specifically designated for Monkeypox. Nevertheless, drugs that have obtained FDA approval for the treatment of smallpox and cytomegalovirus infections may potentially demonstrate efficacy against the Monkeypox virus [21]. The treatment options available for managing MPOX include tecovirimat, brincidofovir, and vaccinia immune globulin. Tecovirimat is the first drug of choice for MPOX treatment, while cidofovir and brincidofovir serve as alternative options [21,22]. Treatment for MPOX is currently unavailable in Poland [13]. Consequently, it is crucial to consider pharmacokinetic drug interactions between ART medications and MPOX antivirals if the need for MPOX treatment arises in PLWH due to specific risk factors.

5.2. Drug Interactions

5.2a. Tecovirimat

Tecovirimat, available in oral and intravenous formulations, is the only antiviral medication approved by the European Medicines Agency (EMA) for the treatment of MPOX in the EU. Considering the mechanism of action of tecovirimat, it is important to note that it has a limited impact on CYP3A enzyme activity, making it a relatively weak inducer. It is essential to highlight that no clinically significant drug interactions are expected when tecovirimat is used alongside NRTIs and INIs. Given the infrequency of anticipated and confirmed adverse interactions with ART, there should be no hindrance to the simultaneous use of tecovirimat and ART [21]. Nevertheless, there is a possibility of interactions leading to decreased levels of certain antiretroviral medications.

For ART-naïve individuals prescribed tecovirimat, it is advisable to delay the initiation of an ART regimen containing rilpivirine by two weeks after completing the tecovirimat course. In treatment-experienced individuals, there is no need for adjustments to treatment. In the context of treating multidrug-resistant HIV-1 infection with attachment inhibitor fostemsavir (FTR) or capsid inhibitor lenacapavir (LEN), both metabolized by CYP3A4, it is important to be aware that tecovirimat could potentially lower serum concentrations due to its ability to induce CYP3A4 [20].

5.2b. Cidofovir

Cidofovir, another drug used in treating MPOX, primarily manages cytomegalovirus retinitis in adults with acquired immunodeficiency syndrome (AIDS) [20]. It has also demonstrated effectiveness against Orthopoxviruses in both in vitro and in vivo studies [21]. Due to its low oral bioavailability, cidofovir should be administered intravenously using a controlled-infusion pump [20]. However, it should be avoided in individuals with pre-existing kidney conditions, as it can potentially cause kidney damage. When combined with other substances that have the potential to cause acute kidney injury, there is a risk of developing renal insufficiency, proximal renal tubulopathy, or Fanconi syndrome [20]. The likelihood of drug interactions is low when cidofovir is administered alongside an antiretroviral drug from a different class than NRTI [20]. Therefore, it is advisable to avoid co-administering cidofovir with the NRTI tenofovir disoproxil fumarate (TDF). The likelihood of kidney damage is reduced when using the formulation of tenofovir alafenamide [20].

5.2c. Brincidofovir

Another medication to consider is brincidofovir, which offers enhanced renal safety compared to cidofovir, with its primary side effects related to the gastrointestinal system [20,23]. The likelihood of drug interactions between brincidofovir and NRTI, NNRTI, INI, maraviroc, and lenacapavir is quite low. Nonetheless, caution is necessary when co-administering brincidofovir with TDF and ZDV, as it is advisable to monitor for potential kidney and blood disorders [20,21].

6. Prophylaxis and Other Preventive Methods

6.1. Vaccine Prophylaxis

6.1a. Pre-Exposure Prophylaxis (PrEP)

There are two FDA-approved vaccines currently available for pre-exposure prophylaxis to protect individuals at risk of orthopoxvirus infections: ACAM2000 and JYNNEOS [24]. JYNNEOS is a live virus vaccine utilizing non-replicating modified vaccinia Ankara (MVA) and is licensed for the prevention of smallpox and monkeypox in adults aged 18 years or older. In contrast, ACAM2000, a replication-competent live vaccinia virus, is licensed for the prevention of smallpox [21,24]. JYNNEOS presents fewer contraindications, eliminates the risk of inadvertent inoculation and auto-inoculation, and is associated with fewer serious adverse events when compared to ACAM2000 [24]. Importantly, JYNNEOS vaccination is considered safe

for PLWH [21]. As ACAM2000 contains a modified vaccinia virus capable of replication, it poses a risk of severe localized or systemic complications, particularly in individuals with compromised immune systems, such as PLWH. Therefore, in accordance with current ACIP recommendations, the administration of ACAM2000 in PLWH is contraindicated [24].

6.1b. Post-Exposure Prophylaxis (PEP)

For post-exposure prophylaxis (PEP), vaccination against monkeypox should be considered for immunocompromised individuals, including those with HIV infection. While the use of smallpox vaccines for PEP during monkeypox outbreaks has not been extensively studied, it has been demonstrated that early vaccination (within four days of exposure) may be effective in preventing monkeypox. Even if administered later (five days or more after exposure), it might still reduce the severity of the disease, especially in severely immunocompromised individuals with a known high-risk exposure. In cases where the risk of severe monkeypox is significant, the benefits of vaccination even more than 14 days after exposure might outweigh the potential risks [25].

6.2. Other Preventive Measures

When dealing with confirmed or suspected cases of monkeypox, especially in individuals with advanced immunosuppression, alternative post-exposure prophylaxis options including tecovirimat and vaccinia immune globulin intravenous (VIGIV) can be considered. Nevertheless, it is crucial to emphasize that the effectiveness of these medications in monkeypox post-exposure prophylaxis has not been definitively established [21].

7. Summary

Monkeypox is characterized by the presence of skin lesions, often in the genital region, accompanied by symptoms such as fever, lymphadenopathy, skin ulcers, and pharyngitis. Non-specific prodromal symptoms are observed before the rash becomes apparent. The impact of HIV on monkeypox manifestations varies depending on the severity of immunosuppression caused by HIV infection. Individuals with a high CD4+ cell count exhibit clinical features similar to those without HIV infection, while those with AIDS can experience severe monkeypox manifestations. Notable differences include a higher prevalence of skin rash, proctitis, diarrhea, tenesmus, rectal bleeding, and purulent or bloody stools.

Hospitalization rates for MPOX patients are generally low, with less than 10 percent requiring hospital admission due to the severity of their illness. Fatality

rates are also low. Reasons for hospitalization include the need for treatment of soft-tissue superinfections, pharyngitis and difficulties in oral fluid intake, as well as eye lesions, acute kidney injury, myocarditis, and pain management.

Effective management of HIV with ART is essential. Tecovirimat is the treatment of choice for MPOX, and cidofovir and brincidofovir serve as alternative options. The simultaneous use of tecovirimat and ART is generally well-tolerated, with minimal anticipated drug interactions.

For preventive measures, two vaccines, ACAM2000 and JYNNEOS, are recommended for pre-exposure prophylaxis against orthopoxviral infections. Post-exposure prophylaxis (PEP) with monkeypox vaccination should be considered for immunocompromised individuals, including those with HIV. Notably, ACAM2000 is contraindicated for PLWH, while JYNNEOS vaccination is considered safe and effective in this population.

References

1. Shafaati M., Zandi M., Choudhary O.P.: Monkeypox virus crosstalk with HIV; where do we stand now? *Int J Surg* 2022 Sep; 105: 106897; <https://doi.org/10.1016/j.ijssu.2022.106897> (accessed 13.06.2024).
2. Sharp P.M., Hahn B.H.: Origins of HIV and the AIDS Pandemic. *Cold Spring Harb Perspect Med* 2011; 1(1): a006841. doi: 10.1101/cshperspect.a006841.
3. Meng S., Tang Q., Xie Z. et al.: Spectrum and mortality of opportunistic infections among HIV/AIDS patients in southwestern China. *Eur J Clin Microbiol Infect Dis* 2023; 42(1): 113-120. doi: 10.1007/s10096-022-04528-y. Epub 2022 Nov 21.
4. Ealegeno S., Puschnik A.S., Kumar A. et al.: Monkeypox virus host factor screen using haploid cells identifies essential role of GARP complex in extracellular virus formation. *J Virol* 2017; 91(11): e00011-17.
5. Narodowy Instytut Zdrowia Publicznego PZH – Państwowy Instytut Badawczy, Zakład Epidemiologii Chorób Zakaźnych i Nadzoru, Główny Inspektorat Sanitarny, Departament Przeciwdemiczny i Ochrony Sanitarnej Granic: Choroby zakaźne i zatrucia w Polsce w 2023 roku. Narodowy Instytut Zdrowia Publicznego PZH 2023; https://wwwold.pzh.gov.pl/oldpage/epimeld/2023/Ch_2023.pdf (accessed 13.06.2024).
6. Centers for Disease Control and Prevention: Monkeypox – signs and symptoms; <https://www.cdc.gov/poxvirus/mpox/symptoms/index.html> (accessed 13.06.2024).
7. Centers for Disease Control and Prevention: CDC and health partners responding to Monkeypox Case in the US; <https://www.cdc.gov/media/releases/2022/s0518-monkeypox-case.html> (accessed 25.05.2022).
8. Vivancos-Gallego M.J., Sánchez-Conde M., Rodríguez-Domínguez M. et al.: Human Monkeypox in People With HIV: Transmission, Clinical Features, and Outcome. *Open Forum Infect Dis* 2022; 9(11): ofac557; <https://doi.org/10.1093/ofid/ofac557> (accessed 13.06.2024).
9. Philpott D., Hughes C.M., Alroy K.A. et al.: Epidemiologic and Clinical Characteristics of Monkeypox Cases – United States, May 17–July 22, 2022. *MMWR Morb Mortal Wkly Rep* 2022; 71(32): 1018-1022.
10. Girometti N., Byrne R., Bracchi M. et al.: Demographic and clinical characteristics of confirmed human monkeypox virus cases in individuals attending a sexual health centre in London, UK: an observational analysis. *Lancet Infect Dis* 2022 Sep; 22(9): 1321-1328. doi:10.1016/S1473-3099(22)-00411-X.
11. Thornhill J.P., Barkati S., Walmsley S. et al.: Monkeypox Virus Infection in Humans across 16 Countries – April–June

2022. *N Engl J Med* 2022; 387(8): 679-691. doi:10.1056/NEJMoa2207323.
12. Centers for Disease Control and Prevention: Monkeypox: Health Department Intervention Services for People with or Exposed to Mpox; <https://www.cdc.gov/poxvirus/mpox/health-departments/intervention-services.html> (accessed 05.06.2023).
 13. Ministerstwo Zdrowia: Ospa małpia – najważniejsze informacje; <https://www.gov.pl/web/zdrowie/malpia-ospa--najwazniejsze-informacje>. (accessed 13.06.2024).
 14. Mungmunpantipantip R., Wiwanitkit V.: Monkeypox in HIV Infected Cases: A Summary on Clinical Presentation of 27 Cases. *Infect Chemother* 2022 Sep; 54(3): 549-550; <https://doi.org/10.3947/ic.2022.0104> (accessed 13.06.2024).
 15. Yon H., Shin H., Shin J.I. et al.: Clinical manifestations of human mpox infection: A systematic review and metaanalysis. *Rev Med Virol* 2023; 33(4): e2446. doi:10.1002/rmv.2446.
 16. Shin H., Shin H., Rahmati M. et al.: Comparison of clinical manifestations in mpox patients living with HIV versus without HIV: A systematic review and metaanalysis. *J Med Virol* 2023; 95(4): e28713. doi:10.1002/jmv.28713.
 17. Curran K.G., Eberly K., Russell O.O. et al.: HIV and Sexually Transmitted Infections Among Persons with Monkeypox – Eight U.S. Jurisdictions, May 17–July 22, 2022. *MMWR Morb Mortal Wkly Rep* 2022; 71(36): 1141-1147.
 18. Hoffmann C., Jessen H., Wyen C. et al.: Clinical characteristics of monkeypox virus infections among men with and without HIV: a large outbreak cohort in Germany. *HIV Med* 2022; 24(4): 389-397; <http://doi.org/10.1111/hiv.13378>. (accessed 13.06.2024).
 19. Ogoina D., Iroezindu M., James H.I. et al.: Clinical Course and Outcome of Human Monkeypox in Nigeria. *Clin Infect Dis* 2020; 71(8): e210-e214; <https://doi.org/10.1093/cid/ciaa143> (accessed 13.06.2024).
 20. Ivanov D.T., Slabakova Y.A., Argirova R.M. et al.: Antivirals for the treatment of Monkeypox: utilization in the general and HIV-positive population and gaps for research. A short narrative review. *Infez Med* 2023; 31(2): 186-194. doi:10.53854/liim-3102-6.
 21. O'Shea J., Filardo T.D., Bamrah Morris S. et al.: Interim Guidance for Prevention and Treatment of Monkeypox in Persons with HIV Infection – United States, August 2022. *MMWR Morb Mortal Wkly Rep* 2022; 71(32): 1023-1028. doi:10.15585/mmwr.mm7132e4.
 22. Centers for Disease Control and Prevention: Monkeypox: Treatment Information for Healthcare Professionals; <https://www.cdc.gov/poxvirus/mpox/clinicians/treatment.html> (accessed 13.06.2024).
 23. Huston J., Curtis S., Egelund E.F.: Brincidofovir: A Novel Agent for the Treatment of Smallpox. *Ann Pharmacother* 2023; 57(10): 1198-1206. doi:10.1177/10600280231151751.
 24. Rao A.K., Petersen B.W., Whitehill F. et al.: Use of JYNNEOS (Smallpox and Monkeypox Vaccine, Live, Nonreplicating) for Preexposure Vaccination of Persons at Risk for Occupational Exposure to Orthopoxviruses: Recommendations of the Advisory Committee on Immunization Practices – United States, 2022. *MMWR Morb Mortal Wkly Rep* 2022; 71(22): 734-742. doi:10.15585/mmwr.mm7122e1.
 25. Centers for Disease Control and Prevention: Clinical Considerations for Treatment and Prophylaxis of Mpox in People Who are Immunocompromised; <https://www.cdc.gov/poxvirus/mpox/clinicians/people-with-hiv.html> (accessed 13.06.2024).

The authors declare no conflict of interest.

Correspondence address:

Noor Alhuda Alkarawi
nooralhudaalkarawi@gmail.com
tel. +48 733 383 057

Długoletnie przeżycie pacjentki z nieresekcyjnym gruczolakorakiem przewodowym trzustki – opis przypadku i przegląd literatury

Filip Grydź^{1,A,B,C,D,E}

ORCID: 0009-0001-6341-7810

Joanna Filipow^{1,A,B,C,D,E}

ORCID: 0009-0002-3491-9667

Monika Żeleźnicka^{1,A,B,C,D,E}

ORCID: 0009-0001-4476-8201

Tomasz Sarosiek^{2,A,B,C,D,F}

ORCID: 0000-0002-1741-1733

Agnieszka Jankowska^{2,A,B,C,D,F}

ORCID: 0009-0002-3874-7719

¹Wydział Medyczny Uczelni Łazarskiego w Warszawie;

²Oddział Onkologii Klinicznej i Chemioterapii, Szpital LUX MED Onkologia, Warszawa

A – koncepcja i projekt badań, B – gromadzenie danych, C – analiza i interpretacja danych, D – pisanie artykułu, E – krytyczna korekta artykułu, F – ostateczne zatwierdzenie artykułu

DOI: 10.26399/rmp.v30.1.2024.05/f.grydz/j.filipow/m.zeleznicka/t.sarosiek/a.jankowska



STRESZCZENIE

Długoletnie przeżycie pacjentki z nieresekcyjnym gruczolakorakiem przewodowym trzustki – opis przypadku i przegląd literatury

Grydź F.¹, Filipow J.¹, Żeleźnicka M.¹, Sarosiek T.², Jankowska A.²

¹ Wydział Medyczny Uczelni Łazarskiego w Warszawie; ² Oddział Onkologii Klinicznej i Chemioterapii, Szpital LUX MED Onkologia, Warszawa

Nowotwory trzustki bardzo często cechują się szybką dynamiką wzrostu, trudnym leczeniem, wysoką śmiertelnością pacjentów oraz krótkim czasem przeżycia od rozpoznania. Jedyną możliwością wyleczenia jest radykalny zabieg chirurgiczny. Odsetek pięcioletnich przeżyć po resekcji nie przekracza 20%, a w przypadku guzów nieresekcyjnych bez przerzutów odległych to jedynie ok. 5%. Częstość występowania raka trzustki zwiększa się z wiekiem – ponad 80% raków trzustki występuje u osób po 55 r.ż., a najczęściej w 7. i 8. dekadzie życia. Oprócz starszego wieku czynnikami ryzyka raka trzustki są m.in.: palenie tytoniu, przewlekłe zapalenie trzustki, cukrzyca typu 1 i 2, otyłość oraz predyspozycje genetyczne, które mogą wynikać z mutacji w obrębie genów, tj. BRCA1, BRCA2 czy PALB2, albo być częścią zespołów genetycznych, jak np. zespół Lyncha. Najczęstszym nowotworem złośliwym trzustki jest rak gruczolowy przewodowy (pancreatic ductal adenocarcinoma), który stanowi przynajmniej 80% rozpoznań. Z tego względu jest często skrótowo określanej w literaturze jako „rak trzustki”.

Pacjentka, wówczas lat 38, obecnie 51, zgłosiła się na badanie ultrasonograficzne jamy brzusznej z powodu niespecyficznego dolegliwego bólu w nadbrzuszu (II 2011 r.). W badaniu uwidoczniła powiększenie zarysu trzustki w porównaniu z badaniem sprzed 5 miesięcy. W wykonanym badaniu tomografii komputerowej (TK) jamy brzusznej uwidoczniła guz trzonu trzustki w stadium nieoperacyjnym. Wykonano laparotomiczną próbę resekcji metodą Whipple'a. Odstąpiono od operacji, ale wykonano neurelizę splotu trzewnego. Pacjentkę skierowano do ośrodka zajmującego się radioterapią metodą Cyberknife. Po zakończonym leczeniu odnotowano progresję choroby. Ze względu na dobry stan ogólny zaproponowano pacjentce

ABSTRACT

Long-Term Survival in a Patient with Unresectable Pancreatic Ductal Adenocarcinoma – a Case Report and Literature Review

Grydź F.¹, Filipow J.¹, Żeleźnicka M.¹, Sarosiek T.², Jankowska A.²

¹ Faculty of Medicine, Łazarski University, Warsaw, Poland; ² Department of Clinical Oncology and Chemotherapy, LUX MED Oncology Hospital, Warsaw, Poland

Pancreatic tumors often exhibit rapid growth dynamics, difficult treatment, high patient mortality, and a short survival time from diagnosis. The only possibility for cure is radical surgery. The 5-year survival rate after resection does not exceed 20%, and for unresectable tumors without distant metastasis, it is only about 5%. The incidence of pancreatic cancer increases with age – over 80% of pancreatic cancers occur after the age of 55, and it most commonly occurs in the 7th-8th decade of life. In addition to advanced age, risk factors for pancreatic cancer include smoking, chronic pancreatitis, type 1 and 2 diabetes, obesity, and genetic predispositions, which may result from mutations in genes such as BRCA1, BRCA2 czy PALB2 or be part of genetic disorders such as Lynch syndrome. The most common malignant tumor of the pancreas is pancreatic ductal adenocarcinoma, which accounts for at least 80% of diagnoses. For this reason, in literature it is often referred to as “pancreatic cancer”. A 38-year-old female patient (currently 51 years old) presented for an abdominal ultrasound examination due to non-specific abdominal pain in February 2011. The examination revealed an enlargement of the pancreatic outline compared to the examination 5 months prior. An abdominal computed tomography (CT) scan showed an unresectable tumor in the body of the pancreas. An laparotomic resection using the Whipple procedure was attempted. However, the resection was cancelled and a celiac plexus neurolysis was performed instead. The patient was referred to a center specializing in Cyberknife radiation therapy. Following the completion of the treatment, disease progression was observed. Due to the patient's good general condition, she was offered participation in a clinical trial called GAM-MA. The trial was conducted in a double-blinded manner, therefore

udział w badaniu klinicznym GAMMA. Badanie zostało przeprowadzone metodą podwójnie zaslepioną, więc nie jest możliwe uzyskanie informacji na temat dokładnego schematu leczenia pacjentki. Po 4 miesiącach pacjentka została wyłączona z badania z powodu progresji choroby. Zdecydowano o zastosowaniu chemioterapii w schemacie FOLFOX4 w dawkach należnych. Odnotowano progresję choroby. Ze względu na dobry stan ogólny i pomyślne rokowanie, zdecydowano o zastosowaniu nietypowego schematu leczenia z zastosowaniem irynotekanu w schemacie FOLFIRI. Uzyskano częściową regresję choroby po zastosowaniu 14 cykli leczenia. Odstąpiono od leczenia w 2014 r. W regularnie wykonywanych badaniach obrazowych nie odnotowano progresji choroby. W diagnostyce genetycznej uzyskano wynik świadczący o mutacji w obrębie genu BRCA1. Dziewięć lat po zakończeniu chemioterapii FOLFIRI w kontrolnym badaniu TK uwidocznił powiększony węzeł chłonny przy krzywiźnie mniejszej żołądka, co nasunęło podejrzenie progresji choroby. W badaniu PET-TK (VIII 2023 r.) zaobserwowano 2 aktywne metabolicznie zmiany – jedną w miednicy mniejszej, a drugą w części zstępującej dwunastnicy. W badaniach ultrasonografii endoskopowej oraz rezonansu magnetycznego jamy brzusznej potwierdzono obecność zmian. W wykonanym badaniu scyntygraficznym z zastosowaniem ^{99m}Tc-tektrotydu wykluczono obecność choroby rozrostowej z nadekspresją receptorów somatostatynowych typu 2. Aktualnie chora jest w dobrym stanie ogólnym (ECOG-0), aktywna zawodowo, bez dolegliwości. Uzyskano stabilizację choroby w oparciu o skalę RECIST. Opisana sytuacja przedstawia pacjentkę z rozpoznaniem nieoperacyjnym gruczolakorakiem przewodowym trzonu trzustki. W procesie terapeutycznym nietypowy jest powolny przebieg choroby oraz długość życia od momentu rozpoznania (13 lat), znacząco odbiegająca od średniej w grupie pacjentów z tym rozpoznaniem (6 miesięcy). Opisany przypadek zwraca uwagę na konieczność indywidualizacji terapii, poszukiwania przyczyn genetycznych choroby, stosowania medycyny spersonalizowanej przez m.in. holistyczną ocenę stanu pacjenta i dobór metod terapii nie tylko doprowadzających do regresji choroby, ale także podniesienia komfortu i jakości życia pacjentów. Wskazuje również na konieczność zachowania kontroli i czujności diagnostycznej nawet po wielu latach od osiągnięcia stabilizacji choroby.

Słowa kluczowe: gruczolakorak trzustki, nieresekcyjny guz trzustki, długoletnie przeżycie, FOLFIRI, BRCA1

detailed information regarding the patient's treatment regimen is not available. After 4 months, the patient was discontinued from the trial due to disease progression. Chemotherapy with FOLFOX4 regimen was decided upon and administered at the appropriate doses. However, disease progression was observed. Due to the patient's good general condition and favorable prognosis, an off-label treatment using irinotecan in FOLFIRI regimen was decided upon. Partial disease regression was achieved after 14 cycles of treatment. Treatment was discontinued in 2014. Follow-up imaging examinations did not show disease progression. Genetic testing revealed a mutation within the BRCA1 gene. Nine years after completing FOLFIRI chemotherapy, a follow-up CT scan revealed an enlarged lymph node near the lesser curvature of the stomach, raising suspicion of disease progression. A PET-CT scan in August 2023 revealed 2 metabolically active lesions – one in the lesser pelvis and the other in the descending part of the duodenum. The presence of these lesions was confirmed by endoscopic ultrasound and abdominal magnetic resonance imaging. A scintigraphy imaging using ^{99m}Tc-tectrotyde ruled out the presence of somatostatin receptor type 2 overexpressing proliferative disease. Currently, the patient is in good general condition (ECOG-0), professionally active, and asymptomatic. Disease stabilization has been achieved according to the RECIST criteria.

The described situation presents a patient diagnosed with an unresectable ductal adenocarcinoma of the pancreatic body. The therapeutic process is atypical due to the slow progression of the disease and the significantly longer life expectancy (13 years) compared to the average (6 months). This case draws attention to the necessity of individualizing therapy, searching for genetic causes of the disease, applying personalized medicine through holistic assessment of the patient's condition and selection of therapy methods that not only lead to disease regression but also improve the comfort and life quality of patients. It also indicates the necessity to maintain control and diagnostic vigilance even after many years of achieving disease stabilization.

Keywords: pancreatic adenocarcinoma, unresectable pancreatic tumor, long-term survival, FOLFIRI, BRCA1

Wstęp

Nowotwory trzustki występują w populacji stosunkowo rzadko w porównaniu do innych nowotworów. Jednakże bardzo często cechują się szybką dynamiką wzrostu, trudnym leczeniem, wysoką śmiertelnością pacjentów oraz krótkim czasem przeżycia od rozpoznania. Według danych Krajowego Rejestru Nowotworów z 2020 r. rak trzustki występuje nieco częściej u mężczyzn i zajmuje 9. pozycję pod względem częstości zachorowań na nowotwory złośliwe mężczyzn w Polsce (1 764 przypadki). Natomiast wśród kobiet plasuje się na 10. miejscu (1 825 przypadków). Jeśli chodzi o liczbę zgonów w 2020 r., rak trzustki zajmuje odpowiednio 7. miejsce wśród mężczyzn (2 431 zgonów) i 6. miejsce wśród kobiet (2 542 zgony) [1]. Rokowanie u większości pacjentów z rakiem trzustki jest niepomyślne. Wynika to z braku powszechnych i skutecznych badań przesiewowych, a co za tym idzie – częstego rozpoznawania choroby w zaawansowanym

stadium [2]. Jediną możliwością wyleczenia jest radykalny zabieg chirurgiczny. Odsetek pięcioletnich przeżyć po resekcji nie przekracza 20%, a w przypadku guzów nieresekcyjnych bez przerzutów odległych to jedynie ok. 5% [3].

Częstość występowania raka trzustki zwiększa się wraz z wiekiem – ponad 80% diagnoz dotyczy osób po 55 r.ż., najczęściej w 7. i 8. dekadzie życia. Jednakże w ostatnich latach obserwuje się wzrost liczby zachorowań na raka trzustki także u coraz młodszych pacjentów. W latach 1996–2018 w Polsce całkowita zapadalność na nowotwór trzustki wzrosła o 18%, a umieralność z jego powodu aż o 45%. Zmiany te są związane ze zwiększeniem się oczekiwanej długości życia i ze starzeniem się społeczeństwa [2]. Oprócz starszego wieku czynnikami ryzyka raka trzustki są m.in.: palenie tytoniu, przewlekłe zapalenie trzustki, cukrzyca typu 1 i 2, otyłość, brak aktywności fizycznej, spożywanie alkoholu, nadmierne spożycie czerwonego mięsa oraz tłuszczu (ponad 120 g/dobę), dieta uboga

w warzywa, owoce oraz kwas foliowy [4]. Nie mniej ważną rolę w etiopatogenezie nowotworów trzustki pełnią predyspozycje genetyczne, które mogą wynikać z mutacji w obrębie genów (*BRCA1*, *BRCA2* czy *PALB2*) związanych z rodzinnym występowaniem raka piersi, jajnika oraz trzustki, albo być częścią zespołów genetycznych, jak np. zespół Lyncha (mutacja genów MMR), zespół dziedzicznego przewlekłego zapalenia trzustki, zespół Peutza-Jeghersa (mutacja genu *STK11*) czy rodzinny zespół znamion atypowych i czerniaka (*familial atypical multiple mole melanoma syndrome*, FAMMM) – mutacja genu *CDKN2A* [3, 5, 6].

Ze względu na budowę histologiczną trzustki wyróżnia się nowotwory wywodzące się z komórek nabłonkowych części zewnątrzwydzielniczej, czyli raki trzustki, oraz nowotwory części wewnątrzwydzielniczej, czyli nowotwory neuroendokrynne (NET). Najczęstszym nowotworem złośliwym trzustki jest rak gruczołowy przewodowy (*pancreatic ductal adenocarcinoma*), który stanowi przynajmniej 80% rozpoznań. Z tego względu jest często skrótowo określany w literaturze jako „rak trzustki”. W 70% przypadków jest zlokalizowany w obrębie głowy trzustki, 20% w trzonie oraz 10% w ogonie. Rzadsze typy histologiczne, które można wyróżnić, to rak z komórek pęcherzykowych, *pancreatoblastoma*, rak lity pseudobrodawkowaty czy rak anaplastyczny [3, 7, 8].

Opis przypadku

Pacjentka, wówczas lat 38, obecnie 51, zgłosiła się na badanie ultrasonograficzne (*ultrasonography*, USG) jamy brzusznej z powodu niespecyficznych dolegliwości bólowych w nadbrzuszu o niewielkim nasileniu (II 2011 r.). W badaniu uwidoczniło się powiększenie zarysu trzustki. Wynik porównano z poprzednim, prawidłowym badaniem (IX 2010 r.). W lutym 2011 r. w badaniu tomografii komputerowej (*computed tomography*, TK) jamy brzusznej uwidoczniło się nieprawidłową hypowaskularną masę w górnej części trzonu trzustki oraz w tkance okołotrzustkowej, obejmującą miejsce podziału pnia trzewnego i powodującą zwężenie początkowego odcinka tętnicy żołądkowo-dwunastniczej. Struktura była wyraźnie odgraniczona od sąsiadujących tkanek. Wymiary oceniono na 35 x 34 x 36 mm. W wątrobie uwidoczniło się niejednoznaczne, drobne, hypodensyjne zmiany ogniskowe. Zmianę oceniono na nieoperacyjną, w stadium IV. Wykonano biopsję aspiracyjną cienkoigłową trzustki (BAC) w celu wykluczenia obecności chłoniaka (II 2011 r.). Otrzymany wynik wskazał na obecność komórek rakowych (łac. *cellulae carcinomatosae*).

W momencie rozpoznania pacjentka była w stanie ogólnym dobrym, oceniona w skali sprawności Eastern Cooperative Oncology Group (ECOG) na

stopień 0, bez istotnych obciążeń w historii choroby. Z czynników ryzyka są obecne: wywiad nowotworowy wśród licznych najbliższych członków rodziny (rodzice, rodzeństwo, rodzeństwo matki), narażenie na długotrwały i przewlekły stres. Z relacji pacjentki wynika, że otrzymała prawidłowy wynik badań genetycznych (brak dokumentacji).

Podjęto decyzję o próbie operacji metodą Whipple'a (III 2011 r.). W trakcie laparotomii odstąpiono od procedury ze względu na wysoki stopień zaawansowania choroby, ale wykonano neurektomię splotu trzewnego. Skierowano pacjentkę do ośrodka zajmującego się radioterapią metodą Cyberknife (V 2011 r.). Zastosowano leczenie w 3 dawkach (brak szczegółowych danych ze względu na brak dokumentacji). W kontrolnym badaniu TK wykonanym po zakończeniu leczenia (VI 2011 r.) nie wykazano zmniejszenia rozmiarów guza oraz pojawiły się liczne przerzuty o wymiarach 8–12 mm w obu płatach wątroby.

Zdecydowano o włączeniu pacjentki do programu lekowego GAMMA, polegającego na ocenie zastosowania ganitumabu z gemcytabiną jako pierwszej linii leczenia raka gruczołowego trzustki z przerzutami [9]. Pacjenci byli losowo przydzielani do 3 grup. Zaplanowano, aby każdy pacjent otrzymał gemcytabinę w dawce 1000 mg/m² we wlewie dożylnym. Pacjenci poszczególnych grup dodatkowo otrzymali kolejno: placebo, ganitumab w dawce 12 mg/kg lub ganitumab w dawce 20 mg/kg. Pacjentka otrzymała dawki należne względem parametrów biometrycznych: masa ciała – 52 kg, wzrost – 156 cm, wskaźnik powierzchni ciała (*body surface area*, BSA) – 1,5 m² (wzór Dubois). Dawka gemcytabiny podana pacjentce musiała zostać zredukowana o 25% z powodu toksyczności hematologicznej (ANC 0,7 x 10³/l – stopień III wg skali CTC-N-CI). Warunkiem zakwalifikowania chorej do programu było uzyskanie rozpoznania histopatologicznego gruczolaka z materiału pobranego z guza. Pacjentkę skierowano na laparotomię celem pobrania tkanek (VII 2011 r.). W badaniu histopatologicznym uzyskano wynik: gruczolakorak przewodowy trzustki o stopniu złośliwości histologicznej G2 (łac. *adenocarcinoma ductale pancreatis G2*). Po 4 miesiącach terapii zaobserwowano progresję choroby w badaniach obrazowych (XI 2011 r.). Informacje dotyczące schematu leczenia, któremu poddano pacjentkę, są niemożliwe do uzyskania ze względu na zastosowanie w badaniu metody podwójnego zaślepienia, ale opublikowane wyniki badania nie wskazały statystycznie istotnej różnicy w czasie przeżycia pacjentów w poszczególnych grupach. Pacjentka została wyłączona z programu z powodu progresji choroby.

Ze względu na dobry stan ogólny (ECOG-0) i dalsze rokowanie chora została zakwalifikowana do leczenia II linii (XII 2011 r.). Pacjentka otrzymała dawki należne

względem parametrów biometrycznych: masa ciała – 52 kg, wzrost – 156 cm, BSA – 1,5 m² (wzór Dubois). Zastosowano schemat FOLFOX4 w dawkach należnych: oksaliplatyna (127,5 mg) we wlewie i.v. przez 2 h w dniu 1., leukoworyna/folian wapnia (300 mg) we wlewie i.v. przez 2 h w dniach 1. i 2., 5-fluorouracyl (600 mg) w bolusie i.v. w dniach 1. i 2., 5-fluorouracyl (900 mg) we wlewie i.v. przez 22 h w dniach 1. i 2. Zaplanowane leczenie było zgodne z ówczesnymi rekomendacjami Polskiego Towarzystwa Onkologii Klinicznej, European Society for Medical Oncology i National Comprehensive Cancer Network. Leczenie przebiegało z dobrą tolerancją bezpośrednią, jednak niezbędne było czterokrotne odraczanie kolejnych cykli z powodu powikłań hematologicznych (neutropenia). Po zakończonym leczeniu odnotowano progresję choroby. Ze względu na nietypowy przebieg choroby zlecono ponowne badanie histopatologiczne z użyciem immunohistochemii (IHC) celem wykluczenia obecności guza neuroendokrynnego. Potwierdzono dodatnią reakcję synaptofizyny i chromograniny w części cewkowej (dojrzałej) guza. Wskaźnik Ki-67 wynosił ok. 80% w komórkach niewykazujących różnicowania neuroendokrynnego. Nie stwierdzono obecności antygeny CD56 oraz receptorów somatostatynowych.

Ze względu na dobry stan i młody wiek pacjentki wystąpiono z wnioskiem do Narodowego Funduszu Zdrowia o leczenie niestandardowe III linii z zastosowaniem irynotekanu w schemacie FOLFIRI. Pacjentka wymagała odroczenia rozpoczęcia leczenia systemowego z powodu hospitalizacji na Oddziale Onkologii Klinicznej w trybie pilnym z powodu gorączki o nieustalonej etiologii (IV 2012 r.). Chora oceniona w skali ECOG na stopień 3. W badaniu mikrobiologicznym krwi wykazano obecność bakterii *Klebsiella pneumoniae* – zlecono leczenie. Pacjentkę w stanie ogólnym dobrym wypisano do domu. Otrzymała dawki należne względem parametrów biometrycznych: masa ciała – 52 kg, wzrost – 156 cm, BSA – 1,5 m² (wzór Dubois). Rozpoczęto chemioterapię w dawkach należnych: irynotekan (271,8 mg) we wlewie i.v. w dniu 1., 5-fluorouracyl (1812 mg) we wlewie i.v. przez 22 h w dniach 1. i 2., leukoworyna (302 mg) we wlewie i.v. przez 2 h w dniach 1. i 2., 5-fluorouracyl (604 mg) w bolusie i.v. w dniach 1. i 2. w cyklach dwutygodniowych. Leczenie przebiegało z dobrą tolerancją bezpośrednią, jednak niezbędne było kilkukrotne odraczanie kolejnych cykli z powodu powikłań hematologicznych (neutropenia). Pacjentka zakończyła 14 kurs chemioterapii w schemacie FOLFIRI we wrześniu 2014 r. Od tego czasu nie stosowano leczenia. W okresowych kontrolnych badaniach TK wykazano stabilizację choroby.

Zdecydowano o ponownym wykonaniu diagnostyki genetycznej (III 2023 r.). Uzyskano wynik świadczący o delekcji eksonu 21. genu *BRCA1*. Badanie NGS po-

twierdzono metodą MLPA (*Multiplex Ligation-dependent Probe Amplification*). Z tego względu skierowano pacjentkę na obustronną profilaktyczną mastektomię.

W kontrolnym badaniu TK jamy brzusznej (VII 2023 r.) uwidocznił węzeł chłonny przy krzywiznie mniejszej żołądka powiększony do 11 mm (poprzednio 8 mm w osi krótkiej). Wykonano badanie PET-TK (VIII 2023 r.), w którym zaobserwowano aktywną metabolicznie zmianę w miednicy mniejszej oraz zmianę w części zstępującej dwunastnicy, co może świadczyć o progresji choroby. Ze względu na otrzymany wynik zlecono badanie rezonansu magnetycznego (*magnetic resonance*, MR) jamy brzusznej w celu oceny zmiany w miednicy mniejszej oraz ultrasonografii endoskopowej (*endoscopic ultrasound*, EUS), aby ocenić zmiany w dwunastnicy. We wrześniu 2023 r. wykonano badanie EUS, w którym uzyskano następujący obraz: endoskopowo – opuszka, część zstępująca oraz początkowa dwunastnicy są prawidłowe; endosonograficznie – kilka owalnych węzłów chłonnych o wymiarach 13 x 5 mm wzdłuż krzywizny mniejszej żołądka, pomiędzy ścianą żołądka a wątrobą. Prawdopodobnie odczynowe. Największy węzeł nakłuto trzykrotnie, pobierając materiał na badanie histopatologiczne i cytologiczne. Obecny pojedynczy, owalny węzeł hipoechogenny o wymiarach 10 x 8 mm pomiędzy dolną częścią trzustki a częścią poziomą dwunastnicy. Węzeł nakłuto trzykrotnie, pobierając materiał na badanie histopatologiczne i cytologiczne. Otrzymano następujący wynik z biopsji węzłów chłonnych: strzępki tkanki łącznej, nacieki zapalne z komórek jednojądrowych (CD45 „+”, chromogranina A „-”, synaptofizyna „-”). Pod koniec września 2023 r. wykonano badanie MR jamy brzusznej i miednicy mniejszej, które potwierdziło obecność widocznej w PET-TK zmiany w miednicy mniejszej oraz zasugerowano wykonanie USG transrektalnego wraz z biopsją. Pod koniec października 2023 r. wykonano badanie EUS transrektalne, w którym opisano: endoskopowo – nie są widoczne impresje zewnętrzne na ścianie odbytnicy; endosonograficznie – w okolicy kości guzicznej widoczny położony za ścianą odbytnicy obszar niejednorodnej echogeniczności z pojedynczymi zwłóknieniami/zwapnieniami o wymiarach 23 x 13 mm. Poniżej tego obszaru kilka podłużnych, owalnych, hipoechogenicznych struktur o wymiarze do 8 x 5 mm. W przestrzeni przedkrzyżowej kilka owalnych, hipoechogenicznych węzłów chłonnych do 5 x 2 mm. Obserwację w kierunku wtórnych ognisk nowotworowych okolicy odbytnicy oceniono na negatywną. Zasugerowano wykonanie ponownego badania ze znieczuleniem w celu pobrania biopsji z drobnych owalnych zmian okolicy przedkrzyżowej. Zrezygnowano z ponownego badania EUS ze względu na wykonane w grudniu 2023 r. badanie scyntygraficzne

z zastosowaniem ^{99m}Tc -tektrotydu, w którym wykluczono obecność choroby rozrostowej z nadekspresją receptorów somatostatynowych typu 2.

Aktualnie chora jest w dobrym stanie ogólnym (ECOG-0), aktywna zawodowo, bez dolegliwości. Uzyskano stabilizację choroby w oparciu o skalę RECIST (*stable disease*, SD). Pacjentka jest pod stałą obserwacją gastroenterologa, ponieważ wymaga wymiany protezy dróg żółciowych przy użyciu endoskopowej cholangiopankreatografii wstecznej (ECPW) co 3 miesiące. Te procedury wiążą się z obniżeniem jakości i komfortu życia pacjentki oraz zwiększonym ryzykiem uszkodzenia dróg żółciowych w konsekwencji

częstych i inwazyjnych interwencji. Protezowanie dróg żółciowych było niezbędne niedługo po rozpoznaniu (VI 2011 r.) – brak dokumentacji. Z powodu początkowo niekorzystnego rokowania i krótkiego oczekiwanego czasu przeżycia zdecydowano o implantacji protezy SEMS (*Self-Expanding Metallic Stent*) w drogach żółciowych. W przebiegu odczynu zapalnego doszło do przerośnięcia ściany protezy na prawie całej długości oraz nawrotu niedrożności dróg żółciowych. Zdecydowano o implantacji plastikowej protezy 10 Fr (French) w świetle protezy SEMS. Od tego czasu pacjentka wymaga ponawiania zabiegu i wymiany protezy w trzymiesięcznych odstępach czasowych.

Tabela 1. Przebieg procesu diagnostyczno-terapeutycznego

Data	Procedura	Uwagi
IX 2010 r.	USG jamy brzusznej	obraz prawidłowy
II 2011 r.	USG jamy brzusznej	powiększony zarys trzustki
9.02.2011 r.	TK jamy brzusznej	<ul style="list-style-type: none"> guz trzonu trzustki obejmujący miejsce podziału pnia trzewnego i powodujący zwężenie początkowego odcinka tętnicy żołądkowo-dwunastniczej; niejednoznaczne zmiany ogniskowe w wątrobie; zmianę oceniono na nieoperacyjną, w stadium IV
17.02.2011 r.	BAC guza trzustki	potwierdzono obecność komórek rakowych, wykluczono obecność chłoniaka
7.03.2011 r.	próba operacji Whipple'a	odstąpiono od resekcji, ze względu na wysoki stopień zaawansowania choroby; wykonano neurolizę splotu trzewnego
6–11.05.2011 r.	radioterapia Cyberknife	zastosowano leczenie w 3 dawkach (brak szczegółowych danych ze względu na brak dokumentacji)
29.06.2011 r.	TK jamy brzusznej	<ul style="list-style-type: none"> widoczna proteza w PŻW (przewód żółciowy wspólny), mimo to narosło poszerzenie dróg żółciowych; porównując z badaniem poprzednim masa guza trzustki bez zmian; pojawiły się liczne przerzuty w obu płatach wątroby (8–12 mm); obecne 3 metaliczne struktury w obrębie guza – punktowa i 2 podłużne; progresja choroby
13.07.2011 r.	laparotomia zwiadowcza	<ul style="list-style-type: none"> pobranie wycinków guza do programu lekowego GAMMA; wynik histopatologiczny: gruczolakorak przewodowy trzustki o stopniu złośliwości histologicznej G2 (łac. <i>adenocarcinoma ductale pancreatis G2</i>)
06–09.2011 r.	protokół kliniczny GAMMA	<ul style="list-style-type: none"> redukcja dawki gemcytabiny o 25% z powodu ciężkiej neutropenii (ANC $0,7 \times 10^3/l$ – stopień III wg skali CTC-NCI); po 4 miesiącach terapii zaobserwowano progresję choroby w badaniach obrazowych; pacjentka została wyłączona z programu
17.11.2011 r.	TK jamy brzusznej	progresja choroby
2.12.2011–31.03.2012 r.	chemioterapia FOLFOX4	3 cykle; czterokrotne odracanie kolejnych cykli z powodu powikłań hematologicznych (neutropenia) – pacjentka otrzymywała lenograstym; po zakończonym leczeniu odnotowano progresję choroby
11.04.2012 r.	TK jamy brzusznej	<ul style="list-style-type: none"> w porównaniu do badania z 17.11.2011 r. – częściowa regresja guza (poprzednio 38 x 19 mm) do 34 x 18 mm, ale pojawiła się nowa zmiana ogniskowa w wątrobie o wymiarach 15 x 11 mm; progresja choroby
	badanie histopatologiczne z użyciem IHC	synaptofizyna (+) i chromogranina (+) w części cewkowej (dojrzałej) guza; wskaźnik Ki-67 wynosił ok. 80% w komórkach niewykazujących różnicowania neuroendokrynnego; nie stwierdzono obecności antygenu CD56 oraz receptorów somatostatynowych
27.04.2012 r.	hospitalizacja na Oddziale Onkologii Klinicznej	hospitalizacja w trybie pilnym z powodu gorączki – zakażenie <i>Klebsiella pneumoniae</i> ; chora oceniona w skali ECOG na stopień 3.; pacjentkę w stanie ogólnym dobrym wypisano do domu

Data	Procedura	Uwagi
27.05.2012–18.09.2014 r.	chemioterapia FOLFIRI	14 cykli; kilkukrotne odroczenie kolejnych cykli z powodu powikłań hematologicznych (neutropenia)
29.06.2012 r.	TK jamy brzusznej	stabilizacja choroby
22.11.2013 r.	TK jamy brzusznej	stabilizacja choroby
9.04.2014 r.	TK jamy brzusznej	stabilizacja choroby
10.2014 r.	PET-TK	gromadzenie znacznika w okolicy protez w drogach żółciowych; miernie powiększone węzły chłonne zaotrzewnowe
4.10.2015 r.	MR jamy brzusznej	regresja ognisk w wątrobie
28.07.2018 r.	MR jamy brzusznej	stabilizacja choroby
16.04.2019 r.	markery	<ul style="list-style-type: none"> CEA: 0,43 ng/ml (norma u niepalących <3,8 ng/ml) Ca 19-9: 4,66 U/ml (norma <39 U/ml)
20.04.2020 r.	TK jamy brzusznej	stabilizacja choroby
12.05.2021 r.	TK jamy brzusznej	stabilizacja choroby
28.07.2022 r.	TK klatki piersiowej i jamy brzusznej	stabilizacja choroby
24.03.2023 r.	NGS	wykryto delecję eksonu 21. genu <i>BRCA1</i> ; potwierdzono metodą MLPA; skierowano pacjentkę na obustronną profilaktyczną mastektomię
18.07.2023 r.	TK jamy brzusznej	węzeł chłonny przy krzywiznie mniejszej żołądka powiększony do 11 mm (poprzednio 8 mm w osi krótkiej)
4.08.2023 r.	PET-TK	<ul style="list-style-type: none"> aktywna metabolicznie zmiana w miednicy mniejszej (do przodu od kości guzicznej, 19 mm, SUVmax 5,0 do oceny w MR); aktywna metabolicznie zmiana w części zstępującej dwunastnicy (22 mm, SUVmax 4,1 do oceny endoskopowej/EUS)
13.09.2023 r.	EUS	<p>ENDOSKOPOWO opuszka, część zstępująca oraz początkowa dwunastnicy są prawidłowe ENDOSONOGRFICZNIE</p> <ul style="list-style-type: none"> kilka owalnych węzłów chłonnych o wymiarach 13 x 5 mm wzdłuż krzywizny mniejszej żołądka, pomiędzy ścianą żołądka a wątrobą; prawdopodobnie odczynowe; największy węzeł nakłuto trzykrotnie, pobierając materiał na badanie histopatologiczne i cytologiczne; pojedynczy, owalny węzeł hipoechogenny o wymiarach 10 x 8 mm pomiędzy dolną częścią trzustki a częścią poziomą dwunastnicy; węzeł nakłuto trzykrotnie, pobierając materiał na badanie histopatologiczne i cytologiczne
13.09.2023 r.	badanie histopatologiczne węzłów + BAC	strzępki tkanki łącznej, nacieki zapalne z komórek jednojądrowych (CD45 „+”, chromogranina A „-”, synaptofizyna „-“)
27.09.2023 r.	MR jamy brzusznej	<ul style="list-style-type: none"> ognisko wzmocnienia kontrastowego wielkości ok. 18,5 x 13 mm w projekcji poprzecznej, położone przed kością guziczną na wysokości jej podgięcia ku przodowi, w linii środkowej i nieco na prawo od niej; w wymiarze górnym-dolnym osiąga ok. 25 mm; do rozważenia USG transrektalne wraz z biopsją
29.09.2023 r.	markery	<ul style="list-style-type: none"> CEA: 0,65 ng/ml (norma u niepalących <3,8 ng/ml) Ca 19-9: 14,70 U/ml (norma <39 U/ml) chromogranina A: 27,89 µg/l (norma <100 µg/l)
25.10.2023 r.	EUS transrektalny	<p>ENDOSKOPOWO nie są widoczne impresje zewnętrzne na ścianie odbytnicy ENDOSONOGRFICZNIE</p> <ul style="list-style-type: none"> w okolicy kości guzicznej widoczny położony za ścianą odbytnicy obszar niejednorodnej echogeniczności z pojedynczymi zwłóknieniami/zwapnieniami o wymiarach 23 x 13 mm; poniżej tego obszaru kilka podłużnych, owalnych, hipoechogenicznych struktur o wymiarze do 8 x 5 mm; w przestrzeni przedkrzyżowej kilka owalnych, hipoechogenicznych węzłów chłonnych do 5 x 2 mm; obserwacja w kierunku wtórnych ognisk nowotworowych okolicy odbytnicy negatywna; drobne owalne zmiany okolicy przedkrzyżowej do ponownej oceny w badaniu ze znieczuleniem
13.12.2023 r.	scyntygrafia	<ul style="list-style-type: none"> radiofarmaceutyk: ^{99m}Tc-tektrotyd; wynik badania bez cech obecności choroby rozrostowej z nadekspresją receptorów somatostatynowych typu 2

Omówienie

Wczesny rak trzustki zwykle jest wykrywany przypadkowo ze względu na bezobjawowy przebieg choroby albo obecność jedynie objawów niespecyficzných, jak np. bóle brzucha, które często są bagatelizowane przez pacjentów. Z tego względu większość nowotworów jest diagnozowana za późno, kiedy guz osiągnie już zaawansowane stadium, a szanse na powodzenie leczenia są niskie. Guzy nieme klinicznie są najczęściej zlokalizowane w trzonie i ogonie trzustki. Dodatkowy wpływ na opóźnienie diagnozy ma również brak specyficznych badań przesiewowych. Markerem, którego stężenie jest podwyższone u 75–85% chorych na raka trzustki, jest Ca 19-9 (miano przekraczające 100 j./ml ze znacznym prawdopodobieństwem wskazuje na obecność nowotworu). Jednakże może przekraczać stężenie normy również w nienowotworowych chorobach wątroby, trzustki i dróg żółciowych. Z tego względu nie jest stosowany w celach diagnostycznych raka trzustki, ale stosuje się go do oceny rokowania i monitorowania przebiegu choroby [6].

Podstawowym badaniem diagnostycznym raka trzustki jest TK jamy brzusznej w protokole trzustkowym z kontrastem, która pozwala określić stopień zaawansowania nowotworu oraz kryteria resekcyjności (zwłaszcza naciekanie naczyń krwionośnych). Jeśli u pacjenta z różnych względów nie można wykonać badania TK, wykonuje się MR jamy brzusznej. W przypadkach wątpliwych należy rozważyć wykonanie EUS, która pozwala na wykrycie i diagnostykę różnicową zmian w obrębie brodawki Vater'a i w jej otoczeniu oraz małych zmian w trzustce, a także umożliwia wykonanie biopsji trzustki, węzłów chłonnych i podejrzanych zmian lewej części wątroby [6, 10].

Do oceny zaawansowania raka trzustki stosuje się klasyfikację TNM wg UICC [11]. Jednak w praktyce najważniejsze okazuje się określenie operacyjności guza, od czego zależy dalsze postępowanie terapeutyczne. W tym celu wyodrębniono 3 grupy raka trzustki: resekcyjny, granicznie resekcyjny oraz zaawansowany/nieresekcyjny [10].

Leczeniem z wyboru w przypadku raka trzustki jest radykalna chirurgiczna resekcja guza. W zależności od umiejscowienia guza można wybrać różne metody operacji. W przypadku zmiany zlokalizowanej w obrębie głowy trzustki najczęściej wykonywaną operacją jest pankreatoduodenektomia metodą Whipple'a lub Traverso wraz z regionalną limfadenektomią. Guzy umiejscowione w trzonie lub ogonie trzustki najczęściej poddawane są totalnej lub subtotalnej lewej resekcji trzustki (obwodowa/dystalna pankreatektomia) [8]. Aby zminimalizować odsetek nawrotów po resekcji, stosuje się leczenie uzupełniające – chemioterapię (CTH) albo chemioradioterapię (CRTH). W przypadku

uzyskania marginesów resekcyjnych R0 lub R1 stosuje się CTH adjuwantową z zastosowaniem najczęściej gemcytabiny (GCB) lub 5-fluorouracylu (5-FU), natomiast zastosowanie CRTH rozważa się w przypadku marginesu R1, dużych guzów (>3 cm) oraz guzów w obrębie głowy trzustki [6].

Przy rozpoznaniu guza nieresekcyjnego postępowanie ma charakter leczenia paliatywnego, na które składa się leczenie chirurgiczne, CTH oraz CRTH. Operacje paliatywne mają za zadanie polepszyć życie chorego – w opisanym przypadku głównie w celu przeciwbólowym (neuroлиза zakończeń splotu trzewnego) oraz w celu udrożnienia dróg żółciowych (implantacja protezy SEMs) [8]. W chemioterapii wykorzystywane są schematy jednolekowe lub wielolekowe. Do niedawna za standard uznawano monoterapię GCB, która nadal może znaleźć zastosowanie u pacjentów w średnim lub ciężkim stanie ogólnym oraz u osób starszych, gdyż ten lek jest najlepiej tolerowany przez chorych. Jedną z nowszych metod leczenia jest połączenie GCB z nab-paklitaksemem [12]. Ze względu na skumulowanie możliwych efektów ubocznych schematy wielolekowe preferowane są u chorych w dobrym stanie ogólnym. Najpopularniejszymi z nich jest FOLFOX (kwas folinowy, 5-fluorouracyl, oksaliplatyna), FOLFIRI (kwas folinowy, 5-fluorouracyl, irynotekan) oraz FOLFIRINOX (kwas folinowy, 5-fluorouracyl, irynotekan oraz oksaliplatyna) [3, 6, 12].

Diagnostyka genetyczna pełni coraz ważniejszą rolę w leczeniu raka trzustki. Wykazano, że poszczególne mutacje posłużyć mogą jako markery predykcyjne, a co więcej, warunkują zastosowanie terapii ukierunkowanych molekularnie. Panel badań zawiera najczęściej następujący zestaw genów: *BRCA1*, *BRCA2*, *PALB2*, *ATM*, *MLH1*, *MSH2*, *MSH6*, *PMS2*, *CDKN2A (p16)*, *P53*, *STK11* [13, 14]. Analiza próbek z obwodowej krwi żyłnej, śliny lub wymazu z policzka możliwa jest dzięki zastosowaniu technologii łańcuchowej reakcji polimerazy oraz sekwencjonowania nowej generacji. W raku trzustki z przerzutami, z wykazaną mutacją germinálną w obrębie genów *BRCA*, jako leczenie podtrzymujące pierwszej linii można rozważyć zastosowanie olaparibu (inhibitor PARP), który w badaniu POLO wykazał zwiększenie mediany czasu przeżycia wolnego od progresji (*median progression-free survival*, mPFS) w porównaniu z placebo (7,4 miesiąca versus 3,8 miesiąca) [15]. U pacjentów z wykrytą niestabilnością mikrosatelitarną jako leczenie drugiej lub kolejnej linii opcją terapeutyczną jest zastosowanie pembrolizumabu [10, 13]. Ponad 80% gruczolakoraków przewodowych trzustki wykazuje aktywację onkogenu *KRAS*, którą najczęściej wykrywa się w biopsji pobranej z guza. Zmiany niewykazujące tej cechy określane są jako *KRAS wilde-type* – tzw. „typ dziki”. W tym przypadku

miejszem działania terapii może być m.in. fuzja NTRK z zastosowaniem inhibitorów kinazy tyrozynowej, tj. entrektynib czy larotrektynib [10, 16]. Prowadzonych jest wiele badań klinicznych w poszukiwaniu nowych leków celowanych na raka trzustki, uwzględniających m.in. terapię z zastosowaniem metody CAR-T oraz szczepionek przeciwnowotworowych.

Wnioski

Średni czas przeżycia u chorych na zaawansowanego raka trzustki wynosi ok. 6 miesięcy [6]. Opis przypadku przedstawia pacjentkę w dobrym stanie, aktywną zawodowo przez 13 lat od rozpoznania nieoperacyjnego gruczolaka przewodowego trzonu trzustki. Do tej pory w literaturze nie były opisywane podobne przypadki. Czas przeżycia od momentu rozpoznania zdecydowanie odbiega od średniej w tej grupie chorych. W takich sytuacjach warto powtórzyć badania histopatologiczne, szczególnie z zastosowaniem IHC, w celu walidacji diagnozy. Postępowanie terapeutyczne, uwzględniające trudne prognozy i krótki oczekiwany czas przeżycia, miało pewien wpływ na wyzwania związane z komfortem życia pacjentki. Mając na uwadze możliwość nietypowego przebiegu choroby, warto pamiętać o holistycznej ocenie stanu klinicznego pacjenta oraz indywidualizacji terapii włączając metody poprawiania jakości i komfortu życia chorych. Opisana sytuacja wskazuje również na wartość zastosowania terapii niestandardowych w uzasadnionych przypadkach, pod warunkiem, że stan kliniczny pacjenta na to pozwala. U pacjentki w chwili rozpoznania nie występowały żadne znane czynniki ryzyka zachorowania na raka trzustki w tak młodym wieku (38 lat), oprócz przewlekłego stresu i obciążonego nowotworowo wywiadu rodzinnego. Z tego względu niezmiernie ważne jest poszukiwanie przyczyn genetycznych u takich chorych. W sytuacji otrzymania wyniku ujemnego w kierunku podejrzanych mutacji warto wykonać testy genetyczne ponownie albo przy użyciu innej metody, aby wykluczyć możliwość otrzymania wyniku fałszywie ujemnego – tak jak zostało to wykonane w tym przypadku. Dzięki temu pacjentka może podjąć działania profilaktyczne w kierunku innych nowotworów związanych z mutacją, którą u niej wykryto (delecja eksonu 21. genu *BRCA1*). Opisana sytuacja wskazuje również na konieczność zachowania kontroli i czujności diagnostycznej nawet po wielu latach od osiągnięcia stabilizacji choroby.

Piśmiennictwo

1. Wojciechowska U., Barańska K., Michałek I. i in.: Nowotwory złośliwe w Polsce w 2020 roku. Warszawa: Krajowy Rejestr Nowotworów; 2022.
2. Orlewska K., Kozieł D.: Pancreatic cancer in Poland: an analysis of incidence, mortality and years of life lost over a period of 22 years. *Medical Studies* 2021; 37(4): 300–305.
3. Kwaśniewska D.: Nowotwory trzustki. W: Stec R., Smoter M., Deptała A. red. *Onkologia*. Gdańsk: AsteriaMed; 2021. 195–199.
4. Hawksworth G., Hales J., Martinez F. i in.: Pancreatic cancer trends in Europe: epidemiology and risk factors. *Medical Studies* 2019; 35(2): 164–171.
5. Capasso M., Franceschi M., Rodriguez-Castro Kryssia I. i in.: Epidemiology and risk factors of pancreatic cancer. *Acta Biomed* 2018; 89(9-S): 141–146.
6. Łacko A., Polkowski W., Reguła J. i in.: Rak trzustki i brodawki Vater. (aktualizacja z 2015 r.). W: Krzakowski M., Warzocha K. red. *Zalecenia postępowania diagnostyczno-terapeutycznego w nowotworach złośliwych*. Gdańsk: Via Medica; 2013. 140–151.
7. Gonzalez R.S.: WHO classification of pancreatic tumors 2019; <https://www.pathologyoutlines.com/topic/pancreaswho.html> (accessed 25.11.2023).
8. Popiela T., Kędra B.: Nowotwory trzustki. W: Noszczyk W. red. *Chirurgia*. Warszawa: Wydawnictwo Lekarskie PZWL; 2020. 854–863.
9. Fuchs C.S., Azevedo S., Okusaka T. i in.: A phase 3 randomized, double-blind, placebo-controlled trial of ganitumab or placebo in combination with gemcitabine as first-line therapy for metastatic adenocarcinoma of the pancreas: the GAMMA trial. *Ann Oncol* 2015; 26(5): 921–927.
10. Conroy T., Pfeiffer P., Vilgrain V. i in.: Pancreatic cancer: ESMO Clinical Practice Guideline for diagnosis, treatment and follow-up. *Ann Oncol* 2023; 34(11): 987–1002.
11. Adsay V., Bagci P., Tajiri T. i in.: Pathologic staging of pancreatic, ampullary, biliary, and gallbladder cancers: pitfalls and practical limitations of the current AJCC/UICC TNM staging system and opportunities for improvement. *Semin Diagn Pathol* 2012; 29(3): 127–141.
12. Okusaka T., Nakamura M., Yoshida M. i in.: Clinical Practice Guidelines for Pancreatic Cancer 2022 from the Japan Pancreas Society: A synopsis. *Int J Clin Oncol* 2023; 28(4): 493–511.
13. Tempero M.A., Malafa M.P., Al-Hawary M. i in.: Pancreatic Adenocarcinoma, Version 2.2021, NCCN Clinical Practice Guidelines in Oncology. *J Natl Compr Canc Netw* 2021; 19(4): 439–457.
14. Liu J., Mroczek M., Mach A. i in.: Genetics, Genomics and Emerging Molecular Therapies of Pancreatic Cancer. *Cancers* 2023; 15(3): 779.
15. Golan T., Hammel P., Reni M. i in.: Maintenance Olaparib for Germline *BRCA*-Mutated Metastatic Pancreatic Cancer. *N Engl J Med* 2019; 25(4): 317–327.
16. Cowzer D., Zameer M., Conroy M. i in.: Targeting KRAS in Pancreatic Cancer. *J Pers Med* 2022; 12(11): 1870.

Autorzy nie deklarują konfliktu interesów.

Adres do korespondencji:

dr n. med. Tomasz Sarosiek
Oddział Onkologii Klinicznej i Chemioterapii, Szpital
LUX MED Onkologia, Warszawa
01-748 Warszawa
ul. Szamocka 6
e-mail: tomasz.sarosiek@tomaszsarosiek.pl

Coexistence of Segmental Multiple Keratoacanthoma, Hidradenitis Suppurativa and Multiple Sclerosis

Paulina Petrosyan^{1,A,B,C,D,E,F}

ORCID: 0009-0009-1944-1790

Bartłomiej Kwiek^{2,A,E,F}

ORCID: 0000-0002-9480-5090

¹ Faculty of Medicine, Lazarski University, Warsaw, Poland;

² Klinika Ambroziak, Warsaw, Poland

A – research concept and design, B – collection and assembly of data, C – data analysis and interpretation, D – writing the article, E – critical revision of the article, F – final approval of article

DOI: 10.26399/rmp.v30.1.2024.02/p.petrosyan/b.kwiek



ABSTRACT

Coexistence of Segmental Multiple Keratoacanthoma, Hidradenitis Suppurativa and Multiple Sclerosis

Petrosyan P.¹, Kwiek B.²

¹ Faculty of Medicine, Lazarski University, Warsaw, Poland; ² Klinika Ambroziak, Warsaw, Poland

The purpose of this study is to present a consistent treatment of a patient who developed recurrent multiple keratoacanthomas within a linear epidermal nevus. The unusual nature of keratoacanthoma lies in its tendency for spontaneous regression [1]. Additionally, our patient was diagnosed with multiple sclerosis and treated with dimethyl fumarate. He also developed hidradenitis suppurativa during dimethyl fumarate therapy. The paper presents the patient's therapy with a focus on the use of systemic retinoids.

Keywords: keratoacanthoma, hidradenitis suppurativa, fumarates, systemic retinoid, multiple sclerosis

STRESZCZENIE

Współwystępowanie segmentalnych mnogich rogowiaków kolczystokomórkowych, trądziku odwróconego oraz stwardnienia rozlanego

Petrosyan P.¹, Kwiek B.²

¹ Wydział Medyczny, Uczelnia Łazarskiego, Warszawa, Polska; ² Klinika Ambroziak, Warszawa, Polska

Celem pracy jest przedstawienie spójnego leczenia pacjenta, u którego w obrębie liniowego znamienia naskórkowego wykształciły się, nawracające, mnogie, rogowiaki kolczystokomórkowe. Jest to szczególna postać nowotworu, a nietypowość zawdzięcza tendencji do samoistnej regresji [1]. U naszego pacjenta dodatkowo zdiagnozowano stwardnienie rozlane, leczone fumaranem dimetylu. Pacjent podczas terapii fumaranem dimetylu rozwinął trądzik odwrócony. W pracy przedstawione jest leczenie pacjenta, ze zwróceniem uwagi, na wykorzystanie ogólnie podawanych retinoidów.

Słowa kluczowe: rogowiak kolczystokomórkowy, trądzik odwrócony, fumarany, systemowe retinoidy, stwardnienie rozlane

Case report

A 35-year-old Caucasian male was referred to our clinic with a linear epidermal nevus on the upper left extremity. It stretched from the sternal region, over the shoulder, down the elbow and forearm on the other side, to the patient's palm (Fig. 1). The epidermal nevus appeared two weeks after his birth and reports no redness or itching of the nevus. At that time, the patient was otherwise healthy, with a moderate overweight status of 75 kg, BMI 27.55. He had

been a smoker since adulthood (25.5 pack-years). Multiple crateriform lesions of 3-24 mm in diameter started to appear at the age of 22 within the epidermal nevus. Diagnosis of keratoacanthoma (KA) was confirmed after deep curettage of the lesion and histopathological examination. Various treatment modalities were used for multiple and newly appearing KAs, including surgical excision, intralesional methotrexate at a dose of 2 ml for each lesion larger than 10 mm, and curettage or CO2 laser for smaller ones. KAs appeared especially in sun-exposed ar-

eas of the body. Minor injuries also accelerated the growth of KA lesions.

At the age of 36, he was diagnosed with early demyelinating, active, mild multiple sclerosis. Laboratory tests showed leukocytosis and hematuria with no apparent cause. Magnetic resonance imaging (MRI) revealed several active lesions in the brain and spinal cord. Treatment with dimethyl fumarate was implemented at a dosage of 240 mg twice daily. No changes in the dynamic of new KA appearances were noted during the treatment. At the age of 38, the patient developed mild hidradenitis suppurativa (HS) in the axilla and groins. This was treated topically with 3% benzoyl peroxide/1% clindamycin gel and three-month courses of oral lymecycline, 300 mg per day, followed by oral isotretinoin, 20 mg per day. This treatment provided good control of the disease. At the same time, HS involving the groin area was diagnosed in the patient's son.



Figure 1. Epidermal nevus following Blaschko's lines – sternal, subclavicular, and along the anterior arm, cubital fossa, flexor surface of the forearm, and palm



Figure 2. KA developing with the epidermal nevus. The clinical picture of KA usually takes the form of nodules with a crater-like depression filled with keratin masses in the center of the lesion



Figure 3. Some KAs raised within traumatized, previously treated, or more verrucous parts of nevi had a less regular verrucous or cauliflower appearance

Discussion

The epidermal nevus follows the Blaschko lines, which represent the embryological development of mosaic skin [2]. In keratinocytic epidermal nevi, mutations in the fibroblast growth factor receptor 3 (FGFR3) gene have been detected in about 30% of patients [2]. Epidermal nevi can be divided into non-organoid keratinocytic nevi and organoid nevi, which include the syndrome of sebaceous linear nevi (NS) and nevus comedonicus [3]. The etiology of NS is not fully understood, but recent research suggests a connection with postzygotic somatic mutations associated with the HRAS, NRAS, and KRAS genes [4]. Malignancies may develop within NS and one of the most common

is KA [4]. Keratoacanthoma can manifest in various forms depending on its location, appearance, and clinical behavior. Examples include KA centrifugum, Giant KA, Subungual KA, Intraoral and other mucous membrane KA, Generalized eruptive KAs of Grzybowski, and Multiple KAs of Ferguson-Smith type [1]. The exact origin of KA is uncertain, but several factors are believed to contribute to its development. These include sun exposure, as evidenced by the presence of keratoacanthomas in patients with xeroderma pigmentosum [1]. Other contributing factors include chemical tumorigenesis, viral infections, and trauma, which may increase the incidence of KA due to their more frequent occurrence at scars and near skin graft sites [1].

Multiple KAs are sporadic or familial in an inherited autosomal dominant variant of Ferguson-Smith type [1]. A mutation in transforming growth factor beta receptor 1 is specific to the Ferguson-Smith KA type [1]. We did not perform genetic studies for mutations in either the epidermal nevus or the keratoacanthoma in our patient.

A solitary KA should be excised surgically whenever possible or feasible. Other treatment options include curettage, laser therapy, electrodesiccation, cryosurgery, radiation therapy, photodynamic therapy, topical treatment with 5-fluorouracil, imiquimod, podophyllin, and intralesional administration of methotrexate [1].

Many cell cycle regulatory pathways are involved in the pathogenesis of KA, including the Wnt pathway. Wnt is activated during growth and deactivated in the regression phase [1]. Retinoids reverse Wnt-related KA proliferation, leading to tumor regression [1]. Therefore, retinoid treatment may be valid, especially for multiple KAs [1]. The dose of acitretin ranges from 0.5 to 1.0 mg/kg/day at the beginning of treatment and may be reduced if necessary [1]. Our patient started taking isotretinoin, beginning with a dose of 20 mg, only after HS had been diagnosed. Isotretinoin has been used to treat KA with satisfying results since 1984 with a dosage of 1-2 mg/kg/day [5,6].

Genetic factors play a role in the etiopathogenesis of HS, involving various heterozygous mutations in subunits of gamma-secretase [7]. HS deviates from the typical infectious disease profile by lacking a singular bacterial agent and instead displaying a diverse bacterial flora. This chronic condition may exhibit periodic acute flares or persist without them [7]. Other factors influencing HS include obesity, smoking, mechanical stress, and rheumatologic diseases [7].

Systemic retinoids can be used in HS both as anti-inflammatory drugs and as a means to normalize keratinization of affected glands. The retinoids reduce inflammation of the dermis and epidermis by inhibiting cell chemotaxis and the release of pro-inflammatory

mediators through neutrophils, for example, inhibiting IL-6 synthesis [7]. Acitretin can influence the growth cycle of skin cells, helping regulate cell differentiation and thinning the cornified layer by reducing the proliferation rate of keratinocytes [7]. In the study referenced, patients treated with acitretin received doses ranging from 0.25 to 0.88 mg/kg, while doses of etretinate ranged from 0.35 to 1.1 mg/kg [7]. In our patient, after using isotretinoin, we noticed a marked improvement in the HS lesions under the armpits. However, we are now considering increasing the dose to gain a better effect on KA or switching to acitretin. According to the literature, acitretin seems to potentially have favorable efficacy for both multiple KA and HS.

The coexistence of multiple sclerosis (MS) and KA appears to be coincidental. The pathological mechanism of MS has not been fully understood yet. The etiopathogenesis describes complex relationships between genetic predispositions, environmental factors such as viral infections and vitamin D deficiency, and autoimmune mechanisms targeting the central nervous system. Immunomodulatory drugs are one of the options to treat MS. Our patient was taking dimethyl fumarate (DMF), an anti-inflammatory and immunomodulatory drug registered for MS and psoriasis. There have been reports of its usage in other inflammatory diseases, including HS [8,9,10]. The HS started when our patient had already been treated with DMF, but the course of the disease was mild. DMF is an immunosuppressive drug and could potentially increase the appearance of KA [1,11]. However, we did not notice an increase in the number of new KAs in our patient after initiating treatment with DMF.

Treating a patient with several comorbidities is challenging, and careful selection of the drugs used is necessary. The goal is to find drugs that could potentially improve more than one disease while avoiding or carefully monitoring treatments that could worsen another condition, as was the case with our patient, where immunosuppression could facilitate tumor progression.

References

1. Kwiek B., Schwartz R.A.: Keratoacanthoma (KA): An update and review. *J Am Acad Dermatol* 2016 Jun; 74(6): 1220-1233.
2. Arora B., Singh Khinda V.I., Bajaj N. et al.: Congenital epidermal nevus. *Int J Clin Pediatr Dent* 2014 Jan; 7(1): 43-46.
3. Beyens A., Dequeker L., Brems H. et al.: Identification of Codon 146 KRAS Variants in Isolated Epidermal Nevus and Multiple Lesions in Oculoectodermal Syndrome: Confirmation of the Phenotypic Continuum of Mosaic RASopathies. *Int J Mol Sci* 2022; 23(7): 4036.
4. Neto M.P.D.S., Assis B.R., Andrade G.R.: Sebaceous nevus of Jadassohn: review and clinical-surgical approach. *An Bras Dermatol* 2022 Sep-Oct; 97(5): 628-636.
5. Levine N., Miller R.C., Meyskens F.L. Jr.: Oral isotretinoin therapy. Use in a patient with multiple cutaneous squamous cell carcinomas and keratoacanthomas. *Arch Dermatol* 1984 Sep; 120(9): 1215-1217.

6. Wong W.Y., Kolbusz R.V., Goldberg L. et al.: Treatment of a recurrent keratoacanthoma with oral isotretinoin. *Int J Dermatol* 1994 Aug; 33(8): 579-583.
7. Zouboulis C.C., Desai N., Emtestam L. et al.: European S1 guideline for the treatment of hidradenitis suppurativa/acne inversa. *J Eur Acad Dermatol Venereol* 2015 Apr; 29(4): 619-644.
8. Deckers I.E., van der Zee H.H., Balak D.M. et al.: Fumarates, a new treatment option for therapy-resistant hidradenitis suppurativa: a prospective open-label pilot study. *Br J Dermatol* 2015 Mar; 172(3): 828-829.
9. Kwiek B., Lagner A., Ambroziak M. et al.: Pityriasis rubra pilaris – wyniki leczenia estrami kwasu fumarowego. *Przegl dermatol* 2004; 91(2): 115-124.
10. Eberlein-König B., Mempel M., Stahlecker J. et al.: Disseminated granuloma annulare--treatment with fumaric acid esters. *Dermatology* 2005; 210(3): 223-226.
11. Jordan A.L., Yang J., Fisher C.J. et al.: Progressive multifocal leukoencephalopathy in dimethyl fumarate-treated multiple sclerosis patients. *Mult Scler* 2022; 28(1): 7-15.

All authors declare no conflict of interest.

Correspondence address:

Paulina Petrosyan
paulina.petrosyan@gmail.com, tel. +48798869896

Bartłomiej Kwiek
bartlomiej@kwiek-dermatolog.pl, tel. +48608307575

Small Cell Lung Cancer (SCLC) and Squamous Cell Carcinoma (SCC) of the External Auditory Canal as an Example of Synchronous Cancers – Case Report

Monika Żeleźnicka^{1,A,B,C,D,E}

ORCID: 0009-0001-4476-8201

Joanna Filipow^{1,A,B,C,D,E}

ORCID: 0009-0002-3491-9667

Filip Grydź^{1,A,B,C,D,E}

ORCID: 0009-0001-6341-7810

Tomasz Sarosiek^{2,A,B,C,D,F}

ORCID: 0000-0002-1741-1733

Arkadiusz Sprawka^{3,A,B,C,D}

ORCID: 0009-0007-6755-4664

¹ Department of Faculty of Medicine, Lazarski University, Warsaw, Poland;

² Department of Clinical Oncology and Chemotherapy LUXMED Hospital of Oncology, Warsaw, Poland;

³ Specialist Oncological Hospital NU-MED Sp. z o. o., Tomaszów Mazowiecki, Poland

A – research concept and design, B – collection and assembly of data, C – data analysis and interpretation, D – writing the article, E – critical revision of the article, F – final approval of article

DOI: 10.26399/rmp.v30.1.2024.04/m.zeleznicka/j.filipow/f.grydz/t.sarosiek/a.sprawka



ABSTRACT

Small Cell Lung Cancer (SCLC) and Squamous Cell Carcinoma (SCC) of the External Auditory Canal as an Example of Synchronous Cancers – Case Report

Żeleźnicka M.¹, Filipow J.¹, Grydź F.¹, Sarosiek T.², Sprawka A.³

¹ Department of Faculty of Medicine, Lazarski University, Warsaw, Poland; ² Department of Clinical Oncology and Chemotherapy LUXMED Hospital of Oncology, Warsaw, Poland; ³ Specialist Oncological Hospital NU-MED Sp. z o. o., Tomaszów Mazowiecki, Poland

In recent years, the incidence of malignant tumors, including multiple tumors, has increased. The diagnosis of primary multiple tumors affects between 0.73% and 11.7% of oncology patients. Some patients are diagnosed with synchronous tumors, meaning independent tumor foci are identified within an interval of less than six months. The diagnosis requires histopathological confirmation of the different tumor morphologies and the exclusion of the lesions as metastatic foci. The most frequently diagnosed multiple cancers originate in the head and neck. The diagnosis of a second independent tumor in a patient significantly shortens the five-year survival rate and increases the risk of disease recurrence or the detection of additional primary tumors.

A 66-year-old (now 74-year-old) patient with hearing loss was diagnosed with cancer of the external auditory canal. In oncological diagnostics, it was decided to perform, among other tests, a PET-CT examination to exclude metastatic foci. A metabolically active lesion was visible in the hilum of the left lung and the right adrenal gland. Further diagnostics identified the lesion as an independent tumor in the lung, with the morphology of small cell carcinoma in stage IV, with metastases to the right adrenal gland. In the patient interview, nicotine addiction and chronic obstructive pulmonary disease requiring home oxygen therapy were noted. The patient was treated in accordance with the then NCCN, ESMO, and PTOK guidelines. The lesion in the external auditory canal was resected with an R1 margin.

STRESZCZENIE

Rak drobnokomórkowy płuca (SCLC) i rak kolczystokomórkowy (SCC) przewodu słuchowego zewnętrznego jako przykład nowotworów synchronicznych – opis przypadku

Żeleźnicka M.¹, Filipow J.¹, Grydź F.¹, Sarosiek T.², Sprawka A.³

¹ Wydział Medyczny Uczelni Łazarskiego w Warszawie; ² Oddział Onkologii Klinicznej i Chemioterapii, Szpital LUX MED Onkologia, Warszawa; ³ Specjalistyczny Szpital Onkologiczny NU-MED Sp. z o. o., Tomaszów Mazowiecki

W ostatnich latach odnotowano wzrost zachorowalności na nowotwory złośliwe, w tym nowotwory mnogie. Rozpoznanie pierwotnych nowotworów mnogich dotyczy od 0.73% aż do 11.7% pacjentów onkologicznych. U części chorych zostały zdiagnozowane jako nowotwory synchroniczne, co oznacza rozpoznanie niezależnych ognisk nowotworowych w odstępie mniejszym niż 6 miesięcy. Do rozpoznania jest wymagane potwierdzenie histopatologiczne odmiennej morfologii nowotworu oraz wykluczenie powiązania zmian jako ognisk przerzutowych. Najczęściej rozpoznawane nowotwory mnogie mają jedno źródło w obrębie głowy i szyi. Rozpoznanie drugiego niezależnego ogniska nowotworu u pacjenta znacznie skraca pięcioletnie przeżycie i powoduje wzrost ryzyka nawrotu choroby lub wykrycia kolejnych ognisk pierwotnych.

U 66-letniej (obecnie 74-letniej) pacjentki diagnozowanej z powodu pogorszenia słuchu rozpoznano nowotwór przewodu słuchowego zewnętrznego. W trakcie diagnostyki onkologicznej zdecydowano o wykonaniu m.in. badania PET-CT celem wykluczenia ognisk przerzutowych. Uwidoczniono aktywną metabolicznie zmianę we wnęce płuca lewego oraz nadnerczu prawym. W trakcie dalszej diagnostyki rozpoznano zmianę jako niezależne ognisko nowotworowe pierwotnie zlokalizowane w płucu o morfologii raka drobnokomórkowego w stadium IV z przerzutem do nadnercza prawego. W wywiadzie pacjentki warto zwrócić uwagę na nikotynizm oraz przewlekłą obturacyjną chorobę płuc wymagającą leczenia tlenoterapią w warunkach

Due to the diagnosis of small cell carcinoma, the patient underwent six cycles of EP chemotherapy (etoposide, cisplatin). The treatment was supplemented with radiotherapy of the lesion in the left lung and planned radiotherapy of the central nervous system (PCI – prophylactic cranial irradiation).

The aim of this study is to emphasize the importance of accurate diagnostics at the initial diagnosis of cancer and to consider the possibility of diagnosing metastatic lesions as second (and subsequent) primary lesions. This is crucial when assessing overall survival (OS) and relapse-free survival (RFS). It is also important to note the difficulties in planning the treatment of two independent cancer sites, which most often requires different therapeutic approaches. A complete response to treatment was achieved on the RECIST scale.

Keywords: *small cell lung cancer, synchronous cancers, multiple primary cancers, squamous cell carcinoma*

Introduction

In recent years, the incidence of cancer, including primary multiple tumors, has increased. An epidemiological analysis was carried out in 2010. Between 0.73% and 11.7% of oncology patients were diagnosed with secondary neoplasms [1]. Multiple cancers can be diagnosed synchronously or metachronously, depending on the time between the diagnosis of both lesions. The original definition allows for a change detected over a period longer than six months to be considered synchronous. This definition has been clarified—the Surveillance, Epidemiology, and End Results (SEER) program limited this period to two months [2]. In contrast, the International Association of Cancer Registries and the International Agency for Research on Cancer (IACR/IARC) allow for the diagnosis of synchronous disease without time limits [3]. In the 2021 analysis, this definition was averaged to a four-month period [4]. Nevertheless, the primary definition that takes into account an interval of six months is most often used in the literature. A time exceeding this period indicates the diagnosis of metachronous cancer.

An increased tendency for the occurrence of multiple cancer foci has been observed when one of the foci is located in the head and neck. The first primary lesion recognized in such situations is referred to as the index lesion [5]. The main risk factors are mainly exposure to carcinogens, especially tobacco, betel nut, alcohol, and previous cancer treatment [6,7].

However, according to a retrospective study conducted in 2015, 68.0% of patients with multiple primary malignant tumors, where one of the lesions was located in the lungs, had no history of nicotine addiction [8].

domowych. Pacjentka była leczona zgodnie z ówczesnymi wytycznymi NCCN, ESMO, PTOK. Zmianę w przewodzie słuchowym zewnętrznych poddano resekcji z marginesem R1. Ze względu na rozpoznanie nowotworu drobnokomórkowego płuca lewego, pacjentka została poddana chemioterapii w schemacie EP (etopozyd, cisplatyne) w sześciu cyklach. Leczenie uzupełniono radioterapią zmiany w płucu lewym oraz elektywną radioterapią ośrodkowego układu nerwowego (PCI – ang. prophylactic cranial irradiation). Uzyskano całkowitą odpowiedź na leczenie w skali RECIST.

Praca ma na celu podkreślenie istotności dokładnej diagnostyki pacjentów przy rozpoznaniu pierwszorazowym nowotworu oraz uwzględnieniu możliwości rozpoznania ognisk przerzutowych jako drugiego (i kolejnego) ogniska pierwotnego. Jest to bardzo ważne przy ocenie przeżycia całkowitego (OS – ang. overall survival) oraz przeżycia bez nawrotu nowotworu (RFS – ang. relapse-free survival). Warto zwrócić uwagę na trudności w planowaniu leczenia dwóch niezależnych ognisk nowotworowych, co najczęściej wymaga planowania odmiennych procesów terapeutycznych.

Słowa kluczowe: *rak drobnokomórkowy, rak kolczystokomórkowy, nowotwory synchroniczne, nowotwory mnogie*

This phenomenon raises questions about the influence of other carcinogenic factors. Recently, genetic diagnostics has played an important role in oncological diagnostics. Numerous mutations have been reported to increase the risk of various cancers. In this context, the literature points to the importance of genes such as MLH1, MSH2, MSH6, PMS2, EPCAM, BRCA1, BRCA2, PTEN, TP53, CDH1, and others. It is important to recognize genetic syndromes that increase the risk of cancer, such as Lynch syndrome, MEN1 (multiple endocrine neoplasia type 1), MEN2, Peutz-Jeghers, Li-Fraumeni, and others [9].

To diagnose a synchronous tumor, it is necessary to confirm a different histopathological structure of the subsequent lesion and, if possible, to exclude a link with the primary lesion as a metastatic lesion [3].

Case report

A 66-year-old (currently 74-year-old) female patient with diagnosed hearing loss was referred to the Oncology Department with a diagnosis of squamous cell carcinoma of the external auditory canal on October 14, 2016. The patient is under long-term treatment for chronic obstructive pulmonary disease and requires oxygen therapy at home. During the interview, the patient confirmed her nicotine addiction. She was assessed as ECOG stage 2.

A computed tomography (CT) scan of the head revealed obstruction of the left external auditory canal in the bony section due to pathological thickening of soft tissues on October 19, 2016. Magnetic resonance imaging (MRI) showed contrast enhancement in the walls of the left external auditory canal. There were no signs of infiltration through the temporal bone or penetration of the skull cavities on December 15, 2016.

A biopsy of the lesion was performed on November 10, 2016. Histopathological examination revealed moderately differentiated squamous cell carcinoma (stage G2). The change covered the entire cross-section of the reported, fully examined section. The patient was referred to a specialized center for resection of the lesion. The treatment applied was in line with the then recommendations of NCCN (National Comprehensive Cancer Network), ESMO (European Society of Medical Oncology), and PTOK (Polish Society of Clinical Oncology).

A decision was made to perform a positron emission tomography (PET-CT) examination to exclude metastatic foci on December 17, 2016. The image showed a nodular lesion in the hilum of the left lung (dimensions 16x13 mm; SUV_{max} 6.3), a tumor in the right adrenal gland (dimensions 11x8 mm, SUV_{max} 6.4), and a metabolically inactive nodule in the right lobe of the thyroid gland (12 mm). The presence of a primary lesion located in the lung with metastases to the right adrenal gland was suspected. The patient was referred for further diagnostics.

Diagnostic bronchofiberoscopy with conventional transbronchial aspiration (TBNA) was performed, with a negative biopsy result on December 29, 2016. The examination using endobronchial transbronchial aspiration under ultrasound guidance (EBUS-TBNA) was repeated due to the high risk of obtaining a false negative result in the previous examination on January 23, 2017. As a result of histopathological analysis of the material collected from the station 11L lymph nodes (left interlobar nodes), the presence of metastatic cancer cells resembling small cell carcinoma (Latin: carcinoma microcellulare) was detected. The diagnosis was confirmed by immunohistochemical methods. The preparations were stained positively for the CD 56 antigen and cytokeratin (CK) on the cell surface, partially positively for synaptophysin, and negatively for the CD 45 antigen (LCA – leukocyte common antigen). The diagnosis was made: small cell carcinoma of the left lung, stage IV, due to metastases to the right adrenal gland.

During the diagnostics of the lesion located in the lung, a sleeve resection (with an R1 margin) of the lesion located in the external auditory canal was performed on January 10, 2017. The stage of progression was pT1N0M0 with a grade of G2. Treatment of the lesion in the external auditory canal was completed. It was decided to subject the patient to close observation and start treatment for small cell carcinoma.

Due to the diagnosis of small cell carcinoma, systemic treatment was administered. The patient, in average health condition (assessed on the ECOG scale as grade 2), with a body weight of 51 kg, height of 158 cm, and body surface area (BSA) of 1.5 m², was qualified for six cycles of chemotherapy in the EP

regimen (etoposide, cisplatin) at the following doses: cisplatin – 25 mg/m² i.v. on days 1–3 of the cycle and etoposide – 100 mg/m² on days 1–3. The cycle was administered from January 25–27, 2017. Due to the presence of a metastatic lesion, a right adrenalectomy was proposed, but the patient was disqualified from the procedure due to systemic diseases. After the second treatment cycle (February 15–17, 2017), the patient was referred for radiotherapy of the lung tumor area, the affected lymph nodes of the pulmonary hilum of group 11L, and elective areas in the mediastinum. Treatment according to the Turissi regimen was carried out at a dose of 45 Gy in 30 fractions, administered twice a day from February 27 to March 17, 2017. Good, immediate tolerance was achieved. The treatment was complicated by hospitalization due to unspecified pneumonia and concomitant anemia and thrombocytopenia from March 28–31, 2017.

After the third cycle of chemotherapy, elective CNS radiotherapy (PCI) was planned. Treatment was administered with a fractional dose of 2.5 Gy to a total dose of 25 Gy in 10 fractions using X 6 MV photons in 3D from April 3–14, 2017. The patient received treatment in planned doses without interruptions or complications, with good immediate tolerance. The treatment applied was in accordance with the then NCCN, ESMO, and PTOK recommendations.

After the start of the fourth cycle of chemotherapy (April 18–20, 2017), the patient developed symptoms of deep vein thrombosis in the left lower limb. Doppler ultrasound examination of the lower limbs revealed occluded, clot-filled posterior tibial veins in the middle and lower part of the lower leg, with preserved patency in the upper third of the left lower limb on May 4, 2017. Treatment with enoxaparin at a dose of 80 mg subcutaneously was recommended once a day. A follow-up ultrasound examination on May 8, 2017, revealed central recanalization of the posterior tibial veins and an obstruction of one of the lateral veins branching from the posterior tibial vein in the lower third of the lower leg, approximately 20 mm in length. A follow-up ultrasound examination on June 12, 2017, showed patent venous vessels in the lower limbs, without the presence of thrombi.

Chemotherapy ended on June 1, 2017, after the sixth treatment cycle. The patient did not require postponement of subsequent courses; however, after each cycle, complications occurred in the form of drug-induced neutropenia. Filgrastim was prescribed as treatment at a dose of 48 million units once daily by subcutaneous injection for ten consecutive days.

A follow-up PET-CT examination revealed complete regression of the disease on July 17, 2017. This result was confirmed by a computed tomography scan performed six months later on February 14, 2018.

An additional examination of circulating tumor cells was performed on September 25, 2017. Automated microfluorometric imaging analysis of EpCAM (epithelial cell adhesion antigen) showed a slightly increased number of viable, potentially malignant cancer cells circulating in the blood (350 potential cancer cells in 1 ml of EDTA blood).

A year later, a follow-up PET-CT scan was performed using the 18-F-FDG (18F-Fluorodeoxyglucose) tracer on June 8, 2018. A focus of trace activity ($SUV_{max} = 1.9$; previously 3.1) with a diameter of approximately 10 mm was visible at the border of the bony and cartilaginous parts of the left external auditory canal. A metabolically inactive lesion with a diameter of 9 mm was detected in the right lobe of the thyroid gland. No areas of pathological tracer activity were found in the chest and abdominal cavity, indicating regression of the disease. A complete response to treatment was achieved on the RECIST scale.

The patient was closely monitored, with a recommendation to perform computed tomography of the chest and abdominal cavity every four months and regular ENT examinations every six months.

Three years after achieving disease remission, the patient reported fatigue and significant weight loss lasting for several weeks on March 21, 2020. The pa-

tient was referred for echocardiography, which did not reveal any abnormalities on June 8, 2020. Laboratory test results showed anemia and thrombocytopenia, leading to suspicion of bone marrow metastases. However, subsequent, regularly performed laboratory tests did not reveal any abnormalities in blood count.

Since the end of treatment, the patient has undergone additional biochemical and hematological tests, demonstrating a predisposition to episodes of hyponatremia and hypochloremia. It was decided to regularly assess the concentration of adrenocorticotropic hormone, which remained within laboratory limits. Periodically, increased concentrations of NT-proBNP (N-terminal prohormone of brain natriuretic peptide) to values not exceeding 350 pg/ml (normal <250 pg/ml) and D-dimer to 1300 ng/ml were observed. Additionally, decreased concentrations of albumins, including IgG gamma-globulins, were observed several times, with plasma values within the range of 550–650 mg/dl (normal 700–1600 mg/dl), while other classes of antibodies remained normal.

As of the date of publication of this study, no disease recurrence or metastases have been observed. The patient remains under the care of the center in her place of residence. She feels well and functions independently in her daily life.

Table 1. The course of the diagnostic and therapeutic process

Date	Procedure	Annotations
14.10.2016	Consultation at the Oncology Clinic	
19.10.2016	CT of the head	Obstruction of the external auditory canal in the bony section was revealed due to the pathological thickening of soft tissues.
10.11.2016	Histopathological examination of the lesion in the external auditory canal	An image of moderately differentiated squamous cell carcinoma (stage G2) was obtained. The change covered the entire cross-section of the reported, fully examined section.
15.12.2016	Head MRI	An image with increased contrast of the walls of the external auditory canal was obtained. There were no signs of infiltration through the temporal bone or penetration of the skull cavities.
17.12.2016	PET-CT	A nodular lesion was detected in the hilum of the left lung (dimensions 16x13 mm; SUV_{max} 6.3), a tumor in the right adrenal gland (dimensions 11x8 mm, SUV_{max} 6.4) and a nodule in the right lobe of the thyroid gland (12 mm).
29.12.2016	TBNA	The biopsy result was negative – no cancer cells were found.
10.01.2017	Resection of a lesion in the external auditory canal	The procedure was performed with an R1 margin.
23.01.017	EBUS-TBNA	The presence of cancer cells with the morphology of small cell carcinoma (metastases) was demonstrated.
25.01–27.01.2017	I cycle of EP chemotherapy	Good immediate tolerance was achieved, without the need to delay the dose. The cycle was complicated by neutropenia, so filgrastim was prescribed with positive results.
15.–17.02.2017	II cycle of EP chemotherapy	Good immediate tolerance was achieved, without the need to delay the dose. The cycle was complicated by neutropenia, so filgrastim was prescribed with positive results.

Date	Procedure	Annotations
27.02–17.03.2017	Radiotherapy for a left lung tumor	Treatment according to the Turissi regimen was administered at a dose of 45 Gy in 30 fractions twice a day. Good immediate tolerance was achieved.
21.–23.03.2017	III cycle of EP chemotherapy	Good immediate tolerance was achieved, without the need to delay the dose. The cycle was complicated by neutropenia, so filgrastim was prescribed with positive results.
28.03–31.03.2017	Hospitalization at the Department of Lung Diseases	Unspecified pneumonia with concomitant anemia and thrombocytopenia.
3.04–14.04.2017	PCI	Treatment with a fractional dose ranging from 2.5 Gy to a total dose of 25 Gy in 10 fractions using X 6 MV photons in the 3D technique was used. Treatment with the assumed doses was carried out without interruptions and complications, with good immediate tolerance.
18.–20.04.2017	IV cycle of EP chemotherapy	Good immediate tolerance was achieved, without the need to delay the dose. The cycle was complicated by neutropenia, so filgrastim was prescribed with positive results.
4.05.2017	Doppler ultrasound of the lower limbs	Obstruction, clot-filled posterior tibial veins were found in the middle and lower parts of the shin, with preserved patency in the upper third of the shin of the left lower limb.
8.05.2017	Doppler ultrasound of the lower limbs	An image of the central recanalization of the posterior tibial veins and an obstruction of one of the laterals branching from the posterior tibial vein in the lower third of the shin was obtained for a length of approximately 20 mm.
9.–11.05.2017	V cycle of EP chemotherapy	Good immediate tolerance was achieved, without the need to delay the dose. The cycle was complicated by neutropenia, so filgrastim was prescribed with positive results.
30.05–1.06.2017	VI cycle of EP chemotherapy	Good immediate tolerance was achieved, without delays, with a dose reduction of 25% due to concomitant thrombosis of the veins of the left lower leg. The cycle was complicated by neutropenia, and the use of filgrastim was prescribed with positive results.
12.06.2017	Doppler ultrasound of the lower limbs	Patent veins of the lower limbs are visible, without the presence of thrombi.
17.07.2017	PET-CT	A focus of trace metabolic activity was visualized on the border of the cartilaginous and bony parts of the left external auditory canal, with no pathological activity of the tracer in the chest and abdominal cavity.
25.09.2017	Examination of circulating tumor cells	Automated microfluorometric imaging analysis of EpCAM (epithelial cell adhesion antigen) showed a slightly increased number of viable, potentially malignant tumor cells circulating in the blood. The presence of 350 potential cancer cells in 1 ml of EDTA blood was demonstrated.
21.11.2017	Chest CT	There were no signs of disease recurrence.
14.02.2018	Chest CT	There were no signs of disease recurrence.
8.06.2018	PET-CT	No pathological metabolic activity in the area of the left external auditory canal. No metabolic trace of recurrence or metastases.
18.06.2019	Chest CT	No signs of disease recurrence.
21.03.2020	Consultation at the Oncology Clinic	Weight loss and weakness for several weeks. Laboratory tests revealed anemia and thrombocytopenia.
8.06.2020	Echocardiographic examination	No significant deviations were detected.
29.09.2021	Laboratory tests	No significant abnormalities. No bone marrow metastases were detected.
05.05.2022	Laboratory tests	No significant abnormalities. No bone marrow metastases were detected.
20.04.2023	Chest, Abdominal and Pelvic CT	No signs of disease recurrence.
21.02.2024	Chest, Abdominal and Pelvic CT	No signs of disease recurrence.
17.02.2024	Head MRI	No signs of disease recurrence.

Discussion

Malignant tumors of the external auditory canal are rare, with an incidence of approximately 1–6 persons per 1,000,000 people. Middle ear lesions are mainly squamous cell carcinomas [10].

Treatment of the limited form (stage T1) includes sleeve resection of the lesion and close monitoring. Lesions infiltrating adjacent structures (in stages T2–T4) and those with R1 or R2 resection margins require postoperative radiotherapy (RTH). Chemoradiotherapy is the recommended treatment method for patients with unresectable lesions (stage III and IV) [11,12]. It is routinely recommended to use cisplatin at a dose of 100 mg/m² on the 1st, 22nd, and 43rd day of irradiation or at a dose of 35–40 mg/m² administered once a week [13,14].

This type of cancer has a relatively good prognosis and a high five-year survival rate. In patients with stage I or II, this percentage ranges from 85% to 100%. Stage III tumors have a lower survival rate – 50% to 68.8%, and stage IV tumors – only 19.6% to 30%. The best treatment results are achieved in patients after radical surgical resection with adjuvant postoperative radiotherapy [10].

In this case, one of the two primary lesions was cancer of the external auditory canal. Finally, the second lesion was diagnosed, located in the hilum of the left lung. According to the report of the National Cancer Registry for 2020, in Poland, 31 men and 10 women were diagnosed with D02 (middle ear cancer in situ and respiratory system). At the same time, no deaths were recorded in this group [15].

It is worth noting that among many cancer diagnoses, one of the foci is most often located in the head and neck area [14]. In the case described above, the patient was also diagnosed with small cell lung cancer, which accounts for approximately 15% of lung cancer cases. It is characterized by rapid growth and unfavorable prognosis. Median survival in this group of patients is 7 to 11 months. This shows how unprecedented it is to achieve complete remission in a patient with stage IV disease. However, the patient is in good condition eight years after diagnosis. It is estimated that only 1% of patients survive five years after diagnosis [16,17].

Treatment for small cell carcinoma mainly involves chemotherapy (CTH) combined with radiotherapy. The regimen of choice is the combination of cisplatin with etoposide in the EP regimen in various modifications (e.g., cisplatin at a dose of 80 mg/m² on day 1 or 30 mg/m² on days 1, 2, and 3 and etoposide at a dose of 100 mg/m² on days 1, 2, and 3) in cycles every 21 days. Additionally, in stage IV disease, immunotherapy with atezolizumab is recommended. In patients with limited

disease progression (stages I–III in the TNM classification), the treatment that offers the greatest chance of cure or long-term remission is chemoradiotherapy (CRTH). It is recommended to start radiotherapy together with the initiation of systemic treatment or, if this is not possible, by the second chemotherapy cycle. Treatment with conventional fractionated RTH (60–66 Gy in 30–33 fractions) or hyperfractionated RTH (45 Gy in 2 fractions of 1.5 Gy daily for 3 weeks with a minimum interval between fractions of 6 hours) is recommended. Additionally, all patients are recommended scheduled prophylactic cranial irradiation to minimize the risk of brain metastases. Surgical treatment is used in <5% of cases [17,18,19]. Additionally, the NCCN recommendations recommend the use of durvalumab in combination with etoposide and carboplatin or cisplatin as the preferred first-line systemic treatment option, followed by maintenance treatment with durvalumab in patients with advanced disease [20]. The preferred regimens for extensive-stage SCLC may also include atezolizumab, which may improve overall survival and progression-free survival compared to chemotherapy alone [20,21,22]. Currently, numerous clinical trials are being conducted using monoclonal antibodies and new molecules in the treatment of small cell lung cancer. Research is underway to assess the effectiveness of, among others, trilaciclib, cosibelimab, taladegib, pembrolizumab, as well as TAK-243 molecules or BMS 986012 immunoglobulin in combination with nivolumab [22,23,24,25,26,27,28,29,30]. Talazoparib and temozolomide in combination with olaparib have shown promising efficacy in early phase studies [21,29]. Some of the studies were successful. The CASPIAN study demonstrated the effectiveness of durvalumab in the treatment of small cell lung cancer, showing, among other things, a three-fold increase in overall survival (OS) [31]. Based on these conclusions, durvalumab was included in the primary treatment of extensive-stage SCLC [20].

Cases of synchronous and metachronous cancers have been described in the literature. The authors of these texts draw attention to the need for thorough clinical assessment and extensive diagnostics using modern technologies. They emphasize the importance of follow-up examinations and close observation after radical treatment of patients [14,32]. It is also important to remember genetic diagnosis because some synchronous cancers have their origins in syndromes predisposing to cancer [9].

The diagnosis of a second independent tumor in a patient significantly shortens five-year survival and increases the risk of disease recurrence or detection of additional primary tumors. The median survival of patients with synchronous cancer (diagnosis of another neoplasm within 60 days) is 13.5 months (95% CI 7.1–

19.9 months). The median survival of patients with metachronous cancer (time from diagnosis of the second neoplasm exceeds 60 days) is 3.2 months (95% CI 0.0–9.8 months) [33]. Survival time from diagnosis also depends on the type of cancer diagnosed [34].

The above case report describes a patient who has been in remission for eight years after being diagnosed with multiple primary cancers. The survival time from diagnosis differs significantly from the average in this group of patients.

In the described situation, the challenge is to plan simultaneous treatment for a patient diagnosed with two cancers requiring completely different therapeutic procedures. Patients in remission and those undergoing treatment also require further close monitoring, including regular imaging tests, because in this group of patients the risk of developing cancer again increases significantly. It is estimated that approximately 16% of patients who have completed oncological treatment will develop a second, independent, primary cancer. However, the diagnosis of the third and subsequent primary tumor site is much less common in clinical practice [35,36].

Conclusions

despite the increase in incidence in recent years, synchronous and metachronous cancers are still rare in clinical practice. The aim of the study is to emphasize the importance of precise, thorough diagnostics of patients at the first diagnosis of cancer and to consider the possibility of diagnosing metastatic foci as a second (and subsequent) primary lesion. This is crucial when assessing overall survival (OS) and recurrence-free survival (RFS). It is important to pay attention to the difficulties in planning the treatment of two independent cancer sites, which most often requires different therapeutic approaches. Regardless of the diagnosis, an individual approach to the patient should be maintained, considering the possibility of an atypical course of the disease. The work also highlights the importance of using personalized medicine and a holistic approach to the patient.

References

- Irimie A., Achimas-Cadariu P., Burz C. et al.: Multiple Primary Malignancies-Epidemiological Analysis at a Single Tertiary Institution. *J Gastrointest Liver Dis* 2010; 19(1): 69-73.
- Adamo M.B., Johnson C.H., Ruhl J.L. et al.: SEER Program Coding and Staging Manual. Bethesda: National Cancer Institute, National Institute of Health; 2012.
- Working Group Report: International rules for multiple primary cancers (ICD-0 third edition). *Eur J Cancer Prev* 2005; 14(4): 307-308.
- Baicry F., Molinié F., Plouvier S. et al.: What is the most appropriate period to define synchronous cancers? *Cancer Epidemiol* 2021; 71(Pt A): 101900.
- Mehdi I., Shah A.H., Moona M.S. et al.: Synchronous and Metachronous Malignant Tumours – expect the un-expected. *J Pak Med Assoc* 2010; 60(11): 905-909.
- Dalsgaard S.B., Würtz E.T., Hansen J. et al.: Cancer Incidence and Risk of Multiple Cancers after Environmental Asbestos Exposure in Childhood-A Long-Term Register-Based Cohort Study. *Int J Environ Res Public Health* 2021; 19(1): 268.
- Hosokawa S., Takahashi G., Okamura J. et al.: Risk and prognostic factors for multiple primary carcinomas in patients with head and neck cancer. *Jpn J Clin Oncol* 2018; 48(2): 124-129. doi:10.1093/jjco/hyx178.
- Li F., Zhong W.Z., Niu F.Y. et al.: Multiple primary malignancies involving lung cancer. *BMC Cancer* 2015; 15: 696.
- Pan S.Y., Huang C.P., Chen W.C.: Synchronous/Metachronous Multiple Primary Malignancies: Review of Associated Risk Factors. *Diagnostics (Basel)* 2022; 12(8): 1940.
- Żurek M., Rzepakowska A., Niemczyk K.: Trudności w ocenie zaawansowania raka przewodów słuchowego zewnętrznego – opis przypadku. *Pol Otorhino Rev* 2018; 7(1): 45-50.
- Machiels J.P., Leemans C.R., Golusiński W. et al.: Squamous cell carcinoma of the oral cavity, larynx, oropharynx and hypopharynx: EHSN-ESMO-ESTRO Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up. *Ann Oncol* 2020; 31(11): 1462-1475.
- National Comprehensive Cancer Network: Head and Neck Cancer (Version 2.2024); https://www.nccn.org/professionals/physician_gls/pdf/head-and-neck.pdf (accessed 08.12.2023).
- Kawecki A., Nawrocki S., Golusiński W. et al.: Nowotwory nabłonkowe głowy i szyi. In: Kawecki A., Nawrocki S., ed.: Zalecenia postępowania diagnostyczno-terapeutycznego w nowotworach złośliwych. 2021; 1: 1-32.
- Korc A., Braun M., Kubiak M. et al.: Synchroniczny nowotwór złośliwy jamy ustnej – opis przypadku. *Pol Przegl Otorinolaryngol* 2017; 6(4): 55-60.
- Wojciechowska U., Barańska K., Michałek I. et al.: Nowotwory złośliwe w Polsce w 2020 roku. Warszawa: Ministerstwo Zdrowia; 2022.
- Moser S.S., Bar J., Kan I. et al.: Real World Analysis of Small Cell Lung Cancer Patients: Prognostic Factors and Treatment Outcomes. *Curr Oncol* 2021; 28: 317-331.
- American Cancer Society: Cancer Facts & Figures 2019. Atlanta, American Cancer Society; 2019; <https://www.cancer.org/content/dam/cancer-org/research/cancer-facts-and-statistics/annual-cancer-facts-and-figures/2019/cancer-facts-and-figures-2019.pdf>. (accessed 04.03.2019).
- Dingemans A.-M.C., Früh M., Ardizzone A. et al.: Small-cell lung cancer: ESMO Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up. *Ann Oncol* 2021; 32(7): 839-853.
- Krzakowski M., Jassem J., Antczak A. et al.: Thoracic neoplasms. *Oncol Clin Pract* 2022; 18: 26-27.
- Ganti A.K.P., Loo B.W.J., Bassetti M. et al.: Small Cell Lung Cancer, Version 2.2022, NCCN Clinical Practice Guidelines in Oncology. *J Natl Compr Canc Netw* 2021; 19(12): 1441-1464.
- de Toro M., Pangua C., Serrano-Montero G. et al.: New potential targeted strategies in small cell lung cancer. *Transl Lung Cancer Res* 2023; 12(4): 661-664. doi:10.21037/tlcr-23-64.
- Horn L., Mansfield A.S., Szczęsna A. et al.: First-Line Atezolizumab plus Chemotherapy in Extensive-Stage Small-Cell Lung Cancer. *N Engl J Med* 2018; 379(23): 2220-2229.
- Arakawa Y., Jo U., Kumar S. et al.: Activity of the Ubiquitin-activating Enzyme Inhibitor TAK-243 in Adrenocortical Carcinoma Cell Lines, Patient-derived Organoids, and Murine Xenografts. *Cancer Res Commun* 2024; 4(3): 834-848.
- Thazhachavayal Baby B., Kulkarni A.M., Gayam P.K.R. et al.: Beyond cyclopamine: Targeting Hedgehog signaling for cancer intervention. *Arch Biochem Biophys* 2024; 754(23): 109952. doi:10.1016/j.abb.2024.109952.
- Chu Q., Leigh N.B., Surmont V. et al.: BMS-986012, an Anti-Fucosyl-GM1 Monoclonal Antibody as Monotherapy or in Combination With Nivolumab in Relapsed/Refractory SCLC: Results From a First-in-Human Phase 1/2 Study. *JTO Clin Res Rep* 2022; 3(11): 100400. doi:10.1016/j.jto-2022.100400.
- Clingan P., Ladwa R., Brungs D. et al.: Efficacy and safety of cosibelimab, an anti-PD-L1 antibody, in metastatic cutaneous squamous cell carcinoma. *J Immunother Cancer* 2023; 11(10): e007637. doi:10.1136/jitc-2023-007637.

27. Ferrarotto R., Anderson I., Medgyasszay B. et al.: Trilaciclib prior to chemotherapy reduces the usage of supportive care interventions for chemotherapy-induced myelosuppression in patients with small cell lung cancer: Pooled analysis of three randomized phase 2 trials. *Cancer Med* 2021; 10(17): 5748-5756. doi:10.1002/cam4.4089.
28. Official website clinicaltrials.gov: Phase 1 Study of CK-301 (Cosibelimab) as a Single Agent in Subjects With Advanced Cancers with last update 29/08/2023. Information provided by Checkpoint Therapeutics, Inc. (Responsible Party); <https://clinicaltrials.gov/study/NCT03212404> (accessed 28.05.2024).
29. Pangua C., Rogado J., Serrano-Montero G. et al.: New perspectives in the management of small cell lung cancer. *World J Clin Oncol* 2022; 13(6): 429-447. doi:10.5306/wjco.v13.i6.429.
30. Rudin C.M., Awad M.M., Navarro A. et al.: Pembrolizumab or Placebo Plus Etoposide and Platinum as First-Line Therapy for Extensive-Stage Small-Cell Lung Cancer: Randomized, Double-Blind, Phase III KEYNOTE-604 Study. *J Clin Oncol* 2020; 38(21): 2369-2379. doi:10.1200/JCO.20.00793.
31. Goldman J.W., Dvorkin M., Chen Y. et al.: Durvalumab, with or without tremelimumab, plus platinum–etoposide versus platinum–etoposide alone in first-line treatment of extensive-stage small-cell lung cancer (CASPIAN): updated results from a randomised, controlled, open-label, phase 3 trial. *Lancet Oncol* 2021; 22(1): 51-65.
32. Świątoniowski G., Brużewicz S., Kłaniewski T.: Radykalne leczenie chorej z trzema niezależnymi nowotworami złośliwymi. *Onkol Prak Klin* 2008; 4: 107-109.
33. Skelton W.P., Ali A., Skelton M.N. et al.: Analysis of Overall Survival in Patients With Multiple Primary Malignancies: A Single-center Experience. *Cureus* 2019; 11(4): e4552. doi:10.7759/cureus.4552.
34. Travis L.B.: The Epidemiology of Second Primary Cancers. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev* 2006; 15(11): 2020-2026. doi:10.1158/1055-9965.EPI-06-0414.
35. Demirci U., Coşkun U., Göçün P.U. et al.: Four different malignancies in one patient: a case report. *Cases J* 2010; 3: 53. doi:10.1186/1757-1626-3-53.
36. Gloeckler Ries L.A., Reichman M.E., Lewis D.R. et al.: Cancer Survival and Incidence from the Surveillance, Epidemiology, and End Results (SEER) Program 541-. *Oncologist* 2003; 8(6): 541-552. doi:10.1634/theoncologist.8-6-541.

The authors report no conflict of interest.

Correspondence address:

Tomasz Sarosiek, MD, PhD
Department of Clinical Oncology and Chemotherapy,
LUX MED Oncology Hospital, Warsaw
01-748 Warsaw
Szamocka 6
e-mail: tomasz.sarosiek@tomaszsarosiek.pl

