

Biuletyn Polskiego Towarzystwa Onkologicznego

Nowotwory



Expression of matrix metalloproteinases (MMPs) and their inhibitor (TIMP) genes on mRNA and protein levels in oral squamous cell carcinoma

*A. Wróbel-Roztropiński, B. Zielińska-Kaźmierska, H. Roztropiński,
W. Lucas-Grzelczyk, J. Szemraj, M. Józefowicz-Korczyńska*

Local excision vs. radical surgery in treating rectal nets considering the biology of neuroendocrine tumors (NETs)

M. Zubaryev, K. Ho Seung, M. Byung Soh

Podstawy medycyny personalizowanej raka jelita grubego

G. Janus-Szymańska, A. Doraczyńska-Kowalik, M. Bębenek, E. Cisarz, J. Gil

SARS-CoV-2 as a new possible long-lasting determining factor impacting cancer death numbers. Based on the example of breast, colorectal and cervical cancer in Poland

P. Koczkodaj, U. Sulkowska, M. F. Kamiński, J. Didkowska



V KONGRES

ONKOLOGII POLSKIEJ

WROCŁAW, 20–23 PAŹDZIERNIKA 2021 ROKU

Uwaga! Nowy termin Kongresu!



www.kongres.pto.med.pl

ORGANIZATOR



PATRON GŁÓWNY



Kongres jest skierowany do wszystkich osób zainteresowanych tematyką. Sesje satelitarne firm farmaceutycznych, sesje firm farmaceutycznych oraz wystawy firm farmaceutycznych są skierowane tylko do osób uprawnionych do wystawiania recept lub osób prowadzących obrót produktami leczniczymi — podstawa prawna: Ustawa z dnia 6 września 2001 r. Prawo farmaceutyczne (Dz. U. z 2017 r. poz. 2211, z późn. zm.).



16-0500.001.011

Biuletyn Polskiego Towarzystwa Onkologicznego

Nowotwory

Redaktorzy Działów

B. Bobek-Billewicz	– diagnostyka obrazowa
J. Didkowska	– epidemiologia
J. Fijuth	– radioterapia
R. Kordek	– biologia nowotworów
P. Rutkowski	– chirurgia
M. Welnicka-Jaśkiewicz	– onkologia kliniczna

Rada Redakcyjna

M. Baum (Wielka Brytania)	L.J. Peters (Australia)
M. Baumann (Niemcy)	J. Piekarski
L. Cataliotti (Włochy)	W. Polkowski
M. Dębiec-Rychter (Belgia)	J. Reguła
R. Duchnowska	R. Rosell (Hiszpania)
R. Dziadziuszko	B. Sas-Korczyńska
A. Eggermont (Francja)	M.I. Saunders (Wielka Brytania)
K. Herman	J.A. Siedlecki
S. Grodecka-Gazdecka	E. Sierko
H. zur Hausen (Niemcy)	K. Składowski
J. Jassem	I.E. Smith (Wielka Brytania)
A. Jeziorski	H.D. Suit (Kanada)
A. Kawecki	R. Suwiński
M. Krawczyk	I. Tannock (Kanada)
M. Krzakowski	A. Turrisi (USA)
J. Kuźdżał	C.J.H. van de Velde (Holandia)
M. Litwiniuk	J.B. Vermorken (Belgia)
A. Maciejczyk	J. Walewski
B. Maciejewski	P.H. Wiernik (USA)
S. Mrowiec	M. Wojtukiewicz
A. Nasierowska-Guttmejer	P. Wysocki
Z.I. Nowecki	
J. Overgaard (Dania)	

Redaktor Naczelny:

Redaktor Honorowy:

Redaktor:

Wojciech M. WYSOCKI

Edward TOWPIK

Richard F. MOULD (Wielka Brytania)

Biuletyn Polskiego Towarzystwa Onkologicznego

Nowotwory

dwumiesięcznik

oficjalny organ



POLSKIEGO TOWARZYSTWA
ONKOLOGICZNEGO



im. Marii Skłodowskiej-Curie
Państwowy Instytut Badawczy

czasopismo



POLSKIEGO TOWARZYSTWA
CHIRURGII ONKOLOGICZNEJ

Redaktorzy prowadzący: Agnieszka Wrzesień, Aleksandra Cielecka

Journal Club: Anna Kowalczyk, Ewa Szutowicz-Zielińska, Krzysztof Konopa

Adres Redakcji:

Narodowy Instytut Onkologii im. M. Skłodowskiej-Curie – Państwowy Instytut Badawczy
ul. Roentgena 5
02-781 Warszawa

Adres korespondencyjny:

Krakowska Akademia im. Andrzeja Frycza-Modrzewskiego
ul. Gustawa Herlinga-Grudzińskiego 1
30-705 Kraków
pokój 309
tel. 512 177 774
e-mail: redakcja@nowotwory.edu.pl
www.nowotwory.edu.pl

Adres Wydawcy:

VM Media sp. z o.o. VM Group sp.k.
ul. Świętokrzyska 73, 80-180 Gdańsk
tel. (48) 58 320 94 94, faks (48) 58 320 94 60
e-mail: viamedica@viamedica.pl, www.viamedica.pl

ISSN 2543–5248



20-0800.001.001

Spis treści

Artykuły oryginalne / Original articles

- Expression of matrix metalloproteinases (MMPs) and their inhibitor (TIMP) genes on mRNA and protein levels in oral squamous cell carcinoma** 1

Artur Wróbel-Roztropiński, Bogna Zielińska-Każmierska, Hubert Roztropiński, Weronika Lucas-Grzelczyk, Janusz Szemraj, Magdalena Józefowicz-Korczyńska

- Local excision vs. radical surgery in treating rectal nets considering the biology of neuroendocrine tumors (NETs)** 9

Mykola Zubaryev, Kim Ho Seung, Min Byung Soh

Artykuły przeglądowe / Review articles

- Leczenie przedoperacyjne chorych na raka piersi i jego wpływ na postępowanie operacyjne oraz radioterapeutyczne (część 1.)** 17

Zbigniew I. Nowecki, Agnieszka Jagiełło-Gruszczyńska, Katarzyna Pogoda, Anna Niwińska, Wojciech P. Olszewski, Paweł Winter, Rafał Matkowski, Wojciech M. Wysocki

- Neuroendocrine neoplasms of the digestive system – current classification and terminology** 26

Agata Bałdys-Waligórska, Andrzej Nowak

COVID-19

- Zakażenie SARS-CoV-2: etiopatogeneza, obraz kliniczny, aktualne możliwości postępowania terapeutycznego – doświadczenia własne** 38

Krzysztof Simon, Marta Rorat, Justyna Janocha-Litwin, Monika Pazgan-Simon

- SARS-CoV-2 as a new possible long-lasting determining factor impacting cancer death numbers. Based on the example of breast, colorectal and cervical cancer in Poland** 43

Paweł Koczkodaj, Urszula Sulkowska, Michał F. Kamiński, Joanna Didkowska

COVID-19. Artykuł redakcyjny na zaproszenie / Invited editorial

- Cancer and COVID-19** 48

Joanna Didkowska, Paweł Koczkodaj

COVID-19

- Stanowisko Polskiego Towarzystwa Onkologicznego: chorzy na nowotwory powinni być uwzględnieni priorytetowo w Narodowym Programie Szczepień przeciw COVID-19** 50

Onkogeriatryka / Oncogeriatrics

- Wound healing in older oncologic patients** 52

Jakub Kenig

Genetyka i onkologia / Genetics and oncology

- Podstawy medycyny personalizowanej raka jelita grubego** 55

Gabriela Janus-Szymańska, Anna Doraczyńska-Kowalik, Marek Bębenek, Emilia Cisarz, Justyna Gil

Varia

Anatomia chirurgiczna gruczołu piersiowego. Unaczynienie, unerwienie, drenaż limfatyczny, budowa dołu pachowego (część 2.) 65

Sławomir Cieśla, Mateusz Wichtowski, Róża Poźniak-Balicka, Dawid Murawa

Plagiat i autoplgiat – fakty i mity 73

Justyna Ożegalska-Trybalska

Podziękowanie dla recenzentów 77

Prosty język w tekstach naukowych / Plain language in scientifng writing

Dlaczego artykuły naukowe warto pisać prostym językiem 78

Agnieszka Wrzesień, Tomasz Piekot, Wojciech M. Wysocki

In Memoriam

Prof. dr hab. n. med. Paweł Misiuna (1928–2021) 80

Kronika / Chronicle

Z kalendarium Zarządu PTO (listopad – grudzień 2020) 82

Journal Club 84

Komunikaty 92

Expression of matrix metalloproteinases (MMPs) and their inhibitor (TIMP) genes on mRNA and protein levels in oral squamous cell carcinoma

Artur Wróbel-Roztropiński¹, Bogna Zielińska-Kaźmierska¹, Hubert Roztropiński²,
Weronika Lucas-Grzelczyk³, Janusz Szemraj⁴, Magdalena Józefowicz-Korczyńska³

¹Maxillofacial Surgery Clinic, Medical University of Lodz, Lodz

²Department of Dental Surgery, Medical University of Lodz, Lodz

³Department of Otolaryngology and Oncological Laryngology, Medical University of Lodz, Lodz

⁴Department of Medical Biochemistry, Medical University of Lodz, Lodz

Introduction. To investigate the mRNA and protein expression of MMP-2, MMP-9, MMP-7 and their tissue inhibitor TIMP-2 in tissue specimens with oral squamous cell cancer (OSCC) and in healthy tissues.

Material and methods. The expression genes of MMP-2, MMP-9, MMP-7 and TIMP-2 on mRNA levels were detected by the RT-PCR method in 31 samples with oral squamous cell carcinoma and in 31 healthy, control tissues. Secondly, the concentration of the analysed metalloproteinases and their inhibitor was assessed in tumor and non-tumor tissues using the enzyme-linked immunosorbent assay (ELISA) method.

Results. The mean values of gene expression of MMP-2, MMP-7, MMP-9 and TIMP in tissues with oral squamous cell cancer were significantly higher in comparison to normal ones ($p < 0.0001$). Similar observations were found for concentration levels of analysed MMPs and TIMP in tissues with and without oral cancer ($p < 0.0001$).

Conclusions. The present study demonstrated that MMP-2, MMP-7, MMP-9 and TIMP-2 gene expression on protein and mRNA levels is higher in oral squamous cell carcinoma tissues than in healthy control tissues. This may suggest that MMPs and TIMP play an important role in tumorigenesis. We did not observe any correlation between the clinicopathological characteristics of patients with OSCC and expression levels of MMPs and TIMP.

Key words: ELISA, enzyme assays, oral cancer, metalloproteinases

Introduction

According to the WHO, the incidence of only oral cancers worldwide ranges from one to ten cases per 100 000, and the number of new cases grows every year [1]. A similar situation can be observed in Poland. According to the National Cancer Registry, oral cancers account for 4% of all cancer cases in men and 1% in women. In 2010, in Poland, the frequency of oral cavity and pharynx cancer in men was 1.4 times higher than the average for

men in other EU countries (data from 2009), while in women this difference was smaller (about 1.2 times) [2]. In 2012, 1725 new cases of oral mucosal cancer were recorded [3]. In 2015, there was an increase by over 4000 new cases of malignant tumours in total. It should be mentioned that in the same year the Malignant Cancer Notification Card (KZNZ) was introduced for the first time, which would help with rapid diagnosis and oncological treatment, as well as improve the quality of statistical data [4].

Jak cytować / How to cite:

Wróbel-Roztropiński A, Zielińska-Kaźmierska B, Roztropiński H, Lucas-Grzelczyk W, Szemraj J, Józefowicz-Korczyńska M. *Expression of matrix metalloproteinases (MMPs) and their inhibitor (TIMP) genes on mRNA and protein levels in oral squamous cell carcinoma.* NOWOTWORY J Oncol 2021; 71: 1–8.

Despite the fact that the knowledge on prevention and treatment of oral cancer is increasing, the number of new cases increases every year, and treatment outcomes remains poor. New prognostic factors are being searched for, which could enable more precise determination of prognosis and selection of the optimal treatment methods required. Phases of head and neck carcinogenesis are now being widely investigated.

It was observed that the initiation of metastatic process depends on the ability of the primary oral squamous cell cancer (OSCC) to destroy/digest the extracellular matrix (ECM). This enables the penetration of tumor cells to the basement membrane (BM) and the initiation of angiogenesis [5–8]. Degradation of BM, which is the first barrier inhibiting growth of the tumor, allows the invasion of the adjacent tissues and blood vessels. This process takes places in the pericellular environment and is a highly controlled cascade of events. Proteolytic enzymes are mainly responsible for these processes, among which metalloproteinases (MMPs) play a special role. MMPs calcium-dependent zinc-containing endopeptidases have various functions in the human organism. Twenty-five members of the MMP family have been identified [9, 10]. Most of them are involved in common physiological processes like tissue regeneration and angiogenesis, morphogenesis, proliferation, differentiation and cells apoptosis [9–14].

It was discovered that stromal cells take part in the up-regulation of MMPs [15, 16]. It has been assumed that the tumorigenesis of OSCC is possible due to the ability to utilise metalloproteinases produced by stromal cells of the host [16–18]. There is also a theory that cancer cells can stimulate their liberation [19].

The MMP family includes 25 different enzymes which have different functions. It appeared that MMP-2 and MMP-9 degrade collagen type IV which builds the BM, and MMP-7 degrades fibronectin, tenascin and β 4 integrin [12, 17, 20–25].

A group of enzymes that are tissue inhibitors of metalloproteinases (TIMPs) have also been distinguished. Their role is to inhibit the activity of MMPs. The aim of this study was to investigate the mRNAs and protein expression of MMP-2, MMP-9, MMP-7 and their tissue inhibitor TIMP-2 in tissue specimens with oral squamous cell cancer and in healthy tissues.

Material and methods

Study group

31 patients (3 women and 28 men) aged 60.6 ± 7.3 years were included in the study. Out of the 26 examined patients, 12 declared their rural origins and this group constitutes almost half of the total assessed patients. All of them were diagnosed with oral squamous cell carcinoma and underwent surgery at the Cranio-Maxillo-Facial and Oncological Department in the years 2015–2017. Patients enrolled in this research did not obtain any induction therapy. Tumor size and cancer staging were assessed according to the guidelines of the Union for

International Cancer Control (UICC) and the American Joint Committee on Cancer (AJCC) [26, 27]. We also gathered information concerning lymph node metastases (negative – N0 versus positive – N1, N2, N3, N4) and smoking and alcohol habits. None of the patients had distant metastases at the date of inclusion in the study. The study group characteristics were presented in table I. This study was approved by the Ethics Committee (RNN/203/13/KE). The participant's informed consent was obtained verbally.

Sample collection and preparation

We gathered tissue fragments from cancerous lesions and from normal tumor adjacent tissue from all the patients enrolled in the study. Samples were preserved and stored at -80°C . Normal tissue was taken to be a control group. Control tissues were excised from a site distant by at least 2 cm from the macroscopic tumor border and confirmed as not having precancerous or cancerous lesions in the histopathological assessment. Tumor tissues were also histopathologically examined – oral squamous cell carcinoma was confirmed in all cases.

RNA extraction and analysis

From the frozen samples, RNA was extracted with the use of TRIZOL (Invitrogen Life Technologies) liquid – a liquid extraction technique with acid guanidinium thiocyanate-phenol-chloroform. The obtained RNA fragments were separated by an agarose gel electrophoresis. Only samples with well

Table I. Characterisation of patients with oral cancer (n = 31)

Variables	No. of patients (%)	
sex	female	3 (10)
	male	28 (90)
age	<65	23 (74)
	>65	8 (26)
primary tumor size (T)	T1	2 (7)
	T2	1 (3)
	T3	0 (0)
	T4	28 (90)
nodal metastases	N0	19 (61)
	N1	4 (13)
	N2	7 (23)
	N3	1 (3)
clinical stage	I	2 (7)
	II	1 (3)
	III	0 (0)
	IVa	27 (87)
	IVb	0 (0)
histopathological grading	IVc	1 (3)
	G1	1 (3)
	G2	25 (81)
	G3	5 (16)

preserved ribosomal 28S, 18S and 5S RNA were used in the study. Secondly, the RNA was digested with the DNase I enzyme (GIBCO) for 15 min. at room temperature. Five RNA of prepared ribonucleic acid were used for a reverse transcription reaction at 42°C. for 60 min, according to manufacturer protocol (ImProm-ITM Reverse Transcription System kit, Promega, USA). Obtained cDNA was then used in a real-time polymerase chain reaction (PCR) (Taq Mantm, Fast Start Universal Probe Master, ROX, Roche). In the real-time PCR, we used primers that were designed with the use of the Universal Probe Library.

Substrates for real-time PCR were performed in 50 µl final volume with 0.05 µg of cDNA 25 µl of Fast Start Universal Probe Master (ROX), 250 nM probe and 1 µM of each primer. PCR was carried out in a typical manner. Initialization consisted of heating the reaction chamber to a temperature of for 10 minutes to activate the Fast Start Taq DNA polymerase. Elongation included 40 rounds of 15 sec each at 95°C. Detection of amplification was performed with the use of an ABI Prism 7000 Sequence Detection System (Applied Biosystem). Each sample was tested in triplicate in independent reactions. The obtained real-time PCR data was automatically calculated with a special module using the $2^{-\Delta\Delta C_t}$ method. Validation of PCR efficiency was performed. Serial dilution was done to prepare standard curves for each assessed gene.

Determination of MMP-2, -7, -9, TIMP-2 levels using Enzyme-Linked Immunosorbent Assay (ELISA)

The expression of the MMP-2, MMP-7, MMP-9 metalloproteinase proteins and their TIMP-2 inhibitor were assessed using a sandwich ELISA (enzyme-linked immunosorbent assay) from RayBiotech. The ELISA test was performed three times for each slice. Laboratory procedures were carried out in accordance with the manufacturer's instructions. The first step was to perform the coat stage, which was carried out by adding solid phase to the wells (where there were specific antibodies to human proteins MMP-2, MMP-7, MMP-9 and TIMP-2), tested samples (tissue homogenates) and control samples. After the incubation process, the plate is washed. Secondary antibodies labeled with horseradish peroxidase conjugated streptavidin, were then added. The wells were rinsed again. In the next step, a substrate (tetramethylbenzidine, TMB) was added for the enzyme (horseradish peroxidase) bound to the antibody; as a result of the enzymatic reaction this turns into a coloured

product. Using spectrophotometry, the colour intensity was determined after a specified duration of reaction (Thermo Labsystem Multiskan Ascent 354), thanks to which the measurement of the antigen concentration in the material used for the tests was obtained.

Statistical analysis

For data distribution that differed significantly from normal distribution, non-parametric tests were applied. A Wilcoxon test for paired data and a Mann-Whitney U test was used to determine the statistical significance of differences among the various analysed independent groups. In the case of covariates of interest, Spearman rank correlation coefficients were used. The $p < 0.05$ was considered as a level of statistical significance. All the calculations were derived by means of Statistica v12.0 software.

Due to the retrospective nature of this study, it was granted an exemption in writing by the Medical University of Lodz IRB.

Results

MMPs and TIMP mRNA expression

Our study revealed that the mean values of gene expression of MMP-2, MMP-7, MMP-9 and TIMP in tissues with oral squamous cell cancer were significantly higher in comparison to normal ones ($p < 0.0001$). The detailed data was presented in table II.

We did not observe any relevant statistical correlation between the mRNA expression of analysed metalloproteinases and the clinicopathological features of patients with OSCC.

Protein levels of MMPs and TIMP

There was a significantly higher concentration of MMP-2, MMP-7, MMP-9 and TIMP in tissues with cancer than in control tissues ($p < 0.0001$), (tab. III).

No statistically significant correlation was noticed between protein levels of MMPs or TIMP analysed and the clinicopathological features of patients with OSCC like TNM advancement of tumor, clinical stage histopathological grading, smoking, patients' age and gender ($p > 0.05$).

Discussion

Our study revealed that there was a higher expression of MMP-2, MMP-7, MMP-9 and TIMP mRNA in tissues with oral cancer than in normal tissues. We also observed that the

Table II. Comparison of mRNA level of selected genes ($2^{-\Delta\Delta C_t}$ expression) in tumor samples and tumor adjacent normal tissues

	n	Tumor			Tumor adjacent normal tissues			p
		mean	±	SD	mean	±	SD	
MMP-2	31	0.32	±	0.10	0.09	±	0.03	<0.0001
MMP-7	31	0.24	±	0.07	0.12	±	0.04	<0.0001
MMP-9	31	0.29	±	0.15	0.14	±	0.04	<0.0001
TIMP-2	31	0.26	±	0.08	0.12	±	0.03	<0.0001

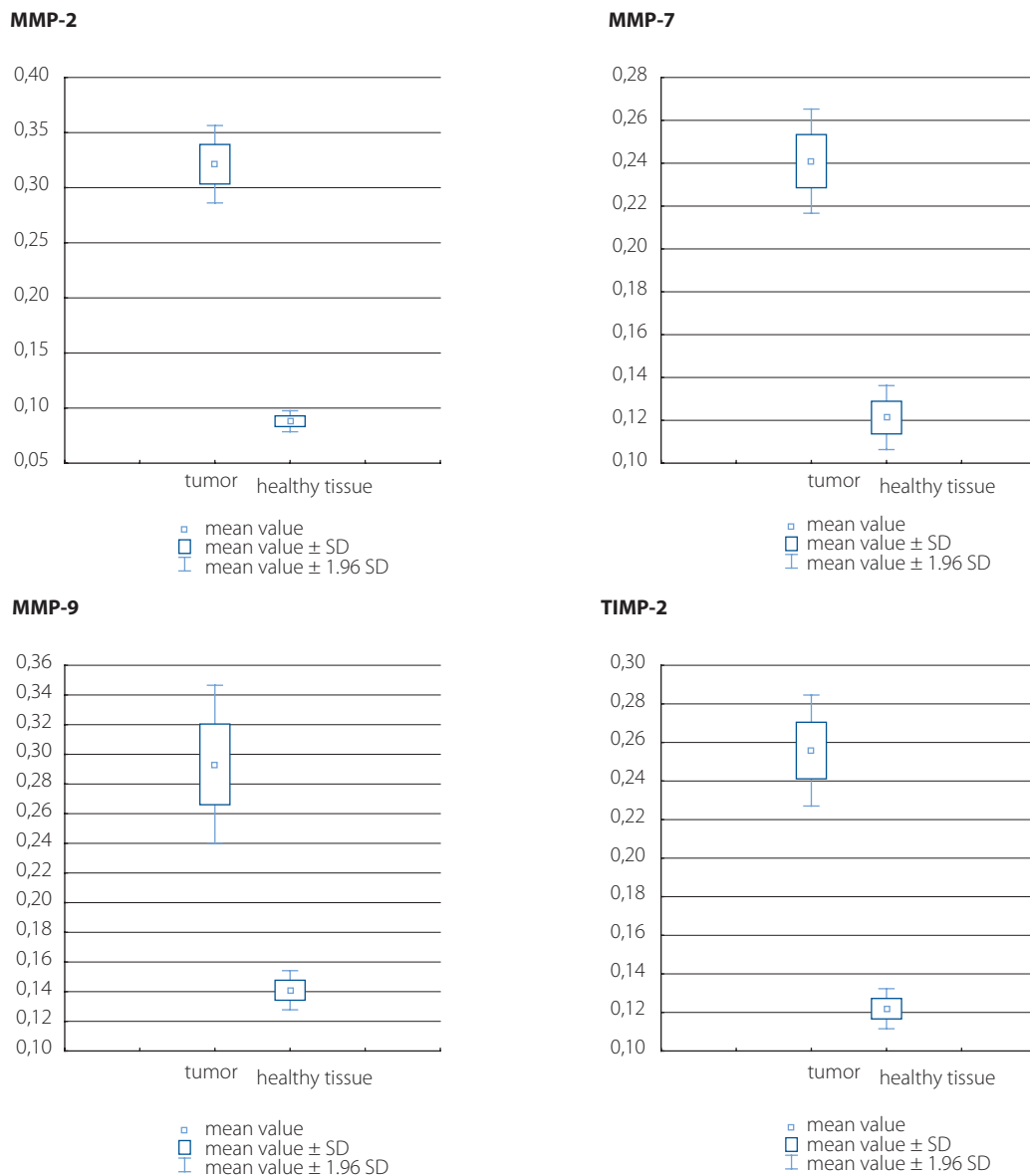


Figure 1. Comparison of mRNA level of selected genes in tumor samples and tumor adjacent healthy tissue

Table III. Comparison of protein concentrations (ng /ml) of MMP-2, MMP-7, MMP-9, TIMP-2 in tumor samples and tumor adjacent normal tissues

	n	Tumor		Tumor adjacent normal tissues		p
		mean	± SD	mean	± SD	
MMP-2	31	941	± 179	498	± 102	<0.0001
MMP-7	31	237	± 45	144	± 31	<0.0001
MMP-9	31	319	± 87	172	± 33	<0.0001
TIMP-2	31	138	± 86	56	± 18	<0.0001*

affected tissues had a significantly higher concentration of the analysed MMPs and their inhibitor. Many authors noticed similar results. The MMPs expression was found to be higher in neoplastic tissues from the head and neck region [28–30]. Higher protein concentration of MMP-2, MMP-7 and MMP-9 in head and neck cancers has also been reported by other

authors [29]. Numerous studies have revealed a significantly increased level of the different MMPs expression and their inhibitors in head and neck cancers in comparison to healthy tissues [16–18, 20–25]. Most frequently, researchers investigate the potential role of MMP-2, MMP-3, MMP-8 and MMP-9 in tumorigenesis of oral squamous cell carcinoma

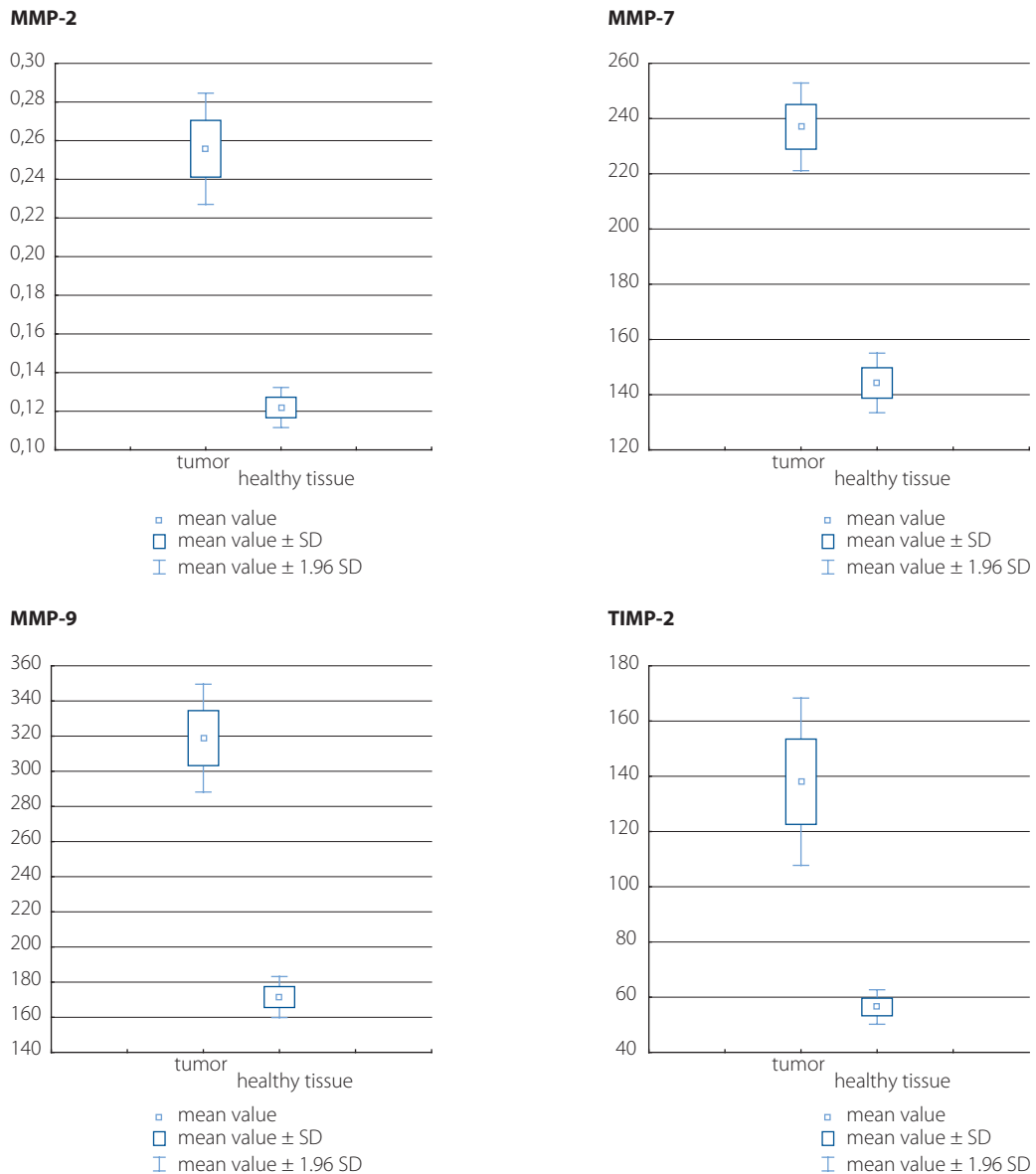


Figure 2. Comparison protein concentrations of MMP-2, MMP-7, MMP-9, TIMP-2 in tumor samples and tumor adjacent healthy tissue

[28–31] Singh et al. investigated different combinations of MMPs and tissue inhibitors of MMPs for achieving better clinical efficacy [32].

In our study, we did not observe any significant correlation between either mRNA or the protein expression of MMP-2, MMP-7, MMP-9 and TIMP-2 and clinicopathological features like clinical stage, tumor size (T) and nodal status (N), as well as histopathological grading.

The major clinical problem in treating patients with oral cancers is local infiltration and the resulting destruction of critical structures, which is responsible for a majority of cancer related deaths, due to tumor involvement in critical organs [33]. Proteolytic degradation of ECM is an essential part of this process and different proteinases – including MMPs – have been proven to take part in it [34]. These observations prompted

researchers to look for a relationship between gene expression of metalloproteinases and tumor progression. Thomas G.T. et al. and Kawamata H. et al. presented the idea that gelatinases and their tissue inhibitors are not only over-expressed in tissues with oral squamous cell carcinoma, but are also related to tumor progression and invasion [18, 35]. A statistical correlation was observed between gelatinase mRNA, immunoreactive proteins or enzyme activity and clinical advancement of the OSCC-like tumor invasion or metastases to the lymph nodes [17, 36]. Similar observations were made by Miyajima Y. et al. in hypopharyngeal squamous cell carcinoma [37]. On the other hand, there were also some reports that had results that were in accordance with ours. They proved a higher expression of MMPs in cancerous tissues but did not find any association between MMP protein expression and the stage or grade of

Table IV. Characterisation of patients with laryngeal cancer (n = 96)

Variables	No. of patients (%)	
sex	female	3 (10)
	male	28 (90)
age	<65	23 (74)
	>65	8 (26)
primary tumor size (T)	T1	2 (7)
	T2	1 (3)
	T3	0 (0)
	T4	28 (90)
nodal metastases	N0	19 (61)
	N1	4 (13)
	N2	7 (23)
	N3	1 (3)
clinical stage	I	2 (7)
	II	1 (3)
	III	0 (0)
	IVa	27 (87)
	IVb	0 (0)
	IVc	1 (3)
histopathological grading	G1	1 (3)
	G2	25 (81)
	G3	5 (16)

the tumor [38]. Vicente J.C. et al. demonstrated over-expression of MMP-2 and MMP-9 and found a significant correlation between MMP-2 and MMP-9 and lymph node metastasis in patients with OSCC [39].

In the literature, there is a wide variety of results regarding MMPs, expression and their association with tumor staging in the head and neck region. The data on the correlation of the expression of metalloproteinases with invasion and nodal metastasis are inconclusive and the potential predictive role of MMPs and TIMPs in head and neck cancer progression and the influence on patients' treatment outcomes is still controversial. Several factors may contribute to this. First of all, there are different methodologies, as well as different antibodies, used in the analysed studies. Secondly, oral squamous cancer presents a heterogeneity of clinical features. Some authors failed to analyse TIMPs in association with MMPs, and it should be emphasised that the analysis of the interaction between the metalloproteinases and their inhibitors is more important than analysis of just one component [40].

Conclusions

The present study demonstrated that MMP-2, MMP-7, MMP-9 and TIMP-2 protein levels and mRNA expression is higher in oral squamous cell carcinoma tissues than in healthy control tissues. This may suggest that MMPs and TIMP play an important role in tumorigenesis. We did not observe any correlation between the clinicopathological characteristics of patients with OSCC and expression levels of MMPs and TIMP.

Conflict of interest: none declared

Artur Wróbel-Roztropiński

Medical University of Lodz

Maxillofacial Surgery Clinic

pl. Hallera 1

90-647 Łódź, Poland

e-mail: alakrawczyk3@gmail.com

Received: 2 May 2020

Accepted: 23 Jun 2020

References

1. http://www.who.int/oral_health/publications/cancer_maps/en/ (10.02.2018).
2. <http://onkologia.org.pl/> (10.02.2018).
3. Zapala J, Wyszynska-Pawelec G. Wybrane Zagadnienia z Onkologii Głowy i Szyi. Podręcznik dla lekarzy i studentów. Wydanie I. Wydawnictwo Uniwersytetu Jagiellońskiego, Kraków 2017.
4. Didkowska J, Wojciechowska U, Olasek P. Centrum Onkologii, Instytut im. M. Skłodowskiej-Curie. M Skłodowskiej-Curie, Warszawa 2017.
5. Aebersold DM, Beer KT, Laissue J, et al. Intratumoral microvessel density predicts local treatment failure of radically irradiated squamous cell cancer of the oropharynx. *Int J Radiat Oncol Biol Phys.* 2000; 48(1): 17–25, doi: 10.1016/s0360-3016(00)00573-3, indexed in Pubmed: 10924967.
6. Boon L, Ugarte-Berzal E, Vandooren J, et al. Glycosylation of matrix metalloproteinases and tissue inhibitors: present state, challenges and opportunities. *Biochem J.* 2016; 473(11): 1471–1482, doi: 10.1042/BJ20151154, indexed in Pubmed: 27234584.
7. Impola U, Cuccuru MA, Masala MV, et al. Preliminary communication: matrix metalloproteinases in Kaposi's sarcoma. *Br J Dermatol.* 2003; 149(4): 905–907, doi: 10.1046/j.1365-2133.2003.05561.x, indexed in Pubmed: 14616400.
8. Impola U, Toriseva M, Suomela S, et al. Matrix metalloproteinase-19 is expressed by proliferating epithelium but disappears with neoplastic dedifferentiation. *Int J Cancer.* 2003; 103(6): 709–716, doi: 10.1002/ijc.10902, indexed in Pubmed: 12516088.
9. Murray GI. Matrix metalloproteinases: a multifunctional group of molecules. *J Pathol.* 2001; 195(2): 135–137, doi: 10.1002/1096-9896(200109)195:2<135::AID-PATH939>3.0.CO;2-G, indexed in Pubmed: 11592090.
10. Jayadev BV, Bhat K, Patil BR, et al. Histological significance of p53 gene expression in squamous cell carcinoma of the buccal mucosa. *J Maxillofac Oral Surg.* 2009; 8(3): 205–210, doi: 10.1007/s12663-009-0051-6, indexed in Pubmed: 23139509.
11. Amar S, Smith L, Fields GB. Matrix metalloproteinase collagenolysis in health and disease. *Biochim Biophys Acta Mol Cell Res.* 2017; 1864(11 Pt A): 1940–1951, doi: 10.1016/j.bbamcr.2017.04.015, indexed in Pubmed: 28456643.
12. Luukkkaa M, Vihinen P, Kronqvist P, et al. Association between high collagenase-3 expression levels and poor prognosis in patients with head and neck cancer. *Head Neck.* 2006; 28(3): 225–234, doi: 10.1002/hed.20322, indexed in Pubmed: 16302191.
13. Mishev G, Deliverska E, Hlushchuk R, et al. Prognostic value of matrix metalloproteinases in oral squamous cell carcinoma. *Biotechnol Biotechnol Equip.* 2014; 28(6): 1138–1149, doi: 10.1080/13102818.2014.967510, indexed in Pubmed: 26019601.
14. Ranuncolo SM, Matos E, Loria D, et al. Circulating 92-kilodalton matrix metalloproteinase (MMP-9) activity is enhanced in the euglobulin plasma fraction of head and neck squamous cell carcinoma. *Cancer.* 2002; 94(5): 1483–1491, doi: 10.1002/cncr.10356, indexed in Pubmed: 11920505.
15. Basset P, Bellocq JP, Wolf C, et al. A novel metalloproteinase gene specifically expressed in stromal cells of breast carcinomas. *Nature.* 1990; 348(6303): 699–704, doi: 10.1038/348699a0, indexed in Pubmed: 1701851.
16. Kato K, Hara A, Kuno T, et al. Matrix metalloproteinases 2 and 9 in oral squamous cell carcinomas: manifestation and localization of their activity. *J Cancer Res Clin Oncol.* 2005; 131(6): 340–346, doi: 10.1007/s00432-004-0654-8, indexed in Pubmed: 15614523.
17. Kurahara S, Shinohara M, Ikebe T, et al. Expression of MMPs, MT-MMP, and TIMPs in squamous cell carcinoma of the oral cavity: correlations with tumor invasion and metastasis. *Head Neck.* 1999; 21(7): 627–638,

- doi: 10.1002/(sici)1097-0347(199910)21:7<627::aid-hed7>3.0.co;2-2, indexed in Pubmed: 10487950.
18. Thomas GT, Lewis MP, Speight PM. Matrix metalloproteinases and oral cancer. *Oral Oncol.* 1999; 35(3): 227–233, doi: 10.1016/s1368-8375(99)00004-4, indexed in Pubmed: 10621841.
 19. Yorioka CW, Coletta RD, Alves F, et al. Matrix metalloproteinase-2 and -9 activities correlate with the disease-free survival of oral squamous cell carcinoma patients. *Int J Oncol.* 2002; 20(1): 189–194, indexed in Pubmed: 11743663.
 20. Rautava J, Luukka M, Heikinheimo K, et al. Squamous cell carcinomas arising from different types of oral epithelia differ in their tumor and patient characteristics and survival. *Oral Oncol.* 2007; 43(9): 911–919, doi: 10.1016/j.oraloncology.2006.11.012, indexed in Pubmed: 17257885.
 21. Tang Yi, Nakada MT, Kesavan P, et al. Extracellular matrix metalloproteinase inducer stimulates tumor angiogenesis by elevating vascular endothelial cell growth factor and matrix metalloproteinases. *Cancer Res.* 2005; 65(8): 3193–3199, doi: 10.1158/0008-5472.CAN-04-3605, indexed in Pubmed: 15833850.
 22. Imanishi Y, Fujii M, Tokumaru Y, et al. Clinical significance of expression of membrane type 1 matrix metalloproteinase and matrix metalloproteinase-2 in human head and neck squamous cell carcinoma. *Hum Pathol.* 2000; 31(8): 895–904, doi: 10.1053/hupa.2000.9756, indexed in Pubmed: 10987249.
 23. Patel BP, Shah PM, Rawal UM, et al. Activation of MMP-2 and MMP-9 in patients with oral squamous cell carcinoma. *J Surg Oncol.* 2005; 90(2): 81–88, doi: 10.1002/jso.20240, indexed in Pubmed: 15844188.
 24. Impola U, Jeskanen L, Ravanti L, et al. Expression of matrix metalloproteinase (MMP)-7 and MMP-13 and loss of MMP-19 and p16 are associated with malignant progression in chronic wounds. *Br J Dermatol.* 2005; 152(4): 720–726, doi: 10.1111/j.1365-2133.2005.06447.x, indexed in Pubmed: 15840104.
 25. Mimori K, Yamashita K, Ohta M, et al. Coexpression of matrix metalloproteinase-7 (MMP-7) and epidermal growth factor (EGF) receptor in colorectal cancer: an EGF receptor tyrosine kinase inhibitor is effective against MMP-7-expressing cancer cells. *Clin Cancer Res.* 2004; 10(24): 8243–8249, doi: 10.1158/1078-0432.CCR-04-0849, indexed in Pubmed: 15623600.
 26. American Joint Committee on Cancer: AJCC. www.cancerstaging.org (10.02.2018).
 27. Union for International Cancer Control (UICC). www.uicc.org (10.02.2018).
 28. Kapral M, Strzałka-Mrozik B, Paluch J, et al. Evaluation of gene expression of selected matrix metalloproteinases and their tissue inhibitors in laryngeal cancer. *Farm Przegł Nauk.* 2010; 10: 41–46.
 29. Xie M, Sun Y, Li Y. Expression of matrix metalloproteinases in supraglottic carcinoma and its clinical implication for estimating lymph node metastases. *Laryngoscope.* 2004; 114(12): 2243–2248, doi: 10.1097/01.mlg.0000149467.18822.59, indexed in Pubmed: 15564854.
 30. Zhang H, Liu M, Sun Y, et al. MMP-14 can serve as a prognostic marker in patients with supraglottic cancer. *Eur Arch Otorhinolaryngol.* 2009; 266(9): 1427–1434, doi: 10.1007/s00405-009-0943-6, indexed in Pubmed: 19283401.
 31. Grzelczyk WL, Wróbel-Roztropiński A, Szemraj J, et al. [The matrix metalloproteinase in oral and oropharyngeal cancer - literature review]. *Postepy Biochem.* 2016; 62(4): 506–510, indexed in Pubmed: 28132452.
 32. Singh RD, Nilaygode H, Patel JB, et al. Combined evaluation of matrix metalloproteinases and their inhibitors has better clinical utility in oral cancer. *Int J Biol Markers.* 2011; 26(1): 27–36, doi: 10.5301/ijbm.2011.6359, indexed in Pubmed: 21337314.
 33. Roomi MW, Monterrey JC, Kalinovsky T, et al. Patterns of MMP-2 and MMP-9 expression in human cancer cell lines. *Oncol Rep.* 2009; 21(5): 1323–1333, doi: 10.3892/or_00000358, indexed in Pubmed: 19360311.
 34. Hong Qu, Jun T, Lei J, et al. Expression and Clinical Significance of Matrix Metalloproteinase-2 and Its Inhibitor TIMP-2 in Oral Squamous Cell Carcinoma. *Journal of Hard Tissue Biology.* 2006; 15(2): 54–60, doi: 10.2485/jhtb.15.54.
 35. Kawamata H, Uchida D, Hamano H, et al. Active-MMP2 in cancer cell nests of oral cancer patients: correlation with lymph node metastasis. *Int J Oncol.* 1998; 13(4): 699–704, indexed in Pubmed: 9735398.
 36. Ikebe T, Shinohara M, Takeuchi H, et al. Gelatinolytic activity of matrix metalloproteinase in tumor tissues correlates with the invasiveness of oral cancer. *Clin Exp Metastasis.* 1999; 17(4): 315–323, doi: 10.1023/a:1006642428826, indexed in Pubmed: 10545018.
 37. Miyajima Y, Nakano R, Morimatsu M. Analysis of expression of matrix metalloproteinases-2 and -9 in hypopharyngeal squamous cell carcinoma by in situ hybridization. *Ann Otol Rhinol Laryngol.* 1995; 104(9 Pt 1): 678–684, doi: 10.1177/000348949510400902, indexed in Pubmed: 7661515.
 38. Ruokolainen H, Pääkkö P, Turpeenniemi-Hujanen T. Expression of matrix metalloproteinase-9 in head and neck squamous cell carcinoma: a potential marker for prognosis. *Clin Cancer Res.* 2004; 10(9): 3110–3116, doi: 10.1158/1078-0432.ccr-03-0530, indexed in Pubmed: 15131051.
 39. de Vicente JC, Fresno MF, Villalain L, et al. Expression and clinical significance of matrix metalloproteinase-2 and matrix metalloproteinase-9 in oral squamous cell carcinoma. *Oral Oncol.* 2005; 41(3): 283–293, doi: 10.1016/j.oraloncology.2004.08.013, indexed in Pubmed: 15743691.
 40. Overall CM, Kleinfeld O. Tumour microenvironment - opinion: validating matrix metalloproteinases as drug targets and anti-targets for cancer therapy. *Nat Rev Cancer.* 2006; 6(3): 227–239, doi: 10.1038/nrc1821, indexed in Pubmed: 16498445.
 41. Aebbersold DM, Beer KT, Laissue J, et al. Intratumoral microvessel density predicts local treatment failure of radically irradiated squamous cell cancer of the oropharynx. *Int J Radiat Oncol Biol Phys.* 2000; 48(1): 17–25, doi: 10.1016/s0360-3016(00)00573-3, indexed in Pubmed: 10924967.
 42. Boon L, Ugarte-Berzal E, Vandooren J, et al. Glycosylation of matrix metalloproteinases and tissue inhibitors: present state, challenges and opportunities. *Biochem J.* 2016; 473(11): 1471–1482, doi: 10.1042/BJ20151154, indexed in Pubmed: 27234584.
 43. Impola U, Cuccuru MA, Masala MV, et al. Preliminary communication: matrix metalloproteinases in Kaposi's sarcoma. *Br J Dermatol.* 2003; 149(4): 905–907, doi: 10.1046/j.1365-2133.2003.05561.x, indexed in Pubmed: 14616400.
 44. Impola U, Toriseva M, Suomela S, et al. Matrix metalloproteinase-19 is expressed by proliferating epithelium but disappears with neoplastic dedifferentiation. *Int J Cancer.* 2003; 103(6): 709–716, doi: 10.1002/ijc.10902, indexed in Pubmed: 12516088.
 45. Murray GI. Matrix metalloproteinases: a multifunctional group of molecules. *J Pathol.* 2001; 195(2): 135–137, doi: 10.1002/1096-9896(200109)195:2<135::AID-PATH939>3.0.CO;2-G, indexed in Pubmed: 11592090.
 46. Jayadev BV, Bhat K, Patil BR, et al. Histological significance of p53 gene expression in squamous cell carcinoma of the buccal mucosa. *J Maxillofac Oral Surg.* 2009; 8(3): 205–210, doi: 10.1007/s12663-009-0051-6, indexed in Pubmed: 23139509.
 47. Amar S, Smith L, Fields GB. Matrix metalloproteinase collagenolysis in health and disease. *Biochim Biophys Acta Mol Cell Res.* 2017; 1864(11 Pt A): 1940–1951, doi: 10.1016/j.bbamcr.2017.04.015, indexed in Pubmed: 28456643.
 48. Luukka M, Vihinen P, Kronqvist P, et al. Association between high collagenase-3 expression levels and poor prognosis in patients with head and neck cancer. *Head Neck.* 2006; 28(3): 225–234, doi: 10.1002/hed.20322, indexed in Pubmed: 16302191.
 49. Mishev G, Deliverska E, Hlushchuk R, et al. Prognostic value of matrix metalloproteinases in oral squamous cell carcinoma. *Biotechnol Biotechnol Equip.* 2014; 28(6): 1138–1149, doi: 10.1080/13102818.2014.967510, indexed in Pubmed: 26019601.
 50. Ranuncolo SM, Matos E, Loria D, et al. Circulating 92-kilodalton matrix metalloproteinase (MMP-9) activity is enhanced in the euglobulin plasma fraction of head and neck squamous cell carcinoma. *Cancer.* 2002; 94(5): 1483–1491, doi: 10.1002/cncr.10356, indexed in Pubmed: 11920505.
 51. Basset P, Bellocq JP, Wolf C, et al. A novel metalloproteinase gene specifically expressed in stromal cells of breast carcinomas. *Nature.* 1990; 348(6303): 699–704, doi: 10.1038/348699a0, indexed in Pubmed: 1701851.
 52. Kato K, Hara A, Kuno T, et al. Matrix metalloproteinases 2 and 9 in oral squamous cell carcinomas: manifestation and localization of their activity. *J Cancer Res Clin Oncol.* 2005; 131(6): 340–346, doi: 10.1007/s00432-004-0654-8, indexed in Pubmed: 15614523.
 53. Kurahara S, Shinohara M, Ikebe T, et al. Expression of MMPs, MT-MMP, and TIMPs in squamous cell carcinoma of the oral cavity: correlations with tumor invasion and metastasis. *Head Neck.* 1999; 21(7): 627–638, doi: 10.1002/(sici)1097-0347(199910)21:7<627::aid-hed7>3.0.co;2-2, indexed in Pubmed: 10487950.
 54. Thomas GT, Lewis MP, Speight PM. Matrix metalloproteinases and oral cancer. *Oral Oncol.* 1999; 35(3): 227–233, doi: 10.1016/s1368-8375(99)00004-4, indexed in Pubmed: 10621841.
 55. Yorioka CW, Coletta RD, Alves F, et al. Matrix metalloproteinase-2 and -9 activities correlate with the disease-free survival of oral squamous cell carcinoma patients. *Int J Oncol.* 2002; 20(1): 189–194, indexed in Pubmed: 11743663.
 56. Rautava J, Luukka M, Heikinheimo K, et al. Squamous cell carcinomas arising from different types of oral epithelia differ in their tumor and pa-

- tient characteristics and survival. *Oral Oncol.* 2007; 43(9):911–919, doi: 10.1016/j.oraloncology.2006.11.012, indexed in Pubmed: 17257885.
57. Tang Yi, Nakada MT, Kesavan P, et al. Extracellular matrix metalloproteinase inducer stimulates tumor angiogenesis by elevating vascular endothelial cell growth factor and matrix metalloproteinases. *Cancer Res.* 2005; 65(8): 3193–3199, doi: 10.1158/0008-5472.CAN-04-3605, indexed in Pubmed: 15833850.
 58. Imanishi Y, Fujii M, Tokumaru Y, et al. Clinical significance of expression of membrane type 1 matrix metalloproteinase and matrix metalloproteinase-2 in human head and neck squamous cell carcinoma. *Hum Pathol.* 2000; 31(8): 895–904, doi: 10.1053/hupa.2000.9756, indexed in Pubmed: 10987249.
 59. Patel BP, Shah PM, Rawal UM, et al. Activation of MMP-2 and MMP-9 in patients with oral squamous cell carcinoma. *J Surg Oncol.* 2005; 90(2): 81–88, doi: 10.1002/jso.20240, indexed in Pubmed: 15844188.
 60. Impola U, Jeskanen L, Ravanti L, et al. Expression of matrix metalloproteinase (MMP)-7 and MMP-13 and loss of MMP-19 and p16 are associated with malignant progression in chronic wounds. *Br J Dermatol.* 2005; 152(4): 720–726, doi: 10.1111/j.1365-2133.2005.06447.x, indexed in Pubmed: 15840104.
 61. Mimori K, Yamashita K, Ohta M, et al. Coexpression of matrix metalloproteinase-7 (MMP-7) and epidermal growth factor (EGF) receptor in colorectal cancer: an EGF receptor tyrosine kinase inhibitor is effective against MMP-7-expressing cancer cells. *Clin Cancer Res.* 2004; 10(24): 8243–8249, doi: 10.1158/1078-0432.CCR-04-0849, indexed in Pubmed: 15623600.
 62. American Joint Committee on Cancer: AJCC. www.cancerstaging.org (10.02.2018).
 63. Union for International Cancer Control (UICC). www.uicc.org (10.02.2018).
 64. Kapral M, Strzalka-Mrozik B, Paluch J, et al. Evaluation of gene expression of selected matrix metalloproteinases and their tissue inhibitors in laryngeal cancer. *Farm Przegł Nauk.* 2010; 10: 41–46.
 65. Xie M, Sun Y, Li Y. Expression of matrix metalloproteinases in supraglottic carcinoma and its clinical implication for estimating lymph node metastases. *Laryngoscope.* 2004; 114(12): 2243–2248, doi: 10.1097/01.mlg.0000149467.18822.59, indexed in Pubmed: 15564854.
 66. Zhang H, Liu M, Sun Y, et al. MMP-14 can serve as a prognostic marker in patients with supraglottic cancer. *Eur Arch Otorhinolaryngol.* 2009; 266(9): 1427–1434, doi: 10.1007/s00405-009-0943-6, indexed in Pubmed: 19283401.
 67. Grzelczyk WL, Wróbel-Roztropiński A, Szemraj J, et al. [The matrix metalloproteinase in oral and oropharyngeal cancer - literature review]. *Postepy Biochem.* 2016; 62(4): 506–510, indexed in Pubmed: 28132452.
 68. Singh RD, Nilayangode H, Patel JB, et al. Combined evaluation of matrix metalloproteinases and their inhibitors has better clinical utility in oral cancer. *Int J Biol Markers.* 2011; 26(1): 27–36, doi: 10.5301/ijbm.2011.6359, indexed in Pubmed: 21337314.
 69. Roomi MW, Monterrey JC, Kalinovsky T, et al. Patterns of MMP-2 and MMP-9 expression in human cancer cell lines. *Oncol Rep.* 2009; 21(5): 1323–1333, doi: 10.3892/or_00000358, indexed in Pubmed: 19360311.
 70. Hong Qu, Jun T, Lei J, et al. Expression and Clinical Significance of Matrix Metalloproteinase-2 and Its Inhibitor TIMP-2 in Oral Squamous Cell Carcinoma. *J Hard Tissue Biol.* 2006; 15(2): 54–60, doi: 10.2485/jhtb.15.54.
 71. Kawamata H, Uchida D, Hamano H, et al. Active-MMP2 in cancer cell nests of oral cancer patients: correlation with lymph node metastasis. *Int J Oncol.* 1998; 13(4): 699–704, indexed in Pubmed: 9735398.
 72. Ikebe T, Shinohara M, Takeuchi H, et al. Gelatinolytic activity of matrix metalloproteinase in tumor tissues correlates with the invasiveness of oral cancer. *Clin Exp Metastasis.* 1999; 17(4): 315–323, doi: 10.1023/a:1006642428826, indexed in Pubmed: 10545018.
 73. Miyajima Y, Nakano R, Morimatsu M. Analysis of expression of matrix metalloproteinases-2 and -9 in hypopharyngeal squamous cell carcinoma by in situ hybridization. *Ann Otol Rhinol Laryngol.* 1995; 104(9 Pt 1): 678–684, doi: 10.1177/000348949510400902, indexed in Pubmed: 7661515.
 74. Ruokolainen H, Pääkkö P, Turpeenniemi-Hujanen T. Expression of matrix metalloproteinase-9 in head and neck squamous cell carcinoma: a potential marker for prognosis. *Clin Cancer Res.* 2004; 10(9): 3110–3116, doi: 10.1158/1078-0432.ccr-03-0530, indexed in Pubmed: 15131051.
 75. de Vicente JC, Fresno MF, Villalain L, et al. Expression and clinical significance of matrix metalloproteinase-2 and matrix metalloproteinase-9 in oral squamous cell carcinoma. *Oral Oncol.* 2005; 41(3): 283–293, doi: 10.1016/j.oraloncology.2004.08.013, indexed in Pubmed: 15743691.
 76. Overall CM, Kleinfeld O. Tumour microenvironment - opinion: validating matrix metalloproteinases as drug targets and anti-targets for cancer therapy. *Nat Rev Cancer.* 2006; 6(3): 227–239, doi: 10.1038/nrc1821, indexed in Pubmed: 16498445.

Local excision vs. radical surgery in treating rectal nets considering the biology of neuroendocrine tumors (NETs)

Mykola Zubaryev¹, Kim Ho Seung², Min Byung Soh²

¹Department of the Abdominal Tumors, National Cancer Institute, Kyiv, Ukraine

²Department of Surgery, Yonsei University College of Medicine, Seoul, Korea

Introduction. Local excision (LE) is performed for rectal neuroendocrine tumors (NETs) <1 cm in size, whereas radical surgery (RS) is performed for larger tumors. The lack of data and limited number of studies support such approaches. Thus, we determined oncological outcomes after primary tumor resection in patients with rectal NETs and identified other factors of NETs that could influence oncological outcomes.

Material and methods. We retrospectively examined patients with I–III stage rectal NETs who underwent different surgical approaches, including LE or RS, in Severance Hospital, Korea between 2006 and 2017. The association between surgery extent, tumor size (TS), depth of invasion and biological factors of NETs was examined. Oncological outcomes were analyzed.

Results. Local excision (LE) and radical surgery (RS) were performed in 64 and 23 patients, respectively. Patients who underwent RS were more likely to have larger TS; deeper invasion; higher grade, mitotic index, Ki-67; more lymph node metastasis (LNMTs); and a higher lymphovascular invasion rate ($p < 0.001$). Most patients with TS < 1.0 cm underwent LE had better DFS and OS. Primary TS > 10 mm was an independent predictor of invasion ($p = 0.001$) whereas depth of invasion was an independent predictor of LN metastases ($p = 0.003$). In the multivariate analysis, only invasion was an independent factor associated with poor DFS and OS ($p = 0.023$ and 0.015 , respectively).

Conclusions. Local excision could be an effective method to use in treating rectal NETs in the early stage of the disease, and depth of invasion was an important factor influencing oncological outcomes. Our findings need to be confirmed in future prospective and randomized studies.

Key words: rectal neuroendocrine tumor, local excision, radical surgery, invasion, tumor size

Introduction

Rectal neuroendocrine tumors (NETs) are rare tumors accounting for approximately 2% of all rectal tumors. However, rectal NETs are the second most frequent tumors among all gastrointestinal tract NETs and account for 20%; they have showed the highest recent increase in incidence [1, 2]. The prognosis for rectal NETs is favorable, with a 5-year survival rate of approximately 90% [3–5]. The current National Comprehensive Cancer Network (NCCN) and European Neuroendocrine Tumor Society (ENETS) guidelines advise providing aggressive

surgical treatments for rectal NETs >2 cm in size [6, 7]. However, these size-based surgical approaches are controversial because only limited studies on these approaches are available [8–10]. Common surgical methods, including low anterior resection or APR, are used to excise rectal NETs >2 cm in size [6, 11, 12].

Endoscopic approaches, including endoscopic submucosal dissection (ESD) and endoscopic mucosal resection (EMR), enable resection of rectal NETs with small sizes (<10 mm) and are recommended by the ENETS 2016 guidelines [7]. However, these endoscopic methods have a high rate of positive resec-

Jak cytować / How to cite:

Zubaryev M, Ho Seung K, Byung Soh M. *Local excision vs. radical surgery in treating rectal nets considering the biology of neuroendocrine tumors (NETs)*. NOWOTWORY J Oncol 2021; 71: 9–16.

tion margins (approximately 24%–46%) according to some modern studies [13, 14]. Lee et al. revealed 17% positive resection margins after EMR among patients with tumors 15 mm in diameter [15]. Studies demonstrated a significant improvement with approximately 96% complete resections when ESR was used instead of EMR [16–18]. Transanal minimally invasive surgery (TAMIS) or transanal endoscopic microsurgery (TEM) enable safe resection of rectal NETs with negative margins, although the size is >2 cm [19–20].

Some studies have suggested that the size of rectal NETs is one of the most important factors in prognosis. According to their results, positive LN metastasis significantly increase with the size of the tumor and was observed from 40 to 80% of patients with tumor size >2 cm [21–25].

In contrast, a recent assessment of the SEER database showed that LN metastasis occurred in only 11.7%, and distant metastases occurred in only 12% of tumors >2 cm [26]. According to other modern data, there are no significant differences in oncological outcomes among patients with rectal NETs of different sizes (<2 or >4 cm) who underwent local excision or standard surgical approaches with disease-free LN status [26]. Moreover, there was a paradoxical contradictory report of outcomes after local excision versus radical surgery. The 10-year overall survival (OS) rates for T2 rectal NETs after local excision or radical surgery were 79.8% and 63.2% and those for T3/4 were 82.3% and 28.3%, respectively ($p < 0.01$). In addition, Ki-67 >3% and lymphatic or venous invasion were strong predictors in multivariate analysis [27].

It is worth indicating that compared with local excision approaches, low anterior resection of the rectum or abdominoperineal resection significantly compromises the quality of life (QOL) of patients. It also can be hypothesized that the biological features of NETs appear to play a more important role than the size of NETs. For example, NET features, including high Ki-67 index, high grade and mitotic index, and lymphovascular invasion are more crucial when the surgical approach is chosen and their presence results in varying prognosis [26, 28]. However, the nature and biology of rectal NETs needs to be considered in further studies because of their increasing incidence and the promising results of local excision with no evidence of LN metastasis. The new data might prove the effectiveness of local excision with the same oncological outcomes as radical surgery but with better QOL for patients.

Thus, this study aimed to determine oncological outcomes depending on the extent of primary tumor resection in patients with I–III stage rectal NETs in addition to identifying other factors associated with NET biology and aggressiveness that can influence oncological outcomes.

Materials and methods

In this single-center, retrospective, nonrandomized study, patients with I–III stage rectal NETs who underwent different surgical treatments, including local excision or radical opera-

tion, in Severance Hospital, Yonsei University Health System, Seoul, Korea between 2006 and 2017, were examined. Data were collected from the electronic medical record database of Severance Hospital. The clinicopathological characteristics, such as patients' age at diagnosis, gender, year of diagnosis, type of operation, stage, grade, differentiation, distance from AV, mitotic index, Ki-67, CD56, synaptophysin, chromogranin status, depth of invasion, and last follow-up status (alive/dead), were obtained from the database. Type of operation was defined as radical surgery, which included low anterior resection, abdominoperineal resection and intersphincter resection performed via the open or laparoscopic/robot approach; local excision was performed by TAMIS or transanal excision. All types of operations were included for retrospective analysis based on inclusion and exclusion criteria.

Based on the inclusion and exclusion criteria, patients were categorized depending on the surgical approach and clinicopathologic characteristics. The inclusion criteria were as follows: localization – rectum; stage I, II and III (AJCC TNM 7th ed.); tumor size ranging from 1 to 50 mm; tumor distance within 15 cm from the anal verge; type of operation (local excision versus radical surgery); patient's age between 19 and 80 years and the availability of histopathological and radiologic data. The exclusion criteria were as follows: stage IV (AJCC TNM 7th ed.), patient's age <19 or >80 years, treatment for previous cancer besides rectal NETs; follow-up loss; or incomplete clinical/histopathological/radiologic data.

The primary endpoints of this study were long-term survival outcomes of patients with rectal NETs after surgical treatment using two different approaches, namely radical surgery or TAMIS. Different factors associated with tumor biology and aggressiveness were also investigated regardless of the surgical approaches. OS was calculated from the date of surgery to the date of death. Disease-free survival (DFS) was calculated from the date of surgery to the date of recurrence.

Statistical analysis

Statistical analysis was performed using IBM SPSS Statistics, version 23 (SPSS Inc., Chicago, IL, USA). Categorical variables were expressed as frequencies (%), whereas continuous variables were presented as means, with their range or standard deviation. The means of continuous variables were compared using an independent sample t-test. Categorical variables were compared using the Pearson test. OS and DFS were estimated using the Kaplan-Meier method and were compared using a log-rank test. A multivariate Cox proportional hazards model with stepwise method was used to identify statistically significant independent prognostic factors for OS and DFS. In logistic regression analysis, p values <0.05 were used to define statistical significance of variables influencing DFS. A receiver operating characteristic (ROC) curve analysis was used to determine the optimal cutoff value of the tumor size. The variance inflation factor (VIF) method was used to detect

whether multicollinearity was presented among the independent variables (VIF >3 indicated the existent correlation among investigated variables).

Results

Overall, 1046 patients with rectal NETs underwent different treatments. An endoscopic approach was performed in 928

patients (365, cold polypectomy and 563, EMR or ESD), local excision in 72, and radical surgery in 46. Among those, based on the study aim and eligibility criteria, we further analyzed only the clinical data of 64 patients who underwent local excision and the 23 patients who underwent radical surgery. The characteristics of both groups of patients are summarized in table I.

Table I. Patients' characteristics

Variables	Radical surgery	Local excision	p
no. of patients	23	64	
age, mean ± SD (years)	52.3 ± 11.3	49.7 ± 12.1	0.420
age (years)			0.198
≤65	18 (78.3%)	57 (89.1%)	
>65	5 (21.7%)	7 (10.9%)	
gender			0.323
male	17 (73.9%)	24 (37.5%)	
female	6 (26.1%)	40 (62.5%)	
^aprimary tumor size (mm)			<0.001
≤10.2	8 (34.8%)	54 (84.4%)	
>10.2	15 (65.2%)	10 (15.6%)	
^bprimary tumor size (mm)			<0.001
≤16.5	12 (52.2%)	62 (96.9%)	
>16.5	11 (47.8%)	2 (3.1%)	
distance from AV, mean ± SD (cm)	7.7 ± 3.3	6.2 ± 2.6	0.038
differentiation			0.116
well	20 (87.0%)	62 (96.8%)	
moderate	3 (13.0%)	2 (3.1%)	
invasion			<0.001
mucosa + submucosa	8 (34.8%)	60 (93.8%)	
muscularis propria + pericolic tissue	15 (65.2%)	4 (6.3%)	
grade			<0.001
G1	12 (52.2%)	59 (92.2%)	
≥G2	11 (47.8%)	5 (7.8%)	
HPF			<0.001
≤2/10	14 (60.9%)	61 (95.3%)	
>2/10	9 (39.1%)	3 (4.7%)	
TNM stage			<0.001
I, IIA, IIB	13 (56.5%)	64 (100.0%)	
IIIA, IIIB	10 (43.5%)	0	
T status			<0.001
T1, T2	11 (47.8%)	62 (96.9%)	
T3, T4	12 (52.2%)	2 (3.1%)	
N status			<0.001
N0	13 (56.5%)	64 (100.0%)	
N1	10 (43.5%)	0	
Ki-67			0.004
≤2%	15 (65.2%)	58 (90.6%)	
>2%	8 (34.8%)	6 (9.4%)	
PNIV			0.055
positive	3 (13.0%)	1 (1.6%)	
negative	20 (87.0%)	63 (98.4%)	
LVIN			<0.001
positive	9 (39.1%)	1 (1.6%)	
negative	14 (60.9%)	63 (98.4%)	
CD56			0.044
positive	21 (91.3%)	45 (70.3%)	
negative	2 (8.7%)	19 (29.7%)	

Variables	Radical surgery	Local excision	p
synaptophysin			0.218
positive	21 (91.3%)	50 (78.1%)	
negative	2 (8.7%)	14 (21.9%)	
chromogranin			0.457
positive	4 (17.4%)	16 (25.0%)	
negative	19 (82.6%)	48 (75.0%)	

SD – standard deviation; AV – anal verge; HPF – high power field; TNM – tumor-node-metastasis; PNIV – peri-neural invasion; LVIN – lympho-vascular invasion

^a cutoff based on mean value

^b cutoff based on ROC curve

Patients' age, gender, differentiation of NET and some tumors markers according to immunohistochemical analysis (synaptophysin and chromogranin) were not significantly different between the two groups (all $p > 0.05$). Patients in the radical surgery group were more likely to have larger primary tumors (65.2% vs. 15.6%, $p < 0.001$), deeper invasion (65.2% vs. 7.8%, $p < 0.001$), higher grade (39.1% vs. 7.8%, $p < 0.001$), higher mitotic index and Ki-67 (2/10 HPFs: 39% vs. 4.7%; Ki-67 >2%: 30.4% vs. 9.4%, $p < 0.001$), T stage and LN metastasis (T3/4: 52.2% vs. 3.1%; N1: 43.5% vs. 0%, $p < 0.001$) and a higher lymphovascular invasion rate (39.1% vs. 1.6%, $p < 0.001$) than those in the local excision group. A vast majority of patients with tumors <1.0 cm underwent local excision (54/64, 84.4%), whereas those with tumors ≥ 2 cm underwent radical surgery (15/23, 65.2%). Recurrence was observed in five (21.7%) and three (4.7%) patients in radical surgery and local excision groups, respectively ($p = 0.055$).

Typically, the tumor size is one of the most important factors that predict outcomes and subsequently the surgical approach. According to the literature, tumor size >2 cm seems to be a cutoff for local excision, whereas a size between 1 and 2 cm remains controversial. We attempted to identify which primary tumor size would be applicable in our analysis. We used a ROC curve analysis to determine the optimal cutoff value of the tumor size that could influence oncological outcomes. The optimal cutoff value was 16.5 mm (sensitivity, 80%; and specificity, 90.2%) with an area under the curve of 0.877 (95% confidence interval [CI]: 0.764–0.990, $p = 0.005$). However, only two (3.1%) patients in the local excision group had a tumor size >16.5 mm compared with 11 patients (47.8%) in the radical surgery group (< 0.001), resulting in inconsistency. To identify the comparable primary tumor size for analysis in both groups, we used the descriptive method to determine the mean tumor size in all 87 patients. We found that a mean size of 10.2 mm was more homogenous between the two groups. Thus, 15 and 10 patients in the radical surgery and local excision groups, respectively, had a primary tumor size >10.2 mm. A tumor size of 10 mm has been previously reported as a cutoff for local excision. Considering that, the primary tumor size of 10.2 mm was chosen for subsequent analysis of oncological outcomes in our study.

Factors associated with DFS

DFS rates were better in the local excision group than in the radical surgery. The cumulative 1-, 3-, and 5-year DFS rates of patients were 82.6%, 72.9% and 68%, respectively in the radical surgery group; 96.9%, 96.9%, and 94.4%, respectively in the local excision group ($p < 0.05$) (table III). Factors associated with an increased risk of recurrence included the type of surgical treatment (radical surgery vs. local excision), the primary tumor size >10 mm, poorer differentiation of primary tumor, invasion, grade >1, mitotic index (>1/10 HPFs), N positivity, perineural and lymphovascular invasions and Ki-67 >2% according to the univariate analysis ($p < 0.05$).

In contrast, in the multivariate analysis only deep invasion (HR, 17.385; 95% CI 3.684–82.052; $p < 0.001$) was independently associated with an increased risk of tumor recurrence and influenced DFS (HR, 8.374; 95% CI 1.342–52.248; $p = 0.023$). Table II provides details on the clinicopathologic factors associated with DFS.

Factors associated with OS

The cumulative 1-, 3-, and 5-year OS rates of patients were 95.7%, 90.6% and 84.6%, respectively, in the radical surgery group and 100% in all the years in the local excision group (tab. III). Factors associated with poor OS included primary tumor size >10 mm and tumor invasion depth ($p < 0.05$). In the multivariate analysis, depth of invasion (mucosa/submucosa vs. muscularis propria/pericolonic tissue) was independently associated with poor OS (HR, 15.333; 95% CI, 1.710–137.447; $p = 0.015$) (tab. II).

DFS and OS were different between the two groups ($p = 0.001$). The 1-, 3-, and 5-year DFS and OS were longer in the local excision group than in the radical surgery group (tab. III).

Influence of the depth of invasion on 1-, 3-, and 5-year OS and DFS

Depth of invasion was an independent factor associated with higher recurrence rate and poor OS; thus, we analyzed the cumulative 1-, 3-, and 5-year DFS and OS with respect to this factor. We found that the cumulative 1-, 3-, and 5- DFS and OS rates were shorter in patients with deep invasion (muscularis propria and pericolonic tissue) than in those with superficial invasion (mucosa and submucosa) – regardless of the surgical approaches (tab. III; figs. 1 and 2). As shown in table III and

Table II. Univariate and multivariate analyses for disease-free survival (DFS) and overall survival (OS) of patients with rectal NETs after local excision of the rectum or rectum resection

Variables	Disease-free survival				Overall survival			
	Univariate analysis		^a Multivariate analysis		Univariate analysis		^a Multivariate analysis	
	HR (95% CI)	p	HR (95% CI)	p	HR (95% CI)	p	HR (95% CI)	P
groups	0.138 (0.036–0.534)	0.004	1.823 (0.086–3.167)	0.551	0.006 (0.001–20.571)	0.216		
age (years)	3.367 (0.867–13.077)	0.08			2.557 (0.266–24.612)	0.416		
gender	1.168 (0.302–4.519)	0.822			1.449 (0.240–8.754)	0.686		
primary tumor size (mm)	11.790 (2.496–55.686)	0.002	3.291 (0.491–22.043)	0.468	12.453 (1.387–111.771)	0.024	4.468 (0.358–55.707)	0.245
distance from AV (cm)	1.889 (0.532–6.701)	0.325			1.927 (0.321–11.562)	0.473		
differentiation	5.421 (1.145–25.675)	0.033	2.618 (0.492–13.943)	0.408	4.477 (0.464–43.247)	0.195		
invasion	17.385 (3.684–82.052)	<0.001	8.374 (1.342–52.248)	0.023	15.333 (1.710–137.447)	0.015	15.333 (1.710–137.447)	0.015
grade	5.181 (1.494–17.966)	0.01	0.156 (0.003–7.929)	0.89	2.782 (0.463–16.701)	0.263		
HPF	4.518 (1.274–16.019)	0.02	3.419 (0.147–79.551)	0.98	3.233 (0.535–19.529)	0.201		
N status	14.731 (4.131–52.529)	<0.001	4.021 (0.896–18.037)	0.069	4973.5 (0.001–7.825E)	0.518		
Ki-67	4.144 (1.165–14.747)	0.028	0.931 (0.197–5.200)	0.759	1.422 (0.159–12.727)	0.753		
CD56	1.355 (0.288–6.390)	0.701			32.824 (0.006–183676)	0.428		
synaptophysin	0.541 (0.140–2.095)	0.374			28.549 (0.002–381675)	0.489		
chromogranin	0.376 (0.048–2.966)	0.353			0.033 (0.001–327.922)	0.468		

HR – hazard ratio; CI – confidence interval; AV – anal verge; HPF – high power field

^aCox proportional hazards models adjusted for groups (local excision [reference], radical surgery), age (≤ 65 [reference], >65), gender (male [reference], female), primary tumor size (<10 [reference], ≥ 10), distance from AV (≤ 6 [reference], >6), differentiation (well [reference], moderate), invasion (mucosa + submucosa [reference], muscularis propria + pericolic tissue), grade (G1 [reference], G2), HPF ($\leq 2/10$ [reference], $>2/10$), N status (N0 [reference], N1), Ki-67 ($\leq 2\%$ [reference], $>2\%$), CD56 (negative [reference], positive), synaptophysin (negative [reference], positive), chromogranin (negative [reference], positive).

Table III. Proportion of disease-free survival and overall survival of patients with rectal neuroendocrine tumors in radical surgery and local excision groups, depending on the depth of invasion of rectal neuroendocrine tumors in both groups over 1, 3, and 5 years ($p = 0.001$)

Time		Groups		Depth of invasion	
		Radical surgery	Local excision	Mucosa/submucosa	Muscularis/pericolic tissue
1 year	disease free survival	82.6%	96.9%	98.5%	78.9%
	overall survival	95.7%	100%	100%	94.4%
3 years	disease-free survival	72.9%	–	97.1%	72.9%
	overall survival	90.6%	–	100%	87.7%
5 years	disease-free survival	68%	94.4%	97.1%	53.1%
	overall survival	84.6%	100%	100%	87.7%

figures 1 and 2, patients with rectal NETs having invasion to the mucosa and submucosa had better 1-, 3- and 5-year DFS and OS rates than those with invasion to the muscularis propria and pericolic tissue in both the groups ($p = 0.001$).

Factors associated with invasion and LN metastasis

Regarding survival and recurrence rates, we identified factors associated with invasion that corresponded to poor DFS and OS.

We also investigated additional factors influencing DFS, such as LN positivity. We used logistic regression analysis to identify associated factors and compare potential factors. We included primary tumor size, grade, differentiation of primary tumor, T status, mitotic activity, synaptophysin, chromogranin, N status and invasion.

Factors predicting invasion

We analyzed factors that could predict the depth of invasion of the primary tumor. As shown in table IV, the mitotic index (HPF)

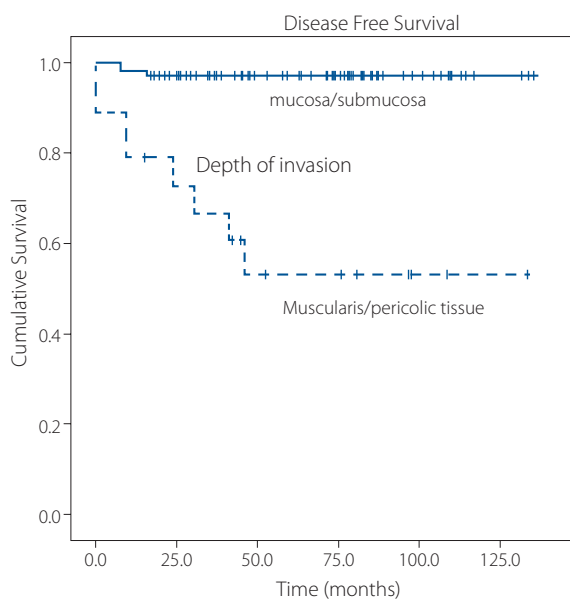


Figure 1. Disease-free survival (DFS) of patients with rectal neuroendocrine tumors (NETs) with two depths of invasion ($p < 0.001$)

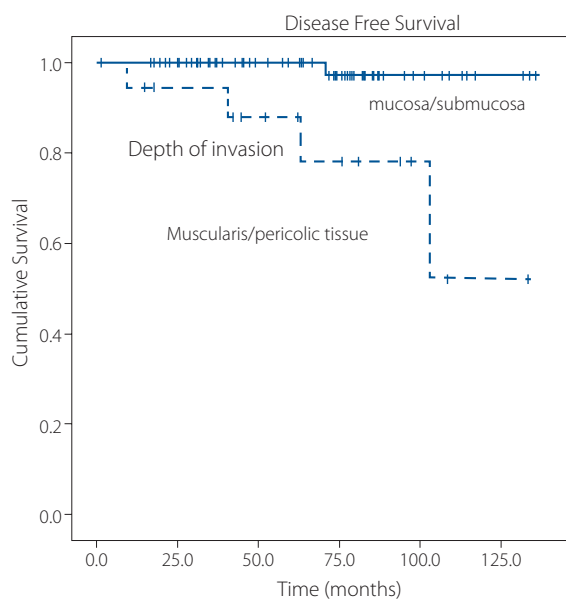


Figure 2. Overall survival (OS) of patients with rectal neuroendocrine tumors (NETs) with two depths of invasion ($p = 0.001$)

Table IV. Logistic regression analysis of factors predictive for invasion

Variables	Groups		Logistic regression analysis			
	Radical surgery	Local excision	p	Odds ratio	95% confidence interval	p
primary tumor size (>11 mm)	15 (65.2%)	10 (15.6%)	<0.001	38.515	4.343–341.594	0.001
high power field ($\geq 2/10$)	9 (39.1%)	3 (4.7%)	<0.001	55.560	4.711–655.309	0.001
grade ($\geq G2$)	11 (47.8%)	5 (7.8%)	<0.001			a ₋
N (+)	10 (43.5%)	0	<0.001	7.570	0.871–65.766	0.066
Ki-67 (>2%)	8 (34.8%)	6 (9.4%)	0.001			a ₋
CD56 (+)	21 (91.3%)	45 (70.3%)	0.802			
synaptophysin (+)	21 (91.3%)	50 (78.1%)	0.735			
chromogranin (+)	4 (17.4%)	16 (25.0%)	0.697			
differentiation (moderate)	3 (13.0%)	2 (3.1%)	0.011			b ₋

^aInsignificant and not presented

^bExcluded by the variance inflation factor (VIF)

associated with NET biology was predictive of the depth of invasion in the univariate analysis and remained an independent predictor in the multivariate analysis (odds ratio [OR], 55.560; 95% CI, 4.711–655.309; $p = 0.001$). Primary tumor size >10 mm was also an independent predictor of invasion according to the univariate and multivariate analyses (OR, 38.515; 95% CI, 4.343–341.594; $p = 0.001$).

Factors predicting LN positivity

We used the same model to investigate factors that could predict LN metastasis in the multivariate analysis. We found that only invasion of the primary tumor remained an independent predictor of LN positivity (OR 14.893 CI 2.532–87.587, $p = 0.003$) in the multivariate analysis.

Discussion

According to modern data, an increasing number of patients visit hospitals with small rectal NETs because of the efficient screening program. Thus, the proportion of tumors of ≤ 10 mm in size with maximum invasion to the submucosa (T1) has increased over time, accounting for 45–65% of patients in recent years. This makes the local treatment of rectal NETs with good oncological outcomes feasible in many cases [1, 4, 26, 27]. In our study, we failed to include a large number of cases that were treated with local excision and radical surgery because most cases had small tumors (<10 mm) and were treated with EMR/ESD or cold polypectomy. Nonetheless, we included a small proportion of patients with tumors >10 mm in size who received bigger surgical treatments such as local excision or

radical surgery. We analyzed the effectiveness of local excision compared with radical surgery and also challenged the main idea based on NCCN and ENETS guidelines regarding the size of primary tumors that should be considered as the most important factor when treatment is planned.

We found that the groups were quite heterogeneous for analysis. Patients in the local excision group had better DFS and OS than those in the radical surgery group. However, that was because the early stage of the disease was mostly found among patients in the group with LE. The radical surgery group included patients with larger primary tumor size, LN+, higher grade and deeper invasion. However, it is worth indicating that regardless of more aggressive NETs in patients in the radical surgery group, radical surgery could not improve the oncological outcomes.

We also investigated other factors that could influence oncological outcomes. Factors such as mitotic index, Ki-67, grade, N+, PNIV and LVIV were insignificant and did not influence DFS and OS according to the results of univariate and multivariate analysis. However, invasion appeared to be an independent factor influencing the DFS and OS of patients with rectal NETs. Patients with rectal NETs who had invasion beyond the submucosa layer had a poorer 1-, 3-, and 5-year DFS and OS compared with those having superficial invasion. Based on these results, we attempted to identify factors that influenced invasion. We found that tumor size >10 mm, mitotic index >2 and LN+ were independent predictors of the depth of invasion and thus influenced the recurrence rate and survival of patients. In contrast, we also revealed that the depth of invasion (beyond the submucosa) was an independent predictor of LN positivity, which predicted poor oncological outcomes in many previous studies. We suggest that the depth of invasion of primary NETs is the most important factor that should be considered when treatment strategies are planned. Our study also reviewed modern data found in much larger studies and discovered that where the size of the primary tumor or a more radical treatment failed to be independent factors of DFS and OS.

However, our study does have significant limitations such as its small sample size, selection bias owing to retrospective non-randomized data and group heterogeneity. We believe that more comparative prospective randomized studies with a larger number of cases are needed to corroborate our findings and investigate other prognostic factors of rectal NETs that can determine treatment strategies.

Conclusion

In summary, our findings demonstrated that local excision could be effective in treating rectal NETs in the early stage. They revealed that the depth of invasion was an important factor in influencing oncological outcomes. Nonetheless, our findings need to be confirmed in more prospective and randomized studies with a larger number of cases and more homogeneous data.

Conflict of interest: none declared

Mykola Zubaryev

National Cancer Institute

Department of Abdominal Tumors

Lomonosova 33/43

Kyiv 03022, Ukraine

e-mail: mykola.zubaryev@gmail.com

Received: 17 Sep 2020

Accepted: 1 Dec 2020

References

1. Fraenkel M, Kim M, Faggiano A, et al. Knowledge NETWORK. Incidence of gastroenteropancreatic neuroendocrine tumours: a systematic review of the literature. *Endocr Relat Cancer*. 2014; 21(3): R153–R163, doi: 10.1530/ERC-13-0125, indexed in Pubmed: 24322304.
2. Dasari A, Shen C, Halperin D, et al. Trends in the Incidence, Prevalence, and Survival Outcomes in Patients With Neuroendocrine Tumors in the United States. *JAMA Oncol*. 2017; 3(10): 1335–1342, doi: 10.1001/jamaoncol.2017.0589, indexed in Pubmed: 28448665.
3. Maggard MA, O'Connell JB, Ko CY. Updated population-based review of carcinoid tumors. *Ann Surg*. 2004; 240(1): 117–122, doi: 10.1097/01.sla.0000129342.67174.67, indexed in Pubmed: 15213627.
4. Ezekian B, Adam MA, Turner MC, et al. Local excision results in comparable survival to radical resection for early-stage rectal carcinoid. *J Surg Res*. 2018; 230: 28–33, doi: 10.1016/j.jss.2018.04.038, indexed in Pubmed: 30100036.
5. McDermott FD, Heeney A, Courtney D, et al. Rectal carcinoids: a systematic review. *Surg Endosc*. 2014; 28(7): 2020–2026, doi: 10.1007/s00464-014-3430-0, indexed in Pubmed: 24584484.
6. Shah MH, Goldner WS, Halfdanarson TR, et al. NCCN Guidelines Insights: Neuroendocrine and Adrenal Tumors, Version 2.2018. *J Natl Compr Canc Netw*. 2018; 16(6): 693–702, doi: 10.6004/jnccn.2018.0056, indexed in Pubmed: 29891520.
7. Delle Fave G, O'Toole D, Sundin A, et al. Vienna Consensus Conference participants. ENETS Consensus Guidelines Update for Gastrointestinal Neuroendocrine Neoplasms. *Neuroendocrinology*. 2016; 103(2): 119–124, doi: 10.1159/000443168, indexed in Pubmed: 26784901.
8. Wei R, Lo OSH, Law WL. Surgical management and outcome of rectal carcinoids in a university hospital. *World J Surg Oncol*. 2015; 13: 31, doi: 10.1186/s12957-015-0463-3, indexed in Pubmed: 25889934.
9. Yangong H, Shi C, Shahbaz M, et al. Diagnosis and treatment experience of rectal carcinoid (a report of 312 cases). *Int J Surg*. 2014; 12(5): 408–411, doi: 10.1016/j.ijsu.2014.03.002, indexed in Pubmed: 24631555.
10. Choi CW, Park SuB, Kang DH, et al. The clinical outcomes and risk factors associated with incomplete endoscopic resection of rectal carcinoid tumor. *Surg Endosc*. 2017; 31(12): 5006–5011, doi: 10.1007/s00464-017-5497-x, indexed in Pubmed: 28936630.
11. Choi AH, Kim J, Chao J. Perioperative chemotherapy for resectable gastric cancer: MAGIC and beyond. *World J Gastroenterol*. 2015; 21(24): 7343–7348, doi: 10.3748/wjg.v21.i24.7343, indexed in Pubmed: 26139980.
12. Takatsu Y, Fukunaga Y, Nagasaki T, et al. Short- and Long-term Outcomes of Laparoscopic Total Mesenteric Excision for Neuroendocrine Tumors of the Rectum. *Dis Colon Rectum*. 2017; 60(3): 284–289, doi: 10.1097/DCR.0000000000000745, indexed in Pubmed: 28177990.
13. Park HW, Byeon JS, Park YS, et al. Endoscopic submucosal dissection for treatment of rectal carcinoid tumors. *Gastrointest Endosc*. 2010; 72(1): 143–149, doi: 10.1016/j.gie.2010.01.040, indexed in Pubmed: 20381798.
14. Kim JuS, Kim YJ, Chung JW, et al. Usefulness of endoscopic resection using the band ligation method for rectal neuroendocrine tumors. *Intest Res*. 2016; 14(2): 164–171, doi: 10.5217/ir.2016.14.2.164, indexed in Pubmed: 27175117.
15. Lee HJ, Kim SB, Shin CM, et al. A comparison of endoscopic treatments in rectal carcinoid tumors. *Surg Endosc*. 2016; 30(8): 3491–3498, doi: 10.1007/s00464-015-4637-4, indexed in Pubmed: 26514133.
16. Yang DH, Park Y, Park SH, et al. Cap-assisted EMR for rectal neuroendocrine tumors: comparisons with conventional EMR and endoscopic submucosal dissection (with videos). *Gastrointest Endosc*. 2016; 83(5): 1015–22; quiz 1023, doi: 10.1016/j.gie.2015.09.046, indexed in Pubmed: 26460225.

17. Chen Ru, Liu X, Sun S, et al. Comparison of Endoscopic Mucosal Resection With Circumferential Incision and Endoscopic Submucosal Dissection for Rectal Carcinoid Tumor. *Surg Laparosc Endosc Percutan Tech.* 2016; 26(3): e56–e61, doi: 10.1097/SLE.0000000000000266, indexed in Pubmed: 27213787.
18. He L, Deng T, Luo H. Efficacy and safety of endoscopic resection therapies for rectal carcinoid tumors: a meta-analysis. *Yonsei Med J.* 2015; 56(1): 72–81, doi: 10.3349/ymj.2015.56.1.72, indexed in Pubmed: 25510749.
19. Kumar AS, Sidani SM, Kolli K, et al. Transanal endoscopic microsurgery for rectal carcinoids: the largest reported United States experience. *Colorectal Dis.* 2012; 14(5): 562–566, doi: 10.1111/j.1463-1318.2011.02726.x, indexed in Pubmed: 21831099.
20. Zhou JL, Lin GL, Zhao DC, et al. Resection of multiple rectal carcinoids with transanal endoscopic microsurgery: case report. *World J Gastroenterol.* 2015; 21(7): 2220–2224, doi: 10.3748/wjg.v21.i7.2220, indexed in Pubmed: 25717261.
21. Modlin IM, Lye KD, Kidd M. A 5-decade analysis of 13,715 carcinoid tumors. *Cancer.* 2003; 97(4): 934–959, doi: 10.1002/cncr.11105, indexed in Pubmed: 12569593.
22. Modlin IM, Oberg K, Chung DC, et al. Gastroenteropancreatic neuroendocrine tumours. *Lancet Oncol.* 2008; 9(1): 61–72, doi: 10.1016/S1470-2045(07)70410-2, indexed in Pubmed: 18177818.
23. Caplin ME, Pavel M, Ćwikła JB, et al. CLARINET Investigators. Lanreotide in metastatic enteropancreatic neuroendocrine tumors. *N Engl J Med.* 2014; 371(3): 224–233, doi: 10.1056/NEJMoa1316158, indexed in Pubmed: 25014687.
24. Gleeson FC, Levy MJ, Dozois EJ, et al. Endoscopically identified well-differentiated rectal carcinoid tumors: impact of tumor size on the natural history and outcomes. *Gastrointest Endosc.* 2014; 80(1): 144–151, doi: 10.1016/j.gie.2013.11.031, indexed in Pubmed: 24462168.
25. Park CH, Cheon JH, Kim JO, et al. Criteria for decision making after endoscopic resection of well-differentiated rectal carcinoids with regard to potential lymphatic spread. *Endoscopy.* 2011; 43(9): 790–795, doi: 10.1055/s-0030-1256414, indexed in Pubmed: 21735371.
26. McConnell YJ. Surgical management of rectal carcinoids: trends and outcomes from the Surveillance, Epidemiology, and End Results database (1988 to 2012). *Am J Surg.* 2016; 211(5): 877–885, doi: 10.1016/j.amjsurg.2016.01.008, indexed in Pubmed: 27048945.
27. Kasuga A, Chino A, Uragami N, et al. Treatment strategy for rectal carcinoids: a clinicopathological analysis of 229 cases at a single cancer institution. *J Gastroenterol Hepatol.* 2012; 27(12): 1801–1807, doi: 10.1111/j.1440-1746.2012.07218.x, indexed in Pubmed: 22743039.
28. Avenel P, McKendrick A, Silapaswan S, et al. Gastrointestinal carcinoids: an increasing incidence of rectal distribution. *Am Surg.* 2010; 76(7): 759–763, indexed in Pubmed: 20698387.

Leczenie przedoperacyjne chorych na raka piersi i jego wpływ na postępowanie operacyjne oraz radioterapeutyczne (część 1.)

Zbigniew I. Nowecki¹, Agnieszka Jagiełło-Gruszfeld¹, Katarzyna Pogoda¹, Anna Niwińska¹,
Wojciech P. Olszewski², Paweł Winter¹, Rafał Matkowski^{3,4}, Wojciech M. Wysocki^{5,6,7}

¹Klinika Nowotworów Piersi i Chirurgii Rekonstrukcyjnej, Narodowy Instytut Onkologii im. M. Skłodowskiej-Curie – Państwowy Instytut Badawczy, Warszawa

²Zakład Patologii i Diagnostyki Laboratoryjnej, Narodowy Instytut Onkologii im. M. Skłodowskiej-Curie – Państwowy Instytut Badawczy, Warszawa

³Katedra Onkologii, Uniwersytet Medyczny im. Piastów Śląskich we Wrocławiu

⁴Centrum Chorób Piersi, Dolnośląskie Centrum Onkologii we Wrocławiu

⁵Klinika Chirurgii Ogólnej, Onkologicznej i Naczyniowej, 5. Wojskowy Szpital Kliniczny z Polikliniką w Krakowie

⁶Katedra Chirurgii, Wydział Lekarski i Nauk o Zdrowiu, Krakowska Akademia im. A. Frycza-Modrzewskiego, Kraków

⁷Redakcja Naukowa, Narodowy Instytut Onkologii im. M. Skłodowskiej-Curie – Państwowy Instytut Badawczy, Warszawa

Przedoperacyjne leczenie systemowe (*neoadjuvant therapy* – NAT) jest coraz częściej stosowane u chorych na pierwotnie nieoperacyjnego oraz – często – pierwotnie operacyjnego raka piersi. Odpowiedź na zastosowane NAT w większości przypadków wpływa na zakres leczenia operacyjnego i radioterapii, a w niektórych sytuacjach również na uzupełniające systemowe leczenie pooperacyjne. Dostępne badania wskazują, że znaczenie ma odpowiedź na NAT w obrębie piersi i regionalnych węzłów chłonnych. Ocena odpowiedzi na leczenie pozwala na personalizację leczenia i w niektórych przypadkach na zmianę terapii, co wpływa na poprawę wyników odległych.

W artykule podsumowano aktualne zasady postępowania u chorych na wczesnego raka piersi kwalifikowanych do przedoperacyjnej terapii. Zwrócono także uwagę na praktyczne aspekty i możliwości terapii refundowanych w Polsce. Szczegółowo omówiono stosowane schematy systemowej terapii, techniki zabiegów operacyjnych oraz zasady kwalifikacji i obszar radioterapii uzupełniającej. Przedstawiono również systemy oceny odpowiedzi na leczenie przedoperacyjne.

Słowa kluczowe: rak piersi, chirurgia, leczenie systemowe, leczenie neoadjuwantowe, leczenie adjuwantowe

Przedoperacyjne leczenie systemowe (*neoadjuvant therapy* – NAT) jest coraz częściej stosowane u chorych na pierwotnie nieoperacyjnego oraz – często – pierwotnie operacyjnego raka piersi. Odpowiedź na zastosowane NAT w większości przypadków wpływa na zakres leczenia operacyjnego i radioterapii, a w niektórych sytuacjach również na uzupełniające systemowe leczenie pooperacyjne. Dostępne badania wskazują na znaczenie odpowiedzi na NAT w obrębie piersi i regionalnych węzłów chłonnych i pozwalają na personalizację leczenia.

Przedoperacyjne leczenie systemowe

Pierwsze doniesienia o zastosowaniu przedoperacyjnej (neoadjuwantowej) chemioterapii w leczeniu chorych na operacyjnego raka piersi pochodzą z publikacji Jacquillata i wsp. z 1983 roku. Autorzy tego badania leczyli systemowo 143 pacjentki w I–III stopniu zaawansowania choroby. Uzyskali całkowitą odpowiedź kliniczną (*clinical complete response* – cCR) u 30% pacjentek. Praca ta dała asumpt do przeprowadzenia kolejnych badań klinicznych.

Jak cytować / How to cite:

Nowecki ZI, Jagiełło-Gruszfeld A, Pogoda K, Niwińska A, Olszewski WP, Winter P, Matkowski R, Wysocki WM. *Neoadjuvant therapy for breast cancer patients and its impact on surgical treatment and radiotherapy (part 1.)*. NOWOTWORY J Oncol 2021; 71: 17–25.

W pierwszym badaniu amerykańskim NSABP B-18, które trwało od 1988 do 1993 roku, leczono 1523 chore, którym (przed- lub pooperacyjnie) podano chemioterapię według schematu AC (adriamycyna, cyklofosfamid). U 80% pacjentek leczonych przedoperacyjnie uzyskano odpowiedź na leczenie. Całkowitą odpowiedź na leczenie (cCR) uzyskano u 36%, a całkowitą odpowiedź patologiczną (*pathological complete response* – pCR) u 13%, skuteczne leczenie oszczędzające (*breast conserving treatment* – BCT) wykonano u 67,8% (w grupie z chemioterapią pooperacyjną u 59,8% chorych). W okresie 5- i 9-letniej obserwacji nie stwierdzono różnic w przeżyciach do wznowy (*disease free survival* – DFS) i przeżyciach całkowitych (*overall survival* – OS) w obu obserwowanych grupach chorych.

W latach 1995–2000 na grupie 2411 chorych przeprowadzono badanie NSABP B-27. Wykazano że dołączenie docetakselu (schemat AT – adriamycyna, docetaksel) do adriamycyny zwiększyło całkowitą odpowiedź patologiczną – pCR (26% vs. 13%). Nie stwierdzono natomiast różnic w DFS i OS pomiędzy ramionami AC i AT. Natomiast w badaniu EORTC 10902 oceniającym leczenie przedoperacyjne i pooperacyjne według schematu FEC (fluorouracyl + epirubicyna + cyklofosfamid) u 698 chorych, odpowiedź na leczenie uzyskano u 49% chorych (cCR – 7% i pCR – 1,7%). Nie stwierdzono różnic w 10-letniej obserwacji w zakresie DFS i OS [1]. W historycznych badaniach klinicznych z randomizacją nie wykazano różnic w DFS i OS po leczeniu przedoperacyjnym i pooperacyjnym [2].

Współczesne leczenie systemowe pozwala na większą personalizację terapii i uzyskanie lepszej odpowiedzi klinicznej patologicznej. Całkowita odpowiedź patologiczna (pCR) po NAT wpływa korzystnie na DFS i OS – zwłaszcza w podtypach raków potrójnie ujemnych (*triple-negative breast cancer* – TNBC) i z nadmierną ekspresją receptora ludzkiego naskórkowego czynnika wzrostu typu naskórka ludzkiego 2 (HER2-dodatni) [2].

Wskazania do przedoperacyjnego leczenia systemowego

Decyzja, aby leczenie pierwotnie rozpoznanego raka piersi rozpocząć od przedoperacyjnego leczenia systemowego (NAT), powinna należeć do wielospecjalistycznego zespołu terapeutycznego (*multidisciplinary team* – MDT). Należy rozważyć zaawansowanie choroby, podtyp biologiczny nowotworu, oczekiwania pacjentki i potencjalne korzyści wynikające z tego trybu leczenia. Obecnie kandydatkami do NAT są chore na:

1. pierwotnie nieoperacyjnego raka piersi:
 - zapalny rak piersi,
 - zaawansowany rak piersi cT4cN2/cN3;
2. pierwotnie operacyjnego raka piersi, gdy decyzja dotyczy wykonania operacji oszczędzającej, w przypadku występowania ograniczeń:
 - w obrębie piersi – dysproporcja pomiędzy wielkością guza i gruczołem piersiowym, którego pierwotne wycięcie powodowałoby nieradykalność lub nieakceptowalny efekt kosmetyczny,

- w obrębie węzłów chłonnych pachy – zmienione przerzutowo regionalne węzły chłonne pachy (cN1), gdy spodziewane jest uzyskanie całkowitej regresji zmian nowotworowych;
3. pierwotnie operacyjnego raka piersi, gdy na podstawie przeprowadzonej diagnostyki (szczególnie w podtypach biologicznych raka piersi przebiegających szczególnie agresywnie: HER2-dodatni, TNBC) zostałyby zakwalifikowane do systemowego leczenia pooperacyjnego w zależności od zaawansowania choroby:
 - cN+/pN+,
 - w niektórych ośrodkach – w przypadku guza cT \geq 1c [3].

Diagnostyka przedoperacyjna

Diagnostyka przedoperacyjna obejmująca badanie przedmiotowe, podmiotowe, badania obrazowe, badania histopatologiczne i cytologiczne oraz inne badania dodatkowe została opisana w tomie 5. Biblioteki Chirurga Onkologa *Chirurgiczne leczenie zmian nowotworowych piersi. II Konsensus Polskiego Towarzystwa Chirurgii Onkologicznej*[4].

Szczególnie trudno ocenić stan węzłów chłonnych na podstawie badania palpacyjnego i badań obrazowych. Podstawowym badaniem jest badanie kliniczne, chociaż współczynnik fałszywie ujemny (*false negative rate* – FNR) tego badania może sięgać 45% [5]. U około 25% pacjentek z węzłami chłonnymi w stopniu cN0 stwierdzono przerzuty raka, z czego u mniej niż 6% przerzuty w ≥ 3 węzłach chłonnych [6].

W każdym przypadku powinno się wykonać mammografię i USG piersi. Badanie USG z biopsją cienkoigłową podejrzanym węzłom chłonnym uznawane jest za standardową metodę diagnostyczną. Jest jednak obciążone niedokładnością: czułość oceniana jest na 47–90%, specyficzność – 100%, a FNR na 8–24%. Czulość tej metody wynosi 44% przy przerzutach <5 mm i 93% przy przerzutach >5 mm [5–7].

Jeśli w biopsji piersi stwierdza się raka zrazikowego, choroba ma podłoże genetyczne lub występuje rozbieżności pomiędzy rozległością choroby stwierdzaną na podstawie badania MMG, USG i badania klinicznego, wskazane jest wykonanie rezonansu magnetycznego piersi. Badanie to należy rozważyć również w przypadku kwalifikacji do NAT i oceny remisji zmian w trakcie tego leczenia.

Postępowanie przed rozpoczęciem leczenia systemowego

Zgodnie z zaleceniami wielu naukowych towarzystw onkologicznych przed NAT należy oznaczyć za pomocą znaczników wszystkie zdiagnozowane ogniska raka [8]. Można rozważyć założenie podobnych znaczników do zweryfikowanego (zwierającego przerzut) węzła (węzłów chłonnych) pachy, jeśli referencyjny ośrodek onkologiczny, który wykonuje biopsję węzłów wartowniczych (*sentinel lymph node biopsy* – SLNB) po NAT, stosuje technikę TAD (*targeted axillary dissection*). Polega ona na oznakowaniu węzła chłonnego zawierającego

przerzut (techniki znakowania opisano poniżej) przed NAT i jego celowanej biopsji podczas wykonanej później SLNB. Alternatywną procedurą jest biopsja węzłów wartowniczych sposobem klasycznym – co najmniej 2–3 węzły wartownicze oznacza się metodą pozwalającą na ich identyfikację wzrokową (widoczne zabarwienie) i instrumentalną (sonda wykrywająca izotop lub ferromagnetyk).

Leczenie systemowe

W 2019 roku opublikowano dwa istotne dokumenty dotyczące zasad postępowania z chorymi na wczesnego raka piersi – zalecenia Europejskiego Towarzystwa Chirurgii Onkologicznej (European Society for Medical Oncology – ESMO) oraz konsensus ekspertów konferencji St. Gallen 2019 [9, 10]. Wytyczne te duży nacisk kładą na stosowanie przedoperacyjnej terapii systemowej u wybranych chorych na raka piersi.

Zgodnie z zaleceniami w przypadku raka piersi należy zawsze określić biomarkery: ekspresję receptorów estrogenowych (ER), progesteronowych (PgR) i receptora ludzkiego naskórkowego czynnika wzrostu typu 2 (HER2) oraz nasilenie wskaźnika proliferacji Ki-67, a u chorych na potrójnie ujemnego raka piersi dodatkowo – obecność limfocytów naciekających guz (*tumor infiltrating lymphocytes* – TILs) [10].

Raka piersi podzielono na pięć głównych podtypów, wymagających nieco innej terapii:

1. ER-dodatni luminalny A – LA,
2. ER-dodatni luminalny B – LB,
3. luminalny B HER2-dodatni (HER2-LB),
4. Nieluminalny HER2-dodatni (HER2-NL),
5. raki potrójnie ujemne (TNBC).

Najwięcej zmian dokonano w ostatnim czasie w zakresie definiowania podtypów luminalnych. Od kilku lat do ich rozróżnienia stosuje się wartość wskaźnika proliferacji Ki-67 oraz stopień złośliwości (cecha G). Raki luminalne A charakteryzują się małym stopniem złośliwości (G1), wysokim stopniem ekspresji receptorów estrogenowych (ER) i progesteronowych (PgR) oraz niskim wskaźnikiem proliferacji (Ki-67). Z kolei w rakach luminalnych B nasilenie ekspresji ER i PgR jest niższe, natomiast wyższy jest stopień złośliwości (częściej występuje cecha G3) i wyższa wartość wskaźnika Ki-67 [11]. Zaproponowany podział powodował, że duża liczba raków piersi mieściła się w zakresie przypadków pośrednich. Z tego powodu podtypy luminalne łatwiej określić, stosując podział z zaleceń St. Gallen z 2015 roku na podstawie ekspresji ER, PgR, HER2 i Ki-67:

- raki luminalne A: ER-dodatni, PgR $\geq 20\%$, HER2-ujemny, Ki-67 $< 20\text{--}29\%$;
- raki luminalne B: ER-dodatni, HER2-ujemny, PgR $< 20\%$ lub Ki-67 $> 20\text{--}29\%$ [12].

Przedoperacyjne leczenie systemowe stanowi od lat standard postępowania w miejscowo zaawansowanych rakach piersi. W zależności od biologicznego podtypu przedoperacyjnie wykorzystuje się:

- w rakach luminalnych A i B – hormonoterapię lub chemioterapię,
- w rakach potrójnie ujemnych – chemioterapię,
- w rakach HER2-dodatnich – chemioterapię w połączeniu z roczną terapią anty-HER2.

Coraz częściej po przedoperacyjne leczenie sięga się w pierwotnie operacyjnych rakach piersi – przede wszystkim TNBC i HER2-dodatnich. Zgodnie z konsensusem z St. Gallen z 2019 roku i wytycznymi ESMO z 2019 roku wskazaniem do takiej terapii są raki piersi o wielkości > 2 cm i/lub potwierdzony w badaniu cytologicznym przerzutowy węzeł chłonny (cT2 i/lub cN+, czyli II stopień zaawansowania choroby).

Takie postępowanie wskazuje na trend do ograniczania zakresu chirurgii na rzecz leczenia oszczędzającego w obrębie piersi i pachowych węzłów chłonnych. Niektóre publikacje wykazały również, że korzyść z przedoperacyjnego leczenia systemowego odnoszą także pacjentki z rakiem o wielkości powyżej 1 cm [13]. Podobne możliwości leczenia chorych na raki HER2 dodatnie stwarza obowiązujący obecnie w Polsce program lekowy [14]. Biorąc pod uwagę aktualną listę refundacyjną leków antyHER2, które są stosowane w leczeniu wczesnego raka piersi, wydaje się, że kwalifikowanie do leczenia neoadjuwantowego pacjentek z cechą cT1c jest postępowaniem poprawiającym odległe wyniki ich leczenia. Podobne stanowisko prezentuje wiele europejskich ośrodków zajmujących się leczeniem raka piersi [15]. W materiale Kliniki Nowotworów Piersi i Chirurgii Rekonstrukcyjnej Narodowego Instytutu Onkologii – Państwowego Instytutu Badawczego (NIO-PIB) autorzy potwierdzili szczególnie wysoki odsetek uzyskanych całkowitych remisji patomorfologicznych u chorych leczonych neoadjuwantowo programem TCH (docetaksel, karboplatyna, trasuzumab) – 55% w grupie chorych na raki o wielkości od 10 do 50 mm, z cechą cN0 lub cN1 (przy czym odsetek pCR w podgrupie chorych na raki nieluminalne HER2-dodatnie wyniósł 66%). Z kolei w kohorcie chorych leczonych programem TCH-P (docetaksel, karboplatyna, trastuzumab, pertuzumab) odsetek pCR wyniósł 76% (przy czym w grupie chorych na raki nieluminalne HER2-dodatnie stwierdzono aż 87% pCR, szczególnie w przypadku raków mniej zaawansowanych), co zapewne przełoży się na odległe wyniki leczenia [16, 17].

Zastosowanie przedoperacyjnego leczenia systemowego pozwala też na sprawdzenie skuteczności stosowanych leków cytotoksycznych u konkretnej chorej w ramach obserwacji zmiany wielkości guza piersi i/lub przerzutowych pachowych węzłów chłonnych. W Klinice Nowotworów Piersi i Chirurgii Rekonstrukcyjnej NIO-PIB do leczenia przedoperacyjnego kwalifikowane są również pacjentki z rozpoznaniem TNBC z guzami ocenionymi jako cT1c cN0 włącznie.

Dopiero od 2–3 lat publikowane są wyniki badań klinicznych, na podstawie których wybór leczenia uzupełniającego (adjuwantowego) zależy od wyniku badania histopatologicznego materiału operacyjnego. Osiągnięcie pCR jest ważnym czynnikiem, który poprawia rokowanie u chorych na potrójnie ujemnego i HER2-dodatniego raka piersi [18]. W związku z tym

u leczonych chorych należy dążyć do uzyskania jak największej grupy z całkowitą odpowiedzią patologiczną (pCR). Można to osiągnąć stosując intensywne leczenie systemowe. U chorych z rozpoznaniem TNBC preferowany jest schemat chemioterapii ze skróceniem odstępu między cyklami (*dose-dense*). Konieczna jest wtedy pierwotna profilaktyka gorączki neutropenicznej czynnikiem wzrostu granulocytów. Poza tym do paklitakselu, podawanego w drugim etapie leczenia cytotatykami można rozważyć dołączenie karboplatyny (schemat ACdd – doksorubicyna, cyklofosamid co 2 tygodnie, następnie paklitaksel +/- karboplatyna co tydzień). Natomiast u chorych z rozpoznaniem rakiem HER2-dodatnim w II i III stopniu zaawansowania wskazana jest podwójna blokada receptora HER2 (pertuzumab z trastuzumabem) w połączeniu z chemioterapią. Zalecane są dwa schematy leczenia AC, potem paklitaksel i PT (pertuzumab, trastuzumab) lub TCHP (docetaksel, karboplatyna, pertuzumab, trastuzumab). Aktualny polski program lekowy umożliwia przedoperacyjne leczenie chorych pertuzumabem z trastuzumabem w przypadku III stopnia zaawansowania lub guzów piersi >2 cm i jednoczesnym braku ekspresji ER i PgR lub też z obecnością potwierdzonego cytologicznie przerzutu w pachowym węźle chłonnym [14].

Dyskutowany jest czas stosowania podwójnej blokady HER2. Zgodnie z zaleceniami ESMO roczną terapię trastuzumabem z pertuzumabem można rozważyć u chorych z większym ryzykiem nawrotu: wyjściowo cechą cN+ lub ER/PgR(-). Leczenie podwójną blokadą anti-HER2 w połączeniu z chemioterapią rozpoczyna się przed lub po operacji. W warunkach polskich refundowane jest wyłącznie leczenie przedoperacyjne.

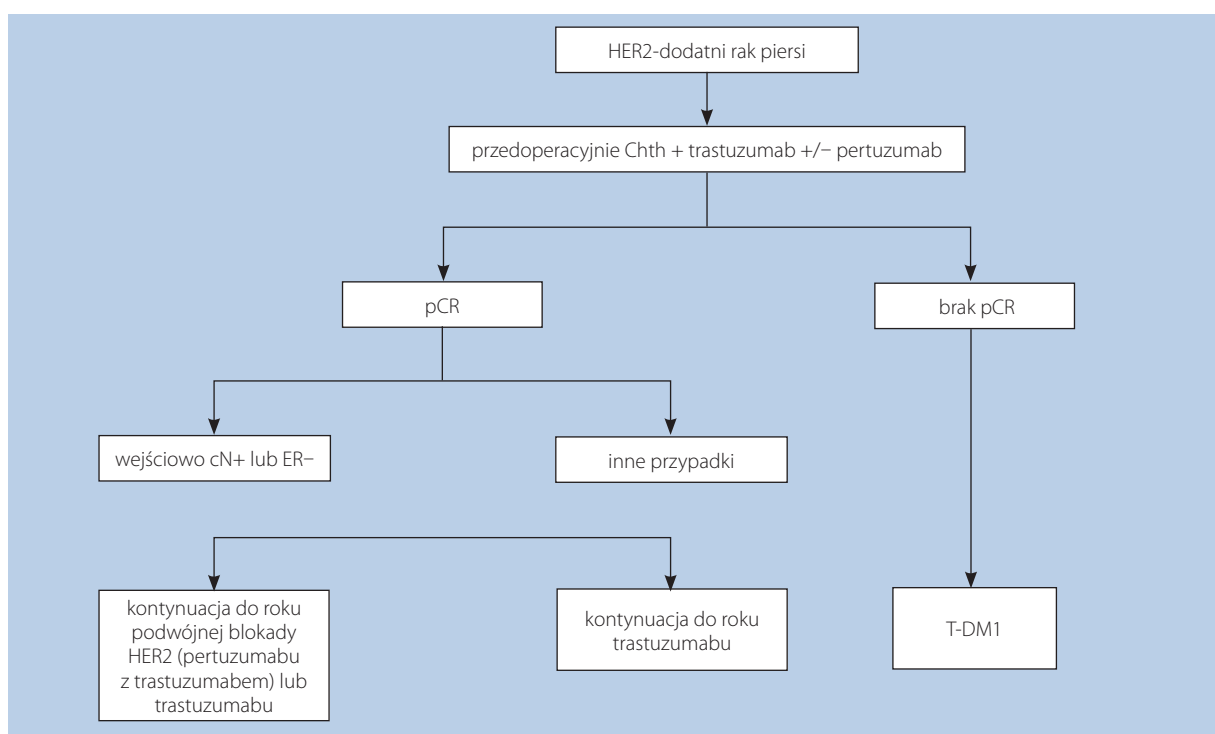
Poza tym u chorych na HER2-LB raka piersi z dużym ryzykiem nawrotu choroby (cechą N+) można rozważyć przedłużone leczenie uzupełniające neratynibem przez rok po zakończeniu rocznej terapii trastuzumabem, pod warunkiem, że nie stosowano pertuzumabu.

Ważną zmianą w postępowaniu jest wybór terapii na podstawie wyniku patologicznego materiału operacyjnego. W badaniu KATHERINE wykazano, że u chorych, u których nie uzyskano pCR w materiale operacyjnym, leczenie uzupełniające T-DM1 (trastuzumab emtanzyna) jest bardziej skuteczne niż kontynuacja po operacji terapii trastuzumabem [19]. Lek T-DM1 w grudniu 2019 roku został zarejestrowany w tym wskazaniu.

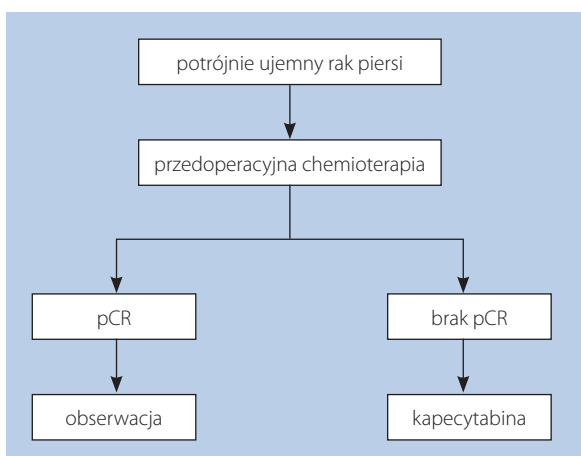
Podobnie u chorych na TNBC istotne były wyniki badania CREATE-X [20]. Wykazano, że jeśli w materiale z operacji stwierdzono chorobę resztkową, dodatkowe leczenie uzupełniające kapecytabiną zmniejszało ryzyko nawrotu i poprawiało czas przeżycia chorych.

Wyniki tych dwóch ważnych badań klinicznych zmieniły standard postępowania i zostały po raz pierwszy uwzględnione w wytycznych ESMO i St. Gallen z 2019 roku. Podsumowanie zasad postępowania zaprezentowano na rycinach 1 i 2.

Inna strategia dotyczy chorych na raki luminalne. Jeżeli pierwotnie możliwe jest wykonanie operacji oszczędzającej, należy ją wykonać, a następnie na podstawie wyniku badania patologicznego podjąć decyzję o systemowym leczeniu uzupełniającym. W pozostałych przypadkach wskazane jest leczenie przedoperacyjne. Często składa się ono z chemioterapii. Natomiast u pacjentek po menopauzie z miejscowo zaawansowanym rakiem LA można rozważyć stosowanie indukcyjnej hormonoterapii. Najczęściej wybiera się wtedy



Rycina 1. Okołooperacyjne leczenie chorych na HER2-dodatniego raka piersi – na podstawie zaleceń ESMO (2019) [9]



Rycina 2. Okołooperacyjne leczenie chorych na potrójnie ujemnego raka piersi – na podstawie zaleceń ESMO (2019) [9]

letrozol. Należy mieć na uwadze, że w rakach LA/LB po systemowym leczeniu przedoperacyjnym uzyskanie całkowitej odpowiedzi patologicznej (pCR) jest małe, ale najczęściej te odpowiedzi nie mają wartości rokowniczej. U chorych przed menopauzą nie stosuje się przedoperacyjnej hormonoterapii.

U wszystkich chorych z rozpoznaniem zapalnym rakiem piersi standardem postępowania jest chemioterapia przed-

operacyjna. Po operacji (radykalnej mastektomii bez jednoczesnej rekonstrukcji) konieczne jest zastosowanie radioterapii. Stosowanie hormonoterapii i leczenia anty-HER2 (w tym w ramach terapii przedoperacyjnej) zależy od stanu odpowiednich receptorów.

Tabela I przedstawia schematy chemioterapii przedoperacyjnej i pooperacyjnej, które są stosowane w Klinice Nowotworów Piersi i Chirurgii Rekonstrukcyjnej NIO-PIB w Warszawie.

W ostatnich latach obserwuje się ogromny postęp w leczeniu chorych na raka piersi, między innymi w wyniku rejestracji nowych leków. Większość z nich zarejestrowano w leczeniu chorych na uogólnionego raka piersi, niemniej trwają badania z wykorzystaniem tych leków także w leczeniu okołooperacyjnym. Wyniki prowadzonych badań zdecydują, czy te leki zostaną standardowo włączone do leczenia chorych na wczesnego raka piersi.

W tabeli II podsumowano obecne wskazania do stosowania nowo zarejestrowanych leków.

Bardzo ważne jest staranne i możliwie szybkie, po 2–4 tygodniach od zakończenia NAT, włączanie pacjentek do leczenia chirurgicznego. Według większości ośrodków operacje były wykonywane średnio w 28 dni po ostatnim kursie chemioterapii. Powikłania po NAT odwlekały operacje o około 8 dni [21, 22].

Tabela I. Schematy leczenia okołooperacyjnego w Klinice Nowotworów Piersi i Chirurgii Rekonstrukcyjnej NIO-PIB

Schematy leczenia	Etapy leczenia
rak piersi HER2-dodatni	
przedoperacyjne leczenie systemowe (cT1c–cT4, cN0–cN2)	
schemat TCH x 6	<ul style="list-style-type: none"> schemat TCH: <ul style="list-style-type: none"> docetaksel 75 mg/m² + karboplatyna AUC6 + trastuzumab <i>i.v.</i> 8 mg/kg m.c. – dawka nasycająca, 6 mg/kg m.c. – dawki podtrzymujące; kursy: 6 x co 3 tygodnie (+peg-GCSF) zabieg operacyjny kontynuacja trastuzumabu do 18 kursów łącznie radioterapia u chorych ze wskazaniami <p>uwaga: schemat preferowany u chorych bez obciążeń internistycznych i bez wskazań do zastosowania podwójnej blokady any-HER2</p>
schemat TCH-P x 6	<ul style="list-style-type: none"> schemat TCH-P: <ul style="list-style-type: none"> docetaksel 75 mg/m² + karboplatyna AUC5-6 + trastuzumab <i>i.v.</i> 8 mg/kg m.c. – dawka nasycająca, 6 mg/kg m.c. – dawki podtrzymujące, pertuzumab <i>i.v.</i> 840 mg – dawka nasycająca, 420 mg – dawki podtrzymujące; kursy: 6 x co 3 tygodnie (+peg-GCSF) zabieg operacyjny kontynuacja trastuzumabu do 18 kursów łącznie radioterapia u chorych ze wskazaniami <p>uwaga: schemat preferowany u chorych bez obciążeń internistycznych i ze wskazaniami do zastosowania podwójnej blokady any-HER2 (raki HER2 nieluminalne (T > 2 cm oraz pN+)</p>
schemat sekwencyjny ACdd-D + T	<ul style="list-style-type: none"> schemat sekwencyjny: <ul style="list-style-type: none"> 4 x AC (doksorubicyna 60 mg/m² + cyclofosfamid 600 mg/m²) co 2 tygodnie (+peg-GCSF), następnie: <ul style="list-style-type: none"> 4 x docetaksel 100 lub 75 mg/m² co 3 tygodnie + trastuzumab <i>i.v.</i> 8 mg/kg m.c. – dawka nasycająca, 6 mg/kg m.c. – dawki podtrzymujące zabieg operacyjny kontynuacja trastuzumabu do 18 kursów łącznie radioterapia u chorych ze wskazaniami
schemat PCL x 12 + T	<ul style="list-style-type: none"> schemat PCL 12: <ul style="list-style-type: none"> paklitaksel 60–80 mg/m², co 7 dni x 12 + trastuzumab <i>i.v.</i> 8 mg/kg m.c. – dawka nasycająca, 6 mg/kg m.c. – dawki podtrzymujące zabieg operacyjny kontynuacja trastuzumabu do 18 kursów łącznie radioterapia u chorych ze wskazaniami <p>uwaga: schemat podawany u chorych znacznie obciążonych internistycznie oraz w podeszłym wieku</p>

Schematy leczenia	Etapy leczenia
uzupełniające leczenie systemowe (pT1c–pT4, pN0–pN2)	
schemat TCH-6	<ul style="list-style-type: none"> • zabieg operacyjny • schemat TCH: <ul style="list-style-type: none"> – docetaksel 75 mg/m² + karboplatna AUC6 + trastuzumab i.v. 8 mg/kg m.c. – dawka nasycająca, 6 mg/kg m.c. – dawki podtrzymujące; kursy 6 x co 3 tygodnie (+peg-GCSF) • kontynuacja trastuzumabu do 18 kursów łącznie • radioterapia u chorych ze wskazaniami
schemat sekwencyjny ddAC-D + T	<ul style="list-style-type: none"> • zabieg operacyjny • schemat sekwencyjny: <ul style="list-style-type: none"> – 4 x AC (doksorubicyna 60 mg/m² + cyklofosfamid 600 mg/m²) co 2 tygodnie (+peg-GCSF); następnie 4 x docetaksel 100 lub 75 mg/m² co 3 tygodnie + trastuzumab i.v. 8 mg/kg m.c. – dawka nasycająca, 6 mg/kg m.c. – dawki podtrzymujące • kontynuacja trastuzumabu do 18 kursów łącznie • radioterapia u chorych ze wskazaniami
schemat PCL x 12 + T	<ul style="list-style-type: none"> • zabieg operacyjny • schemat PCL 12: <ul style="list-style-type: none"> – paklitaksel 60–80 mg/m², co 7 dni x 12 + trastuzumab i.v. 8 mg/kg m.c. co 3 tygodnie – dawka nasycająca, 6 mg/kg m.c. – dawki podtrzymujące • kontynuacja trastuzumabu do 18 kursów łącznie • radioterapia u chorych ze wskazaniami <p>uwaga: schemat podawany u chorych z rozpoznanymi rakami HER2-dodatnimi luminalnymi z cechą pT1c, pN0 lub znacznie obciążonych internistycznie oraz w podeszłym wieku</p>
uzupełniające leczenie systemowe (pT1b, N0)	
schemat PCL x 12	<p>zabieg operacyjny</p> <p>schemat PCL: paklitaxel 80 mg/m², co 7 dni x 12 cykli</p> <p>uwaga: schemat dla chorych na raki HER2-dodatnie</p>
rak piersi TNBC	
przedoperacyjne leczenie systemowe (cT1–cT4, cN0–cN2)	
schemat ddAC PCL + Carbo	<ul style="list-style-type: none"> • schemat sekwencyjny: <ul style="list-style-type: none"> – 4 x AC (doksorubicyna 60 mg/m² + cyklofosfamid 600 mg/m²) co 2 tygodnie (+ peg-GCSF); – następnie 12 x paklitaksel 80 mg/m² + carboplatin AUC 1,5, co tydzień • zabieg operacyjny • radioterapia u chorych ze wskazaniami
schemat TCarbo	<ul style="list-style-type: none"> • schemat TC: <ul style="list-style-type: none"> – docetaksel 75 mg/m² + karboplatyna AUC 5–6, 6 x co 3 tygodnie • zabieg operacyjny • radioterapia u chorych ze wskazaniami <p>uwaga: schemat podawany u chorych z przeciwwskazaniami do antracyklin</p>
schemat PCarbo	<ul style="list-style-type: none"> • schemat PC: <ul style="list-style-type: none"> – paklitaksel 60–80 mg/m² + karboplatyna AUC 1.5–2, co tydzień x 18 • zabieg operacyjny • radioterapia u chorych ze wskazaniami <p>uwaga: schemat podawany u chorych z przeciwwskazaniami do antracyklin</p>
schemat PCL x 12	<ul style="list-style-type: none"> • schemat PCL 12: <ul style="list-style-type: none"> – paklitaksel 60–80 mg/m², co 7 dni x 12 • zabieg operacyjny • radioterapia u chorych ze wskazaniami <p>uwaga: schemat podawany u chorych znacznie obciążonych internistycznie oraz w podeszłym wieku</p>
uzupełniające leczenie systemowe (pT1b–pT4, pN0–pN2)	
schemat AC-PCL	<ul style="list-style-type: none"> • zabieg operacyjny • schemat sekwencyjny: <ul style="list-style-type: none"> – 4 x AC (doksorubicyna 60 mg/m² + cyklofosfamid 600 mg/m²) co 3 tygodnie; – następnie 12 x paklitaksel 80 mg/m² co tydzień • radioterapia u chorych ze wskazaniami
schemat TC x 4	<ul style="list-style-type: none"> • zabieg operacyjny • schemat TC: <ul style="list-style-type: none"> – 4 x co 3 tygodnie: docetaksel 75 mg/m² + cyklofosfamid 600 mg/m² • radioterapia u chorych ze wskazaniami

Schematy leczenia	Etapy leczenia
	uwaga: schemat rekomendowany u chorych z przeciwwskazaniami do antracyklin lub innymi obciążeniami internistycznymi oraz z cechą pT1c N0, G –2
schemat PCL x 12	<ul style="list-style-type: none"> • zabieg operacyjny • schemat PCL 12: <ul style="list-style-type: none"> – paklitaksel 60–80 mg/m², co 7 dni x 12 • radioterapia u chorych ze wskazaniami
	uwaga: schemat podawany pacjentkom z cechą pT1b, N0 lub znacznie obciążonym internistycznie oraz w podeszłym wieku
uzupełniające leczenie systemowe – postneoadjuwantowe	
schemat kapecytabina	<ul style="list-style-type: none"> • kapecytabina x 8 co 3 tygodnie, w dawce 2000–2500 mg/m²/dobę przez 14 dni, następnie 7 dni przerwy
	uwaga: schemat podawany pacjentkom po operacji z chorobą resztkową po wcześniejszym leczeniu neoadjuwantowym i po zakończeniu radioterapii (jeśli wskazana)
rak piersi luminalny	
przedoperacyjne leczenie systemowe (cT2–cT4, cN0–N2 – rak luminalny B, HER2-ujemny, G3 i/lub Ki-67 >50% oraz cT3–cT4, cN0–N2; raki luminalne A i B HER2-ujemne)	
schemat AC-PCL	<ul style="list-style-type: none"> • schemat sekwencyjny: <ul style="list-style-type: none"> – 4 x AC (doksorubicyna 60 mg/m² + cyklofosfamid 600 mg/m²) co 2 tygodnie (+peg-GCSF); następnie 12 x paklitaksel 80 mg/m² co tydzień • zabieg operacyjny • radioterapia u chorych ze wskazaniami
schemat PCL	<ul style="list-style-type: none"> • schemat PCL: <ul style="list-style-type: none"> – paklitaksel 60–80 mg/m² x 12–18 co tydzień • zabieg operacyjny • radioterapia u chorych ze wskazaniami
	uwaga: schemat podawany u chorych z przeciwwskazaniami do antracyklin, u chorych znacznie obciążonych internistycznie oraz w podeszłym wieku
uzupełniające leczenie systemowe (raki luminalne A i B: stopień IIIA–C, pT1c–pT3, pN0–pN1; rak luminalny B, G3, +/- wskazania z testów wielogenowych lub Magee >31)	
schemat AC-PCL	<ul style="list-style-type: none"> • zabieg operacyjny • schemat sekwencyjny: <ul style="list-style-type: none"> – 4 x AC (doksorubicyna 60 mg/m² + cyklofosfamid 600 mg/m²) co 3 tygodnie; – następnie 12 x paklitaksel 80 mg/m² co tydzień • radioterapia u chorych ze wskazaniami
schemat AC-D	<ul style="list-style-type: none"> • zabieg operacyjny • schemat sekwencyjny: <ul style="list-style-type: none"> – 4 x AC (doksorubicyna 60 mg/m² + cyklofosfamid 600 mg/m²) co 3 tygodnie; następnie – 4 x docetaksel 75–100 mg/m² co 3 tygodnie • radioterapia u chorych ze wskazaniami
schemat TC x 4	<ul style="list-style-type: none"> • zabieg operacyjny • schemat TC: <ul style="list-style-type: none"> – 4 x co 3 tygodnie: docetaksel 75 mg/m² + cyklofosfamid 600 mg/m² • radioterapia u chorych ze wskazaniami
	uwaga: schemat rekomendowany u chorych z przeciwwskazaniami do antracyklin lub z innymi obciążeniami internistycznymi
schemat PCL x 12	<ul style="list-style-type: none"> • zabieg operacyjny • schemat PCL 12: <ul style="list-style-type: none"> – paklitaksel 60–80 mg/m² co 7 dni x 12 • radioterapia u chorych ze wskazaniami
	uwaga: schemat podawany u chorych znacznie obciążonych internistycznie oraz w podeszłym wieku

Tabela II. Nowo zarejestrowane leki w leczeniu chorych na raka piersi

Biologiczny podtyp raka piersi	Grupa leków	Lek	Zarejestrowane wskazanie	Trwające badania kliniczne w nowych obszarach terapeutycznych
ER+HER2–	inhibitor CDK4/6	palbocyklik rybocyklik abemacyklik	uogólniony rak piersi: 1. lub 2. linia w połączeniu z hormonoterapią (inhibitorem aromatazy lub fulwestrantem)	leczenie uzupełniające u chorych z dużym ryzykiem nawrotu w połączeniu z hormonoterapią (badania Pallas, Natalee, MonarchE)
potrójnie ujemny rak piersi	immunoterapia	atezolizumab	uogólniony rak piersi PD-L1+ w 1. linii leczenia w połączeniu z chemioterapią	dołączenie leku w ramach terapii okołoperacyjnej

Biologiczny podtyp raka piersi	Grupa leków	Lek	Zarejestrowane wskazanie	Trwające badania kliniczne w nowych obszarach terapeutycznych
nosicielki mutacji BRCA HER2–	inhibitor PARP	olaparyb talazoparyb	uogólniony rak piersi w 1. lub 2. linii leczenia	leczenie uzupełniające u chorych z dużym ryzykiem nawrotu (badanie Olimpia)
HER2+ ER+	inhibitor kinazy tyrozynowej	neratynib	przedłużone leczenie uzupełniające raka piersi po rocznej terapii trastuzumabem u chorych z wysokim ryzykiem nawrotu (N+), jeśli nie stosowano pertuzumabu	planowane w leczeniu uzupełniającym chorych otrzymujących wcześniej pertuzumab

Ocena odpowiedzi w trakcie przedoperacyjnego leczenia systemowego

Odpowiedź na NAT, zarówno w obrębie piersi jak i regionalnych węzłów chłonnych, powinna opierać się na badaniu klinicznym i wykonanych po leczeniu systemowym badaniach obrazowych, analogicznych do badań wykonanych przed leczeniem [4]. Ocena odpowiedzi na NAT powinna być dokonywana każdorazowo w dniu podawania chemioterapii i może opierać się na ocenie klinicznej [24]. Całkowita odpowiedź radiologiczna w mammografii rezonansu magnetycznego (*magnetic resonance imaging* – MRI) piersi po NAT nie definiuje pCR z właściwą dokładnością zarówno w piersi jak i węzłach chłonnych. Dlatego zalecenia różnych gremiów niejednoznacznie określają pozycję MRI piersi podczas podejmowania decyzji o zakresie i rodzaju operacji [25, 26].

Zdecydowana większość ośrodków, które wykonują SLNB u pacjentek z pierwotnym cN1 z konwersją do ycN0 po przedoperacyjnej terapii systemowej, swoje decyzje o kwalifikacji do operacji opiera na badaniu klinicznym z ewentualnym wykorzystaniem USG splotu pachowego. Dokładność badania klinicznego oceniono na 60% (PPV i NPV także na 60%), a USG na 69% (PPV – 65%, NPV – 74%) [27, 28].

Oświadczenie autorów: artykuł powstał dzięki grantowi edukacyjnemu przekazanemu Polskiemu Towarzystwu Chirurgii Onkologicznej przez firmę Roche.

Konflikt interesów: nie zgłoszono

Wojciech M. Wysocki

5. Wojskowy Szpital Kliniczny z Polikliniką w Krakowie
Klinika Chirurgii Ogólnej, Onkologicznej i Naczyniowej
ul. Wrocławska 1–3
30-901 Kraków
e-mail: wwwysocki@mp.pl

Otrzymano: 3 sierpnia 2020

Zaakceptowano: 16 listopada 2020

Piśmiennictwo

- Gallagher KK, Ollila DW. Indications for Neoadjuvant Systemic Therapy for Breast Cancer. *Adv Surg.* 2019; 53: 271–292, doi: 10.1016/j.yasu.2019.04.013, indexed in Pubmed: 31327452.
- Early Breast Cancer Trialists' Collaborative Group (EBCTCG). Long-term outcomes for neoadjuvant versus adjuvant chemotherapy in early breast cancer: meta-analysis of individual patient data from

- ten randomised trials. *Lancet Oncol.* 2018; 19(1): 27–39, doi: 10.1016/S1470-2045(17)30777-5, indexed in Pubmed: 29242041.
- AGO e.V. in der DGGG e.V. sowie in der DKG e.V. Guidelines Breast Version 2020.1 2020. https://www.ago-online.de/fileadmin/ago-online/downloads/_leitlinien/kommission_mamma/2020/PDF_EN/2020E12_Neoadjuvant%28Primary%29 Systemic Therapy.pdf (19.07.2020).
- Nowecki Z, Jeziorski A. Chirurgiczne leczenie zmian nowotworowych piersi II Konsensus Polskiego Towarzystwa Chirurgii Onkologicznej. *Bibl. Chir. Onkol. Tom 5. Via Medica, Gdańsk* 2019.
- Racz JM, Caudle AS. Sentinel Node Lymph Node Surgery After Neoadjuvant Therapy: Principles and Techniques. *Ann Surg Oncol.* 2019; 26(10): 3040–3045, doi: 10.1245/s10434-019-07591-6, indexed in Pubmed: 31342394.
- Chang JM, Leung JWT, Moy L, et al. Axillary Nodal Evaluation in Breast Cancer: State of the Art. *Radiology.* 2020; 295(3): 500–515, doi: 10.1148/radiol.2020192534, indexed in Pubmed: 32315268.
- Kane G, Fleming C, Heneghan H, et al. False-negative rate of ultrasound-guided fine-needle aspiration cytology for identifying axillary lymph node metastasis in breast cancer patients. *Breast J.* 2019; 25(5): 848–852, doi: 10.1111/tbj.13402, indexed in Pubmed: 31197915.
- Simons JM, van Nijnatten TJA, van der Pol CC, et al. Diagnostic Accuracy of Different Surgical Procedures for Axillary Staging After Neoadjuvant Systemic Therapy in Node-positive Breast Cancer: A Systematic Review and Meta-analysis. *Ann Surg.* 2019; 269(3): 432–442, doi: 10.1097/SLA.0000000000003075, indexed in Pubmed: 30312200.
- Cardoso F, Kyriakides S, Ohno S, et al. ESMO Guidelines Committee. Electronic address: clinicalguidelines@esmo.org. Early breast cancer: ESMO Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up. *Ann Oncol.* 2019; 30(8): 1194–1220, doi: 10.1093/annonc/mdz173, indexed in Pubmed: 31161190.
- Burstein HJ, Curigliano G, Loibl S, et al. Members of the St. Gallen International Consensus Panel on the Primary Therapy of Early Breast Cancer 2019. Estimating the benefits of therapy for early-stage breast cancer: the St. Gallen International Consensus Guidelines for the primary therapy of early breast cancer 2019. *Ann Oncol.* 2019; 30(10): 1541–1557, doi: 10.1093/annonc/mdz235, indexed in Pubmed: 31373601.
- Curigliano G, Burstein HJ, Winer EP, et al. St. Gallen International Expert Consensus on the Primary Therapy of Early Breast Cancer 2017. De-escalating and escalating treatments for early-stage breast cancer: the St. Gallen International Expert Consensus Conference on the Primary Therapy of Early Breast Cancer 2017. *Ann Oncol.* 2017; 28(8): 1700–1712, doi: 10.1093/annonc/mdx308, indexed in Pubmed: 28838210.
- Coates AS, Winer EP, Goldhirsch A, et al. Panel Members. Tailoring therapies—improving the management of early breast cancer: St Gallen International Expert Consensus on the Primary Therapy of Early Breast Cancer 2015. *Ann Oncol.* 2015; 26(8): 1533–1546, doi: 10.1093/annonc/mdv221, indexed in Pubmed: 25939896.
- Wuerstlein R, Harbeck N. Neoadjuvant Therapy for HER2-positive Breast Cancer. *Rev Recent Clin Trials.* 2017; 12(2): 81–92, doi: 10.2174/1574887112666170202165049, indexed in Pubmed: 28164759.
- Program lekowy styczeń 2020. Leczenie raka piersi. Załącznik B.9. <https://www.gov.pl/web/zdrowie/choroby-onkologiczne> (6.07.2020).
- Puglisi F, Fontanella C, Amoroso V, et al. Current challenges in HER2-positive breast cancer. *Crit Rev Oncol Hematol.* 2016; 98: 211–221, doi: 10.1016/j.critrevonc.2015.10.016, indexed in Pubmed: 26638862.
- Jagiello-Gruszfeld A, Pogoda K, Niwinska A, et al. Are anthracyclines needed for the neoadjuvant treatment of patients with HER2-positive early breast cancer? *J Clin Oncol.* 2018; 36(15_suppl): e12599–e12599, doi: 10.1200/jco.2018.36.15_suppl.e12599.
- Jagiello-Gruszfeld A, Lemanska I, Sienkiewicz R, et al. Pathological outcomes of HER2-positive early breast cancer patients treated with neoadjuvant trastuzumab or dual anti-HER2 therapy and carboplatin

- with docetaxel: A Maria Sklodowska-Curie National Research Institute of Oncology experience. *J Clin Oncol*. 2020; 38(15_suppl): e12655–e12655, doi: 10.1200/jco.2020.38.15_suppl.e12655.
18. Cortazar P, Zhang L, Untch M, et al. Pathological complete response and long-term clinical benefit in breast cancer: the CTNeoBC pooled analysis. *Lancet*. 2014; 384(9938): 164–172, doi: 10.1016/S0140-6736(13)62422-8, indexed in Pubmed: 24529560.
 19. von Minckwitz G, Huang CS, Mano MS, et al. KATHERINE Investigators. Trastuzumab Emtansine for Residual Invasive HER2-Positive Breast Cancer. *N Engl J Med*. 2019; 380(7): 617–628, doi: 10.1056/NEJMoa1814017, indexed in Pubmed: 30516102.
 20. Masuda N, Lee SJ, Ohtani S, et al. Adjuvant Capecitabine for Breast Cancer after Preoperative Chemotherapy. *N Engl J Med*. 2017; 376(22): 2147–2159, doi: 10.1056/NEJMoa1612645, indexed in Pubmed: 28564564.
 21. Müller C, Juhasz-Böss I, Schmidt G, et al. Factors influencing the time to surgery after neoadjuvant chemotherapy in breast cancer patients. *Arch Gynecol Obstet*. 2020; 301(4): 1055–1059, doi: 10.1007/s00404-020-05494-6, indexed in Pubmed: 32170410.
 22. Adamson K, Chavez-MacGregor M, Caudle A, et al. Neoadjuvant Chemotherapy does not Increase Complications in Oncoplastic Breast-Conserving Surgery. *Ann Surg Oncol*. 2019; 26(9): 2730–2737, doi: 10.1245/s10434-019-07408-6, indexed in Pubmed: 31037439.
 23. Omarini C, Guaitoli G, Noventa S, et al. Impact of time to surgery after neoadjuvant chemotherapy in operable breast cancer patients. *Eur J Surg Oncol*. 2017; 43(4): 613–618, doi: 10.1016/j.ejso.2016.09.020, indexed in Pubmed: 27793416.
 24. Macdonald S, Oncology R, General M. *Breast Cancer*. *J R Soc Med*. 2016; 70: 515–517.
 25. Ahmed SH. Safety of neoadjuvant chemotherapy for the treatment of breast cancer. *Expert Opin Drug Saf*. 2019; 18(9): 817–827, doi: 10.1080/14740338.2019.1644318, indexed in Pubmed: 31305174.
 26. Weber JJ, Jochelson MS, Eaton A, et al. MRI and Prediction of Pathologic Complete Response in the Breast and Axilla after Neoadjuvant Chemotherapy for Breast Cancer. *J Am Coll Surg*. 2017; 225(6): 740–746, doi: 10.1016/j.jamcollsurg.2017.08.027, indexed in Pubmed: 28919579.
 27. Di Micco R, Zuber V, Fiacco E, et al. Sentinel node biopsy after primary systemic therapy in node positive breast cancer patients: Time trend, imaging staging power and nodal downstaging according to molecular subtype. *Eur J Surg Oncol*. 2019; 45(6): 969–975, doi: 10.1016/j.ejso.2019.01.219, indexed in Pubmed: 30744944.
 28. Barrio AV, Mamtani A, Edelweiss M, et al. How Often Is Treatment Effect Identified in Axillary Nodes with a Pathologic Complete Response After Neoadjuvant Chemotherapy? *Ann Surg Oncol*. 2016; 23(11): 3475–3480, doi: 10.1245/s10434-016-5463-1, indexed in Pubmed: 27469123.

Neuroendocrine neoplasms of the digestive system – current classification and terminology

Agata Bałdys-Waligórska¹, Andrzej Nowak²

¹Department of Endocrinology and Internal Medicine, Faculty of Medicine and Health Sciences, Andrzej Frycz Modrzewski Krakow University, Krakow

²The University Hospital in Krakow, Krakow

The system of classification and terminology of neuroendocrine neoplasms (NENs), updated in 2017 by AJCC and in 2019 by WHO, is now recommended for general use. This article is a review of this classification with respect to NENs of the digestive tract. Within the new system, two categories of neuroendocrine neoplasms of the digestive system were introduced, differing in morphology, clinical course and treatment, as based on differentiation and histological maturity grading (G). Among NENs of the digestive tract, well differentiated neuroendocrine tumours, with Ki-67 proliferation index below 20%, NET G1 and NET G2, histologically resembling normal neuroendocrine cells were distinguished. Neuroendocrine neoplasms with Ki-67 above 20% – termed neuroendocrine carcinoma NEC (poorly differentiated carcinoma G3) – were found to be heterogeneous. In every organ of the digestive tract a limited group of well differentiated tumours with Ki-67 above 20%, but typically less than 55% (well differentiated high grade NET G3) was distinguished. The remaining poorly differentiated neuroendocrine neoplasms with Ki-67 above 20%, usually over 55%, were classified as NEC (high grade neuroendocrine carcinoma). Within NEC, two groups were distinguished – large cell and small cell carcinomas. By introducing this new classification based on clinical and molecular research, any confusion between NET G3 and NEC is avoided. NEC, goblet-cell carcinoid of the appendix and MiNEN, which should be classified according to criteria applied to adenocarcinomas of their respective organs of the digestive system, are not discussed.

Key words: neuroendocrine neoplasms, NET, NEC, G grading system, TNM classification, staging

Introduction

Neuroendocrine neoplasms (NENs) are rare neoplasms found throughout the body. They originate from endocrine organs, the nervous system (peptidergic neurons) or from neuroendocrine cells of the diffuse endocrine system (DES). Here, only NENs present in the gut and pancreas will be discussed.

According to recent epidemiology studies in the US, based on The Surveillance, Epidemiology and End Results (SEER) programme [1], there is an increase in NEN incidence. Currently, the yearly incidence of these neoplasms is estimated at about 35 cases per 100 000 individuals. Of these, about 70% are gastroenteropancreatic neuroendocrine neoplasms (GEP

NENs), constituting only 2% of all neoplasms of the digestive system [2, 3]. With respect to their embryonic development, NENs of the digestive system are classified as those of the foregut (i.e. from the oropharynx to the upper duodenum, liver, gallbladder, pancreas), the midgut (middle part of the duodenum to the right two-thirds of the transverse colon) and the hindgut (the left one-third of the transverse colon including the upper anal canal) [4].

Histopathological classification of NENs

In its Neuroendocrine Neoplasm/Neuroendocrine Tumour (NEN/NET) classification system, the European Neuroendocrine

Jak cytować / How to cite:

Baldys-Waligórska A, Nowak A. Neuroendocrine neoplasms of the digestive system – current classification and terminology. *NOWOTWORY J Oncol* 2021; 71: 26–37.

Tumour Society (ENETS) considers the type of cell, organ location and histological type including differentiation. According to ENETS, the histological maturity of the tumour (G – grading) is of main clinical significance [5]. The pTNM classification of the tumour [6] and clinical advancement staging (S) [5] need also to be considered.

The histological tumour maturity grading (G) is a microscopic feature of prognostic value in treating NENs of the digestive system. It is an independent predictive parameter of clinical outcome for patients with low (G1), intermediate (G2) or high (G3) NEN malignancy.[7–11]. The criteria for determining the histological malignancy grading of NENs based on mitotic and Ki-67 proliferation indices are presented in table I [3].

The mitotic index is the number of mitotic figures in hot spots counted in no less than ten HPFs (high power fields, 2 mm²) at 40x magnification. The Ki-67 proliferation index is evaluated by immunocytochemistry (ICH) with MIB1 antibody as the percentage of cells presenting a positive reaction, counted in 500–2000 tumour cells. Selection of the higher value of these two indices is recommended as the G grade. NEN classification systems and therapeutic decisions rely on the G grade, as based on those two indices [3, 6, 12–14].

The grading system developed by ENETS for all NETs arising in the pancreas and gastrointestinal tract was adopted by the World Health Organization (WHO) in 2010. Within this system, two categories of neuroendocrine neoplasms of the digestive system were introduced, differing in morphology, clinical course and treatment, as based on differentiation and histological maturity grading (G) [15]. The first category consisted of well differentiated neoplasms (termed carcinoids prior to the year 2000), the Ki-67 proliferation index of which ranges between 0–20%, NET G1 and NET G2 (well differentiated neuroendocrine tumours: G1, G2). Histologically, NET G1 and NET G2 cells resemble normal neuroendocrine cells, expressing neuroen-

docrine markers (synaptophysin and chromogranin A [CgA]) and site-dependent hormones, low or medium nuclear atypia, and no more than 20 mitotic figures per 10 HPFs. Tumours classified as NET G1 or NET G2 should be treated according to standards pertaining to well differentiated neuroendocrine tumours [3,16–18]. Within the 2010 WHO classification, the second category included neuroendocrine neoplasms with a Ki-67 proliferation index above 20%, termed neuroendocrine carcinoma NEC (poorly differentiated carcinoma G3). According to the 2017 Eighth Edition of the American Joint Committee on Cancer (AJCC) [11] and the new 2019 WHO Classification of Digestive System Tumours (presented in the 5th edition of the WHO Classification of Tumours series [13]), the group of poorly differentiated neuroendocrine neoplasms G3 was found to be heterogeneous [7,19]. In every organ of the digestive system a limited group of well differentiated tumours with Ki-67 proliferation index above 20%, typically ranging between 21 and 55% (well differentiated high grade NET G3) was distinguished [9, 10, 13, 20–24]. Unlike in the case of NET G3, the remaining poorly differentiated neuroendocrine neoplasms with Ki-67 proliferation index above 20%, usually over 55%, were classified as NECs (high grade neuroendocrine carcinoma). Within NEC, two groups were distinguished – large cell or small cell carcinomas, the course of the latter resembling that of aggressive small cell lung cancer. NEC strongly express synaptophysin and weakly express chromogranin A, demonstrate apparent nuclear atypia and over 20 mitotic figures per 10 HPFs. By introducing this new classification, based on clinical and molecular research, the confusion between NET G3 and NEC is avoided [13]. The currently proposed classification of NENs, which includes 2017 AJCC and 2019 WHO recommendations, is presented in table II.

Mixed neoplasms with exo- and endocrine components, earlier classified as mixed adenoneuroendocrine carcinoma

Table I. Grading criteria for assessing malignancy of neuroendocrine neoplasms [3, 11]

Histological malignancy grade of NEN (G)	Mitotic activity/no. of mitotic figures/10 HPF	Ki-67 proliferation index/% of cells (per 2,000 cells)
G1 – well differentiated, low grade	<2	<3
G2 – moderately differentiated, intermediate grade	2–20	3–20
G3 – poorly differentiated, high grade	>20	>20

Table II. Neuroendocrine neoplasms grading according to WHO 2019 and AJCC 2017 [11, 13–14]

Neuroendocrine neoplasm (NENs)		
NET G1	well-differentiated tumours	proliferation index <20%
NET G2	well-differentiated tumours	
NET G3	well-differentiated tumours	proliferation index >20%
NEC	neuroendocrine cancers poorly-differentiated	

well-differentiated tumours with Ki-67 proliferation index below 3%

well-differentiated tumours with Ki-67 proliferation index from 3% to 20%

well-differentiated tumours with Ki-67 proliferation index usually between 21 and 55%

neuroendocrine cancers with proliferation index above 21%, usually above 55%

- large-cell cancers
- small-cell cancers

(MANEC) [5, 15], are presently termed mixed neuroendocrine–non-neuroendocrine carcinoma (MiNEN) if both components are distinguishable, with each component to be graded individually [13, 25].

NEC, goblet-cell carcinoid of the appendix and MiNENs should be classified according to classical criteria applied to adenocarcinomas of organs of the digestive system, and are not discussed here.

Genetics

Current knowledge of genetics and molecular differences between different types of NENs stimulated a meeting of experts at the International Agency for Research on Cancer (IARC) in November 2017. A consensus was proposed to distinguish between well differentiated neuroendocrine tumours (NETs) and poorly differentiated neuroendocrine carcinomas (NECs) at all sites where these neoplasms arise, as based on differences in their molecular structure [8]. Mutations in *MEN1*, *DAXX* and *ATRX* are found in well-differentiated NETs, while NECs usually carry *TP53* or *RB1* mutations [26]. The 2017 IARC consensus has been incorporated in the 2019 WHO 5th Edition of classification of neuroendocrine neoplasms [20].

Neuroendocrine tumours of the stomach (gastric NETs)

Within the gastric NET group, the 2017 AJCC staging system includes gastric “carcinoid” tumours (NET G1 and G2, and rare well-differentiated G3). High-grade neuroendocrine carcinoma (NEC) and mixed adenoneuroendocrine carcinoma MiNEN) are staged according to the classification of stomach adenocarcinomas.

The following changes were introduced in the 2017 AJCC staging system: stage Groups I–IV were condensed, i.e. substages A and B were excluded; gastrin was added as an additional recommended clinical care factor; panreastatin was added as an emerging prognostic factor of clinical care [9]. Over the years 1975–2014, the yearly incidence of gastric neuroendocrine tumours has increased from 0.31 to 4.85 per 100 000 individuals [27]. This most likely results from the availability of more sophisticated methods and diagnostic tools in endoscopy, laboratory tests or nuclear medicine.

Gastric NETs may develop from different cells: histamine-producing enterochromaffin-like (ECL) cell NETs located in the corpus/fundus, somatostatin-expressing D-cell and gastrin-expressing G-cell NETs located in the antrum, or rare enterochromaffin-cell NETs producing serotonin, located in the antrum and corpus/fundus. Measurements of gastric pH, α -intrinsic factor or α -parietal cell antibody and gastrin levels are useful in differentiating between the three different types of gastric ECL NETs and in diagnosing type I, type II and type III gastric NET [11, 13, 28–31].

Several prognostic factors may also be useful in diagnosing these three types of gastric NETs: gastrin is expected to be

elevated in type I and type II gastric NETs [31], while gastrin is expected to remain within the normal range in type III gastric NETs [13]. CgA is a general NET marker, however with known limitations [32]. Plasma or serum CgA is used as a marker in patients with gastric NETs. Higher CgA levels are associated with a worse prognosis [31]. Moreover, changes in the CgA level within follow up may be useful in the prognosis of recurrence after surgery or the response to therapy of metastatic disease patients [33].

Type 1 gastric NET

Type 1 gastric NETs, composed of ECL-cells are most common and typically occur as multiple small polyps in the corpus or fundus. These NETs are associated with autoimmune chronic atrophic gastritis, causing hypochlorhydria and leading to hypergastrinemia. Type 1 gastric NETs rarely metastasize. The 5-year survival rate of patients is close to 100%.

Type 2 gastric NET

Type 2 gastric NETs are rare ECL-cell tumours diagnosed in patients with multiple endocrine neoplasia type 1 (MEN1) presenting with multiple gastrinoma of the duodenum or pancreas, leading to secondary hypergastrinemia. These tumours exhibit a more aggressive phenotype with metastases in 10–30% of cases. The 5-year survival rate of patients is 60–90%. As type II gastric NETs lead to the Zollinger–Ellison syndrome, the gastric pH on endoscopy is typically very low, due to high acidity levels.

Type 3 gastric NET

Type 3 gastric NETs are sporadic tumours of no specific etiology (such as atrophic inflammation or MEN1). These solitary tumours with normogastrinemia have the worst prognosis of all three ECL cell NETs (50% metastasize). The 5-year survival rate of patients does not exceed 50% [28–30].

Gastric NENs of type 1 and type 2 are usually graded as well differentiated NETs G1 and NETs G2. Type 3 Gastric NENs are graded as NETs G3 or poorly differentiated NECs [9, 13, 21, 25]. Gastric NECs and MiNENs are usually located in the antrum or in the cardiac regions [34]. Gastric NECs usually deeply infiltrate the gastric wall. Gastric NECs and MiNENs have a poor prognosis, progress rapidly and take an aggressive course [28]. The TNM classification and staging of gastric NETs are given in tables III and IV.

Neuroendocrine tumours of the duodenum and the ampulla of Vater

The 2017 AJCC staging system applies to well-differentiated neuroendocrine tumours of the duodenum and the ampulla of Vater. Carcinomas of the ampulla of Vater, including high-grade, poorly differentiated neuroendocrine carcinomas are not staged within this system and should be classified according to classical criteria applied to adenocarcinomas of organs of the digestive system.

Table III. AJCC 2017 TNM classification for neuroendocrine tumours of the stomach [9, 11]

Definition of primary tumour (T)	
T category	T criteria
TX	primary tumour cannot be assessed
T0	no evidence of primary tumour
T1*	tumour invades the lamina propria or submucosa and is less than or equal to 1 cm in size
T2*	tumour invades the muscularis propria or is greater than 1 cm in size
T3*	tumour invades through the muscularis propria into subserosal tissue without penetration of overlying serosa
T4*	tumour invades visceral peritoneum (serosa) or other organs or adjacent structures
Definition of regional lymph node (N)	
N category	N criteria
NX	regional lymph nodes cannot be assessed
N0	no regional lymph node metastasis
N1	regional lymph node metastasis
Definition of distant metastasis (M)	
M category	M criteria
M0	no distant metastasis
M1	distant metastasis
M1a	metastasis confined to liver
M1b	metastases in at least one extrahepatic site (e.g., lung, ovary, nonregional lymph node, peritoneum, bone)
M1c	both hepatic and extrahepatic

*For any T, add (m) for multiple tumours [TX(#) or TX(m)], where X = 1–4 and # = number of primary tumours identified; for multiple tumours with different Ts, use the highest

Table IV. AJCC 2017 prognostic stage groups for neuroendocrine tumours of the stomach [9, 11]

TNM	Stage group
T1 N0 M0	I
T2–T3 N0 M0	II
T4 N0 M0	III
any T N1 M0	III
any T, any N M1	IV

The following changes were introduced by the 2017 AJCC staging system: neuroendocrine tumours of the duodenum and ampulla, being different in tumour biology and prognosis, are now considered separately from those in the jejunum and ileum. The Tis (tumour *in situ*) distinction has now been eliminated [10, 11].

Over the years 1983–2010, the yearly incidence rate of duodenal NETs was observed to increase from 0.27 to 1.1 per 100 000 individuals [36]. The duodenal NET outcome relies on the histologic grade, depth of invasion and size of the tumour [36]. Duodenal NETs (95%) are mostly located in the first part or in the ampullary region of the duodenum. NETs arising in the ampulla of Vater are extremely rare but are often larger and of higher grade (G3), and frequently metastasize – even while being small and of low grade (G1, G2). Poorer overall survival than in the case of duodenal NETs can be expected [37]. Most duodenal NETs are below 2 cm in diameter, usually without lymph node involvement [38]. However, gastrinomas may metastasize, despite being very small in size (<1 cm) [36].

Most duodenal NETs are non-functioning. Gangliocytic paragangliomas contain NET-like elements but also show variable amounts of ganglion-like cells and spindled Schwann cells. Being indolent, they typically do not recur after resection. Gangliocytic paraganglioma and somatostatin-expressing NET occur almost exclusively in the ampullary and periampullary region [29]. Less frequent are functioning duodenal NETs – gastrinomas associated with the Zollinger-Ellison syndrome (ZES), which usually occur in the duodenum (60–80% of cases) and pancreas. However, duodenal/ampullary NETs may produce somatostatin (about 1% of gastrointestinal NETs), adrenocorticotropic hormone, VIP or serotonin, leading to the traditional carcinoid syndrome [10, 11, 38].

Not much is known about the etiology of NETs of the duodenum/ampulla of Vater. Most of these NETs are sporadic, however a small fraction (below 10%) is ascribed to hereditary cancer syndrome, such as multiple endocrine neoplasia type 1 (MEN1), neurofibromatosis type 1 (NF1) and von Hippel-Lindau (VHL) syndrome. Patients with MEN1 develop multiple duodenal gastrinomas, patients with NF1 – somatostatin expressing tumours [10, 25, 29, 39].

Most duodenal NETs are well-differentiated (G1 and G2) tumours [12]. NECs (G3 by definition) of the small bowel occur only within the ampullary region and should be staged as carcinomas in this location [37]. An adenocarcinoma component may also be present in MiNENs. The TNM classification and staging of NETs of the duodenum and ampulla of Vater are given in tables V and VI.

Neuroendocrine tumours of the jejunum and ileum

The 2017 AJCC staging system applies to neuroendocrine tumours of the jejunum and ileum. These include small bowel “carcinoid” tumours NET G1 and G2, and rare well-differentiated NET G3 arising in these locations. High-grade neuroendocrine carcinomas (NEC) and mixed adenoneuroendocrine carcinomas (MiNEN) should be classified according to classical criteria applied to the small intestine.

The following changes were introduced by the 2017 AJCC staging system: a new classification of nodal involvement, N2, is proposed; stages I–IV were condensed, i.e. substages A and B were excluded; the duodenum is considered separately; neurokinin A (NKA) was added as a possible prognostic factor for clinical care [41].

Over the years 1973–2012, the yearly incidence of well-differentiated small intestinal NETs varied between 0.32 in England and 1.2 in the US, per 100 000 inhabitants [42, 43]. The location of jejunoileal NETs is mainly in the distal part of the ileum, close to the ileocaecal valve. Therefore diagnostics of these NETs depends on their accessibility in routine endoscopy. About 33% of those NETs in the small intestine are multifocal. Jejunal or ileal NETs are usually small, growing

Table VI. AJCC 2017 prognostic stage groups for neuroendocrine tumours of the duodenum and the ampulla of Vater [10, 11]

TNM	Stage group
T1 N0 M0	I
T2–T3 N0 M0	II
T4 N0 M0	III
any T N1 M0	III
any T, any N M1	IV

at a slower rate than adenocarcinoma, but disseminating to the locoregional lymph node and liver [43–45]. Due to the absence of clinical symptoms, diagnosis is typically delayed until the tumour has metastasized to the liver [16, 40]. However, despite this advanced presentation, the prognosis for patients is reasonably favourable. A higher risk of long-term recurrence is suggested in patients with nodal metastases, mesenteric involvement and lymphovascular or perineural invasion [42, 43, 45, 46].

Intestinal NENs are either functioning or non-functioning NETs. Functioning NETs are mostly composed of enterochromo-

Table V. AJCC 2017 TNM classifications for neuroendocrine tumours of the duodenum and the ampulla of Vater [10, 11]

Definition of primary tumour (T)	
T category	T criteria
TX	primary tumour cannot be assessed
T1	tumour invades the mucosa or submucosa only and is ≤1 cm (duodenal tumours); tumour ≤1 cm and confined within the sphincter of Oddi (ampullary tumours)
T2	tumour invades the muscularis propria or is >1 cm (duodenal); tumour invades through the sphincter into the duodenal submucosa or muscularis propria, or is >1 cm (ampullary)
T3	tumour invades the pancreas or peripancreatic adipose tissue
T4	tumour invades the visceral peritoneum (serosa) or other organs
Definition of regional lymph node (N)	
N category	N criteria
NX	regional lymph nodes cannot be assessed
N0	no regional lymph node involvement
N1	regional lymph node involvement
Definition of distant metastasis (M)	
M category	M criteria
M0	no distant metastasis
M1	distant metastases
M1a	metastasis confined to liver
M1b	metastases in at least one extrahepatic site (e.g., lung, ovary, nonregional lymph node, peritoneum, bone)
M1c	both hepatic and extrahepatic metastases

Multiple tumours should be designated as such (and the largest tumour should be used to assign the T category): 1) If the number of tumours is known, use T(#); e.g., pT3(4)N0M0; 2) If the number of tumours is unavailable or too numerous, use the suffix m – T(m) – e.g., pT3(m)N0M0

Table VII. AJCC 2017 TNM classification for neuroendocrine tumours of the jejunum and ileum [11, 22]

Definition of primary tumour (T)	
T category	T criteria
TX	primary tumour cannot be assessed
T0	no evidence of primary tumour
T1*	tumour invades lamina propria or submucosa and is less than or equal to 1 cm in size
T2*	tumour invades the muscularis propria or is greater than 1 cm in size
T3*	tumour invades through the muscularis propria into subserosa tissue without penetration of overlying serosa
T4*	tumour invades the visceral peritoneum (serosal) or other organs or adjacent structures
Definition of regional lymph node (N)	
N category	N criteria
NX	regional lymph nodes cannot be assessed
N0	no regional lymph node metastasis has occurred
N1	regional lymph node metastasis less than 12 nodes
N2	large mesenteric masses (>2 cm) and/or extensive nodal deposits (12 or greater), especially those that encase the superior mesenteric vessels
Definition of distant metastasis (M)	
M category	M criteria
M0	no distant metastasis
M1	distant metastasis
M1a	metastasis confined to liver
M1b	metastases in at least one extrahepatic site (e.g., lung, ovary, nonregional lymph node, peritoneum, bone)
M1c	both hepatic and extrahepatic metastases

*For any T, add (m) for multiple tumours [TX(#) or TX(m), where X = 1–4, and # = number of primary tumours identified; for multiple tumours with different T, use the highest

maffin (EC) cells secreting serotonin or other peptides. In Europe, the term carcinoid is used to represent a midgut-originating tumour, secreting serotonin and associated with the carcinoid syndrome. The 2019 WHO classification only distinguishes between well-differentiated NETs G1, G2, G3 and poorly differentiated NECs in all sites where they occur.

In the case of functioning NETs, 30% of patients present with hormone-induced symptoms (flushing, sweating, diarrhoea, wheezing), called “carcinoid syndrome” which are difficult to control [47, 48]. Factors causing fibrosis (5-HT, tissue growth factors, tachy- and bradykinins) may also induce right-sided cardiac valve damage (carcinoid heart disease or Hedinger syndrome) [16, 47].

Hormonally non-functioning NENs of the small intestine, usually asymptomatic, are found accidentally during colonoscopy in the ileocaecal region or when looking for the primary tumour in patients with metastases. Tumours, of over 1 cm diameter, are often malignant and metastatic [16, 22, 40].

Most NENs of the small intestine are well-differentiated NET G1 and NET G2, with a reasonably good 5-year prognosis [16, 40]. Well-differentiated NET G3 are rare, presenting as well-differentiated neoplasms, unlike poorly differentiated NECs. They are located almost exclusively in the ampullary region and should be staged according to carcinomas arising in this location [37]. The TNM classification and staging of NETs of the jejunum and ileum are given in tables VII and VIII.

Neuroendocrine tumours of the appendix

The 2017 AJCC staging system applies to neuroendocrine tumours of the appendix. These include appendiceal NETs (carcinoid) tumours (NET G1 and G2, and rare well-differentiated NET G3). High-grade neuroendocrine carcinomas (NEC), goblet cell carcinoids, mixed adenocarcinomas and adenocarcinomas should be staged according to the classification for appendix carcinomas. The following changes were introduced by the 2017 AJCC staging system: stages I–IV were condensed, i.e. substages A and B were excluded.

Appendiceal NETs similarly to jejunoileal midgut NETs, used to be called appendiceal carcinoids. However, within the current 2017 AJCC staging system, they are now classified separately from jejunoileal NETs due to behavio-

Table VIII. AJCC 2017 prognostic stage groups for neuroendocrine tumours of the jejunum and ileum [11, 22]

TNM	Stage group
T1 N0 M0	I
T2–T3 N0 M0	II
T4 N0 M0	III
T1–T4 N1, N2 M0	III
any T, any N M1	IV

Table IX. AJCC 2017 TNM classification for neuroendocrine tumours of the appendix [11, 23]

Definition of primary tumour (T)	
T category	T criteria
TX	primary tumour cannot be assessed
T0	no evidence of primary tumour
T1	tumour is 2 cm or less in greatest dimension
T2	tumour is more than 2 cm but less than or equal to 4 cm
T3	tumour is more than 4 cm or with subserosal invasion or involvement of the mesoappendix
T4	tumour perforates the peritoneum or directly invades other adjacent organs or structures (excluding direct mural extension to adjacent subserosa of adjacent bowel), e.g., abdominal wall and skeletal muscle
Definition of regional lymph node (N)	
N category	N criteria
NX	regional lymph nodes cannot be assessed
N0	no regional lymph node metastasis
N1	regional lymph node metastasis
Definition of distant metastasis (M)	
M category	M criteria
M0	no distant metastasis
M1	distant metastasis
M1a	metastasis confined to liver
M1b	metastases in at least one extrahepatic site (e.g., lung, ovary, nonregional lymph node, peritoneum, bone)
M1c	both hepatic and extrahepatic metastases

ural differences and higher incidence [12]. Over the years 1973–2012, according to the SEER database, the yearly incidence of appendiceal NETs was 0.2 per 100 000 individuals [23, 43]. Of all appendiceal neoplasms, typically arising in the tip of the appendix and discovered accidentally at appendectomy [50], appendiceal NETs are the most frequent (up to 85%) [23].

Most NETs of the appendix are smaller than 1 cm in diameter. Major criteria of potential aggressiveness are the tumour size and infiltration of the mesoappendix. Appendiceal NETs have an excellent prognosis. With tumours smaller than 1 cm in diameter, metastases occur only in some 2% of cases [40, 49, 51]. In patients with appendiceal NETs without lymph node metastases, the 10-year survival rate ranges between 90–100% [43, 51]. Appendiceal NENs are graded as well – differentiated NETs G1 and G2. Appendiceal NECs are morphologically similar to colonic counterparts. They are rare and may occur in any part of the appendix [13].

Goblet cell carcinoids are now termed goblet cell adenocarcinomas, as neuroendocrine cells are their minor component, while mucin-secreting cells are their major element. MiNENs of the appendix are also rare and may display a combination of NEC and adenocarcinoma, as do colonic MiNENs. The term mixed adenoneuroendocrine carcinoma (MANEC) is no longer used. The TNM classification and staging of NETs of the appendix are given in tables IX and X.

Neuroendocrine tumours of the colon and rectum

The 2017 AJCC staging system applies to neuroendocrine tumours of the colon and rectum. These include colonic and rectal “carcinoid” tumours (neuroendocrine tumour G1 and G2, and rare well-differentiated NET G3). High-grade neuroendocrine carcinomas and mixed adenoneuroendocrine carcinomas should be staged according to the classification of colon and rectum carcinomas. Against the 2010 Seventh Edition, no changes were introduced in the 2017 Eighth Edition of AJCC [13].

The yearly incidence of colonic and rectal NENs is rising and estimated at 0.2 and 1.2 new cases per 100 000 individuals, respectively [53]. Colorectal NENs are usually silent or associated with mass-related nonspecific symptoms, such as pain, haemorrhage or constipation.

Table X. AJCC 2017 prognostic stage groups for neuroendocrine tumours of the appendix [11, 23]

TNM	Stage group
T1 N0 M0	I
T2–T3 N0 M0	II
T4 N0 M0	III
any T N1 M0	III
any T, any N M1	IV

Colonic and rectal NENs differ significantly [2]. Colonic NETs are rare tumours, typically larger than their rectal counterparts, are more aggressive, poorly differentiated and of histologically higher grade G3 [2]. Rectal NETs tend to be smaller, over 50% being below 1 cm in diameter in younger patients and are of low or intermediate grade G1/G2 [54].

Colonic NETs have the worst prognosis among gastrointestinal (GI) NETs – about 67% of patients have a 5-year survival rate, while for rectal NETs the 5-year survival rate is about 96%[55]. Apparently, NETs originating from the midgut and the hindgut exhibit different clinicopathological features [56].

On diagnosis, colorectal NECs and MiNENs may be widely disseminated. MiNENs of the colorectum contain a poorly differentiated neuroendocrine and an adenocarcinoma component. Occasionally, in patients with idiopathic inflammatory diseases, MiNENs with a low-grade NET component may occur [57]. The TNM classification and staging of NETs of the colon and rectum are given in tables XI and XII.

Neuroendocrine tumours of the pancreas

The 2017 AJCC staging system applies to well-differentiated neuroendocrine tumours arising in the pancreas. Carcinomas of the pancreas, including high-grade (G3) and poorly differentiated neuroendocrine carcinomas, should be staged according to the classification for exocrine pancreas carcinomas.

The following changes were introduced by the 2017 AJCC staging system: pancreatic neuroendocrine tumours are now staged using a TNM staging system based on size; the criterion of peripancreatic soft tissue invasion was eliminated; the Tis distinction was eliminated; M1 is subdivided into M1a – metastases confined to the liver, M1b – metastases in at least one extrahepatic site (e.g. lung, ovaries, nonregional lymph nodes, peritoneum, bones) and M1c – both hepatic and extrahepatic metastases. In the AJCC Cancer Staging Manual, the 8th Edition staging system has been modified to be consistent with the ENETS system [58, 60].

Pancreatic neuroendocrine neoplasms (pNENs) occur in 2–5% of all pancreatic tumours [61]. Due to improvements in imaging, the yearly worldwide incidence of pancreatic neu-

Table XI. AJCC 2017 TNM classification for neuroendocrine tumours of the colon and rectum [11, 24]

Definition of primary tumour (T)	
T category	T criteria
TX	primary tumour cannot be assessed
T0	no evidence of primary tumour
T1	tumour invades the lamina propria or submucosa and is ≤2 cm
T1a	tumour is <1 cm in greatest dimension
T1b	tumour is 1–2 cm in greatest dimension
T2	tumour invades the muscularis propria or is >2 cm with invasion of the lamina propria or submucosa
T3	tumour invades through the muscularis propria into the subserosal tissue without penetration of overlying serosa
T4	tumour invades the visceral peritoneum (serosa) or other organs or adjacent structures
Definition of regional lymph node (N)	
N category	N criteria
NX	regional lymph nodes cannot be assessed
N0	no regional lymph node metastasis has occurred
N1	regional lymph node metastasis
Definition of distant metastasis (M)	
M category	M criteria
M0	no distant metastasis
M1	distant metastasis
M1a	metastasis confined to liver
M1b	metastases in at least one extrahepatic site (e.g., lung, ovary, nonregional lymph node, peritoneum, bone)
M1c	both hepatic and extrahepatic metastases

For multiple synchronous tumours, the highest T category should be used and the multiplicity or the number of tumours should be indicated in parenthesis, e.g., T3(2) or T3(m)

Table XII. AJCC 2017 prognostic stage groups for neuroendocrine tumours of the colon and rectum [11, 24]

TNM	Stage group
T1 N0 M0	I
T2 N0 M0	IIA
T3 N0 M0	IIB
T4 N0 M0	IIIA
any T N1 M0	IIIB
any T, any N M1	IV

roendocrine tumours (pNETs) has rapidly increased to 2.5–5 per 100 000 individuals [62–63]. ENETS developed the grading classification system for pancreatic NETs adopted by the WHO in 2010 [15, 64] and updated in 2017 by AJCC [8, 21, 65, 66]. A new group of well differentiated high grade G3 tumours of the pancreas with favourable prognosis, compared with poorly differentiated NEC, was introduced [67]. The new category of well differentiated G3 pNETs show intact *TP53* and *RB1* in primary G3 pNETs [26]. G3 pancreatic NETs may contain low-grade components. Grade is a significant predictor of outcome in pancreatic NETs [17, 21, 25, 58, 65, 66, 68]. While pNECs grow rapidly and have a poor prognosis, the survival rate for slow-growing pNETs is better [69].

Clinically, pNENs may be categorised as functional (F-pNET) or non-functional (NF-pNET) tumours. Up to 20% of pNETs are responsible for specific clinical syndromes due to hormone excess. These F-pNETs, located mostly in the tail of the pancreas, include gastrinomas, insulinomas, VIPomas, glucagonomas and, less common tumours secreting ACTH, PTHrP, CCK, GHRH and serotonin (tab. XIII).

In cases where expression of various hormones by immunohistochemistry does not correlate with secretion, these tumours are termed non-functional pancreatic NETs (NF-pNETs) [70]. However, NF-pNETs do secrete several substances into the serum, including chromogranin A (CgA), pancreatic polypeptide (PP), pancreastatin, and neuron-specific enolase, some of which are used as markers of NENs [70]. Most NF-pNETs, occurring at least twice as frequently as F-pNETs, are located in the head of the pancreas [8, 21].

In the 5th edition of the WHO classification, mixed neuroendocrine neoplasms of the pancreas, previously termed mixed adononeuroendocrine carcinomas (MANEC), are now termed

mixed neuroendocrine- non-neuroendocrine neoplasms (Mi-NEN) [13]. Following the 2017 WHO classification update, the term hyperplastic and preneoplastic lesions, described only in some hereditary cancer syndromes such as MEN1 or VHL (von Hippel-Lindau syndrome), are no longer in use [71].

The etiology of pancreatic NETs is unknown. Most pancreatic NETs are sporadic, harbouring somatic mutations (43% DAXX/ ATRX mutations, 44% MEN1 mutations or mutations of mTOR pathway genes) [52]. Less than 10% of all pancreatic NETs are part of the hereditary cancer syndrome [1]. Multiple endocrine neoplasia type 1 (MEN1) is the most common. Less common are: von Hippel-Lindau disease (mutation in the *VHL* gene), Neurofibromatosis type 1 (mutation in *Nf1*). Quite rare are the Tuberous sclerosis complex (mutation in *TSC1* or *TSC2*) or Mahvash disease (pancreatic NET caused by inactivating glucagon receptor mutation) [59]. The TNM classification and staging of NETs of the pancreas is given in table XIV and table XV.

Proposal of new classification framework

In 2018 the International Agency for Research on Cancer of the World Health Organization (IARC-WHO) proposed a new framework for general classification of neuroendocrine neoplasia in all organs [8]. The currently applied NEN definitions which may complicate patient evaluation and treatment, are predominantly organ-based rather than ordered by similarity in their genetic origin, morphology or clinical behaviour, as recognised by recent advances in these disciplines. Thus, in the new proposal, the neuroendocrine phenotype is a unique cancer category, now recommended as a neuroendocrine neoplasm, NEN, for all organs. Rindi and Inzani propose [72] that in this cancer category two classes be distinguished: a well differentiated neoplasm is defined as a neuroendocrine tumour (NET) while a poorly differentiated neoplasm – as a neuroendocrine carcinoma (NEC), in all anatomical sites. NETs are further graded according to their proliferation into G1, G2 and G3, while NEC are G3 only, by definition. Within the NEC class, small cell and large cell types are distinguished.

As described above, organ-specific grading (G) cut-offs are known for the digestive system (and also for the lung), however, such cut-offs for other organs remain to be established. It is suggested that current pathology reports contain the above-discussed newly recommended classification together with the currently observed classification. To provide an example, the new classification of NENs of the gut and pancreas is given in table XVI.

Table XIII. Characteristics of functional pancreatic neuroendocrine tumours [58]

Name	Neurohormone secreted	Common symptoms
insulinoma	insulin	hypoglycemic symptoms, Whipple's triad
gastrinoma	gastrin	abdominal pain, gastroesophageal reflux, diarrhoea, duodenal and stomach ulcers
VIPoma	vasoactive intestinal peptide (VIP)	diarrhoea, hypokalemia, dehydration, muscle weakness, nausea
glucagonoma	glucagon	rash, glucose intolerance, weight loss, erythematous lesions over the distal extremities
somatostatinoma	somatostatin	diabetes mellitus, cholelithiasis, diarrhoea
ACTHoma	ACTH	Cushing's syndrome

Table XIV. A JCC 2017 TNM classification for neuroendocrine tumours of the pancreas [11, 58]

Definition of primary tumour (T)	
T category	T criteria
TX	tumour cannot be assessed
T1	tumour limited to the pancreas,* <2 cm
T2	tumour limited to the pancreas,* 2–4 cm
T3	tumour limited to the pancreas,* >4 cm; or tumour invading the duodenum or common bile duct
T4	tumour invading adjacent organs (stomach, spleen, colon, adrenal gland) or the wall of large vessels (celiac axis or the superior mesenteric artery)
Definition of regional lymph node (N)	
N category	N criteria
NX	regional lymph nodes cannot be assessed
N0	no regional lymph node involvement
N1	regional lymph node involvement
Definition of distant metastasis (M)	
M category	M criteria
M0	no distant metastasis
M1	distant metastases
M1a	metastasis confined to liver
M1b	metastases in at least one extrahepatic site (e.g., lung, ovary, nonregional lymph node, peritoneum, bone)
M1c	both hepatic and extrahepatic metastases

Table XV. AJCC 2017 prognostic stage groups for neuroendocrine tumours of the pancreas [11, 58]

TNM	Stage group
T1 N0 M0	I
T2–T3 N0 M0	II
T4 N0 M0	III
any T N1 M0	III
any T, any N M1	IV

Conflict of interest: none declared

Agata Baldys-Waligórska

Andrzej Frycz Modrzewski Krakow University

Faculty of Medicine and Health Sciences

Chair of Endocrinology and Internal Diseases, Faculty of Medicine and Health Sciences

ul. G. Herlinga-Grudzińskiego 1

30-705 Kraków, Poland

e-mail: awalig@cm-uj.krakow.pl

Received and accepted: 13 Oct 2020

Table XVI. The new framework proposed for general classification of neuroendocrine neoplasia (NEN) in all organs [8, 72]

Site	Category	Family (class)	Type	Grade	Current terminology
gut	neuroendocrine neoplasm (NEN)	neuroendocrine tumour (NET)	GUT site ¹ NET	G1	GUT site ¹ NET G1
				G2	GUT site ¹ NET G2
		neuroendocrine carcinoma (NEC)	GUT site ¹ NEC small cell type GUT site ¹ NEC large cell type	G3	GUT site ¹ NET G3
					GUT site ¹ NEC small cell type GUT site ¹ NEC large cell type
pancreas	neuroendocrine neoplasm (NEN)	neuroendocrine tumour (NET)	pancreas NET (PanNET)	G1	PanNET G1
				G2	PanNET G2
		neuroendocrine carcinoma (NEC)	pancreas NEC small cell type pancreas NEC large cell type	G3	PanNET G3
					Pancreas NEC small cell type Pancreas NEC large cell type

¹Site stands for the adjective connoting the different districts of the tubular gut where the NEN develops, that is, oesophageal, gastric, duodenal, small intestinal, appendiceal, colonic, rectal and anal canal NET or NEC.

References

1. Yao J, Hassan M, Phan A, et al. One Hundred Years After "Carcinoid": Epidemiology and Prognostic Factors for Neuroendocrine Tumors in 35,825 Cases in the United States. *J Clin Oncol*. 2008; 26(18):3063–3072, doi: 10.1200/jco.2007.15.4377.
2. Ramage JK, De Herder WW, Delle Fave G, et al. Vienna Consensus Conference participants. ENETS Consensus Guidelines Update for Colorectal Neuroendocrine Neoplasms. *Neuroendocrinology*. 2016; 103(2): 139–143, doi: 10.1159/000443166, indexed in Pubmed: 26730835.
3. Kos-Kudła B, Blicharz-Dorniak J, Strzelczyk J, et al. Consensus Conference, Polish Network of Neuroendocrine Tumours, oraz Pozostali Uczestnicy Konferencji Okraglego Stołu. [Diagnostic and therapeutic guidelines for gastrointestinal neuroendocrine tumors (recommended by the Polish Network of Neuroendocrine Tumors)]. *Endokrynol Pol*. 2008; 59(1): 41–56, indexed in Pubmed: 18335400.
4. Fawcett D. Bloom & Fawcett concise histology. 2nd ed. Chapman & Hall, New York 2002.
5. Pape UF, Perren A, Niederle B, et al. Barcelona Consensus Conference participants. ENETS Consensus Guidelines for the management of patients with neuroendocrine neoplasms from the jejunum-ileum and the appendix including goblet cell carcinomas. *Neuroendocrinology*. 2012; 95(2): 135–156, doi: 10.1159/000335629, indexed in Pubmed: 22262080.
6. Rindi G, Klöppel G, Alhman H, et al. all other Frascati Consensus Conference participants, European Neuroendocrine Tumor Society (ENETS). TNM staging of foregut (neuro)endocrine tumors: a consensus proposal including a grading system. *Virchows Arch*. 2006; 449(4): 395–401, doi: 10.1007/s00428-006-0250-1, indexed in Pubmed: 16967267.
7. Milione M, Maisonneuve P, Spada F, et al. The Clinicopathologic Heterogeneity of Grade 3 Gastroenteropancreatic Neuroendocrine Neoplasms: Morphological Differentiation and Proliferation Identify Different Prognostic Categories. *Neuroendocrinology*. 2017; 104(1): 85–93, doi: 10.1159/000445165, indexed in Pubmed: 26943788.
8. Rindi G, Klimstra DS, Abedi-Ardekani B, et al. A common classification framework for neuroendocrine neoplasms: an International Agency for Research on Cancer (IARC) and World Health Organization (WHO) expert consensus proposal. *Mod Pathol*. 2018; 31(12): 1770–1786, doi: 10.1038/s41379-018-0110-y, indexed in Pubmed: 30140036.
9. Woltering EA, Bergsland EK, Beyer DT, et al. Neuroendocrine Tumors of the Stomach. American Joint Committee on Cancer 2017. In: Amin MB, et al. ed. *AJCC Cancer Staging Manual*. Eight Edition. Springer 2017: 351–359.
10. Bergsland EK, Woltering EA, Rindi G, et al. Neuroendocrine Tumors of the Duodenum and Ampulla of Vater. American Joint Committee on Cancer 2017. In: Amin MB, et al. ed. *AJCC Cancer Staging Manual*. Eight Edition. Springer 2017: 361–373.
11. Asare E, Bergsland EK, Brierley J, et al. Part VI Neuroendocrine tumors. In: Amin MB, et al. ed. *AJCC Cancer Staging Manual*, 8th edition. American College of Surgeons, Chicago 2018: 351–419.
12. Rindi G, Klöppel G, Alhman H, et al. all other Frascati Consensus Conference participants, European Neuroendocrine Tumor Society (ENETS). TNM staging of foregut (neuro)endocrine tumors: a consensus proposal including a grading system. *Virchows Arch*. 2006; 449(4): 395–401, doi: 10.1007/s00428-006-0250-1, indexed in Pubmed: 16967267.
13. WHO Classification of Tumours Editorial Board 2019, WHO Classification of Tumours 5th Edition. Digestive System Tumours. IARC Press, Lyon .
14. Klimstra DS, Modlin IR, Coppola D, et al. The pathologic classification of neuroendocrine tumors: a review of nomenclature, grading, and staging systems. *Pancreas*. 2010; 39(6): 707–712, doi: 10.1097/MPA.0b013e3181ec124e, indexed in Pubmed: 20664470.
15. Bosman FT, Carneiro F, Hruban RH. eds. WHO classification of tumours of the digestive system, 4th ed. International Agency for Research on Cancer, Lyon 2010: vol. 3: 13–14.
16. Niederle B, Pape UF, Costa F, et al. Vienna Consensus Conference participants. ENETS Consensus Guidelines Update for Neuroendocrine Neoplasms of the Jejunum and Ileum. *Neuroendocrinology*. 2016; 103(2): 125–138, doi: 10.1159/000443170, indexed in Pubmed: 26758972.
17. Falconi M, Eriksson B, Kaltsas G, et al. ENETS Consensus Guidelines Update for the Management of Patients with Functional Pancreatic Neuroendocrine Tumors and Non-Functional Pancreatic Neuroendocrine Tumors. *Neuroendocrinology*. 2016; 103(2): 153–171, doi: 10.1159/000443171.
18. Zandee WT, de Herder WW. The Evolution of Neuroendocrine Tumor Treatment Reflected by ENETS Guidelines. *Neuroendocrinology*. 2018; 106(4): 357–365, doi: 10.1159/000486096, indexed in Pubmed: 29320780.
19. Crippa S, Partelli S, Belfiori G, et al. Management of neuroendocrine carcinomas of the pancreas (WHO G3): A tailored approach between proliferation and morphology. *World J Gastroenterol*. 2016; 22(45): 9944–9953, doi: 10.3748/wjg.v22.i45.9944, indexed in Pubmed: 28018101.
20. Nagtegaal ID, Odze RD, Klimstra D, et al. WHO Classification of Tumours Editorial Board. The 2019 WHO classification of tumours of the digestive system. *Histopathology*. 2020; 76(2): 182–188, doi: 10.1111/his.13975, indexed in Pubmed: 31433515.
21. WHO Classification of Tumours Editorial Board 2017. WHO Classification of Tumours. Digestive System Tumours. IARC Press, Lyon .
22. Woltering EA, Bergsland EK, Beyer DT, et al. Neuroendocrine Tumors of the Jejunum and Ileum. American Joint Committee on Cancer 2017. In: Amin MB, et al. ed. *AJCC Cancer Staging Manual*. Eight Edition. Springer 2017: 375–387.
23. Woltering EA, Bergsland EK, Beyer DT, et al. Neuroendocrine Tumors of the Appendix. American Joint Committee on Cancer 2017. In: Amin MB, et al. ed. *AJCC Cancer Staging Manual*. Eight Edition. Springer 2017: 389–394.
24. Shi Ch, Woltering E, Deyer DT, et al. Neuroendocrine Tumors of the Colon and Rectum. American Joint Committee on Cancer 2017. In: Amin Ch, Woltering E, Deyer DT. ed. *AJCC Cancer Staging Manual*. Eight Edition. Springer 2017: 395–406.
25. Assarzadegan N, Montgomery E. What is New in 2019 World Health Organization (WHO) Classification of Tumors of the Digestive System: Review of Selected Updates on Neuroendocrine Neoplasms, Appendiceal Tumors, and Molecular Testing. *Arch Pathol Lab Med*. 2020 [Epub ahead of print], doi: 10.5858/arpa.2019-0665-RA, indexed in Pubmed: 32233993.
26. Scarpa A, Chang DK, Nones K, et al. Australian Pancreatic Cancer Genome Initiative, Australian Pancreatic Cancer Genome Initiative. Whole-genome landscape of pancreatic neuroendocrine tumours. *Nature*. 2017; 543(7643): 65–71, doi: 10.1038/nature21063, indexed in Pubmed: 28199314.
27. Yang Z, Wang W, Lu J, et al. Gastric Neuroendocrine Tumors (G-Nets): Incidence, Prognosis and Recent Trend Toward Improved Survival. *Cell Physiol Biochem*. 2018; 45(1): 389–396, doi: 10.1159/000486915, indexed in Pubmed: 29402806.
28. Li TT, Qiu F, Qian ZR, et al. Classification, clinicopathologic features and treatment of gastric neuroendocrine tumors. *World J Gastroenterol*. 2014; 20(1): 118–125, doi: 10.3748/wjg.v20.i1.118, indexed in Pubmed: 24415864.
29. Lipiński M, Ryzewska G, Foltyn W, et al. Gastrointestinal neuroendocrine neoplasms, including gastrinoma - management guidelines (recommended by the Polish Network of Neuroendocrine Tumours). *Endokrynol Pol*. 2017; 68(2): 138–153, doi: 10.5603/EP.2017.0016, indexed in Pubmed: 28540972.
30. Delle Fave G, O'Toole D, Sundin A, et al. Vienna Consensus Conference participants. ENETS Consensus Guidelines Update for Gastrointestinal Neuroendocrine Neoplasms. *Neuroendocrinology*. 2016; 103(2): 119–124, doi: 10.1159/000443168, indexed in Pubmed: 26784901.
31. Modlin IM, Latic I, Zikusoka M, et al. Gastrointestinal carcinoids: the evolution of diagnostic strategies. *J Clin Gastroenterol*. 2006; 40(7): 572–582, doi: 10.1097/00004836-200608000-00003, indexed in Pubmed: 16917396.
32. Raines D, Chester M, Diebold AE, et al. A prospective evaluation of the effect of chronic proton pump inhibitor use on plasma biomarker levels in humans. *Pancreas*. 2012; 41(4): 508–511, doi: 10.1097/MPA.0b013e318243a0b6, indexed in Pubmed: 22460728.
33. Massironi S, Rossi RE, Casazza G, et al. Chromogranin A in diagnosing and monitoring patients with gastroenteropancreatic neuroendocrine neoplasms: a large series from a single institution. *Neuroendocrinology*. 2014; 100(2-3): 240–249, doi: 10.1159/000369818, indexed in Pubmed: 25428270.
34. La Rosa S, Vanoli A, La Rosa S, et al. Gastric neuroendocrine neoplasms and related precursor lesions. *J Clin Pathol*. 2014; 67(11): 938–948, doi: 10.1136/jclinpath-2014-202515, indexed in Pubmed: 25053544.
35. Brierley JD, Gospodarowicz MK, Wittekind C, et al. eds *UICC TNM Classification of Malignant Tumours*. Eight Edition. Wiley Blackwell 2017: 99–101.
36. Kachare SD, Liner KR, Vohra NA, et al. A modified duodenal neuroendocrine tumor staging schema better defines the risk of lymph node metastasis and disease-free survival. *Am Surg*. 2014; 80(8): 821–826, indexed in Pubmed: 25105406.
37. Randle RW, Ahmed S, Newman NA, et al. Clinical outcomes for neuroendocrine tumors of the duodenum and ampulla of Vater: a population-

- based study. *J Gastrointest Surg.* 2014; 18(2): 354–362, doi: 10.1007/s11605-013-2365-4, indexed in Pubmed: 24114680.
38. Hoffmann KM, Furukawa M, Jensen RT. Duodenal neuroendocrine tumors: Classification, functional syndromes, diagnosis and medical treatment. *Best Pract Res Clin Gastroenterol.* 2005; 19(5): 675–697, doi: 10.1016/j.bpg.2005.05.009, indexed in Pubmed: 16253893.
 39. O'Shea T, Druce M. When should genetic testing be performed in patients with neuroendocrine tumours? *Rev Endocr Metab Disord.* 2017; 18(4): 499–515, doi: 10.1007/s11154-017-9430-3, indexed in Pubmed: 28965289.
 40. Bednarczuk T, Bolanowski M, Zemczak A, et al. Nowotwory neuroendokryjne jelita cienkiego i wyrostka robaczkowego — zasady postępowania (rekomentowane przez Polską Sieć Guzów Neuroendokrynych). *Endokrynologia Polska.* 2017; 68(2): 223–236, doi: 10.5603/ep.2017.0018.
 41. Woltering EA, Voros BA, Thiagarajan R, et al. Plasma Neurokinin A Levels Predict Survival in Well-Differentiated Neuroendocrine Tumors of the Small Bowel. *Pancreas.* 2018; 47(7): 843–848, doi: 10.1097/MPA.0000000000001092, indexed in Pubmed: 29939909.
 42. Ellis L, Shale MJ, Coleman MP. Carcinoid tumors of the gastrointestinal tract: trends in incidence in England since 1971. *Am J Gastroenterol.* 2010; 105(12): 2563–2569, doi: 10.1038/ajg.2010.341, indexed in Pubmed: 20823835.
 43. Surveillance Epidemiology and End Results (SEER) Program (www.seer.cancer.gov) SEER*Stat Database: Incidence—SEER 9 Regs Research Data, Nov 2013 Sub (1973–2011), based on the November 2013 submission, released April 2014.
 44. Norlén O, Stålberg P, Öberg K, et al. Long-term results of surgery for small intestinal neuroendocrine tumors at a tertiary referral center. *World J Surg.* 2012; 36(6): 1419–1431, doi: 10.1007/s00268-011-1296-z, indexed in Pubmed: 21984144.
 45. Frilling A, Modlin IM, Kidd M, et al. Working Group on Neuroendocrine Liver Metastases. Recommendations for management of patients with neuroendocrine liver metastases. *Lancet Oncol.* 2014; 15(1): e8–21, doi: 10.1016/S1470-2045(13)70362-0, indexed in Pubmed: 24384494.
 46. Manguso N, Johnson J, Harit A, et al. Prognostic Factors Associated with Outcomes in Small Bowel Neuroendocrine Tumors. *Am Surg.* 2017; 83(10): 1174–1178, indexed in Pubmed: 29391119.
 47. Grozinsky-Glasberg S, Grossman AB, Gross DJ. Carcinoid Heart Disease: From Pathophysiology to Treatment—“Something in the Way It Moves”. *Neuroendocrinology.* 2015; 101(4): 263–273, doi: 10.1159/000381930, indexed in Pubmed: 25871411.
 48. Anthony L, Ervin C, Lapuerta P, et al. Understanding the Patient Experience with Carcinoid Syndrome: Exit Interviews from a Randomized, Placebo-controlled Study of Telotristat Ethyl. *Clin Ther.* 2017; 39(11): 2158–2168, doi: 10.1016/j.clinthera.2017.09.013, indexed in Pubmed: 29074312.
 49. Pape UF, Niederle B, Costa F, et al. Vienna Consensus Conference participants. ENETS Consensus Guidelines for Neuroendocrine Neoplasms of the Appendix (Excluding Goblet Cell Carcinomas). *Neuroendocrinology.* 2016; 103(2): 144–152, doi: 10.1159/000443165, indexed in Pubmed: 26730583.
 50. Moris D, Tsilimigras DI, Vagios S, et al. Neuroendocrine Neoplasms of the Appendix: A Review of the Literature. *Anticancer Res.* 2018; 38(2): 601–611, doi: 10.21873/anticancer.12264, indexed in Pubmed: 29374682.
 51. Mullen JT, Savarese DMF. Carcinoid tumors of the appendix: a population-based study. *J Surg Oncol.* 2011; 104(1): 41–44, doi: 10.1002/jso.21888, indexed in Pubmed: 21294132.
 52. Starzyńska T, Londzin-Olesik M, Baldys-Waligórska A, et al. Nowotwory neuroendokryjne jelita grubego — zasady postępowania (rekomentowane przez Polską Sieć Guzów Neuroendokrynych). *Endokrynologia Polska.* 2017; 68(2): 250–260, doi: 10.5603/ep.2017.0019, indexed in Pubmed: 28540975.
 53. Dasari A, Shen C, Halperin D, et al. Trends in the Incidence, Prevalence, and Survival Outcomes in Patients With Neuroendocrine Tumors in the United States. *JAMA Oncol.* 2017; 3(10): 1335–1342, doi: 10.1001/jamaoncol.2017.0589, indexed in Pubmed: 28448665.
 54. Kojima M, Ikeda K, Saito N, et al. Neuroendocrine Tumors of the Large Intestine: Clinicopathological Features and Predictive Factors of Lymph Node Metastasis. *Front Oncol.* 2016; 6: 173, doi: 10.3389/fonc.2016.00173, indexed in Pubmed: 27486567.
 55. Tsikitis VL, Wertheim BC, Guerrero MA. Trends of incidence and survival of gastrointestinal neuroendocrine tumors in the United States: a seer analysis. *J Cancer.* 2012; 3: 292–302, doi: 10.7150/jca.4502, indexed in Pubmed: 22773933.
 56. Zhang Yu, Shang L, Zhang PP, et al. Clinicopathological features and prognostic validity of the European Neuroendocrine Tumor Society (ENETS) and American Joint Committee on Cancer (AJCC) 8th staging systems in colonic neuroendocrine neoplasms. *Cancer Med.* 2019; 8(11): 5000–5011, doi: 10.1002/cam4.2370, indexed in Pubmed: 31293053.
 57. Gaspar R, Santos-Antunes J, Marques M, et al. Mixed Adenoneuroendocrine Tumor of the Rectum in an Ulcerative Colitis Patient. *GE Port J Gastroenterol.* 2019; 26(2): 125–127, doi: 10.1159/000489409, indexed in Pubmed: 30976618.
 58. Bergsland EK, Woltering EA, Rindi G, et al. Neuroendocrine Tumors of the Pancreas. American Joint Committee on Cancer 2017. In: Amin MB, et al. ed. *AJCC Cancer Staging Manual.* Eight Edition. Springer 2017: 407–419.
 59. Kos-Kudła B, Rosiek V, Borowska M, et al. Pancreatic neuroendocrine neoplasms – management guidelines (recommended by the Polish Network of Neuroendocrine Tumours). *Endokrynol Pol.* 2017; 68(2): 169–197, doi: 10.5603/EP.2017.2016, indexed in Pubmed: 28540973.
 60. Li X, Gou S, Liu Z, et al. Assessment of the American Joint Commission on Cancer 8th Edition Staging System for Patients with Pancreatic Neuroendocrine Tumors: A Surveillance, Epidemiology, and End Results analysis. *Cancer Med.* 2018; 7(3): 626–634, doi: 10.1002/cam4.1336, indexed in Pubmed: 29380547.
 61. Hill JS, McPhee JT, McDade TP, et al. Pancreatic neuroendocrine tumors: the impact of surgical resection on survival. *Cancer.* 2009; 115(4): 741–751, doi: 10.1002/cncr.24065, indexed in Pubmed: 19130464.
 62. Fitzgerald TL, Hickner ZJ, Schmitz M, et al. Changing incidence of pancreatic neoplasms: a 16-year review of statewide tumor registry. *Pancreas.* 2008; 37(2): 134–138, doi: 10.1097/MPA.0b013e318163a329, indexed in Pubmed: 18665072.
 63. Krampitz G, Norton J. Pancreatic neuroendocrine tumors. *Curr Probl Surg.* 2013; 50(11): 509–545, doi: 10.1067/j.cpsurg.2013.08.001.
 64. Qadan M, Ma Y, Visser BC, et al. Reassessment of the current American Joint Committee on Cancer staging system for pancreatic neuroendocrine tumors. *J Am Coll Surg.* 2014; 218(2): 188–195, doi: 10.1016/j.jamcollsurg.2013.11.001, indexed in Pubmed: 24321190.
 65. Scoazec JY, Couvelard A. Réseau TENpath. [Classification of pancreatic neuroendocrine tumours: Changes made in the 2017 WHO classification of tumours of endocrine organs and perspectives for the future]. *Ann Pathol.* 2017; 37(6): 444–456, doi: 10.1016/j.annpat.2017.10.003, indexed in Pubmed: 29169836.
 66. Lloyd RV, Osamura RY, Kloppel GW. WHO classification of tumours of endocrine organs. International Agency for Research on Cancer, Lyon 2010.
 67. Basturk O, Yang Z, Tang LH, et al. The high-grade (WHO G3) pancreatic neuroendocrine tumor category is morphologically and biologically heterogeneous and includes both well differentiated and poorly differentiated neoplasms. *Am J Surg Pathol.* 2015; 39(5): 683–690, doi: 10.1097/PAS.0000000000000408, indexed in Pubmed: 25723112.
 68. Strosberg JR, Cheema A, Weber J, et al. Prognostic validity of a novel American Joint Committee on Cancer Staging Classification for pancreatic neuroendocrine tumors. *J Clin Oncol.* 2011; 29(22): 3044–3049, doi: 10.1200/JCO.2011.35.1817, indexed in Pubmed: 21709192.
 69. Basturk O, Tang L, Hruban RH, et al. Poorly differentiated neuroendocrine carcinomas of the pancreas: a clinicopathologic analysis of 44 cases. *Am J Surg Pathol.* 2014; 38(4): 437–447, doi: 10.1097/PAS.0000000000000169, indexed in Pubmed: 24503751.
 70. Klöppel G, Anlauf M. Epidemiology, tumour biology and histopathological classification of neuroendocrine tumours of the gastrointestinal tract. *Best Pract Res Clin Gastroenterol.* 2005; 19(4): 507–517, doi: 10.1016/j.bpg.2005.02.010, indexed in Pubmed: 16183524.
 71. Esposito I, Segler A, Steiger K, et al. Pathology, genetics and precursors of human and experimental pancreatic neoplasms: An update. *Pancreatol.* 2015; 15(6): 598–610, doi: 10.1016/j.pan.2015.08.007, indexed in Pubmed: 26365060.
 72. Rindi G, Inzani F. Neuroendocrine neoplasm update: toward universal nomenclature. *Endocr Relat Cancer.* 2020; 27(6): R211–R218, doi: 10.1530/ERC-20-0036, indexed in Pubmed: 32276263.

Zakażenie SARS-CoV-2: etiopatogeneza, obraz kliniczny, aktualne możliwości postępowania terapeutycznego – doświadczenia własne

Krzysztof Simon^{1,3}, Marta Rorat^{2,3}, Justyna Janocha-Litwin^{1,3}, Monika Pazgan-Simon^{1,3}

¹Klinika Chorób Zakaźnych i Hepatologii, Wydział Lekarsko-Stomatologiczny, Uniwersytet Medyczny we Wrocławiu

²Zakład Prawa Medycznego, Uniwersytet Medyczny we Wrocławiu

³Oddział Chorób Zakaźnych, Wojewódzki Szpital Specjalistyczny im. J. Gromkowskiego, Wrocław

Obecnie, niestety, nie jest już brany pod uwagę samoistny zanik epidemii (jak w SARS), a wirus SARS-CoV-2 pozostanie z nami na stałe, podobnie jak inne koronawirusy czy grypa. Wysoce prawdopodobne okresowe zaostrzenia epidemii – ich wzrost i spadek – zależą od wielu czynników. Należą do nich akceptacja restrykcji przez społeczeństwo czy sposób nadzoru epidemiologicznego i konsekwencje w tym nadzorze. Musimy się przygotować na ok. 18–24 miesiące wysokiej aktywności COVID-19 z okresowymi aktywnymi *hot spots* w różnych regionach świata. Wymaga to sprawnej służby medycznej i dostępności leków. Bez skutecznej szczepionki profilaktycznej wygląda na to, że nie damy rady zapobiec szerzeniu się tej choroby.

Słowa kluczowe: COVID-19, SARS-CoV-2, śródmiąższowe zapalenie płuc

Wstęp

Pierwszy, oficjalnie potwierdzony, przypadek zakażenia nowym beta-koronawirusem SARS-CoV-2 stwierdzono 1 grudnia 2019 roku w Chinach, w mieście Wuhan – dużym wielomilionowym ośrodku przemysłowym, który ma liczne powiązania biznesowe praktycznie z całym światem. Dodatkowo w tym mieście znajduje się znane, wysoce specjalistyczne, laboratorium naukowe (BSL4), które prowadzi badania między innymi nad koronawirusami. Laboratorium to było wspólnym przedsięwzięciem francusko-chińskim, jednak z jakichś powodów Francuzi wycofali się ze współpracy.

Prawdopodobnie pierwsze przypadki zakażenia SARS-CoV-2, niewątpliwie pochodzenia zwierzęcego (nietoperze), pojawiły się nieco wcześniej, niż wiemy oficjalnie (lokalne władze to ukrywały). Niestety, nie udało się ograniczyć ogniska epidemicznego do miejsca jego pojawienia się i wirus rozprzestrzenił się błyskawicz-

nie na inne rejony świata. Już 11 lutego WHO chorobę związaną z tym wirusem określiło jako chorobę pandemiczną (głównie śródmiąższowe zapalenie płuc prowadzące u części pacjentów do zespołu ostrej niewydolności oddechowej) i nazwało COVID-19.

SARS-CoV-2 jest jednym z 7 znanych koronawirusów patogennych dla człowieka, z których większość odpowiada za łagodną chorobę przeziębieniową (ok. 20% przypadków). Dwa inne koronawirusy, bardzo zbliżone genetycznie do SARS-CoV-2, były lub są jednak wysoce niebezpieczne: wirus związany z SARS (epidemia w latach 2002–2003 ze śmiertelnością wynoszącą ok. 10%) i MERS (pojedyncze przypadki od 2012 roku głównie na Półwyspie Arabskim obarczone dużą – 30% – śmiertelnością). SARS-CoV-2 w porównaniu z tymi wirusami jest dużo bardziej zakaźny, ale mniej wirulentny, z istotnie mniejszymi wskaźnikami śmiertelności. Wyjściowo wyizolowano i opisano 5 genomów nowego koronawirusa:

Jak cytować / How to cite:

Simon K, Rorat M, Janocha-Litwin J, Pazgan-Simon M. SARS-CoV-2 infection: etiopathogenesis, clinical picture, current therapeutic options – the author's observations. *NOWOTWORY J Oncol* 2021; 71: 38–41.

- betaCoV/Wuhan/IVDC-HB-01/2019,
- betaCoV/Wuhan/IVDC-HB-04/2020,
- betaCoV/Wuhan/IVDC-HB-05/2019,
- betaCoV/Wuhan/WIV04/2019,
- betaCoV/Wuhan/IPBCAMS-WH-01/2019.

Jednak wirus, pasażując się przez kolejne populacje ludzkie, stopniowo się zmienia i aktualnie dominujące szczepy, nie są takie same, jak na początku roku. Widzimy to we własnych obserwacjach klinicznych.

Mimo olbrzymiej liczby pacjentów zakażonych SARS-CoV-2, co przekracza możliwości hospitalizacyjne i personalne służby zdrowia, odsetkowo jest mniej cięższych przypadków niż na początku epidemii, choć oczywiście więcej w wartościach bezwzględnych. Obecnie, niestety, nie jest już brany pod uwagę samoistny zanik epidemii (jak w SARS), a wirus SARS-CoV-2 pozostanie z nami na stałe, podobnie jak inne koronawirusy czy grypa. Wysoce prawdopodobne okresowe zaostżenia epidemii – ich wzrost i spadek – zależą od wielu czynników. Należą do nich akceptacja restrykcji przez społeczeństwo czy sposób nadzoru epidemiologicznego i konsekwencje w tym nadzorze. Musimy się przygotować na ok. 18–24 miesiące wysokiej aktywności COVID-19 z okresowymi aktywnymi *hot spots* w różnych regionach świata [1, 2].

Etiopatogeneza

Dominującą drogą zakażenia jest droga kropelkowo-powietrzna, w mniejszym stopniu do zakażenia dochodzi poprzez kontaminację spojówek. Możliwa jest też droga pokarmowa, poprzez przeniesienie cząstek wirusa z zakażonych przedmiotów (np. z papieru, gdzie wirus może przetrwać do 40 godzin) na pokarm lub bezpośrednio do jamy ustnej. Choć stwierdzono obecność wirusa w stolcu i moczu, to nie potwierdzono możliwości zakażenia się tą drogą.

Kluczową rolę w mechanizmie zakażenia odgrywa białko fuzyjne wirusa (*S-spike*), które występuje na jego powierzchni i wykazuje powinowactwo do białka receptorowego ACE2 (enzymu konwertazy angiotensyny 2). Fuzja tych dwóch białek umożliwia wnikanie cząstek wirusa do komórek gospodarza. ACE2 jest receptorem występującym na błonie śluzowej górnych i dolnych dróg oddechowych, enterocytach jelita cienkiego, w nerkach, sercu, jądrach, cholangiocytach (ale nie hepatocytach) i – niestety – także w śródbłonku naczyń krwionośnych (dlatego w cięższych przypadkach prowadzi do mikrozakrzepów).

Wykazano eksperymentalnie, że inne białka: CD147, GRP78 i ADAM17, również mogą pełnić funkcję receptorów dla SARS-CoV-2, przy czym sam proces wewnątrzkomórkowej fuzji wymaga aktywacji glikoproteiny S2 – za pomocą cięcia enzymatycznego przez proteinę TMPRSS2, katepsynę lub furynę. Dowiedzono też, że w miarę starzenia się człowieka oraz u palaczy papierosów, wzrasta liczba receptorów ACE2, co istotnie wpływa na przebieg zakażenia. Te dane stanowią podstawę do konstrukcji różnych leków potencjalnie przydatnych w leczeniu COVID-19 (liczne badania w toku).

Ostatecznie na obraz kliniczny i los pacjenta wpływa charakter i typ odpowiedzi immunologicznej na zakażenie. Zależy ona od wielu czynników, w tym od:

- indywidualnej predyspozycji genetycznej chorego,
- swoistej odpowiedzi immunologicznej na zakażenie,
- ładunku wirusa, który osoba zakażona otrzymała od innego zakażonego (udowodniono, że stosowanie środków ochrony osobistej o ok. 60% ogranicza liczbę ciężkich przypadków COVID-19).

U około 5% zakażonych dochodzi do wystąpienia burzy cytokinowej. Jest to ogólnoustrojowa odpowiedź w miarę zdrowego układu odpornościowego, która prowadzi do szybkiego uwalniania ponad 150 znanych mediatorów reakcji zapalnej: m.in. cytokin prozapalnych (np. czynnik martwicy nowotworów alfa, interleukiny 1 i interleukiny 6) i cytokin przeciwzapalnych (np. interleukina 10 i antagoniści receptora interleukiny 1), licznych wolnych rodników tlenowych i czynników krzepnięcia. Cytokiny sygnalizują i pobudzają komórki układu odpornościowego, w tym makrofagi i limfocyty T, do migracji w kierunku miejsca zakażenia. Natomiast cytokiny znajdujące się w miejscu infekcji, aktywują w komórkach mechanizm, który pobudza je do wytworzenia jeszcze większej liczby cytokin. Prawidłowo funkcjonujący układ odpornościowy zachowuje tę pętlę sprzężenia zwrotnego w określonych granicach. Niestety u niektórych chorych na COVID-19, szczególnie tych z wielochorobowością, odpowiedź immunologiczna przebiega w niekontrolowany sposób – poprzez aktywowanie innych komórek układu odpornościowego w jednym miejscu. Dokładna przyczyna tego zjawiska nie jest do końca zrozumiała, ale niewątpliwie wiąże się z dużą liczbą cząsteczek wirusa. Może być też spowodowana przez nadmierną reakcję układu odpornościowego, gdy napotyka on na nowy i wysoce agresywny patogen oraz w związku z indywidualnymi predyspozycjami genetycznymi zakażonego. W pewnym sensie imituje to zespół hemofagocytowy. Ostatecznie o losie pacjenta decydują:

- stopień zaawansowania zmian zapalnych w płucach, ale też innych narządach (szczególnie w sercu, nerkach),
- zajęcie śródbłonka,
- spowolnienie przepływu krwi,
- koagulopatia z tworzeniem mikro- i makrozakrzepów [1, 3–5].

Obraz kliniczny choroby

Według danych światowych u 80% zakażonych nie ma istotnych objawów klinicznych lub objawy kliniczne są łagodne. U pozostałych pacjentów, czyli u około 20% zakażonych, dominują objawy ciężkiego śródmiąższowego zapalenia płuc o różnym stopniu nasilenia, przy czym krytyczny przebieg dotyczy ok. 5% zakażonych (burza cytokinowa). Jednak śmiertelność nie przekracza 2–4% wszystkich zakażonych. I te dane statystyczne znajdują odzwierciedlenie w naszych własnych obserwacjach – wśród osób, które musimy hospitalizować.

Do grup zwiększonego ryzyka nabycia zakażenia, ale i ciężkiego przebiegu choroby należą pacjenci:

- **Przebywający w domach opieki lub opieki długoterminowej.** Także inni pacjenci, we wszystkich grupach wiekowych, hospitalizowani z różnych przyczyn (niemniej w praktyce klinicznej najczęściej są to osoby w zaawansowanym wieku z wielochorobowością, w tym z zaawansowaną chorobą nowotworową). Śmiertelność z powodu COVID-19 w grupie pacjentów >80. roku życia sięga 14–20% zakażonych. Chociaż w wielu przypadkach u ludzi bardzo zaawansowanych wiekowo (>95. roku życia) zakażenie z niezupełnie zrozumiałych przyczyn przebiega właściwie subklinicznie.
- **Z obniżoną odpornością:** osoby z chorobą nowotworową (szczególnie onkohematologiczną, w trakcie immuno-, chemo- czy radioterapii, i do 5 lat od zakończenia leczenia onkologicznego), osoby z HIV (w naszej praktyce tylko nieleczone lub z małą liczbą komórek CD4), osoby z przewlekłymi nieswoistymi chorobami zapalnymi jelit (np. chorobą Leśniowskiego-Crohna czy wrzodziejącym zapaleniem jelita grubego), osoby z niektórymi zapalnymi chorobami stawów, układowymi chorobami tkanki łącznej czy chorobami dermatologicznymi, osoby po transplantacjach komórkowych i narządów litych, a także chorzy przyjmujący długotrwałe glikokortykosteroidy lub inne leki immunosupresyjne.
- **Z chorobami sercowo-naczyniowymi,** zwłaszcza z chorobą wieńcową i nadciśnieniem tętniczym.
- **Z chorobami układu oddechowego** – takimi jak przewlekła obturacyjna choroba płuc, astma (w umiarkowanej lub ciężkiej postaci).
- **Otyli** (BMI \geq 40 lub wyższy), a także osoby chore na cukrzycę, przewlekłą chorobę nerek (w trakcie dializoterapii) czy cierpiący na przewlekłe choroby wątroby.

Do grupy wzmózonego ryzyka nabycia zakażenia i jego ciężkiego przebiegu należą też Afroamerykanie i Latynosi – choć w praktyce nie dotyczy to Polski [4, 5].

Ogólne i lokalne problemy w opiece nad chorymi na COVID-19

Najważniejsze obszary, które w naszej ocenie należy podkreślić w tym kontekście:

1. Ogólne nieprzygotowanie wielu systemów ochrony zdrowia do takiej skali epidemii (organizacyjne, sprzętowe i ludzkie). Epidemia SARS-CoV-2 w wielu krajach uwypukliła obszary niedoinwestowane i braki personalne, szczególnie jeśli chodzi o pion zakaźny.
2. Negatywne postawy części, na szczęście niewielkiej, personelu medycznego (odejścia z pracy, przedłużone zwolnienia lekarskie, niechęć części lekarzy POZ do osobistego konsultowania pacjentów z podejrzeniem COVID-19. Skutkiem powierzchownych teleporad był napływ chorych do izb przyjęć w szpitalach zakaźnych, co negatywnie wpłynęło na ich wydajność.

3. Ogromne problemy z transportem medycznym.
4. Brak konsekwencji w wykorzystaniu pozytywnych skutków wiosennego *lockdownu*. Nierozsądna i zbyt szybka rezygnacja z ogłoszonych obostrzeń oraz nieegzekwowanie tych obostrzeń, które pozostały, a także wielomiesięczna niechęć do wycofania się z poluzowań restrykcji, które stwarzały wysokie ryzyko nabycia zakażenia (wesela, otwarte restauracje, kluby, msze w kościołach, pogrzeby). Mimo prawie 4-miesięcznego okresu wakacyjnego i ograniczenia liczby zakażeń nie przygotowano się na typowe zaostrezenie epidemii w okresie jesienno-zimowym.
5. Brak rzetelnego informowania społeczeństwa o przyczynach i celowości utrzymywania restrykcji.
6. Brak zdecydowanej reakcji na skandaliczne – w znaczeniu społecznym i medycznym – aktywności ruchów „antykowidowych”, które negują istnienie epidemii.

Pozytywne postawy:

1. Ogromne zaangażowanie większości pracowników służby zdrowia różnego szczebla oraz lokalnej administracji w województwie dolnośląskim (także wszelkiego szczebla) w walkę z epidemią (i to nie tylko w znaczeniu klinicznym).
2. Rozwój solidarności społecznej w zwalczaniu epidemii i organizacja pomocy dla pracowników służby zdrowia.

Możliwości postępowania terapeutycznego

Zasady postępowania terapeutycznego zależą od stopnia zaawansowania COVID-19 i obecności chorób współistniejących. Przydatna w tym względzie może być skala porządkowa SARS-CoV-2/COVID w wersji podanej przez WHO z 2020 roku. Dzieli ona pacjentów zakażonych koronawirusem na 8 grup:

1. pacjenci bez hospitalizacji i bez ograniczenia aktywności,
2. pacjenci bez hospitalizacji, ale wymagający ograniczenia aktywności,
3. pacjenci wymagający hospitalizacji, ale bez tlenoterapii,
4. pacjenci wymagający bezwzględnej hospitalizacji oraz niskiego przepływu tlenu przez maskę lub kaniule nosowe,
5. pacjenci wymagający bezwzględnej hospitalizacji oraz wysokiego przepływu tlenu (\geq 15 l/min), CPAP2, BIPAP3, wentylacji nieinwazyjnej,
6. pacjenci wymagający bezwzględnej hospitalizacji oraz intubacji i wentylacji mechanicznej (bez dodatkowego wspomaganie funkcji narządów),
7. pacjenci wymagający bezwzględnej hospitalizacji na oddziale intensywnej terapii oraz wentylacji mechanicznej z dodatkowym wspomaganie funkcji organów (np. leki wazopresyjne, RRT4, ECMO5),
8. pacjenci, którzy zmarli z powodu zarażenia SARS-CoV-2.

W praktyce klinicznej stosujemy skalę 4-stopniową, a zasady postępowania terapeutycznego zostały ustalone przez niektóre towarzystwa naukowe. Najbardziej pełne, i systematycznie aktualizowane, wydają się być w Polsce zalecenia Polskiego Towarzystwa Epidemiologów i Lekarzy Chorób Za-

każnych (PTEiLCH), jak i zbliżone do nich – choć rozbudowane o terapie eksperymentalne (badania kliniczne) – zalecenia lokalnych komitetów terapeutycznych. W naszym przypadku jest to Wojewódzki Szpital Specjalistyczny im. J. Gromkowskiego we Wrocławiu, który koordynuje leczenie COVID-19 na terenie województwa dolnośląskiego [6].

Stadium I choroby COVID-19 – pacjent bezobjawowy lub skąpoobjawowy (dotyczy to ok. 80% zakażonych) nie wymaga hospitalizacji, a postępowanie terapeutyczne ogranicza się do zaleceń izolacji, odpoczynku, odpowiedniego nawodnienia, stosowania ewentualnie leków przeciwgorączkowych i kontroli saturacji – z uwagi na możliwą nagłą progresję choroby. Stosowanie glikokortykosteroidów w tym stadium może nasilać replikację wirusa i jest niekorzystne klinicznie.

Stadium II pełnoobjawowe – pacjent wymaga hospitalizacji (zwykle ma już śródmiąższowe zapalenie płuc – w różnym stopniu nasilenia) z uwagi na konieczność tlenoterapii (różne techniki), prowadzenia profilaktyki powikłań zakrzepowo-zatorowych (heparyna drobnocząsteczkowa) i leczenia przeciwwirusowego. Na tym etapie wciąż są aktualne zalecenia z etapu I choroby.

Jedynymi obecnie znanymi lekami o udowodnionym działaniu przeciwwirusowym, które stosujemy w naszym ośrodku (oprócz leków w badaniach klinicznych terapeutycznych), są remdesiwir oraz osocze ozdrowieńców – preparaty o dość umiarkowanej skuteczności i nie zawsze dostępne [7–10]. Istotnym uzupełnieniem terapii pozostaje antybiotykoterapia (cefalosporyny) oraz podawanie glikokortykosteroidów – deksametazon w dawce dobowej 6–8 mg/dz., od 2.–5. doby od rozpoczęcia podawania remdesiwiru lub osocza.

Zastosowanie deksametazonu zmniejsza ryzyko zgonu (ocena w ciągu 28 dni od randomizacji) u pacjentów poddanych mechanicznej wentylacji oraz poddanych tlenoterapii – odpowiednio o 35% i 20%. Stosowanie remdesiwiru u pacjentów, którzy nie wymagają tlenoterapii oraz powyżej tygodnia od wystąpienia objawów, merytorycznie nie ma sensu i nie przynosi korzyści klinicznych. Dotychczas nie potwierdzono skuteczności innych leków o potencjalnym działaniu przeciwwirusowym, w tym lopinawiru/ritonawiru (lek stosowany w leczeniu zakażenia HIV), baloksawiru marboksil, fawipirawiru (lek stosowany w leczeniu grypy), umifenowiru (lek stosowany w leczeniu grypy), mesylamu kamostatatu (inhibitor proteaz serynowych), interferonu, rybawiryny, losartanu (hydroksy) chlorochiny, darunawiru, nitazoksanidu (lek przeciw pasożytniczy), oseltamiwiru (lek stosowany w leczeniu grypy), azytromycyny, sofosbuwiru, daklataswiru, werdineksoru i jego analogu – selineksoru. Szereg innych preparatów jest w trakcie badań klinicznych.

Stadium III – pacjent z niewydolnością oddechową (rozpoczynającą się burzą cytokinową). Postępowanie jak w stadium II oraz z dodatkową tlenoterapią wysokoprzepływową i lekami o działaniu antycytokinowym. W praktyce jedynymi zarejestrowanymi preparatami są tocilizumab (u osób z istotnie

podwyższonym stężeniem IL-6) oraz sarilumab. Wiele innych leków o działaniu przeciwcytokinowym jest przedmiotem licznych badań klinicznych: IL-1 inhibitor (anakinra), ludzkie przeciwciało monoklonalne IgG1k przeciw interleukinie IL-6 (sirukumab), przeciw interleukinie IL-12/23 (ustekinumab), ludzkie przeciwciało monoklonalne p/GM-CSF (otilimab), immunoglobuliny *i.v.*, inhibitory (baricycynib, ruksolitynib).

Wydaje się, że stosowanie remdesiwiru i osocza ozdrowieńców na tym etapie choroby nie ma uzasadnienia etiopatogenetycznego.

Stadium IV – to ostra niewydolność oddechowa (*acute respiratory distress syndrome* – ARDS) wymagająca wentylacji mechanicznej i ewentualnie pozaustrojowej oksygenacji membranowej (*extracorporeal membrane oxygenation* – ECMO). Pacjent musi być leczony na oddziale intensywnej opieki medycznej. Na tym etapie choroby stosowanie remdesiwiru i osocza ozdrowieńców jednoznacznie nie ma żadnego uzasadnienia etiopatogenetycznego (brak uchwytnej replikacji wirusa) [6–11].

Konflikt interesów: nie zgłoszono

Krzysztof Simon

Uniwersytet Medyczny

Wydział Lekarsko-Stomatologiczny

Klinika Chorób Zakaźnych i Hepatologii

ul. Koszarowa 5

51-149 Wrocław

e-mail: krzysimon@gmail.com

Otrzymano i zaakceptowano: 11 listopada 2020

Piśmiennictwo

1. Zhu Na, Zhang D, Wang W, et al. China Novel Coronavirus Investigating and Research Team. A Novel Coronavirus from Patients with Pneumonia in China, 2019. *N Engl J Med.* 2020; 382(8): 727–733, doi: 10.1056/NEJMoa2001017, indexed in Pubmed: 31978945.
2. Kissler SM, Tedijanto C, Goldstein E, et al. Projecting the transmission dynamics of SARS-CoV-2 through the postpandemic period. *Science.* 2020; 368(6493): 860–868, doi: 10.1126/science.abb5793, indexed in Pubmed: 32291278.
3. Singhanian N, Bansal S, Nimmatooori D, et al. Current Overview on Hypercoagulability in COVID-19. *Am J Cardiovasc Drugs.* 2020; 20(5): 393–403, doi: 10.1007/s40256-020-00431-z.
4. Pazgan-Simon M, Rorat M, Buczyńska I, et al. Gastrointestinal symptoms as the first, atypical indication of severe acute respiratory syndrome coronavirus 2 infection. *Pol Arch Intern Med.* 2020; 130(4): 338–339, doi: 10.20452/pamw.15278, indexed in Pubmed: 32250094.
5. Szymanek-Pasternak A, Serafińska S, Kucharska M, et al. Severe course of coronavirus disease 2019 in a middle-aged man without risk factors. *Pol Arch Intern Med.* 2020; 130(4): 330–331, doi: 10.20452/pamw.15277, indexed in Pubmed: 32250095.
6. Flisiak R, Horban A, Jaroszewicz J, et al. Management of SARS-CoV-2 infection: recommendations of the Polish Association of Epidemiologists and Infectiologists as of March 31, 2020. *Pol Arch Intern Med.* 2020; 130(4): 352–357, doi: 10.20452/pamw.15270, indexed in Pubmed: 32231173.
7. Hongchao P, Peto R, Karim QA, et al. Repurposed Antiviral Drugs for Covid-19 — Interim WHO Solidarity Trial Results. *MedRxiv.* (October 15 version).
8. Beigel JH, Tomashek KM, Dodd LE, et al. ACTT-1 Study Group Members. Remdesivir for the Treatment of Covid-19 - Final Report. *N Engl J Med.* 2020; 383(19): 1813–1826, doi: 10.1056/NEJMoa2007764, indexed in Pubmed: 32445440.

9. Horby P, Lim WS, Emberson JR, et al. RECOVERY Collaborative Group. Dexamethasone in Hospitalized Patients with Covid-19 - Preliminary Report. *N Engl J Med.* 2020 [Epub ahead of print], doi: 10.1056/NEJ-Moa2021436, indexed in Pubmed: 32678530.
10. Li L, Zhang W, Hu Yu, et al. Effect of Convalescent Plasma Therapy on Time to Clinical Improvement in Patients With Severe and Life-threatening COVID-19: A Randomized Clinical Trial. *JAMA.* 2020; 324(5): 460–470, doi: 10.1001/jama.2020.10044, indexed in Pubmed: 32492084.
11. Martineau A, Jolliffe D, Hooper R, et al. Vitamin D supplementation to prevent acute respiratory tract infections: systematic review and meta-analysis of individual participant data. *BMJ.* 2017; 356:i6583, doi: 10.1136/bmj.i6583, indexed in Pubmed: 28202713.

SARS-CoV-2 as a new possible long-lasting determining factor impacting cancer death numbers. Based on the example of breast, colorectal and cervical cancer in Poland

Paweł Koczkodaj¹, Urszula Sulkowska², Michał F. Kamiński³, Joanna Didkowska^{1,2}

¹Cancer Epidemiology and Primary Prevention Department, Maria Skłodowska-Curie National Research Institute of Oncology, Warsaw

²National Cancer Registry, Maria Skłodowska-Curie National Research Institute of Oncology, Warsaw

³Cancer Prevention Department, Maria Skłodowska-Curie National Research Institute of Oncology, Warsaw

Introduction. So far, cancer burden has mainly been connected with the age structure of a given population and changes in risk factor exposure combined with lifestyle. Nowadays, available data indicates that the SARS-CoV-2 virus may be a new strong agent impacting the number of cancer deaths in the future.

Material and methods. In our study we analyzed changes in cancer screening as well as participation in a fast path of oncological diagnosis and treatment – before and during the SARS-CoV-2 pandemic in Poland – taking into consideration breast, colorectal and cervical cancer.

Results. We investigated substantial changes connected with the pandemic. In the case of cancer screening – despite the end of lockdown – population coverage and participation percentages are still lower than before the pandemic.

Discussion. Similar results were observed in different studies, e.g. in the United Kingdom similar declines are evident as well as a simultaneous prognosis of an increase in cancer death numbers.

Conclusions. Immediate health policy actions are needed in order to reverse unfavorable trends in cancer screening, treatment and ultimately in the number of cancer deaths in Poland.

Key words: SARS-CoV-2, COVID-19, cancer deaths, cancer prevention, Poland

Introduction

Breast cancer and colon cancer are one of the most frequent malignancies in Poland. In accordance to the latest data from the National Cancer Registry in Poland, in 2017 breast cancer was the most frequent cancer type among women causing 18 529 new cases (*European Standard Population 2013* – ESP2013: 91.3) and 6 670 deaths (ESP2013: 32.7), being also the second cause of cancer deaths among the female population. Among women, the colon is also the second leading cancer location – 5073 cases (ESP2013: 25.2). In the male population – the third most frequent – 5832 cases (ESP2013: 41.6). Looking

solely at colon cancer in Poland, this tumor contributes to 3573 deaths (ESP2013: 17.6) in women and 4181 (ESP2013: 32.2) in the male population and it is the third highest cause of cancer deaths among both sexes. Additionally, rectum cancer was diagnosed among 2198 (ESP2013: 10.9) women and 3419 (ESP2013: 23.13) men causing respectively 1377 (ESP2013: 6.8) and 2161 (ESP2013: 16.4) deaths. Considering cervical cancer, in 2017 there were 2502 new cases (ESP2013: 12.3) and 1609 deaths (ESP2013: 7.9) due to this cancer type [1]. Despite its relatively low incidence, cervical cancer in Poland is characterized by a high mortality rate. In comparison with other countries

Jak cytować / How to cite:

Koczkodaj P, Sulkowska U, Kamiński MF, Didkowska J. SARS-CoV-2 as a new possible long-lasting determining factor impacting cancer death numbers. Based on the example of breast, colorectal and cervical cancer in Poland. *NOWOTWORY J Oncol* 2021; 71: 42–46.

from the World Health Organization (WHO) European Region (40 countries), Poland stands at 11th place concerning world age-standardized mortality rates for cervical cancer (ranked in descending order of mortality) – about 5 deaths per 100 000 women/year (in 2018) [2, 3].

So far, cancer burden was mainly connected with the age structure of a given population and changes in risk factor exposure combined with lifestyle. Nowadays, available data indicates that SARS-CoV-2 virus may be a new strong agent that is significantly impacting cancer deaths. Breast, colorectal and cervical cancers seems to be particularly prone to the discussed phenomenon. Despite the previous low screening coverages and participation rates for the above-mentioned cancer sites, this secondary prevention action provided constant protection against abrupt increases in deaths for those cancers. Similarly, in the case of oncology diagnosis and treatment cards (ODaTCs), a solution introduced in Poland in 2015 within the “Oncological Package” aimed at faster oncological diagnosis and treatment [4] coronavirus pandemic impaired in a large extension a path of rapid oncological diagnosis and treatment. A combination of the above mentioned epidemiological conditions and a meaningful slowdown in cancer screenings as well as issuing ODaTCs, may result in an increase in advanced breast, colorectal and cervical cancer cases and consequently in the number of deaths in Poland in the coming years. Similar scenarios may also be seen in other countries – for example in the Netherlands, where the percentage of cancer diagnoses during the pandemic decreased by about 25%, or in the United Kingdom (UK), where approximately 50% of cancer patients experienced delays in treatment [5].

Material and methods

The aim of our study was to analyze changes in two main areas that have been affected by the SARS-CoV-2 pandemic with potentially the biggest impact on future deaths from breast, colorectal and cervical cancer. These areas are: screening and participation in a fast path of oncological diagnosis and treatment, measured by the number of issued ODaTCs.

Data sourced from the National Health Fund in Poland (NHF) concerns screening coverage¹ [6] – for breast cancer (ICD-10: C50) and cervical cancer (ICD-10: C53) in the period from January to September 2019 and analogous time for 2020. We also analyzed data on colorectal cancer [7] (ICD-10: C18-21) screening participation rates sourced from the Maria Skłodowska-Curie National Research Institute of Oncology in Warsaw, Poland in the period between January and July 2019 and 2020. Moreover, we analyzed also data on ODaTCs issued from January to September 2019 and 2020 for breast, cervical and colorectal cancer (obtained from the Polish NHF [8]). However, in order to limit the effect of understated numbers of ODaTCs

¹ Coverage – the % of eligible women who were screened for a mammography between the age of 50–69 years old, and for cytology – 25–59 years old.

due to diagnostic difficulties, we used additional ICD-10 codes for breast cancer: D05 – breast cancer *in situ* (excluding breast skin cancer *in situ* – D04.5 and malignant melanoma of the breast *in situ* – D03.5) and D48.6 – tumors of uncertain or unknown characteristics in the breast. For cervical cancer: D07 – carcinoma *in situ* of other and unspecified genital organs (excluding skin cancer *in situ* – D03.5) and D39 – carcinoma *in situ* of an uncertain or unknown characteristic in the female genitalia. In colorectal cancer cases: D01 – *in situ* carcinoma of other and unspecified parts of the digestive system organs and D37 – tumors of uncertain or unknown characteristics of the mouth and digestive system organs.

The above indicated periods of time included the beginning of the SARS-CoV-2 outbreak in Poland which occurred in early March 2020. After collecting the data, we created a structured database and preliminarily analyzed the data with the use of Microsoft Excel ver. 15.22 (160506).

Limitations of the study

The main limitation of our study is the scarcity of data due to short, several-month-duration of the SARS-CoV-2 outbreak. However, based on the available data on changes in cancer screenings and issued ODaTCs numbers, we can currently indicate a possible future scenario for breast, cervical and colorectal cancer deaths in Poland that can be connected with the pandemic.

Results

In our study we focused on the data concerning three cancer sites: the breast, cervix and colorectum. In the case of breast cancer (fig. 1), we observed a sharp decrease in the number of issued ODaTCs in the period between January and April 2020 – from 4965 to 2730 cards. However, from May 2020, an increase in the number of ODaTCs is evident and it reaches an even slightly higher level than in May 2019 (4320 vs. 3954). As far as mammography is concerned, we can see a heavy decrease in the coverage percentages. In January 2020, 39.17% of women performed a mammography, in July it was 33.87% (until now, this was the lowest percentage this year). Before the pandemic, in 2019 during an analogous period of time, the lowest percentage in mammography coverage was at a level of 37.15% (in February) and was constantly increasing to 38.52% in September. However, the highest coverage in mammography in 2019 within the considered period was observed in January and reached a level of 39.26%.

Similarly, when examining the data on cervical cancer (fig. 2), we can also see a decrease in the number of ODaTCs during the pandemic. The lowest number of cards were issued on April 2020 – 472. For comparison, in April 2019, this number was equal to 710 ODaTCs. For all considered months in 2020 (1–9), screening coverage percentages for cytology were lower in comparison with those from comparable months in 2019, reaching a historically low level – 14.35% – in September

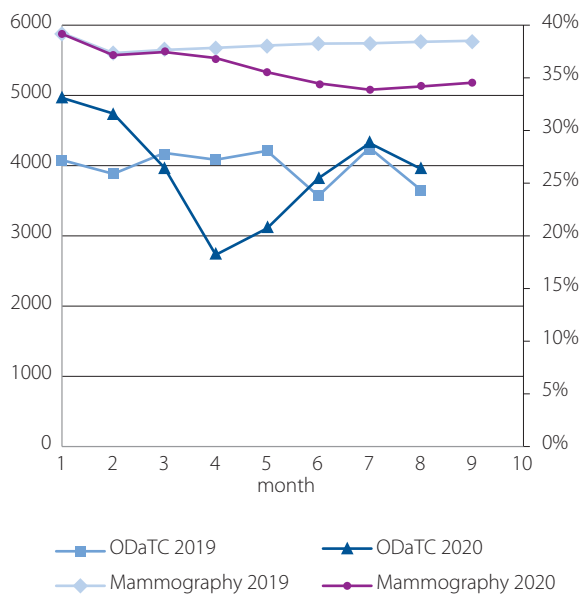


Figure 1. Absolute numbers of issued ODaTCs for breast cancer (ICD-10: C50, D05, D48) treatment and mammography coverage percentages in Poland from January to September (1–9) in the years 2019 and 2020

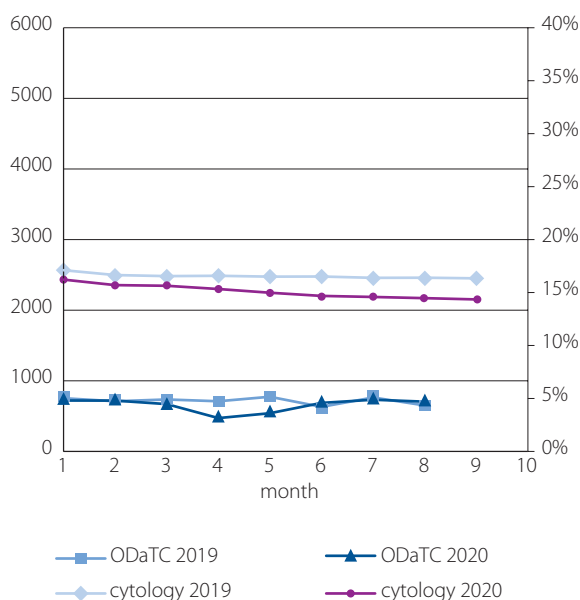


Figure 2. Absolute numbers of issued ODaTCs for cervical cancer treatment (ICD-10: C53, D07, D39) and cytology coverage percentages in Poland from January to September (1–9) in the years 2019 and 2020

2020. Moreover, collected data suggest that in 2020 cytology coverage systematically decreased – without any temporary increase or at least stabilization of the trend (unlike mammography or colonoscopy).

A notable decrease in the number of issued ODaTCs was also observed in colorectal cancer (fig. 3). In April 2020, 2063 cards were issued. In the same month in 2019, this number was equal to 3980. Despite this fact, since May an increase was visible and in July 2020 the number of issued ODaTCs is almost the same as July 2019 (3448 vs. 3583). Considering

the data on colonoscopies, in every analyzed month of 2020 participation rates were much lower than in 2019. In April and May 2020, colonoscopy participation percentages were at the lowest level and for both months were equal to 4.93%. In 2019, percentages for these months were at the level of about 17%.

Despite the end of the lockdown in Poland, the situation regarding screenings and the number of issued ODaTCs did not fully return to its previous state. In the case of screenings, the analyzed data indicates that coverage in mammography and cytology is still lower than before the pandemic. Similarly – in the case of colonoscopy – participation percentages are currently much lower than in the analogous period in 2019. Only in the case of ODaTCs issued for breast and cervical cancer patients can we observe a return to the previous numbers. Considering solely colorectal cancer, approximately 100 less cards were issued for these patients in July 2020 in comparison with 2019 (table I).

Discussion

The epidemiological prognosis provided by the International Agency for Research on Cancer (IARC) shows that in the coming decades we can expect further increases in the cancer burden in Poland. For 2025, the absolute number of new breast cancer cases (for all ages) has been estimated at the level of 21 169 (with an overall change of +4.8% since 2018). For cervical cancer it was 3363 new cases (overall change +4.4% since 2018) and for colorectal cancer in women – 6829 (+10.5% since 2018) and in men – 8104 new cases (+14.3% since 2018).

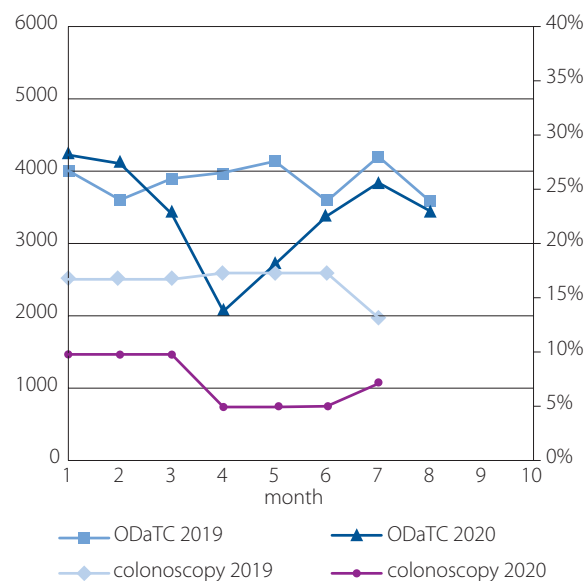


Figure 3. Absolute numbers of issued ODaTCs for colorectal cancer treatment (ICD-10: C-18-21, D01, D37) from January to August in the years 2019–2020 and colonoscopy participation percentages in Poland from January to July (1–7) in the years 2019 and 2020

Table I. Current state of screenings and the numbers of issued ODaTCs based on data from the last available month in 2020 and an analogous month in 2019

Screening	Screening coverage and participation rate* (last available month data)		Return to pre-pandemic state?	Cancer site	Absolute number of issued ODaTCs (last available month data)		Return to pre-pandemic state?
	2019	2020			2019	2020	
mammography (September)	38.52%	34.54%	NO	breast (August)	3654	3954	YES
cytology (September)	16.34%	14.35%	NO	cervix (August)	651	705	YES
colonoscopy (July)	13.16%	7.09%	NO	colon, rectum (August)	3583	3448	NO

*Participation rate for colonoscopy

Apart from the predicted increase in new cases for those cancers, IARC estimates also show a probable increase in the cancer death burden. In 2025 in Poland, 7494 deaths due to breast cancer are expected (with an overall change of +8.3% since 2018). For cervical cancer the number is equal to 2077 (+6.7% since 2018). For colorectal cancer in women – 4558 (+11.9% since 2018) and in men – 5603 (+17.1% since 2018) [9]. However, it must be highlighted that the IARC estimates above were prepared before the SARS-CoV-2 pandemic. Taking into consideration the results of our study, we can assume that the above epidemiological prognosis may be underestimated, particularly in light of the number of deaths for the discussed three cancer sites due to the multiplication of unfavorable effects such as: historically low participation in cancer screenings (exacerbated by the pandemic), an impaired system of fast treatment and diagnosis (the significantly lower number of issued ODaTCs, e.g. for breast cancer treatment – 4084 vs. 2730 in April 2019 and 2020), the constant increase in incidence, but also in mortality rates in cases of breast cancer [10] and colorectal cancer [11].

As mentioned before, available data on the impact of the SARS-CoV-2 pandemic on cancer deaths is still scarce and preliminary. However, some research and reports are available and indicate the possible direction of future changes. Maringe C. et al. in a population-based modeling study showed that in the United Kingdom (UK), due to delays in cancer diagnoses and treatment connected with the pandemic, a notable increase in the number of cancer deaths is expected in the future. Authors estimated that only for four cancer types – breast, colorectal, oesophageal and lung – approximate an increase in the number of additional cancer deaths in the next 5 years at the level of 3291–3621 [11]. In another study, Sud A. et al. indicates that in the UK during the lockdown, the number of patients who received referrals for urgent cancer treatment pathways decreased by about 84% in comparison with the pre-pandemic period [12]. In our study we also investigated substantial decreases in the number of patients with referrals to the fast path of oncological diagnosis and treatment, measured by the number of issued ODaTCs. Comparing January and April 2020, we noticed the following declines: breast cancer – 45%

(2235), cervical cancer – 72% (1249), colorectal cancer – 51% (2161). Despite the obvious differences between Polish and UK healthcare systems, results of our study suggest that we can expect a similar scenario on cancer deaths in Poland as in the UK.

Conclusions

1. Collected data suggests possible additional numbers of deaths from breast, colorectal and cervical cancer in Poland in the future.
2. There is a need to conduct urgent health policy evaluations aimed at reversing the unfavorable trend in cancer screenings, and treatment in order to stop or at least slow down expected increases in cancer deaths.
3. Special attention should be drawn to screening; despite the end of lockdown, population coverage and participation percentages are still lower than before the pandemic.
4. Combining the data from the National Cancer Registry and the National COVID-19 Registry in Poland is an unique opportunity to conduct high quality research on the consequences which the pandemic could have for Polish oncology.

Conflict of interest: none declared

Paweł Koczkodaj

*Maria Skłodowska-Curie National Research Institute of Oncology
Cancer Epidemiology and Primary Prevention Department
ul. Wawelska 15B
02-034, Warszawa, Poland
e-mail: pawel.koczkodaj@pib-nio.pl*

Received: 7 Oct 2020

Accepted: 2 Nov 2020

References

1. Didkowska J, Wojciechowska U, Czaderny K, et al. Nowotwory złośliwe w Polsce w 2017 roku. , Warszawa 2019: 43–44, 72–73.
2. Arbyn M, Weiderpass E, Bruni L, et al. Estimates of incidence and mortality of cervical cancer in 2018: a worldwide analysis. *Lancet Glob Health.* 2020; 8(2): e191–e203, doi: 10.1016/s2214-109x(19)30482-6, indexed in Pubmed: 31812369.
3. Nowakowski A, Wojciechowska U, Wieszczy P, et al. Trends in cervical cancer incidence and mortality in Poland: is there an impact of the introduction of the organised screening? *Eur J Epidemiol.* 2017;

- 32(6): 529–532, doi: 10.1007/s10654-017-0291-6, indexed in Pubmed: 28780640.
4. Sowa A. ESPN – Flash report 2015/9. Shortening waiting times in oncology treatment. Directorate-General for Employment, Social Affairs and Inclusion, European Commission 2015: 5.
 5. Proposed Mission. Conquering cancer: mission possible. Directorate-General for Research and Innovation, European Commission. Publications Office of the European Union, Luxembourg 2020: 38.
 6. Data sourced from the National Health Fund in Poland. <https://www.nfz.gov.pl/dla-pacjenta/programy-profilaktyczne/dane-o-realizacji-programow/> (15.09.2020).
 7. Data sourced from the Maria Skłodowska-Curie National Research Institute of Oncology in Warsaw, Poland (on request) 11.09.2020.
 8. Data sourced from the National Health Fund in Poland (on request) 25.09.2020.
 9. Ferlay J, Ervik M, Lam F et al. Global Cancer Observatory: Cancer Tomorrow. International Agency for Research on Cancer, Lyon 2018. <https://gco.iarc.fr/tomorrow> (26.09.2020).
 10. Koczkodaj P, Sulkowska U, Gotlib J, et al. Breast cancer mortality trends in Europe among women in perimenopausal and postmenopausal age (45+). *Arch Med Sci.* 2020; 16(1): 146–156, doi: 10.5114/aoms.2019.85198, indexed in Pubmed: 32051718.
 11. Maringe C, Spicer J, Morris M, et al. The impact of the COVID-19 pandemic on cancer deaths due to delays in diagnosis in England, UK: a national, population-based, modelling study. *Lancet Oncol.* 2020; 21(8): 1023–1034, doi: 10.1016/s1470-2045(20)30388-0, indexed in Pubmed: 32702310.
 12. Sud A, Torr B, Jones M, et al. Effect of delays in the 2-week-wait cancer referral pathway during the COVID-19 pandemic on cancer survival in the UK: a modelling study. *Lancet Oncol.* 2020; 21(8): 1035–1044, doi: 10.1016/s1470-2045(20)30392-2, indexed in Pubmed: 32702311.

Cancer and COVID-19

Joanna Didkowska^{1,2}, Paweł Koczkodaj¹

¹Cancer Epidemiology and Primary Prevention Department, Maria Skłodowska-Curie National Research Institute of Oncology, Warsaw, Poland

²National Cancer Registry, Maria Skłodowska-Curie National Research Institute of Oncology, Warsaw, Poland

In this issue, we would like to draw readers' attention to two articles relating to the current situation connected with the COVID-19 pandemic.

From the turn of the 19th and 20th centuries, infectious diseases became less and less common among the human population, with a few very turbulent exceptions, such as the Spanish flu pandemic from around 1918 [1], or the Asian flu in 1957 [2]. The attention of medicine and health care managers was focused rather on chronic diseases, and one of the most important challenges described by Abdel Omran in *The Epidemiologic Transition: A Theory of the Epidemiology of Population Change* (1971) [3] was the struggle for a healthy and decent old age. In his model, A. Omran also took into account another factor that significantly determines the health of the population – infectious diseases. The current epidemiological situation confirms this theory, however, due to many decades of stable situation, this factor seemed to be less and less relevant. In 2020, for the first time in the post-war history of Europe, a virus with a very high virulence – SARS-CoV-2 – appeared. The articles which we would like to recommend to read are devoted to the disease of COVID-19 which is caused by this virus. The effects it has had in the area of cancer prevention are already noticeable.

Professor Krzysztof Simon and colleagues in the article *SARS-CoV-2 infection: etiopathogenesis, clinical picture, current therapeutic options – the author's observations* (*Zakażenie SARS-CoV-2: etiopatogeneza, obraz kliniczny, aktualne możliwości postępowania terapeutycznego – doświadczenia własne*) introduce the history of the COVID-19 pandemic and organize knowledge about pathogenic coronaviruses for humans, re-

calling the SARS epidemic (2002–2003) and MERS (since 2012 mainly found on the Arabian Peninsula). The authors indicate that at present a sudden end to the pandemic is impossible, but rather it is expected that SARS-CoV-2 will become part of the virus landscape of humanity like the influenza virus, constantly creating new strains. In the description of the etiopathogenesis, the authors describe the ways the infection spreads, as well as the mechanism and routes of virus entry, emphasizing that the use of personal protective equipment reduces the number of severe COVID-19 cases by about 60%. Particularly interesting is the presentation of those groups at increased risk of infection and who endure a severe course of the disease. The authors point to cancer patients, especially those with hematological cancers, as a particularly vulnerable group; this should encourage both the increased protection of these patients, but also very careful monitoring of their health status, taking into account four stages of COVID-19 described in this paper.

The second article (Koczkodaj et al. *SARS-CoV-2 as a new possible long-lasting determining factor impacting cancer death numbers. Based on the example of breast, colorectal and cervical cancer in Poland*), which we would like to also recommend, concerns the impact of the pandemic on secondary cancer prevention. We investigated changes in screening percentages as well as the numbers of patients referred to fast-track cancer treatment programs (number of issued *oncology diagnosis and treatment cards* – ODaTCs). Mentioned percentages and numbers decreased rapidly during the pandemic, especially in the lockdown period. It can be assumed that the long-term consequences of this occurrence will result in a higher number

Jak cytować / How to cite:

Didkowska J, Koczkodaj P. *Cancer and COVID-19*. NOWOTWORY J Oncol 2021; 71: 47–48.

of patients presenting more advanced stages of the disease, and may also be associated with an increased number of cancer deaths.

It is also worth highlighting that the situation of people undergoing cancer treatment is all the more difficult since these patients are at a much higher risk of having a severe course of COVID-19. According to the latest recommendations of the European Society for Clinical Oncology (ESMO) cancer patients should be vaccinated against COVID-19 (before starting treatment, if possible). Moreover, ESMO experts also point to the priority of vaccinations of staff taking care of cancer patients, which is of course related to their own health and safety, but also to the safety of the patients, who remain at very high risk of infection and severe disease [4].

A long-lasting pandemic can also have disastrous economic consequences. Forecasts for Great Britain allow for a double-digit decline in Gross Domestic Product (GDP). As shown by the history of the economic crises of 1709 (The Great Frost in Europe), 1920 (The Great Depression), or the banking crisis (2008–2013), has always translated into unfavorable changes for public health (for example by a reduction of available funds for health care). The coming decade will be difficult, and decisions taken now in order to deal with the unprecedented events of 2020 will have long-term consequences – both economic and social. An excessive number of deaths due to cancer is probably inevitable, therefore current efforts should be focused on more innovative and efficient solutions in order to strengthen primary and secondary prevention, as well as to improve access to fast treatment paths. Ferrara and Albano, in their work entitled *COVID-19 and health care systems: What should we do next?* which was published in the journal *Public Health* [5] even indicate the need for a complete redefinition of the functioning of the health care systems, in particular in terms of services, personnel, and therefore also in terms of budget. On the other hand, the work of Iyengar K. et al. [6] states that the pandemic may also be an opportunity for the sector to rationalize the efficiency of available resource use and to revise health strategies. Moreover, the authors point to the sharp development in the field of telemedicine, as well as the growing popularity of scientific publications.

The area of oncology seems particularly vulnerable to the effects of the pandemic, the sudden appearance of which has highlighted the many deficiencies and imperfections of the health care systems in Poland and around the world. Currently, we need decisive actions that should be taken, regardless of economic and political pressure, because only decisions based on empathy and compassion will be a measure of our humanity and will ultimately decide on the fate of health care in the future. Taking this fact into consideration, the ESMO statement on vaccination against COVID-19 is extremely important, indicating, as it does, that the vaccination of cancer patients should be one of the current priorities with regards to the care of these patients.

Conflict of interest: none declared

Paweł Koczkodaj

*Maria Skłodowska-Curie National Research Institute of Oncology
Cancer Epidemiology and Primary Prevention Department
ul. Wawelska 15B
02-034, Warszawa, Poland
e-mail: pawel.koczkodaj@pib-nio.pl*

Received: 11 Jan 2021

Accepted: 12 Jan 2021

References

1. Morens DM, Taubenberger JK, Taubenberger JK, et al. 1918 Influenza: the mother of all pandemics. *Emerg Infect Dis.* 2006; 12(1): 15–22, doi: 10.3201/eid1201.050979, indexed in Pubmed: 16494711.
2. Jackson C. History lessons: the Asian flu pandemic. *Br J Gen Pract.* 2009; 59(565): 622–623, doi: 10.3399/bjgp09X453882, indexed in Pubmed: 22751248.
3. OMRAN A. The Epidemiologic Transition: A Theory of the Epidemiology of Population Change. *Milbank Quarterly.* 2005; 83(4): 731–757, doi: 10.1111/j.1468-0009.2005.00398.x.
4. European Society for Clinical Oncology - ESMO. <https://www.esmo.org/covid-19-and-cancer/covid-19-vaccination?hit=ehp> (08.01.2021).
5. Ferrara P, Albano L. COVID-19 and healthcare systems: What should we do next? *Public Health.* 2020; 185: 1–2, doi: 10.1016/j.puhe.2020.05.014, indexed in Pubmed: 32502747.
6. Iyengar K, Mabrouk A, Jain VK, et al. Learning opportunities from COVID-19 and future effects on health care system. *Diabetes Metab Syndr.* 2020; 14(5): 943–946, doi: 10.1016/j.dsx.2020.06.036, indexed in Pubmed: 32599533.

Stanowisko Polskiego Towarzystwa Onkologicznego: chorzy na nowotwory powinni być uwzględnieni priorytetowo w Narodowym Programie Szczepień przeciw COVID-19

Europejskie Towarzystwo Onkologii Klinicznej (European Society for Medical Oncology – ESMO) opublikowało stanowisko w sprawie szczepienia przeciw COVID-19 u chorych na nowotwory, które na podstawie dostępnych badań i dowodów naukowych wskazuje na potrzebę objęcia chorych na nowotwory programem szczepień przeciw COVID-19.

W związku z powyższym Polskie Towarzystwo Onkologiczne (PTO) rekomenduje włączenie pacjentów onkologicznych do Narodowego Programu Szczepień przeciw COVID-19 w I etapie (grupa I).

Stanowisko ESMO w sprawie szczepień przeciw COVID-19 u chorych na nowotwory

Poniżej prezentujemy najważniejsze informacje ze stanowiska. Pełna treść dokumentu dostępna jest pod adresem: <https://www.esmo.org/covid-19-and-cancer/covid-19-vaccination>

COVID-19 a pacjenci onkologiczni

- Pomimo braku retrospektywnych badań porównawczych pacjentów onkologicznych i nieonkologicznych, liczne obserwacje wykazały, że pacjenci onkologiczni są narażeni na cięższy przebieg zakażenia COVID-19. W szczególności dotyczy to chorych na nowotwory złośliwe układu krwiotwórczego, nowotwory płuc oraz nowotwory w stanie rozsiewu. Zauważono również zwiększone ryzyko przebiegu zakażenia u pacjentów z nowotworami litymi w pierwszym roku po rozpoznaniu.
- Zgodnie z danymi z rejestru COVID-19 and Cancer Consortium (CCC19) wskaźnik śmiertelności w tej grupie chorych wahał się od 5% do 61% i był wyższy o 2–3% w porównaniu z całą populacją.
- Wśród poważnych i często nieodwracalnych skutków zakażenia wirusem SARS-CoV-2 wymienia się opóźnienia w badaniach przesiewowych, diagnostyce, leczeniu i monitorowaniu po zakończonym leczeniu, które ostatecznie

mogą powodować zwiększone ryzyko zachorowalności i śmiertelności na nowotwory. Zaobserwowano również zmniejszenie liczby badań klinicznych.

Skuteczność i bezpieczeństwo szczepień ochronnych u pacjentów onkologicznych

- Szczepienia ochronne są najskuteczniejszą metodą zapobiegania i kontroli chorób zakaźnych.
- Zgromadzone dowody ze szczepień przeciw grypie sugerują, że pacjenci onkologiczni są w stanie wytworzyć ochronną odpowiedź immunologiczną ze szczepionek przeciw SARS-CoV-2, przy czym poziom odporności może zależeć od szeregu czynników (rodzaj nowotworu, terapie przeciwnowotworowe i czas podawania, wcześniejsza dysfunkcja immunologiczna, sprawność). Dane retrospektywne wskazują na dobrą tolerancję i bezpieczeństwo szczepień przeciw grypie u chorych na raka otrzymujących inhibitory PD-1 lub PD-L1, a także u pacjentów poddawanych chemioterapii lub terapii celowanej.
- Jak podkreśla ESMO, istnieje wystarczająca liczba dowodów na poparcie szczepień ochronnych u pacjentów onkologicznych, w tym u pacjentów poddawanych leczeniu immunosupresyjnemu (z wyłączeniem szczepionek żywych i wektorowych zdolnych do replikacji).

Bezpieczeństwo szczepionki przeciw COVID-19 u pacjentów onkologicznych

- Obecnie opracowywane szczepionki przeciw SARS-CoV-2 oparte są na następujących technologiach: szczepionki oparte na mRNA, wykorzystujące wektor wirusowy niezdolny do replikacji, lub bardziej konwencjonalne szczepionki z podjednostkami białkowymi.
- Nie ma opublikowanych danych dotyczących immunogenności i interakcji szczepionek przeciwwirusowych za-

Jak cytować / How to cite:

Stanowisko Polskiego Towarzystwa Onkologicznego: chorzy na nowotwory powinni być uwzględnieni priorytetowo w Narodowym Programie Szczepień przeciw COVID-19. *Biuletyn PTO NOWOTWORY* 2021; 6: 50–51.

- wierających mRNA z terapiami przeciwnowotworowymi u pacjentów onkologicznych. Szczepionki na bazie mRNA przeciw chorobom niezakaźnym (np. czerniakowi) były testowane u pacjentów onkologicznych przez ostatnie 10 lat i nie wzbudziły szczególnych obaw dotyczących bezpieczeństwa.
- U pacjentów leczonych środkami hamującymi działanie limfocytów B w ciągu ostatnich 6 miesięcy (przeciwciała monoklonalne anty-CD19, anty-CD20, anty-CD10 i limfocyty CAR-T CD19) może wystąpić osłabienie działania ochronnego szczepionki ze względu na suboptymalną odpowiedź immunologiczną.
 - Poziom skuteczności może być obniżony w niektórych populacjach pacjentów z rakiem z intensywną immunosupresją, np. u pacjentów po przeszczepie komórek krwiotwórczych. W przypadku braku objawów choroby „przeszczep przeciw gospodarzowi (GvHD)” szczepionkę można zastosować 6 miesięcy po przeszczepieniu komórek.
 - Pacjenci w badaniach klinicznych, np. immunoterapii, powinni mieć również dostęp do szczepień przeciw COVID-19. Należy dołożyć starań, aby protokoły badań klinicznych zezwalały na jednoczesne szczepienia przeciw COVID-19.
 - Skuteczność szczepionek COVID-19 może się różnić u pacjentów w zależności od rodzaju i przebiegu choroby nowotworowej (typ guza, stadium rozwoju, immunosupresja wewnętrzna lub wywołana terapią).
 - Jak podkreśla ESMO, wydaje się jednak, że korzyści wynikające ze szczepienia znacznie przewyższają ryzyko. Szczepienie tej grupy chorych powinno mieć wysoki priorytet, niezależnie od innych wskazań, takich jak np. wiek.

Zalecenia dotyczące szczepienia pacjentów onkologicznych przeciw COVID-19 oraz personelu medycznego

- Można wyodrębnić trzy podgrupy pacjentów onkologicznych, u których rekomenduje się szczepienie: pacjenci z aktywną chorobą i w trakcie leczenia, pacjenci z chorobą przewlekłą po aktywnym leczeniu, ozdrowieńcy. O ile w przypadku dwóch pierwszych podgrup konieczność szczepienia jest oczywista, rekomenduje się, aby ozdrowieńcy (szczególnie byli pacjenci hematologiczni, u których badania ujawniły większe ryzyko powikłań związanych z gripą) również byli szczepieni.
- Moment szczepienia zależy od indywidualnego planu leczenia. Najlepiej, aby szczepienie nastąpiło przed rozpoczęciem leczenia systemowego. Jednak, jeśli chory już rozpoczął leczenie systemowe, uzasadnione jest szczepienie w trakcie terapii.
- Wykazano, że szczepienie personelu medycznego przeciw grypie zmniejsza przenoszenie zakażenia w szpitalu w opiece onkologicznej. W celu zminimalizowania zakażeń szpitalnych należy traktować priorytetowo pracowników służby zdrowia opiekujących się chorymi na raka o podwyższonym ryzyku.
- Skuteczność i czas trwania odporności u pacjentów z rakiem są nadal nieznanne i niezbadane. Biorąc pod uwagę często upośledzony stan immunologiczny i gorszy stan ogólny tych chorych, rekomenduje się monitorowanie odpowiedzi na szczepionki w ramach rejestrów i badań klinicznych.
- Po szczepieniu wymagany jest ścisły nadzór i monitorowanie pacjentów onkologicznych w celu oceny potencjalnych zdarzeń niepożądanych i pomiaru wyników klinicznych, np. zakażenie, ciężkość i śmiertelność z powodu COVID-19, powikłania związane z chorobą nowotworową, itp.
- ESMO zaleca tworzenie rejestrów dotyczących skuteczności i bezpieczeństwa stosowania szczepień przeciw COVID-19 u pacjentów onkologicznych, uwzględniających następujące dane:
 1. Określenie fazy choroby nowotworowej (chory w trakcie leczenia, przewlekłe chory po leczeniu, ozdrowienie).
 2. Ocena stanu ogólnego pacjenta i chorób współistniejących, w szczególności otyłości, cukrzycy, nadciśnienia, zaburzeń pracy układu oddechowego, serca i nerek.
 3. Określenie wszystkich związanych ze szczepieniem potencjalnych interakcji z prowadzonym leczeniem onkologicznym.
 4. Świadoma zgoda pacjenta na szczepienie.
- Dystans społeczny, maseczki ochronne, środki odkażające i inne środki higieny nadal pozostają głównymi środkami ochronnymi.

Zarząd PTO

Wound healing in older oncologic patients

Jakub Kenig

*Department of General, Gastrointestinal, Oncologic Surgery and Transplantology, I Chair of General Surgery,
Jagiellonian University Medical College, Krakow, Poland*

The wound itself, along with lymphatic oedema, nausea and vomiting, fatigue and psychological stress, is listed as one of the five factors most negatively influencing cancer patients. Current oncologic treatment strategies are based on multimodal protocols including surgery, radiation and chemotherapeutic regimens. Thus, in oncology we can have a patient with a surgical wound, a wound that is a complication from radio- or chemotherapy, or a wound due to cancer progression. With increasing age, skin functions deteriorate due to the quantitative and qualitative changes of skin cells. Despite this, it seems that wound healing in healthy older patients is only delayed, but not completely defective. This effect is clinically apparent by the age of 60 and becomes significant at the age of 70. In turn, scar maturation improves in comparison with young individuals. However, the skin alone is more susceptible to injury in older patients. As older patients are qualified for complex oncologic treatment more and more often, wound healing in older cancer patients has become a matter of critical importance.

Key words: older oncologic patients, elderly, wound healing

About one-half of cancer cases and two-thirds of cancer deaths occur in patients aged 65 years or older [1]. As was mentioned in the previous papers, the incidence of cancer increases with age, so the number of older patients with cancer is expected to rise further in the coming years. The fastest growing segment of this population, those over 85 years of age, is also the cohort with the highest incidence of chronic wounds. As they are undergoing complex oncologic treatment more and more often, there is also a significant increased risk of impaired wound healing among this population [2, 3].

Annually it is estimated that worldwide prevalence of surgical wounds is 114,271 thousand (with average healing time app. 10–14 days and annual growth 3.6%), of chronic wounds 40,400 thousand (with indefinite healing time and annual growth 7.6%) and of complicated skin cancer 103 thousand (with average healing time 28 days and annual growth 3.1%) [4]. In this context, wound healing in older cancer patients becomes a matter of critical importance. Moreover, the wound,

along with lymphatic oedema, nausea and vomiting, fatigue and psychological stress, is listed as one of the five factors most negatively influencing cancer patients. The pain, smell, infection, exudate, bleeding, cosmetic appearance with the wound have a direct effect on feelings of fear, shame, uncertainty, inconvenience, isolation, loss of function and low self-esteem in cancer patients [5].

Current oncologic treatment strategies are based on multimodal protocols including surgery, radiation and chemotherapeutic regimens. Thus, in oncology we can have the patient with a surgically created wound, a wound that is a complication of radio- or chemotherapy, or a wound due to cancer progression. The last type, a malignant wound, affects app. 5% of oncologic patients and app. 10% of patients with metastasis [6].

Normal wound healing is an innate immune response to injury with the aim of restoring anatomic and functional tissue integrity. It is a tightly regulated series of processes involving

Jak cytować / How to cite:

Kenig J. *Wound healing in older oncologic patients*. NOWOTWORY J Oncol 2021; 71: 49–51.

numerous cell types, mediators and proteolytic enzymes. The first phase – haemostasis – starts immediately after injury, followed by distinct, but overlapping, phases of inflammation (usually lasting for 2–4 days), proliferation (begins within 72 hours of injury and lasts for about 14 days) and tissue remodelling (starting at around day 8, which can persist for 1 year or longer). During haemostasis, injured micro-vessels constrict, a coagulation cascade becomes activated, platelets aggregate, and a fibrin clot serving as a provisional matrix, is formed [7]. The inflammatory phase is characterised by the sequential infiltration of neutrophils, monocytes and lymphocytes. Within 24–48 hours, monocytes migrate into the wound and differentiate into mature macrophages – the key regulator of this phase. Next is the proliferative phase, which is characterised by the replacement of the provisional fibrin matrix with granulation tissue, angiogenesis and transformation of fibroblasts into myofibroblasts; this, in turn, will cause contraction of the wound and matrix remodeling [8].

With increasing age, skin functions deteriorate due to quantitative and qualitative changes in the skin cells. The most important changes are as follows:

- decreased proliferation of keratinocytes,
- increased keratinocyte migration time,
- decrease in the number of macrophages and in fibroblasts,
- atrophy of the epidermis,
- flattening of the dermal-epidermal junction,
- reduced, disorganised microcirculation,
- reduced vascular response,
- decrease in Langerhans cells and melanocytes.

Despite this, it seems that wound healing in healthy older patients is only delayed, but not defective. This effect is clinically apparent by the age of 60 and becomes significant at the age of 70. In turn, scar maturation improves in comparison with young individuals [9]. The lack of consensus on this matter is mainly due to the fact that most of the studies use the chronological age and not the biological. As was discussed in the previous papers, the older population is a very heterogenic cohort and its heterogeneity increases with age. However, the skin alone is more susceptible to injury in older patients. An *ex-vivo* model demonstrated that the application of a compressive load to aged skin resulted in sub-epidermal separation and altered orientation of the collagen fibres, similar to that seen in patients with pressure ulcers [10].

Multiple general processes have been associated with age that influence wound healing. Among others, malnutrition, decline of sex and steroid hormones, immobilisation, medication, obesity and comorbidities such as diabetes, renal failure, peripheral arterial disease and chronic venous insufficiency are the most often studied factors [11–15]. Between the ages of 68 and 78, a healthy person loses approximately 1% of fat-free mass per year. A reduced perception of hunger, early satiety and changes in the hormonal mediators associated with

energy balance may additionally influence the process. This loss translates to a 3-fold loss of strength. The combination of sarcopenia, functional decline, malnutrition and the inability of aged skin to distribute a pressure load substantially increases the risk of impaired wound healing, formation of chronic wound and pressure ulcers [16].

The timing of surgical intervention in relation to radio- or chemotherapy is fundamentally important as regards surgical wound healing. Radiotherapy has a significant role in the local control of cancer; however, because it non-specifically damages adjacent tissue, it can further complicate wound healing. This depends mainly on the total amount of radiation exposure as well as the timing and overall duration of treatment. In cases of doses larger than 50 Gy, or treatments given less than 3 weeks before surgery, a significant increase in wound complications may be observed. In turn, chemotherapeutic agents interfere with many pathways that are essential to wound healing: they can delay cell migration, impair cell proliferation and reduce angiogenesis and matrix formation. Furthermore, they weaken the immune system and thereby increase the risk of infection [17]. As far as medication is concerned, we cannot forget systemic glucocorticoids, which may inhibit wound repair by anti-inflammatory effects suppression of fibroblast proliferation and collagen synthesis [18].

The research interest in wound healing in cancer patients will continue to grow; not only in the context of an ageing population but also because tumours appear to behave similar to wounds that fail to heal. Many cellular and molecular similarities have been studied in recent years that indicate multiple shared mechanisms between wounds and tumours; they differ only in that one is well regulated during wound healing and the other dysregulated during cancer growth/metastasis. Normal wound repair has a resolution phase, in turn, cancer cells behave more similar to a chronic wound, which has no such phase [19].

Conflict of interest: none declared

Jakub Kenig

Jagiellonian University Medical College

I Chair of General Surgery

Department of General, Oncologic, Gastrointestinal Surgery and Transplantology

ul. Jakubowskiego 2

30-688 Kraków, Poland

e-mail: jkenig@cm-uj.krakow.pl

Received and accepted: 29 Dec 2020

References

1. Hurria A, Gupta S, Zauderer M, et al. Developing a cancer-specific geriatric assessment: a feasibility study. *Cancer*. 2005; 104(9): 1998–2005, doi: 10.1002/cncr.21422, indexed in Pubmed: 16206252.
2. Sen CK, Gordillo GM, Roy S, et al. Human skin wounds: a major and snowballing threat to public health and the economy. *Wound Repair Regen*. 2009; 17(6): 763–771, doi: 10.1111/j.1524-475X.2009.00543.x, indexed in Pubmed: 19903300.

3. Margolis D. The Incidence and Prevalence of Pressure Ulcers among Elderly Patients in General Medical Practice. *Ann Epidemiol.* 2002; 12(5): 321–325, doi: 10.1016/s1047-2797(01)00255-1.
4. MedMarket Diligence, LLC; Report #S190 and Report #S249 (Worldwide Wound Management, Forecast to 2024: Established and Emerging Products, Technologies and Markets in the Americas, Europe, Asia/ Pacific and Rest of World. December 2015 Report #S251).
5. Lindsay E, Renyi R, Wilkie P, et al. Patient-centred care: a call to action for wound management. *J Wound Care.* 2017; 26(11): 662–677, doi: 10.12968/jowc.2017.26.11.662, indexed in Pubmed: 29131749.
6. Hawthorn M. Caring for a patient with a fungating malignant lesion in a hospice setting: reflecting on practice. *Int J Palliat Nurs.* 2010; 16(2): 70–2, 74, 76, doi: 10.12968/ijpn.2010.16.2.46752, indexed in Pubmed: 20220684.
7. Shaw TJ, Martin P. Wound repair at a glance. *J Cell Sci.* 2009; 122(Pt 18): 3209–3213, doi: 10.1242/jcs.031187, indexed in Pubmed: 19726630.
8. Cañedo-Dorantes L, Cañedo-Ayala M. Skin Acute Wound Healing: A Comprehensive Review. *Int J Inflam.* 2019; 2019: 3706315, doi: 10.1155/2019/3706315, indexed in Pubmed: 31275545.
9. Wicke C, Bachinger A, Coerper S, et al. Aging influences wound healing in patients with chronic lower extremity wounds treated in a specialized Wound Care Center. *Wound Repair Regen.* 2009; 17(1): 25–33, doi: 10.1111/j.1524-475X.2008.00438.x, indexed in Pubmed: 19152648.
10. Stojadinovic O, Minkiewicz J, Sawaya A, et al. Deep tissue injury in development of pressure ulcers: a decrease of inflammasome activation and changes in human skin morphology in response to aging and mechanical load. *PLoS One.* 2013; 8(8): e69223, doi: 10.1371/journal.pone.0069223, indexed in Pubmed: 23967056.
11. Hardman MJ, Ashcroft GS. Estrogen, not intrinsic aging, is the major regulator of delayed human wound healing in the elderly. *Genome Biol.* 2008; 9(5): R80, doi: 10.1186/gb-2008-9-5-r80, indexed in Pubmed: 18477406.
12. Gosain A, DiPietro LA. Aging and wound healing. *World J Surg.* 2004; 28(3): 321–326, doi: 10.1007/s00268-003-7397-6, indexed in Pubmed: 14961191.
13. Wicke C, Bachinger A, Coerper S, et al. Aging influences wound healing in patients with chronic lower extremity wounds treated in a specialized Wound Care Center. *Wound Repair Regen.* 2009; 17(1): 25–33, doi: 10.1111/j.1524-475X.2008.00438.x, indexed in Pubmed: 19152648.
14. DiPietro LA. Wound healing: the role of the macrophage and other immune cells. *Shock.* 1995; 4(4): 233–240, indexed in Pubmed: 8564549.
15. Ashcroft G, Mills S, Ashworth J. Ageing and wound healing. *Biogerontology.* 2002; 3(6): 337–345.
16. Roberts SB, Rosenberg I. Nutrition and aging: changes in the regulation of energy metabolism with aging. *Physiol Rev.* 2006; 86(2): 651–667, doi: 10.1152/physrev.00019.2005, indexed in Pubmed: 16601270.
17. Sgonc R, Gruber J. Age-Related Aspects of Cutaneous Wound Healing: A Mini-Review. *Regenerative and Technological Section / Mini-Review. Gerontology.* 2013; 59: 159–164.
18. Guo S, DiPietro LA. Factors affecting wound healing. *J Dent Res.* 2010; 89(3): 219–229, doi: 10.1177/0022034509359125, indexed in Pubmed: 20139336.
19. Schäfer M, Werner S. Cancer as an overhealing wound: an old hypothesis revisited. *Nat Rev Mol Cell Biol.* 2008; 9(8): 628–638, doi: 10.1038/nrm2455, indexed in Pubmed: 18628784.

Podstawy medycyny personalizowanej raka jelita grubego

Gabriela Janus-Szymańska^{1,2}, Anna Doraczyńska-Kowalik^{1,2}, Marek Bębenek²,
Emilia Cisarz², Justyna Gil¹

¹Katedra i Zakład Genetyki, Uniwersytet Medyczny im. Piastów Śląskich we Wrocławiu

²Dolnośląskie Centrum Onkologii we Wrocławiu

Leczenie personalizowane, jako dynamicznie rozwijająca się gałąź medycyny, opiera się na indywidualizacji postępowania diagnostycznego oraz terapeutycznego. Ma na celu optymalizowanie leczenia dzięki zwiększeniu skuteczności terapii, przy jednoczesnym zminimalizowaniu działań niepożądanych. Przeznaczone jest zarówno dla pacjentów z rozpoznaniem dziedzicznym zespołem predyspozycji do nowotworów, jak i pacjentów z nowotworami sporadycznymi. Założenia leczenia personalizowanego w przypadku rozpoznania raka jelita grubego wymagają selekcji chorych na podstawie czynników predykcyjnych. To oznacza, że należy określić status genetyczny w obrębie szlaku sygnałowego receptora naskórkowego czynnika wzrostu (EGFR), w tym ocenić genotyp tkanki nowotworowej pod kątem mutacji genów *RAS* (*KRAS*, *NRAS*) oraz genu *BRAF*. U pacjentów niewrażliwych na chemioterapię zawierającą elementy anti-EGFR do leczenia wprowadza się chemioterapię, której celem jest czynnik wzrostu śródbłonna naczyniowego (VEGF). W medycynie personalizowanej istotne jest również wdrożenie działań profilaktyczno-terapeutycznych, zarówno u nosicieli mutacji germinalnych (dziedzicznych), jak i u członków rodzin, w których mutacja taka nie została zidentyfikowana, spełnione są natomiast kryteria rodowodowo-kliniczne, które pozwalają na rozpoznanie zespołu dziedzicznej predyspozycji do nowotworów.

Słowa kluczowe: medycyna personalizowana, rak jelita grubego, zespół dziedzicznej predyspozycji do nowotworów, mutacja germinalna, mutacja somatyczna, naskórkowy czynnik wzrostu EGFR, *RAS*, *BRAF*

Wprowadzenie

Zgodnie z danymi Krajowego Rejestru Chorób Nowotworowych rak jelita grubego jest w Polsce trzecim najczęstszym nowotworem rozpoznawanym u mężczyzn (po raku prostaty oraz raku płuca) i drugim u kobiet (po raku piersi). Zachorowalność wzrasta stopniowo, a od 1980 roku zwiększyła się 4-krotnie u mężczyzn i 3-krotnie u kobiet [1].

Do czynników ryzyka, które sprzyjają zachorowaniom na nowotwory jelita grubego należy zaliczyć przede wszystkim wiek, dietę ubogą w błonnik, stany zapalne jelita grubego (takie jak wrzodziejące zapalenie jelita grubego oraz chorobę Leśniowskiego-Crohna), zespoły metaboliczne (w tym przede wszystkim otyłość, hipercholesterolemię, nadciśnienie tętnicze oraz cukrzycę), jak również palenie tytoniu, obecność polipów

w obrębie jelita czy rozpoznanie powyższego nowotworu u innych członków rodziny pacjenta [2].

Podstawy genetyczne raka jelita grubego

Etiologia nowotworów jelita grubego jest złożona. Zdecydowana większość z nich, około 65–75%, to schorzenia sporadyczne (niedziedziczne), dla których największym czynnikiem ryzyka jest wiek. Kolejne 10–15% to raki jelita grubego występujące rodzinie. Podstawa rozwoju zarówno nowotworów sporadycznych jak i rodzinnych jest mieszana: genetyczna (uwarunkowana „tłem genetycznym” stanowiącym przez geny o „średniej i niskiej penetracji”, powodujące zwiększoną wrażliwość na rakotwórcze czynniki środowiskowe) oraz środowiskowa, wynikająca z narażenia na czynniki rakotwórcze (najczęściej

Jak cytować / How to cite:

Janus-Szymańska G, Doraczyńska-Kowalik A, Bębenek M, Cisarz E, Gil J. *Fundamentals of personalised medicine in colorectal cancer*. NOWOTWORY J Oncol 2021; 71: 52–61.

wspólne dla członków danej rodziny). W genach o „średniej penetracji” występują warianty, które modulują ryzyko rozwoju nowotworu w stosunku do ryzyka populacyjnego, natomiast w genach o „niskiej penetracji” – warianty, które mogą modulować indywidualną podatność na działanie czynników rakotwórczych [3].

Pozostałe 5–10% nowotworów jelita grubego związane jest z dziedziczną predyspozycją. Podejrzenie takich zespołów stawiane jest w rodzinach, w których spełnione są kryteria rodowodowo-kliniczne rozpoznania/postawienia podejrzenia dziedzicznej predyspozycji do nowotworów (liczba zachorowań, stopień pokrewieństwa pomiędzy chorymi, wiek, w jakim doszło do zachorowania, rozpoznanie histopatologiczne) [4].

Nowotwory jelita grubego, które rozwijają się wskutek dziedzicznej predyspozycji do nowotworów, mogą powstawać zarówno na podłożu polipowatości, jak i bez stwierdzenia zwiększonej liczby polipów w obrębie jelita [4, 5].

Do zespołów dziedzicznej predyspozycji do nowotworów, w których spektrum występują zachorowania na raka jelita grubego, gdzie zmiany nowotworowe rozwijają się na bazie polipowatości, zaliczamy [3]:

1. Polipowatości gruczolakowate:
 - gruczolakowata polipowatość rodzinna (*familial adenomatous polyposis* – FAP) – spowodowana mutacjami w genie *APC*, dziedziczona autosomalnie dominująco (AD), w tym klasyczna oraz łagodna postać FAP, zespół Turcota i zespół Gardnera,
 - zespół MAP (*MUTYH-associated polyposis*) – wywołany mutacjami w genie *MUTYH*, dziedziczony autosomalnie recesywnie (AR).
2. Polipowatości hamartomatyczne – dziedziczone autosomalnie dominująco (AD):
 - zespół Peutza i Jeghersa – wywołany mutacjami w genie *STK11*,
 - zespół Cowdena – wywołany mutacjami w genie *PTEN*,
 - zespół dziedzicznej mieszanej polipowatości – wywołany mutacjami w genie *CRAC1*,
 - młodzieńcza polipowatość jelita grubego – wywołana mutacjami w genie *BMPR1A* oraz *SMAD4*.

Jedynym zespołem dziedzicznego, zwiększonego ryzyka raka jelita grubego bez polipowatości jest dziedziczny niezwiązany z polipowatością rak jelita grubego (zespół Lynch, *hereditary non-polyposis colorectal cancer* – HNPCC) – wywołany przede wszystkim mutacjami w genach *MLH1*, *MSH2*, *MSH6*, *PMS2* oraz *EPCAM* [3, 4, 5].

Dziedziczny niezwiązany z polipowatością rak jelita grubego (HNPCC, zespół Lynch)

HNPCC rozpoznaje się u około 3–4% pacjentów chorujących na raka jelita grubego. Ryzyko zachorowania u nosicieli mutacji germinalnej (dziedzicznej, obecnej we wszystkich komórkach ciała) zwiększa się wraz z wiekiem i przyżyciowo sięga około

80% dla mężczyzn oraz 40% dla kobiet (średni wiek, w jakim dochodzi zachorowania wynosi 44 lata, w przeciwieństwie do nowotworów sporadycznych, dla których wynosi on 60–70 lat) [6, 7].

U osób, u których rozpoznano zespół Lynch, poza rakiem jelita grubego, obserwuje się również zwiększone ryzyko rozwoju innych nowotworów złośliwych o odmiennej lokalizacji niż jelito grube. Nowotwory te należą do tzw. spektrum zespołu Lynch, a wśród nich wyróżnia się nowotwory złośliwe następujących narządów [8, 9]:

- endometrium (ryzyko zachorowania 30–51%) oraz jajnika (4–15%) u kobiet,
- żołądka (do 18%) i jelita cienkiego (3–5%),
- układu zbiorczego nerki/ moczowodu/ pęcherza moczowego (2–20%),
- przewodów żółciowych/ pęcherzyka żółciowego,
- trzustki (4%),
- ośrodkowego układu nerwowego (typowo glioblastoma oraz astrocytoma),
- prostaty (u nosicieli mutacji w genie *MSH2*),
- piersi (u nosicieli mutacji w genie *MLH1*).

Nosiciele patogennych wariantów w genach *MLH1* i *MSH2* mają znacznie wyższe ryzyko zachorowania na raka jelita grubego w młodszym wieku, w stosunku do nosicieli zmian patogennych w genach *MSH6* i *PMS2*. Zapadalność na raka endometrium oraz dróg moczowych jest wyższa u nosicieli mutacji w genie *MSH2* [10].

Klinicznie rozróżniamy następujące postacie zespołu Lynch [8, 11]:

1. zachorowania wyłącznie na raka jelita grubego,
2. zachorowania na raka jelita grubego oraz ww. nowotwory ze spektrum,
3. zespół Torrego i Muira – do nowotworów złośliwych jelita grubego oraz pozostałych zachorowań ze spektrum dołączają nowotwory skóry (m.in. rak kolczystokomórkowy, rak płaskonabłonkowy, jak również gruczolaki i cysty łojowe),
4. zespół Turcota – współistnienie nowotworów złośliwych jelita grubego wraz z pierwotnymi guzami mózgu.

Podłoże genetyczne zespołu Lynch

Podłoże genetyczne zespołu Lynch, dziedzicznego autosomalnie dominująco, stanowią mutacje w genach mutatorowych (*DNA mismatch repair genes*, geny MMR), przede wszystkim *MLH1*, *MSH2*, *MSH6* i *PMS2*, jak również zmiany patogene w genie *EPCAM* (około 1–3% przypadków HNPCC). Delecja w obrębie genu *EPCAM* jest przyczyną hipermetylacji przyległego genu *MSH2*, co skutkuje wyciszeniem jego funkcji [6, 10–12].

Rola genów mutatorowych polega na kodowaniu białek uczestniczących w procesie usuwania źle sparowanych zasad w łańcuchu DNA; utrata ich funkcji prowadzi do zaburzenia procesu naprawy nieprawidłowo sparowanych zasad, doprowadzając tym samym do akumulacji mutacji w komórce. Wyrazem utraty funkcji genów/białek MMR jest powstanie tzw.

fenotypu mutatorowego, który charakteryzuje się niestabilnością mikrosatelitarną (*microsatellite instability* – MSI), czyli zwiększoną liczbą błędów pojawiających się podczas replikacji łańcucha DNA – głównie w sekwencjach powtarzalnych, tzw. mikrosatelitach. Ponad 70% mutacji w guzach z wysoką niestabilnością mikrosatelitarną jest identyfikowanych w genach *MLH1*, *MSH2* oraz *EPCAM* [6, 13].

Mutacje inaktywujące genów MMR prowadzą do braku ekspresji odpowiedniego białka MMR, co stwierdza się w badaniu immunohistochemicznym (*immunohistochemistry staining* – IHC). Testy MMR IHC wykonywane w guzach jelita grubego pozwalają na identyfikację statusu niestabilności mikrosatelitarnej i cechują się wysoką czułością (około 94%) oraz swoistością (około 88%) [6].

Około 15–20% sporadycznych raków jelita grubego wykazuje niestabilność mikrosatelitarną oraz utratę ekspresji *MLH1* w tkance guza, najczęściej spowodowaną somatyczną hipermetylacją promotora genu *MLH1*, której towarzyszy mutacja genu *BRAF* V600. Dlatego gdy obecna jest utrata ekspresji *MLH1* (samodzielnie, bądź też z utratą ekspresji *PMS2*), należy, w pierwszej kolejności, wykluczyć hipermetylację promotora *MLH1* w guzie lub ocenić obecność mutacji somatycznej V600 w genie *BRAF*. W przypadku, kiedy utrata ekspresji *MLH1* współistnieje z utratą ekspresji *MSH2*, *MSH6*, bądź izolowaną ekspresją genu *PMS2*, należy przeprowadzić analizę genetyczną w kierunku obecności mutacji germinalnych (dziedzicznych) w powyższych genach. Badanie MMR IHC oraz/lub MSI, z następową analizą hipermetylacji promotora genu *MLH1* (w przypadku utraty ekspresji genu *MLH1*) należy również wykonać u kobiet, u których rozpoznano raka trzonu macicy, ze względu na to, że 2–3% raków endometrium należy do spektrum nowotworów w zespole Lyncha [6, 11].

Obecność mutacji somatycznych protoonkogenu *BRAF* w guzach jelita grubego, z dużym prawdopodobieństwem, pozwala na wykluczenie zespołu Lyncha, wskazując na zachowanie sporadyczne. Niemniej jednak brak obecności mutacji V600 w obrębie genu *BRAF* nie jest jednoznaczne z rozpoznaniem raka jelita grubego związanego z zespołem Lyncha [5, 6].

U pacjentów, u których nie można wykonać badania molekularnego na tkance guza, stosuje się modele predykcyjne pozwalające na oszacowanie prawdopodobieństwa znalezienia wariantu patogennego w jednym z genów mutatorowych (PREMM 5 MODEL). Kryteria kliniczne, które stosowane są dla identyfikacji osób z podejrzeniem zespołu Lyncha, to kryteria Amsterdamskie II oraz zmodyfikowane kryteria Bethesda [3, 6, 8].

Szczegółowy algorytm postępowania u pacjentów z rozpoznaniem raka jelita grubego, w zależności od dostępu do tkanki guza bądź jej braku, dostępny jest w rekomendacjach ESMO [6].

Kryteria Amsterdamskie II (spełnienie wszystkich kryteriów pozwala na kliniczne rozpoznanie zespołu Lyncha, jest wskazaniem do przeprowadzenia diagnostyki genetycznej w tym kierunku oraz wskazaniem do zastosowania zaleceń

profilaktycznych, nawet w przypadku braku molekularnego potwierdzenia zespołu):

- co najmniej 3 członków rodziny z histopatologicznie potwierdzonym nowotworem złośliwym ze spektrum LS,
- przypadki zachorowań na raka jelita grubego bądź nowotwory ze spektrum LS w co najmniej 2 kolejnych pokoleniach,
- co najmniej jeden z chorujących na raka jelita grubego bądź nowotwór ze spektrum LS jest krewnym I stopnia w stosunku do pozostałych,
- co najmniej jedno zachorowanie na raka jelita grubego bądź nowotwór ze spektrum LS wystąpiło przez 50. r.ż.,
- w przypadku raków jelita grubego należy wykluczyć rodzinną polipowatość (FAP),
- zweryfikowane rozpoznanie histopatologiczne.

Zmodyfikowane kryteria Bethesda (spełnienie co najmniej jednego z nich jest wskazaniem do przeprowadzenia diagnostyki molekularnej w kierunku zespołu Lyncha):

- rak jelita grubego rozpoznany poniżej 50. r.ż.,
- wielogniskowy rak jelita grubego niezależnie od wieku rozpoznania (dotyczy zarówno ognisk synchronicznych, jak i metachronicznych),
- rak jelita grubego z dużą niestabilnością mikrosatelitarną, rozpoznany przed 60. r.ż.,
- rak jelita grubego u pacjenta oraz co najmniej jeden nowotwór ze spektrum LS u krewnych I/II stopnia, w tym przynajmniej jedno zachorowanie poniżej 50. r.ż.,
- rak jelita grubego u pacjenta oraz co najmniej 2 nowotwory złośliwe ze spektrum LS u krewnych I/II stopnia, niezależnie od wieku.

Diagnostyka genetyczna w zespole Lyncha

Badania w kierunku mutacji dziedzicznych wykonywane są z DNA wyizolowanego z komórek somatycznych (limfocyty, komórki błony śluzowej) pacjenta. Ze względu na złożone podłoże molekularne (różnorodność genów zaangażowanych w etiologię zespołu) oraz mnogość występujących w ich obrębie zmian patogennych (mutacje nonsensowne, zmiany sensu [*missense*], zmiany ramki odczytu, mutacje splicingowe, jak również duże rearanżacje, czyli delecje/duplikacje lub inwersje), diagnostyka genetyczna zespołu Lyncha powinna obejmować, w pierwszej kolejności (ze względu na znaczną przewagę mutacji punktowych) sekwencjonowanie (metodą *next generation sequencing* – NGS) panelu genów *MLH1*, *MSH2*, *MSH6*, *PMS2* oraz *EPCAM*. W przypadku braku wykrycia mutacji w sekwencjonowaniu powyższych genów, należy zastosować metodę MLPA (*multiplex ligation-dependent probe amplification*), aby przeanalizować obecność dużych rearanżacji w obrębie badanych genów [3, 14].

Postępowanie profilaktyczne w przypadku zespołu Lyncha

Opieka profilaktyczna powinna obejmować osoby z rodziną z predyspozycją rozpoznaną na podstawie analizy kryteriów

rodowodowo-klinicznych oraz osoby ze stwierdzoną mutacją krytyczną (nawet w przypadku braku spełnienia kryteriów rodowodowo-klinicznych w rodzinie pacjenta). Ma ona na celu wczesne wykrycie nowotworu poprzez aktywny nadzór nad osobami znajdującymi się w grupie zwiększonego ryzyka, a tym samym wydłużenie czasu ich przeżycia oraz poprawę jakości życia. Dzięki postępom onkogenetyki nadzór taki może być dostosowany do zidentyfikowanej zmiany genetycznej oraz rodzinnej historii chorobowej [12].

Ponadto, pacjentom z grupy ryzyka, zaleca się unikanie czynników rakotwórczych, w tym w szczególności palenia papierosów, oraz przestrzeganie zdrowego stylu życia, z uwzględnieniem utrzymania prawidłowej masy ciała. Szczegółowe zasady postępowania profilaktycznego przedstawiono w tabeli I.

Rodzinną polipowatość gruczolakowata (*familial adenomatous polyposis – FAP*)

Dziedziczny zespół rodzinnej polipowatości gruczolakowatej stanowi poniżej 1% wszystkich przypadków nowotworów

złośliwych jelita grubego, równocześnie będąc najczęstszą przyczyną polipowatości o znanym podłożu genetycznym. FAP jest dziedziczona w sposób autosomalnie dominujący i wywołana mutacjami germinacyjnymi w genie supresorowym APC [6, 7, 11].

Rozpoznanie kliniczne rodzinnej polipowatości gruczolakowatej opiera się na następujących fenotypach [3, 4, 17]:

1. Postać klasyczna FAP:
 - obecność ponad 100 polipów gruczolakowatych w obrębie jelita grubego (polipy mogą pojawiać się już w wieku wczesnodziecięcym, a od 40. do 50. r.ż. penetracja wynosi 98%),
 - poniżej 100 polipów w obrębie jelita grubego oraz co najmniej 1 krewny z rozpoznaniem FAP.
2. Atypowy zespół FAP (*attenuated FAP – AFAP*):
 - mniej niż 100 polipów w obrębie jelita grubego przed 30. r.ż. lub/i
 - krewny z potwierdzoną AFAP, lub/i
 - więcej niż 100 polipów w obrębie jelita grubego powyżej 40. r.ż.

Tabela I. Zasady postępowania profilaktycznego dla pacjentów z grupy ryzyka HNPCC na podstawie wytycznych NCCN, ESMO oraz NPZChN MZ. [4, 6, 8, 10, 15, 16]

Narząd	Rodzaj badania	Wiek	Częstotliwość
jelito grube	<ul style="list-style-type: none"> • kolonoskopia^{*1} • u pacjentów, u których rozpoznano raka – kolektomia^{*2} 	<ul style="list-style-type: none"> • MSH1/MSH2 25. r.ż. • MSH6/PMS2 35. r.ż. • lub 5 lat wcześniej od najwcześniejszego zachorowania w rodzinie, jeżeli diagnoza <25. r.ż. 	co 12–24 miesiące
trzon macicy	<ul style="list-style-type: none"> • USG przezpochwowe • biopsja trzonu macicy^{*3} • profilaktyczna histerektomia i/lub obustronna adnektomia^{*4} 	30.–35. r.ż.	<ul style="list-style-type: none"> • co 12 miesięcy • w każdym przypadku nietypowego krwawienia z dróg rodnych (poza terminem spodziewanej miesiączki lub po zakończeniu miesiączkowania)
jajnik	<ul style="list-style-type: none"> • USG przezpochwowe • oznaczanie markera CA-12 • profilaktyczna histerektomia i/lub obustronna adnektomia^{*4} 	30.–35. r.ż.	co 12 miesięcy
żołądek	<ul style="list-style-type: none"> • endoskopia górnego odcinka przewodu pokarmowego • do rozważenia badanie w kierunku <i>Helicobacter pylori</i> u wszystkich nosicieli mutacji 	30.–35. r.ż.	co 24–36 miesięcy
trzustka	<ul style="list-style-type: none"> • do rozważenia MRI i/lub USG^{*5} 	50. r.ż. lub 10 lat wcześniej od najwcześniejszego zachorowania w rodzinie	
drogi moczowe	brak potwierdzenia o skuteczności badania ze względu na zbyt duży odsetek wyników fałszywie dodatnich		
OUN	badanie neurologiczne		co 12 miesięcy

^{*1} Wykazano, że chromoendoskopia z dodatkiem indygo-karminy jest znacznie bardziej skuteczna u osób z LS w porównaniu ze standardową kolonoskopią. Zaleca się wykonywanie badania w ośrodkach referencyjnych.

^{*2} Wykazano, że istnieje zwiększone ryzyko wystąpienia metachronicznego raka jelita grubego po kolektomii częściowej oraz, że jakość życia pacjentów była podobna po częściowej oraz całkowitej kolektomii. Dlatego też rozszerzona kolektomia powinna być opcją dla pacjentów z zespołem Lyncha poddawanych pierwotnej operacji z powodu raka jelita grubego, w szczególności jeżeli zachorowanie wystąpiło w młodym wieku.

^{*3} Zalecane dla identyfikacji pacjentek z przednowotworowymi zmianami w obrębie endometrium lub bezobjawowym rakiem endometrium.

^{*4} W przypadku nosicieli mutacji, które zakończyły plany prokreacyjne (optymalnie w 35.–40. r.ż.); po zabiegu do rozważenia stosowanie HTZ w najmniejszej skutecznej dawce.

^{*5} Zalecane u pacjenta z nowotworem trzustki posiadającego krewnego I stopnia z tym samym nowotworem.

3. Gruczolakorak żołądka i proksymalne polipy żołądka (*gastric adenocarcinoma and proximal polyposis of the stomach* – GAPPS):
 - obecność polipów ograniczonych do trzonu i dna żołądka,
 - więcej niż 100 (niejednokrotnie tysiące) polipów w proksymalnej części żołądka lub więcej niż 30 polipów u krewnego I stopnia osoby z GAPPS,
 - polipy najczęściej wywodzące się z gruczołów dna żołądka (*fundic glands polyps* – FGPs), z których niektóre mogą posiadać regiony dysplazji lub członek rodziny z FGPs z cechami dysplazji lub gruczolakorakiem żołądka,
 - brak polipów w jelicie grubym i dwunastnicy.

Objawy pozajelitowe FAP

Dziedziczna rodzinna polipowatość gruczolakowata jest schorzeniem, któremu towarzyszą objawy pozajelitowe, a ryzyko ich pojawienia się rośnie wraz z wiekiem [3, 18, 17]. Wśród nich występują:

- wrodzony przerost barwnikowy siatkówki (*congenital hypertrophy of the retinal pigment epithelium* – CHRPE) – ryzyko rozwoju sięga 70–80%,
- guzy epidermoidalne – 50%,
- kostniaki żuchwy – 50–90%,
- guzy desmoidalne – 10–15%,
- zmiany w uzębieniu, m.in. dodatkowe zęby – 11–27%,
- polipy zlokalizowane w wyższych odcinkach przewodu pokarmowego (dno żołądka oraz dwunastnicy),
- zwiększone ryzyko wystąpienia nowotworów, w tym m.in. tarczycy (rak brodawkowaty, ryzyko wynoszące 2–3%), żołądka, dwunastnicy, mózgu (zazwyczaj rdzenia zarodkowego, ryzyko <1%) oraz wątrobiaka zarodkowego (około 1%).

Liczba polipów jest ściśle związana z ryzykiem wystąpienia raka jelita grubego oraz z lokalizacją mutacji w genie *APC*. Mutacje typu *nonsense* (pojawienie się kodonu stop) zlokalizowane pomiędzy kodonem 169 a 1600 łączą się z fenotypem klasycznego zespołu FAP z setkami polipów. Zmiany patogene w okolicy kodonu 1300 powodują wystąpienie tysięcy polipów oraz korelują z najwyższym ryzykiem zachorowania na raka jelita grubego. Mutacje obecne w kierunku 5' od kodonu 160 oraz 3' od kodonu 1600 łączone są z łagodną postacią dziedzicznej rodzinnej polipowatości gruczolakowatej.

Liczba polipów ma znaczący wpływ na ryzyko oraz wiek, w którym nastąpi zezłośliwienie polipa. U pacjentów z potwierdzoną molekularnie mutacją w genie *APC* oraz obecnością tysięcy polipów, bez wprowadzenia działań profilaktycznych, rak jelita grubego rozpoznawany jest średnio w 28. r.ż., podczas gdy średni wiek zachorowania u pacjentów z setkami polipów wynosi 44 lata, natomiast u osób z łagodną postacią polipowatości – około 55 lat. Ponadto, mutacje w regionie 3' od kodonu 1400 powodują zwiększone ryzyko wystąpienia guzów desmoidalnych, natomiast zmiany patogene zlokalizowane w kierunku 5' od eksonu 9 (kodony 312–438) nie

powodują wystąpienia CHRPE (z wyjątkiem pojedynczych zmian w eksonie 6) [19].

Diagnostyka genetyczna FAP

W przypadku dziedzicznej gruczolakowatej polipowatości rodzinnej, aż 20–25% mutacji powstaje *de novo*, co oznacza, iż w rodzinie brak jest obciążonego wywiadu (nie są spełnione kryteria rodowodowo-kliniczne podejrzenia/rozpoznania zespołu). Za około 90% przypadków klasycznego FAP odpowiadają mutacje germinalne w genie *APC*. Diagnostyka molekularna powinna obejmować sekwencjonowanie tego genu (badania można rozpocząć od analizy obecności 4 najczęstszych mutacji w eksonie 11, tj. c.1500T>A (p.Tyr500X), c.3183_3187delACAAA, c.3202_3205delTCAA, c.3927_3931delAAAGA), a jeśli u pacjenta nie zostanie zidentyfikowana mutacja, należy przeprowadzić analizę dużych rearanżacji w obrębie genu *APC*, bądź region, w którym się on znajduje. Dzięki dostępności paneli wielogenowych możliwa jest również jednoczasowa analiza genów związanych z polipowatością jelita grubego, w tym *MUTYH*, *POLE*, *POLD1*, *NTHL1*, *STK11*, *SMAD4*, *BMPR1A* [3, 19].

W przypadku stwierdzenia polipowatości jelita grubego bądź zidentyfikowania mutacji w rodzinie, diagnostykę genetyczną należy wykonać u wszystkich członków rodziny wytypowanych na podstawie rodowodu, nawet przed ukończeniem przez nich 18. r.ż. (ze względu na możliwość pojawienia się objawów FAP we wczesnym dzieciństwie) [17].

Postępowanie profilaktyczne w przypadku FAP

Wzmocnionym nadzorem należy objąć wszystkich nosicieli mutacji, a także członków danej rodziny, w której nie można zidentyfikować mutacji germinalnej. Zasady postępowania profilaktycznego dla pacjentów z grupy ryzyka FAP przedstawia tabela II.

Możliwości diagnostyczne dostępne w finansowanym programie Ministerstwa Zdrowia

W Polsce, zgodnie z założeniami Modułu II Narodowego Programu Zwalczenia Chorób Nowotworowych Ministerstwa Zdrowia (NPZChN MZ) na lata 2018–2021, dostępna jest diagnostyka genetyczna oraz profilaktyczna dla rodzin z podejrzeniem dziedzicznego zespołu predyspozycji do nowotworów złośliwych, w których dominuje predyspozycja do rozwoju raka jelita grubego, w tym:

- zespół gruczolakowatej polipowatości rodzinnej (FAP),
- zespół Lyncha (HNPCC),
- zespół Peutza i Jegersa (PJS),
- polipowatość młodzieńcza (JPS),
- zespół polipowatości recesywnej, który uwarunkowany jest mutacjami w genie *MUTYH*.

Diagnostyka ta ma na celu zidentyfikowanie mutacji (w pierwszej kolejności) u osoby chorującej, bądź – w przypadku braku takiej możliwości (m.in. zgon, brak zgody na wykonanie badania genetycznego) – u krewnego I stopnia. Pozwala to

Tabela II. Zasady postępowania profilaktycznego dla pacjentów z grupy ryzyka FAP, na podstawie wytycznych NCCN, ESMO oraz NPZChN MZ [4, 6, 10, 15–17]

Narząd	Rodzaj badania	Wiek	Częstotliwość
jelito grube	<ul style="list-style-type: none"> giętka sigmoidoskopia i kolonoskopia (w przypadku obecności gruczolaków i w zależności od wieku) profilaktyczna kolektomia/proktokolektomia w wieku 16–20 lat 	od 10.–15. r.ż.	<ul style="list-style-type: none"> co 12–24 miesiące, stopniowo wydłużając okres pomiędzy badaniami do 36 miesięcy u pacjentów po wykonaniu kolektomii – kolonoskopia co 6–12 miesięcy (w zależności od obecności polipów)
dwunastnica	<ul style="list-style-type: none"> endoskopia górnego odcinka przewodu pokarmowego (widok z przodu i z boku) 	<ul style="list-style-type: none"> od 25.–30. r.ż. (wg ESMO) od 20.–25. r.ż. (wg NCCN) w zależności od obciążenia rodzinnego 	co 1–5 lat ^{*1}
żołądek	<ul style="list-style-type: none"> endoskopia górnego odcinka przewodu pokarmowego (widok z przodu i z boku) 	od 25.–30. r.ż.	
tarczycza	<ul style="list-style-type: none"> USG tarczycy badanie palpacyjne 	od 25.–30. r.ż.	co 12 miesięcy
wątroba	<ul style="list-style-type: none"> oznaczanie alfa-fetoproteiny w surowicy krwi USG jamy brzusznej badanie palpacyjne wątroby 	do 7. r.ż.	co 3–6 miesięcy
guzy desmoidalne	<ul style="list-style-type: none"> TK MRI 		
trzustka	<ul style="list-style-type: none"> USG jamy brzusznej 	w zależności od historii rodzinnej	
nowotwory OUN	<ul style="list-style-type: none"> badanie fizykalne (ze względu na ograniczone dane, bez wskazań do badań obrazowych) 		co 12 miesięcy

*1 częstość badań powinna być określana na podstawie wytycznych Spiegelmana

wprowadzić optymalny schemat opieki nad nosicielem mutacji oraz nad jego rodziną, co (w dalszej perspektywie) wpływa na wydłużenie czasu przeżycia u nosiciela mutacji w genie *APC* o około 10–12 lat oraz sprzyja wydłużeniu czasu przeżycia nosicieli mutacji w genach *MLH1*, *MSH2*, *MSH6*, *PMS2*, *STK11*, *SMAD4*, *BMPR1A*, *EPCAM* i *MUTYH*.

Pacjentów do programu kwalifikuje specjalista genetyki klinicznej na podstawie danych rodowodowo-klinicznych, które uwzględniają typ/umiejscowienie nowotworu oraz wiek, w jakim zachorował zarówno probant, jak i jego krewni I oraz II stopnia, ewentualnie dalszych członków rodziny. W ramach Modułu II dostępne jest:

- wykrycie nosiciela/ki mutacji w genach *APC*, *MLH1*, *MSH2*, *MSH6*, *PMS2*, *STK11*, *SMAD4*, *BMPR1A*, *EPCAM* i *MUTYH* (w tym badanie molekularne, immunohistochemiczne oraz ocena niestabilności mikrosatelitarnej),
- ocena ekspresji genów mutatorowych w rakach jelita grubego rozpoznanych przed 60. r.ż.,
- okresowe badania kolonoskopowe, gastrokopowe, USG ginekologiczne oraz oznaczanie markera Ca-125 w surowicy krwi [15].

Leczenie personalizowane w raku jelita grubego

Medycyna personalizowana, która obecnie znajduje zastosowanie w onkologii, przeznaczona jest zarówno dla pacjentów z rozpoznaniem dziedzicznym zespołem predyspozycji do nowotworów, jak i pacjentów z nowotworami sporadycznymi. Koncepcja leczenia „indywidualnego” (personalizowanego) wymaga selekcji chorych na podstawie molekularnych czynni-

ków predykcyjnych (niezbędnych w oszacowaniu odpowiedzi na leczenie), aby zwiększyć efektywność terapii oraz zminimalizować ekspozycję na działania niepożądane [20].

Punktem wyjścia dla personalizowanego leczenia w raku jelita grubego, opartego o charakterystykę molekularną tkanki guza, było stwierdzenie, że nieprawidłowości w genach szlaków sygnałowych EGFR (*epidermal growth factor receptor*, receptor naskórkowego czynnika wzrostu) leżących poniżej (*downstream*), przyczyniają się do rozwoju tego nowotworu. Prawidłowo funkcjonujące komórki dzielą się w odpowiedzi na sygnały pochodzące od czynnika wzrostu, które oddziałują z receptorami na powierzchni komórek. W przypadku zwiększenia liczby receptorów czynnika wzrostu lub nadmiernej ich wrażliwości, jak ma to miejsce w przypadku raka jelita grubego, do wnętrza komórki wysyłane są sygnały prowadzące do jej nadmiernej i niekontrolowanej proliferacji. Dlatego od kilkunastu lat w leczeniu chorych z przerzutowym rakiem jelita grubego stosuje się cetuksymab i panitumumab (przeciwciała monoklonalne blokujące receptor EGFR). Mechanizm działania obu przeciwciał jest taki sam i polega na ich przyłączeniu się do zewnątrzkomórkowej domeny wiążącej ligand, hamując tym samym aktywność ścieżek przekazywania sygnałów związanych z EGFR. Są to przede wszystkim dwa szlaki wewnątrzkomórkowe: RAS-RAF-MEK-ERK (odpowiedzialny za proliferację komórek guza) oraz PI3K-PTEN-AKT (odpowiedzialny za przeżycie, wzrost i zdolność inwazji guza) [21].

Wyniki wielu badań z ostatnich dziesięcioleci wykazały, że zarówno cetuksymab, jak i panitumumab stają się nieskuteczne, jeżeli obecne są mutacje genów regulujących kolejne etapy

sygnalizacji wewnątrzkomórkowej. W związku z tym nieodzowną częścią leczenia celowanego u pacjentów z przerzutami raka jelita grubego jest ocena genotypu tkanki nowotworowej pod kątem mutacji genów *RAS* (w szczególności *KRAS* i *NRAS* – mutacje obecne u 30–50% pacjentów z RJG), jak również genu *BRAF* (mutacje obecne u około 8–12% pacjentów). Pionierskie obserwacje pozwoliły na sformułowanie wniosku, że korzyści z leczenia przeciwciałami anti-EGFR odnoszą pacjenci z prawidłową postacią genu *KRAS* (typ dziki, *wild type* – WT) natomiast kolejne analizy udowodniły, że obecność mutacji w obrębie tego genu jest negatywnym wskaźnikiem predykcyjnym odpowiedzi na leczenie anti-EGFR. Wiele, przeprowadzonych do tej pory analiz, wskazuje również na to, że gen *KRAS* powinien być oceniany wraz z innymi biomarkerami szlaków RAS-RAF-MEK-ERK oraz PI3K-PTEN-AKT, ponieważ oczekiwana odpowiedź na leczenie jest również uwarunkowana stanem pozostałych składowych szlaków sygnałowych [21, 22].

Potencjalnym zagrożeniem dla powodzenia terapii u pacjentów z przerzutowym rakiem jelita grubego jest możliwość pojawienia się mutacji w genach *RAS* w trakcie leczenia, co może prowadzić do rozwoju oporności na leki anti-EGFR. Aby uniknąć kolejnej biopsji tkanki guza, możliwe jest wykrycie pojawienia się tych mutacji poprzez analizę DNA tkanki guza krążącego we krwi pacjenta, ale tej techniki nie stosuje się rutynowo.

U pacjentów z guzami niewrażliwymi na chemioterapię zawierającą elementy anti-EGFR możliwe jest zastosowanie innej klasy leków, których celem jest nie naskórkowy czynnik wzrostu, lecz czynnik wzrostu śródbłonna naczyniowego (*vascular endothelial growth factor* – VEGF). Czynnik ten sprzyja wzrostowi naczyń krwionośnych, w tym również tych, które dostarczają krew do tkanki nowotworowej, a jego zablokowanie uniemożliwia dostateczne ukrwienie guza i tym samym powoduje jego kurczenie się. Najczęściej stosowanym lekiem anti-VEGF jest przeciwciało monoklonalne bewacyzumab. Zastosowanie znalazły także aflibercept i ramucyrumab [22, 23].

Istotną kwestią jest wybór tkanki do badania biomarkerów, jak również wzbogacenie próbek przez makrosekcję w celu zmaksymalizowania zawartości komórek nowotworowych (>50%) przed izolacją DNA. Do badania mutacji *RAS* zaleca się wykorzystanie tkanki guza pierwotnego lub przerzutów do wątroby. Pozostałe miejsca przerzutów (węzły chłonne, płuca) bierze się pod uwagę jedynie wówczas, gdy nie są dostępne próbki guza pierwotnego, bądź przerzuty do wątroby. Równolegle, w każdym przypadku, powinien być oceniany status mutacji *BRAF* w celu oceny prognostycznej oraz, w mniejszym stopniu, predykcyjnej [22].

Mutacje *RAS*

Obecność mutacji w obrębie rodziny protoonkogenów *RAS* (w tym *KRAS* – około 40 %, *NRAS* – 3–8% i *HRAS* – 3–4%) jest negatywnym biomarkerem predykcyjnym dla terapii przeciwciałami anti-EGFR u pacjentów z przerzutowym rakiem jelita grubego. Dzieje się tak ze względu na to, że pomimo

zahamowania aktywności EGFR dochodzi do niezależnego od EGFR przekazania sygnału szlakiem RAS-RAF-MEK-ERK do jądra komórkowego. To prowadzi do wzmożonej/niekontrolowanej proliferacji. Dlatego też (zgodnie z obowiązującymi standardami) badanie tej mutacji powinno być wykonane u wszystkich pacjentów w momencie rozpoznania nowotworu; jest natomiast obowiązkowe przed zastosowaniem leczenia przeciwciałami monoklonalnymi cetuksymabem i panitumumabem, skierowanymi przeciwko EGFR. Obecne standardy, zatwierdzone przez ESMO oraz NCCN, wymagają potwierdzenia *KRAS* typu dzikiego (bez mutacji) przed wdrożeniem leczenia cetuksymabem i panitumumabem. Co więcej, pacjenci ze stwierdzoną mutacją w genie *KRAS* nie są leczeni przeciwciałami monoklonalnymi anti-EGFR, ponieważ terapia taka nie przynosi korzyści, a dodatkowo może doprowadzić do skrócenia przeżycia przy równoczesnym narażeniu na wystąpienie licznych objawów ubocznych [21, 24].

Mutacje *BRAF*

Mutacje protoonkogeny *BRAF* obecne są w tkance guza u około 8–12% chorych z przerzutowym rakiem jelita grubego i wykluczają się z mutacjami *KRAS*. W ponad 90% mutacje te dotyczą kodonu 600 (V600), gdzie walina zostaje zastąpiona innym aminokwasem, najczęściej kwasem glutaminowym (V600E). Dlatego też, zgodnie z rekomendacjami NCCN oraz ESMO, zaleca się analizę mutacji *BRAF* w przypadku nowotworów z *KRAS* typu dzikiego przed wdrożeniem terapii anti-EGFR (obecnie status mutacji *BRAF* jest oceniany równoległe ze statusem mutacji *RAS*).

Analiza pacjentów z przerzutowym rakiem jelita grubego ze stwierdzoną obecnością mutacji genu *BRAF* wykazała, że u dwóch trzecich z nich pierwotny guz zlokalizowany był po prawej stronie okrężnicy i wiązał się ze zwiększonym ryzykiem przerzutów do otrzewnej i odległych węzłów chłonnych, przy równoczesnej zmniejszonej częstotliwości wystąpienia przerzutów do płuc. Obecność mutacji genu *BRAF* okazała się również negatywnym markerem prognostycznym, z 10,4-miesięcznym przeżyciem u pacjentów z obecną mutacją, w porównaniu z 34,7-miesięcznym przeżyciem pacjentów z guzami *BRAF* typu dzikiego. W prawie jednej trzeciej guzów z mutacją *BRAF* wykazano również obecność niestabilności mikrosatelitarnej (MSI), a taki sam odsetek guzów z MSI zawierał mutacje *BRAF* [22, 25, 27].

W przeciwieństwie do statusu predykcyjnego *KRAS*, wartość mutacji *BRAF* nadal pozostaje w sferze badań. Wydaje się, że wartość predykcyjna *BRAF* zależy od tego, czy chorzy otrzymują preparaty anti-EGFR w leczeniu I linii (guzy najczęściej chemioterapijnie), czy też w leczeniu linii II i III (guzy chemiooporne) [25].

Testy genetyczne/diagnostyczne stosowane w ocenie statusu mutacji genów *RAS* oraz *BRAF*

Ocena statusu mutacyjnego genów *RAS* i *BRAF* w leczeniu przerzutowego raka jelita grubego stała się w ostatnich latach

standardem postępowania diagnostycznego, które wspomaga wybór najlepszej terapii dla danego pacjenta.

Najczęściej DNA jest izolowane z uprzednio przygotowanych bloczków parafinowych. Ważną rolę w wyborze odpowiedniego bloczka pełni wykwalifikowany patomorfolog oceniający odsetek komórek nowotworowych w takim preparacie. W związku z tym niezbędna jest ścisła współpraca pomiędzy patomorfologami i biologami molekularnymi. Ponadto technika wykonania bloczka, w tym zastosowane bufory, mają ogromne znaczenie dla jakości izolowanych z nich kwasów nukleinowych.

Laboratorium, w którym wykonywane są testy genetyczne, poza odpowiednim sprzętem i wysoko wykwalifikowanym personelem, powinno również m.in. uczestniczyć w międzynarodowych testach kontroli jakości, które tym samym potwierdzają jakość wykonywanych badań. W odniesieniu do genów *RAS* i *BRAF* testy organizowane są m.in. przez European Society of Pathology: Colon External Quality Assessment Scheme.

Aktualnie do rutynowej oceny statusu genów *RAS/BRAF* stosuje się dostępne na rynku gotowe zestawy. Dzięki nim oceniane są najczęstsze mutacje, a analiza zmian patogennych *RAS* powinna obejmować co najmniej eksony 2, 3 i 4 genu *KRAS* (kodony 12, 13, 59, 61, 117 i 146) oraz eksony 2, 3 i 4 genu *NRAS* (kodony 12, 13, 59, 61 i 117) [22]. Przewagą gotowych testów nad testami tworzonymi samodzielnie przez laboratorium jest przeprowadzona walidacja jak również dopuszczenie/certyfikacja do diagnostyki *in vitro* (CE-IVD). To z kolei wiąże się z wysoką wiarygodnością uzyskanych wyników. Obecnie dostępnych jest również kilka zestawów komercyjnych zatwierdzonych przez Agencję Żywności i Leków (Food and Drug Administration – FDA). Testy wykrywające mutacje *RAS/BRAF* w głównej mierze opierają się na metodzie *real-time* PCR. Jednocześnie ocenianych jest kilkanaście mutacji w genach *KRAS/NRAS* oraz mutacje genu *BRAF* V600. Komercyjnie dostępny jest również zestaw posiadający akredytację FDA, który służy do sekwencjonowania następnej generacji i pozwala na ocenę 56 mutacji w genach *KRAS/NRAS*. Zakres badań wariantów jest na bieżąco aktualizowany według najnowszej wiedzy oraz rekomendacji.

Oś PI3K/PTEN/AKT

Prawidłowa postać genu *RAS* (w szczególności *KRAS*) nie daje gwarancji pozytywnej odpowiedzi na leczenie z zastosowaniem anty-EGFR. Oznacza to, że terapia u chorych z rakiem jelita grubego zależy także od innych mechanizmów, stąd konieczność analizy pozostałych markerów. Ze szlakiem sygnałowym *KRAS/BRAF* powiązany jest również szlak PI3K/PTEN/AKT. Mutacje w genie *PIK3CA* (kodującym podjednostkę katalityczną p110α enzymu PI3K) są obecne w około 10–20% raków jelita grubego i współistnieją zarówno z mutacjami *KRAS*, jak i niestabilnością mikrosatelitarną guza [26]. Zmutowana forma *PIK3CA* powoduje stałe przekazywanie sygnału do szlaku AKT, co pociąga za sobą wzrost i proliferację

komórek guza. Z kolei produkt białkowy genu supresorowego *PTEN* (*phosphatase and tensin homolog*; będący składową szlaku) odpowiada za hamowanie szlaku kinazy AKT. Utrata aktywności *PTEN* (najczęściej powodowana mutacjami genu, jego delecją lub metylacją promotora) doprowadza więc do hiperaktywacji szlaku *PIK3/AKT*. W pojedynczych przypadkach stwierdza się współistnienie mutacji *PIK3CA* oraz inaktywacji *PTEN*. Dane dotyczące wpływu tych zaburzeń na odpowiedź na leczenie preparatami anty-EGFR są sprzeczne, co utrudnia ocenę ich wartości jako wskaźników predykcyjnych. Przyczyną jest najprawdopodobniej różnorodność mutacji, jakie mogą się pojawiać w obrębie *PIK3CA*. Najczęściej stwierdzanymi i analizowanymi mutacjami (*hotspots*), są warianty obecne w eksonach 9 i 20 genu *PIK3CA*. Na podstawie wyników badań eksperymentalnych oraz epidemiologicznych wydaje się, że istotne znaczenie w leczeniu odgrywają mutacje obecne w eksonie 20 w przeciwieństwie do mutacji obecnych w eksonie 9. W chwili obecnej wartość predykcyjna mutacji genu *PIK3CA*, w odniesieniu do terapii anty-EGFR u chorych z prawidłowym (dzikim) typem genów *RAS*, jest niewielka i wymaga dalszych badań [21].

Określenie strategii terapeutycznej

Optymalna strategia terapeutyczna dla każdego pacjenta ustalana jest na podstawie badania klinicznego, morfologii krwi, określenia parametrów czynności nerek i wątroby, pomiaru poziomu markerów nowotworowych, badań obrazowych (w tym m.in. TK oraz MRI jamy brzusznej i klatki piersiowej) oraz oceny jego ogólnego stanu klinicznego. Ogólny stan i sprawność chorego są ważnymi czynnikami zarówno prognostycznymi, jak i predykcyjnymi dla wprowadzanej chemioterapii (tab. III) [22, 23].

1. Pierwsza linia leczenia

- FOLFIRI (leukoworyna + fluorouracyl + irynotekan) + cetuksymab (przy nieobecnych mutacjach *RAS* i *BRAF*),
- FOLFOX (leukoworyna + fluorouracyl + oksaliplatyna) + panitumumab (przy nieobecnych mutacjach *RAS* i *BRAF*),
- FOLFIRI + panitumumab (przy nieobecności mutacji *RAS* i *BRAF*),
- FOLFIRI + bewacyzumab (przy obecności mutacji *RAS*), połączony z wcześniejszą uzupełniającą chemioterapią, która zawiera oksaliplatynę, oraz resekcją zmiany pierwotnej,
- FOLFOXIRI (leukoworyna + fluorouracyl + oksaliplatyna + irynotekan) + bewacyzumab (przy obecności mutacji *BRAF*) i usunięcie zmiany pierwotnej [29],
- monoterapia fluoropirydyną u pacjentów, którzy nie tolerują agresywnego leczenia [22, 23, 27, 28].

2. Druga linia leczenia

- FOLFOX + bewacyzumab (zakładając brak stosowania uzupełniającej chemioterapii, która zawiera oksaliplatynę, oraz resekcji zmiany pierwotnej),
- FOLFIRI + aflibercept (przy braku stosowania chemioterapii z irynotekaniem, w przypadku nieskuteczności chemioterapia-

pii z oksaliplatyną i fluoropirymidyną oraz resekcji zmiany pierwotnej) [22, 23, 27].

Terapia drugiej linii rozpoczyna się od czasu zmiany strategii terapii pierwszej linii, przede wszystkim z powodu niepowodzenia założeń przyjętych pierwotnie. Jest zazwyczaj proponowana pacjentom w dobrym stanie ogólnym, prawidłową wydolnością narządów wewnętrznych i zależy od wyboru terapii pierwszej linii.

3. Trzecia linia leczenia

- cetuksymab lub panitumumab (przy braku obecności mutacji *RAS* i *BRAF* oraz bez wcześniejszego leczenia anty-EGFR),
- regorafenib (zalecany u chorych uprzednio leczonych fluoropirymidyną, oksaliplatyną, irynotekaniem, u których

nie rozważa się leczenia z zastosowaniem leku anty-VEGF lub anty-EGFR),

- triflurydyna z typiracylem (Lonsurf) przy niewrażliwości na wcześniejsze leczenie systemowe oparte na fluoropirydynie, oksaliplatynie i irynotekanie,
- w przypadku stwierdzenia niestabilności mikrosatelitarnej (6–8% guzów) i oporności na chemioterapię do rozważenia pozostaje terapia immunologiczna anty-PD-1 [22, 23, 27].

Podsumowanie

Z roku na rok medycyna personalizowana znajduje coraz większe zastosowanie w leczeniu nowotworów, w tym raka jelita grubego. Wykorzystanie terapii celowanej, opartej na molekularnych wskaźnikach predykcyjnych ma na celu za-

Tabela III. Wybór terapii systemowej zgodnie z algorytmem leczenia dla pacjentów z przerzutowym rakiem jelita grubego (z wyłączeniem chorych z oligoprzerzutami) – na podstawie rekomendacji ESMO

Cel leczenia	Cytoredukcja (zanik guza)			Kontrola choroby (kontrola progresji)		
	<i>RAS</i> wt	<i>RAS</i> mt	<i>BRAF</i> mt	<i>RAS</i> wt	<i>RAS</i> mt	<i>BRAF</i> mt
profil molekularny						
pierwsza linia						
preferowany wybór	podwójna chemioterapia + przeciwciało EGFR	podwójna chemioterapia + bewacyzumab	FOLFOXIRI + bewacyzumab	podwójna chemioterapia + bewacyzumab lub podwójna chemioterapia + przeciwciało EGFR	podwójna chemioterapia + bewacyzumab	FOLFOXIRI +/- bewacyzumab
drugi wybór	FOLFOXIRI +/- bewacyzumab	FOLFOXIRI + bewacyzumab	podwójna chemioterapia + bewacyzumab	FP + bewacyzumab		podwójna chemioterapia + bewacyzumab
trzeci wybór	podwójna chemioterapia + bewacyzumab	FOLFOXIRI	FOLFOXIRI			
obserwacja						
preferowany wybór	FP + bewacyzumab	FP + bewacyzumab	FP + bewacyzumab	FP + bewacyzumab	FP + bewacyzumab	FP + bewacyzumab
drugi wybór	przerwa	przerwa	przerwa	przerwa	przerwa	przerwa
druga linia						
preferowany wybór	podwójna chemioterapia + bewacyzumab	podwójna chemioterapia + bewacyzumab	podwójna chemioterapia + bewacyzumab	podwójna chemioterapia + bewacyzumab lub podwójna chemioterapia + przeciwciało EGFR	podwójna chemioterapia + bewacyzumab	podwójna chemioterapia + bewacyzumab
drugi wybór	podwójna chemioterapia + przeciwciało EGFR lub FOLFIRI + aflibercept/ramucirumab	FOLFIRI + aflibercept/ramucirumab	FOLFIRI + aflibercept/ramucirumab	FOLFIRI + aflibercept/ramucirumab	FOLFIRI + aflibercept/ramucirumab	FOLFIRI + aflibercept/ramucirumab
trzecia linia						
preferowany wybór	podwójna chemioterapia + przeciwciało EGFR lub irynotekan +cetuksymab	regorafenib lub triflurydyna/typiracyl	regorafenib lub triflurydyna/typiracyl	podwójna chemioterapia + przeciwciało EGFR lub irynotekan + cetuksymab	regorafenib lub triflurydyna/typiracyl	regorafenib lub triflurydyna/typiracyl
drugi wybór	monoterapia przeciwciałami EGFR			monoterapia przeciwciałami EGFR		
trzeci wybór	regorafenib lub triflurydyna/typiracyl			regorafenib lub triflurydyna/typiracyl		

FP – fluoropirymidyna; mt – mutacja; wt – typ dziki; przeciwciała EGFR – cetuksymab i panitumumab [22]

stosowanie leczenia, które pozwala wydłużyć czas przeżycia oraz poprawia jego komfort poprzez zminimalizowanie działań niepożądanych zastosowanej terapii. Dodatkowo, identyfikacja pacjentów z dziedziczną predyspozycją do określonych nowotworów pozwala wdrożyć działania profilaktyczne oraz objąć procesem diagnostyczno-profilaktycznym członków rodziny chorego wytypowanych na podstawie rodowodu. Wdrożenie takiego postępowania w przypadku raka jelita grubego oraz nowotworów z jego spektrum wymaga współpracy wielu specjalistów, m.in. genetyka klinicznego, chirurga, onkologa, patomorfologa oraz diagnosty laboratoryjnego.

Konflikt interesów: nie zgłoszono

Gabriela Janus-Szymańska

Uniwersytet Medyczny im. Piastów Śląskich we Wrocławiu
Katedra i Zakład Genetyki
ul. Marcinkowskiego 1
50-368 Wrocław
e-mail: gjanus3101@gmail.com

Otrzymano i zaakceptowano: 12 grudnia 2020

Piśmiennictwo

1. Krajowy Rejestr Chorób Nowotworowych. <http://onkologia.org.pl/nowotwory-zlosliwe-jelita-grubego-c18-21/>.
2. Gil J, Stembalska A, Łączmańska I, et al. Sporadic colorectal cancer – factors modulating individual susceptibility to cancer. *Współczesna Onkologia*. 2010; 3: 123–128, doi: 10.5114/wo.2010.14132.
3. Stembalska A, Pesz K, Sąsiadek M. Onkogenetyka. Teoria i praktyka kliniczna. Uniwersytet Medyczny im. Piastów Śląskich, Wrocław 2015: 36–45.
4. Syngal S, Brand RE, Church JM, et al. American College of Gastroenterology. ACG clinical guideline: Genetic testing and management of hereditary gastrointestinal cancer syndromes. *Am J Gastroenterol*. 2015; 110(2): 223–62; quiz 263, doi: 10.1038/ajg.2014.435, indexed in Pubmed: 25645574.
5. Hegde M, Ferber M, Mao R, et al. ACMG technical standards and guidelines for genetic testing for inherited colorectal cancer (Lynch syndrome, familial adenomatous polyposis, and MYH-associated polyposis). *Genet Med*. 2014; 16(1): 101–116, doi: 24310308, indexed in Pubmed: 10.1038/gim.2013.166.
6. Stjepanovic N, Moreira L, Carneiro F, et al. Hereditary gastrointestinal cancers: ESMO Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up†. *Ann Oncol*. 2019; 30(10): 1558–1571, doi: 10.1093/annonc/mdz233.
7. Soravia C, Bapat B, Cohen Z. Familial adenomatous polyposis (FAP) and hFamilial adenomatous polyposis (FAP) and hereditary nonpolyposis colorectal cancer (HNPCC): a review of clinical, genetic and therapeutic aspects. *Schweiz Med Wochenschr*. 1997; 127(16): 682–690, indexed in Pubmed: 9140167.
8. Kohlmann W, Gruber SB. Lynch Syndrome. 2004 Feb 5 [Updated 2018 Apr 12]. In: Adam MP, Ardinger HH, Pagon RA. ed. *GeneReviews*® [Internet]. University of Washington, Seattle 1993–2020.
9. Watson P, Vasen HFA, Mecklin JP, et al. The risk of extra-colonic, extra-endometrial cancer in the Lynch syndrome. *Int J Cancer*. 2008; 123(2): 444–449, doi: 10.1002/ijc.23508, indexed in Pubmed: 18398828.
10. Firth H, Hurst J. *Clinical Genetics and Genomics* (Oxford Desk Reference). 2017, doi: 10.1093/med/9780199557509.001.0001.
11. Hegde M, Ferber M, Mao R, et al. Working Group of the American College of Medical Genetics and Genomics (ACMG) Laboratory Quality Assurance Committee. ACMG technical standards and guidelines for genetic testing for inherited colorectal cancer (Lynch syndrome, familial adenomatous polyposis, and MYH-associated polyposis). *Genet Med*. 2014; 16(1): 101–116, doi: 10.1038/gim.2013.166, indexed in Pubmed: 24310308.
12. Vasen HFA, Blanco I, Aktan-Collan K, et al. Mallorca group. Revised guidelines for the clinical management of Lynch syndrome (HNPCC): recommendations by a group of European experts. *Gut*. 2013; 62(6): 812–823, doi: 10.1136/gutjnl-2012-304356, indexed in Pubmed: 23408351.
13. Bellizzi AM, Frankel WL. Colorectal cancer due to deficiency in DNA mismatch repair function: a review. *Adv Anat Pathol*. 2009; 16(6): 405–417, doi: 10.1097/PAP.0b013e3181bb6bdc, indexed in Pubmed: 19851131.
14. van der Klift H, Wijnen J, Wagner A, et al. Molecular characterization of the spectrum of genomic deletions in the mismatch repair genes MSH2, MLH1, MSH6, and PMS2 responsible for hereditary nonpolyposis colorectal cancer (HNPCC). *Genes Chromosomes Cancer*. 2005; 44(2): 123–138, doi: 10.1002/gcc.20219, indexed in Pubmed: 15942939.
15. Załącznik 2a. <https://www.gov.pl/web/zdrowie/modul-ii-wczesne-wykrywanie-i-prewencja-nowotworow-zlosliwych-w-rodzinach-wysokiego-dziedzicznie-uwarunkowanego-ryzyka-zachorowania-na-raka-jelita-grubego-i-blony-sluzowej-trzonu-macicy-na-lata-2019-2021>.
16. NCCN Clinical Practice Guidelines in Oncology (NCCN Guidelines); Genetic/Familial High-Risk Assessment: Colorectal; 2020. https://www.nccn.org/professionals/physician_gls/pdf/genetics_colon.pdf.
17. Jasperson KW, Patel SG, Ahnen DJ. APC-Associated Polyposis Conditions. 1998 Dec 18 [Updated 2017 Feb 2]. In: Adam MP, Ardinger HH, Pagon RA. ed. *GeneReviews*® [Internet]. University of Washington, Seattle 1993–2020.
18. American Society of Colon and Rectal Surgeons. Practice parameters for the treatment of patients with dominantly inherited colorectal cancer (FAP and HNPCC). Available online. 2003. (08.06.2020).
19. Lubiński J, et al. *Genetyka kliniczna nowotworów*. Print Group Sp. z o.o., Szczecin 2015: 135–154.
20. Sąsiadek M, Łączmańska I, Maciejczyk A, et al. Fundamentals of personalised medicine in genetic testing-based oncology. *Nowotwory J Oncol*. 2020; 70(4): 144–149, doi: 10.5603/njo.2020.0029.
21. Łacko A, Ekiert M, Soter K. Czynniki predykcyjne u chorych na raka jelita grubego poddawanych terapii ukierunkowanej na receptor czynnika wzrostu naskórka (EGFR). *Onkol Prakt Klin*. 2011; 7(4): 224–229.
22. Cutsem EV, Cervantes A, Adam R, et al. ESMO consensus guidelines for the management of patients with metastatic colorectal cancer. *Ann Oncol*. 2016; 27(8): 1386–1422, doi: 10.1093/annonc/mdw235.
23. Van Cutsem E, Cervantes A, Nordlinger B, et al. ESMO Guidelines Working Group. Metastatic colorectal cancer: ESMO Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up. *Ann Oncol*. 2014; 25 Suppl 3: iii1–iii9, doi: 10.1093/annonc/mdu260, indexed in Pubmed: 25190710.
24. Van Cutsem E, Lenz HJ, Köhne CH, et al. Fluorouracil, leucovorin, and irinotecan plus cetuximab treatment and RAS mutations in colorectal cancer. *J Clin Oncol*. 2015; 33(7): 692–700, doi: 10.1200/JCO.2014.59.4812, indexed in Pubmed: 25605843.
25. Pietrantonio F, Petrelli F, Coiro A, et al. Predictive role of BRAF mutations in patients with advanced colorectal cancer receiving cetuximab and panitumumab: a meta-analysis. *Eur J Cancer*. 2015; 51(5): 587–594, doi: 10.1016/j.ejca.2015.01.054, indexed in Pubmed: 25673558.
26. Hamada T, Nowak JA, Ogino S. PIK3CA mutation and colorectal cancer precision medicine. *Oncotarget*. 2017; 8(14): 22305–22306, doi: 10.18632/oncotarget.15724, indexed in Pubmed: 28423591.
27. Krakowska M, Potemski P. New treatment options for patients with metastatic colorectal cancer in Poland. *Oncol Clin Prakt*. 2017; 13(4): 156–160, doi: 10.5603/OCP.2017.0014.
28. Souglakos J, Androulakis N, Syrigos K, et al. FOLFOXIRI (folinic acid, 5-fluorouracil, oxaliplatin and irinotecan) vs FOLFIRI (folinic acid, 5-fluorouracil and irinotecan) as first-line treatment in metastatic colorectal cancer (MCC): a multicentre randomised phase III trial from the Hellenic Oncology Research Group (HORG). *Br J Cancer*. 2006; 94(6): 798–805, doi: 10.1038/sj.bjc.6603011, indexed in Pubmed: 16508637.

Anatomia chirurgiczna gruczołu piersiowego. Unaczynienie, unerwienie, drenaż limfatyczny, budowa dołu pachowego (część 2.)

Sławomir Cieśla, Mateusz Wichtowski, Róża Poźniak-Balicka, Dawid Murawa

Klinika Chirurgii Ogólnej i Onkologicznej, Szpital Uniwersytecki, im. Karola Marcinkowskiego w Zielonej Górze

Dynamicznie rozwijająca się onkoplastyka, czyli stosowanie metod chirurgii plastycznej w operacjach onkologicznych piersi, wymaga doskonałej znajomości anatomii gruczołu piersiowego. W artykule przedstawiono szczegóły zaopatrzenia tętniczego i spływu żylnego oraz unerwienia piersi, ze szczególnym uwzględnieniem obszaru kompleksu brodawkowo-otoczkowego, oraz układ chłonny z drogami spływu chłonki. Dodatkowo opisano szczegóły anatomii dołu pachowego.

Słowa kluczowe: anatomia gruczołu piersiowego

Szerokie wprowadzenie metod onkoplastycznych do codziennej praktyki chirurgicznej nowotworów piersi w zakresie częściowych resekcji gruczołu piersiowego, częściowych lub całkowitych rekonstrukcji piersi z zastosowaniem tkanek własnych jak i materiałów sztucznych w postaci implantów zmieniło znacznie paradygmat postępowania chirurgicznego. Nowego znaczenia nabrała szczegółowa znajomość anatomii chirurgicznej gruczołu piersiowego. Prawidłowe zaopatrzenie tętnicze tkanek stanowi istotny element w chirurgii plastycznej i rekonstrukcyjnej piersi.

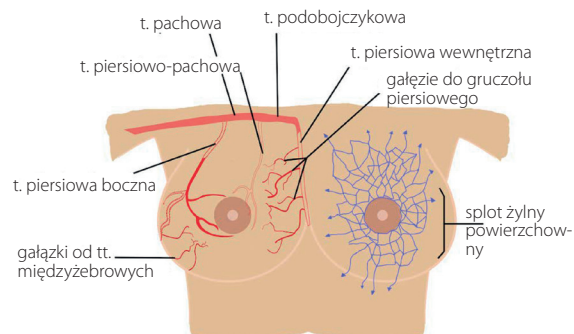
Unaczynienie gruczołu piersiowego

Naczynia tętnicze

Unaczynienie piersi charakteryzuje dość znaczne zróżnicowanie osobnicze. Względnie stałymi elementami są tętnica piersiowa wewnętrzna (*arteria mammaria interna*) biegnąca poprzez system perforatorów, tętnica piersiowa boczna (*arteria thoracica lateralis*), tętnica piersiowo-barkowa (*arteria thoracoacromialis*), gałęzie końcowe perforatorów 3–8 tętnic

międzyżebrowych (*aa. intercostales*) i drobne naczynia zaopatrujące mięsień zębaty przedni [1, 2].

Tętnica piersiowa wewnętrzna (*arteria mammaria interna*) stanowi odgałęzienie tętnicy podobojczykowej (*arteria subclavia*), którą opuszcza w okolicy mięśnia pochyłego tylnego (*musculus scalenus*) i kieruje się do wnętrza klatki piersiowej mijając żyłę podobojczykową (*vena subclavia*). W klatce piersiowej krzyżuje się z nerwem przeponowym (*nervus phrenicus*)



Rycina 1. Naczynia tętnicze i żylnie gruczołu piersiowego

Jak cytować / How to cite:

Cieśla S, Wichtowski M, Poźniak-Balicka R, Murawa D. *The surgical anatomy of the mammary gland. Vascularisation, innervation, lymphatic drainage, the structure of the axillary fossa (part 2).* NOWOTWORY J Oncol 2021; 71: 62–69.

i biegnie dalej na wewnętrznej powierzchni przedniej ściany wzdłuż przyczepów żeber do mostka, 1–2 cm bocznie od jego brzegu, pomiędzy powięzią wewnątrzpiersiową (*fascia endothoracica*) a blaszką ścienną opłucnej. W każdej przestrzeni międzyżebrowej dzieli się na dwie gałęzie:

1. ramię skórne przednie (*ramus cutaneus ventralis*),
2. ramię międzyżebrowe (*ramus intercostalis*), które łączy się bezpośrednio z odpowiednią tętnicą międzyżebrową (*arteria intercostalis*) bezpośrednim odgałęzieniem aorty.

Zaopatrzenie tętnicze gruczołu piersiowego odbywa się głównie przez gałęzie piersiowe przyśrodkowe (*rr. mammari mediales*) zaopatrujące kwadranty przyśrodkowe i boczny dolny. Na poziomie 6. międzyżebra tętnica piersiowa wewnętrzna dzieli się na dwie gałęzie końcowe: tętnicę mięśniowo-przeponową i tętnicę nabrzuszną górną.

Tętnica mięśniowo-przeponowa (*arteria musculophrenica*) jest końcowo-bocznym odgałęzieniem tętnicy piersiowej wewnętrznej, oddaje gałązki do 7.–9. międzyżebra. Ostatecznie rozgałęzia się i kończy na przeponie i mięśniach bocznej części brzucha [3, 4].

Tętnica nabrzuszna górna (*arteria epigastrica superior*) jest przyśrodkową gałęzią końcową tętnicy piersiowej wewnętrznej jako jej przedłużenie w kierunku mięśnia prostego brzucha. Po drodze oddaje gałązki mięśniowe i skórne oraz przeponowe. Gałązki bezimienne na wysokości wyrostka mieczykowatego mostka łączą się z gałązkami strony przeciwnej. Gałązki bezimienne odchodzące od prawej tętnicy nabrzuszej górnej wnikają do więzadła sierpowatego wątroby i łączą się z gałązkami tętnicy wątrobowej wspólnej. Tętnica nabrzuszna górna w obrębie mięśnia prostego brzucha, na wysokości pępka, łączy się z tętnicą nabrzuszną dolną, gałęzią tętnicy biodrowej zewnętrznej. Tętnica nabrzuszna górna stanowi główną tętnicę zaopatrującą płat skórno-tłuszczowy podbrzusza wykorzystywany w rekonstrukcjach piersi uszypułowanym płatem TRAM.

Tętnica nabrzuszna dolna (*arteria epigastrica inferior*) to gałąź tętnicy biodrowej zewnętrznej. Jest wykorzystywana do rekonstrukcji piersi wolnym płatem DIEP z mikrozespoleniem naczyniowym z tętnicą piersiową wewnętrzną na wysokości 3. żebra [5, 6].

Gałęzie tętnicy pachowej (*arteria axillaris*) zaopatrują kości i mięśnie obręczy kończyny górnej, mięśnie piersiowe, mięsień zębaty przedni i mięsień najszerszy grzbietu, staw ramienny oraz gruczoł piersiowy. Od tętnicy pachowej odchodzą tętnice tworzące sieć tętniczą klatki piersiowej. Miejsca odejścia tych gałęzi są bardzo zmienne i bywają trudne do odnalezienia podczas operacji.

Z górnego odcinka tętnicy pachowej odchodzi :

- tętnica piersiowa górna (najwyższa) (*arteria thoracica superioris*),
- z odcinka środkowego odchodzą:

- **tętnica piersiowo-barkowa** (*arteria thoracoacromialis*),
- **tętnica piersiowa boczna** (*arteria thoracica lateralis*)

i z odcinka dolnego:

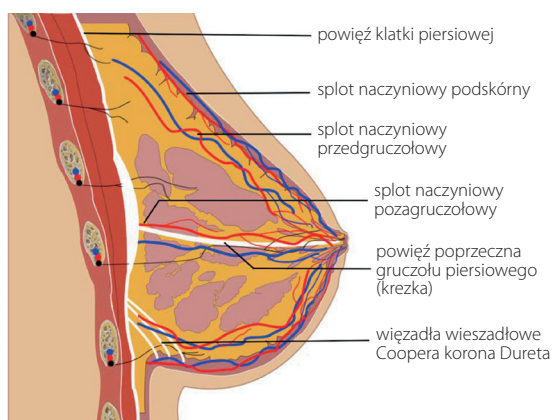
- tętnica podłopatkowa (*arteria subscapularis*),
- tętnica okalająca ramię przednia (*arteria circumflexa humeri anterior*),
- tętnica okalająca ramię tylna (*arteria circumflexa humeri posterior*).

Tętnica piersiowo-barkowa (*arteria thoracoacromialis*) jest krótkim pnem odchodzącym na przedniej powierzchni tętnicy pachowej ponad górnym brzegiem mięśnia piersiowego mniejszego. Po przebiciu powięzi kruczo-obojczykowej dzieli się na cztery gałęzie: piersiową, kruczą, obojczykową i ramieniową. Gałąź piersiowa tworzy liczne połączenia z tętnicą piersiową wewnętrzną, tętnicą piersiową boczną i tętnicami międzyżebrowymi. W ten sposób bierze udział w ukrwieniu gruczołu piersiowego, głównie ogona Spence'a [7–9].

Tętnica piersiowa boczna (*arteria thoracica lateralis*) odchodzi poniżej brzegu mięśnia piersiowego mniejszego i biegnie ku dołowi oraz przyśrodkowo, krzyżując się od przodu z nerwem łokciowym (*nervus ulnaris*) i żyłą pachową (*vena axillaris*). Następnie rozgałęzia się na mięśniu zębataj przednim, w 2.–5. przestrzeni międzyżebrowej. Tu oddaje gałęzie piersiowe boczne (*rami mammari laterales*), które przebijają mięsień piersiowy większy i zaopatrują gruczoł piersiowy oraz skórę w jego okolicy, a następnie łączą się z gałęziami piersiowymi odchodzącymi (za pośrednictwem gałęzi przeszywających) od tętnicy piersiowej wewnętrznej stanowiącej główne zaopatrzenie tętnicze piersi [1, 3, 8].

Liczne połączenia naczyń tętniczych, które zaopatrują tkankę gruczołową i pokrywają skórę, tworzą trzy spłoty będące najważniejszym elementem zaopatrzenia tętniczego:

1. **Splot podskórny** (*plexus subdermalis*) – bardzo rozbudowany, utworzony przez liczne anastomozy pomiędzy gałęziami tętnicy piersiowo-ramiennej a sąsiednimi tętnicami: podobojczykową, podłopatkową i przednimi gałęziami perforatorów pochodzących od tętnicy piersiowej wewnętrznej [10, 11].
2. **Splot przedgruczołowy** (*plexus preglandularis*) – zasilany przez przednie i gruczołowe gałęzie tętnicy piersiowej bocznej, trzeci perforator piersiowy tętnicy piersiowej wewnętrznej i inne przednie perforatory piersiowe. Dwie główne tętnice, boczna i przyśrodkowa, tworzą połączenia układające się okrężnie wokół otoczki. Splot przedgruczołowy ma ponadto bardzo liczne połączenia ze splotem podskórnym. Wspólnie tworzą obfitą sieć naczyń tętniczych pokrywających przednią powierzchnię gruczołu i oddających liczne, biegnące w głąb gruczołu, prostopadłe do powierzchni piersi, gałęzie tętnicze. Penetrują one tkankę gruczołową wzdłuż przegród łącznotkankowych otaczających płaty, zraziki, pęcherzyki mleczne i przewody wyprowadzające [10, 12].
3. **Splot zagruczołowy** (*plexus retroglandularis*) – utworzony przez głębokie perforatory mięśniowe będące gałęziami tętnicy piersiowo-barkowej (kruczej), głębokie gałęzie per-



Rycina 2. Przekrój strzałkowy piersi

foratorów międzyżebrowych przyśrodkowych (od 2., 3., 4. i 5. tętnicy międzyżebrowej) oraz bocznych (od 7., 8. i 9. tętnicy międzyżebrowej). Ten splot ma mniejsze znaczenie funkcjonalne, choć jest ściśle związany z poprzednim systemem połączeń wewnątrzgruczołowych biegnących wzdłuż przegród łącznotkankowych międzypłatowych i międzyżyzikowych [13].

Istotnym elementem w chirurgii piersi jest znajomość dokładnego unaczynienia kompleksu brodawkowo-otoczkowego. Seitz i wsp. zaproponowali podział źródeł zaopatrzenia tętniczego otoczki i brodawki na pięć anatomicznych stref nazwanych przez autorów *NACsomam*:

- I – przyśrodkową,
- II – boczną,
- III – centralną,
- IV – dolną,
- V – górną.

W przeprowadzanych badaniach przeważało ukrwienie ze strefy I górno-przyśrodkowej. Ponadto stwierdzono w 96% przypadków symetrię zaopatrzenia tętniczego kompleksu brodawkowo-otoczkowego obu piersi [14].

Spływ żylny gruczołu piersiowego

Główną drogę odprowadzenia krwi żylniej stanowi żyła pachowa (*vena axillaris*). Jest to krótki pień, o dużym świetle, przewyższającym średnicę tętnicy pachowej, który powstaje z połączenia dwóch głębokich żył ramiennych i biegnie w dole pachowym od jego podstawy przyśrodkowo do dolnego brzegu obojczyka. Tam mijając go przechodzi w żyłę podobojczykową. Dopływami żyły pachowej są: żyła odpromieniowa (*vena cephalica*), żyła piersiowa boczna (*vena thoracica lateralis*), splot żylny otoczkowy brodawki sutkowej (*plexus venosus alveolaris*), żyła piersiowo-nadbrzuszną (*vena thoraco-epigastrica*), żyły żebrowo-pachowe (*vv. intercosto-brachiales*). Istotnym elementem anatomicznym jest podobojczykowy splot żylny tworzący gęstą sieć połączeń okrężnie okalających otoczkę (wieniec żylny). Stąd spływ krwi żylniej następuje dwiema drogami:

- powierzchowną, która rozpoczyna się tuż poniżej otoczki (splot żylny Hallera) i odprowadza krew do żyły piersiowej wewnętrznej i powierzchownych żył dolnej części szyi,
- głęboką, położoną głębiej od powięzi powierzchownej, która transportuje krew do żyły piersiowej wewnętrznej, tylnych żył międzyżebrowych i bezpośrednio do żyły pachowej [13, 15].

Unerwienie piersi

Nerwy zaopatrujące gruczoł piersiowy pochodzą z układu nerwowego obwodowego somatycznego i układu autonomicznego współczulnego. W piersi nie ma zakończeń nerwowych układu przywspółczulnego. Unerwienie tkanki gruczołu piersiowego oraz obszaru przednio-bocznej klatki piersiowej z pokrywającą ją skórą jest ze sobą ściśle związane. Potwierdza to wspólne, ektodermalne pochodzenie obu struktur [16].

Unerwienie piersi pochodzi z trzech źródeł.

1. Gałęzie brzuszne nerwów rdzeniowych od Th2 do Th6 (nerwy międzyżebrowe od 2. do 6.). Nerwy skórno-gruczołowe są gałęziami końcowymi zarówno bocznych jak przyśrodkowych perforatorów nerwów międzyżebrowych (*nn. intercostales*). Przedniopryśrodkowe gałęzie nerwów międzyżebrowych 2.–6. po przebicciu mięśni piersiowych biegną na powierzchni piersi zaopatrując zarówno gruczoł piersiowy, jak i pokrywającą go skórę. Gałąź biegnąca od 4. nerwu międzyżebrowego biegnie bezpośrednio do brodawki piersi [17, 18]. Grupa nerwów bocznych utworzona jest przez odnogi zewnętrzne perforatorów bocznych od 3. do 6. nerwu międzyżebrowego, które wnikają do tkanki gruczołowej od tyłu, w pobliżu zewnętrznych granic. Po oddaniu gałęzi skórnych, główne pnie biegną wzdłuż tylnej powierzchni piersi oddając regularne gałęzie gruczołowe o orientacji tylnoprzodniej. Biegną one wzdłuż więzadełek Coopera i pod powierzchnią otoczki tworzą bogatą sieć połączeń unerwiających skórę otoczki. Liczne zakończenia czuciowe, ciała dotykowe, receptory ucisku i temperatury sprawiają, że kompleks brodawkowo-otoczkowy jest jedną z najlepiej unerwionych okolic ciała kobiety [17, 19, 20].
2. Gałęzie części nad- i podobojczykowej splotu ramiennego:
 - nerwy piersiowy przyśrodkowy (C8–Th1, *nervus thoracicus medialis*) i boczny (C5–C7, *nervus thoracicus lateralis*) zaopatrują mięśnie piersiowy większy i piersiowy mniejszy,
 - nerw piersiowy długi (C5–C6, *nervus thoracicus longus*) zaopatruje mięsień zębaty przedni,
 - nerw piersiowo-grzbietowy (C6–C8, *nervus thoracodorsalis*) zaopatruje mięsień najszerzy grzbietu [19, 21].
3. Nerwy nadobojczykowe (C3–C4, *nn. supraclaviculares*) ze splotu szyjnego zaopatrują górny obszar klatki piersiowej (w okolicy obojczyka).

PECS I i PECS II (*pectoral nerve blocks I & II*) to blokady przedziałowe w obrębie ściany klatki piersiowej stosowane powszechnie jako jeden z elementów analgezji multimodalnej w przypadku zabiegów chirurgii piersi [13].

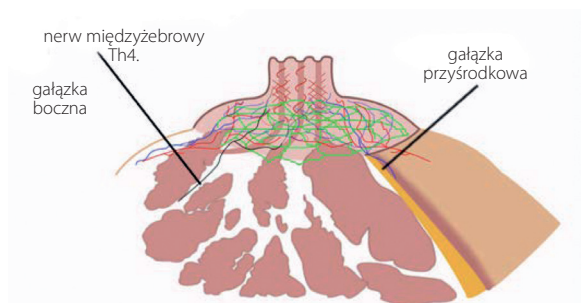
Istotnym elementem unerwienia piersi są gałęzie układu autonomicznego pochodzące z przykręgosłupowego łańcucha współczulnego zwojów piersiowych górnych. Współczulne włókna motoryczne zaopatrują mięśnie gładkie otoczki, brodawki i mięśnie gładkie naczyń tętniczych kompleksu brodawkowo-otoczkowego.

Unerwienie kompleksu brodawkowo-otoczkowego jest bardzo złożone z uwagi na częste różnice w przebiegu zaopatrujących go nerwów. Najbardziej stabilne źródło unerwienia pochodzi z bocznej gałązki 4. nerwu międzyżebrowego. Większa różnorodność dotyczy unerwienia pochodzącego z gałązek przednich 3., 4. i 5. nerwu międzyżebrowego. Gałązki skórne nerwów międzyżebrowych 2. i 6. nie biorą udziału w zaopatrzeniu brodawki i otoczki, a wyłącznie segmentów obwodowych skóry piersi [13, 22].

Gałązki skórne boczne, o większym przekroju niż przednie, przebiegają powięź głęboką w linii pachowej środkowej (*linea axillaris media*) i po mięśniu piersiowym zdążają w kierunku przyśrodkowym. Na wysokości linii środkowo-obojęzycznej gwałtownie zaginają się pod kątem 90° i biegną wzdłuż przegród łącznotkankowych piersi w kierunku brodawki, którą zaopatrują w postaci licznych drobnych gałązek. Tylko w nielicznych przypadkach gałązki boczne biegną w tkance podskórnej powierzchownie, bezpośrednio w kierunku brodawki.

Gałązki skórne przednie unerwiają przyśrodkową część kompleksu brodawkowo-otoczkowego. W linii przymostkowej (*linea parasternalis*) przebiegają powięź i dzielą się na gałązki przyśrodkowe biegnące do tkanek pokrywających mostek, podczas gdy gałązki boczne w tkance podskórnej, powierzchownie zdążają w kierunku brodawki. Gałązki te osiągają brzeg otoczki lewej piersi w obszarze między godziną 8. a 11., natomiast w piersi prawej między godziną 1. a 4. Zatem w tych obszarach należy unikać cięć okołotoczkowych, gdyż istnieje duże ryzyko uszkodzenia głównych gałązek zaopatrujących brodawkę. Może to być przyczyną częściowej lub całkowitej utraty czucia [8, 17, 21].

Istnieje ciekawa zależność między średnicą a liczbą gałązek nerwowych zaopatrujących otoczkę i brodawkę. Im mniejszy przekrój nerwów, tym są one liczniejsze [17].



Rycina 3. Unerwienie kompleksu brodawkowo-otoczkowego. Zwrócono uwagę na różny przebieg gałęzi bocznej i przyśrodkowej nerwu międzyżebrowego 4.

Drenaż limfatyczny

Anatomiczne podstawy systemu drenażu limfatycznego przedstawił w 1874 roku Sappey, sugerując odrębność spływu chłonki z gruczołu piersiowego w porównaniu z pozostałymi częściami tułowia. Do dzisiaj wiedza na ten temat czerpana jest z prac Sappeya, Poiriera i Cuneo [23].

Znajomość krążenia płynu tkankowego w piersi pozwala lepiej zrozumieć istotność prowadzenia prawidłowych cięć chirurgicznych i zasady przemieszczania tkanek miękkich podczas operacji onkoplastycznych. Drogi spływu chłonki z gruczołu piersiowego pozwalają na prawidłowe planowanie i przeprowadzanie operacji u chorych z nowotworami piersi.

Drogi spływu chłonki

Naczynia chłonne stanowią sieć naczyń otwartych drenujących płyn tkankowy ze wszystkich okolic organizmu człowieka. Naczynia początkowo niewielkiej średnicy łączą się w coraz większe – podobnie do układu żylnego. Po drodze napotykają na stacje węzłów chłonnych, które stanowią rodzaj filtrów i miejsce obrony organizmu przed drobnoustrojami i komórkami nowotworowymi. Ostatecznie chłonka prowadzona przez przewód piersiowy (*ductus thoracicus*) i prawy przewód piersiowy dociera odpowiednio do lewego i prawego kąta żylnego, w miejscu połączenia żyły podobojczykowej i żyły szyjnej wspólnej, gdzie uchodzi do układu żylnego.

Drenaż limfatyczny piersi rozpoczyna się w przestrzeniach międzykomórkowych zrazików tkanki gruczołowej, poprzez sieć bezzastawkowych drobnych naczyń włosowatych (*lymph capillaries*) – 20–70 µm. Przez sieć prekolektorów (*precollectors*) – 70–150 µm – które już mają zastawki i które znajdują się w skórze właściwej, chłonka płynie do naczyń zbiorczych (*superficial lymph collecting vessels*) – 150–350 µm – w tkance podskórnej, a stąd do głębokich naczyń zbiorczych (*deep lymph collecting vessels*) leżących w tkankach głębokich poniżej powięzi głębokiej. Szczególnie bogatą sieć naczyń chłonnych zlokalizowanych tuż pod otoczką piersi tworzy splot podotoczkowy powierzchowny i głęboki, zwany od nazwiska odkrywcy splotem Sappeya [23, 24].

Ektodermalne pochodzenie piersi sprawia, że drenaż limfatyczny gruczołu piersiowego jest ściśle związany z drenażem skóry. Drenaż chłonki ze skóry odbywa się poprzez rozbudowaną sieć naczyń chłonnych podążających do splotu podskórnego zlokalizowanego pomiędzy skórą a powięzią powierzchowną. Podobnie spływ chłonki z gruczołu piersiowego biegnie przez rozbudowane sploty chłonne wokół każdego z płatów zdążając do powierzchownego, głównego kolektora tworząc podotoczkowy splot Sappeya. Ten z kolei łączy się ze splotem powięzi głębokiej poprzez liczne naczynia przeszywające tkankę gruczołową.

Sieć naczyń chłonnych piersi tworzą zatem cztery połączone ze sobą sploty:

- skórny (*plexus cutaneus*),
- podskórny (*plexus subcutaneus*),

- spłot powięziowy mięśnia piersiowego większego (*plexus fascialis*),
- spłot właściwy tkanki gruczołowej (*plexus glandularis*) obejmujący zraziki, płaty i przewody mleczne [24, 25].

Splot gruczołowy prowadzi chłonkę bezpośrednio do spłotu podskórnego zlokalizowanego pod otoczką, zwanego spłotem Sappeya. Również spłot powięziowy ma połączenia z podskórnym poprzez naczynia biegnące w przegrodach łącznotkankowych międzypłatowych. Spłoty podotoczkowe odprowadzają chłonkę w dwóch kierunkach: do węzłów chłonnych pachy i węzłów chłonnych zlokalizowanych wzdłuż tętnicy piersiowej wewnętrznej. Ponadto istnieją połączenia chłonne między obiema piersiami, co może być przyczyną rzadko występujących przerzutów w węzłach chłonnych strony przeciwnej. Drenaż ze spłotu powięziowego nie bierze istotnego udziału w splywie chłonki z piersi, ale może być alternatywną drogą w przypadku zamknięcia splywu głównego. Chłonka ze spłotu powięziowego pochodzi z drenażu mięśni piersiowych większego i mniejszego, skąd zdąża do węzłów szczytowych pachy. Między mięśniowa droga chłonna wzdłuż tętnicy piersiowo-barkowej, zwana drogą Groszmana, prowadzi przez od 1 do 4 węzłów Rottera, które znajdują się między mięśniem piersiowym większym a mięśniem piersiowym mniejszym.

Z uwagi na bardzo bogatą sieć naczyń chłonnych i liczne połączenia między spłotami chłonnymi drenaż z każdego miejsca piersi jest możliwy zarówno do węzłów bocznych pachowych jak przyśrodkowych zamostkowych. Jednak większość chłonki z piersi płynie do węzłów chłonnych pachowych [3, 24].

Możliwy jest drenaż chłonki przez naczynia towarzyszące bocznym gałęziom tętnic międzyżebrowych do węzłów zlokalizowanych tuż za żebrami i stąd bezpośrednio do chłonnego pnia piersiowego (*ductus thoracicus*). Kolejny możliwy kierunek splywu chłonki prowadzi do spłotu podprzeponowego, do wątroby i dalej do węzłów brzusznych (droga Geroty) [13, 24].

Ze spłotów powierzchownego (podotoczkowego) i głębokiego dalszy splyw chłonki odbywa się trzema głównymi drogami:

1. **pachową lub boczną** (*axillary or lateral pathway*), która drenaż chłonkę bezpośrednio ze spłotu podotoczkowego, z satelitarnych naczyń chłonnych i większości naczyń chłonnych miąższowych (parenchymalnych). Splyw chłonki tą drogą odbywa się wzdłuż dolnego brzegu mięśnia piersiowego większego i podąża do grupy piersiowej węzłów pachowych (*axillary lymph nodes*),
2. **wzdłuż tętnicy piersiowej wewnętrznej** (*internal mammary pathway*), gdzie drenaż rozpoczyna się zarówno w przyśrodkowej jak i bocznej części piersi, a naczynia chłonne przebijają mięsień piersiowy większy i kierują się w głąb ściany klatki piersiowej. Wzdłuż przyśrodkowego brzegu piersi biegną drogi łączące obszary splywu chłonnego obu piersi i zdążają do przymostkowych węzłów chłonnych (*parasternal lymphnodes*) [3],
3. **gruczołową tylną** (*retromammary pathway*) – drenaż chłonki odbywa się z tylnej części tkanki gruczołowej [13].

Węzły chłonne

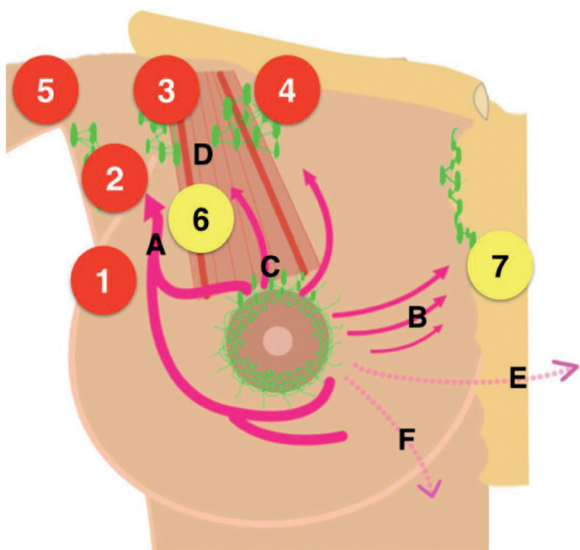
Pachowe węzły są główną stacją filtrującą chłonkę z gruczołu piersiowego, choć zlokalizowane są poza gruczołem. Dodatkowo stanowią wspólną drogę splywu chłonki z kończyny górnej i ściany klatki piersiowej.

Węzły chłonne pachowe można podzielić na 5 grup:

1. Węzły piersiowe boczne (lub piersiowo-pachowe) stanowiące zwykle grupę 5–10 węzłów chłonnych zlokalizowanych wzdłuż naczyń piersiowych bocznych, bezpośrednio za mięśniem piersiowym większym, poniżej mięśnia piersiowego mniejszego.
2. Węzły barkowe (pachowe boczne), w liczbie 1–6, umiejscowione są wzdłuż tylnej powierzchni i poza żyłą pachową oraz dolnym brzegiem mięśnia piersiowego mniejszego. Drenują chłonkę z kończyny górnej. Podczas limfadenektomii chirurgicznej należy zachować te węzły chłonne, gdyż ich usunięcie powoduje obrzęk chłonny kończyny górnej. Granicą prawidłowej limfadenektomii jest dolny brzeg żyły pachowej.
3. Węzły podłopatkowe (łopatkowe dolne) to około 5 węzłów chłonnych ułożonych wzdłuż nerwów i naczyń zdążających do mięśnia najszerzego grzbietu. Drenują one boczna część grzbietu, jednak powinny być usunięte w czasie limfadenektomii ze względu na liczne połączenia z drogami chłonnymi drenującymi z dolno-bocznych części gruczołu piersiowego.
4. Węzły centralne pachowe, w liczbie 2–6, zajmują środkową część dołu pachowego, leżą poniżej mięśnia piersiowego mniejszego i częściowo za nim. Drenują chłonkę z trzech poprzednich grup węzłów chłonnych. W oryginalnej metodzie amputacji piersi z limfadenektomią opisaną przez Pateya przecięcie przyczepu mięśnia piersiowego mniejszego ułatwiało dostęp do tej grupy węzłów chłonnych.
5. Węzły podobojczykowe (szczytowe pachy) to 10–11 węzłów chłonnych zlokalizowanych na górnej granicy mięśnia piersiowego mniejszego.

Między mięśniowe węzły chłonne Rottera (w liczbie 1–4) znajdują się między mięśniami piersiowymi większym i mniejszym. Zbierają chłonkę z kwadrantów górnych i części centralnej piersi. Z tych węzłów chłonka splywa bezpośrednio do węzłów chłonnych zlokalizowanych poza lub nad mięśniem piersiowym mniejszym [3, 13, 24–26].

Przymostkowe węzły chłonne (piersiowe wewnętrzne) zlokalizowane są z kolei wzdłuż naczyń piersiowych wewnętrznych w obrębie klatki piersiowej. Znajdują się na wysokości przyczepów mostkowych od 1. do 6. żebra. Chłonka splywa do nich z przyśrodkowych kwadrantów piersi, szczególnie na wysokości 2., 3. i 4. przestrzeni międzyżebrowej. Ze względu na lokalizację tych węzłów nie ma możliwości ich rutynowego badania klinicznego. Aby je zbadać, należy wykonać scyntyografię.



Rycina 4. Drenaż chłonki gruczołu piersiowego. Stacje węzłów chłonnych: 1 – węzły piersiowe boczne (5–10), 2 – węzły podłopatkowe (5), 3 – węzły centralne (2–6), 4 – węzły podobojczykowe – szczytowe (10), węzły barkowe (1–6), 6 – węzły Rottera (1–4), 7 – węzły zamostkowe. Drogi sływu chłonki z gruczołu piersiowego: A – droga pachowa (boczna), B – droga przymostkowa (przyśrodkowa), C – droga pozagruzołowa, D – droga Groszmana, E – droga do piersi przeciwnej, F – droga splotami torkbki mięśnia prostego brzucha, nadbrzusznym i podwątrobwym

Dla celów anatomii chirurgicznej, stosuje się, zaproponowany w 1955 roku przez Berga, podział węzłów chłonnych pachowych na 3 piętra:

- I piętro węzłów chłonnych zawiera 9–24 węzłów położonych bocznie od gruczołu piersiowego i przyśrodkowo od bocznego brzegu mięśnia najszerzego grzbietu. Granicę stanowi boczny brzeg mięśnia piersiowego mniejszego. W skład tej grupy wchodzą węzły piersiowe boczne, podłopatkowe, barkowe i pachowe centralne.
- II piętro węzłów chłonnych zawiera 2–7 węzłów chłonnych zlokalizowanych za mięśniem piersiowym mniejszym, między jego brzegiem bocznym a przyśrodkowym. Znajdują się tu węzły pachowe górne i węzły międzymięśniowe.
- III piętro węzłów chłonnych stanowi 1–12 węzłów chłonnych znajdujących się powyżej przyśrodkowego brzegu mięśnia piersiowego większego. Należą tu węzły podobojczykowe.

Większość (80–90%) drenażu limfatycznego z piersi odbywa się poprzez I piętro pachowych węzłów chłonnych. W 4–20% przypadków droga sływu chłonki może omijać I piętro i drenować bezpośrednio do węzłów pachowych górnych i międzymięśniowych, czyli do II piętra. Tylko w 3–5% sływ chłonki może odbywać się bezpośrednio do III piętra węzłów chłonnych pachy z pominięciem dwóch niższych pięter. Stąd duże znaczenie praktyczne ma właściwa lokalizacja węzła wartowniczego w trakcie operacji piersi z powodów onkologicznych [26, 27].

Około 75% chłonki płynie naczyniami chłonnymi zbiorczymi z gruczołu piersiowego poprzez splot okołotoczkowy do boku w stronę węzłów chłonnych pachowych. Pozostała część kierowana jest bezpośrednio do węzłów chłonnych zlokalizowanych w klatce piersiowej wzdłuż tętnicy piersiowej wewnętrznej, do piersi strony przeciwnej oraz powierzchownego splotu mięśnia prostego brzucha. Część chłonki z górnych kwadrantów piersi może przedostawać się bezpośrednio do węzłów chłonnych leżących między mięśniami piersiowymi (droga Rottera) [27].

Dół pachowy

Dół pachowy (*fossa axillaris*) stanowi istotny element w chirurgii piersi. Zlokalizowany jest poniżej stawu barkowego, który jest głównym połączeniem pomiędzy ścianą klatki piersiowej a kończyną górną, między dwoma fałdami pachowymi przednim i tylnym. W pozycji anatomicznej dół pachowy jest wąską przestrzenią, natomiast przy odwiedzeniu ramienia tworzy większy trójwymiarowy obszar o wyglądzie piramidy ze ściętym szczytem skierowanym dogłowowo. W tym miejscu, pod obojczykiem wchodzą do dołu pachowego ważne struktury anatomiczne: naczynia tętnicze, żyły, nerwy i naczynia chłonne [18, 28].

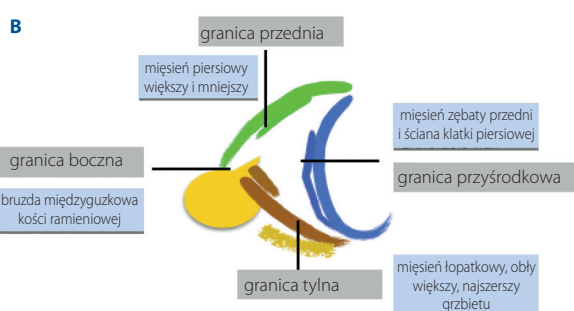
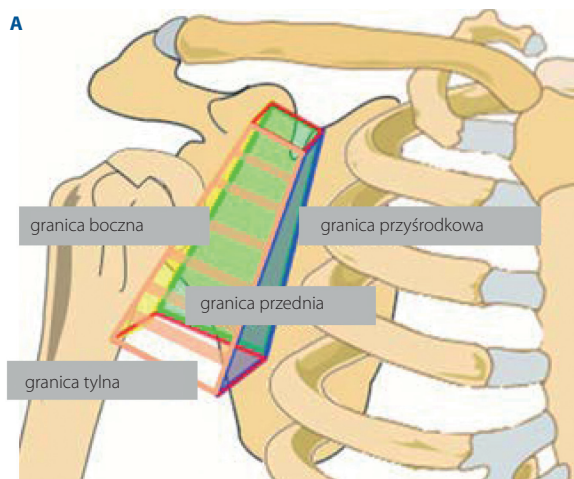
Granice dołu pachowego

Granice dołu pachowego tworzą 4 ściany.

1. Boczna, wąska, którą stanowi bruzda międzyguzkowa (*sulcus intertubercularis*) znajdująca się pomiędzy guzkiem większym (*tuberculum majus*) i mniejszym (*tuberculum minus*) kości ramieniowej.
 2. Przyśrodkowa, składająca się z mięśnia zębatego przedniego (*musculus serratus anterior*), żeber i mięśni międzyżebrowych (*mm. intercostales*).
 3. Przednia, ograniczona mięśniami piersiowym większym (*musculus pectoralis major*) i mniejszym (*musculus pectoralis minor*) oraz podobojczykowym (*musculus subclavicularis*).
 4. Tylna, między mięśniem podłopatkowym (*musculus subscapularis*), najszerzym grzbietu (*musculus latissimus dorsi*) i mięśniem obłym większym (*musculus teres major*) [28, 29].
- Szczyt, który jest wlotem dla klinicznie ważnych struktur przebiegających przez dół pachowy, ograniczony jest bocznym brzegiem pierwszego żebra, górnym brzegiem łopatki i tylnym brzegiem obojczyka.

Podstawę dołu pachowego stanowi powięź pachowa powierzchowna (*fascia axillaris superficialis*) przechodząca w okolicy fałdu piersiowego przedniego w powięź piersiową powierzchowną (*fascia pectoralis superficialis*), na bocznej ścianie tułowia w powięź klatki piersiowej (*fascia thoracica anterolateralis*) i w okolicy fałdu pachowego tylnego w powięź powierzchowną grzbietu (*fascia superficialis dorsi*) [30–32].

W obrębie dołu pachowego można wyróżnić 3 osobne przestrzenie: przestrzeń podpiersiową (*spatium subpectorale*),



Rycina 5. Granice anatomiczne dołu pachowego: A – widok czolowy; B – widok poprzeczny

przestrzeń pachową podpowięziową (*spatium axillare subfasziale*) i przestrzeń dla pęczka naczyniowo-nerwowego. Bardzo wąska przestrzeń podpiersiowa znajduje się między omięsną a powięzią głęboką mięśnia piersiowego, od obojczyka do przedniego fałdu pachowego. Zaznacza się szczególnie wyraźnie podczas gromadzenia chłonki po usunięciu węzłów chłonnych dołu pachowego. Dużo większe znaczenie praktyczne ma przestrzeń międzypiersiowa ograniczona powięziami pachowymi powierzchowną i głęboką. Znajdują się tu nerwy międzyżebrowo-barkowe (*nn. intercostobrachiales*), żyła odłokciowa (*vena basilica*) i węzły chłonne pachowe głębokie (*nodi lymphatici axillares profundi*). Dokładne preparowanie węzłów chłonnych w tej przestrzeni pozwala na usunięcie ich z otaczającą tkanką tłuszczową bez naruszania głównego pęczka naczyniowo-nerwowego i ryzyka jego uszkodzenia [31].

Zawartość dołu pachowego

Doł pachowy stanowią następujące struktury.

1. Tętnica pachowa (*arteria axillaris*) – główna tętnica zaopatrująca kończynę górną. Jej przyśrodkowa i tylna część przecina doł pachowy.
2. Żyła pachowa (*vena axillaris*) – podstawowa żyła prowadząca krew z kończyny górnej. Głównymi jej dopływami w obrębie pachy są żyła odpromieniowa (*vena cephalica*) i żyła odłokciowa (żyła królewska, *vena basilica*).

3. Splot barkowy (*plexus brachialis*) utworzony przez nerwy rdzeniowe C5–Th1. Główne nerwy powstające z tego splotu zaopatrują kończynę górną, ścianę klatki piersiowej i pierś.
4. Pachowe węzły chłonne (*nodi lymphatici axillares*), które są węzłową stacją na drodze drenażu chłonki z kończyny górnej, ściany klatki piersiowej i gruczołu piersiowego.
5. Mięśnie dwugłowy ramienia (*musculus biceps brachii*) i kruczo-ramienny (*musculus coraco-brachialis*). Ściągniętych tych mięśni przebiegają przez doł pachowy i przyczepiają się do wyrostka kruczego (*processus coracoideus*) łopatki [29].

Konflikt interesów: nie zgłoszono

Mateusz Wichtowski

Szpital Uniwersytecki, im. Karola Marcinkowskiego w Zielonej Górze
Klinika Chirurgii Ogólnej i Onkologicznej
ul. Zyty 26
65-046 Zielona Góra
e-mail: mawichto@gmail.com

Otrzymano: 11 maja 2020

Zaakceptowano: 18 maja 2020

Piśmiennictwo

1. Deventer Pv, Graewe F. The Blood Supply of the Breast Revisited. *Plastic and Reconstructive Surgery*. 2016; 137(5): 1388–1397, doi: 10.1097/prs.0000000000002048.
2. Ho W, Stallard S, Doughty J, et al. Oncological Outcomes and Complications After Volume Replacement Oncoplastic Breast Conservations-The Glasgow Experience. *Breast Cancer (Auckl)*. 2016; 10: 223–228, doi: 10.4137/BCBCR.S41017, indexed in Pubmed: 28008267.
3. Barros AC, Mori LJo, Nishimura D, et al. Surgical anatomy of the internal thoracic lymph nodes in fresh human cadavers: basis for sentinel node biopsy. *World J Surg Oncol*. 2016; 14: 135, doi: 10.1186/s12957-016-0897-2, indexed in Pubmed: 27129460.
4. Stone K, Wheeler A. A Review of Anatomy, Physiology, and Benign Pathology of the Nipple. *Ann Surg Oncol*. 2015; 22(10): 3236–3240, doi: 10.1245/s10434-015-4760-4, indexed in Pubmed: 26242366.
5. Nebriil BA, Ramírez SB, Novoa AG, et al. Colgajos por rotación en la cirugía oncológica de la mama. *Fundamentos anatómicos y técnicos para su planificación quirúrgica*. *Cirugía Española*. 2016; 94(7): 372–378, doi: 10.1016/j.ciresp.2016.03.004.
6. Hamdi M, De Fr. Pedicled Perforator Flaps in Breast Reconstruction. *Seminars in Plastic Surgery*. 2006; 20(2): 073–078.
7. Sarhadi NS, Shaw Dunn J, Lee FD, et al. An anatomical study of the nerve supply of the breast, including the nipple and areola. *Br J Plast Surg*. 1996; 49(3): 156–164, doi: 10.1016/s0007-1226(96)90218-0, indexed in Pubmed: 8785595.
8. Mota BS, Riera R, Ricci MD, et al. Nipple- and areola-sparing mastectomy for the treatment of breast cancer. *Cochrane Database Syst Rev*. 2016; 11: CD008932, doi: 10.1002/14651858.CD008932.pub3, indexed in Pubmed: 27898991.
9. Soumian S, Parmeshwar R, Chandarana M, et al. Chest wall perforator flaps for partial breast reconstruction: Surgical outcomes from a multicenter study. *Arch Plast Surg*. 2020; 47(2): 153–159, doi: 10.5999/aps.2019.01186, indexed in Pubmed: 32203992.
10. Chirappappa P, Petit JY, Rietjens M, et al. Nipple sparing mastectomy: does breast morphological factor related to necrotic complications? *Plast Reconstr Surg Glob Open*. 2014; 2(1): e99, doi: 10.1097/GOX.0000000000000038, indexed in Pubmed: 25289296.
11. Rendina EA, Ciccone AM. The intercostal space. *Thorac Surg Clin*. 2007; 17(4): 491–501, doi: 10.1016/j.thorsurg.2006.12.005, indexed in Pubmed: 18271163.
12. Yousif S, Hassan Y, Tohamy A, et al. Pedicled local flaps: a reliable reconstructive tool for partial breast defects. *Gland Surg*. 2019; 8(5): 527–536, doi: 10.21037/g.2019.09.06, indexed in Pubmed: 31741883.

13. Würinger E, Mader N, Posch E, et al. Nerve and vessel supplying ligamentous suspension of the mammary gland. *Plast Reconstr Surg.* 1998; 101(6): 1486–1493, doi: 10.1097/00006534-199805000-00009, indexed in Pubmed: 9583477.
14. Seitz IA, Nixon AT, Friedewald SM, et al. "NACsomes": A new classification system of the blood supply to the nipple areola complex (NAC) based on diagnostic breast MRI exams. *J Plast Reconstr Aesthet Surg.* 2015; 68(6): 792–799, doi: 10.1016/j.bjps.2015.02.027, indexed in Pubmed: 25733199.
15. Losken A, Dugal CS, Styblo TM, et al. A meta-analysis comparing breast conservation therapy alone to the oncoplastic technique. *Ann Plast Surg.* 2014; 72(2): 145–149, doi: 10.1097/SAP.0b013e3182605598, indexed in Pubmed: 23503430.
16. Lemaine V, Simmons PS. The Adolescent Female: Breast and Re-productive Embriology and Anatomy. *Clin Anat.* 2013; 26: 22–28.
17. Schlenz I, Kuzbari R, Gruber H, et al. The sensitivity of the nipple-areola complex: an anatomic study. *Plast Reconstr Surg.* 2000; 105(3): 905–909, doi: 10.1097/00006534-200003000-00012, indexed in Pubmed: 10724249.
18. Macéa J, Fregnani J. Anatomy of the Thoracic Wall, Axilla and Breast. *Int J Morphol.* 2006; 24(4), doi: 10.4067/s0717-95022006000500030.
19. Sarhadi NS, Shaw Dunn J, Lee FD, et al. An anatomical study of the nerve supply of the breast, including the nipple and areola. *Br J Plast Surg.* 1996; 49(3): 156–164, doi: 10.1016/s0007-1226(96)90218-0, indexed in Pubmed: 8785595.
20. Knackstedt R, Gatherwright J, Cakmakoglu C, et al. Predictable Location of Breast Sensory Nerves for Breast Reinnervation. *Plast Reconstr Surg.* 2019; 143(2): 393–396, doi: 10.1097/PRS.00000000000005199, indexed in Pubmed: 30489501.
21. Bengtson BP. Sensory nerves in the lower pole of the breast encountered in breast (augmentation) surgery. *Plast Reconstr Surg.* 2009; 123(1): 32e–33e, doi: 10.1097/PRS.0b013e31819055a1, indexed in Pubmed: 19116524.
22. Bijkerk E, van Kuijk SMJ, Lataster A, et al. Breast sensibility in bilateral autologous breast reconstruction with unilateral sensory nerve coap-tation. *Breast Cancer Res Treat.* 2020; 181(3): 599–610, doi: 10.1007/s10549-020-05645-y, indexed in Pubmed: 32346819.
23. Sappey MPC. Anatomie, Physiologie, Pathologie des vaisseaux Lymphatiques consideres chez L'homme at les Vertebres. A Delahaye and E Lecrosnier, Paris 1874.
24. Ahmed M, Baker R, Rubio IT. Meta-analysis of aberrant lymphatic drainage in recurrent breast cancer. *Br J Surg.* 2016; 103(12): 1579–1588, doi: 10.1002/bjs.10289, indexed in Pubmed: 27598038.
25. Borm KJ, Voppichler J, Düsberg M, et al. FDG/PET-CT-Based Lymph Node Atlas in Breast Cancer Patients. *Int J Radiat Oncol Biol Phys.* 2019; 103(3): 574–582, doi: 10.1016/j.ijrobp.2018.07.2025, indexed in Pubmed: 30118822.
26. Kumar A, Puri R, Gadgil PV, et al. Sentinel lymph node biopsy in the management of breast cancer. *Indian J Cancer.* 2003; 40(2): 60–66, indexed in Pubmed: 14716120.
27. Suami H, Heydon-White A, Mackie H, et al. A new indocyanine green fluorescence lymphography protocol for identification of the lymphatic drainage pathway for patients with breast cancer-related lymphoedema. *BMC Cancer.* 2019; 19(1): 985, doi: 10.1186/s12885-019-6192-1, indexed in Pubmed: 31640623.
28. Rehnke RD, Groening RM, Van Buskirk ER, et al. Anatomy of the Superficial Fascia System of the Breast: A Comprehensive Theory of Breast Fascial Anatomy. *Plast Reconstr Surg.* 2018; 142(5): 1135–1144, doi: 10.1097/PRS.00000000000004948, indexed in Pubmed: 30511967.
29. Netter FH. Atlas of Human Anatomy. 2014, 6th; Gold 25th Anniver-sary Edition. Elsevier 2014.
30. Stecco A, Macchi V, Masiero S, et al. Pectoral and femoral fasciae: common aspects and regional specializations. *Surg Radiol Anat.* 2009; 31(1): 35–42, doi: 10.1007/s00276-008-0395-5, indexed in Pubmed: 18663404.
31. Lockwood TE. Superficial fascial system (SFS) of the trunk and extremities: a new concept. *Plast Reconstr Surg.* 1991; 87(6): 1009–1018, doi: 10.1097/00006534-199106000-00001, indexed in Pubmed: 2034721.
32. Stecco A, Masiero S, Macchi V, et al. The pectoral fascia: anatomical and histological study. *J Bodyw Mov Ther.* 2009; 13(3): 255–261, doi: 10.1016/j.jbmt.2008.04.036, indexed in Pubmed: 19524850.

Plagiat i autoplgiat – fakty i mity

Justyna Ożegalska-Trybalska

Katedra Prawa Własności Intelektualnej, Uniwersytet Jagielloński, Kraków

Zjawisko plagiatu i autoplgiatu nabiera znaczenia w kontekście dyskusji nad patologiami w nauce. Choć w wielu przypadkach są to działania naganne, nie zawsze ocena sytuacji określanych tymi pejoratywnie kojarzącymi się terminami jest trafna. O ile przejęcie i zapożyczenia fragmentów cudzych utworów – w tym w szczególności publikacji naukowych – bez oznaczenia autorstwa są sankcjonowane prawnie jako naruszenie autorskich praw osobistych (plagiat), o tyle z punktu widzenia prawa autorskiego autoplgiat jest praktyką neutralną. Powielanie swojej twórczości lub istotnej jej części bez właściwego i wyraźnego nawiązania do wcześniejszej publikacji może być traktowane jako naruszenie zasad rzetelności i etyki w nauce. Może mieć także negatywne konsekwencje dla postępowań awansowych w sprawie stopni i tytułów naukowych i narażać autora autoplgiatu na utratę wiarygodności i renomy naukowej.

Słowa kluczowe: plagiat, autoplgiat, nierzetelność w nauce, autorstwo

Wprowadzenie

W ostatnim czasie tematem niekiedy bardziej „medialnym” niż rezultaty naukowo istotnych badań są przypadki plagiatów i autoplgiatów w środowisku naukowym, w tym w dziedzinie medycyny. Obu zjawiskom, polegającym na zwielokrotnianiu cudzego lub własnego dorobku, sprzyjają zmiany w systemie oceny pracowników naukowych, łatwy dostęp do cudzych publikacji w wersji elektronicznej oraz coraz szersze możliwości publikacyjne w rosnącej liczbie czasopism w kraju i za granicą. W identyfikacji plagiatów i autoplgiatów pomagają procedury uzyskiwania tytułów naukowych, a w ich nagłaśnianiu – niekiedy względy bardziej personalne niż naukowe.

Nie zawsze kwalifikacja i ocena takich form „twórczości” jest właściwa i jednoznaczna. Mają na to wpływ zarówno różne okoliczności oceny, jak i rozbieżności w kwalifikacji plagiatu i autoplgiatu z punktu widzenia prawa autorskiego oraz standardów publikacyjnych i rzetelności naukowej. Aby uniknąć nieporozumień w tym zakresie, ważne jest usystematyzowanie sytuacji, w których jest mowa o plagiacie lub autoplgiacie. Istotne jest również wskazanie konsekwencji stosowania takich praktyk poszerzania dorobku publikacyjne-

go na podstawie obowiązujących przepisów oraz kodeksów etyki w nauce.

Czy każde zapożyczenie cudzej twórczości to plagiat?

Choć w języku potocznym określenie „plagiat” odnoszone jest do różnych form zawłaszczania cudzej twórczości, termin ten nie jest zdefiniowany i uregulowany w obowiązujących przepisach. Natomiast w prawie autorskim, jako dziedzinie właściwej dla ochrony twórczości naukowej, jest on rozumiany jako naruszenie autorskiego prawa osobistego do oznaczania autorstwa utworu (art. 16 Ustawy z 14 lutego 1994 r. o prawie autorskim i prawach pokrewnych – dalej „pr. aut.”) [1]. Takie działanie jest zagrożone odpowiedzialnością cywilną i karną (art. 78 i 115 pr. aut.). Przesłupstwo plagiatu jest ścigane z urzędu, tzn., że postępowanie karne przeciwko osobie, która go popełniła może zostać wszczęte na podstawie stosownego zawiadomienia nawet bez wiedzy i woli autora, którego prawa autorskie zostały naruszone.

Aby można było mówić o plagiacie w rozumieniu prawa autorskiego, muszą być spełnione następujące warunki:

Jak cytować / How to cite:

Ożegalska-Trybalska J. *Plagiarism and self-plagiarism – facts and myths*. NOWOTWORY J Oncol 2021; 71: 70–72.

1. Ma miejsce przejęcie części lub całości utworu, czyli twórczości objętej ochroną prawnoautorską, albo przez dosłowne zwielokrotnienie fragmentów pochodzących w cudzego utworu (plagiat jawny) lub częścię poprzez ich zmodyfikowanie i zakamuflowanie w swojej publikacji (plagiat ukryty). Utworami, z których dokonuje się przejęć, są w szczególności monografie, artykuły naukowe, prezentacje, opracowania, wykłady, prezentacje konferencyjne.
2. Niedozwolone zapożyczenie z cudzego utworu następuje poprzez przypisanie sobie autorstwa cudzego utworu lub jego fragmentu. Ma to miejsce, gdy takie przejęcie nie pozwala odbiorcy (czytelnikowi) na zorientowanie się, kto jest rzeczywistym autorem, a zatem sugeruje, że autorem jest osoba, której nazwiskiem jest oznaczony dany utwór. Sytuacji tej można uniknąć, jeśli korzystanie z cudzej publikacji odbywa się na podstawie dozwolonego użytku – tzw. prawa cytatu, które pod pewnymi warunkami zezwala na zwielokrotnienie fragmentów utworów, ale z oznaczeniem źródła i autorstwa [2].
3. Utwór zawierający splagiatowane treści zostaje rozpowszechniony (upubliczniony).

W praktyce nie wszystkie zachowania w działalności publikacyjnej i naukowej, które wykorzystują dorobek innych, nawet jeśli są naganne etycznie – stanowią plagiat w rozumieniu prawa autorskiego. Często jako plagiat są błędnie kwalifikowane sytuacje, w których z cudzej publikacji zostają przejęte same wyniki badań, dane statyczne, pomysły badawcze, odkrycia itp., które jako takie nie są chronione prawem autorskim i nie przysługują do nich autorskie prawa osobiste. Nie oznacza to jednak, że umieszczenie tego typu rezultatów cudzej twórczości naukowej we własnych opracowaniach bez wskazania źródeł i osób, od których pochodzą, jest dopuszczalne i bezkarne. Taka praktyka może bowiem stanowić podstawę zarzutu naruszenia dobra osobistego w postaci prawa do twórczości naukowej na podstawie przepisów o ochronie dóbr osobistych (art. 23 i 24 kodeksu cywilnego). W kontekście działalności naukowej konsekwencją stwierdzenia takich nadużyć może być postępowanie dyscyplinarne wszczęte w oparciu o przepisy Ustawy z dnia 20 lipca 2018 r. – Prawo o szkolnictwie wyższym i nauce [3].

Także obowiązujący, choć niemający wiążącej mocy Kodeks etyki pracownika naukowego opracowany przez Komisję do spraw etyki w nauce, traktuje wszelkie formy nierzetelnego wykorzystywania cudzej twórczości jako rażące naruszenie zasad etyki w działalności naukowej [4]. Zgodnie z wyjaśnieniem zawartym w Kodeksie etyki, „popelnianie plagiatów polega na przywłaszczeniu cudzych idei, wyników badań lub słów bez poprawnego podania źródła, co stanowi naruszenie praw własności intelektualnej”. Stwierdzenie to może być o tyle mylące, że wymienione rezultaty są wyraźnie wyłączone z ochrony w przepisach z zakresu własności intelektualnej, w tym prawa autorskiego (art. 2 pr. aut.). Widoczna jest zatem niekonsekwencja w kwalifikacji zjawiska plagiatu w świetle prawa autorskiego

i standardów rzetelności naukowej. Może to prowadzić do dezorientacji zarówno naukowców, jak i podmiotów odpowiedzialnych za ocenę korzystania ze zróżnicowanych form zapożyczenia cudzej twórczości z perspektywy prawnej i naukowej.

Czy autoplgiat jest plagiatem?

Nieporozumienia w zakresie oceny prawnej dotyczą także autoplgiatu, czyli ponownego, a nawet wielokrotnego, publikowania tego samego swojego utworu lub jego fragmentu – w tym wyników i ustaleń naukowych zawartych we wcześniejszych publikacjach.

Choć sam termin nawiązuje do plagiatu i sugeruje, że jest to działanie które należy oceniać na podobnych zasadach (a w konsekwencji uznać je za zakazane), to z perspektywy prawa autorskiego „autoplgiatowanie” swoich utworów jest neutralne. Autor może (w ramach wykonywania własnego prawa do autorstwa) oznaczać kolejne, nawet podobne utwory swoim nazwiskiem w sposób powtarzalny. W takim wypadku nie dochodzi zatem do wprowadzenia w błąd co do autorstwa – co stanowi istotę plagiatu jako formy naruszenia autorskich praw osobistych.

Różnego rodzaju praktyki określane mianem autoplgiatu mogą jednak kreować niewłaściwy obraz wielkości dorobku naukowego, jak i oryginalności wszystkich pozycji w nim ujętych. To powoduje, że autoplgiat, podobnie jak plagiat, traktowany jest jako działanie naruszające zasady rzetelności i etyki naukowej. Jest to związane z korzyściami ze „sztucznie” zmnożonego dorobku naukowego jako podstawy uzyskania tytułu i stopnia naukowego w procedurach, w których liczba publikacji stanowi jedno z istotnych kryteriów oceny.

Swego rodzaju recykling publikacji naukowych jest także dyskusyjny etycznie z punktu widzenia wprowadzenia w błąd czytelników co do aktualności, znaczenia i wiarygodności określonych badań. Takie działanie autora jest traktowane jako naruszenie zaufania czytelników do wiarygodności ustaleń, badań i publikacji naukowych [5]. Ma ono szczególnie istotne znaczenie w dziedzinie medycyny, w której opisywane są wyniki badań kluczowych dla metod leczenia, diagnozowania chorób, ryzyka związanego z leczeniem itp. Szczególnie problematyczna może być wielokrotna publikacja oryginalnych badań. Może zakłamywać dane i zniekształcać wyniki badań (skutkować podwójnym liczeniem danych czy niewłaściwym ważeniem wyników jednostkowego badania).

Jednak kwalifikowanie autoplgiatu jako działania naganne powinno być ostrożne [6]. Specjalizacja w wąskich dziedzinach nauki nieuchronnie prowadzi do zajmowania się w swoich badaniach niekiedy szczegółowymi problemami, których opisywanie w różnym kontekście lub publikowanie w formie zaktualizowanej lub rozszerzonej samo w sobie powinno być kwestionowane. Za problematyczne i nierzetelne należy uznać tylko takie sytuacje, w których zwielokrotnianie tego samego opracowania naukowego lub jego fragmentu w różnych wersjach językowych i czasopismach i pod innymi

tytułami odbywa się bez wyraźnego zaznaczenia, że dany tekst był już wcześniej – w analogicznym lub zmodyfikowanym zakresie – rozpowszechniony i/lub opublikowany. Brak takiej wyraźnej wzmianki prowadzi do zaliczenia tego samego tekstu jako kilku odrębnych publikacji lub nierzetelnego naukowo sugerowania nowości i oryginalności wcześniej opisanych zagadnień. Może także mieć negatywny wpływ z punktu widzenia praw i interesów wydawców wcześniejszych publikacji, w tym naruszać ich prawa majątkowe do utworów, nabyte od autora przy okazji wcześniejszej publikacji. Takie postępowanie autora może więc skutkować równoczesną publikacją identycznego tekstu u konkurencyjnych wydawców.

Z powyższych powodów europejskie i krajowe wytyczne dla środowiska naukowego [7], jak i polityki publikacyjne czasopism naukowych, w tym aktualne rekomendacje The International Committee of Medical Journal Editors [8], wprowadzają wymogi dla autorów, które mają na celu ograniczenie duplikowanych publikacji. Zgodnie z nimi do obowiązku autora należy:

- poinformowanie redakcji o innych tożsamych opublikowanych pracach lub manuskryptach, które zostały przygotowane dla innych czasopism, lub
- złożenie oświadczenia o oryginalności artykułu i braku wcześniejszej jego publikacji.

Czasopisma medyczne nie traktują jako wcześniejszej publikacji umieszczenia wyników badań klinicznych we właściwych bazach czy rejestrach (jednak zalecana jest wzmianka o takim fakcie). Opublikowane wstępne lub częściowe wyniki badań nie muszą być przeszkodą dla późniejszej publikacji, w której są one wykorzystane, o ile zgadza się na to podmiot, który je pierwotnie opublikował (np. po akceptacji redakcji czasopisma na publikację pełnego opracowania na bazie opublikowanego wstępnego raportu z badań, preprintu, abstraktu albo plakatu prezentowanego na konferencji naukowej).

Jak publikować zgodnie z prawem, zasadami rzetelności i etyki w nauce?

W związku z rosnącą liczbą opracowań naukowych i nasilonym monitorowaniem przejawów nierzetelności w nauce, istotne jest przestrzeganie następujących zasad publikowania zgodnego z prawem oraz zasadami rzetelności i etyki w nauce.

1. Wykorzystanie w swojej publikacji nawet niewielkich fragmentów cudzej publikacji bez zachowania zasad prawa cytatu i oznaczenia autorstwa jest naruszeniem autorskich praw osobistych, czyli plagiatem. Jednocześnie w związku ze zwielokrotnieniem fragmentów utworu często ma miejsce także naruszenie autorskich praw majątkowych do cudzego utworu. Działanie takie może mieć wymierne konsekwencje prawne w postaci odpowiedzialności cywilnej i karnej na podstawie przepisów prawa autorskiego.
2. Co do zasady naruszeniem prawa nie jest autoplgiat, czyli ponowne wykorzystanie swoich wcześniejszych publikacji w innym ujęciu, w równoległej publikacji lub innej wersji

językowej. W przypadku wcześniejszego przeniesienia praw autorskich majątkowych do pierwotnej publikacji na wydawnictwo, działanie takie może skutkować naruszeniem tych praw i odpowiedzialnością z tego tytułu.

3. Wtórna publikacja materiałów opublikowanych w innych czasopismach może być w niektórych sytuacjach uzasadniona, a nawet korzystna dla rozwoju danej dziedziny (np. w przypadku wtórnej analizy danych z badań klinicznych). Aby publikowanie tej samej pracy lub jej istotnej części nie prowadziło do zarzutu nierzetelności w nauce lub złamania zasad etyki publikacyjnej i standardów wydawniczych, praca ta powinna:

- zawierać wyraźne i widoczne odwołanie do wcześniejszego opracowania,
- informację, że znajdują się w niej wtórne analizy lub wyniki badań,
- odbywać się za zgodą wydawnictwa (redakcji) odpowiedzialnych za pierwotną publikację.

Opracowania powiązane ze sobą treściowo w istotnych częściach i w istotnym zakresie należy uwzględniać w dorobku autora jako jedną pozycję [9].

4. Tolerowanie i nieujawnianie przypadków plagiatów stanowi przejaw patologii w nauce. Jednocześnie publiczne formułowanie pod adresem innych autorów zarzutów plagiatu czy autoplgiatu powinno być poprzedzone rzetelną weryfikacją okoliczności, w których mogą budzić wątpliwości podobieństwa czy zapożyczenia z cudzych lub z własnych publikacji. Nie zawsze spełniają one kryteria naruszenia praw autorskich i/lub niedozwolonych lub nagannych przejęć, a pochopne osądy i surowe oceny mogą skutkować utratą wiarygodności i renomy naukowej autora. Rzetelność i ostrożność w formułowaniu rozstrzygnięć w tym zakresie również powinna być traktowana jako dobra praktyka i element etyki w nauce.

Konflikt interesów: nie zgłoszono

Justyna Ożegalska-Trybalska

Uniwersytet Jagielloński

Katedra Prawa Własności Intelektualnej

ul. Józefa 19

31-056 Kraków

e-mail: j.ozegalska-trybalska@uj.edu.pl

Otrzymano i zaakceptowano: 6 listopada 2020

Piśmiennictwo

1. Dz. U. z 2019 r. poz. 1231 z późn. zm.
2. Ożegalska-Trybalska J. The copyright fair use in scientific and publication activities. NOWOTWORY J Oncol. 2020; 70(5): 220–223, doi: 10.5603/NJO.2020.0043.
3. Dz. U. 2018 poz. 1668.
4. Uchwalony przez Zgromadzenie Ogólne Polskiej Akademii Nauk w 2016 r. <https://instytucja.pan.pl/index.php/kodeks-etyki-pracownika-naukowego> (28.12.2020).
5. Roig M. Plagiarism and self-plagiarism: What every author should know. *Biochemia Medica*. 2010; 20(3): 299.

6. Stanisławska-Kloc S. Plagiat contra autoplgiat. In: Matlak A, Stanisławska-Kloc S. ed. Spory o własność intelektualną. Księga jubileuszowa dedykowana Profesorom Januszowi Barcie i Ryszardowi Markiewiczowi. Warszawa 2013: 1093.
7. The European Code of Conduct for Research Integrity. https://ec.europa.eu/info/funding-tenders/opportunities/docs/2021-2027/horizon/guidance/european-code-of-conduct-for-research-integrity_horizon_en.pdf (2.12.2020).
8. Recommendations for the Conduct, Reporting, Editing, and Publication of Scholarly Work in Medical Journals updated December 2019. <http://www.icmje.org/icmje-recommendations.pdf> (28.12.2020).
9. Kodeks etyki w nauce, op. cit. s. 11.

Podziękowanie dla recenzentów

Czasopismo *Nowotwory. Journal of Oncology* nie mogłoby się rozwijać bez wsparcia rzetelnych recenzentów. Dlatego chcieliśmy podziękować za Państwa trud i terminowość.

Nasza wspólna praca przynosi owoce: do redakcji sływa zdecydowanie więcej nowych artykułów, pismo ukazuje się regularnie, a łączna liczba wyświetleń 10 najczęściej czytanych artykułów poprzez stronę internetową www.nowotwory.edu.pl sięgnęła w mijającym roku niemal 12 000!

Lista recenzentów (rok 2020)	
Jacek	Jassem
Piotr	Rutkowski
Sebastian	Giebel
Barbara	Radecka
Michał	Jankowski
Andrzej	Stelmach
Tomasz	Filipowski
Wiesław	Kruszewski
Daniel	Maliszewski
Jacek	Zieliński
Grzegorz	Helbig
Marcin	Jabłoński
Maciej	Machaczka
Aleksandra	Kapała

Agnieszka	Czarnecka
Katarzyna	Lisowska
Paweł	Blecharz
Michał	Pędziwiatr
Beata	Sas-Korczyńska
Joanna	Wysocka
Rafał	Matkowski
Małgorzata	Wierzbicka
Magdalena	Knetki-Wróblewska
Agnieszka	Giza
Antoni	Szczepanik
Paulina	Zielińska
Beata	Biesaga
Magdalena	Chechlińska
Ewa	Chmielik
Anna	Kołodziej
Mirosław	Markiewicz
Kamil	Kisielewicz
Marek	Zawadzki
Agnieszka	Pac
Piotr	Kędzierawski
Wiesław	Jędrzejczak

Prosty język w tekstach naukowych / Plain language in scientific writing

*Substitute 'damn' every time you're inclined to write 'very';
your editor will delete it and the writing will be just as it should be*
Mark Twain

Dlaczego artykuły naukowe warto pisać prostym językiem

Agnieszka Wrzesień¹, Tomasz Piekot², Wojciech M. Wysocki^{1, 3, 4}

¹Redakcja Naukowa, Narodowy Instytut Onkologii – Państwowy Instytut Badawczy, Warszawa

²Pracownia Prostej Polszczyzny, Instytut Filologii Polskiej, Wydział Filologiczny, Uniwersytet Wrocławski

³Klinika Chirurgii Ogólnej, Onkologicznej i Naczyniowej, 5. Wojskowy Szpital Kliniczny z Polikliniką w Krakowie

⁴Katedra Chirurgii, Wydział Lekarski i Nauk o Zdrowiu, Krakowska Akademia im. A. Frycza-Modrzewskiego, Kraków

Kto, gdy pisał artykuł czy pracę naukową, nie stosował skomplikowanych słów, zapożyczeń z języka obcego i rozbudowanej składni? Choć trudno to przyznać, to powszechne zjawisko. Do takiego celowego zachowania przyznało się na przykład ponad 86 proc. ze 110 studentów Uniwersytetu Stanforda [1]. Dlaczego dodatkowo komplikujemy język tekstów naukowych? Czy to czyni naszą pracę bardziej wartościową?

Nikt nie chce czytać trudnych tekstów

Obecnie ze wszystkich stron jesteśmy bombardowani rozmaitymi informacjami, mamy coraz mniej czasu na uważne czytanie. Długie zdania, zawiła składnia i skomplikowane słownictwo sprawiają, że odbiorca musi się bardzo napracować, żeby odczytać treść. Tymczasem żaden ekspert nie będzie zawiedziony, jeśli będzie musiał przeczytać tekst napisany w sposób przejrzysty, uporządkowany tak, by łatwiej było go w biegu przeglądać. Przecież o wartości doniesienia naukowego świadczy sama jego istota, a nie „uczony język”.

Co przekonuje specjalistów, by zwrócili uwagę na artykuł w czasopiśmie czy portalu naukowym? Przede wszystkim nowa, świeża informacja odnosząca się wprost do ich obszaru aktywności naukowej i zawodowej. Także oni nie lubią nadmiernego komplikowania języka. Uznają, że skoro autorzy piszą prosto, to wiedzą, o czym piszą i można im zaufać. Dlatego większość językoznawców zgadza się, że jasność, prostota

i oszczędność to cele, do których autorzy powinni dążyć – także autorzy opracowań naukowych [2].

Prosty język – co to jest?

Prosty język – według Roberta Eaglesona, jednego ze światowych ekspertów w dziedzinie *plain language* – to jasne, proste zdania, które zawierają tylko tyle słów, ile potrzeba. Jest to język, który unika niejasności, skomplikowanego słownictwa i zawiłej konstrukcji zdań. Dbą o to, by każdy odbiorca z łatwością zrozumiał jego przekaz. Z kolei dla lingwistów z Pracowni Prostej Polszczyzny Uniwersytetu Wrocławskiego to *język klarownych myśli i szczerych intencji*. Bez wysiłku – tak odbiorca czyta tekst, który jest dobrze napisany [3].

7 podstawowych zasad prostego języka

1. Krótkie zdania

Jeśli możemy te same treści przekazać w krótszych zdaniach, róbmy to. Zdanie nie powinno mieć więcej niż 15–20 słów. Wówczas nasz umysł bez wysiłku odczyta zawartą w słowach informację.

2. Bez imiesłów (albo mało)

Unikajmy imiesłów zakończonych na -ąc, -ąca, -ący, ące (*pisząc, oceniający, badające*) oraz na -wszy (*zrobiwszy, przekazawszy*).

Jak cytować / How to cite:

Wrzesień A, Piekot T, Wysocki W. *Dlaczego artykuły naukowe warto pisać prostym językiem*. Biuletyn PTO NOWOTWORY 2021; 6: 78–79.

3. Strona czynna

Piszmy o czynnościach, które ktoś wykonał. Starajmy się unikać strony biernej czasowników. Lepiej na przykład zamiast: *badanie zostało przeprowadzone* napisać *zespół przeprowadził badanie* lub *przeprowadzili badanie*.

4. Bez ukrytych czynności

Często zamiast czasowników stosujemy rzeczowniki odczasownikowe: *niewykonanie*, *przebadanie*. Takie rzeczowniki sprawiają, że składnia zdania jest skomplikowana w odbiorze. Nie używajmy ich!

5. Słowa krótkie, znane

Wybierajmy słowa znane. Jeśli mamy do wyboru dwa słowa, wybierzmy to, które jest popularniejsze i prostsze. Unikajmy słów, które mają więcej niż 4 sylaby. Oczywiście tam, gdzie to konieczne, stosujemy fachową terminologię, ale nie nadużywajmy żargonu specjalistycznego.

6. Krótkie akapity i śródtytuły

Stosujmy żelazną zasadę: jedna myśl, jeden akapit. Pomocne w orientacji w tekście są też śródtytuły lub struktura, jaką określa redakcja danego czasopisma.

7. Wyliczenia, tabele, wykresy

Tam, gdzie to możliwe zapisujemy treści w punktach. Niektóre informacje, np. wyniki badań, dawki leków w poszczególnych grupach pacjentów, lepiej ująć w tabele czy przedstawić na wykresach. W tekście wystarczy przywołać właściwe tabele lub wykresy [3, 4].

Upraszczenie języka – nie taki nowy problem

- Zwolennikami zwięzłego pisania i przemawiania byli już Ciceron i Juliusz Cezar. Według Cicerona, mówca ma przemawiać „poprawnie, jasno i wyraźnie” [2].
- W czasie bitwy o Anglię rząd Winstona Churchilla opracował tajną instrukcję *Brevity*. Chodziło o to, by komunikaty wojenne były konkretne i krótkie.
- Po wojnie Brytyjcy urzędnicy stopniowo zmieniali sposób komunikacji z obywatelami – na bardziej prosty i klarowny.
- W Stanach Zjednoczonych prosty język jest ważny ze względu na wielokulturowość społeczeństwa. Nie wszy-

scy równie sprawnie posługują się językiem angielskim. W 2010 roku Barack Obama podpisał *Plain Writing Act of 2010*.

- W Szwecji ponad 50 lat temu urzędnicy zauważyli, że trudne, niezrozumiałe pisma były powodem wielu telefonów z pytaniami. Aby to zmienić opracowali i wdrożyli zasady „języka klarownego”.
- Pierwsze zasady prostej polszczyzny pojawiły się w Polsce w 2010 roku w poradniku Ministerstwa Rozwoju Regionalnego „Jak pisać o Funduszach Europejskich”.
- W 2012 roku powstała Pracownia Prostej Polszczyzny (Uniwersytet Wrocławski). Specjaliści, którzy tam pracują, stworzyli założenia prostej polszczyzny, czyli polskiej wersji standardu prostego języka (*plain language*). Od ośmiu lat zmieniają język polskich firm i urzędów.

Prosty język w nauce – dlaczego warto

Dlaczego warto dbać o zrozumiałość języka komunikacji naukowej? Istnieją przynajmniej dwa ważne powody. Pierwszym jest rosnąca konkurencyjność badań naukowych. Powszechność publikacji online sprawia, że wyniki wyszukiwania są praktycznie nie do przejrzania. W procesie poszukiwania wartościowych badań wzrasta zatem rola przejrzystych i prostych abstraktów. Drugim powodem jest pewność prezentowanych teorii czy wyników badań empirycznych. Niejasny styl naukowy jest rodzajem strategii autoprezentacyjnej. Mówiąc wprost – w wielu tekstach niezrozumiały język pojawia się jako kamuflaż, który maskuje słabość wniosków, niepewność autora, a nawet powierzchowność badań [5].

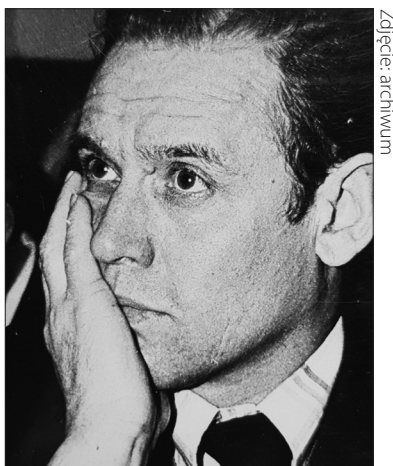
Piśmiennictwo

1. Oppenheimer D. Consequences of erudite vernacular utilized irrespectively of necessity: problems with using long words needlessly. *Appl Cognit Psychol.* 2006; 20(2): 139–156, doi: 10.1002/acp.1178.
2. Piekot T, Maziarz M. Styl „plain language” i przystępność języka publicznego jako nowy kierunek w polskiej polityce językowej. *Acta Universitatis Wratislaviensis Język a Kultura.* 2014; 24(3588): 307–324.
3. Piekot T, Zarzeczny G, Moroń E. Standard „plain language” w polskiej sferze publicznej. In: Zaśko-Zielińska M, Kredens K. ed. *Lingwistyka kryminalistyczna. Teoria i praktyka. Quaestio, Wrocław 2019: 197–214.*
4. *A Plain English Handbook. How to create clear SEC disclosure documents.* Office of Investor Education and Assistance U.S. Securities and Exchange Commission 1998.
5. Cutting, J. Vague language in conference abstracts. *Journal of English for academic purposes*, 2012, 11.4: 283–293.

Od redakcji:

W kolejnych odcinkach nowego cyklu będziemy bardziej szczegółowo opisywać najważniejsze zasady prostego języka, które można przenieść do języka profesjonalnego, naukowego. Do współpracy zaprosiliśmy eksperta, dr. hab. Tomasza Piekota, kierownika Pracowni Prostej Polszczyzny. Planujemy przedstawić i przypomnieć ważne reguły, które pozwolą przygotowywać teksty naukowe w sposób bardziej zrozumiały, klarowny i zwięzły, bez uszczerbku dla ich treści.

Prof. dr hab. n. med. Paweł Misiuna (1928–2021)



Zdjęcie: archiwum

Ósmego stycznia tego roku odszedł od nas prof. Paweł Misiuna, chirurg, wieloletni kierownik II Kliniki Chirurgii Ogólnej Uniwersytetu Medycznego w Lublinie, Członek Honorowy Polskiego Towarzystwa Chirurgii Onkologicznej (2009).

Urodził się 15 stycznia 1928 roku we wsi Tajkury na Wołyniu. Jako nastolatek doświadczył nieszczęść, które przyszyły 17 września 1939 roku (inwazja Sowieców) i w kwietniu 1943 roku (rzeź Wołyńska). Po wojnie jego rodzina osiadła w Chełmie. Tam przyszyły profesor ukończył Gimnazjum i Liceum Ogólnokształcące im. S. Czarnieckiego. W latach 1949–1954 studiował medycynę na Wydziale Lekarskim wówczas jeszcze Uniwersytetu Marii Curie-Skłodowskiej w Lublinie. Podczas studiów pracował w Zakładzie Anatomii Prawidłowej Człowieka. Pierwszego marca 1953 roku, jeszcze jako student IV roku, został zastępcą asystenta w II Klinice Chirurgii Ogólnej, już wtedy Akademii Medycznej w Lublinie.

W 1962 roku uzyskał II stopień specjalizacji z chirurgii ogólnej. Rok później, po obronie pracy pt. *Badania nad procesem wstawiania się protez naczyniowych*, Rada Wydziału Lekarskiego Akademii Medycznej w Lublinie nadała mu stopień doktora nauk medycznych. Tytuł doktora habilitowanego nauk medycznych otrzymał w 1969 roku na podstawie oceny dorobku naukowego i rozprawy habilitacyjnej pt. *Odtwarzanie szyjnego odcinka przełyku za pomocą protez i uzyskanych przeszczepów jelitowych*. W 1982 roku Rada Państwa nadała mu tytuł profesora nadzwyczajnego nauk medycznych. Profesorem zwyczajnym nauk medycznych został w 1990 roku. W latach 1973–1975 był prorektorem ds. szkolenia podyplomowego Akademii Medycznej w Lublinie.

W latach 1970–1980 prof. Paweł Misiuna kierował Kliniką Chirurgii Naczyń Instytutu Chirurgii Akademii Medycznej w Lublinie, którą zorganizował od podstaw. Klinika Chirurgii Naczyń była jedyną specjalistyczną jednostką w południowo-wschodniej Polsce pełniącą ostry dyżur dla nagłych przypadków oraz wykonującą pełny zakres operacji na układzie tętniczym, żylnym i limfatycznym. Ponadto placówka realizowała ogólnopolski program leczenia chorych na raka żołądka.

W październiku 1980 roku prof. Paweł Misiuna został kierownikiem II Kliniki Chirurgii Ogólnej – tę funkcję sprawował do emerytury (do 30 września 1998 roku). Pod jego kierownictwem m.in. rozszerzono zakres wykonywanych operacji, powiększono dwukrotnie zespół lekarzy – nauczycieli akademickich. Przeprowadzono gruntowny remont, w wyniku którego powiększono blok operacyjny, utworzono oddział intensywnego nadzoru pooperacyjnego, pracownię endoskopową, diagnostyki ultrasonograficznej i inne.

W latach 1975–1996 Profesor był także specjalistą wojewódzkim ds. chirurgii, a od 1996 roku – specjalistą regionalnym. W czasie pracy zawodowej przebywał w kilkudziesięciu ośrodkach naukowych w kraju i za granicą: m.in. w Warszawie, Wrocławiu, Moskwie, Londynie, Edynburgu czy Erlangen.

W badaniach naukowych skupiał się na patologii i leczeniu chorób przełyku. Publikował prace związane z chorobą refluksową i jej powikłaniami, w tym z przełykiem Barretta. Zrealizował program badawczy KBN pt. *Badania nad zachowaniem się zmian zapalnych w błonie śluzowej przełyku na tle zarzucania z uwzględnieniem ryzyka karcinogenezy oraz cykli*

badań pt. *Barrett esophagus and cancer*, zrealizowany w ramach European Postgraduate Gastro-surgical School.

W latach osiemdziesiątych XX wieku w Polsce rozpoczęto pierwsze wieloośrodkowe badania nad leczeniem skojarzonym raka przełyku pt. *Możliwości rozpoznawania i wyników leczenia raka piersiowego odcinka przełyku*. Ich koordynatorem został prof. Paweł Misiuna. W latach 1992–1997 w samym tylko ośrodku lubelskim z powodu płaskonabłonkowego raka przełyku leczono chirurgicznie 101 chorych, co odpowiada dzisiejszym wymaganiom ośrodków referencyjnych (*high volume center*). Chociaż odsetek resekcji mikroskopowo radykalnych (R0) nie przekraczał 40%, stwierdzono, że zastosowanie leczenia skojarzonego (radio-chemioterapia lub chemioterapia przedoperacyjna) zwiększa możliwość wykonania resekcji R0 w porównaniu z leczeniem wyłącznie chirurgicznym. W tej grupie chorych (R0 po terapii neoadjuwantowej) osiągnięto ponad 30% odsetek przeżyć pięcioletnich. Mimo upływu ponad 20 lat nie doczekaliśmy się kontynuacji tych badań na miarę naszych dzisiejszych europejskich aspiracji.

Prof. Paweł Misiuna wiele uwagi poświęcał swym młodszym kolegom. Był kierownikiem specjalizacji, promotorem 17 rozpraw doktorskich, a także opiekunem rozpraw habilitacyjnych późniejszych profesorów: Jerzego Michałaka, Grzegorza Wallnera, Andrzeja Dąbrowskiego, Andrzeja Sory i Wojciecha Polkowskiego. Jego wychowankowie i współpracownicy są dzisiaj ordynatorami klinik i oddziałów chirurgii onkologicznej na Lubelszczyźnie. Stworzył ponadto program stypendialny dla młodych chirurgów pochodzenia polskiego z Ukrainy, Białorusi i Litwy, który realizowano w oparciu o założoną przez niego Fundację Wspierania Chirurgii im. Feliksa Skubiszewskiego. Stypendystą tego programu był m. in. dr hab. Jerzy Mielko z Kliniki Chirurgii Onkologicznej Uniwersytetu Medycznego w Lublinie.

Profesor był członkiem kilkunastu towarzystw naukowych krajowych i międzynarodowych, w tym m.in. Towarzystwa Chirurgów Polskich, Polskiego Towarzystwa Gastroenterologicznego, Międzynarodowego Towarzystwa Chirurgicznego (ISS), Międzynarodowego Towarzystwa Chorób Przełyku (ISDE), Międzynarodowego Klubu Gastrologiczno-Chirurgicznego (IGSC), Japan-Poland Society for Exchange in Surgery. W latach 1991–1993 był prezesem Towarzystwa Chirurgów Polskich. Za swą działalność otrzymał w 2017 roku Złoty Medal im. Ludwika Rydygiera. Przez wiele lat był członkiem redakcji *Polskiego Przeglądu Chirurgicznego* i *Acta Endoscopica* oraz *Eurosurgery*.

Na jego dorobek naukowy składa się ponad 200 publikacji oryginalnych w czasopismach polskich i zagranicznych, 49 publikacji w pamiętnikach zjazdowych krajowych i międzynarodowych, 12 publikacji książkowych i encyklopedycznych oraz 11 rozdziałów w monografiach. Za pracę i osiągnięcia naukowe oraz działalność społeczną i organizacyjną otrzymał kilkadziesiąt wyróżnień, nagród i odznaczeń państwowych. Najbardziej cenił sobie nagrodę Ministra Zdrowia za wybitne osiągnięcia w chirurgii nowotworów przełyku (1996). Polskie Towarzystwo Chirurgii Onkologicznej w 2009 roku nadało mu godność Członka Honorowego, które przyjął podczas XV Zjazdu PTChO w Lublinie.

Prof. Paweł Misiuna całe swoje życie i pracę kliniczną związał ze szpitalem akademickim przy ul. Staszica (SPSK nr 1) w Lublinie. W maju 2021 roku Klinika Chirurgii Onkologicznej Uniwersytetu Medycznego w Lublinie będzie obchodziła XX-lecie istnienia w SPSK nr 1. Kiedy przemawiał na uroczystości z okazji X-lecia jej działalności (w 2011 roku), powiedział: „Wojtusi, jeżeli zaprosisz mnie za 10 lat na jubileusz XX-lecia kliniki, to też przyjdę”. Panie Profesorze, dlaczego nie dotrzymał Pan słowa?!

Wojciech Polkowski,
 Jerzy Mielko



Z kalendarium Zarządu PTO

listopad – grudzień 2020

Wywiady i artykuły

PTO: chorzy na nowotwory powinni być uwzględnieni priorytetowo w Narodowym Programie Szczepień przeciw COVID-19

Polskie Towarzystwo Onkologiczne rekomenduje włączenie pacjentów onkologicznych do Narodowego Programu Szczepień przeciw COVID-19 w I lub II etapie (grupa I lub II).

Źródło:

<http://pto.med.pl/pto-chorzy-na-nowotwory-powinni-byc-uwzględnieni-priorytetowo-w-narodowym-programie-szczepien>

Nowy numer biuletynu KRN Nowotwory złośliwe w Polsce

Zapraszamy do zapoznania się z najnowszym numerem biuletynu *Nowotwory złośliwe w Polsce* Krajowego Rejestru Nowotworów.

Źródło:

http://onkologia.org.pl/wp-content/uploads/Nowotwory_2018.pdf

50% nowotworów można uniknąć: Ty decydujesz, czy zachorujesz!

Ruszyła kolejna odsłona kampanii *Ty decydujesz, czy zachorujesz*, której organizatorami są Polskie Towarzystwo Chirurgii Onkologicznej oraz Polskie Towarzystwo Onkologiczne. Jej celem jest uświadomienie społeczeństwu, jak ogromny wpływ na wystąpienie nowotworów ma prowadzony styl życia. Jak z pozoru małe wybory tu i teraz mają wielkie znaczenie w utrzymaniu zdrowia w przyszłości.

Źródło:

<http://pto.med.pl/50-nowotworow-mozna-uniknac-ty-decydujesz-czy-zachorujesz>

Prof. Adam Maciejczyk: przewiduje się wzrost zachorowań na nowotwory w wysokim stopniu zaawansowania

W 2020 roku epidemia COVID-19 wpłynęła przede wszystkim na sytuację finansową szpitali onkologicznych. Pełnoprofilowe ośrodki onkologiczne jako jedne z nielicznych nie wstrzymały swojej działalności po wybuchu epidemii – mówi dr hab. n. med. Adam Maciejczyk, dyrektor Dolnośląskiego Centrum Onkologii, prezes Polskiego Towarzystwa Onkologicznego.

Źródło:

<https://pulsmedycyny.pl/prof-adam-maciejczyk-przewiduje-sie-wzrost-zachorowan-na-nowotwory-w-wysokim-stopniu-zaawansowania-1104331>

Prof. Rutkowski: założenia Narodowej Strategii Onkologicznej nie wymagają zmian

Nie sądzę, abyśmy mieli coś zmieniać w założeniach Narodowej Strategii Onkologicznej. Pandemia jedynie opóźniła harmonogramy, a najbardziej dotknięta pandemią została profilaktyka – uważa przewodniczący NSO, prof. Piotr Rutkowski.

Źródło:

<https://pulsmedycyny.pl/prof-rutkowski-zalozenia-narodowej-strategii-onkologicznej-nie-wymagaja-zmian-1103216>

Eksperti: pacjenci coraz częściej zgłaszają się z bardziej zaawansowanymi nowotworami

Do ośrodków onkologicznych coraz częściej zgłaszają się pacjenci z bardziej zaawansowanymi nowotworami. Nie czekajmy na koniec pandemii – alarmuje konsultant krajowy w dziedzinie onkologii klinicznej, prof. Maciej Krzakowski.

Źródło:

<https://naukawpolsce.pap.pl/aktualnosci/news%2C85205%2Ceksperti-pacjenci-coraz-czesciej-zglaszaja-sie-z-bardziej-zaawansowanymi>

Prof. Maciej Krzakowski: już dziś wiemy, jak poprawić wyniki leczenia chorych na raka płuca

Na pytania dotyczące terapii pacjentów z rakiem płuca odpowiada prof. dr hab. n. med. Maciej Krzakowski, kierownik Kliniki Nowotworów Płuca i Klatki Piersiowej Narodowego Instytutu Onkologii im. Marii Skłodowskiej-Curie – Państwowego Instytutu Badawczego w Warszawie, konsultant krajowy w dziedzinie onkologii klinicznej.

Źródło:

<https://pulsmedycyny.pl/prof-maciej-krzakowski-juz-dzisiaj-wiemy-jak-poprawic-wyniki-leczenia-chorych-na-raka-pluca-1102742>

Jakie pacjentki odnoszą korzyść z leczenia podtrzymującego nawrotowego raka jajnika? – mówi dr n. med. Aleksandra Łacko

Zapraszamy do wysłuchania wykładu dr Aleksandry Łacko, pt. *Jakie pacjentki odnoszą korzyść z leczenia podtrzymującego nawrotowego raka jajnika?*

Źródło:

<https://www.termedia.pl/onkologia/Jakie-pacjentki-odnosza-korzysc-z-leczenia-podtrzymujacego-nawrotowego-raka-jajnika-r-ndr-n-med-Aleksandra-Lacko,40156.html>

Na Dolnym Śląsku współpraca lekarzy rodzinnych z onkologami

Dolnośląski Związek Lekarzy Rodzinnych-Pracodawców „Porozumienie Zielonogórskie” wraz z Dolnośląskim Centrum Onkologii i konsultantem krajowym w dziedzinie medycyny rodzinnej opracują strategię współpracy lekarzy rodzinnych z onkologami w ramach pilotażu Krajowej Sieci Onkologicznej na Dolnym Śląsku.

Źródło:

<http://cowzdrowiu.pl/aktualnosci/post/na-dolnym-slasku-wspolpraca-lekarzy-rodzinnych-z-onkologami>

Konferencje naukowe

- 10 grudnia 2020 roku odbyła się konferencja *Priorytety zdrowotne Polaków na 2021 r. Rola Agencji Badań Medycznych w kreowaniu zmian praktyki klinicznej*. Zorganizowała ją Agencja Badań Medycznych. Konferencja miała na celu omówienie problemów ważnych z punktu widzenia polskich pacjentów oraz wyznaczenie priorytetowych kierunków rozwoju nauk medycznych.

Relacja:

<https://pap-mediroom.pl/zdrowie-i-styl-zycia/konferencja-priorytety-zdrowotne-polakow-na-2021-r-rola-agencji-badan>

- 15 grudnia 2020 roku miała miejsce pierwsza konferencja z cyklu *Strategic Hospital Leadership Conference*. Tegoroczna edycja przebiegała pod hasłami: *Diagnostyka i leczenie chorych na raka płuca w Polsce – możliwości i bariery; Nowe wyzwania w systemie ochrony zdrowia w pandemii*.

Relacja:

<https://vimeo.com/491686112/1c9402b1e9>

Inne ważne wydarzenia

- 19 listopada 2020 roku odbył się webinar *Europejski plan walki z rakiem. Szanse dla Polski* zorganizowany przez centrum analityczne Polityka Insight. Celem spotkania było

omówienie stanu i perspektyw leczenia nowotworów w Europie oraz Polsce. W spotkaniu wziął udział prof. Piotr Rutkowski.

Relacja:

https://www.youtube.com/watch?v=IP8JEZ5A_o0

- W dniach 19-20 listopada 2020 roku odbył się III Kongres *Ekonomia dla Zdrowia* pt. *Wykorzystanie analiz ekonomicznych w zarządzaniu, finansowaniu i organizacji ochrony zdrowia*. Organizatorami byli Instytut Innowacji i Odpowiedzialnego Rozwoju oraz Szkoła Główna Handlowa w Warszawie. W wydarzeniu wziął udział dr hab. Adam Maciejczyk.

Relacja:

https://www.youtube.com/watch?v=M5SxckFwtw&list=PLR38K6wzMsNK9iP_YAK88GEICevlPdna-&index=3

- 27 listopada 2020 roku zorganizowano międzynarodową debatę poświęconą onkologii pt. *Polish Roundtable: Catalyzing Joint Action to Advance Cancer Control in Poland*. Jej celem było m.in. omówienie zmian organizacyjnych w onkologii w Polsce, priorytetów polityki przeciwnowotworowej oraz najlepszych praktyk onkologicznych w krajach europejskich. W spotkaniu wzięli udział prof. Piotr Rutkowski oraz dr hab. Adam Maciejczyk.

Relacja:

<https://www.medexpress.pl/strategia-w-onkologii-nie-tylko-na-czas-pandemii/79904>

- 2 grudnia 2020 roku odbyło się 10. Forum Dialogu Polsko-Szwajcarskiego. W spotkaniu on-line udział wzięli dr hab. Adam Maciejczyk, który mówił o funkcjach sieci onkologicznej – *Pilotaż Krajowej Sieci Onkologicznej trwa od 2019 r., gromadzimy tam dane, jak np. liczba zrealizowanych zabiegów, ale też terminowość realizowanych świadczeń czy opis dokumentów; zbieramy również dane dotyczące badań molekularnych. Dzięki zbudowaniu jednego systemu i sposobu gromadzenia danych łączymy interoperacyjność w czterech województwach, w efekcie uzyskujemy lepsze wyniki leczenia*.
- 7 grudnia 2020 roku odbyła się debata ekspertów Medycznej Racji Stanu pt. *Bezpieczeństwo pacjenta onkologicznego: profilaktyka, diagnostyka, terapie, czas odchodzenia*. Wzięli w niej udział dr hab. Adam Maciejczyk, który przedstawił założenia pilotażu Krajowej Sieci Onkologicznej, oraz prof. Maciej Krzakowski, który wskazał, że *filarem sukcesów w zawalczeniu zagrożeń związanych z nowotworami jest profilaktyka pierwotna oraz wtórna, a także racjonalna i nowoczesna diagnostyka obejmująca cały panel biomarkerów prognostycznych i predykcyjnych*.

WWP1 gain-of-function Inactivation of PTEN in cancer predisposition

Lee Y.-R., Yehia L., Kishikawa T. i wsp.

N. Engl. J. Med. 2020; 382: 2103–2116

U chorych z zespołem odpryskowiaków związanych z mutacjami *PTEN* (*PTEN hamartoma tumor syndrome* – PHTS) występują mutacje zarodkowe w genie supresorowym kodującym fosfatazę i homologu tensyny (*PTEN*). Są one związane z dziedziczną predyspozycją do wielu typów nowotworów, w tym zespołu Cowden. U większości chorych z fenotypami związanymi z PHTS nie stwierdza się mutacji *PTEN*, ale wiadomo, że ligaza ubikwityny E3 WWP1 blokuje funkcję *PTEN*.

Metody. Do prospektywnego badania kohortowego prowadzonym od 2005 do 2015 roku włączono 431 chorych bez mutacji w genie *PTEN*, którzy spełniali przynajmniej złagodzone kryteria diagnostyczne International Cowden Consortium. Chorych oceniano pod kątem wariantów zarodkowych *WWP1*. Wykorzystano zestaw danych Cancer Genome Atlas (TCGA) jako reprezentatywny dla pozornie sporadycznych nowotworów oraz zestaw danych Exome Aggregation Consortium z wyłączeniem TCGA (non-TCGA ExAC) i noncancer Genome Aggregation Database (gnomAD) jako reprezentatywnych dla grupy kontrolnej bez rozpoznanego nowotworu. Stworzono zarówno modele *in vitro*, jak i mysie *in vivo*, aby funkcjonalnie scharakteryzować reprezentatywne warianty *WWP1*.

Wyniki. Istnienie zarodkowych wariantów *WWP1* po raz pierwszy stwierdzono w rodzinie bez mutacji *PTEN*, u której członków występowała niewielka liczba polipów i wczesne raki okrężnicy. Seria walidacji wykazała, że zarodkowe warianty *WWP1* wystąpiły u 5 spośród 126 niespokrewnionych chorych (4%) z niewielką liczbą polipów jako dominującym fenotypem. Zarodkowe warianty *WWP1*, szczególnie allele K740N i N745S, występowały częściej u chorych bez PHTS, u których stwierdzono sporadyczne nowotwory, w tym nowotwory związane z *PTEN* w TCGA (iloraz szans 1,5; 95% przedział ufności [*confidence interval* – CI] 1,1–2,1; $p = 0,01$). Wybrane warianty *WWP1* wiązały się ze wzmocnieniem funkcji, co prowadziło do nieprawidłowej aktywacji enzymatycznej z następczą inaktywacją *PTEN*, wyzwalając w ten sposób przekazywanie sygnału poprzez PI3K sprzyjającą pobudzeniu wzrostu komórek w modelach komórkowych i mysich.

Wnioski. W badaniu obejmującym chorych z zaburzeniami powodującymi predyspozycję do rozwoju wielu nowotworów złośliwych bez zarodkowej mutacji *PTEN*, potwierdzono

funkcję *WWP1* jako genu podatności na rozwój nowotworów poprzez bezpośrednią nieprawidłową regulację osi sygnałowej *PTEN*–*PI3K*.

Hypofractionated breast radiotherapy for 1 week versus 3 weeks (FAST-Forward): 5-year efficacy and late normal tissue effects results from a multicentre, non-inferiority, randomised, phase 3 trial

Brunt A.M., Haviland J.S., Wheatley D.A. i wsp.

Lancet, 2020; 395: 1613–1626

Celem badania był wybór 5-frakcyjnego schematu uzupełniającej radioterapii (realizowanej w ciągu jednego tygodnia u chorych poddanych zabiegowi operacyjnemu z powodu wczesnego raka piersi), który nie jest gorszy pod względem miejscowej skuteczności i jest tak bezpieczny, jak międzynarodowy standardowy schemat 15-frakcyjny. Przedstawiono wyniki 5-letniej obserwacji badania FAST-Forward.

Metody. Wieloośrodkowe badanie III fazy z losowym doborem chorych przeprowadzono w 97 szpitalach (w 47 ośrodkach radioterapii i 50 szpitalach kierujących) w Wielkiej Brytanii. Do badania włączano chore (w wieku co najmniej 18 lat) na inwazyjnego raka piersi (pT1–3, pN0–1, M0) po operacji oszczędzającej pierś lub po mastektomii. Chore przydzielano losowo do dawki 40 Gy w 15 frakcjach (podawane w ciągu 3 tygodni), 27 Gy w 5 frakcjach (w ciągu tygodnia) lub 26 Gy w 5 frakcjach (w ciągu tygodnia) podawanej na całą pierś lub ścianę klatki piersiowej. Przydział nie został zaślepiony ze względu na charakter interwencji. Pierwszorzędnym punktem końcowym był nawrót raka piersi po tej samej stronie. Przy założeniu udziału nawrotów 2% po 5 latach po dawce 40 Gy, równoważność została wstępnie określona jako $\leq 1,6\%$ dla schematów 5-frakcyjnych (krytyczny współczynnik ryzyka [*hazard ratio* – HR] 1,81). Odczyn popromienny ze strony tkanek zdrowych był oceniany przez lekarzy, przez chore i na podstawie zdjęć.

Wyniki. Od 24 listopada 2011 do 19 czerwca 2014 roku włączono do badania 4096 chorych z 97 ośrodków w Wielkiej Brytanii, spośród których u 1361 zastosowano dawki 40 Gy, u 1367 dawki 27 Gy a u 1368 dawki 26 Gy. Po obserwacji, dla której mediana czasu trwania wynosiła 71,5 miesiąca (IQR 71,3–71,7) nawrót stwierdzono u 79 chorych (31 w grupie 40 Gy, 27 w grupie 27 Gy i 21 w grupie 26 Gy); HR wyniósł 0,86 (95% CI 0,51–1,44) dla 27 Gy w 5 frakcjach i 0,67 (0,38–1,66)

dla 26 Gy w 5 frakcjach w porównaniu z otrzymującymi 40 Gy w 15 frakcjach. Udział nawrotów raka piersi po tej samej stronie w ciągu 5 lat wśród otrzymujących dawki 40 Gy wyniósł 2,1% (1,4–3,1); szacunkowe różnice bezwzględne wyniosły -0,3% (-1,0–0,9) dla 27 Gy w 5 frakcjach (prawdopodobieństwo błędnego przyjęcia gorszego schematu 5-frakcyjnego: $p = 0,0022$ vs 40 Gy w 15 frakcjach) i -0,7% (-1,3–0,3) dla 26 Gy w 5 frakcjach ($p = 0,0019$ vs 40 Gy w 15 frakcjach) w porównaniu z 40 Gy w 15 frakcjach. W ciągu 5 lat odczyn popromienny w obrębie piersi lub ściany klatki piersiowej, oceniony przez lekarza jako umiarkowany lub znaczny, stwierdzono u 98 spośród 986 (9,9%) chorych po 40 Gy, 155 spośród 1005 chorych (15,4%) po 27 Gy i 121 spośród 1020 chorych (11,9%) po 26 Gy. Iloraz szans we wszystkich ocenach lekarzy w okresie od 1 do 5 lat wyniósł 1,55 (95% CI 1,32–1,83, $p < 0,0001$) dla 27 Gy w 5 frakcjach i 1,12 (0,94–1,34, $p = 0,20$) dla 26 Gy w 5 frakcjach w porównaniu z 40 Gy w 15 frakcjach. Oceny chorych i zdjęć wykazały większe ryzyko uszkodzenia zdrowych tkanek po napromienianiu 27 Gy w porównaniu z 40 Gy, ale nie po 26 Gy w porównaniu z 40 Gy.

Wnioski. Uzupełniająca radioterapia w dawce 26 Gy w 5 frakcjach podawanych w ciągu tygodnia u chorych na raka piersi we wczesnym stadium po zabiegu operacyjnym nie jest gorsza od standardowej dawki 40 Gy w 15 frakcjach podawanej w ciągu 3 tygodni w odniesieniu do miejscowej skuteczności i jest równie bezpieczny pod względem wpływu na tkanki zdrowe w ciągu 5 lat.

Atezolizumab with or without chemotherapy in metastatic urothelial cancer (IMvigor130): a multicentre, randomised, placebo-controlled phase 3 trial

Galsky M.D., Arijia J.A.A., Bamias A. i wsp.

Lancet, 2020; 395: 1547–1557

Leczenie atezolizumabem może wiązać się z uzyskaniem długotrwałej odpowiedzi u chorych na rozlanego raka z nabłonka dróg moczowych. Przedstawiono wyniki badania III fazy IMvigor130, w którym porównywano atezolizumab w połączeniu z chemioterapią zawierającą pochodną platyny lub bez chemioterapii z placebo w połączeniu z chemioterapią zawierającą pochodną platyny w 1. linii leczenia chorych na rozlanego raka z nabłonka dróg moczowych.

Metody. W badaniu III fazy wcześniej nieleczonych chorych (w wieku 18 lat lub starszych) na miejscowo zaawansowanego lub rozlanego raka z nabłonka dróg moczowych, z 221 ośrodków w 35 krajach, przydzielono losowo do leczenia atezolizumabem w skojarzeniu z chemioterapią z udziałem pochodnych platyny (grupa A), wyłącznie atezolizumabem (grupa B) lub do grupy stosującej placebo w połączeniu z chemioterapią z udziałem pochodnej platyny (grupa C). Chorzy otrzymywali gemcytabinę (1000 mg/m² w dniu 1. i 8. każdego

cyklu) z karboplatyną (pole pod krzywą 4,5 mg/ml/min) lub cisplatyną (70 mg/m² w 1. dniu każdego cyklu) w połączeniu z atezolizumabem (1200 mg dożylnie w 1. dniu każdego cyklu) lub placebo, podawane w 21-dniowych cyklach. Chorzy z grupy B otrzymywali 1200 mg atezolizumabu dożylnie w 1. dniu każdego 21-dniowego cyklu. Równorzędnymi pierwszorzędnymi punktami końcowymi skuteczności w grupie zgodnej z intencją leczenia były: czas wolny od progresji oceniany przez badacza (według kryteriów oceny odpowiedzi w guzach litych RECIST 1.1), czas całkowitego przeżycia (grupa A w porównaniu z grupą C) oraz czas całkowitego przeżycia (grupa B w porównaniu z grupą C), który miał być oceniony tylko wtedy, gdyby czas całkowitego przeżycia był dłuższy w grupie A w porównaniu z grupą C.

Wyniki. Od 15 lipca 2016 roku, do 20 lipca 2018 roku spośród 1213 chorych włączonych do badania 451 (37%) zostało losowo przydzielonych do grupy A, 362 (30%) do grupy B a 400 (33%) do grupy C. Mediana czasu obserwacji wyniosła 11,8 miesiąca (IQR 6,1–17,2) dla wszystkich chorych. W chwili końcowej analizy przeżycia wolnego od progresji i tymczasowej analizy przeżycia całkowitego (31 maja 2019 r.) mediana czasu wolnego od progresji w grupie zgodnej z intencją leczenia wyniosła 8,2 miesiąca (95% CI 6,5–8,3) w grupie A i 6,3 miesiące (6,2–7,0) w grupie C (stratyfikowany współczynnik ryzyka [HR] 0,82, 95% CI 0,70–0,96; jednostronny $p = 0,007$). Mediana czasu całkowitego przeżycia wyniosła 16,0 miesiące (13,9–18,9) w grupie A i 13,4 miesiąca (12,0–15,2) w grupie C (0,83, 0,69–1,00; jednostronne $p = 0,027$). Mediana czasu całkowitego przeżycia wyniosła 15,7 miesiące (13,1–17,8) w grupie B i 13,1 miesiąca (11,7–15,1) w grupie C (1,02; 0,83–1,24). Zdarzenia niepożądane, które doprowadziły do odstawienia jakiegokolwiek leku, wystąpiły u 156 chorych (34%) w grupie A, 22 chorych (6%) w grupie B i 132 (34%) chorych w grupie C.

U 50 chorych (11%) w grupie A, 21 chorych (6%) w grupie B i 27 chorych (7%) w grupie C wystąpiły zdarzenia niepożądane, które doprowadziły do przerwania leczenia atezolizumabem lub placebo.

Wyniki. Dołączenie atezolizumabu do chemioterapii zawierającej pochodne platyny w pierwszej linii leczenia wydłużyło czas wolny od progresji u chorych na rozlanego raka z nabłonka dróg moczowych. Profil bezpieczeństwa połączenia był zgodny z profilem obserwowanym dla poszczególnych leków. Wyniki przemawiają za stosowaniem atezolizumabu w skojarzeniu z chemioterapią zawierającą pochodne platyny, a takie postępowanie może stanowić opcję leczenia 1. linii w tej grupie chorych.

Adjuvant nivolumab plus ipilimumab or nivolumab monotherapy versus placebo in patients with resected stage IV melanoma with no evidence of disease (IMMUNED): a randomised, double-blind, placebo-controlled, phase 2 trial

Zimmer L., Livingstone E., Hassel J.C. i wsp.

Lancet, 2020; 395: 1558–1568

Niwolumab i ipilimumab, pojedynczo lub w skojarzeniu, są szeroko stosowane w leczeniu chorych na zaawansowanego, tj. nieoperacyjnego lub rozsiańszego, czerniaka. To kryterium wyklucza chorych na czerniaka w IV stopniu zaawansowania bez oznak choroby. Oceniono bezpieczeństwo i skuteczność uzupełniającego leczenia niwolumabem w skojarzeniu z ipilimumabem lub niwolumabem w monoterapii w porównaniu z placebo w tej grupie chorych.

Metody. Przeprowadzono podwójnie zaślepienie badanie II fazy z grupą kontrolną otrzymującą placebo w 20 niemieckich akademickich ośrodkach medycznych. Do badania włączano chorych (w wieku 18–80 lat) na czerniaka w IV stopniu zaawansowania bez objawów choroby, po operacji lub radioterapii. Najważniejsze kryteria wykluczenia obejmowały: rozpoznanie czerniaka błony naczyniowej oka lub błony śluzowej, wcześniejsze leczenie inhibitorami punktów kontrolnych układu immunologicznego oraz wszelkie leczenie immunosupresyjne w ciągu 30 dni przed podaniem badanego leku. Chorych przydzielono losowo (1:1:1) do leczenia niwolumabem w połączeniu z ipilimumabem (niwolumab 1 mg/kg mc. dożylnie co 3 tygodnie w połączeniu z 4 dawkami ipilimumabu 3 mg/kg mc. podawanymi dożylnie co 3 tygodnie, a następnie niwolumab 3 mg/kg mc. co 2 tygodnie), do leczenia wyłącznie niwolumabem (niwolumab 3 mg/kg mc. dożylnie co 2 tygodnie w połączeniu z placebo odpowiadającym ipilimumabowi w tygodniach 1.–12.), lub do podwójnie dopasowanego placebo. Pierwszorzędownym punktem końcowym był czas wolny od nawrotu w grupie zgodnej z intencją leczenia. Przedstawiono wyniki wstępnie określonej okresowej analizy przeżycia wolnego od nawrotu po zgłoszeniu 90 zdarzeń.

Wyniki. Od 2 września 2015 roku do 20 listopada 2018 roku 167 chorych przydzielono losowo do leczenia niwolumabem w skojarzeniu z ipilimumabem ($n = 56$), wyłącznie niwolumabem ($n = 59$) lub do grupy otrzymującej placebo ($n = 52$). W dniu 2 lipca 2019 roku, po obserwacji dla której mediana wynosiła 28,4 miesiąca (IQR 17,7–36,8) mediana czasu wolnego od nawrotu nie została osiągnięta w grupie leczonej niwolumabem z ipilimumabem, natomiast wśród leczonych niwolumabem wyniosła 12,4 miesiąca (95% CI 5,3–33,3), a w grupie placebo 6,4 miesiąca (3,3–9,6). Współczynnik ryzyka nawrotu dla leczonych niwolumabem w połączeniu z ipilimumabem wyniósł 0,23 (97,5% CI 0,12–0,45; $p < 0,0001$) w porównaniu z otrzymującymi placebo, a wśród leczonych niwolumabem 0,56 (0,33–0,94; $p = 0,011$) w porównaniu z placebo. Udział

rocznych przeżyć bez nawrotu wśród leczonych niwolumabem z ipilimumabem wyniósł 75% (95% CI 61,0–84,9), a 2-letnich – 70% (55,1–81,0), wśród leczonych niwolumabem odpowiednio 52% (38,1–63,9) i 42% (28,6–54,5), a w grupie placebo odpowiednio: 32% (19,8–45,3) i 14% (5,9–25,7). Udział zdarzeń niepożądanych 3.–4. stopnia związanych z leczeniem wyniósł 71% (95% CI 57–82) wśród leczonych niwolumabem i ipilimumabem oraz 27% (16–40) wśród leczonych niwolumabem. Związane z leczeniem zdarzenia niepożądane dowolnego stopnia doprowadziły do przerwania leczenia u 34 spośród 55 chorych (62%) wśród leczonych niwolumabem z ipilimumabem oraz u 7 spośród 56 chorych (13%) wśród leczonych wyłącznie niwolumabem. Zgłoszono trzy zgony z powodu zdarzeń niepożądanych, ale uznano je za niezwiązane z badanym leczeniem.

Wnioski. Uzupełniające leczenie niwolumabem w monoterapii lub w skojarzeniu z ipilimumabem znacząco wydłużało czas bez nawrotu chorych na czerniaka w stopniu IV bez objawów choroby w porównaniu z placebo. Odsetki związanych z leczeniem działań niepożądanych w stopniu 3.–4. w obu grupach aktywnego leczenia były wyższe niż wskaźniki zgłaszane we wcześniejszych badaniach przeprowadzonych wśród chorych na zaawansowanego czerniaka z mierzalną chorobą.

HPV vaccination and the risk of invasive cervical cancer

Lei J., Ploner A., Elfström K.M. i wsp.

N. Engl. J. ed., 2020; 383: 1340–1348

Wykazano skuteczność czterowalentnej szczepionki przeciwko wirusowi brodawczaka ludzkiego (*human papilloma virus* – HPV) w zapobieganiu zmianom w obrębie szyjki macicy wysokiego stopnia (*high-grade cervical lesions*). Brakuje danych pozwalających określić zależność pomiędzy szczepieniem czterowalentną szczepionką przeciw HPV a późniejszym ryzykiem rozwoju inwazyjnego raka szyjki macicy.

Metody. Wykorzystano ogólnokrajowe szwedzkie rejestry demograficzne i zdrowotne, aby zbadać otwartą grupę 1 672 983 dziewcząt i kobiet w wieku 10–30 lat, uwzględniając okres 2006–2017 roku. Oceniono związek pomiędzy szczepieniem przeciwko HPV a ryzykiem rozwoju inwazyjnego raka szyjki macicy, biorąc pod uwagę wiek, okres obserwacji, rok kalendarzowy, miejsce zamieszkania i cechy rodzicielskie, w tym wykształcenie, dochód gospodarstwa domowego, kraj urodzenia matki i historię choroby matki.

Wyniki. Oceniano zachorowalność na raka szyjki macicy wśród dziewcząt i kobiet do 31. roku życia. Raka szyjki macicy rozpoznano u 19 kobiet, które zostały zaszczepione czterowalentną szczepionką przeciwko HPV i u 538 kobiet, które nie były zaszczepione. Skumulowana zachorowalność na raka szyjki macicy wyniosła 47 na 100 000 osób wśród zaszczepionych kobiet i 94 na 100 000 osób wśród niezaszczepionych. Po uwzględn-

nieniu wieku w okresie obserwacji współczynnik zapadalności w grupie zaszczepionej wyniósł 0,51 (95% przedział ufności [CI] 0,32 do 0,82) w porównaniu z grupą niezaszczepioną. Po uwzględnieniu innych zmiennych współczynnik zapadalności wyniósł 0,37 (95% CI 0,21–0,57). Po uwzględnieniu wszystkich zmiennych towarzyszących współczynnik zapadalności wyniósł 0,12 (95% CI 0,00–0,34) wśród kobiet, które zostały zaszczepione przed 17. rokiem życia i 0,47 (95% CI 0,27–0,75) wśród kobiet zaszczepionych w wieku od 17 do 30 lat.

Wnioski. Wśród szwedzkich dziewcząt i kobiet w wieku 10–30 lat szczepienie czterowalentną szczepionką przeciwko HPV wiązało się ze znacznym zmniejszeniem populacyjnego ryzyka zachorowania na inwazyjnego raka szyjki macicy.

Atezolizumab for first-line treatment of PD-L1-selected patients with NSCLC

Herbst R.S., Giaccone G., de Marinis F. i wsp.
N. Engl. J. ed., 2020; 383: 1328–1339

Skuteczność i bezpieczeństwo atezolizumabu, przeciwciała monoklonalnego anty-PD-L1 (*programmed death ligand 1*), w leczeniu 1. linii chorych na rozlanego niedrobnokomórkowego raka płuca (NDRP) z ekspresją PD-L1 w porównaniu ze stosowaniem chemioterapii zawierającej pochodne platyny, nie są znane.

Metody. Przeprowadzono otwarte badanie III fazy z udziałem chorych na rozlanego niepłaskonabłonkowego lub płaskonabłonkowego NDRP, którzy wcześniej nie zostali poddani chemioterapii, z ekspresją PD-L1 na co najmniej 1% komórek guza lub na co najmniej 1% naciekających guz komórek odpornościowych, ocenione w teście immunohistochemicznym SP142. Chorych przydzielano losowo w stosunku 1:1 do leczenia atezolizumabem lub do chemioterapii. Pierwszorzędownym punktem końcowym był czas całkowitego przeżycia oceniany zależnie od ekspresji PD-L1 wśród chorych przydzielonych leczenia, bez mutacji *EGFR* lub translokacji *ALK*. Wśród chorych bez zaburzeń *EGFR* i *ALK* czas całkowitego przeżycia i czas wolny od progresji oceniano również prospektywnie, w podgrupach określonych na podstawie wyników dwóch testów PD-L1, a także na podstawie obciążenia mutacjami guza w badaniu krwi.

Wyniki. Do badania włączono 572 chorych. W podgrupie chorych z guzami bez zaburzeń *EGFR* i *ALK*, z najwyższą ekspresją PD-L1 (205 chorych), mediana całkowitego czasu przeżycia była dłuższa o 7,1 miesiąca wśród leczonych atezolizumabem w porównaniu z poddanymi chemioterapii (20,2 miesiąca vs 13,1 miesiąca; współczynnik ryzyka zgonu 0,59; $p = 0,01$). Wśród wszystkich chorych ocenianych pod kątem bezpieczeństwa, zdarzenia niepożądane wystąpiły u 90,2% chorych leczonych atezolizumabem i 94,7% chorych poddanych chemioterapii, a zdarzenia niepożądane 3. lub 4. stopnia odpowiednio u 30,1% i 52,5% chorych. Czas prze-

życia całkowitego i wolnego od progresji był dłuższy wśród leczonych atezolizumabem w podgrupach z nowotworami z dużym obciążeniem mutacjami.

Wnioski. Leczenie atezolizumabem wiązało się ze znaczącym wydłużeniem czasu całkowitego przeżycia u chorych na NDRP z wysoką ekspresją PD-L1, niezależnie od typu histologicznego, w porównaniu z leczeniem za pomocą chemioterapii zawierającej pochodne platyny.

KRASG12C inhibition with sotorasib in advanced solid tumors

Hong D.S., Fakih M.G., Strickler J.H. i wsp.
N. Engl. J. ed., 2020; 383: 1207–1217

Nie zatwierdzono żadnego leczenia ukierunkowanego na mutacje *KRAS* w nowotworach. Mutacja *KRAS* p.G12C występuje u 13% chorych na niedrobnokomórkowego raka płuca (NDRP) oraz u 1–3% chorych na raka jelita grubego i inne nowotwory. Sotorasib to mała cząsteczka, która wybiórczo i nieodwracalnie działa na *KRAS*G12C.

Metody. Przeprowadzono badanie I fazy z sotorasibem u chorych na zaawansowane guzy lite z mutacją *KRAS* p.G12C. Chorzy otrzymywali sotorasib doustnie raz dziennie. Głównym punktem końcowym było bezpieczeństwo stosowanego leczenia. Drugorzędowymi punktami końcowymi były farmakokinetyka i udział obiektywnych odpowiedzi, ocenionych według kryteriów oceny odpowiedzi w guzach litych (RECIST), wersja 1.1.

Wyniki. Do grupy z eskalacją i ekspansją dawki włączono 129 chorych (59 z NDRP, 42 chorych na raka jelita grubego i 28 na inne nowotwory). Mediana linii leczenia przeciwnowotworowego z powodu rozlanej choroby jakie wcześniej przeszli chorzy wyniosła 3 (zakres 0–11). Nie zaobserwowano niepożądanych działań ograniczających dawkę ani zgonów związanych z leczeniem. Łącznie u 73 chorych (56,6%) wystąpiły zdarzenia niepożądane związane z leczeniem, w tym u 15 chorych (11,6%) miały one nasilenie 3. lub 4. stopnia. W podgrupie chorych na NDRP udział potwierdzonych obiektywnych odpowiedzi (całkowitych lub częściowych) wyniósł 32,2% (19 chorych), a kontroli choroby (odpowieź obiektywna lub stabilizacja choroby) 88,1% (52 chorych); mediana czasu wolnego od progresji wyniosła 6,3 miesiąca (zakres od 0,0+ do 14,9 [z + wskazującym, że wartość obejmuje dane chorych, które zostały ocenzone w chwili odcięcia danych]). W podgrupie chorych na raka jelita grubego udział potwierdzonych odpowiedzi wyniósł 7,1% (3 chorych), a kontroli choroby – 73,8% (31 chorych); mediana czasu wolnego od progresji wyniosła 4,0 miesiące (zakres od 0,0+ do 11,1+). Odpowiedzi obserwowano także u chorych na raka trzustki, trzonu macicy i wyrostka robaczkowego oraz czerniaka.

Wnioski. Sotorasib wykazał zachęcające działanie przeciwnowotworowe u wcześniej intensywnie leczonych chorych na zaawansowane guzy lite z mutacją *KRAS* p.G12C. Działania

niepożądane 3. lub 4. stopnia związane z leczeniem wystąpiły u 11,6% chorych.

Avelumab maintenance therapy for advanced or metastatic urothelial carcinoma

Powles T., Park S.H., Voog E. i wsp.

N. Engl. J. Med., 2020; 383: 1218–1230

Chemioterapia zawierająca pochodne platyny jest standardowym leczeniem 1. linii chorych na zaawansowanego raka z nabłonka dróg moczowych, ale przeżycie wolne od progresji i przeżycie całkowite są ograniczone, co wynika z rozwoju oporności na chemioterapię.

Metody. W badaniu III fazy chorych na nieoperacyjnego, miejscowo zaawansowanego lub rozlanego raka z nabłonka dróg moczowych bez progresji po chemioterapii 1. linii (4–6 cykli gemcytabiny z cisplatyną lub karboplatiną) przydzielono losowo do wyłącznie najlepszego leczenia objawowego lub do takiego leczenia połączonego z podawaniem awelumabu. Pierwszorzędnym punktem końcowym był czas całkowitego przeżycia, oceniany u wszystkich chorych przydzielonych do leczenia (grupa ogólna) oraz wśród chorych z ekspresją PD-L1. Drugorzędowe punkty końcowe obejmowały przeżycie bez progresji choroby i bezpieczeństwo.

Wyniki. Wśród wszystkich 700 chorych przydzielonych do leczenia, dodanie w ramach leczenia podtrzymującego awelumabu do najlepszego leczenia objawowego znacząco wydłużyło czas całkowitego przeżycia w porównaniu z wyłącznym najlepszym leczeniem objawowym (grupa kontrolna). Udział rocznych całkowitych przeżyć wyniósł 71,3% wśród leczonych awelumabem i 58,4% w grupie kontrolnej (mediana całkowitego przeżycia 21,4 miesiąca vs 14,3 miesiąca; współczynnik ryzyka zgonu 0,69; 95% przedział ufności [CI] 0,56–0,86; $p = 0,001$). Awelumab również znacząco wydłużył czas całkowitego przeżycia wśród chorych z ekspresją PD-L1; udział rocznych całkowitych przeżyć wyniósł 79,1% wśród leczonych awelumabem i 60,4% w grupie kontrolnej (współczynnik ryzyka 0,56; 95% CI 0,40–0,79; $p < 0,001$). W całej grupie mediana czasu wolnego od progresji wynosiła 3,7 miesiąca wśród leczonych awelumabem i 2,0 miesiące w grupie kontrolnej (współczynnik ryzyka progresji lub zgonu 0,62; 95% CI 0,52–0,75) oraz odpowiednio 5,7 miesiąca i 2,1 miesiąca w grupie z dodatnim wynikiem PD-L1 (współczynnik ryzyka 0,56; 95% CI 0,43–0,73). Częstość występowania zdarzeń niepożądanych z jakiegokolwiek przyczyny wynosiła 98,0% wśród leczonych awelumabem i 77,7% w grupie kontrolnej; częstość działań niepożądanych w stopniu 3. lub wyższym wynosiła odpowiednio 47,4% i 25,2%.

Wnioski. Podtrzymujące leczenie awelumabem w połączeniu z najlepszym leczeniem objawowym znacząco wydłużyło czas całkowitego przeżycia chorych na raka z nabłonka dróg moczowych bez progresji po chemioterapii 1. linii w po-

równaniu ze stosowaniem wyłącznie najlepszego leczenia objawowego.

Survival with olaparib in metastatic castration-resistant prostate cancer

Hussain M., Mateo J., Fizazi K. i wsp.

N. Engl. J. Med., 2020; 383: 2345–2357

Zastosowanie olaparybu prowadziło do znacznie dłuższego czasu wolnego od progresji ocenianego na podstawie badań obrazowych wśród chorych na opornego na kastrację rozlanego raka gruczołu krokowego z zaburzeniami w genach naprawy rekombinacji homologicznej, z progresją choroby podczas poprzedniego leczenia przy użyciu leków hormonalnych nowej generacji, w porównaniu z użyciem enzalutamidu lub abirateronu. Przedstawiono wyniki końcowej analizy całkowitego przeżycia.

Metody. W otwartym badaniu III fazy chorych przydzielano losowo w stosunku 2:1 do grupy otrzymującej olaparyb (256 chorych) lub do grupy kontrolnej otrzymującej (wybrany przez lekarza) enzalutamid lub abirateron z prednizonem (131 chorych). Grupa A obejmowała 245 chorych z co najmniej jedną zmianą w *BRCA1*, *BRCA2* lub *ATM*, a grupa B obejmowała 142 chorych z co najmniej jedną zmianą w którymkolwiek z pozostałych 12 wstępnie określonych genów. Leczenie olaparybem było dozwolone po progresji choroby ocenionej w badaniach obrazowych (*cross-over*) u chorych spełniających określone kryteria. Czas całkowitego przeżycia w grupie A, kluczowy drugorzędowy punkt końcowy, analizowano za pomocą kontrolowanego alfa, stratyfikowanego testu log-rank z dojrzałością danych wynoszącą około 60%. Główne i inne kluczowe drugorzędowe punkty końcowe zostały przedstawione wcześniej.

Wyniki. Mediana czasu całkowitego przeżycia w grupie A wyniosła 19,1 miesiąca wśród leczonych olaparybem i 14,7 miesiąca w grupie kontrolnej (współczynnik ryzyka zgonu 0,69; 95% przedział ufności [CI] 0,50–0,97; $p = 0,02$). W grupie B mediana czasu przeżycia całkowitego wyniosła 14,1 miesiąca wśród leczonych olaparybem i 11,5 miesiąca w grupie kontrolnej. W całej grupie (grupy A i B) mediana czasu całkowitego przeżycia wyniosła odpowiednio 17,3 i 14,0 miesięcy. Ogółem 86 spośród 131 chorych (66%) w grupie kontrolnej otrzymało olaparyb po progresji (56 spośród 83 chorych [67%] w grupie A). Współczynniki ryzyka zgonu, z uwzględnieniem grupy leczzonej olaparybem w ramach *crossover*, wyniosły: 0,42 (95% CI 0,19–0,91) w grupie A, 0,83 (95% CI 0,11–5,98) w grupie B i 0,55 (95% CI 0,29–1,06) w całej grupie.

Wnioski. Czas całkowitego przeżycia u chorych na rozlanego raka gruczołu krokowego opornego na kastrację, z co najmniej jedną zmianą w genach *BRCA1*, *BRCA2* lub *ATM*, u których doszło do progresji choroby po wcześniejszym leczeniu hormonalnym nowej generacji, początkowo przydzielonych do leczenia olaparybem był znamienne dłuższy w porównaniu

z leczonymi enzalutamidem lub abirateronem z prednizonem, pomimo znacznego udziału późniejszego leczenia olaparybem chorych początkowo przydzielonych do grupy kontrolnej.

Osimertinib in resected *EGFR*-mutated non-small-cell lung cancer

Wu Y.-L., Tsuboi M., He J. i wsp.

N. Engl. J. Med., 2020; 383: 1711–1723

Ozymertynib stanowi standard leczenia chorych na zaawansowanego niedrobnokomórkowego raka płuca (NDRP) z mutacją *EGFR* (receptora naskórkowego czynnika wzrostu). Skuteczność i bezpieczeństwo ozymertynibu w leczeniu uzupełniającym nie są znane.

Metody. W podwójnie zaślepionym badaniu III fazy chorych na NDRP z mutacją *EGFR* po doszczętnej resekcji przydzielano losowo w stosunku 1:1 do grupy otrzymującej ozymertynib (80 mg raz dziennie) lub do grupy otrzymującej placebo przez 3 lata. Pierwszorzędowym punktem końcowym był czas wolny od choroby w stopniach zaawansowania od II do IIIA (według oceny badacza). Drugorzędowe punkty końcowe obejmowały: czas wolny od choroby w całej grupie chorych (w stopniu zaawansowania IB–IIIA), czas całkowitego przeżycia i bezpieczeństwo.

Wyniki. Do leczenia przydzielono losowo 682 chorych (339 do leczenia ozymertynibem i 343 do grupy otrzymującej placebo). Wśród chorych w stopniu zaawansowania II–IIIA udział 2-letnich przeżyć wolnych od nawrotu wyniósł 90% (95% przedział ufności [CI] 84–93) wśród leczonych ozymertynibem i 44% (95% CI 37–51) w grupie placebo; współczynnik ryzyka nawrotu choroby lub zgonu wyniósł 0,17; 99,06% CI 0,11–0,26; $p < 0,001$). W całej grupie udział 2-letnich przeżyć wolnych od choroby wyniósł 89% chorych wśród leczonych ozymertynibem (95% CI 85–92) i 52% w grupie placebo (95% CI 46–58); współczynnik ryzyka nawrotu choroby lub zgonu wyniósł 0,20; 99,12% CI 0,14–0,30; $p < 0,001$). Udział 2-letnich przeżyć bez przerzutów w ośrodkowym układzie nerwowym wyniósł 98% wśród leczonych ozymertynibem (95% CI 95–99) i 85% w grupie placebo (95% CI 80–89); współczynnik ryzyka nawrotu choroby lub zgonu wyniósł 0,18 (95% CI 0,10–0,33). Dane dotyczące całkowitego przeżycia były niedojrzałe; zmarło 29 chorych (9 wśród leczonych ozymertynibem i 20 w grupie placebo). Nie odnotowano żadnych nowych zdarzeń dotyczących bezpieczeństwa.

Wnioski. Czas wolny od choroby u leczonych ozymertynibem chorych na NDRP z mutacją *EGFR* w stopniu zaawansowania od IB–IIIA były znacznie dłuższe w porównaniu do otrzymujących placebo.

Five-year analysis of adjuvant dabrafenib plus trametinib in stage III melanoma

Dummer R., Hauschild A., Santinami M. i wsp.

N. Engl. J. ed., 2020; 383: 1139–1148

We wcześniej przedstawionej pierwotnej analizie badania III fazy, roczne uzupełniające leczenie dabrafenibem w skojarzeniu z trametynibem u chorych po usunięciu czerniaka w stadium III z mutacją *BRAF* V600E lub V600K wiązało się ze znacząco dłuższym czasem przeżycia bez nawrotu w porównaniu z chorymi otrzymującymi placebo. Aby potwierdzić korzyści w zakresie przeżycia bez nawrotu, potrzebne były dane z dłuższej obserwacji.

Metody. 870 chorych po usunięciu czerniaka w stadium III z mutacją *BRAF* V600E lub V600K przydzielono losowo do 12-miesięcznego leczenia dabrafenibem (w dawce 150 mg dwa razy dziennie) w połączeniu z trametynibem (2 mg raz dziennie) lub do stosowania placebo. Pierwszorzędowym punktem końcowym był czas przeżycia wolny od nawrotu czerniaka. Przedstawiono wyniki 5-letniego przeżycia wolnego od nawrotu i przeżycia bez odległych przerzutów jako miejsca pierwszego nawrotu. Czas całkowitego przeżycia nie był oceniany, ponieważ nie osiągnięto wymaganej liczby zdarzeń, aby uruchomić ostateczną analizę całkowitego przeżycia.

Wyniki. Minimalny czas obserwacji wynosił 59 miesięcy (mediana czasu obserwacji 60 miesięcy w grupie leczonej dabrafenibem z trametynibem i 58 miesięcy w grupie otrzymującej placebo). Po 5 latach udział przeżyć bez nawrotu choroby wynosił 52% (95% przedział ufności [CI] 48–58) wśród leczonych dabrafenibem z trametynibem i 36% (95% CI 32–41) w grupie placebo (współczynnik ryzyka nawrotu lub zgonu 0,51; 95% CI 0,42–0,61). Udział przeżyć bez odległych przerzutów wyniósł 65% (95% CI, 61–71) wśród leczonych dabrafenibem z trametynibem i 54% (95% CI, 49–60) w grupie placebo (współczynnik ryzyka dla odległych przerzutów lub zgonu 0,55, 95% CI 0,44–0,70). W okresie obserwacji nie odnotowano żadnych klinicznie znaczących różnic między grupami w częstości występowania lub ciężkości poważnych zdarzeń niepożądanych.

Wnioski. W 5-letnim okresie obserwacji badania III fazy z udziałem chorych po usunięciu czerniaka z mutacją *BRAF* V600E lub V600K w III stopniu zaawansowania, 12-miesięczne uzupełniające leczenie dabrafenibem w skojarzeniu z trametynibem wiązało się z dłuższym czasem przeżycia bez nawrotu lub odległych przerzutów w porównaniu z uzyskanym przez otrzymujących placebo, bez zwiększonego udziału działań niepożądanych.

Nonmetastatic, castration-resistant prostate cancer and survival with darolutamide

Fizazi K., Shore N., Tammela T.L. i wsp.

N. Engl. J. Med., 2020; 383: 1040–1049

Darolutamid jest strukturalnie odrębnym inhibitorem receptorów androgenowych, zatwierdzonym do leczenia opornego na kastrację raka gruczołu krokowego bez przerzutów. W planowanej pierwotnej analizie badania III fazy mediana czasu wolnego od przerzutów była znamienne dłuższa wśród leczonych darolutamidem (40,4 miesiąca) w porównaniu z przyjmującymi placebo (18,4 miesiąca). Dane do analizy całkowitego przeżycia były niedojrzałe w chwili pierwotnej analizy.

Metody. W podwójnie zaślepionym, kontrolowanym placebo badaniu 1509 mężczyzn kontynuujących blokadę androgenową przydzielono losowo, w stosunku 2:1, do leczenia darolutamidem (955 chorych) lub placebo (554 chorych). Po uzyskaniu korzystnych wyników pierwotnej analizy punktów końcowych odślepieno przydział do leczenia, a chorzy z grupy placebo mogli otrzymywać darolutamid. Podczas wcześniej określonej analizy końcowej, którą planowano przeprowadzić po wystąpieniu około 240 zgonów, oceniono całkowite przeżycie i wszystkie inne drugorzędowe punkty końcowe.

Wyniki. Mediana czasu obserwacji wynosiła 29,0 miesięcy. W chwili odśledzenia danych wszystkich 170 chorych, którzy nadal otrzymywali placebo, rozpoczęło leczenie darolutamidem; 137 chorych, którzy odstawili placebo przed odśledzeniem, otrzymało co najmniej jedno inne leczenie przedłużające czas przeżycia. Udział 3-letnich całkowitych przeżyć wyniósł 83% (95% przedział ufności [CI] 80–86) wśród leczonych darolutamidem i 77% (95% CI 72–81) w grupie placebo. Ryzyko zgonu było znacznie niższe, o 31%, wśród leczonych darolutamidem w porównaniu z grupą placebo (współczynnik ryzyka zgonu 0,69; 95% CI 0,53–0,88; $p = 0,003$). Darolutamid wiązał się również ze znamieną korzyścią w odniesieniu do wszystkich innych drugorzędowych punktów końcowych, w tym czasu do pierwszego objawowego zdarzenia kostnego i czasu do pierwszego zastosowania chemioterapii. Częstość występowania działań niepożądanych po rozpoczęciu leczenia była podobna w obu grupach; nie zaobserwowano żadnych nowych sygnałów dotyczących bezpieczeństwa.

Wnioski. Udział 3-letnich przeżyć wśród chorych na raka gruczołu krokowego opornego na kastrację bez przerzutów był znamienne wyższy wśród leczonych darolutamidem w porównaniu z grupą otrzymującą placebo. Częstość występowania zdarzeń niepożądanych była podobna w obu grupach.

Capmatinib in MET Exon 14-mutated or MET-amplified non-small-cell lung cancer

Wolf J., Seto T., Han J.-Y. i wsp.

N. Engl. J. Med. 2020; 383: 944–957

Wśród chorych na niedrobnokomórkowego raka płuca (NDRP) mutacje pomijające ekson 14. *MET* występują u 3–4%, a amplifikacje *MET* u 1–6%. Kapmatynib, wybiórczy inhibitor receptora *MET*, wykazał aktywność w modelach raka z różnymi typami aktywacji *MET*.

Metody. Przeprowadzono badanie II fazy z wieloma grupami oceniające kapmatynib u chorych na zaawansowanego NDRP z rozregulowaniem *MET*. Chorzy zostali przydzieleni do grup na podstawie wcześniejszych linii leczenia i rodzaju zaburzeń *MET* (mutacja z pominięciem eksonu 14. *MET* lub amplifikacja *MET* zależnie od liczby kopii genu w guzie). Chorzy otrzymywali kapmatynib (tabletki 400 mg) dwa razy na dobę. Pierwszorzędowym punktem końcowym była odpowiedź na leczenie (całkowita lub częściowa), a głównym drugorzędowym punktem końcowym – czas jej trwania; oba punkty końcowe były oceniane przez niezależną komisję weryfikacyjną, której członkowie nie znali przydziału do grup.

Wyniki. Łącznie do grup przydzielono 364 chorych. Wśród chorych na NDRP z mutacją z pominięciem 14. eksonu *MET*, odpowiedź stwierdzono u 41% (95% przedział ufności [CI] 29–53) spośród 69 chorych, którzy otrzymali wcześniej jedną lub dwie linie leczenia oraz u 68% (95% CI 48–84) spośród 28 chorych, którzy wcześniej nie byli leczeni; mediana czasu trwania odpowiedzi wynosiła odpowiednio 9,7 miesiąca (95% CI 5,6–13,0) i 12,6 miesiąca (95% CI 5,6–nie można było oszacować). Ograniczoną skuteczność obserwowano u wcześniej leczonych chorych z amplifikacją *MET* z liczbą kopii genu >10 (odpowiedź u 7 do 12% chorych). Wśród chorych z amplifikacją *MET* i liczbą kopii genu wynoszącą ≥ 10 odpowiedź stwierdzono u 29% (95% CI 19–41) wcześniej leczonych chorych i u 40% (95% CI 16–68) wcześniej niepoddanych leczeniu. Najczęściej zgłaszanymi zdarzeniami niepożądanymi były obrzęki obwodowe (51%) i nudności (45%); zdarzenia te miały przeważnie stopień 1. lub 2.

Wnioski. Kapmatynib wykazywał znaczącą aktywność przeciwnowotworową u chorych na zaawansowanego NDRP z mutacją z pominięciem eksonu 14. *MET*, szczególnie u wcześniej nieleczonych chorych. Skuteczność leczenia zaawansowanego NDRP z amplifikacją *MET* była wyższa u chorych z dużą liczbą kopii genu w guzie w porównaniu z guzami z niską liczbą kopii genu. Głównymi działaniami toksycznymi były łagodne obrzęki obwodowe i nudności.

Efficacy of selpercatinib in *RET* fusion-positive non-small-cell lung cancer

Drilon A., Oxnard G.R., Tan D.S.W. i wsp.

N. Engl. J. Med. 2020; 383: 813–824

Fuzje *RET* są czynnikami onkogennymi w 1–2% niedrobnokomórkowych raków płuca (NDRP). Skuteczność i bezpieczeństwo wybiórczego hamowania *RET* u chorych na NDRP z fuzją *RET* są nieznane.

Metody. Do badania I/II fazy oceniającego leczenie selperkatynibem włączano chorych na zaawansowanego NDRP z fuzją *RET*, którzy wcześniej przeszli chemioterapię z udziałem pochodnych platyny oraz wcześniej nieleczonych. Pierwszorzędownym punktem końcowym była obiektywna odpowiedź (całkowita lub częściowa) określona przez niezależną komisję weryfikacyjną. Drugorzędowe punkty końcowe obejmowały: czas trwania odpowiedzi, czas wolny od progresji i bezpieczeństwo.

Wyniki. U pierwszych 105 kolejno włączonych chorych na NDRP z fuzją *RET*, którzy wcześniej przeszli co najmniej chemioterapię zawierającą związki platyny, udział obiektywnych odpowiedzi wyniósł 64% (95% przedział ufności [CI] 54–73). Mediana czasu trwania odpowiedzi wyniosła 17,5 miesiąca (95% CI 12,0–nie można było ocenić), a 63% odpowiedzi utrzymywało się przy medianie okresu obserwacji wynoszącej 12,1 miesiąca. Wśród 39 wcześniej nieleczonych chorych udział obiektywnych odpowiedzi wyniósł 85% (95% CI 70–94), a 90% odpowiedzi utrzymywało się po 6 miesiącach. Wśród 11 chorych z mierzalnymi przerzutami w obrębie ośrodkowego układu nerwowego w chwili włączenia do badania udział obiektywnych odpowiedzi wewnątrzczaszkowych wyniósł 91% (95% CI 59–100). Najczęstszymi działaniami niepożądanymi stopnia 3. lub wyższego były: nadciśnienie tętnicze (u 14% chorych), podwyższone stężenie aminotransferazy alaninowej (u 12%), podwyższone stężenie aminotransferazy asparaginowej (u 10%), hiponatremia (u 6%) i limfopenia (w 6%). Ogółem 12 spośród 531 chorych (2%) przerwało leczenie selperkatynibem z powodu zdarzenia niepożądanego związanego z lekiem.

Wnioski. Selperkatynib wykazywał trwałą skuteczność, w tym aktywność wewnątrzczaszkową, u chorych na NDRP z fuzją *RET*, którzy wcześniej zostali poddani chemioterapii z udziałem pochodnych platyny oraz u tych, którzy wcześniej nie byli leczeni, a odnotowane działania niepożądane miały niewielkie nasilenie.

Efficacy of selpercatinib in *RET*-altered thyroid cancers

Wirth L.J., Sherman E., Robinson B. i wsp.

N. Engl. J. Med., 2020; 383: 825–835

Mutacje *RET* występują w 70% raków rdzeniastych tarczycy, a fuzje *RET* występują rzadko w innych rakach tarczycy. Skuteczność i bezpieczeństwo wybiórczego hamowania *RET* u chorych na raka tarczycy z zaburzeniami *RET* są nieznane.

Metody. Do badania I/II fazy oceniającego selperkatynib włączano chorych na raka rdzeniastego tarczycy z mutacją *RET*, wcześniej leczonych wandetanibem lub kabozantynibem, lub nieleczonych, a także chorych na wcześniej leczonego raka tarczycy z fuzją *RET*. Pierwotnym punktem końcowym była obiektywna odpowiedź (całkowita lub częściowa) określona przez niezależną komisję weryfikacyjną. Drugorzędowe punkty końcowe obejmowały czas trwania odpowiedzi, czas wolny od progresji i bezpieczeństwo.

Wyniki. Wśród pierwszych 55 kolejno włączonych chorych na raka rdzeniastego tarczycy z mutacją *RET*, wcześniej leczonych wandetanibem, kabozantynibem lub oboma lekami, udział odpowiedzi wyniósł 69% (95% przedział ufności [CI] 55–81), a udział rocznych przeżyć bez progresji choroby 82% (95% CI 69–90). U 88 chorych na raka rdzeniastego tarczycy z mutacją *RET*, którzy nie otrzymywali wcześniej wandetanibu ani kabozantynibu udział odpowiedzi wyniósł 73% (95% CI 62–82), a udział rocznych przeżyć bez progresji wyniósł 92% (95% CI 82–97). U 19 chorych na wcześniej leczonego raka tarczycy z fuzją *RET* udział odpowiedzi wyniósł 79% (95% CI 54–94), a udział rocznych przeżyć bez progresji 64% (95% CI 37–82). Najczęstszymi działaniami niepożądanymi stopnia 3. lub wyższego były: nadciśnienie (u 21% chorych), podwyższone stężenie aminotransferazy alaninowej (u 11%), podwyższone stężenie aminotransferazy asparaginowej (u 9%), hiponatremia (u 8%) i biegunka (w 6%). Spośród wszystkich 531 leczonych chorych 12 (2%) przerwało leczenie selperkatynibem z powodu działań niepożądanych związanych z lekiem.

Wnioski. W badaniu I/II fazy selperkatynib wykazywał trwałą skuteczność u chorych na raka rdzeniastego tarczycy, leczonych wcześniej wandetanibem lub kabozantynibem lub wcześniej niepoddanych leczeniu. Odnotowane działania niepożądane miały głównie niewielkie nasilenie.

Opracowali:

Anna Kowalczyk

Ewa Szutowicz-Zielińska

Krzysztof Konopa

XXVII Zjazd Polskiego Towarzystwa Chirurgii Onkologicznej (PTChO) XXXVIII Konferencja Naukowo-Szkoleniowa PTChO

27–29 maja 2021 r.

Poznań

Informacje dostępne na stronach: www.ptcho.pl, www.zjazd.ptcho.org.pl

V Kongres Onkologii Polskiej

19–23 października 2021 r.

Wrocław

Informacje dostępne na stronie: www.pto.med.pl

Nagroda im. Bohdana i Zygmunta Janczewskich
Fundacja Kościuszkowska
ogłasza konkurs na najlepszą oryginalną publikację
naukową z zakresu medycyny klinicznej



W tym roku nagrodę **15 000 USD** przyznajemy już po raz piąty. Nagradzamy pracę, która została opublikowana w czasopiśmie medycznym światowej rangi, w języku angielskim, w okresie ostatnich dwóch lat poprzedzających rok przyznania nagrody (**2019-2020**). Nagroda może zostać przyznana za publikację przygotowaną na podstawie badań wykonanych w Polsce lub w zagranicznym ośrodku naukowym.

O Nagrodę im. Bohdana i Zygmunta Janczewskich mogą ubiegać się autorzy posiadający obywatelstwo polskie, pracujący i mieszkający stale na terytorium Polski.

Termin przesyłania zgłoszeń:

31 maja 2021 roku.

Rozstrzygnięcie konkursu:

październik 2021.

Więcej informacji na temat Nagrody
oraz Fundacji Kościuszkowskiej:

www.kfpoland.org www.thekf.org
warsaw@thekf.org



Tecentriq®

Nazwa handlowa (nazwa międzynarodowa): Tecentriq® 840 mg i 1200 mg, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji (atezolizumab)

Skład i postać farmaceutyczna, dawka: Jedna 14 ml fiołka koncentratu zawiera 840 mg atezolizumabu oraz substancje pomocnicze. Jedna 20 ml fiołka koncentratu zawiera 1200 mg atezolizumabu oraz substancje pomocnicze. Po rozcieńczeniu końcowe stężenie rozcieńzonego roztworu powinno wynosić pomiędzy 3,2 mg/ml a 16,8 mg/ml. **Wskazania:** Rak urotelialny: produkt leczniczy Tecentriq w monoterapii jest wskazywany w leczeniu dorosłych pacjentów z miejscowo zaawansowanym lub rozsiazanym rakiem urotelialnym (UC) po wcześniejszej chemioterapii zawierającej związek platyny lub u pacjentów, którzy nie kwalifikują się do leczenia cisplatiną i u których ekspresja PD-L1 w tkance nowotworowej wynosi $\geq 5\%$. **Niedrobnokomórkowy rak płuca:** produkt leczniczy Tecentriq, w skojarzeniu z bewacyzumabem, paklitaksellem i karboplatiną, jest wskazywany w leczeniu pierwszego rzutu u dorosłych pacjentów z rozsiazanym nieplaskonablonkowym niedrobnokomórkowym rakiem płuca (NDRP). U pacjentów z NDRP z mutacją EGFR lub z ALK-dodatnym NDRP produkt leczniczy Tecentriq w skojarzeniu z bewacyzumabem, paklitaksellem i karboplatiną jest wskazywany dopiero po niepowodzeniu odpowiednich terapii ukierunkowanych molekularnie. Produkt leczniczy Tecentriq w monoterapii jest wskazywany w leczeniu dorosłych pacjentów z miejscowo zaawansowanym lub rozsiazanym NDRP po wcześniejszej chemioterapii. Pacjenci z NDRP z mutacją EGFR lub ALK-dodatnym NDRP przed leczeniem produktem Tecentriq powinni otrzymać również terapię ukierunkowaną molekularnie. Produkt leczniczy Tecentriq w skojarzeniu z nab-paklitaksellem i karboplatiną jest wskazywany w leczeniu pierwszego rzutu u dorosłych pacjentów z rozsiazanym nieplaskonablonkowym NDRP, u których nie występuje mutacja EGFR ani rearrażacja ALK. **Drobnokomórkowy rak płuca:** produkt leczniczy Tecentriq, w skojarzeniu z karboplatiną i etopozydem jest wskazywany w leczeniu pierwszego rzutu u dorosłych pacjentów z drobnokomórkowym rakiem płuca (DRP) w chorobie rozległej (ang. extensive-stage small cell lung cancer, ES-SCLC). **Potrójnie ujemny rak piersi:** produkt leczniczy Tecentriq w skojarzeniu z nab-paklitaksellem jest wskazywany w leczeniu dorosłych pacjentów z nieoperacyjnym, miejscowo zaawansowanym lub rozsiazanym potrójnie ujemnym rakiem piersi (ang. triple-negative breast cancer, TNBC), ekspresją PD-L1 na komórkach immunologicznych naciekających guz (IC) $\geq 1\%$, którzy wcześniej nie otrzymywali chemioterapii z powodu choroby rozlanej. **Dawkowanie i sposób podawania:** Leczenie produktem leczniczym Tecentriq musi być inicjowane i nadzorowane przez lekarzy mających doświadczenie w leczeniu chorób nowotworowych. Pacjenci z uprzednio nieleczonym UC powinni być kwalifikowani do leczenia na podstawie ekspresji PD-L1 w tkance nowotworowej potwierdzonej zwiadowanym testem. **Monoterapia:** Zalecana dawka produktu leczniczego Tecentriq wynosi 840 mg podawana dożylnie co dwa tygodnie lub 1200 mg podawana we wlewie dożylnym co trzy tygodnie lub 1680 mg podawana dożylnie co cztery tygodnie. **Terapia skojarzona z produktem Tecentriq:** **leczenie pierwszego rzutu w nieplaskonablonkowym NDRP** (Tecentriq w skojarzeniu z bewacyzumabem, paklitaksellem i karboplatiną). W fazie indukcji zalecana dawka produktu Tecentriq wynosi 1200 mg we wlewie dożylnym, po której podawany jest bewacyzumab, paklitaksel, a następnie karboplatyna co trzy tygodnie przez cztery do sześciu cykli. Po fazie indukcji następuje faza leczenia podtrzymującego bez chemioterapii, kiedy co trzy tygodnie podawany jest produkt Tecentriq w dawce 1200 mg, a następnie bewacyzumab we wlewie dożylnym. **Tecentriq w skojarzeniu z nab-paklitaksellem i karboplatiną.** W fazie indukcji zalecana dawka produktu leczniczego Tecentriq wynosi 1200 mg we wlewie dożylnym, po której podawany jest nab-paklitaksel i karboplatyna co trzy tygodnie przez cztery do sześciu cykli. W każdym 21-dniowym cyklu Tecentriq, nab-paklitaksel i karboplatyna są podawane w dniu 1. Ponadto, nab-paklitaksel jest podawany w dniu 8. i 15. Po fazie indukcji następuje faza leczenia podtrzymującego bez chemioterapii, w której Tecentriq w dawce 1200 mg jest podawany we wlewie dożylnym co trzy tygodnie. **Leczenie pierwszego rzutu w chorobie rozległej DRP.** Tecentriq w skojarzeniu z karboplatiną i etopozydem. W fazie indukcji zalecana dawka produktu Tecentriq wynosi 1200 mg we wlewie dożylnym, po której podawana jest karboplatyna, a następnie etopozyd we wlewie dożylnym w dniu 1. Etopozyd jest również podawany we wlewie dożylnym w dniu 2. i 3. Ten schemat dawkowania jest stosowany co trzy tygodnie przez cztery cykle. Po fazie indukcji następuje faza leczenia podtrzymującego bez chemioterapii, kiedy co trzy tygodnie produkt Tecentriq jest podawany we wlewie dożylnym w dawce 1200 mg. **Tecentriq w skojarzeniu z nab-paklitaksellem w 1 linii leczenia mTNBC.** Zalecana dawka produktu Tecentriq wynosi 840 mg we wlewie dożylnym, po której podawany jest nab-paklitaksel w dawce 100 mg/m² pc. Podczas każdego 28-dniowego cyklu Tecentriq jest podawany w dniach 1, 15, a nab-paklitaksel w dniach 1, 8, i 15. **Czas trwania leczenia:** Zaleca się kontynuowanie leczenia do czasu utraty korzyści klinicznej przez pacjenta lub do wystąpienia niemożliwej do opanowania toksyczności. **Opóźnienie lub pominięcie dawki:** Jeśli doszło do pominięcia zaplanowanej dawki produktu leczniczego Tecentriq, należy podać ją tak szybko, jak to możliwe. Trzeba dostosować schemat podawania leku, aby zachować odpowiednie odstępy pomiędzy dawkami. Zmniejszanie dawki produktu leczniczego Tecentriq nie jest zalecane. Sposób podawania: Produkt leczniczy Tecentriq jest przeznaczony do podawania dożylnego. Infuzji nie wolno podawać w szybkim wstrzyknięciu dożylnym ani w bolusie. Początkowa dawka produktu leczniczego Tecentriq musi być podana przez 60 minut. Jeśli pierwsza infuzja jest dobrze tolerowana, wszystkie kolejne infuzje można podawać przez 30 minut. Szczegółowe zasady dotyczące redukcji dawki, modyfikacji leczenia, czasowego wstrzymania lub trwałego odstąpienia produktu leczniczego Tecentriq w przypadku wystąpienia określonych działań niepożądanych oraz dawkowanie w szczególnych grupach pacjentów opisane są w charakterystyce produktu leczniczego. **Karta Ostrzegawcza dla Pacjenta.** Wszystkie osoby przebiegające produktem leczniczym Tecentriq muszą zapoznać się z Informacją dla Lekarzy i Wytycznymi Dotyczącymi Postępowania. Osoby przepisujące ten lek muszą omówić z pacjentem zagrożenia związane z leczeniem produktem Tecentriq. Pacjent otrzyma Kartę Ostrzegawczą dla Pacjenta i zalecenie, by zawsze mieć ją przy sobie. **Przeciwwskazania:** Nadwrażliwość na atezolizumab lub na którąkolwiek substancję pomocniczą. **Specjalne ostrzeżenia i środki ostrożności:** **Identyfikowalność:** dla ułatwienia identyfikowalności biologicznych produktów leczniczych, w dokumentacji pacjenta należy wyraźnie odnotować nazwę i numer serii produktu leczniczego podanego pacjentowi. **Działania niepożądane o podłożu immunologicznym:** większość działań niepożądanych o podłożu immunologicznym występujących podczas leczenia atezolizumabem przemijało po przerwaniu leczenia atezolizumabem i włączeniu kortykosteroidów oraz (lub) leczenia wspomagającego. Obserwowano działania niepożądane o podłożu immunologicznym dotyczące więcej niż jednego układu narządów wewnętrznych. Działania niepożądane o podłożu immunologicznym związane z atezolizumabem mogą wystąpić po podaniu ostatniej dawki atezolizumabu. W razie podjęcia działań niepożądanych o podłożu immunologicznym należy przeprowadzić gruntowną ocenę w celu potwierdzenia etiologii zdarzenia lub wykluczenia innych przyczyn. W zależności od nasilenia działania niepożądanego podawanie atezolizumabu należy wstrzymać i rozpocząć podawanie kortykosteroidów. Po uzyskaniu poprawy do stopnia ≤ 1 , należy stopniowo ograniczyć podawanie kortykosteroidu w ciągu ≥ 1 miesiąca. Leczenie atezolizumabem musi zostać trwale przerwane w razie nawrotu dowolnego działania niepożądanego o podłożu immunologicznym w stopniu 3. lub dowolnych działań niepożądanych o podłożu immunologicznym w stopniu 4., z wyjątkiem endokrynopatii kontrolowanych hormonalną terapią zastępczą. **Zapalenie płuc o podłożu immunologicznym:** W badaniach klinicznych z atezolizumabem obserwowano przypadki zapalenia płuc, w tym przypadki zgonów. Należy monitorować stan pacjentów pod kątem przedmiotowych i podmiotowych objawów zapalenia płuc oraz wykluczyć przyczynę inną niż zapalenie płuc o podłożu immunologicznym. **Zapalenie wątroby o podłożu immunologicznym:** W badaniach klinicznych z atezolizumabem obserwowano przypadki zapalenia wątroby, z których część zakończyła się zgonem. Należy monitorować stan pacjentów pod kątem przedmiotowych i podmiotowych objawów zapalenia wątroby. Należy kontrolować aktywność aminotransferazy asparaginianowej (AspAT), aminotransferazy alaninowej (AlAT) i stężenie bilirubiny przed rozpoczęciem leczenia, okresowo w trakcie leczenia atezolizumabem oraz jak wskazano w oparciu o ocenę kliniczną. **Zapalenie jelita grubego o podłożu immunologicznym:** W badaniach klinicznych z atezolizumabem obserwowano przypadki biegunki lub zapalenia jelita grubego. Należy monitorować stan pacjentów pod kątem przedmiotowych i podmiotowych objawów zapalenia jelita grubego. **Choroby endokrynologiczne o podłożu immunologicznym:** W badaniach klinicznych z atezolizumabem obserwowano występowanie niedoczynności tarczycy, nadczynności tarczycy, niedoczynności nadnerczy, zapalenia przysadki mózgowej oraz cukrzycy typu 1, w tym cukrzycowej kwasicy ketonowej. Należy monitorować stan pacjentów pod kątem przedmiotowych i podmiotowych objawów chorób endokrynologicznych. Czynność tarczycy należy kontrolować przed i okresowo w trakcie leczenia atezolizumabem. **Zapalenie opon mózgowo-rdzeniowych i mózgu o podłożu immunologicznym:** W badaniach klinicznych z atezolizumabem obserwowano występowanie zapalenia opon mózgowo-rdzeniowych i mózgu. Należy monitorować stan pacjentów pod kątem przedmiotowych i podmiotowych objawów zapalenia opon mózgowo-rdzeniowych lub zapalenia mózgu. **Neuropatie o podłożu immunologicznym:** U pacjentów otrzymujących atezolizumab obserwowano zespół miastyczny/myasthenia gravis lub zespół Guillaina Barré, mogące zagrażać życiu. Należy monitorować pacjentów pod kątem objawów neuropatii ruchowej i czuciowej. **Zapalenie trzustki o podłożu immunologicznym:** W badaniach klinicznych z atezolizumabem obserwowano zapalenie trzustki, w tym wzrost aktywności amylazy i lipazy w surowicy. Należy ściśle monitorować stan pacjentów pod kątem przedmiotowych i podmiotowych objawów sugerujących ostre zapalenie trzustki. **Zapalenie sercowego o podłożu immunologicznym:** W badaniach klinicznych z atezolizumabem obserwowano zapalenie mięśnia sercowego. Należy monitorować stan pacjentów pod kątem przedmiotowych i podmiotowych objawów sugerujących zapalenie mięśnia sercowego. **Zapalenie nerek o podłożu immunologicznym:** W badaniach klinicznych z atezolizumabem obserwowano zapalenie nerek. Należy monitorować stan pacjentów pod kątem zmian w czynności nerek. **Zapalenie mięśni o podłożu immunologicznym:** W badaniach klinicznych z atezolizumabem obserwowano przypadki zapalenia mięśni, w tym zakończone zgonem. Należy monitorować pacjentów pod kątem przedmiotowych i podmiotowych objawów zapalenia mięśni. **Reakcje związane z wlewie:** Szybkość wlewu należy zmniejszyć lub leczenie należy przerwać u pacjentów z reakcjami związanymi z infuzją o nasileniu w stopniu 1. lub 2. Należy trwale zakończyć leczenie atezolizumabem u pacjentów, u których wystąpią reakcje związane z infuzją stopnia 3. lub 4. Pacjenci z reakcjami związanymi z infuzją stopnia 1. lub 2. mogą kontynuować otrzymywanie atezolizumabu w warunkach ścisłego monitorowania; można rozważyć premedykację lekami przeciwgorączkowymi i lekami przeciwhistaminowymi. **Stosowanie atezolizumabu w skojarzeniu z bewacyzumabem, paklitaksellem i karboplatiną u chorych na nieplaskonablonkowego niedrobnokomórkowego raka płuca z przerzutami:** Przed rozpoczęciem leczenia lekarze powinni starannie rozważyć łączne ryzyko szkodliwego atezolizumabem, bewacyzumabem, paklitaksellem i karboplatiną. **Stosowanie atezolizumabu w skojarzeniu z bewacyzumabem, paklitaksellem i karboplatiną:** pacjenci z NDRP, u których w badaniach obrazowych stwierdzano wyraźne naciekanie dużych naczyń krwionośnych klatki piersiowej lub wyraźne powstawanie jam w zmianach płucnych były wykluczani z udziału w rejestracyjnym badaniu klinicznym IMpower150 po wystąpieniu kilku przypadków śmiertelnego krwotoku płucnego, który jest znanym czynnikiem ryzyka leczenia bewacyzumabem. Z powodu braku danych należy zachować ostrożność stosując atezolizumab w tych populacjach po dokonaniu dokładnej oceny stosunku korzyści do ryzyka dla pacjenta. **Stosowanie atezolizumabu w skojarzeniu z nab-paklitaksellem w leczeniu pacjentów z potrójnie ujemnym rakiem piersi z przerzutami:** Neutropenia i neuropatie obwodowe występujące podczas leczenia atezolizumabem z nab-paklitaksellem mogą być przemijające po przerwaniu podawania nab-paklitakselu. **Kobiety w wieku rozrodczym:** Kobiety w wieku rozrodczym muszą stosować skuteczną antykoncepcję podczas leczenia atezolizumabem oraz przez 5 miesięcy po jego zakończeniu. **Ciąża:** Brak danych dotyczących stosowania atezolizumabu u kobiet w ciąży. Atezolizumabu nie należy stosować podczas ciąży, chyba że stan kliniczny kobiety wymaga leczenia atezolizumabem. **Działania niepożądane:** Bezpieczeństwo stosowania atezolizumabu w monoterapii określono w oparciu o zbiorcze dane pochodzące od 3568 pacjentów z licznymi rodzajami guzów. Do najczęstszych działań niepożądanych ($>10\%$) należało uczucie zmęczenia (34,5%), zmniejszony apetyt (24,0%), nudności (22,4%), gorączka (20,1%), biegunka (19,9%), kaszel (19,8%), wysypka (19,8%), duszność (19,0%), bóle mięśniowo-szkieletowe (14,7%), ból pleców (14,4%), wymioty (14,1%), świąd (14,0%), osłabienie (13,9%), bóle stawów (13,6%), zakażenia układu moczowego (13,1%) i ból głowy (10,9%). Bezpieczeństwo stosowania atezolizumabu podawanego w skojarzeniu z innymi produktami leczniczymi było oceniane u 3878 pacjentów z wieloma typami guzów. Do najczęstszych działań niepożądanych ($\geq 20\%$) należały: niedokrwistość (40,3%), neutropenia (39,4%), nudności (37,3%), uczucie zmęczenia (34,4%), łysienie (29,6%), małopłytkowość (28,9%), biegunka (28,1%), wysypka (27,7%), zaparcie (27,2%), neuropatia obwodowa (25,7%) oraz zmniejszony apetyt (25,5%). **Atezolizumab w monoterapii** - działania niepożądane występowały: **bardzo często** ($\geq 1/10$): zakażenia układu moczowego, zmniejszony apetyt, ból głowy, kaszel, duszność, nudności, wymioty, biegunka, wysypka, ból stawów, bóle mięśniowo-szkieletowe, gorączka, uczucie zmęczenia, osłabienie; **często** ($\geq 1/100$ do $< 1/10$): małopłytkowość, reakcja związana z wlewie, niedoczynność tarczycy, hipokaliemia, hiponatremia, hiperglikemia, hipotensja, zapalenie płuc, niedotlenienie narządów i tkanek, przekrwienie błony śluzowej nosa, zapalenie nosogardła, ból brzucha, zapalenie jelita grubego, dysfagia, ból jamy ustnej i gardła, wzrost aktywności AspAT, wzrost aktywności AlAT, zapalenie wątroby, suchość skóry, zwiększenie stężenia kreatyniny we krwi, choroba grypopodobna/dreszcz; **niezbyt często** ($\geq 1/1000$ do $< 1/100$): nadczynność tarczycy, cukrzyca, niedoczynność nadnerczy, zespół Guillaina Barré, zapalenie opon i mózgu, zapalenie trzustki, łuszczyca, zapalenie mięśni - w tym przypadki rhabdomyolizy, polimialgii reumatycznej, zapalenia skórno-mięśniowego i obecności mioglobiny w moczu; **rzadko** ($\geq 1/10000$ do $< 1/10000$): zapalenie przysadki mózgowej, zespół miastyczny, zapalenie błony naczyniowej oka, zapalenie mięśnia sercowego, zapalenie nerek. **Atezolizumab w leczeniu skojarzonym** - działania niepożądane występowały: **bardzo często** ($\geq 1/10$): zakażenie płuc, niedokrwistość, małopłytkowość, neutropenia, leukopenia, niedoczynność tarczycy, zmniejszony apetyt, hipomagnezemia, neuropatia obwodowa, zawroty głowy, ból głowy, nadciśnienie (w tym przypadki przelomnego nadciśnieniowego i retinopatii nadciśnieniowej), duszność, kaszel, nudności, biegunka, zaparcie, wymioty, wysypka, świąd, łysienie (w tym przypadki wypadania brwi lub rzęs, łysienia plackowatego, łysienia całkowitego, skąpego owłosienia), bóle stawów, bóle mięśniowo-szkieletowe, ból pleców, gorączka, uczucie zmęczenia, osłabienie; **często** ($\geq 1/100$ do $< 1/10$): limfopenia, nadczynność tarczycy, hipokaliemia, hiponatremia, omdlenie, duszność, zapalenie jamy ustnej, zaburzenia smaku, zwiększenie aktywności AspAT, zwiększenie aktywności AlAT, białkomocz; zwiększenie stężenia kreatyniny we krwi, zwiększenie aktywności fosfatazy zasadowej we krwi; **niezbyt często** ($\geq 1/1000$ do $< 1/100$): łuszczyca. **Pacjenci w podeszłym wieku:** Nie obserwowano ogólnych różnic dotyczących bezpieczeństwa stosowania pomiędzy pacjentami w wieku ≥ 65 lat a młodszymi pacjentami otrzymującymi atezolizumab w monoterapii. W badaniu IMpower150 wiek ≥ 65 lat wiązał się ze zwiększonym ryzykiem wystąpienia zdarzeń niepożądanych u pacjentów otrzymujących atezolizumab w skojarzeniu z bewacyzumabem, karboplatiną i paklitaksellem. Dane dotyczące pacjentów w wieku ≥ 75 lat są zbyt ograniczone, by móc sformułować wnioski dla tej populacji. **Numer pozwolenia na dopuszczenie do obrotu:** EU/1/17/1220/001, EU/1/17/1220/002. **Podmiot odpowiedzialny:** Roche Registration 150 and IMpower133, dane dotyczące pacjentów w wieku ≥ 75 lat są zbyt ograniczone, by móc sformułować wnioski dla tej populacji. **Numer pozwolenia na dopuszczenie do obrotu:** EU/1/17/1220/001, EU/1/17/1220/002. **Podmiot odpowiedzialny:** Roche Registration 150 and IMpower133, dane dotyczące pacjentów w wieku ≥ 75 lat są zbyt ograniczone, by móc sformułować wnioski dla tej populacji. **Numer pozwolenia na dopuszczenie do obrotu:** EU/1/17/1220/001, EU/1/17/1220/002. **Podmiot odpowiedzialny:** Roche Registration 150 and IMpower133, dane dotyczące pacjentów w wieku ≥ 75 lat są zbyt ograniczone, by móc sformułować wnioski dla tej populacji. **Kategoria dostępności:** Produkt leczniczy wydawany na receptę do zastrzeżonego stosowania. Przed przepisaniem leku należy zapoznać się z aktualną charakterystyką produktu leczniczego, dostępną na życzenie oraz na www.roche.pl. API nr 13, z dnia 03.09.2020.

Perjeta® (pertuzumab)

- Należy unikać stosowania produktu Perjeta u kobiet w ciąży. Dostępne są ograniczone dane na temat stosowania produktu Perjeta u kobiet w ciąży. Bezpieczeństwo terapii lekiem Perjeta u kobiet ciężarnych i karmiących piersią nie zostało określone.
- Przed zastosowaniem leku Perjeta należy sprawdzić, czy kobieta jest w ciąży. Kobiety w wieku rozrodczym powinny stosować skuteczną metodę antykoncepcji podczas terapii produktem Perjeta i przez 6 miesięcy od przyjęcia ostatniej dawki leku.
- Należy ściśle monitorować pacjentki, które zaszyły w ciążę podczas terapii produktem Perjeta lub w czasie 6 miesięcy od przyjęcia ostatniej dawki leku, pod kątem wystąpienia małowodza.
- Jeśli produkt Perjeta stosowano w czasie ciąży, albo pacjentka zaszła w ciążę w trakcie terapii produktem Perjeta lub w czasie 6 miesięcy od przyjęcia ostatniej dawki leku, należy niezwłocznie powiadomić Roche Polska Sp. z o.o., ul. Domaniewska 39 B, 02-672 Warszawa, tel. +48 22 345 18 88, fax +48 22 345 18 74 lub za pomocą formularza zgłoszeniowego znajdującego się pod adresem internetowym http://www.roche.pl/portal/pl/zgloszenie_dzialan_niepozyadanych.
- Dodatkowe informacje będą zbierane w czasie trwania ciąży oraz pierwszego roku życia niemowlęcia. Umożliwi to firmie Roche lepsze poznanie bezpieczeństwa terapii produktem Perjeta oraz przekazanie odpowiednich danych odnośnym władzom, przedstawicielom zawodów medycznych oraz pacjentom.

Perjeta® (pertuzumab)

Substancja czynna: Pertuzumab, humanizowane przeciwciało monoklonalne anti-HER2. **Skład i postać farmaceutyczna, dawka:** Jedna fiołka koncentratu o pojemności 14 ml zawiera 420 mg pertuzumabu o stężeniu 30 mg/ml. Po rozcieńczeniu 1 ml roztworu zawiera około 3,02 mg pertuzumabu w przypadku dawki początkowej oraz około 1,59 mg pertuzumabu w przypadku dawki podtrzymującej. **Wskazania:** Produkt Perjeta wskazywany jest do stosowania w skojarzeniu z trastuzumabem i docetakselmem u dorosłych pacjentów chorych na raka piersi HER2-dodatnego w przerzutami lub w nierecykującej wznowie miejscową, którzy nie byli wcześniej w leczeniu z pomocą terapii przeciw HER2 lub chemioterapii choroby przerzutowej. Produkt leczniczy Perjeta wskazywany jest do stosowania w skojarzeniu z trastuzumabem i chemioterapią w leczeniu neoadjuwantowym dorosłych pacjentów chorych na HER2-dodatnego raka piersi, miejscowo zaawansowanego, zapalne lub we wczesnym stadium z wysokim ryzykiem nawrotu. Produkt leczniczy Perjeta jest wskazywany do stosowania w skojarzeniu z trastuzumabem i chemioterapią w leczeniu adjuwantowym dorosłych pacjentów chorych na HER2-dodatnego raka piersi w wczesnym stadium z wysokim ryzykiem wznowy. **Dawkowanie:** Zalecana początkowa dawka nasycająca produktu leczniczego Perjeta wynosi 840 mg, a następnie 420 mg dawki podtrzymującej po 3 tygodniach, po czym 420 mg powtarzane w 3-tygodniowych odstępach. W skojarzeniu z trastuzumabem zalecana początkowa dawka nasycająca trastuzumabu podawanego razem z produktem leczniczym Perjeta wynosi 8 mg/kg m.c., po którym co 3 tygodnie podawana jest dawka podtrzymująca 6 mg/kg m.c. lub w stałej dawce 600 mg trastuzumabu podawanego podskórnym co 3 tygodnie bez względu na masę ciała pacjenta. W skojarzeniu z docetakselmem zalecana początkowa dawka docetakselu podawanego razem z produktem Perjeta wynosi 75 mg/m² pc, podawana następnie co 3 tygodnie; dawka docetakselu można zwiększyć do 100 mg/m² pc. w kolejnych cyklach, jeśli dawka początkowa była dobrze tolerowana; dawki docetakselu nie należy zwiększać w przypadku stosowania w skojarzeniu z karboplatiną, trastuzumabem i produktem Perjeta. Pacjenci powinni być leczeni produktem leczniczym Perjeta i trastuzumabem do wystąpienia progresji choroby lub niepoddającej się leczeniu toksyczności. Produkt Perjeta powinien być podawany przez 3-6 cykli w skojarzeniu ze stosowaniem w terapii neoadjuwantowym/trastuzumabem i chemioterapią jako część schematu leczenia wczesnego raka piersi. Po operacji pacjenci powinni być leczeni adjuwantowo trastuzumabem do ukończenia 1 roku terapii. W leczeniu adjuwantowym produkt leczniczy Perjeta należy podawać w skojarzeniu z trastuzumabem łącznie przez jeden rok

(do 18 cykli lub do nawrotu choroby, bądź do wystąpienia niepoddającej się leczeniu toksyczności, w zależności co wystąpi pierwsze) jako część pełnego schematu leczenia wczesnego raka piersi oraz niezależnie od czasu leczenia chirurgicznego. Leczenie powinno obejmować standardową chemioterapię opartą na antracyklinach i (lub) taksanach. Podawanie produktu Perjeta i trastuzumabu należy rozpocząć w 1. dniu pierwszego cyklu zawierającego taksan i kontynuować nawet po zakończeniu chemioterapii. **Sposób podawania:** Produkt Perjeta podaje się w 60-minutowym wlewie dożylnym po rozcieńczeniu w 250 ml 0,9% NaCl. Dawkę podtrzymującą stosowaną w 3-tygodniowych odstępach podaje się przez 30 do 60 minut. Zaleca się ścisłą obserwację pacjenta w trakcie pierwszego wlewu i przez 60 minut po pierwszym wlewie oraz w trakcie kolejnych wlewów i przez 30-60 minut po kolejnych wlewach z produktem leczniczym Perjeta pod kątem wystąpienia gorączki neutropenicznej, objawów związanych z wlewow, reakcji nadwrażliwości, anafilaksji. Produkty lecznicze Perjeta, trastuzumab i docetaksel należy podawać sekwencyjnie i nie powinny być mieszane w tym samym worku infuzyjnym. Produkt leczniczy Perjeta i trastuzumab można podawać w dowolnej kolejności. Docetaksel powinien być podawany po produkcie leczniczym Perjeta i trastuzumabie. Jeśli czas między kolejnymi wlewami jest krótszy niż 6 tygodni: należy 420 mg produktu Perjeta w postaci dożylnej należy podać tak szybko, jak to możliwe. Nie należy czekać do kolejnej zaplanowanej dawki. Następnie, należy powrócić do pierwotnego harmonogramu dawkowania; dawkę 6 mg/kg mc. trastuzumabu w postaci dożylnej należy podać tak szybko, jak to możliwe. Nie należy czekać do kolejnej zaplanowanej dawki. Następnie, należy powrócić do pierwotnego harmonogramu dawkowania. Jeśli czas między kolejnymi wlewami jest dłuższy niż 6 tygodni: należy ponownie podać dawkę nasycającą 840 mg produktu Perjeta w postaci dożylnej w 60-minutowym wlewie, a następnie podawać dawkę podtrzymującą 420 mg dożylnie w czasie od 30 do 60 minut co 3 tygodnie. Należy ponownie podać dawkę nasycającą 8 mg/kg mc. trastuzumabu w postaci dożylnej w czasie około 90 minut, a następnie należy podawać dawkę podtrzymującą 6 mg/kg mc. dożylnie w czasie 30 lub 90 minut co 3 tygodnie. Niezależnie czy czas między kolejnymi wlewami jest krótszy czy dłuższy niż 6 tygodni stałą dawkę 600 mg trastuzumabu w postaci podskórnej należy podać tak szybko, jak to możliwe. Nie należy czekać do kolejnej zaplanowanej dawki. Nie zaleca się zmniejszania dawek produktu leczniczego Perjeta. Nie zaleca się zmniejszania dawek trastuzumabu. W przypadku przerwania terapii trastuzumabem należy przerwać stosowanie produktu Perjeta. W przypadku przerwania terapii docetaksalem leczenie produktem Perjeta i trastuzumabem może być kontynuowane do wystąpienia progresji choroby lub niepoddającej się leczeniu toksyczności w schematach leczenia choroby przerzutowej. Produkt Perjeta nie powinien być podawany we wstrzyknięciu dożylnym lub w bolusie. **Szczególne grupy pacjentów:** Nie obserwowano ogólnych różnic w skuteczności stosowania produktu Perjeta u pacjentów w wieku ≥ 65 i < 65 lat. Nie jest konieczne dostosowanie dawki u pacjentów w wieku ≥ 65 lat. Istnieją ograniczone dane dotyczące stosowania leku u pacjentów w wieku powyżej 75 lat. U pacjentów w podszymym wieku (> 65 lat) występuje większe ryzyko biegunki niż u młodszych pacjentów (< 65 lat). Nie badano bezpieczeństwa i skuteczności produktu leczniczego Perjeta u dzieci i młodzieży poniżej 18 lat. Nie jest konieczne dostosowanie dawki produktu leczniczego Perjeta u pacjentów z łagodnym lub umiarkowanym zaburzeniem czynności nerek. Nie badano bezpieczeństwa stosowania i skuteczności produktu leczniczego Perjeta u pacjentów z zaburzeniem czynności wątroby. **Przeciwwskazania:** Nadwrażliwość na pertuzumab lub którąkolwiek substancję pomocniczą. **Specjalne ostrzeżenia i środki ostrożności:** Podawanie pertuzumabu wiązało się z występowaniem reakcji związanych z wlewow, reakcji nadwrażliwości/anafilaksji w tym ze zdarzeniami zakaźnymi zgonem. Jeśli u pacjenta wystąpi reakcja na wlew, można spowolnić tempo wlewu lub przerwać wlew. Wlew można wznowić po ustąpieniu objawów. Ustąpienie objawów może przyspieszyć leczenie polegające na podaniu tlenku, agonistów receptorów beta, leków antyhistaminowych, szybkim podaniu płynów oraz leków przeciwgorączkowych. Stosowanie leku Perjeta musi zostać na stałe przerwane w przypadku reakcji nadwrażliwości NCI-CTCAE w stopniu 4 (anafilaksji), skrzyci oskrzeli lub zespołu ostrej niewydolności oddechowej. Perjeta jest przeciwwskazana u pacjentów ze znaną nadwrażliwością na pertuzumab lub na którąkolwiek substancję pomocniczą. Należy odstawić produkt leczniczy Perjeta i trastuzumab na co najmniej 3 tygodnie w przypadku którejkolwiek z poniższych sytuacji: objawy przedmiotowe i podmiotowe wskazujące na występowanie zastoinowej niewydolności serca (w przypadku potwierdzenia objawowej niewydolności serca podawanie produktu Perjeta należy przerwać); spadek frakcji wyrzutowej lewej komory (ang. left ventricular ejection fraction - LVEF) do poziomu poniżej 40%; gdy wartość LVEF na poziomie 40-45% związana jest ze spadkiem o $\geq 10\%$ poniżej wartości sprzed leczenia. Jeśli wystąpi istotna reakcja na wlew, należy zmniejszyć szybkość podawania wlewu lub przerwać wlew i zastosować odpowiednią terapię. Należy ocenić stan pacjentów i uważnie kontrolować do całkowitego ustąpienia objawów przedmiotowych i podmiotowych. **Należy rozważyć trwałe zaprzestanie podawania produktu leczniczego Perjeta u pacjentów z ciężkimi reakcjami związanymi z wlewow.** Ocena kliniczna powinna opierać się na ciężkości poprzednich reakcji i odpowiedzi na zastosowane leczenie działania niepożądanego. Produkt Perjeta i trastuzumab można zacząć stosować ponownie, jeśli wartość LVEF wróciła do poziomu $> 45\%$ lub poziomu 40-45% związanego ze spadkiem $< 10\%$ poniżej wartości przed rozpoczęciem leczenia. Jeśli po ponownej ocenie w ciągu około 3 tygodni wartości LVEF nie uległa poprawie lub uległa dalszemu pogorszeniu, należy powstrzymać się od przerwania terapii produktem Perjeta i trastuzumabem, chyba, że uzna się, iż korzyści dla danego pacjenta przewyższają ryzyko. W leczeniu neoadiuwantowym (badanie NEOSPHERE) częstość występowania LVD była wyższa w grupach leczonych produktem Perjeta niż w grupach, które nie otrzymały produktu Perjeta. Zastosowanie częstość występowania spadków LVEF zaobserwowano także u pacjentów leczonych produktem Perjeta w skojarzeniu z trastuzumabem i docetaksalem; u wszystkich pacjentów wartość LVEF powróciła do poziomu $\geq 50\%$. Istnieją ograniczone dane (badanie TRYPHAENA) dotyczące sekwencyjnego lub jednoczesnego stosowania produktu Perjeta z epirubicyną, w ramach schematu FEC. Na podstawie działań farmakologicznych pertuzumabu i antracyklin można spodziewać się zwiększonego ryzyka toksyczności kardiologicznej podczas jednoczesnego stosowania tych leków w porównaniu do stosowania sekwencyjnego. **Działania niepożądane:** Bezpieczeństwo produktu leczniczego Perjeta zostało ocenione w grupie ponad 6 000 pacjentów uczestniczących w badaniach fazy II, III i IV prowadzonych z udziałem pacjentów chorych na różnego rodzaju nowotwory złośliwe i leczonych głównie produktem leczniczym Perjeta w skojarzeniu z innymi lekami przeciwnowotworowymi. Badania te obejmowały badania rejestracyjne CLEOPATRA (n=808), NEOSPHERE (n=417), TRYPHAENA (n=225) i APHINITY (n=4804). Bezpieczeństwo produktu Perjeta było na ogół zgodne w tych badaniach, jakkolwiek częstość występowania oraz najczęstsze działania niepożądane leków (ADRs; ang adverse drug reactions) różniły się w zależności od tego, czy produkt Perjeta podawano w monoterapii lub łącznie z innymi przeciwnowotworowymi. **Najczęstsze działania niepożądane** ($\geq 30\%$): biegunka, śnienie, nudności, uczucie zmęczenia, neutropenia i wymioty. Najczęstszymi działaniami niepożądanymi stopnia 3-4 wg NCI-CTCAE ($\geq 10\%$) były: neutropenia i gorączka neutropeniczna. **Działania niepożądane występujące bardzo często:** zapalenie nosogardła, gorączka neutropeniczna, neutropenia, leukopenia, anemia, reakcja na wlew, zmniejszenie apetytu, bezsenność, neuropatia obwodowa, bóle głowy, zaburzenia smaku, obwodowa neuropatia czuciowa zawroty głowy, paręsteje, zwiększone łzawienie, uderzenia serca, kaszel, krwawienie z nosa, duszność, biegunka, wymioty, zapalenie jamy ustnej, nudności, zaparcia, niestrawność, ból brzucha, śnienie, wysypka, choroby paznokci, świąd, suchość skóry, ból mięśni, ból stawów ból kończyn, zapalenie śluzówki, obrzęki obwodowe, gorączka, zmęczenie, astenia. **Działania niepożądane występujące często:** zapalenie wałków paznokciowych, infekcja górnych dróg oddechowych, nadwrażliwość na lek, zaburzenie czynności lewej komory, dreszcze, ból, obrzęk. **Działania niepożądane występujące niezbyt często:** reakcja anafilaktyczna, zastoinowa niewydolność serca, śródmiąższowa choroba płuc, wysięk opłucnowy. **Działania niepożądane występujące rzadko:** zespół uwalniania cytokin, zespół rozpadu guza. **Niezgodności:** Nie obserwowano niezgodności między produktem leczniczym Perjeta a workami z polichloru winylu (PVC) lub poliolenin bez PVC, w tym z workami z polietylenu. Nie należy stosować roztworu glukozy (5%) do rozcieńczania produktu leczniczego Perjeta, ponieważ jest on niestabilny chemicznie i fizycznie w takich roztworach. **Numer pozwolenia na dopuszczenie do obrotu:** EU/1/13/1813/001 nadany przez Komisję Europejską. **Podmiot odpowiedzialny:** Roche Registration GmbH, Emil-Barell-Strasse 1, 79639 Grenzach-Wyhlen, Niemcy. **Przedstawiciel podmiotu odpowiedzialnego:** Roche Polska Sp. z o.o., Domaniewska 39 B, 02-672 Warszawa. Przed przepisaniem leku należy zapoznać się z aktualną, zatwierdzoną charakterystyką produktu leczniczego, dostępną na życzenie oraz na stronie www.roche.pl. **Kategoria dostępności:** Produkt leczniczy wydawany z przepisu lekarza, do zastrzeżonego stosowania. API wersja nr 10 z dnia 17.04.2020.

Herceptin® (trastuzumab) roztwór do wstrzykiwań.

Jeśli podczas stosowania produktu Herceptin lub w czasie 7 miesięcy po podaniu ostatniej dawki leku dojdzie do zapłodnienia, należy niezwłocznie powiadomić Roche Polska Sp. z o.o., ul. Domaniewska 39 B, 02-672 Warszawa, tel. +48 22 345 18 88, fax +48 22 345 18 74 lub za pomocą formularza zgłoszeniowego znajdującego się pod adresem internetowym http://www.roche.pl/portal/pl/zgloszenie_dzialan_niepozadanych. Dodatkowe informacje będą zbierane w czasie trwania ciąży oraz pierwszego roku życia niemowlęcia. Umożliwi to firmie Roche lepsze poznanie bezpieczeństwa terapii produktem Herceptin oraz przekazanie odpowiednich danych odnośnym władzom, przedstawicielom zawodów medycznych oraz pacjentom.

- Należy stosować produkt Herceptin podczas ciąży, chyba, że potencjalna korzyść dla matki przewyższa potencjalne ryzyko dla płodu. Istnieje ograniczona ilość danych dotyczących zastosowania Herceptin u kobiet w ciąży w związku z czym bezpieczeństwo tej terapii w okresie ciąży i laktacji nie zostało określone.
- Nie ma danych dotyczących wpływu trastuzumabu na płodność.
- Po wprowadzeniu produktu na rynek, u ciężarnych kobiet otrzymujących produkt Herceptin obserwowano przypadki zaburzeń wzrostu i/lub funkcji nerek płodu w związku z małowodziami, niektóre związane ze śmiertelnym niedorozwojem płuc płodu.
- Przed zastosowaniem produktu Herceptin należy sprawdzić, czy kobieta jest w ciąży. Kobiety w wieku rozrodczym powinny stosować skuteczną metodę antykoncepcji podczas terapii produktem Herceptin i przez 7 miesięcy od przyjęcia ostatniej dawki leku.
- Należy ściśle monitorować pacjentki, które zaszły w ciążę podczas terapii produktem Herceptin lub w czasie 7 miesięcy od przyjęcia ostatniej dawki leku, pod kątem wystąpienia małowodzia.
- Nie wiadomo czy trastuzumab jest wydzielany z mlekiem ludzkim. Z uwagi na to, że ludzka IgG jest wydzielana z mlekiem, a potencjalna szkodliwość trastuzumabu dla noworodka nie jest znana, to nie należy karmić piersią podczas leczenia produktem Herceptin, jak też przez okres 7 miesięcy od podania ostatniej dawki.

Herceptin® (trastuzumab) roztwór do wstrzykiwań.

Skład i postać farmaceutyczna, dawka: trastuzumab, humanizowane przeciwciało monoklonalne anty-HER2. Produkt Herceptin do podawania podskórnego zawiera rekombinowaną hialuronidazę ludzką (HuHP20), enzym wykorzystywany do zwiększenia dyspersji i wchłaniania podawanych jednocześnie leków w przypadku wstrzyknięć podskórnych. Dostępna jest również forma produktu Herceptin do podawania dożylnego pod postacią proszku do sporządzenia koncentratu do infuzji, 150 mg. **Opakowania:** 1 fiolka produktu Herceptin roztwór do wstrzykiwań zawiera 600 mg/5 ml roztworu. **Wskazania:** Rak piersi: 1. Leczenie chorych na HER2-dodatniego wczesnego raka piersi po operacji, chemioterapii (neoadiuwantowej lub adiuwantowej) oraz radioterapii. Po chemioterapii adiuwantowej z dokсорubicyną i cyklofosfamidem, w skojarzeniu z paklitaksemem lub docetaksalem, w skojarzeniu z chemioterapią adiuwantową z użyciem docetakselu i karboplatyny. 2. W skojarzeniu z chemioterapią neoadiuwantową i następnie w terapii adiuwantowej operacji o lek Herceptin w miejscowo zaawansowanym (w tym zapalny) raku piersi lub w przypadku guza o średnicy > 2 cm. 3. Leczenie pacjentów z rakiem piersi z przerzutami, u których stwierdzono w komórkach nowotworu nadekspresję receptora HER2 - w monoterapii: leczenie pacjentów, którzy otrzymali dotychczas o najmniej dwa schematy chemioterapii z powodu choroby nowotworowej z przerzutami; • w skojarzeniu z paklitaksemem: leczenie pacjentów, którzy nie otrzymywali dotychczas chemioterapii z powodu choroby nowotworowej z przerzutami i którzy nie kwalifikują się do chemioterapii z antracyklinami; • w skojarzeniu z docetaksalem: leczenie pacjentów, którzy nie otrzymywali dotychczas chemioterapii z powodu choroby nowotworowej z przerzutami; • w skojarzeniu z inhibitorem aromatazy do leczenia pacjentów pod koniec objawów reakcji związanych z podaniem leku. Można jest zamiana leczenia z produktem Herceptin do podawania dożylnego na produkt Herceptin do podawania podskórnego i odwrotnie. **Szczególne grupy pacjentów:** Nie przeprowadzono badań dotyczących farmakokinetyki ukierunkowanych na stosowanie leku u pacjentów w podszymym wieku oraz pacjentów z niewydolnością nerek czy wątroby. W populacyjnych analizach farmakokinetyki leku nie stwierdzono, że wiek lub niewydolność nerek wpływają na dawkowanie trastuzumabu. **Dzieci i młodzież:** Stosowanie produktu Herceptin u dzieci i młodzieży nie jest wskazane. **Przeciwwskazania:** Nadwrażliwość na trastuzumab, białka mleka krowiego, którykolwiek składnik produktu Herceptin. Ciężka duszność spoczynkowa z powodu powikłań związanych z zaawansowaną chorobą nowotworową lub wymagająca tlenoterapii. **Specjalne ostrzeżenia i środki ostrożności:** Pacjenci leczeni lekiem Herceptin są obciążeni podwyższonym ryzykiem wystąpienia zastoinowej niewydolności serca (New York Heart Association [NYHA] klasa II-IV) lub bezobjawowych zaburzeń czynności serca. Zaburzenia te obserwowano u pacjentów przyjmujących lek Herceptin w monoterapii lub w skojarzeniu z paklitaksemem lub docetaksalem, zwłaszcza po chemioterapii z użyciem antracykliny (dokсорubicyny lub epirubicyny). Zaburzenia mogą mieć nasilenie umiarkowane lub ciężkie, a nawet kończyć się zgonem. Ponadto należy zachować ostrożność podczas leczenia pacjentów obciążonych podwyższonym ryzykiem zaburzeń serca, takimi jak nadciśnienie, udokumentowana choroba wieńcowa, zastoinowa niewydolność serca, LVEF $< 55\%$, zaawansowany wiek. U pacjentów przyjmujących produkt Herceptin po zakończeniu chemioterapii adiuwantowej ryzyko zaburzeń czynności serca miało związek z większą skumulowaną dawką antracykliny podawanej przed rozpoczęciem terapii Herceptin oraz BMI > 25 kg/m². Wszyscy kandydaci do leczenia lekiem Herceptin, a zwłaszcza osoby उपstanie leczone antracyklinami i cyklofosfamidem, powinny zostać poddane ocenie wyświfowej czynności serca. Podobna ocena kardiologiczna powinna być wykonywana co 3 miesiące podczas terapii i co 6 miesięcy po jej zakończeniu aż do upływu 24 miesięcy od podania ostatniej dawki leku Herceptin. Jeżeli w trakcie leczenia produktem Herceptin wartość LVEF spadnie w stosunku do wartości wyjściowej o więcej niż 10 punktów procentowych oraz do poniżej 50%, należy wystrzymać leczenie i powtórzyć pomiar LVEF w ciągu około 3 tygodni. Jeżeli nie dojdzie do poprawy frakcji wyrzutowej lub dojdzie do dalszego jej zmniejszenia bądź wystąpienia objawowej zastoinowej niewydolności serca, zaleca się przerwanie podawania leku Herceptin, chyba że korzyści dla danego pacjenta przewyższają nad ryzykiem. Wszyscy tacy pacjenci powinni być konsultowani przez kardiologa i następnie poddani obserwacji. Przed podjęciem decyzji o rozpoczęciu/wznowieniu leczenia lekiem Herceptin należy dokonać dokładnej oceny ryzyka i korzyści. Produkt Herceptin w połączeniu z antracyklinami nie powinien być stosowany jednocześnie w przypadku raka piersi z przerzutami ani w leczeniu adiuwantowym. U pacjentów z wczesnym rakiem piersi kwalifikujących się do leczenia neoadiuwantowego/adiuwantowego, produkt Herceptin stosowany był jednocześnie z antracyklinami jedynie w dwóch badaniach klinicznych u pacjentów nieleczonych dotąd chemioterapią i tylko z użyciem małej dawki antracyklin (maksymalna skumulowana dawka: dokсорubicyna 180 mg/m² lub epirubicyna 360 mg/m²). Jeżeli pacjenci byli leczeni jednocześnie lekiem Herceptin i małą dawką antracyklin w terapii neoadiuwantowej, po leczeniu operacyjnym nie należy stosować dodatkowych leków cytostycznych. W pozostałych przypadkach decyzje dotyczące konieczności stosowania dodatkowej chemioterapii cytostycznej powinny być oparte na innych czynnikach. Stwierdzono występowanie reakcji związanych z podskórnym podaniem leku Herceptin. W celu zmniejszenia ryzyka wystąpienia takich reakcji można zastosować odpowiednią premedykację. W przypadku wystąpienia reakcji związanych z podaniem leku można zastosować środki przeciwbólowe/przeciwgorączkowe i leki antyhistaminowe. U pacjentów z dusznością spoczynkową związaną z powikłaniami zaawansowanej choroby nowotworowej i chorobami współistniejącymi, ryzyko zgonu w wyniku reakcji związanych z podaniem leku może być zwiększone. Z tego względu tym pacjentom nie należy podawać produktu Herceptin. Podczas stosowania produktu Herceptin do podawania podskórnego należy zachować ostrożność, ponieważ wystąpiłoby ryzyko ciężkich zaburzeń ze strony układu oddechowego związanych z podawaniem leku nawet zakończone zgonem. Objawy te mogą mieć postać reakcji związanej z podaniem leku w wystąpić w późniejszym czasie. Dodatkowo mogą wystąpić przypadki śródmiąższowej choroby płuc obejmującej nacieki w płucach, zespół ostrej niewydolności oddechowej, zapalenie płuc, śródmiąższowe zapalenie płuc, wysięk opłucnowy, zaburzenia oddechowe, ostry obrzęk płuc i niewydolność oddechowa. Do czynników ryzyka śródmiąższowej choroby płuc należą: wcześniejsze lub aktualnie prowadzone leczenie z użyciem innych leków np. taksanów, gemcytabiny, winorelbiny oraz radioterapii a także: duszność spoczynkowa w przebiegu zaawansowanej choroby nowotworowej i chorób współistniejących. Dlatego też tacy pacjenci nie powinni być leczeni produktem Herceptin lub należy zachować szczególną ostrożność. Dane niekliniczne dotyczące rekombinowanej hialuronidazy ludzkiej nie wykazały szczególnego zagrożenia dla ludzi w oparciu o konwencjonalne badania toksyczności wielokrotnych dawek z uwzględnieniem punktów końcowych dotyczących bezpieczeństwa farmakologicznego. W celu poprawy identyfikacji biologicznych produktów leczniczych, jakim jest Herceptin, nazwa handlowa produktu powinna być czelnie wpisana lub zakreślona w dokumentacji pacjenta. W celu zapobiegnięcia pomyłkom medycznym ważne jest sprawdzenie etykiety na fiolkach, aby upewnić się, że lekiem przygotowywanym i podawanym jest Herceptin (trastuzumab) a nie trastuzumab emtanzyna. **Działania niepożądane:** Wśród najbardziej ciężkich i/lub częstych działań niepożądanych zgłaszanych po zastosowaniu leku Herceptin (postaci podawanych dożylnie i podskórnym) do chwili obecnej wymieniane są zaburzenia czynności serca, reakcje związane z podaniem leku, toksyczność hematologiczna (w szczególności neutropenia), zakażenia i zdarzenia niepożądane związane z układem oddechowym. Profil bezpieczeństwa leku Herceptin do podawania podskórnego określony w rejestracyjnym badaniu dotyczącym raka piersi we wczesnym stadium był zasadniczo zbliżony do znanego profilu bezpieczeństwa postaci podawanej dożylnie. Wśród ciężkich zdarzeń niepożądanych raportowanych

częściej niż dla postaci do podawania dożylnego wymienia się: hospitalizację, zakażenia przebiegające z neutropenią lub bez niej, incydenty sercowe. Poza tymi zdarzeniami niepożądanymi występującymi częściej niż dla postaci dożylny są: pooperacyjne zakażenia rany, reakcje związane z podaniem leku, nadciśnienie tętnicze. Inne działania niepożądane obserwowane dla postaci podawanej dożylnie: zakażenie, zapalenie nosogardzieli, posocznica neutropeniczna, zapalenie pęcherza, grypa, zapalenie zatok, infekcje skóry, zapalenie śluzówki nosa, zakażenia górnych dróg oddechowych, infekcje układu moczowego, zapalenie gardła, rozwój nowotworu złośliwego, progresja choroby nowotworowej, gorączka neutropeniczna, niedokrwistość, neutropenia, zmniejszenie liczby białych krwinek/leukopenia, trombotycytopenia, hipotrombiniemia, trombotycytopenia immunologiczna, nadwrażliwość, reakcja anafilaktyczna, wstrząs anafilaktyczny, zmniejszenie masy ciała/utrata masy ciała, jadowłóstwo, zespół rozpadu guza, hiperkalcemia, bezsenność, lęk, depresja, drżenie, zawroty głowy, bóle głowy, parostęże, zaburzenia smaku, neuropatia obwodowa, wzmożone napięcie, nadmierna senność, zapalenie spojówek, zwiększone łzawienie, zespół suchego oka, tarcza zastoynowa, krwawienie siatkówki, głuchota, obniżenie ciśnienia, zwiększenie ciśnienia, nieregularne bicie serca, trzępota serca, niewydolność serca (zastoynowa), tachyarytmia nadkomorowa, kardiomiopatia, wysięk osierdziowy, wstrząs sercowy, obecność rytmu cwałowego, uderzenia góra, hipotenzja, rozszerzenie naczyń, duszność, kaszel, krwawienie z nosa, zapalenie płuc, astma, zaburzenia płuc, wysięk opłucny, świszczący oddech, śródmiąższowe zapalenie płuc, zwłóknienie płuc, zaburzenia czynności oddechowej, niewydolność oddechowa, naciek płucny, ostry obrzęk płuc, ostry zespół oddechowy, skurcz oskrzeli, niedotlenienie, zmniejszona saturacja tlenem, obrzęk krtani, prawidłowe oddychanie tylko w pozycji stojącej, obrzęk płuc, choroba śródmiąższowa płuc, biegunka, wymioty, nudności, opuchnięcie wargi, ból brzucha, niestrawność, zaparcia, zapalenie jamy ustnej, żyłki odbytu, suchość błon śluzowych jamy ustnej, uszkodzenie komórek wątroby, zapalenie wątroby, tkliwość wątroby, żółtaczka, rumień, wysypka, opuchnięcie twarzy, łysienie, zaburzenia paznokci, erytrodystezja dłońno-podeszowa, trądzik, zapalenie skóry, wybroczyny krwawe, nadmierne pocenie się, wysypka grudkowo-plamista, świąd, familiowość paznokci, zapalenie skóry, pokrzywka, obrzęk naczyń nerwowych, bóle stawowe, napięcie mięśniowe, bóle mięśniowe, zapalenie stawów, bóle pleców, bóle kostne, skurcze mięśni, ból karku, ból kończyn, zaburzenia nerek, błoniste kłębuszkowe zapalenie nerek, glomerulonefropatia, niewydolność nerek, małowodzie, hipoplazja nerek, hipoplazja płuc, zapalenie piersi/zapalenie sutka, osłabienie, ból w klatce piersiowej, dreszcze, zmęczenie, objawy grypopodobne, reakcje związane z wlewem, ból, gorączka, zapalenie błon śluzowych, obrzęki obwodowe, złe samopoczucie, obrzęki, stłuczenia. U części chorych leczonych produktem Herceptin dożylnie lub podskórnym stwierdzono wystąpienie przeciwciał skierowanych przeciwko trastuzumabowi. U części chorych przyjmujących produkt Herceptin do podawania podskórnego obserwowano przeciwciała skierowane przeciwko substancji pomocniczej hialuronidazie. Nie stwierdzono wpływu przeciwciał na farmakokinetykę, skuteczność i bezpieczeństwo produktu Herceptin podawanego dożylnie i podskórnym. Dla sekwencji IV→SC częstość działań niepożądanych (wszystkie stopnie) przed zmianą leczenia (cykle 1-4) i po zmianie leczenia (cykle 5-8) wyniosła odpowiednio 53,8% versus 56,4%; dla sekwencji SC→IV (połączone kohorty SC w fiołce i SC w urzędzeniu) częstość działań niepożądanych (wszystkie stopnie) przed zmianą leczenia i po zmianie leczenia wyniosła odpowiednio 65,4% versus 48,7%. Częstość poważnych zdarzeń niepożądanych przed zmianą leczenia (cykle 1-4), i zdarzeń niepożądanych w stopniu 3 i przerwaniami leczenia z powodu działań niepożądanych była niska (<5%) i porównywalna z częstością po zmianie leczenia (cykle 5-8). Nie odnotowano zdarzeń niepożądanych w stopniu 4 i stopniu 5. **Niezgodności farmaceutyczne:** Produkt Herceptin podawany podskórnym jest gotowym do użycia roztworem, którego nie należy mieszać ani rozcieńczać z innymi produktami. **Numer pozwolenia na dopuszczenie do obrotu:** EU/1/00/145/002 (roztwór do wstrzykiwań w fiołce) nadany przez Komisję Europejską. **Podmiot odpowiedzialny:** Roche Registration GmbH, Emil-Barell-Strasse 1, 79639 Grenzach-Wyhlen, Niemcy. **Przedstawiciel podmiotu odpowiedzialnego:** Roche Polska Sp. z o.o., Domaniewska 39 B, 02-672 Warszawa. **Kategoria dostępności:** Produkt leczniczy wydawany z przepisu lekarza, do zastrzeżonego stosowania. Przed przepisaniem leku należy zapoznać się z aktualną charakterystyką produktu leczniczego, dostępną na życzenie oraz na www.roche.pl, API wersja nr 12 z dnia 16.07.2020.

Kadcyla® (trastuzumab emtantyna)

Dodatkowe informacje dotyczące bezpieczeństwa farmakoterapii. Jeśli podczas stosowania produktu Kadcyla® lub w czasie 7 miesięcy po podaniu ostatniej dawki leku dojdzie do zapłodnienia, należy niezwłocznie powiadomić Roche Polska Sp. z o.o., ul. Domaniewska 39 B, 02-672 Warszawa, tel.: +48 22 345 18 88, fax: +48 22 345 18 74 lub za pomocą formularza zgłoszeniowego znajdującego się pod adresem internetowym: www.roche.pl/portal/pl/zgloszenie_dzialan_niepozadanych. Dodatkowe informacje będą zbierane w czasie trwania ciąży oraz pierwszego roku życia niemowlęcia. Umożliwi to firmie Roche lepsze poznanie bezpieczeństwa terapii produktem Kadcyla® oraz przekazanie odpowiednich danych odnośnym władzom, przedstawicielom zawodów medycznych oraz pacjentom.

• Antykoncepcja u mężczyzn i kobiet

Kobiety w wieku rozrodczym powinny stosować skuteczne metody antykoncepcji podczas terapii trastuzumabem emtantyną oraz przez 7 miesięcy po podaniu ostatniej dawki trastuzumabu emtantyny. Mężczyźni lub ich partnerki powinny również stosować skuteczne metody antykoncepcji.

• Ciąża

Brak danych dotyczących stosowania trastuzumabu emtantyny u kobiet w ciąży. Trastuzumab, składnik trastuzumabu emtantyny, może powodować uszkodzenie lub zgon płodu, jeśli zostanie podany kobiecie w ciąży. Po wprowadzeniu trastuzumabu do obrotu, u dzieci kobiet ciężarnych poddanych tej terapii stwierdzono przypadki małowodzia, niektóre z nich prowadzące do śmiertelnej hipoplazji płci. Wyniki badań na zwierzętach z wykorzystaniem miążdzy, ściśle powiązanym związkami chemicznymi tej samej klasy mającej strukturę podobną do DM1, sugerują, że DM1, cytotoksyczny składnik trastuzumabu emtantyny, hamujący mikro tubule, może wykazywać działanie teratogenne i potencjalnie embriotoksyczne. Nie zaleca się stosowania trastuzumabu emtantyny u kobiet w ciąży. Kobiety przed zajęciem ciąży powinny zostać poinformowane o możliwości uszkodzenia płodu. Natomiast chore, które zaszyły w ciążę, powinny natychmiast skontaktować się z lekarzem. Jeśli kobietę ciężarną poddaje się terapii trastuzumabem emtantyną, zaleca się ściśle monitorowanie przez wielodyscyplinarny zespół.

• Karmienie piersią

Nie ustalono, czy trastuzumab emtantyna przenika do mleka matki. Ponieważ wiele produktów leczniczych przenika do mleka kobiecego i że w związku z tym wystąpienia ciężkich działań niepożądanych u niemowląt karmionych piersią, kobiety powinny przerwać karmienie piersią przed rozpoczęciem terapii trastuzumabem emtantyną. Pacjentki mogą rozpocząć karmienie piersią po 7 miesiącach od zakończenia leczenia.

• Płodność

Nie przeprowadzono badań z zakresu zaburzeń płodności i toksyczności rozwoju u chorych leczonych trastuzumabem emtantyną.

Kadcyla®

Skład i postać farmaceutyczna, dawka: Trastuzumab emtantyna, koniugat trastuzumabu, humanizowanego przeciwciała monoklonalnego IgG1 związanego kowalencyjnie z DM1. 1 fiołka 100 mg zawierająca proszek do sporządzania 5ml koncentratu roztworu do infuzji oraz 1 fiołka 160mg zawierająca proszek do sporządzania 8ml koncentratu roztworu do infuzji. **Wskazania:** Produkt leczniczy Kadcyla, stosowany w monoterapii, jest wskazany: 1. w adiuwantowym leczeniu dorosłych pacjentów z HER2-dodatnim rakiem piersi w wczesnym stadium, u których występuje inwazyjna choroba resztkowa w piersi i (lub) przerzuty w węzłach chłonnych, po przedoperacyjnej terapii zawierającej taksoi i lek anty-HER2; 2. w leczeniu dorosłych pacjentów z HER2-dodatnim, nieoperacyjnym miejscowo zaawansowanym lub przerzutowym rakiem piersi, poddanych wcześniej terapii trastuzumabem i taksoidem, w połączeniu lub oddzielnie. Pacjenci: po wcześniejszym leczeniu z powodu miejscowo zaawansowanej lub uogólnionej postaci choroby lub u których wystąpił nawrót choroby w trakcie lub przed upływem sześciu miesięcy od zakończenia leczenia uzupełniającego. **Dawkowanie i sposób podawania:** Zalecaną dawką koniugatu trastuzumabu emtantyna jest 3,6 mg/kg masy ciała podawaną w formie wlewu dożylnego co 3 tygodnie (cykl 21-dniowy), w zaawansowanym raku piersi pacjenci powinni otrzymać leczenie do czasu progresji nowotworu lub osiągnięcia nieakceptowalnej toksyczności, w przypadku wczesnego raka piersi pacjenci powinni otrzymać leczenie łącznie przez 14 cykli, chyba że nastąpi nawrót choroby lub niemożliwość do opanowania działania toksycznego. W celu uniknięcia błędów medycznych ważne jest, aby sprawdzić etykiety fiołki, w celu upewnienia się, że przygotowaną i podawaną produkt leczniczym jest Kadcyla (trastuzumab emtantyna), a nie produkt leczniczy Herceptin (trastuzumab). **Sposób podawania:** Trastuzumab emtantyna powinien zostać rozpuszczony i rozcieńczony przez personel medyczny i podany w formie wlewu dożylnego. Nie wolno podawać leku w szybkim wstrzyknięciu lub w bolusie. Dawkę początkową należy podać w 90-minutowym wlewie dożylnym. Pacjenci powinni być obserwowani w trakcie infuzji i przez co najmniej 90 minut po pierwszym wlewie, gdyż może wystąpić gorączka, dreszcze lub inne reakcje związane z infuzją. Należy ściśle monitorować miejsce wkłucia ze względu na możliwość podskórnego przenikania produktu leczniczego podczas podawania. Jeśli wcześniejszy wlew produktu był dobrze tolerowany, kolejne dawki koniugatu trastuzumabu emtantyna można podawać w 30-minutowych wlewach. Pacjenci powinni być obserwowani w trakcie infuzji i przez co najmniej 30 minut po jej zakończeniu. Szybkość wlewu koniugatu trastuzumabu emtantyna należy zmniejszyć lub przerwać go, jeśli u pacjenta wystąpią objawy związane z infuzją. W przypadku zagrażających życiu reakcji na wlew należy zakończyć terapię koniugatem trastuzumabu emtantyna. **Opóźnienie lub pominięcie podania:** w przypadku pominięcia podania planowanej dawki, należy ją podać tak szybko, jak to możliwe; nie należy czekać do następnego cyklu. Schemat podawania należy skorygować w celu utrzymania 3-tygodniowego odstępu pomiędzy dawkami. Następną dawkę należy podać zgodnie z zaleceniami dotyczącymi dawkowania. **Modyfikacja dawki:** postępowanie w przypadku objawowych działań niepożądanych może wiązać się z okresowym przerwaniem terapii, zmniejszeniem dawki lub zakończeniem leczenia produktem leczniczym Kadcyla, jak podano w charakterystyce produktu leczniczego Kadcyla. **Szczególne grupy pacjentów:** **Niewydolność nerek:** nie wymaga się dostosowania dawki początkowej u pacjentów z łagodną lub umiarkowaną niewydolnością nerek. Ze względu na brak wystarczających danych, nie można określić potencjalnej konieczności modyfikacji dawki u pacjentów z ciężką niewydolnością nerek, dlatego należy dokładnie monitorować chorych z ciężką niewydolnością nerek. **Niewydolność wątroby:** nie wymaga się dostosowania dawki początkowej u pacjentów z łagodną lub umiarkowaną niewydolnością wątroby. Trastuzumab emtantyna nie był badany u pacjentów z ciężką niewydolnością wątroby. Należy zachować ostrożność podczas terapii pacjentów z zaburzeniami czynności wątroby ze względu na znaną hepatotoksyczność zaobserwowaną w trakcie leczenia koniugatem trastuzumabu emtantyna. **Pacjenci w podwyższonej wieku:** nie zaobserwowano istotnej różnicy w farmakokinetyce koniugatu trastuzumabu emtantyna wśród pacjentów <65 lat, pacjentów w wieku 65-75 lat oraz pacjentów >75 lat. **Stosowanie u dzieci:** nie określono bezpieczeństwa stosowania ani skuteczności wlewu leku dożylnego u dzieci i młodzieży w wieku poniżej 18 lat. **Przeciwwskazania:** Nadwrażliwość na substancję czynną lub na którąkolwiek substancję pomocniczą produktu Kadcyla. **Specjalne ostrzeżenia i środki ostrożności:** **Małopłytkowość:** małopłytkowość, czyli zmniejszenie ilości płytek krwi, była częstym powikłaniem obserwowanym w trakcie terapii koniugatem trastuzumabu emtantyna. Zaleca się monitorowanie liczby płytek krwi przed podaniem każdej dawki koniugatu trastuzumabu emtantyna. Pacjenci z małopłytkowością (< 100 000/mm³) oraz pacjenci stosujący leczenie przeciwnadciśnieniowe (np. warfarynę, heparynę, heparyny drobnocząsteczkowe) powinni być ściśle monitorowani podczas terapii koniugatem trastuzumabu emtantyna. Nie badano koniugatu trastuzumabu emtantyna u pacjentów z liczbą płytek krwi ≤ 100 000/mm³ przed rozpoczęciem terapii. W przypadku zwiększenia nasilenia małopłytkowości do stopnia 3. lub większego (< 50 000/mm³) nie należy stosować koniugatu trastuzumabu emtantyna do momentu zmniejszenia nasilenia toksyczności do stopnia 1. **Krwotoki:** zgłaszano przypadki zdarzeń krwotocznych, w tym krwotoku w obrębie ośrodkowego układu nerwowego, układu oddechowego i przewodu pokarmowego w związku z leczeniem koniugatem trastuzumabu emtantyna. Niektóre z tych zdarzeń krwawienia zakończyły się zgonem. W niektórych z obserwowanych przypadkach u pacjentów występowała małopłytkowość lub otrzymano ją z infuzją przeciwnadciśnieniową lub przeciwpłytkową; w innych przypadkach nie stwierdzono znanych dodatkowych czynników ryzyka. Należy zachować ostrożność stosując te leki i rozważyć dodatkowe monitorowanie, gdy ich jednoczesne użycie jest konieczne z przyczyn medycznych. (> 75 000/mm³). **Hepatotoksyczność:** w przeprowadzonych badaniach klinicznych z użyciem koniugatu trastuzumabu emtantyna wystąpiła hepatotoksyczność, przede wszystkim pod postacią bezobjawowego zwiększenia aktywności aminotransferaz w surowicy. Zwiększenie aktywności aminotransferaz było zasadniczo przemijające, osiągając największe nasilenie w 8 dobie po podaniu produktu leczniczego. Następnie obserwowano zmniejszenie toksyczności do stopnia 1. lub jej ustąpienie przed następnym cyklem. U pacjentów z uśrednioną ciężką reakcją z użyciem koniugatu trastuzumabu emtantyna wystąpiły ciężkie zaburzenia czynności wątroby i dróg żółciowych, w tym guzowy przerost regeneracyjny (NRH) wątroby albo przypadki zgonów z powodu polekowego uszkodzenia wątroby. Zasady dotyczące zmniejszania dawki lub zakończenia terapii w wyniku zwiększenia aktywności aminotransferaz i stężenia bilirubiny całkowitej w surowicy są opisane w charakterystyce produktu leczniczego Kadcyla. **Neurotoksyczność:** w badaniach klinicznych z użyciem koniugatu trastuzumabu emtantyna wystąpiły przypadki neuropatii obwodowej, głównie czuciowej, w 1. stopniu nasilenia toksyczności. Pacjentów z MBC z neuropatią obwodową stopnia ≥ 3. oraz pacjentów z EBC z neuropatią obwodową stopnia ≥ 2. przed rozpoczęciem leczenia wykluczono z udziału w badaniach klinicznych. Stosowanie koniugatu trastuzumabu emtantyna u chorych z neuropatią obwodową w stopniu 3. lub 4. należy okresowo przerwać do uzyskania zmniejszenia nasilenia tego powikłania do stopnia ≤ 2. Chorych należy regularnie monitorować w celu wykrycia objawów neurotoksyczności. **Dysfunkcja lewej komory:** u pacjentów poddanych terapii koniugatem trastuzumabu emtantyna istnieje zwiększone ryzyko wystąpienia dysfunkcji lewej komory. U chorych leczonych koniugatem trastuzumabu emtantyna obserwowano zmniejszenie frakcji wyrzutowej lewej komory (LVEF) < 40%, dlatego istnieje ryzyko wystąpienia objawowej zastoinowej niewydolności serca (CHF). Należy wykonywać standardowe badania oceniające czynność serca (EKG, MUGA) przed rozpoczęciem leczenia oraz w regularnych odstępach czasu (np. co 3 miesiące) w trakcie terapii. W przypadku wystąpienia zaburzeń lewej komory serca należy odroczyć podanie kolejnej dawki lub zakończyć terapię zgodnie z opisem w charakterystyce produktu leczniczego. **Toksyczność płucna:** w badaniach klinicznych z użyciem koniugatu trastuzumabu emtantyna obserwowano przypadki śródmiąższowego zapalenia płuc (ILD), w tym zapalenie płuc; niektóre z nich prowadziły do ostrej niewydolności oddechowej lub zakończyły się zgonem. Objawy obejmowały duszność, kaszel, zmęczenie i naciek zapalny w płucach. Zaleca się zakończenie leczenia koniugatem trastuzumabu emtantyna u pacjentów, u których rozpoznano ILD lub śródmiąższowe zapalenie płuc. **Reakcje związane z wlewem:** nie zaleca się terapii koniugatem trastuzumabu emtantyna u pacjentów, u których przerwano leczenie trastuzumabem z powodu wystąpienia reakcji związanej z wlewem (RR). Należy dokładnie obserwować pacjentów w celu wykrycia reakcji związanych z wlewem, zwłaszcza podczas pierwszego podania. Obserwowano reakcje: zaczerwienienie skóry, dreszcze, gorączka, duszność, niskie ciśnienie tętnicze, świszczący oddech, skurcz oskrzeli i tachykardia. Terapię koniugatem trastuzumabu emtantyna należy przerwać u pacjentów, u których wystąpiła ciężka reakcja związana z wlewem, aż do ustąpienia objawów. Ponowne włączenie terapii należy rozważyć na podstawie klinicznej oceny stopnia nasilenia reakcji. Leczenie należy przerwać w przypadku wystąpienia reakcji związanych z wlewem. **Reakcje nadwrażliwości:** Nie zaleca się stosowania terapii koniugatem trastuzumabu emtantyna u pacjentów, u których przerwano leczenie trastuzumabem z powodu nadwrażliwości. Pacjentów należy obserwować w celu wykrycia nadwrażliwości/reakcji alergicznych, których objawy mogą być takie same jak w przypadku reakcji związanej z wlewem. Obserwowano ciężkie reakcje anafilaktyczne. Jeśli wystąpi nadwrażliwość (z nasileniem reakcji podczas kolejnych wlewów), należy zakończyć leczenie koniugatem trastuzumabu emtantyna. **Działania niepożądane:** W populacji biorącej udział w badaniach najczęstszymi ciężkimi działaniami niepożądanymi (u > 0,5% pacjentów) były krwawienia, gorączka, małopłytkowość, duszność, ból brzucha, bóle mięśniowo-szkieletowe i wymioty. Najczęstszymi działaniami niepożądanymi związanymi ze stosowaniem koniugatu trastuzumabu emtantyna (≥ 25%) były: nudności, zmęczenie, bóle mięśniowo-szkieletowe, krwotok, ból głowy, zwiększenie aktywności aminotransferaz, nadciśnienie wrotne, wynaczenie w miejscu iniekcji, zapalenie płuc spowodowane radioterapią. **Niezgodności:** nie należy stosować 5% roztworu glukozy w celu przygotowania roztworu lub rozcieńczenia. Powoduje on agregację białek. **Numer pozwolenia na dopuszczenie do obrotu:** EU/1/13/885/001, EU/1/13/885/002 nadane przez Komisję Europejską. **Podmiot odpowiedzialny:** Roche Registration GmbH, Emil-Barell-Strasse 1, 79639 Grenzach-Wyhlen, Niemcy. **Przedstawiciel podmiotu odpowiedzialnego:** Roche Polska Sp. z o.o., Domaniewska 39 B, 02-672 Warszawa. **Kategoria dostępności:** Produkt leczniczy wydawany z przepisu lekarza, do zastrzeżonego stosowania. Przed przepisaniem leku należy zapoznać się z aktualną charakterystyką produktu leczniczego, dostępną na życzenie oraz na www.roche.pl, API wersja nr 4 z dnia 16.12.2019.




VIRTUAL MEETING



NOWOTWORY SKÓRY 2021 UPDATE DLA CHIRURGÓW

Przewodniczący Komitetu Naukowego:
prof. dr hab. n. med. Piotr Rutkowski



- 12 lutego 2021 roku
- 14 maja 2021 roku
- 3 lipca 2021 roku
- 24 września 2021 roku
- 19 listopada 2021 roku

Szczegółowe informacje i rejestracja na stronie internetowej:

www.nowotworyskory.viamedica.pl

ORGANIZATOR



PATRONAT



PATRONAT MEDIALNY

tvmed

PARTNER



20-6116.001.003

Konferencja jest skierowana do wszystkich osób zainteresowanych tematyką. Sesje satelitarne firm farmaceutycznych, sesje firm farmaceutycznych oraz wystawy firm farmaceutycznych są skierowane tylko do osób uprawnionych do wystawiania recept lub osób prowadzących obrót produktami leczniczymi — podstawa prawna: Ustawa z dnia 6 września 2001 r. Prawo farmaceutyczne (Dz. U. z 2017 r. poz. 2211, z późn. zm.)

CELEM JEST WYLECZENIE! ZWIĘKSZ SZANSE. OGRANICZ RYZYKO.


PERJETA[®]
pertuzumab


Kadcyla[®]
trastuzumab emtanzyna


Herceptin[®] SC
trastuzumab
roztwór do wstrzykiwań


TECENTRIQ[®]
atezolizumab



▼ Produkt leczniczy jest dodatkowo monitorowany. Umożliwi to szybkie zidentyfikowanie nowych informacji o bezpieczeństwie. Osoby należące do fachowego personelu medycznego powinny zgłaszać wszelkie podejrzewane działania niepożądane. Zgłoszenia działań niepożądanych należy przekazywać do: **Departamentu Monitorowania Niepożądanych Działań Produktów Leczniczych Urzędu Rejestracji Produktów Leczniczych, Wyrobów Medycznych i Produktów Biobójczych**, Al. Jerozolimskie 181 C, 02-222 Warszawa, tel.: +48 22 49 21 301; fax: +48 22 49 21 309; strona internetowa: <https://smz.ezdrowie.gov.pl> lub **Roche Polska Sp. z o.o.**, ul. Domaniewska 39 B, 02-672 Warszawa, tel. +48 22 345 18 88, fax +48 22 345 18 74 lub za pomocą formularza zgłoszeniowego znajdującego się pod adresem internetowym www.roche.pl/portal/pl/zgloszanie_dzialan_niepozadanych.



Roche Polska Sp. z o.o.
ul. Domaniewska 39B; 02-672 Warszawa
tel.: +48 22 345 1888; fax: +48 22 345 1874
www.roche.pl

M-PL-00001060