

Biuletyn Polskiego Towarzystwa Onkologicznego

# Nowotwory



**N** Narodowy  
Instytut  
Onkologii  
Im. Marii Skłodowskiej-Curie  
Państwowy Instytut Badawczy



**Odległe wyniki badań z randomizacją nad zastosowaniem gąbki kolagenowej z gentamycyną u chorych na raka odbytnicy – w zależności od długości przerwy pomiędzy zakończeniem radioterapii a operacją**

*A. Dmitruk, T. Olesiński, P. Hevelke, Ł. Zyskowski, A. Rutkowski*

**Radiotherapy treatment planning for breast cancer patients after a subcutaneous mastectomy with the use of a prosthesis or expander**

*P. Kędzierawski, K. Buliński, T. Kuszewski, K. Wnuk, A. Dąbrowski, K. Lis, J. Braziewicz, K. Śłosarek*

**Personalizowane postępowanie medyczne u pacjentów z czerniakiem (część 1.)**

*J. Gil, I. Łaczmańska, M.M. Sęsiadek, M. Ziętek*

**Smoking cessation help for cancer patients – a pilot project „Quitting Supports Treatment”**

*P. Koczkodaj, M. Cedzyńska, P. Rutkowski, A. Janiak, I. Przepiórka, A. Ciuba, M. Mańczuk, K. Przewoźniak, J. Didkowska*



# XXVII ZJAZD POLSKIEGO TOWARZYSTWA CHIRURGII ONKOLOGICZNEJ

XXXVIII Konferencja Naukowo-Szkoleniowa PTChO

Poznań, 2–4 września 2021 roku

[WWW.ZJAZDPTCHO.PL](http://WWW.ZJAZDPTCHO.PL)

ORGANIZATORZY



Konferencja jest skierowana do wszystkich osób zainteresowanych tematyką. Sesje satelitarne firm farmaceutycznych, sesje firm farmaceutycznych oraz wystaw 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.).



20-0648.001.011

*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, Magdalena Dróżka

**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

e-ISSN: 2543–8077



20-0800.003.001



## Spis treści

### Artykuły oryginalne / Original articles

- The efficacy of IORT (intraoperative radiotherapy) for early advanced breast cancer depending on the time delay of external beam irradiation (EXRT) post conservative breast surgery (CBS) .....181**

*Agata Celejewska, Bogusław Maciejewski, Jerzy Wydmański, Krzysztof Skłodowski*

- Odległe wyniki badań z randomizacją nad zastosowaniem gąbki kolagenowej z gentamycyną u chorych na raka odbytnicy – w zależności od długości przerwy pomiędzy zakończeniem radioterapii a operacją.....187**

*Adam Dmitruk, Tomasz Olesiński, Piotr Hevelke, Łukasz Zyskowski, Andrzej Rutkowski*

- Radiotherapy treatment planning for breast cancer patients after a subcutaneous mastectomy with the use of a prosthesis or expander .....195**

*Piotr Kędzierawski, Krzysztof Buliński, Tomasz Kuszewski, Katarzyna Wnuk, Andrzej Dąbrowski, Krzysztof Lis, Janusz Braziewicz, Krzysztof Ślosarek*

- Skin-sparing and nipple-sparing mastectomy with a positive sentinel node in patients with breast cancer .....202**

*Piotr Kędzierawski, Artur Bocian, Ryszard Mężyk*

### Artykuł przeglądowy / Review article

- The role of comprehensive nutritional care in cancer patients.....207**

*Michał Jankowski, Anna Qelaj, Stanisław Kłęk, Dawid Murawa, Małgorzata Nartowicz, Zbigniew Patela, Dorota Mańkowska-Wierzbicka, Aleksandra Kapała, Barbara Kuczyńska, Wojciech Zegarski*

### Opis przypadku / Case report

- Pregnancy-associated breast cancer as a screening and diagnostic challenge: a case report .....211**

*Anastasia Kalantarova, Nicole Josephine Zembol, Joanna Kufel-Grabowska*

### Onkogeriatrya / Oncogeriatrics

- Treatment of rectal cancer in the older population .....214**

*Jakub Kenig*

### Genetyka i onkologia / Genetics and oncology

- Personalizowane postępowanie medyczne u pacjentów z czerniakiem (część 1.) .....218**

*Justyna Gil, Izabela Łaczmarska, Maria M. Sęsiadek, Marcin Ziętek*

### Doniesienie wstępne / Preliminary report

- Smoking cessation help for cancer patients – a pilot project “Quitting Supports Treatment” .....226**

*Paweł Koczkodaj, Magdalena Cedzyńska, Piotr Rutkowski, Amelia Janiak, Irena Przepiórka, Agata Ciuba, Marta Mańczuk, Krzysztof Przewoźniak, Joanna Didkowska*

### Varia

- Naruszenie dóbr osobistych lekarza oraz placówki medycznej .....229**

*Justyna Ożegalska-Trybalska*

**List do redakcji / Letter to the Editor**

**On national oncology journals in Europe .....233**  
*Jelle Stans, Ellen Davids*

**Prosty język w tekstach naukowych / Plain language in scientifing writing**

**Jakich słów unikać w tekstach naukowych.....234**  
*Agnieszka Wrzesień, Tomasz Piekot, Wojciech M. Wysocki*

**Książki nadesłane / Books**

**Skojarzone leczenie przerzutów do ośrodkowego układu nerwowego .....236**

**In Memoriam**

**Mieczysław Chorąży .....237**

**Kronika / Chronicle**

**Z kalendarium Zarządu PTO (marzec – kwiecień 2021) .....239**

**Journal Club .....242**

**Komunikaty .....248**

# The efficacy of IORT (intraoperative radiotherapy) for early advanced breast cancer depending on the time delay of external beam irradiation (EXRT) post conservative breast surgery (CBS)

Agata Celejewska<sup>1</sup>, Bogusław Maciejewski<sup>2</sup>, Jerzy Wydmański<sup>1</sup>, Krzysztof Skłodowski<sup>3</sup>

<sup>1</sup>Dept. Radiotherapy, M. Skłodowska-Curie National Research Institute of Oncology, Gliwice Branch, Gliwice, Poland

<sup>2</sup>Div. Research Programmes, M. Skłodowska-Curie National Research Institute of Oncology, Gliwice Branch, Gliwice, Poland

<sup>3</sup>Dept. Radiotherapy and Chemotherapy I, M. Skłodowska-Curie National Research Institute of Oncology, Gliwice Branch, Gliwice, Poland

**Introduction.** The following study focuses on the efficacy of the IORT (14.4 izeGy<sub>2,0</sub>) as part of conservative surgery with adjuvant EXRT (50 Gy in 25 fractions) for low risk 109 early breast cancer patients and 106 intermediate or nonlinear high risk patients with adjuvant chemoradiation or chemotherapy followed by the EXRT.

**Material and methods.** The accumulation of the rates of local recurrences (LR) and distant metastases (DM) are characterized by nonlinear but two-phase curves.

**Results.** During the first 5 years, 67% of all LR, and only 43% of all DM occurred, and between the 8<sup>th</sup> and 10<sup>th</sup> years the LR curve steeply increases by 25% and the DM by 48%.

**Conclusion.** This suggest that a 5-year follow-up is too short and should be extended to 10 years. Among the analyzed prognostic factors, the time interval (TI) between IORT and adjuvant EXRT has occurred the major prognostic risk factor. If the TI is extended over 60 days (delayed EXRT), the LR and the DM risk undergoes a 3–10 fold increase. Concurrent CH-EXRT significantly lowers local and distant failures, compared with delayed EXRT after completing CHT. Therefore, delayed EXRT completely ruins the expected efficacy of the IORT.

**Key words:** IORT, early breast cancer, delayed adjuvant EXRT

## Introduction

Since the 1960s when Abe and Takahashi [1] presented the basic rationale and methods of intraoperative radiotherapy (IORT), this method has been widely used alone, or combined with external irradiation (EXRT) and/or chemotherapy (CHT) to improve the treatment outcomes of various malignant tumors, including breast cancer. The results of the IORT as a single therapy has been critically evaluated [2, 3]. Reitsamer et al. [4] noted no local recurrences of breast cancer after IORT

BOOST combined with EXRT, but the follow-up was too short. Herskind et al. [5–7], presenting the radiobiological aspects of the IORT, has focused on the biological advantages of this method. Recently, Fastner et al. [18] published a comprehensive overview of the role of the IORT as the ESTRO IORT TASK Force/ACROP recommendations, suggesting this method as a favorable standard of combined therapy for carefully selected locally advanced breast cancer patients. Despite the many studies, it is not easy to interpret the results of various IORT

## Jak cytować / How to cite:

Celejewska A, Maciejewski B, Wydmański J, Skłodowski K. *The efficacy of IORT (intraoperative radiotherapy) for early advanced breast cancer depending on the time delay of external beam irradiation (EXRT) post conservative breast surgery (CBS).* NOWOTWORY J Oncol 2021; 71: 133–138.

doses combined with EXRT and/or chemotherapy. The majority of studies concentrate on local recurrence as the major end-point, but incidences of distant metastases are usually ignored. Moreover, adjuvant therapy post conservative surgery (CBS) includes various methods, i.e. concurrent chemoradiation, chemotherapy followed by EXRT or the reverse.

For high risk breast cancer patients, the IORT with CBS might not be effective enough mainly, when adjuvant EXRT is delayed, because among others processes, repopulation of the survived cancer cells accelerates, and therefore decreases or even thwarts the expected efficacy of the IORT. It seems that the longer the delay of postop. EXRT, the higher the risk of local recurrence. Because the prognostic importance of the time interval between CBS (IORT) and EXRT has not been evaluated yet, the present study is mainly focused on this topic.

## Material

The retrospective clinical material consists of 215 consecutive breast cancer patients (T1–2N0–N+) treated in a single institution. Clinical and pathological characteristics (tab. I) were used to subdivide all cases into two groups, i.e. (A) – 109 cases with low, and (B) – 106 cases with intermediate or high risk of local and/or distant failure (risk factors: poorly differentiated, positive estrogen/progesterone, HER-2 positive, extracapsular nodal involvement, too narrow surgical margins, regional nodal involvement). There were 162 cases with pT1 (75%), and the remaining cases had pT2. Similarly, a 3:1 ratio concerned the incidence of pN0 versus pN+. In the group A dominated pT1N0 whereas pT2N+ in the group B. A higher rate (45%) of pN+ was in group B, compared to a marginal rate (4%) in group A.

## Methods

### Treatment characteristics

During CBS, all cases received intraoperative radiotherapy (IORT) performed using the INTRABEAM mobile device emitting low energy X-rays (20–50 kV). Spherical applicators were tailored to the size of the postoperative tumor bed. The planned dose covered 0.5–1 cm of the tissue surrounding the postoperative margin, and usually a single dose of 5 Gy was delivered. Since the RBE for X-rays of 20–50 kV is higher (~1.5–1.6) than that for high energy photons (~1.0), an effective IORT single dose was 7.5 Gy. Postoperative EXRT used 50 Gy in 25 fractions. To estimate the izeffective biological dose of

these two different schedules, a Normalized Biological Effective Dose (NBED) was calculated using a Linear-Quadratic formula with a/b value of 4.0 Gy:

$$\begin{aligned} \text{NBED}_{\text{TOTAL}} &= \text{RBE} \cdot \text{NBED}_{\text{IORT}} + \text{NBED}_{\text{EXT.}} \\ &= 14.4 \text{ izoGy}_{2.0} + 50 \text{ izoGy}_{2.0} = 64.4 \text{ izoGy}_{2.0} \end{aligned}$$

assuming that EXRT was delivered in the shortest possible time after completing the CBS.

### Adjuvant therapy

Postoperative radiotherapy (EXRT) of 50 Gy, given in 25 fractions using 3D-IMRT as a sole adjuvant treatment was delivered to patients in group A. In group B, EXRT was combined with CHT as concurrent chemoradiation (with antracyclin, CTX and 5-Fu) in 62 cases (58%), and in the remaining 42%, EXRT was delayed after completing the CHT. Therefore, the time interval (TI) between CBS (IORT) and adjuvant therapy widely differed between group A and B. In group A, the TI was in the range of 10–45 days, whereas in 74% of the B cases, TI was delayed over 90 days, and in 40% of cases it was even longer than 120 days.

Hormonotherapy (tamoxifen) was additionally administered to 75% of patients and continued up to 5 years after completing combined therapy.

### End-points

A ten-year follow-up was the only end-point to estimate the incidence of local recurrence free (LRF5) and distant metastases-free (DMFS) survival. The relationships between the accumulated incidence of LR and DM during the follow-up and the sequence of adjuvant treatment, including the TI between CBS (IORT) and the EXRT, were counted using the Spearman correlation, the multivariate Cox' regression analysis and the t-Student test modified by Yates. An estimate of  $p < 0.05$  was accepted as a level of significance.

## Results

The actuarial 10-year local tumor control (LTC) was 94.4% (97.1% in gr. A and 91.6% in gr. B), and disease-free survival (DFS) of 84.8% (93.5% in gr. A and 74.2% in gr. B).

### Incidence and kinetics of local and distant failures

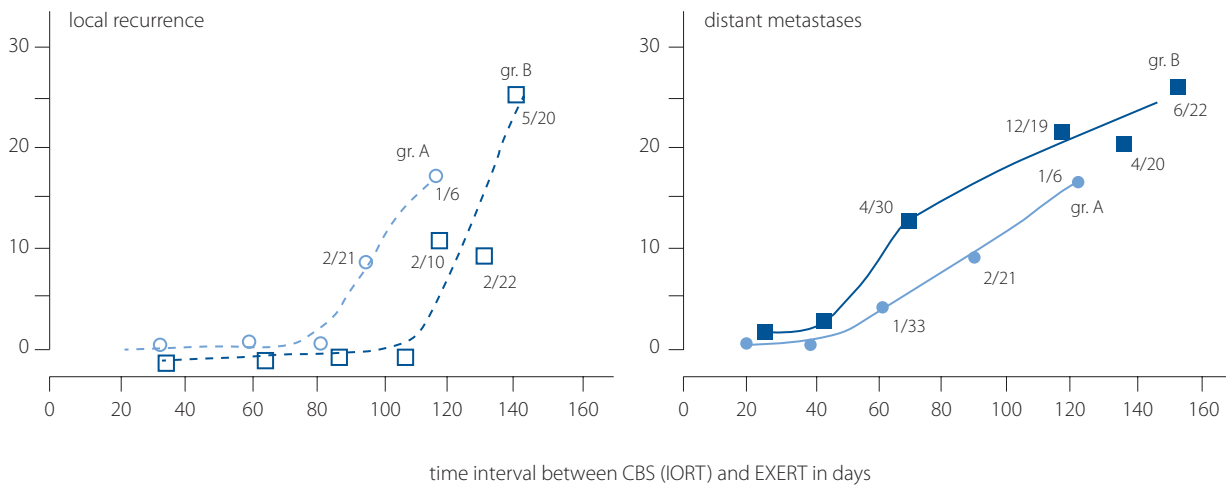
There were 12 local recurrences (LR – 5.6%) and 21 distant metastases (DM – 9.7%) during the 10-year follow-up. Although overall incidence of the LR or DM was not high, the LR rate in group B doubled when compared with group A; the DM incidence in group B was 4-times higher than in group A. Accumulation of the LR and the DM rates during the 10-year follow-up did not regularly and gradually increase, what is unusual attribute of these events. On the contrary, two-phase accumulation curves representing both types of failure were noted. The first phase concerns the 5-year follow-up, during which the accumulated rate of the LR gradually increased to 67%, and the DM to 43% (tab. II).

**Table I.** Clinical material characteristics

pT, N stage	Group A (n = 109)	Group B (n = 106)	Overall (n = 215)
pT1	95–87%	67–63%	162–75%
pT2	14–13%	39–37%	54–25%
pN0	105–96%	56–55%	161–75%
pN+	4–4%	48–45%	52–24%







**Figure 1.** Incidence of local recurrence (LR) and distant metastases (DM) in the group A and B depending on time interval (TI) between CBS (IORT) and EXRT

**Table IV.** 10-year failure rates depending on the sequence of postoperative combined therapy in the group B

Sequence of postoperative therapy	Failures during 10-year follow-up	
	LR	dist. meta
concurrent cht-exrt	2/62 – 3%	6/62 – 10%
cht followed by exrt	7/44 – 16%	12/4 – 27%
significance (p)	<0.005	<0.001

tive nodes, the DM-HR (hazard ratio) becomes about 2.5-times higher (3.65/1.36 – see the bottom of tab. V). The highest LR risk factor strongly correlated with the EXRT delayed after completing CHT (HR = 14.28). If the TI between CBS (IORT) was 80 days (20 days longer than the TI cut-off limit of 60 days), HR increases to  $1.02^{20} = 1.485$ , which means an increase of the LR and the DM by about 48%, compared with that related to the TI of 60 days or less. On the contrary, concurrent chemoradiation resulted in significant ( $p < 0.001$ ) decrease of the LR risk by about 94% and the DM risk by 66%. The OTT of the

EXRT was more or less the same (about 35 days) in all cases, therefore its prognostic power can be neglected, but the time interval between CBS (IORT) and the start of the postop. EXRT seems to be the major determinant of the LR and DM risk, mainly in group B, if the EXRT was considerably delayed after completing the CHT.

## Discussion

Since Veronesi [8] and Bartelink [9, 10] convincingly documented that early advance breast cancer patients need adjuvant radiotherapy after CBS, it was recognized that EXRT alone is not effective enough (7–15% LR), especially for intermediate or high risk patients (11–15%). It became obvious that conventional adjuvant EXRT needs a boost dose. Intraoperative radiotherapy using a single dose became an interesting solution. Although the use of IORT and adjuvant EXRT in the early stages of breast cancer with no or low risk factors raised some doubts, Van Dongen et al. [16] and Clark et al. [17] strongly recommended IORT as a boost method preceding CBS. A re-

**Table V.** Results of multivariate Cox' regression analysis of the LR and DM risk factors

Factors	LR		DM	
	HR	(p)	HR	(p)
pT	1.95	0.021	2.28	0.014
pN	2.6	0.001	4.75	0.0004
number of involved regional nodes (x)	1.18*	0.32	1.36*	0.0001
time interval (TI) between IORT and EXRT	4.83	0.013	1.29	0.62
delayed time of EXRT after IORT above 60 days (n – days > 60)	1.02 <sup>n</sup>	0.0008	1.02 <sup>n</sup>	0.0007
concurrent CHT-EXRT	0.07*	0.0014	0.34*	0.035
EXRT delayed after completing CHT	14.28	0.001	2.94	0.035

[\* – if x = 1 then HR = 1.18, but for x = 5,  $HR_{LR} = (1.18)^5 - 1 = 1.29$  and  $HR_{DM} = (1.36)^5 = 3.65$

<sup>n</sup> – if TI increases by 20 days above 60 d limit then  $HR = (1.02)^{20} = 1.485$  means an increase of LR/DM by 48.5% of that for TI ≤ 60 days

\* – risk of LR decreases by 93% ( $1 - HR = 1 - 0.07 = 0.93$ ) and DM by 66% ( $1 - HR = 1 - 0.34 = 0.66$ ) compared with those for sequential EXRT after CH

cent comprehensive overview of the role of IORT in breast conserving therapy [18] provides the largest evidence of the high efficacy of the IORT with a single dose of 10–20 Gy, using electron beams. However, in the majority of the presented studies, the follow-up was shorter than 10 years (3–8 years). The IORT single dose of 14.4  $\text{izoGy}_{2.0}$  used in the present study is within the range of electron IORT doses of 10–20 Gy, due to the higher RBE of 20–50 kV X-rays, compared with that of electrons (RBE = 1.0). It is surprising that the recent ESTRO IORT TASK [18] aspires to recommend IORT but it raises some doubts and uncertainties. Local control and overall survival have been the only end-points and are related on average to only a 5-year actuarial follow-up, and the DM incidence has not been considered. The present study shows that beside the LR, the DM risk should not be ignored. Moreover, both failures accumulate nonlinearly during the follow-up (tab. II), and the 5-year follow-up is definitively too short, because about 30% of the LR and 55% of the DM can easily be missed, since they may occur later mainly between the 7<sup>th</sup> to 10<sup>th</sup> year of the follow-up.

A recent ESTRO IORT TASK overview is focused on stage I–II breast cancer patients but no/low and intermediate/high risk patients are pulled together, whereas our study suggests that these two groups should be analyzed separately.

Bellon et al. [19] pointed out that sequence of CHT and EXRT for intermediate/high risk patients plays a very important role, but in the ESTRO TASK overview, the time interval (TI) between IORT and adjuvant EXRT was not accounted, for similarly to Vaidya et al. [20, 21] in the TARGIT-A trial. On the contrary, multivariate analyses in the present study indicates the TI as the major determinant of the LR and DM risk. Considerable delay of the EXRT after completing postoperative CHT leads to the highest risk of the LR (HR = 14.28), even in the low risk group, where lengthening the TI over 60 days resulted in an increase of the LR from 0% to 11%, and the DM from 1.2% to 11% (tab. III). A similar trend was also noted in group B. It may suggest that the TI lengthened over 60 days can completely ruin the efficacy of the IORT considered as a boost dose, and therefore, the necessity of its application might be questioned.

## Conclusions

The present study suggests that the IORT as a part of conservative combined therapy for early stage breast cancer patients can be an effective boost, but only when the time interval (TI) between the IORT and EXRT is as short as possible. For intermediate/high risk patients, concurrent chemoradiation is highly advantageous to the CHT followed by the EXRT because this sequence lengthens the TI between the IORT and EXRT, and therefore it wastes therapeutic efficacy of the IORT as a boost dose. Finally, it seems that a 10-year follow-up should be considered as standard because in the shorter period (i.e. 5 years) about 40% of LR and even more DM can easily be missed.

**Conflict of interest:** none declared

**Bogusław Maciejewski**

*Div. Research Programmes*

*M. Skłodowska-Curie National Research Institute of Oncology  
Gliwice Branch*

*ul. Wybrzeże Armii Krajowej 15*

*44-102 Gliwice, Poland*

*e-mail: boguslaw.maciejewski@io.gliwice.pl*

*Received: 8 Dec 2020*

*Accepted: 15 Dec 2020*

## References

1. Abe M, Takahashi M. Intraoperative Radiation Therapy. Procc IIIrd Int. Symp on Intraoperative Radiation Therapy. Philadelphia and Pergamon Press 1991.
2. Vaidya JS, Wenz F, Bulsara M, et al. TARGIT trialists' group. Risk-adapted targeted intraoperative radiotherapy versus whole-breast radiotherapy for breast cancer: 5-year results for local control and overall survival from the TARGIT-A randomised trial. *Lancet*. 2014; 383(9917): 603–613, doi: 10.1016/S0140-6736(13)61950-9, indexed in Pubmed: 24224997.
3. Veronesi U, Orecchia R, Maisonneuve P, et al. Intraoperative radiotherapy versus external radiotherapy for early breast cancer (ELIOT): a randomised controlled equivalence trial. *Lancet Oncol*. 2013; 14(13): 1269–1277, doi: 10.1016/S1470-2045(13)70497-2, indexed in Pubmed: 24225155.
4. Reitsamer R, Sedlmayer F, Kopp M, et al. The Salzburg concept of intraoperative radiotherapy for breast cancer: results and considerations. *Int J Cancer*. 2006; 118(11): 2882–2887, doi: 10.1002/ijc.21727, indexed in Pubmed: 16381011.
5. Herskind C, Steil V, Kraus-Tiefenbacher U, et al. Radiobiological aspects of intraoperative radiotherapy (IORT) with isotropic low-energy X rays for early-stage breast cancer. *Radiat Res*. 2005; 163(2): 208–215, doi: 10.1667/rr3292, indexed in Pubmed: 15658897.
6. Herskind C, Griebel J, Kraus-Tiefenbacher U, et al. Sphere of equivalence – a novel target volume concept for intraoperative radiotherapy using low-energy X rays. *Int J Radiat Oncol Biol Phys*. 2008; 72(5): 1575–1581, doi: 10.1016/j.ijrobp.2008.08.009, indexed in Pubmed: 19028280.
7. Herdskind C, Wenz F. Radiobiological aspects of intraoperative tumour-bed irradiation with low-energy X-rays (LEX-IORT). *Trans Cancer Res*. 2014; 3: 3–17.
8. Veronesi U, Luini A, Del Vecchio M, et al. Radiotherapy after breast-preserving surgery in women with localized cancer of the breast. *N Engl J Med*. 1993; 328(22): 1587–1591, doi: 10.1056/NEJM199306033282202, indexed in Pubmed: 8387637.
9. Bartelink H, Horiot JC, Poortmans P, et al. European Organization for Research and Treatment of Cancer Radiotherapy and Breast Cancer Groups. Recurrence rates after treatment of breast cancer with standard radiotherapy with or without additional radiation. *N Engl J Med*. 2001; 345(19): 1378–1387, doi: 10.1056/NEJMoa010874, indexed in Pubmed: 11794170.
10. Vrieling C, van Werkhoven E, Maingon P, et al. European Organisation for Research and Treatment of Cancer, Radiation Oncology and Breast Cancer Groups, EORTC Radiation Oncology and Breast Cancer Groups, European Organisation for Research and Treatment of Cancer Radiation Oncology and Breast Cancer Groups. Whole-breast irradiation with or without a boost for patients treated with breast-conserving surgery for early breast cancer: 20-year follow-up of a randomised phase 3 trial. *Lancet Oncol*. 2015; 16(1): 47–56, doi: 10.1016/S1470-2045(14)71156-8, indexed in Pubmed: 25500422.
11. Kraus-Tiefenbacher U, Bauer L, Scheda A, et al. Intraoperative radiotherapy (IORT) is an option for patients with localized breast recurrences after previous external-beam radiotherapy. *BMC Cancer*. 2007; 7: 178, doi: 10.1186/1471-2407-7-178, indexed in Pubmed: 17854511.
12. Veronesi U, Cascinelli N, Mariani L, et al. Twenty-year follow-up of a randomized study comparing breast-conserving surgery with radical mastectomy for early breast cancer. *N Engl J Med*. 2002; 347(16): 1227–1232, doi: 10.1056/NEJMoa020989, indexed in Pubmed: 12393819.
13. Bartelink H, Horiot JC, Poortmans PM, et al. Impact of a higher radiation dose on local control and survival in breast-conserving therapy of early breast cancer: 10-year results of the randomized boost versus no boost EORTC 22881-10882 trial. *J Clin Oncol*. 2007; 25(22): 3259–3265, doi: 10.1200/JCO.2007.11.4991, indexed in Pubmed: 17577015.

14. Holland R, Veling S, Mravunac M, et al. Histologic multifocality of T1–2 breast carcinomas: implications for clinical trials of breast-conserving surgery. *Cancer*. 1985; 56(5): 979–990, doi: 10.1002/1097-0142(19850901)56:5<979::aid-cnrcr2820560502>3.0.co;2-n.
15. Clarke M, Collins R, Darby S, et al. Early Breast Cancer Trialists' Collaborative Group (EBCTCG). Effects of radiotherapy and of differences in the extent of surgery for early breast cancer on local recurrence and 15-year survival: an overview of the randomised trials. *Lancet*. 2005; 366(9503): 2087–2106, doi: 10.1016/S0140-6736(05)67887-7, indexed in Pubmed: 16360786.
16. van Dongen JA, Voogd AC, Fentiman IS, et al. Long-term results of a randomized trial comparing breast-conserving therapy with mastectomy: European Organization for Research and Treatment of Cancer 10801 trial. *J Natl Cancer Inst*. 2000; 92(14): 1143–1150, doi: 10.1093/jnci/92.14.1143, indexed in Pubmed: 10904087.
17. Clark RM, McCulloch PB, Levine MN, et al. Randomized clinical trial to assess the effectiveness of breast irradiation following lumpectomy and axillary dissection for node-negative breast cancer. *J Natl Cancer Inst*. 1992; 84(9): 683–689, doi: 10.1093/jnci/84.9.683, indexed in Pubmed: 1314910.
18. Fastner G, Gaisberger C, Kaiser J, et al. ESTRO IORT Task Force/ACROP recommendations for intraoperative radiation therapy with electrons (IOERT) in breast cancer. *Radiother Oncol*. 2020; 149: 150–157, doi: 10.1016/j.radonc.2020.04.059, indexed in Pubmed: 32413529.
19. Bellon JR, Come SE, Gelman RS, et al. Sequencing of chemotherapy and radiation therapy in early-stage breast cancer: updated results of a prospective randomized trial. *J Clin Oncol*. 2005; 23(9): 1934–1940, doi: 10.1200/JCO.2005.04.032, indexed in Pubmed: 15774786.
20. Vaidya JS, Bulsara M, Baum M, et al. Long term survival and local control outcomes from single dose targeted intraoperative radiotherapy during lumpectomy (TARGIT-IORT) for early breast cancer: TARGIT-A randomised clinical trial. *BMJ*. 2020; 370: m2836, doi: 10.1136/bmj.m2836, indexed in Pubmed: 32816842.
21. Vaidya J, Bulsara M, Saunders C, et al. Effect of Delayed Targeted Intraoperative Radiotherapy vs Whole-Breast Radiotherapy on Local Recurrence and Survival. *JAMA Oncol*. 2020; 6(7): e200249, doi: 10.1001/jamaoncol.2020.0249.



# Odległe wyniki badań z randomizacją nad zastosowaniem gąbki kolagenowej z gentamycyną u chorych na raka odbytnicy – w zależności od długości przerwy pomiędzy zakończeniem radioterapii a operacją

Adam Dmitruk, Tomasz Olesiński, Piotr Hevelke, Łukasz Zyskowski, Andrzej Rutkowski

*Klinika Gastroenterologii Onkologicznej, Narodowy Instytut Onkologii im. M. Skłodowskiej-Curie – Państwowy Instytut Badawczy, Warszawa*

**Wstęp.** W dwóch badaniach z randomizacją nad zastosowaniem gąbki kolagenowej z gentamycyną (GRM01/1997 i GRM02/2007) w chirurgii raka odbytnicy wykazano istotne statystycznie zmniejszenie odsetka przerzutów odległych w grupie eksperymentalnej i podobny odsetek wznów miejscowych. Celem prezentowanego badania była retrospektywna ocena wpływu zastosowania GRM na obserwowany odsetek nawrotów uogólnionych, czas przeżycia wolny od choroby (*disease-free survival* – DFS), czas przeżycia całkowitego (*overall survival* – OS) i swoistego dla choroby nowotworowej (*cancer-specific survival* – CSS) – w zależności od długości przerwy pomiędzy radioterapią a operacją.

**Materiał i metody.** Badanie objęło 239 chorych (włączonych uprzednio do badań z randomizacją), u których zastosowano radioterapię 5 x 5 Gy. U 204 osób operacje wykonano do 7 dni od zakończenia radioterapii (grupa A). Pozostałych 35 pacjentów operowano po upływie 4–8 tygodni (grupa B). Czas obserwacji wynosił 5 lat. W analizie statystycznej użyto testu Kaplana-Meiera. Za poziom istotności statystycznej uznawano wartość  $\alpha = 0,05$ .

**Wyniki.** W obu grupach nie było istotnych statystycznie różnic pomiędzy chorymi operowanymi z użyciem GRM a operowanymi bez użycia GRM. W analizie brano pod uwagę najistotniejsze parametry, które mogły rzutować na wyniki onkologiczne (ypTNM, inwazja naczyń chłonnych [*lympho-vascular invasion* – LVI], inwazja naczyń krwionośnych [*blood vessel invasion* – BVI]). W grupie A zastosowanie GRM wiązało się z mniejszym odsetkiem metachronicznych przerzutów odległych ( $p = 0,002$ ; RR 0,41; 95% CI [0,24–0,72]), wydłużeniem DFS ( $p = 0,008$ ; HR 2,16; 95% CI [1,20–3,83]) i CSS ( $p = 0,010$ ; HR 2,37; 95% CI [1,20–4,67]). Podobnych zależności nie stwierdzono w grupie B.

**Wnioski.** Zastosowanie preparatu GRM zmniejsza ryzyko przerzutów odległych i wpływa na wydłużenie czasu wolnego od nawrotu choroby tylko wtedy, gdy operacja odbyła się do 7 dni od zakończenia napromieniania.

**Słowa kluczowe:** rak odbytnicy, radioterapia, gąbka kolagenowa z gentamycyną

## Wstęp

Wyniki dwóch badań klinicznych z randomizacją (GRM01/1997 i GRM02/2007) wykazały, że śródoperacyjne zastosowanie gąbki kolagenowej z gentamycyną u chorych na raka odbytnicy, poddanych radioterapii przedoperacyjnej i radykalnej resekcji

guza nowotworowego, zmniejsza ryzyko powstawania przerzutów odległych [1, 2]. Celem pierwszego badania (Nowacki i wsp.) [1] było określenie wpływu zastosowania GRM na ryzyko powikłań pooperacyjnych i wyniki onkologiczne. Zaskakujące wyniki 3-letniej obserwacji odległej wykazujące istotnie

## Jak cytować / How to cite:

Dmitruk A, Olesiński T, Hevelke P, Zyskowski Ł, Rutkowski A. Long-term results of randomized studies on the use of a gentamicin-collagen sponge in rectal cancer – depending on the length of time between the completion of radiotherapy and the surgery. *NOWOTWORY J Oncol* 2021; 71: 139–145.

mniejszy odsetek przerzutów odległych w grupie chorych operowanych z użyciem GRM skłoniły do zaprojektowania i wykonania badania potwierdzającego (Rutkowski i wsp.) [2]. Tym razem głównym celem projektu było potwierdzenie przeciwnowotworowego działania GRM w obszarze redukcji ryzyka wznowy uogólnionej. Badanie potwierdziło wcześniejsze spostrzeżenia: w grupie chorych u których zastosowano GRM, przerzuty odległe występowały ponad dwukrotnie rzadziej, niż w grupie kontrolnej (8,6% vs. 23,5%; HR 2,4; 95% CI: 1,1–5,5; p = 0,005).

Nadal nieznan jest mechanizm działania badanego produktu leczniczego, który doprowadził do zmniejszenia odsetka wznów uogólnionych. Jedną z rozważanych hipotez jest korelacja pomiędzy antybiotykiem (GRM), który działa miejscowo w obszarze napromieniania, i zastosowanym wcześniej promieniowaniem jonizującym, w aktywacji mechanizmów immunologicznych. Radioterapia poprzez wpływ na mikrośrodowisko guza nowotworowego, stwarza potencjał, aby odwrócić stan immunosupresyjny obecny w chorobie nowotworowej [3]. Ważną rolę może przy tym odgrywać dawka frakcyjna radioterapii [4]. Celem prezentowanego badania była ocena tego, jak przerwa pomiędzy ostatnią dawką frakcyjną radioterapii a operacją, wpływa na wyniki onkologiczne.

## Material i metody

Retrospektywnej analizie poddano dane dotyczące chorych, którzy uczestniczyli w dwóch zakończonych i opublikowanych badaniach z randomizacją. Kryteria udziału w badaniach zostały opisane wcześniej [1, 2]. Oba badania dotyczyły chorych na pierwotnego raka gruczołowego odbytnicy. Randomizacja odbywała się w stosunku 1:1, grupę badaną stanowili chorzy, u których po usunięciu guza nowotworowego wraz z mezorektum, implantowano do miednicy GRM. W obu badaniach stosowano ten sam preparat. Kliniczne zaawansowanie choroby nowotworowej oceniano na podstawie badań tomografii komputerowej (*computed tomography* – CT) jamy brzusznej i miednicy z kontrastem *iv*. W okresie gromadzenia materiału klinicznego (lata: 1997–1999 i 2008–2011) badanie rezonansu magnetycznego (*magnetic resonance imaging* – MRI) miednicy nie było standardem postępowania diagnostycznego w ośrodku badawczym. Kwalifikacja do leczenia odbywała się na podstawie oceny wielodyscyplinarnego konsylium. Radioterapię wysokimi dawkami frakcyjnymi (5 x 5 Gy) stosowano w przypadku resekcyjnych guzów o zaawansowaniu cT3–4 N0–2 M0.

Standardem postępowania było wykonanie radykalnej resekcji w ciągu do 7 dni od zakończenia radioterapii. Przerwę wydłużano jedynie wtedy, gdy istniały przeciwwskazania medyczne do wykonania operacji w planowanym terminie (np. czynna infekcja, zaostrzenie nienowotworowych chorób współwystępujących). Operacje wykonywał jeden zespół doświadczonych chirurgów. Obowiązującą techniką było całkowite usunięcie mezorektum (*total mesorectum excision* –

TME). Odnotowywano wszystkie powikłania sródoperacyjne i pooperacyjne występujące do 30 dni od operacji. Ocena patomorfologiczna obejmowała:

- typ histologiczny nowotworu,
  - stopień zaawansowania wg klasyfikacji TNM,
  - radykalność resekcji (cecha R).
- Dodatkowo w badaniu drugim standardowo oceniano:
- zaawansowanie guza pierwotnego (ypT),
  - stan regionalnych węzłów chłonnych (ypN),
  - zróżnicowanie nowotworu (cecha G),
  - inwazję nowotworową naczyń limfatycznych i/lub krwionośnych,
  - doszczętność usunięcia mezorektum,
  - długość marginesu okrężnego.

Dane pochodzące z protokołu patomorfologicznego, których nie określano rutynowo w pierwszym badaniu (Nowacki i wsp. [1]), zostały uzupełnione retrospektywnie. Chorych w III stopniu zaawansowania wg TNM poddawano leczeniu uzupełniającemu (chemioterapia: 5 FU + LV, a w drugim badaniu również OX + 5-FU + LV). Obserwacja odległa polegała na ocenie stanu klinicznego z oznaczeniem CEA:

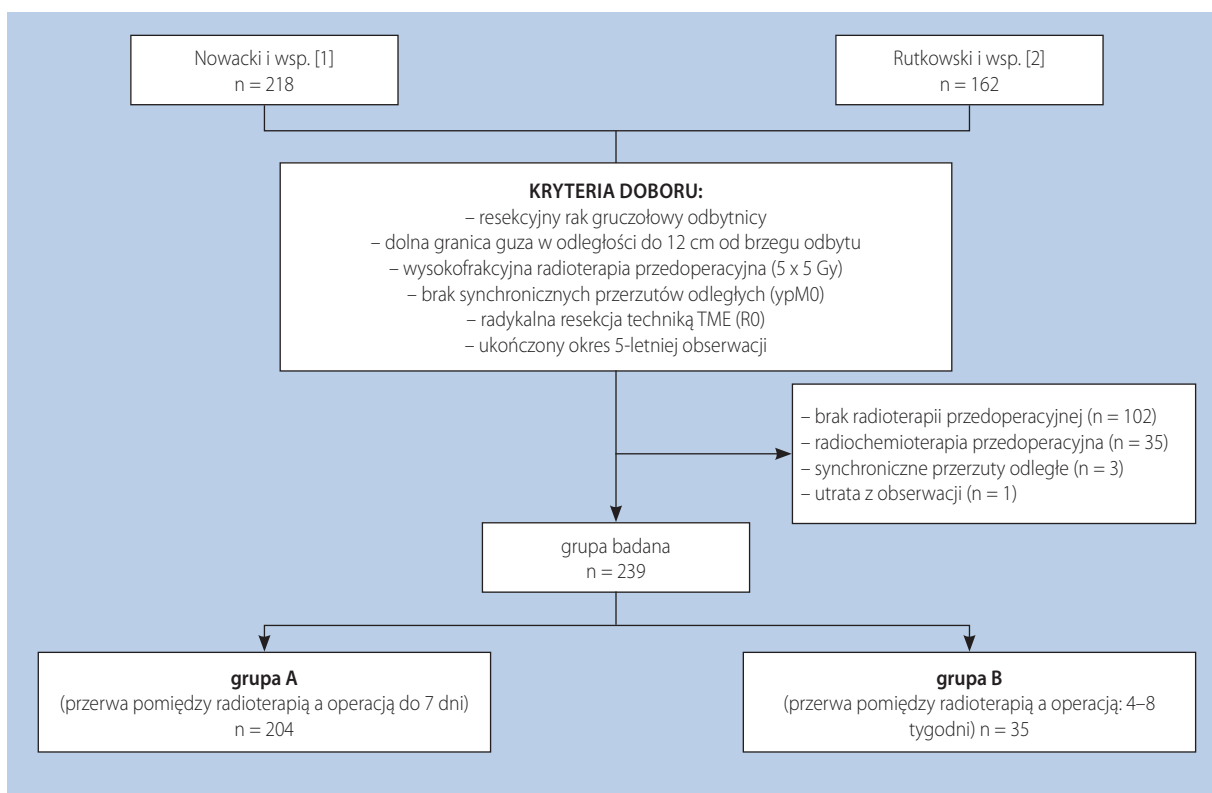
- co 3 miesiące – przez pierwsze 2 lata od operacji,
- następnie co 6 miesięcy – do 5 lat od operacji.

Badania obrazowe jamy brzusznej wykonywano rutynowo raz na rok lub częściej w przypadku podejrzenia wznowy. Kolonoskopia stosowana była standardowo w 3. i 5. roku od operacji. Za kryterium rozpoznania wznowy miejscowej uznawano obecność guza w miednicy bądź w zespoleniu. Jako przerzuty odległe uznawano obecność guzów w każdej innej lokalizacji. Jeśli pojawiały się wątpliwości co do charakteru stwierdzanych zmian, rekomendowanym postępowaniem była biopsja i weryfikacja mikroskopowa.

Kryteria doboru chorych do niniejszego badania przedstawiono na rycinie 1. Z badania wyłączono osoby poddane przedoperacyjnej radio-chemioterapii, gdyż w okresie prowadzenia badań, leczenie takie stosowano jedynie u pacjentów z pierwotnie nieresekcyjnym guzem nowotworowym. W zależności od długości przerwy pomiędzy zakończeniem napromieniania a operacją, wyodrębniono 2 grupy chorych:

- A: krótka przerwa pomiędzy zakończeniem radioterapii a operacją (zabieg chirurgiczny w ciągu 0–7 dni od zakończenia radioterapii) – 204 chorych,
- B: długa przerwa pomiędzy zakończeniem radioterapii a operacją (operacja 4–8 tygodni od zakończenia radioterapii) – 35 chorych.

W obu grupach uwzględniono dane kliniczne dotyczące faktycznego zastosowania bądź nie, preparatu GRM, nie zaś wynik randomizacji. Charakterystykę porównawczą obu grup przedstawiono w tabeli I. Zaawansowanie choroby określone na podstawie badania histopatologicznego usuniętego preparatu operacyjnego u chorych w grupie B było niższe niż w grupie A (p = 0,005). U 22 (63%) operowanych pacjentów po długiej przerwie stopień zaawansowania określono jako I bądź II. U 3 osób



Rycina 1. Dobór chorych do badania

Tabela I. Charakterystyka porównawcza chorych w grupach wyodrębnionych na podstawie długości przerwy pomiędzy zakończeniem wysokofrakcyjnej radioterapii a operacją

Charakterystyka uczestników badania		Grupa A n (%)	Grupa B n (%)	p
pleć:	<ul style="list-style-type: none"> <li>• mężczyźni</li> <li>• kobiety</li> </ul>	134 (66) 70 (34)	24 (69) 11 (31)	0,739
wiek:	• mediana [zakres]	63 [25–84]	62 [38–81]	0,941
odległość guza od odbytu (cm)	• mediana [zakres]	5 [0–12]	5 [1–10]	0,878
typ operacji:	<ul style="list-style-type: none"> <li>• NRP</li> <li>• RP</li> <li>• ABK</li> <li>• Hrtm.</li> </ul>	87 (43) 39 (19) 60 (29) 18 (9)	23 (66) 5 (14) 5 (14) 2 (6)	0,094
zastosowanie preparatu GRM:	<ul style="list-style-type: none"> <li>• tak</li> <li>• nie</li> </ul>	102 (50) 102 (50)	19 (54) 16 (46)	0,716
powikłania pooperacyjne:	<ul style="list-style-type: none"> <li>• tak</li> <li>• nie</li> </ul>	62 (30) 142 (70)	11 (31) 24 (69)	0,902
radykalność resekcji:	<ul style="list-style-type: none"> <li>• R0</li> <li>• R1</li> </ul>	200 (98) 4 (2)	35 (100) 0 (-)	1,000
ypTNM:	<ul style="list-style-type: none"> <li>• stopień 0 (CR)</li> <li>• stopień I</li> <li>• stopień II</li> <li>• stopień III</li> </ul>	1 (0,5) 43 (21) 66 (32) 94 (46)	3 (9) 12 (34) 10 (29) 10 (29)	0,005
marginies okrzężny:	<ul style="list-style-type: none"> <li>• ≥2 mm</li> <li>• &lt;2 mm</li> <li>• nie określono</li> </ul>	125 (93) 9 (7) 70 (-)	27 (96) 1 (4) 7 (-)	0,196
inwazja naczyń chłonnych:	<ul style="list-style-type: none"> <li>• tak</li> <li>• nie</li> <li>• nie określono</li> </ul>	53 (35) 97 (66) 54 (-)	6 (22) 21 (78) 8 (-)	0,267
inwazja naczyń krwionośnych:	<ul style="list-style-type: none"> <li>• tak</li> <li>• nie</li> <li>• nie określono</li> </ul>	51 (35) 92 (64) 61 (-)	7 (26) 20 (74) 8 (-)	0,328

GRM – gąbka kolagenowa z gentamycyną; NRP – niska resekcja przednia; RP – resekcja przednia; ABK – amputacja brzuszno-krzyżowa; Hrtm. – operacja Hartmanna

(9%) stwierdzono całkowitą remisję patomorfologiczną, co można wiązać z remisją nowotworu obserwowaną po radioterapii.

Analizę statystyczną wykonano w oparciu o faktyczne zastosowanie bądź nie, preparatu GRM (*per-protocol analysis*) – w dwóch podgrupach chorych, które wyodrębniono na podstawie długości przerwy pomiędzy radioterapią a operacją. Różnicę pomiędzy zmiennymi skategoryzowanymi oceniano przy pomocy testu  $\chi^2$  lub dokładnego testu Fishera. Zmienne ciągłe porównywano testem Mann-Whitney U-test. Przeżycia całkowite (*overall survival* – OS), przeżycia wolne od nawrotu choroby (*disease free survival* – DFS) oraz przeżycia zależne od choroby nowotworowej (*cancer specific survival* – CCS) zostały ocenione za pomocą metody Kaplana-Meiera i porównane przy użyciu testu log-rank. Za poziom istotności statystycznej we wszystkich testach uznawano wartość  $\alpha = 0,05$ .

## Wyniki

Preparat GRM zastosowano u 102 (50%) chorych w grupie A i u 19 (54%) w grupie B. W obu grupach nie było istotnych statystycznie różnic pomiędzy chorymi operowanymi z użyciem GRM bądź bez. W porównaniu wzięto pod uwagę najistotniejsze parametry mogące rzutować na wyniki onkologiczne, takie jak:

- zaawansowanie nowotworu wg stopni ypTNM (grupa A:  $p = 0,207$ ; grupa B:  $p = 0,401$ ),
- inwazja naczyń chłonnych (LVI) (grupa A:  $p = 0,865$ ; grupa B:  $p = 0,182$ ),
- inwazja naczyń krwionośnych (grupa A:  $p = 0,221$ ; grupa B:  $p = 0,408$ ) (tab. II).

Metachroniczne przerzuty odległe zaobserwowano u 48 (23,5%) chorych w grupie A i u 3 (8,6%) w grupie B ( $p = 0,07$ ;

**Tabela II.** Charakterystyka chorych z uwzględnieniem zastosowania gąbki kolagenowej z gentamycyną (GRM)

Charakterystyka uczestników badania	Grupa A		p	Grupa B		p
	GRM (+) n (%)	GRM (-) n (%)		GRM (+) n (%)	GRM (-) n (%)	
pleć:						
• mężczyźni	69 (68)	65 (64)	0,658	12 (63)	12 (75)	0,493
• kobiety	33 (32)	37 (36)		7 (37)	4 (25)	
wiek:						
• mediana	63	62	0,638	60	70	0,159
[zakres]	[30–84]	[25–83]		[38–81]	[52–75]	
odległość guza od brzegu odbytu (cm)						
• mediana	6	5	0,159	5	6	0,382
[zakres]	[0,5–12]	[0–12]		[1–10]	[1–8]	
typ operacji:						
• NRP	42 (41)	45 (44)	0,648	12 (63)	11 (68)	1,000
• RP	23 (23)	16 (16)		3 (16)	2 (13)	
• ABK	29 (28)	31 (30)		3 (16)	2 (13)	
• Hrtm.	8 (8)	10 (10)		1 (5)	1 (6)	
powikłania pooperacyjne:						
• tak	27 (26)	35 (34)	0,287	5 (26)	6 (37)	0,716
• nie	75 (74)	67 (66)		14 (74)	10 (63)	
radykalność resekcji:						
• R0	99 (97)	101 (99)	0,621	19 (100)	16 (100)	1,000
• R1	3 (3)	1 (1)		0 (0)	0 (0)	
ypTNM:						
• stopień 0 (CR)	0 (0)	1 (1)	0,207	3 (16)	0 (0)	0,401
• stopień I	25 (25)	18 (18)		6 (32)	6 (37)	
• stopień II	36 (35)	30 (29)		4 (20)	6 (37)	
• stopień III	41 (40)	53 (52)		6 (32)	4 (26)	
marginies okrzężny:						
• $\geq 2$ mm	61 (92)	64 (94)	0,742	14 (93)	13 (100)	1,000
• $< 2$ mm	5 (8)	4 (6)		1 (7)	0 (0)	
• nie określono	36 (-)	34 (-)		4 (-)	3 (-)	
inwazja naczyń chłonnych:						
• tak	25 (24)	28 (36)	0,865	5 (33)	1 (8)	0,182
• nie	48 (66)	49 (64)		10 (77)	11 (92)	
• nie określono	29 (-)	25 (-)		4 (-)	4 (-)	
inwazja naczyń krwionośnych:						
• tak	21 (30)	30 (41)	0,221	5 (33)	2 (16)	0,408
• nie	49 (70)	43 (59)		10 (77)	10 (84)	
• nie określono	32 (-)	29 (-)		4 (-)	4 (-)	

GRM – gąbka kolagenowa z gentamycyną; NRP – niska resekcja przednia; RP – resekcja przednia; ABK – amputacja brzuszno-krzyżowa; Hrtm. – operacja Hartmanna



RR 2,75; 95% CI: 0,90–8,33). Zastosowanie preparatu GRM u chorych operowanych po krótkiej przerwie od zakończenia radioterapii (grupa A) wiązało się z mniejszym odsetkiem metachronicznych przerzutów odległych (13,7% vs. 33,3%;  $p = 0,002$ ; RR 0,41; 95% CI: 0,24–0,72). Podobnej zależności nie obserwowano w przypadku operacji po długiej przerwie ( $p = 1,000$ ; RR 1,68; 95% CI: 0,17–16,91).

Niezależnie od długości przerwy pomiędzy zakończeniem radioterapii a operacją, zastosowanie preparatu GRM nie wpływało na odsetek 5-letnich przeżyć całkowitych (grupa A:  $p = 0,484$ ; HR 1,20; 95% CI: 0,72–1,99; grupa B:  $p = 0,956$ ; HR 1,04; 95% CI: 0,23–4,66) (ryc. 2).

Użycie preparatu GRM poprawiało 5-letni odsetek przeżyć wolnych od nawrotu choroby, ale tylko wówczas, gdy operację wykonano w okresie do 7 dni od zakończenia radioterapii ( $p = 0,008$  HR 2,16; 95% CI [1,20–3,83] vs.  $p = 0,892$  HR 1,11; 95% CI [0,25–4,96]) (ryc. 3).

Analiza 5-letnich przeżyć zależnych od choroby nowotworowej (*cancer specific survival*) wykazała poprawę wyników w przypadku wykonania operacji po krótkiej przerwie (grupa A) i śródoperacyjnym zastosowaniu preparatu GRM ( $p = 0,010$ ; HR 2,37; 95% CI: 1,20–4,67 vs.  $p = 0,820$ ; HR 0,80; 95% CI: 0,11–5,66) (ryc. 4).

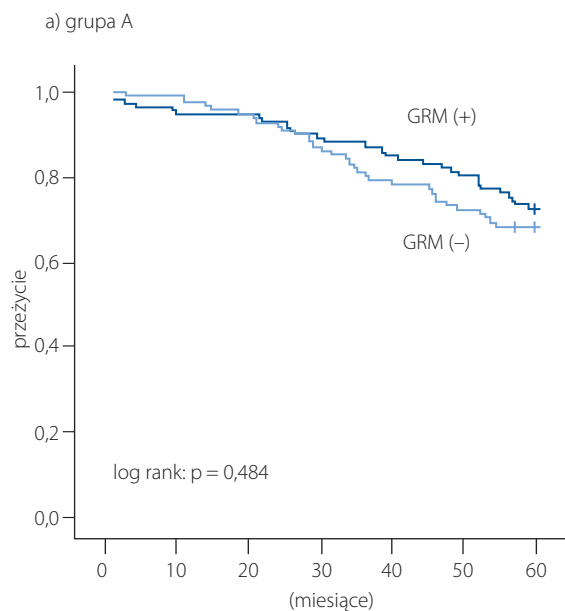
## Dyskusja

Odległe wyniki badania z randomizacją przeprowadzonego przez Dutch Colorectal Cancer Group wykazały, że krótkotrwała radioterapia wysokimi dawkami frakcyjnymi z natych-

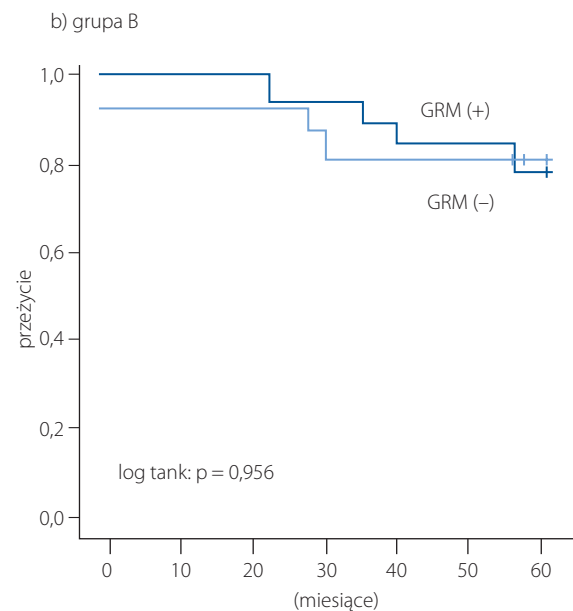
miastową radykalną resekcją techniką TME istotnie zmniejsza ryzyko wznowy miejscowej raka odbytnicy. Jednak nie przekłada się to na wydłużenie całkowitego czasu przeżycia [5]. Niektóre doniesienia sugerowały, że wydłużenie przerwy o >4 tygodnie u chorych na resekcyjnego raka odbytnicy o zaawansowaniu cT3N+ zwiększa wśród nich odsetek całkowitych remisji patomorfologicznych i całkowitego czasu przeżycia [6].

Badanie Stockholm III udowodniło, że odroczenie operacji o 6–8 tygodni po krótkotrwałej radioterapii zwiększa odsetek remisji klinicznych, ale nie wpływa na wydłużenie całkowitego czasu przeżycia [7]. Dwa badania z randomizacją, które przeprowadziliśmy, i które dotyczyły wpływu śródoperacyjnego zastosowania GRM na wyniki leczenia chorych na raka odbytnicy, wykazały istotne zmniejszenie ryzyka przerzutów odległych, ale mechanizm przeciwnowotworowego działania preparatu pozostał nieznan [1, 2].

Obecne retrospektywne badania oparte na materiałach z dwóch opublikowanych uprzednio badań z randomizacją, miało na celu wyjaśnić, czy długość przerwy pomiędzy zakończeniem wysokofrakcyjnej, krótkotrwałej radioterapii przedoperacyjnej miała wpływ na uzyskane wyniki onkologiczne. Każdorazowe wydłużenie przerwy wynikało jedynie z przeciwwskazań medycznych do przeprowadzenia operacji natychmiast po zakończeniu radioterapii. Dlatego liczebność obu porównywanych grup była różna (grupa A: 204 chorych vs. grupa B: 35 chorych). U chorych z odroczonej operacją stopień zaawansowania choroby oceniany pooperacyjnie



GRM (+)	102	97	96	90	86	82	74
GRM (-)	102	100	96	88	80	74	70

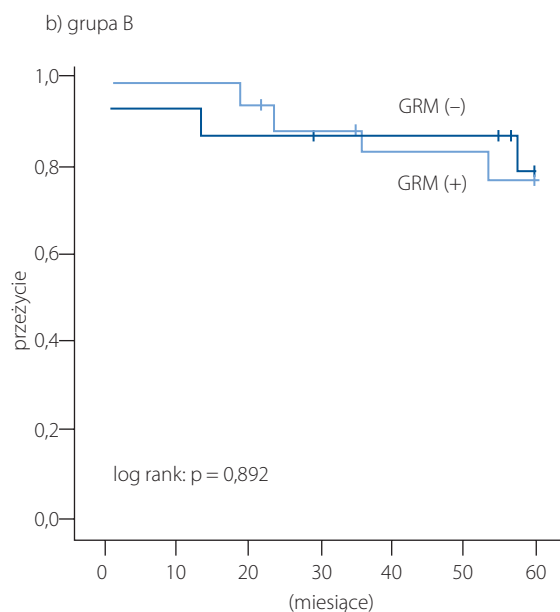
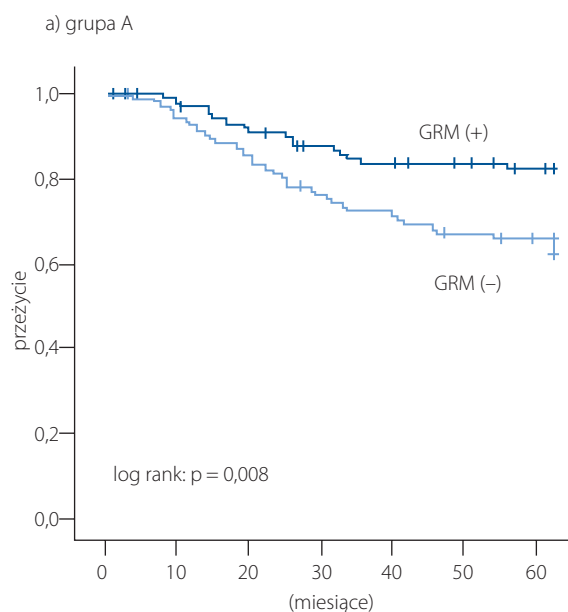


GRM (+)	19	19	18	17	17	15	15
GRM (-)	16	16	14	14	14	13	13

GRM (+): grupa chorych u których zastosowano preparat gąbki kolagenowej z gentamycyną

GRM (-): grupa chorych u których nie zastosowano preparat gąbki kolagenowej z gentamycyną

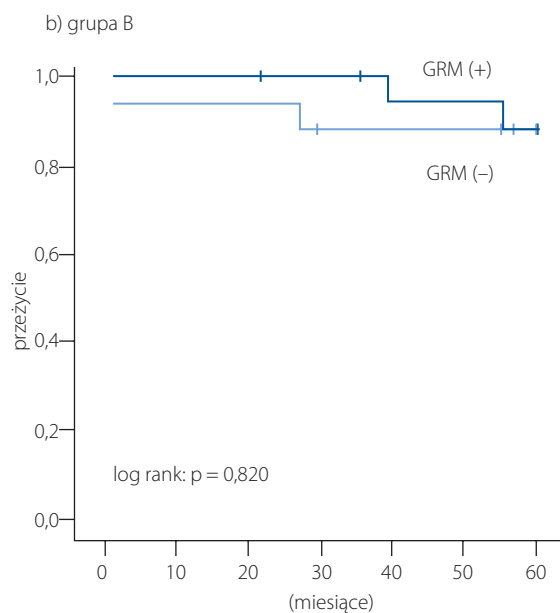
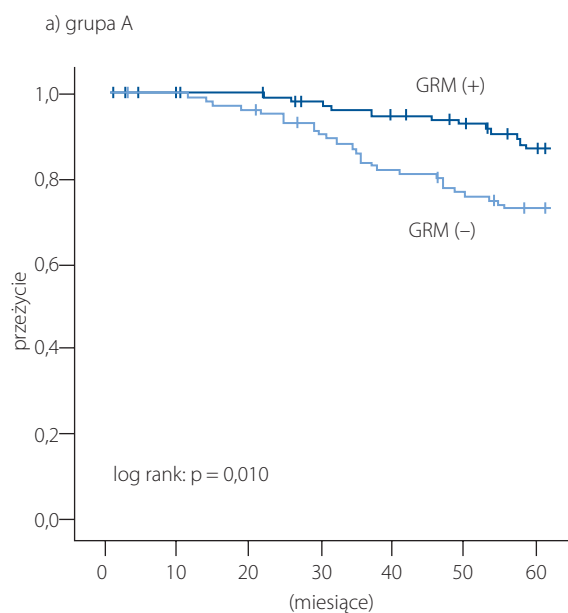
**Rycina 2.** Pięcioletnie przeżycia całkowite



GRM (+): grupa chorych u których zastosowano preparat gąbki kolagenowej z gentamycyną

GRM (-): grupa chorych u których nie zastosowano preparat gąbki kolagenowej z gentamycyną

**Rycina 3.** Pięcioletni czas przeżycia wolnego od nawrotu choroby



GRM (+): grupa chorych u których zastosowano preparat gąbki kolagenowej z gentamycyną

GRM (-): grupa chorych u których nie zastosowano preparat gąbki kolagenowej z gentamycyną

**Rycina 4.** Pięcioletni czas przeżycia zależnego od choroby nowotworowej (*cancer specific survival*)

(ypTNM) był niższy ( $p = 0,005$ ) – pokazuje to tabela I. Można to wytłumaczyć patomorfologiczną remisją nowotworu [8]. Zastosowanie preparatu GRM u chorych operowanych po krótkiej przerwie (grupa A) wiązało się z mniejszym odset-

kiem metachronicznych przerzutów odległych (3,7% vs. 33,3%;  $p = 0,002$ ). Podobnej zależności nie obserwowano w grupie B ( $p = 1,000$ ). Poprawę odsetka 5-letnich przeżyć wolnych od nawrotu choroby stwierdzono jedynie w przypadku zastoso-

wania GRM u chorych operowanych natychmiast po radioterapii (grupa A;  $p = 0,008$ ). Nie miało to wpływu na całkowity odsetek przeżyć 5-letnich. Jednak analiza przeżyć zależnych od choroby nowotworowej może sugerować korzystny efekt przeciwnowotworowy preparatu GRM, o ile zostanie on zastosowany podczas operacji wykonanej natychmiast ( $\leq 7$  dni) po zakończeniu napromieniania.

Pomimo tych zachęcających wyników, nadal nieznanym jest mechanizm przeciwnowotworowego działania preparatu GRM. Nie można też wytłumaczyć, dlaczego obserwowany efekt przeciwnowotworowy zastosowania tego preparatu wyrażony jest silniej w przypadku natychmiastowej operacji po zakończeniu napromieniania. Postulowaną hipotezą może być modulacja rozwijającej się reakcji zapalnej w obszarze napromienianym poprzez miejscowe działanie antybiotyków. Istnieją dane, które przemawiają za aktywacją odpowiedzi immunologicznej po zastosowaniu krótkoczasowej radioterapii [9–11]. Uszkodzone komórki z tkanek poddanych napromienianiu i immunologicznozapalnych komórek rezydentnych uwalniają czynniki, które przyciągają komórki z krwi i (lub) krążenia limfatycznego [12, 13]. Efekt odpowiedzi immunologicznej na zastosowaną radioterapię może dotyczyć nie tylko tkanek napromienianych, ale również odległych, co znane jest jako *abscopal effect* [3, 14, 15]. Kluczowym wydaje się to, że w przypadku krótkiej przerwy pomiędzy zakończeniem radioterapii a operacją, w obszar rozwijającej się popromiennej reakcji zapalnej, implantowany zostaje preparat o miejscowym działaniu bakteriobójczym, a pośrednio również przeciwzapalnym. W efekcie może to wpływać na ostateczny kształt odpowiedzi immunologicznej, a tym samym na uzyskiwane wyniki onkologiczne.

Pomimo tego, że materiał pochodzi z prospektywnych badań z randomizacją, to wyniki prezentowanego badania muszą być interpretowane bardzo ostrożnie. Wynika to przede wszystkim z faktu, że badanie było retrospektywne. Długość przerwy nie była przedmiotem doboru losowego, a odroczenie operacji mogło dotyczyć chorych, u których rokowanie dotyczące czasu przeżycia ze względu na choroby współwystępujące było gorsze. U dużego odsetka chorych (20–23%) zabrakło istotnych danych o długości uzyskanego marginesu okrężnego resekcji, inwazji naczyń krwionośnych i/lub limfatycznych, a doszczętność usunięcia mezorektum nie była analizowana. Ponadto, dysproporcja w liczbie badanych grup chorych w znaczny sposób obniża moc próby. Mała liczba chorych z długą przerwą pomiędzy zakończeniem radioterapii a operacją nie pozwala jednoznacznie określić, że w tej grupie zastosowanie GRM nie wpływa na odległe wyniki onkologiczne.

Podsumowując, wyniki badania mogą sugerować, że śródoperacyjne zastosowanie preparatu GRM przynosi korzyść w postaci zmniejszenia ryzyka przerzutów odległych i wydłużenia czasu wolnego od nawrotu choroby przede wszystkim wtedy, gdy zabieg operacyjny wykonywany jest

krótko ( $\leq 7$  dni) po zakończeniu napromieniania. Wymaga to jednak potwierdzenia w wielośrodkowych badaniach klinicznych z randomizacją.

**Konflikt interesów:** nie zgłoszono

**Andrzej Rutkowski**

Narodowy Instytut Onkologii im. M. Skłodowskiej-Curie – Państwowy Instytut Badawczy  
Klinika Gastroenterologii Onkologicznej  
ul. Roentgena 5  
02-781 Warszawa  
e-mail: az.rutkowski@onet.eu

Otrzymano: 10 grudnia 2020

Zaakceptowano: 19 grudnia 2020

## Piśmiennictwo

1. Nowacki MP, Rutkowski A, Oledzki J, et al. Prospective, randomized trial examining the role of gentamicin-containing collagen sponge in the reduction of postoperative morbidity in rectal cancer patients: early results and surprising outcome at 3-year follow-up. *Int J Colorectal Dis.* 2005; 20(2): 114–120, doi: 10.1007/s00384-004-0632-2, indexed in Pubmed: 15375668.
2. Rutkowski A, Pietrzak L, Kryński J, et al. The gentamicin-collagen implant and the risk of distant metastases of rectal cancer following short-course radiotherapy and curative resection: the long-term outcomes of a randomized study. *Int J Colorectal Dis.* 2018; 33(8): 1087–1096, doi: 10.1007/s00384-018-3045-3, indexed in Pubmed: 29656304.
3. Hanna GG, Coyle VM, Prise KM. Immune modulation in advanced radiotherapies: Targeting out-of-field effects. *Cancer Lett.* 2015; 368(2): 246–251, doi: 10.1016/j.canlet.2015.04.007, indexed in Pubmed: 25892550.
4. Grass GD, Krishna N, Kim S. The immune mechanisms of abscopal effect in radiation therapy. *Curr Probl Cancer.* 2016; 40(1): 10–24, doi: 10.1016/j.cuprocancer.2015.10.003, indexed in Pubmed: 26612692.
5. Peeters KC, Marijnen CAM, Nagtegaal ID, et al. Dutch Colorectal Cancer Group. The TME trial after a median follow-up of 6 years: increased local control but no survival benefit in irradiated patients with resectable rectal carcinoma. *Ann Surg.* 2007; 246(5): 693–701, doi: 10.1097/01.sla.0000257358.56863.ce, indexed in Pubmed: 17968156.
6. Kaytan-Saglam E, Balik E, Saglam S, et al. Delayed versus immediate surgery following short-course neoadjuvant radiotherapy in resectable (T3N0/N+) rectal cancer. *J Cancer Res Clin Oncol.* 2017; 143(8): 1597–1603, doi: 10.1007/s00432-017-2406-6, indexed in Pubmed: 28374169.
7. Erlandsson J, Holm T, Pettersson D, et al. Optimal fractionation of preoperative radiotherapy and timing to surgery for rectal cancer (Stockholm III): a multicentre, randomised, non-blinded, phase 3, non-inferiority trial. *Lancet Oncol.* 2017; 18(3): 336–346, doi: 10.1016/S1470-2045(17)30086-4, indexed in Pubmed: 28190762.
8. Pettersson D, Lörinc E, Holm T, et al. Tumour regression in the randomized Stockholm III Trial of radiotherapy regimens for rectal cancer. *Br J Surg.* 2015; 102(8): 972–8; discussion 978, doi: 10.1002/bjs.9811, indexed in Pubmed: 26095256.
9. Napolitano M, D'Alterio C, Cardone E, et al. Peripheral myeloid-derived suppressor and T regulatory PD-1 positive cells predict response to neoadjuvant short-course radiotherapy in rectal cancer patients. *Oncotarget.* 2015; 6(10): 8261–8270, doi: 10.18632/oncotarget.3014, indexed in Pubmed: 25823653.
10. Habets TH, Oth T, Houben AW, et al. Fractionated Radiotherapy with 3 x 8 Gy Induces Systemic Anti-Tumour Responses and Abscopal Tumour Inhibition without Modulating the Humoral Anti-Tumour Response. *PLoS One.* 2016; 11(7): e0159515, doi: 10.1371/journal.pone.0159515, indexed in Pubmed: 27427766.
11. Golden EB, Chhabra A, Chachoua A, et al. Local radiotherapy and granulocyte-macrophage colony-stimulating factor to generate abscopal responses in patients with metastatic solid tumours: a proof-of-principle trial. *Lancet Oncol.* 2015; 16(7): 795–803, doi: 10.1016/S1470-2045(15)00054-6, indexed in Pubmed: 26095785.
12. Guipaud O, Jaillet C, Clément-Colmou K, et al. The importance of the vascular endothelial barrier in the immune-inflammatory response induced by radiotherapy. *Br J Radiol.* 2018; 91(1089): 20170762, doi: 10.1259/bjr.20170762, indexed in Pubmed: 29630386.

13. Jarosz-Biej M, Smolarczyk R, Cichoń T, et al. Tumor Microenvironment as A „Game Changer” in Cancer Radiotherapy. *Int J Mol Sci.* 2019; 20(13), doi: 10.3390/ijms20133212, indexed in Pubmed: 31261963.
14. Siva S, MacManus MP, Martin RF, et al. Abscopal effects of radiation therapy: a clinical review for the radiobiologist. *Cancer Lett.* 2015; 356(1): 82–90, doi: 10.1016/j.canlet.2013.09.018, indexed in Pubmed: 24125863.
15. Park B, Yee C, Lee KM. The effect of radiation on the immune response to cancers. *Int J Mol Sci.* 2014; 15(1): 927–943, doi: 10.3390/ijms15010927, indexed in Pubmed: 24434638.

# Radiotherapy treatment planning for breast cancer patients after a subcutaneous mastectomy with the use of a prosthesis or expander

Piotr Kędzierawski<sup>1,2</sup>, Krzysztof Buliński<sup>2,3</sup>, Tomasz Kuszewski<sup>2,3</sup>, Katarzyna Wnuk<sup>2,3</sup>, Andrzej Dąbrowski<sup>2,3</sup>, Krzysztof Lis<sup>2</sup>, Janusz Braziewicz<sup>2,3</sup>, Krzysztof Śłosarek<sup>4,5</sup>

<sup>1</sup>Institute of the Health Sciences, Collegium Medicum, Jan Kochanowski University, Kielce, Poland

<sup>2</sup>The Holycross Cancer Centre, Kielce, Poland

<sup>3</sup>Institute of Physics, Collegium Medicum, Jan Kochanowski University, Kielce, Poland

<sup>4</sup>Collegium Medicum, Jan Kochanowski University, Kielce, Poland

<sup>5</sup>M. Skłodowska-Curie National Research Institute of Oncology, Gliwice Branch, Gliwice, Poland

**Introduction.** Medical physicists planning radiation treatment are increasingly confronted with situations that require special attention. Undoubtedly, one such situation is the postoperative irradiation of a patient with breast cancer in which there is a prosthesis or an expander. In recent years, expanders have appeared in this location, which, due to the density of the device's valve makes it difficult to prepare an acceptable treatment plan. The study aims to present treatment planning in these situation in various Polish cancer centres and to compare overall patient preparation for the treatment.

**Material and methods.** A questionnaire was prepared and sent to more than 20 radiotherapy departments, which included basic questions regarding the preparation of an irradiation plan for patients treated for breast cancer after a subcutaneous mastectomy with immediate reconstruction with a prosthesis or expander. The survey encompassed eight radiotherapy departments.

**Results.** Not all radiotherapy departments require a manufacturer's certificate, which shows that the manufacturer does not prohibit the use of a prosthesis/expander during treatment with ionizing radiation. The X 6MV photons and the supine position, total and fraction doses: from 40 to 60 Gy and from 2 to 2.67 Gy, respectively, are the most commonly used. The way of defining them also depends on the oncological centre. The most commonly used irradiation technique is VMAT.

**Conclusions.** The conclusion from the questionnaire – no standardisation of treatment planning – should encourage the community, at least medical physicists, to develop rules of conduct in this case. Irradiation techniques are mainly dynamic ones. The expander or prosthesis does not significantly affect the dose distributions.

**Key words:** breast cancer, subcutaneous mastectomy, prosthesis, expander, radiotherapy techniques, dose calculation algorithms

## Introduction

Irradiation of patients with breast cancer is well-established. It has a positive effect on local control, but also on long-term

survival, which has been proven in many clinical studies [1, 2]. The use of radiotherapy in these patients has a long tradition. The arrangement, due to the anatomy of the patients, were

### Jak cytować / How to cite:

Kędzierawski P, Buliński K, Kuszewski T, Wnuk K, Dąbrowski A, Lis K, Braziewicz J, Śłosarek K. *Radiotherapy treatment planning for breast cancer patients after a subcutaneous mastectomy with the use of a prosthesis or expander.* NOWOTWORY J Oncol 2021; 71: 146–152.

two opposite fields. At that time, this technique and an energy of 250 KeV were used. In the 1970s, in Poland, cobalt machines started to be used in radiotherapy. In this case, the technique of “tangential” open fields was supplemented with wedge filters. Instead of two fields, there were four – two open and two with wedges. Various types of patient immobilisation systems, such as breast boards, T-holders, or vacuum mattresses, slowly began to enter clinical practice. In the first years of the use of linear accelerators, the techniques of irradiating breast cancer patients did not change much. The technique of opposite fields was still dominant. The situation did not change with the implementation of computed tomography (CT) in planning and the use of a multi-leaf collimator (MLC) [3, 4].

A radical change took place when planning physicists got the opportunity to plan a dynamically changing dose – intensity-modulated radiotherapy (IMRT) [5]. Slowly but surely, the technique of opposite fields was replaced by several beams with a dynamic dose change. In recent years, the dynamic arc technique (volumetric modulated arc therapy – VMAT) has been increasingly used as a technique in the irradiation of breast cancer patients [6]. The calculated dose distributions are influenced not only by beam geometry but also by algorithms used in treatment planning systems. The irradiated volume contains different anatomical structures with different densities: lung tissue, bones (ribs), and soft (glandular and fatty) tissue. While simple algorithms (based on the dose decrease as a function of depth and distance from the beam axis) give a good approximation of the dose distribution in a medium (section) of the same density; at the border of mediums of different density they completely distort the dose distribution. The currently used algorithms take into account most of the physical phenomena related to radiation absorption, therefore the calculated and measured dose distributions are consistent within the measurement uncertainty. Another problem in the irradiation of patients with breast cancer is the mobility of the chest wall and the increasingly frequent appearance of high-density implants in the irradiated volume. The presence of high-density materials can be considered in at least three aspects. There are program algorithms that calculate dose distributions that have upper-density limitations. This means that when planning treatment, it is necessary to change this value to an acceptable value for the algorithm used. This procedure causes the calculations to be inconsistent with reality. The presence of high-density material alters the energy spectrum at the volume boundary, which affects the dose. Finally, artifacts make it much harder to properly contour target volumes. Artifacts can be reduced using appropriate software or manually. Typically one calibration curve is used: HU – density [7]. The latter issue was the reason for surveying in Polish radiotherapy departments regarding the irradiation of breast cancer patients after a subcutaneous mastectomy with the use of a prosthesis or an expander.

## Material and methods

### Questionnaire results

The questionnaire prepared by the University of Jan Kochanowski in Kielce, Holycross Cancer Center in Kielce and the Polish Society of Medical Physics were sent to more than 20 Polish radiotherapy departments (RD). Seven RDs that routinely use radiotherapy in breast cancer patients after subcutaneous mastectomy with the use of a prosthesis or an expander responded to it, and one RD that performed this procedure several times and had no experience in this field. Therefore, they did not answer the questionnaire directly but sent their comments, which we will quote in full:

1. In planning radiotherapy in such cases, the biggest challenge was obtaining a satisfactory dose in the areas between the implant and the lung/rib (thin layer) and the second the area between the implant and the body surface (essentially skin and subcutaneous tissue/a postoperative scar).
2. The second challenge was the limitation of the treatment planning system, which takes Hounsfield Units (HU) values to 3000, with the implant material having this parameter much higher. We can measure its HU, but the system does not accept it anyway and overwrites this value.
3. Flares caused by the presence of metal clips cause significant disturbances in CT, which can significantly disrupt the dose distribution. The use of density correcting algorithms in CT is of minimal help.

It is a pity that the other RDs, to which the questionnaire was sent, did not answer as to why they do not routinely use this type of irradiation.

The questionnaire (tab. I) contained questions on formal issues (certificates), treatment planning (beam geometry, normalisation, algorithms), and the values of the total and fraction doses used.

## Results

The values presented in the table show that not all RDs require a manufacturer’s certificate, showing that the manufacturer does not prohibit the use of a prosthesis/expander during treatment with ionizing radiation. This is an important aspect of therapy. The lack of a certificate in the medical records can make the legal assessment of treatment very complicated. It would be prudent to require such a certificate before starting treatment. The density of the prosthesis or expander may be much greater than that of the soft tissue. Six RDs declared that the density value was known from the CT examination. The most commonly used irradiation technique is VMAT. Interestingly, none of the radiotherapy departments declared that they (routinely) used the tangential field technique (fig. 1), perhaps they were qualified for the 3DCRT technique).

The most commonly used energy is the X6MV beam. Only one radiotherapy department also uses X15MV radiation. The



**Table I.** Questionnaire with answers. Seven sites responded to the questionnaire, the sum of the points in the question is not always equal to seven, as, for example, different dose fractionation schemes can be used in one site

Questionnaire concerning radiotherapy treatment planning for a breast cancer patient irradiated after a subcutaneous mastectomy with immediate reconstruction with a prosthesis or expander

**1. Do you use postoperative radiotherapy in patients after a subcutaneous mastectomy with simultaneous reconstruction?**

yes – 6	no – 0
---------	--------

**2. Do you use postoperative radiotherapy in patients after a subcutaneous mastectomy with simultaneous reconstruction with the use of an expander?**

yes – 5	no – 1
---------	--------

**3. Do you require the delivery of the prosthesis manufacturer's or expander's certificate for the use of radiotherapy?**

yes – 5	no – 2
---------	--------

**4. Do you have the exact value of the prosthesis/expander density resulting from the tomographic examination?**

yes – 6	no – 1
---------	--------

**5. What techniques of radiotherapy do you use in patients irradiated with a prosthesis or an expander?**

3D-CRT/tangential fields	2
IMRT	2
VMAT	4
tomotherapy	2
3D-CRT (field in field)	1
hybrid 3D-CRT 20%, VMAT 80%	2

**6. What kind of radiation do you use in patients irradiated with a prosthesis or an expander?**

photons: X6MV – 5	electrons: 0	mixed photons: X6MV and X15MV – 1
-------------------	--------------	-----------------------------------

**7. What fraction doses do you use in these patients?**

1.8 Gy – 1	2 Gy – 4	2.25 Gy – 1	2.5 Gy – 1	2.67 Gy – 1
------------	----------	-------------	------------	-------------

**8. What total doses do you use in these patients?**

45 Gy – 1	45 Gy – 1	50 Gy – 3	50.4 Gy – 1	40 Gy – 1	60 Gy – 1
-----------	-----------	-----------	-------------	-----------	-----------

**9. How the dose is specified?**

point	0
isodose	2: 95%; 98%
volume	2: 100%; 95% PTV
mean	4
minimum	0
other	raport ICRU 83

**10. How is the patient positioned?**

supine position – 6	srone position – 1
---------------------	--------------------

**11. Do you use skin bolus in these patients?**

yes – 2	no – 5
---------	--------

**12. What calculation algorithms do you use in these patients?**

CCCS	1
PBC	0
AAA	4
Acuros	2
Monte Carlo	1
other	0

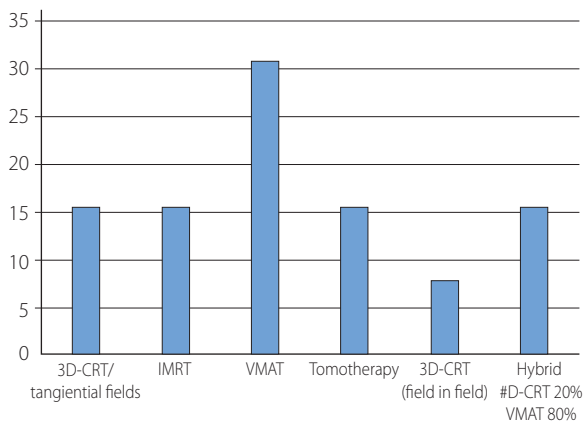
**13. At what distances are computed tomography scans?: 1.5; 2 and 3 [mm]**

1,5 mm – 1	2,5 mm – 2	3 mm – 5
------------	------------	----------

**14. What value of the calculation grid is used in the dose calculation?: 2.5; 3; 5 [mm]**

2,5 mm – 5	3 mm – 2
------------	----------

**15. Please attach prepared DVH for treated patient**



**Figure 1.** Percentage of irradiation techniques in patients treated for breast cancer after a subcutaneous mastectomy with the use of a prosthesis or expander in seven Polish radiotherapy departments

planned total and fraction doses are in the range from 40 to 60 Gy and from 2 to 2.67 Gy, respectively. The spread is quite significant. If we add to this that these doses are normalised to the mean value (57% of RDs), the remaining ones to the volume (100% or 95%) and dose (98% or 95%), it may turn out that despite the records in the treatment card in different RDs are the same, but in reality, they differ significantly [8].

The algorithms used to calculate the doses take into account “almost” all the physical phenomena related to radiation absorption. None of the RDs declared that they used the Pencil Beam algorithm [9]. Therefore, it is very likely that the obtained calculation results are consistent with the actual doses, of course within the limits of measurement uncertainty. However, it should be remembered that the results refer to absorbed energy, i.e. a physical phenomenon. They do not take into account the change in the energy spectrum that may occur on the border of two densities and which affects the biological effects. This is

one reason to be very careful when planning when there is an “object” of high density within the delivery volume. Computed tomography is performed with distances between the layers from 1.5 to 5 mm and the computational grid from 2.5 to 5 mm. The questionnaire also asked for a sample DVH. It is difficult to discuss and compare dose values on DVH charts when the planned total doses are different. Therefore, it is worth looking at the anatomical structures that are analysed. All the graphs show: PTV, heart, lungs: right and left and their sum, but only one has an “expander”. This outline is introduced not to know what doses are in it, but to exclude it from the PTV volume because it distorts the information about its distribution.

Since the information that we obtained from the questionnaire speaks about differences in dose definition and data acquisition from a CT scanner, it is worth analysing how large the differences in doses may be.

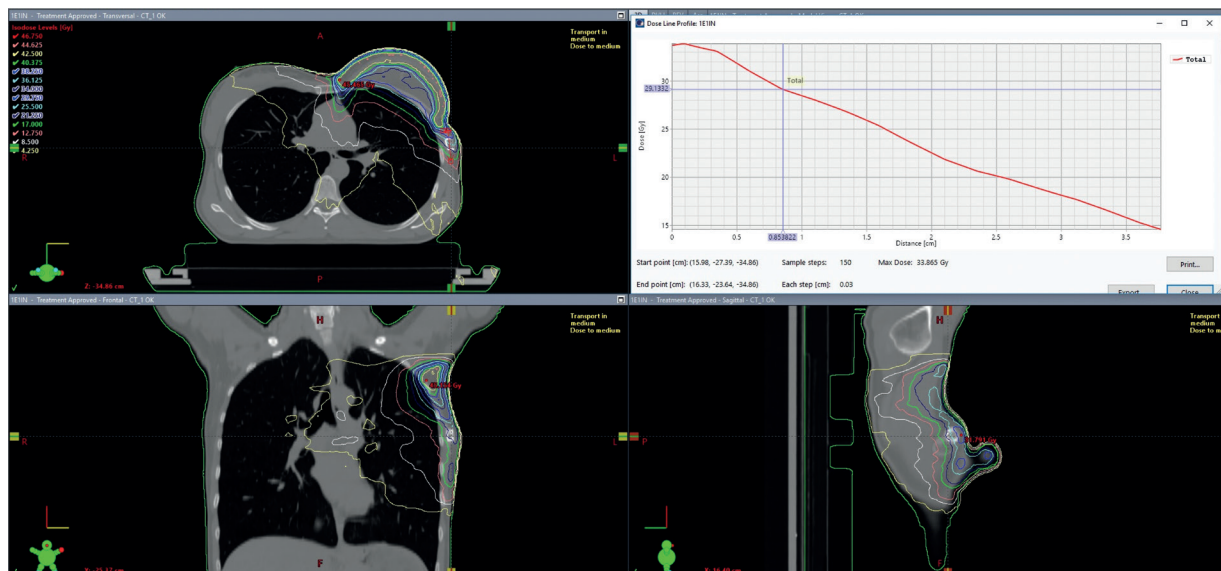
## Discussion

### *The total dose, fractional dose and the method of its normalisation*

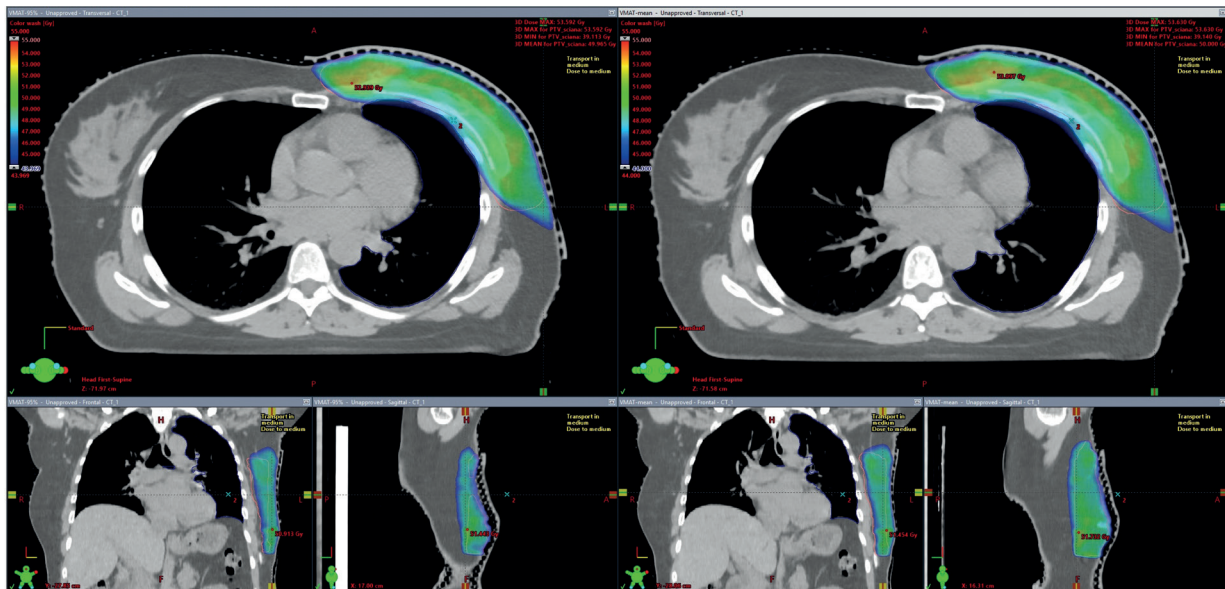
Figure 2 shows an example of the dose distribution with an expander. Most of the valves used are less than 3000 HU and have no significant effect on the dose distributions.

The most frequently planned fraction dose is 2 Gy, and the total 50 Gy normalised to the mean dose value in PTV (fig. 3). The differences between dose distributions when normalised to a mean value or 95% dose in 95% PTV volume are negligible, both in PTV/CTV and critical structures.

Fraction and total doses may have a much greater impact on the results of treatment. Let us assume  $\alpha / \beta = 4$  Gy, let us assume the administration of a fractionated dose of 50 Gy at 2 Gy and 2.5 Gy. The biologically equivalent doses (DizoGy2)



**Figure 2.** An example of dose distribution with an expander



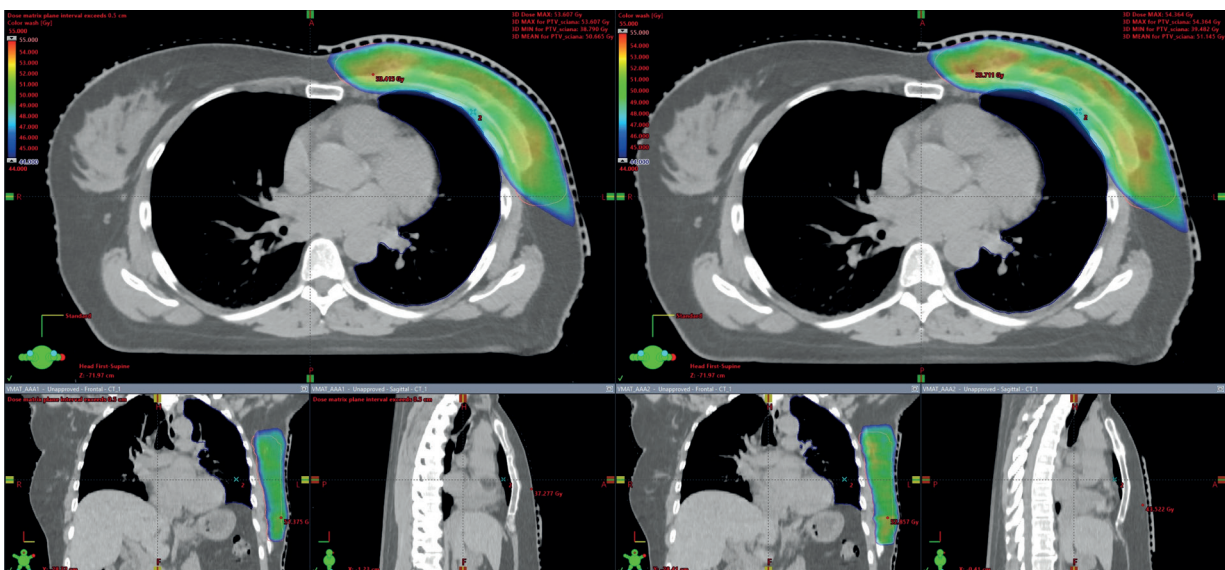
**Figure 3.** An example of 50 Gy total dose distribution in PTV. Normalisation to 95% of the dose in 95% PTV (A) and the mean value in PTV (B), 2.5 mm dose grid, Acuros v 15.6 algorithm (VMS). In this case, the values of the maximum, minimum, and average doses differ by no more than 0.2 Gy

will be 50 Gy and 54.2 Gy. These differences may be important in the assessment of treatment effects [10].

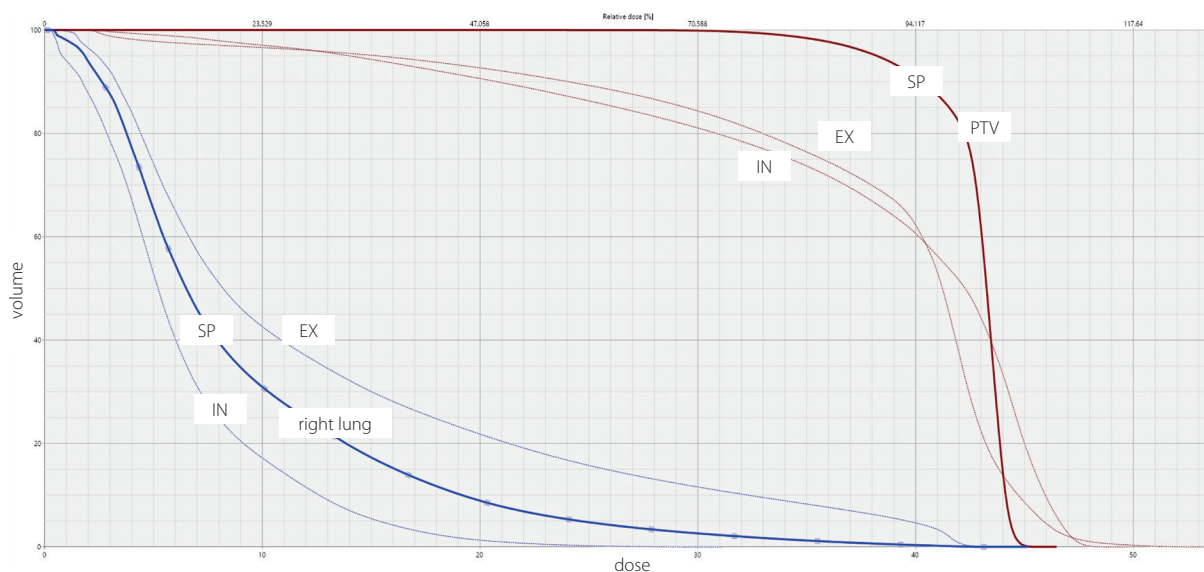
### **Effect of the calculation grid on the results of the dose distribution**

Dose distributions were calculated for the calculation grid: 1 mm and 5 mm, the results indicate that there is a difference in the dose distributions, especially in PTV (fig. 4). Significant differences occur in the area of dose escalation (the PTV area under the skin) and on the border: chest wall – lungs which could be important in the analysis of the correlation between the dose and the likelihood of local cure.

There are differences between the calculations performed by different algorithms. However, they are difficult to estimate based on this questionnaire. Since these are algorithms that take into consideration most of the physical phenomena, including the boundary effects related to the difference in density, it can be assumed that the calculated dose distributions are consistent with the measurement results. The questionnaire did not include the question of whether the dose distribution was verified in the case of dynamic techniques before starting treatment. As this is a formal requirement, we recognise that all centres comply with the applicable regulations.



**Figure 4.** DVH for PTV for dose grid of 5 (A) and 1 (B) mm (AAA algorithm, eclipse, VMS). The differences between the minimum, maximum, and average doses are in the order of 1 Gy, the values are higher for a smaller dose grid



**Figure 5.** The simulation of chest movement associated with breathing (EX - exhale, IN - inhale, SP - stable, planned position) has a significant impact on dose distributions (without respiratory gating)

An important aspect of chest area irradiation is respiratory mobility. Figure 5 shows the DVH simulating respiratory mobility. It seems that in this anatomical location it is justified to use the respiratory gating technique (especially full inspiration) or tracking the location of the irradiated area-tracking target [11, 12].

A subcutaneous mastectomy with immediate reconstruction with an expander or prosthesis is becoming more common and sometimes replaces breast-conserving surgery in the hope that radiotherapy is not necessary. However, irradiation should be used in many patients after subcutaneous mastectomy. A very thorough diagnostic workup is demanded and proper qualification for this surgical procedure. This is also a challenge for radiation oncologists and medical physicists. Prospective trials are necessary to ensure that these new techniques do not compromise oncologic outcomes [13–16].

## Conclusions

The greatest differences in irradiation and irradiation planning in patients treated for breast cancer after a subcutaneous mastectomy with the use of a prosthesis or expander between radiotherapy departments concern total and fraction doses. The irradiation techniques are mainly dynamic techniques (VMAT) and the algorithms used take into account most of the physical phenomena related to radiation absorption. The methods of normalisation do not make any significant differences in the dose distributions. The position of the patient is very similar across all RDs. Most radiotherapy departments require an expander or prosthesis with a manufacturer's certificate. This is an important aspect from a formal point of view. Most expander valves have a slightly higher density than bone. However, differences in chemical composition must be taken into consideration. They do not significantly affect the

dose distributions, however, attention should be paid to the disturbances that are introduced. The actual problem is usually the lack of information from the manufacturer as to whether the material can be used in radiotherapy. We do not know if its properties change as a function of the absorbed dose. When preparing patients for irradiation, in particular when performing computed tomography, the examination protocol should be selected to minimise artifacts that may appear. Due to the mobility of this area, related to the patient's breathing. The use of respiratory gating, despite the prolongation of the therapeutic session, seems to be justified.

**Conflict of interest:** none declared

**Piotr Kędzierawski**

*Jan Kochanowski University*

*Collegium Medicum*

*Institute of the Health Sciences*

*ul. Żeromskiego 5*

*25-369 Kielce, Poland*

*e-mail: piotrkedzierawski@wp.pl*

*Received: 29 Sep 2020*

*Accepted: 4 Nov 2020*

## References

1. Effect of radiotherapy after breast-conserving surgery on 10-year recurrence and 15-year breast cancer death: meta-analysis of individual patient data for 10 801 women in 17 randomised trials. *Lancet*. 2011; 378(9804): 1707–1716, doi: 10.1016/s0140-6736(11)61629-2.
2. Clarke M, Collins R, Darby S, et al. Early Breast Cancer Trialists' Collaborative Group (EBCTCG). Effects of radiotherapy and of differences in the extent of surgery for early breast cancer on local recurrence and 15-year survival: an overview of the randomised trials. *Lancet*. 2005; 366(9503): 2087–2106, doi: 10.1016/S0140-6736(05)67887-7, indexed in PubMed: 16360786.
3. Van der Giessen PH. Measurement of the peripheral dose for the tangential breast treatment technique with Co-60 gamma radiation and high energy X-rays. *Radiother Oncol*. 1997; 42(3): 257–264, doi: 10.1016/S0167-8140(96)01884-1, indexed in PubMed: 9155075.

4. Bree Nv, Battum LJv, Huizenga H, et al. Three-dimensional dose distribution of tangential breast treatment: a national dosimetry inter-comparison. *Radiother Oncol.* 1991;22(4): 252–260, doi: 10.1016/0167-8140(91)90159-e.
5. Mukesh MB, Barnett GC, Wilkinson JS, et al. Randomized controlled trial of intensity-modulated radiotherapy for early breast cancer: 5-year results confirm superior overall cosmesis. *J Clin Oncol.* 2013; 31(36): 4488–4495, doi: 10.1200/JCO.2013.49.7842, indexed in Pubmed: 24043742.
6. Karpf D, Sakka M, Metzger M, et al. Left breast irradiation with tangential intensity modulated radiotherapy (t-IMRT) versus tangential volumetric modulated arc therapy (t-VMAT): trade-offs between secondary cancer induction risk and optimal target coverage. *Radiat Oncol.* 2019; 14(1): 156, doi: 10.1186/s13014-019-1363-4, indexed in Pubmed: 31477165.
7. Agha RA, Al Omran Y, Wellstead G, et al. Nipple sparing versus skin sparing mastectomy: a systematic review protocol. *BMJ Open.* 2016; 6(5): e010151–145, doi: 10.1136/bmjopen-2015-010151, indexed in Pubmed: 27207622.
8. Ślosarek K, Kopczyńska J, Osewski W. Dose specification in External Beam Radiotherapy for CyberKnife and VMAT techniques applied to a case of prostate cancer. *Nowotwory. Journal of Oncology.* 2017; 66(5): 375–380, doi: 10.5603/njo.2016.0067.
9. Knöös T, Ceberg C, Weber L, et al. The dosimetric verification of a pencil beam based treatment planning system. *Phys Med Biol.* 1994; 39(10): 1609–1628, doi: 10.1088/0031-9155/39/10/007, indexed in Pubmed: 15551534.
10. Cefaro G, Genovesi D, Perez C. Delineating Organs at Risk in Radiation Therapy. 2013, doi: 10.1007/978-88-470-5257-4.
11. Dumane VA, Saksornchai K, Zhou Y, et al. Reduction in low-dose to normal tissue with the addition of deep inspiration breath hold (DIBH) to volumetric modulated arc therapy (VMAT) in breast cancer patients with implant reconstruction receiving regional nodal irradiation. *Radiat Oncol.* 2018; 13(1): 187, doi: 10.1186/s13014-018-1132-9, indexed in Pubmed: 30249274.
12. Testolin A, Ciccarelli S, Vidano G, et al. Deep inspiration breath-hold intensity modulated radiation therapy in a large clinical series of 239 left-sided breast cancer patients: a dosimetric analysis of organs at risk doses and clinical feasibility from a single center experience. *Br J Radiol.* 2019; 92(1101): 20190150, doi: 10.1259/bjr.20190150, indexed in Pubmed: 31265316.
13. Mitchell MP, Wagner J, Butterworth J. Subcutaneous implant-based breast reconstruction, a modern challenge in postmastectomy radiation planning. *Pract Radiat Oncol.* 2018; 8(3): 153–156, doi: 10.1016/j.prro.2017.09.001, indexed in Pubmed: 29233522.
14. Zheng Y, Zhong M, Ni C, et al. Radiotherapy and nipple-areolar complex necrosis after nipple-sparing mastectomy: a systematic review and meta-analysis. *Radiol Med.* 2017; 122(3): 171–178, doi: 10.1007/s11547-016-0702-x, indexed in Pubmed: 28000160.
15. Ben-David M, Granot H, Gelernter I, et al. Immediate breast reconstruction with anatomical implants following mastectomy: The radiation perspective. *Med Dosim.* 2016; 41(2): 142–147, doi: 10.1016/j.med-dos.2015.11.002, indexed in Pubmed: 26923467.
16. Leonardi MC, Spoto R, Miglietta E, et al. HALFMOON TomoTherapy (Helical ALtered Fractionation for iMplant partial OmissiON): implant-sparing post-mastectomy radiotherapy reshaping the clinical target volume in the reconstructed breast. *J Cancer Res Clin Oncol.* 2019; 145(7): 1887–1896, doi: 10.1007/s00432-019-02938-8, indexed in Pubmed: 31144158.



# Skin-sparing and nipple-sparing mastectomy with a positive sentinel node in patients with breast cancer

Piotr Kędzierawski<sup>1,2</sup>, Artur Bocian<sup>2</sup>, Ryszard Mężyk<sup>2</sup>

<sup>1</sup>Collegium Medicum, Jan Kochanowski University, Kielce, Poland

<sup>2</sup>The Holycross Cancer Centre, Kielce, Poland

**Introduction.** A skin-sparing or nipple-sparing mastectomy is a surgical treatment that is increasingly used in the treatment of patients with breast cancer. More often women themselves decide or even ask to undergo this type of surgery. In our paper, we present the issue of combined treatment of 62 patients after nipple-sparing or skin-sparing mastectomy with a positive sentinel lymph node. Realisation of this type of surgery has further consequences in adjuvant treatment policies.

**Material and methods.** The group of 62 previously untreated women with positive sentinel lymph nodes took part in this analysis. The individual plan of treatment was established for every patient by the multidisciplinary team according to the rules of the breast cancer unit. All patients were treated in the Holycross Cancer Centre in Kielce (in 2015–2018).

**Results.** The early results show that proper qualification and realisation of oncological treatment is safe and effective. Severe complications appeared rarely.

**Conclusions.** Skin-sparing or nipple-sparing mastectomy is a method of surgical treatment that is increasingly used in the treatment of patients with breast cancer. It should be remembered that the qualification for this type of procedure should be careful, and adjuvant treatment should be rationally planned. Our experience shows that it is an effective and safe method.

**Key words:** breast cancer, skin-sparing mastectomy, nipple-sparing mastectomy, combined treatment

## Introduction

In the last decade, both nipple-sparing mastectomy (NSM) and skin-sparing mastectomy (SSM) with immediate reconstruction with a prosthesis or expander have been used in the surgical management of non-metastatic breast cancer patients, although their oncologic safety has not been established in randomised controlled trials. The literature pointed that the outcomes of the treatment with NSM, SSM and modified radical mastectomy (MRM) are similar, but, importantly, subcutaneous mastectomies preserve the patient's body shape [1–4]. NSM or SSM can be connected with sentinel lymph node biopsy in patients with clinically negative lymph nodes. In literature, data is limited about proceeding with patients

after NSM or SSM with a positive sentinel lymph node. In our paper, we present the clinical implications of the treatment of women after NSM or SSM and the sentinel lymph node biopsy procedure.

## Material and methods

Between 2015–2018, 290 women with NSM or SSM were treated in the Holycross Cancer Centre in Kielce. The group of 62 previously untreated women with positive sentinel lymph nodes took part in this analysis. An individual plan of treatment was established for every patient by the multidisciplinary team according to the rules of the breast cancer unit. Statistical analyses were performed using MedCalc Statistical Software

### Jak cytować / How to cite:

Kędzierawski P, Bocian A, Mężyk R. *Skin-sparing and nipple-sparing mastectomy with a positive sentinel node in patients with breast cancer.* NOWOTWORY J Oncol 2021; 71: 153–157.



ver. 19.6 (MedCalc Software bv, Ostend, Belgium; <https://www.medcalc.org>; 2020). Basic statistical measures for continuous variables, as well as frequencies and percentages for qualitative and ordinal variables were calculated. The Chi-square test was used to assess the interdependence of variables in double classifications and the T-Student or Mann-Whitney test for continuous variables to examine the differentiation of the two groups studied were applied. It was assumed that p values less than 0.05 indicate statistical significance.

## Results

The analysed group consisted of 62 women. The mean time of observation was 46 months (min.: 11 months, max.:72 months). The mean age of women was 49 years old. NSM and SSM were performed in 48 and 14 patients, respectively.

The surgical margins in all patients were negative. In 60 patients, cancer was diagnosed in the I and II clinical stages, in 2 patients in the III stages. The non-special type of cancer prevailed (51 patients). Luminal subtypes were recognised in 42 patients, both, HER2-positive and triple-negative subtypes in 7. In the analysed group, positive sentinel nodes were found in all patients. In 30 of them, an extracapsular extension (ECE) in the sentinel lymph node was diagnosed. In the group with ECE, axillary dissection (AD) was performed in 15 patients. Patients with massive extracapsular extension and a high ratio between occupied to removed sentinel lymph nodes were qualified to AD. The decision about performing AD was also taken multidisciplinary. In 8 patients after AD, additional lymph nodes with metastases were found, but the pathological nodes (pN) and stage (pN1 to pN2 or pN3) changed only in 5 women. In the group without ECE in sentinel lymph nodes, only 1 patient had axillary dissection performed. Chemotherapy, hormone therapy and anti-HER2 therapy were implemented according to indications. Statistically, chemotherapy was applied in patients with ECE more often. The most common regimen of chemotherapy was 4 cycles of adriamycin and cyclophosphamid followed by 12 cycles of paclitaxel – applied to 28 patients. Postoperative conformal radiotherapy (PORT) was applied in 58 out of 62 patients (fig. 1).



**Figure 1.** Patients after NSM and radiotherapy

Three patients refused radiotherapy. In one female patient micro-metastases to the sentinel lymph node were recognised. In patients with positive 1–3 macro-metastatic sentinel lymph nodes without ECE radiotherapy replaced axillary dissection. In the group with ECE for patients after SLNB and AD, radiotherapy was also applied. In patients with 1–3 positive lymph nodes we included various factors to deliver postoperative radiotherapy:

- age below 50,
- tumour diameter,
- high grading,
- lymphovascular or perineural invasion,
- Ki-67 factor,
- triple-negative or HER2 positive subtypes.

Local recurrence was not diagnosed in the analysed patients. In our group, two patients died due to the spread of the cancer. In both, triple-negative breast cancer was recognised and they were 28 and 37 years old, respectively. Sixty patients survived.

During follow-up, 8 patients revealed capsule contractions of the prosthesis connected with the removal of the capsule contracture and exchange of prosthesis; in 1 patient partial skin necrosis was diagnosed and needed local removal. In table I, we present the group characteristics with a division into 2 sub-groups: without ECE and with ECE in sentinel lymph nodes.

**Table I.** Characteristics of the analyzed group

Parameters		No extracapsular extension in sentinel lymph node No ECE	Extracapsular extension in sentinel lymph node ECE	p-value
number of patients	62	32 (51.6%)	30 (48.4%)	0.7995
age (years)				
• min.–max.	28–71	36–68	28–71	
• mean (SD)	49.0 (9.3)	48.2 (8.5)	49.8 (10.2)	0.5077
• median (Q <sub>1</sub> –Q <sub>3</sub> )	49 (42–56)	47 (41–55)	50 (44–57)	
age				
• ≤50	36 (58.1%)	21 (65.6%)	15 (50.0%)	
• >50	26 (41.9%)	11 (34.4%)	15 (50.0%)	0.2165
type of cancer				
• no special type	51 (82.3%)	26 (86.7%)	26 (86.7%)	
• lobular cancer	11 (17.7%)	7 (21.9%)	4 (13.3%)	0.3828

Parameters		No extracapsular extension in sentinel lymph node No ECE	Extracapsular extension in sentinel lymph node ECE	p-value
subtype of cancer				
• luminal A	35 (56.5%)	16 (50.0%)	19 (63.3%)	0.6963
• luminal B	13 (21.0%)	7 (21.9%)	6 (20.0%)	
• luminal B HER2-positive	5 (8.1%)	4 (12.5%)	1 (3.3%)	
• triple negative	7 (11.3%)	4 (12.5%)	3 (10.0%)	
• non-luminal	2 (3.2%)	1 (3.1%)	1 (3.3%)	
grading				
• G1	31 (50.0%)	16 (50.0%)	15 (48.5%)	0.9711
• G2	20 (32.3%)	10 (31.2%)	10 (33.3%)	
• G3	11 (17.7%)	6 (18.8%)	5 (16.7%)	
Ki-67 (%)				
• min.–max.	1–90	1–90	1–90	0.3728
• mean (SD)	18,1 (23.8)	20 (8.5)	16,1 (23.6)	
• median (Q1–Q3)	6 (1–20)	9 (3–23)	5 (1–20)	
Ki-67 >20				
• no	48 (77.4%)	24 (75.0%)	24 (80.0%)	0.6407
• yes	14 (22.6%)	8 (25.0%)	6 (20.0%)	
diameter of the tumour				
• min.–max.	5–55	8–55	5–50	0.8055
• mean (SD)	24,4 (10.1)	24,1 (9.9)	24,8 (10.5)	
• median (Q1–Q3)	22 (18–30)	22 (18–30)	11 (19–30)	
type of mastectomy				
• NSM	48 (77.4%)	24 (75%)	24 (80%)	0.6407
• SSM	14 (22.6%)	8 (25%)	6 (20%)	
number affected sentinel lymph nodes				
• min.–max.	1–7	1–2	1–7	0.0009
• mean (SD)	1,6 (1.2)	1,2 (0.4)	2 (1.5)	
• median (Q1–Q3)	1 (1–2)	1 (1–1)	2 (1–2)	
number effected sentinel lymph nodes				
=1	37 (59.7%)	27 (84.4%)	10 (33.3%)	<0.0001
>1	25 (40.3%)	5 (15.6%)	20 (66.7%)	
number removed sentinel lymph nodes				
=1	16 (25.8%)	11 (34.4%)	5 (16.7%)	0.1142
>1	46 (74.2%)	21 (65.6%)	25 (83.3%)	
adjuvant chemotherapy				
• no	21 (33.9%)	15 (46.9%)	6 (20.0%)	0.0267
• yes	41 (66.1%)	17 (53.1%)	24 (80.0%)	
adjuvant hormonotherapy				
• no	9 (14.5%)	4 (12.5%)	5 (16.7%)	0.6443
• yes	53 (85.5%)	28 (87.5%)	25 (83.3%)	
adjuvant antiHER2 therapy				
• no	54 (87.1%)	27 (84.4%)	27 (90.0%)	0.5125
• yes	8 (12.9%)	5 (15.6%)	3 (10.0%)	
radiotherapy				
• no	4 (6.5%)	3 (9.4%)	1 (3.3%)	0.3371
• yes	58 (93.5%)	29 (90.6%)	29 (96.7%)	
recurrence				
• no	60 (96.8%)	32 (100%)	28 (93.3%)	0.1408
• yes	2 (3.2%)	0	2 (6.7%)	
death				
• no	60 (96.8%)	32 (100%)	28 (93.3%)	0.1408
• yes	2 (3.2%)	0	2 (6.7%)	
observation time (months)				
• min.–max.	11,5–71,6	26,3–71,6	11,5–71,5	0.3941
• mean (SD)	45,7 (14,8)	47,6 (15,0)	43,7 (14,5)	
• median (Q1–Q3)	45 (31–58)	45 (35–62)	45 (31–53)	

## Discussion

At present NSM or SSM is performed in women with breast cancer more often than a decade ago. Many studies report that NSM or SSM is safe and equivalent to MRM, regarding local control rates [4–8]. A systematic review and meta-analysis of non-randomised studies did not show any statistically significant differences in local recurrence between MRM and SSM [9]. The approach to breast cancer patients should be interdisciplinary and the decisions about detailed treatment should be taken by the multidisciplinary team. Indications to systemic therapy (chemotherapy, hormone therapy, or anti-HER2 therapy) are very well established for breast cancer patients [10]. In triple-negative and HER2-positive cases, this type of treatment is obligatory.

More uncertainties are encountered in patients with luminal subtypes. The best tool to help in the decision are genomic tests, but for many patients it is not achievable. Recommendations point out that adjuvant chemotherapy should be taken into consideration in patients with metastases to lymph nodes, but other clinical factors i.e. a young age, the diameter of the primary tumour, its grade, Ki-67 factor, vascular or perineural invasion and metastases to lymph nodes are important also. In our group, luminal subtypes were recognised in 48 patients, and chemotherapy was applied in 28, apart from hormone therapy. Most of them were in the group with extracapsular extension in the sentinel lymph nodes. Thus extracapsular extension in a sentinel lymph node can play a role in the therapeutic decisions and prognosis, but its role is rarely considered [11].

More problems were encountered qualifying patients to radiotherapy. Indications to postoperative radiotherapy in patients after NSM or SSM are the same as in post radical mastectomy. So far, there are no controlled clinical trials that assessed who will benefit from PORT after NSM or SSM. The knowledge we have is based on retrospective analyses [12–13]. The Early Breast Cancer Trialists' Collaborative Group's meta-analysis suggests that all node-positive breast cancer patients should receive PORT [14]. In the international multidisciplinary questionnaire by Marta et al., this problem is presented broadly [15]. Responders – both surgeons and radiation oncologists – affirmed that PORT is recommended for patients with early-stage breast cancer in the presence of standard risk factors for recurrence: a young age, positive surgical margins, triple-negative tumour, lymphovascular space invasion, multicentricity, large tumour size, lymph node involvement and extracapsular extension. Other analyses pointed to similar conclusions [16–17]. It is very well known and proven that in patients with positive sentinel nodes undergoing breast-conserving treatment, axillary lymphadenectomy can be abandoned in the case of irradiation of the axilla.

The problem can be seen similarly in patients after a subcutaneous mastectomy and sentinel node biopsy. In our group, we did not perform a lymphadenectomy in patients with no extracapsular infiltration – apart from one woman. What re-

mains important is that in almost half of patients undergoing axillary dissection, additional metastatic lymph nodes were not found. Literature shows that surgery should be limited in the axilla region and rationally replaced by radiotherapy [18–20]. We must remember that PORT should be realised with conformal techniques, and the preparation of patients should be made after international consensus and recommendations [21–22]. Complications after PORT are frequent. It is associated with the formation of a fibrous capsule or damage of the prosthesis. In our group, complications occurred in 9 patients and frequency was similar to that in the cited literature. Damage of the prosthesis was associated with its replacement [23–26].

## Conclusions

A skin-sparing or nipple-sparing mastectomy is a method of surgical treatment that is increasingly used in the treatment of patients with breast cancer. More often women themselves decide or even ask to undergo this type of surgery. It should be remembered that qualification of patients for this type of procedure should be cautious, and adjuvant treatment should be rationally planned. Our experience shows that it is an effective and safe method. Randomised trials with the recruitment of patients are also necessary to assess its effectiveness as well as the potential complications arising after this type of surgery with the usage of additional methods.

**Conflict of interest:** none declared

**Piotr Kędzierawski**

*Jan Kochanowski University*

*Collegium Medicum*

*ul. Żeromskiego 5*

*25-369 Kielce, Poland*

*e-mail: piotrkedzierawski@wp.pl*

*Received: 25 Dec 2020*

*Accepted: 13 Jan 2021*

## References

1. Tokin C, Weiss A, Wang-Rodriguez J, et al. Oncologic safety of skin-sparing and nipple-sparing mastectomy: a discussion and review of the literature. *Int J Surg Oncol*. 2012; 2012:921821, doi: 10.1155/2012/921821, indexed in Pubmed: 22848803.
2. Newman LA, Kuerer HM, Hunt KK, et al. Presentation, treatment, and outcome of local recurrence after skin-sparing mastectomy and immediate breast reconstruction. *Ann Surg Oncol*. 1998; 5(7): 620–626, doi: 10.1007/BF02303832, indexed in Pubmed: 9831111.
3. Greenway RM, Schlossberg L, Dooley WC. Fifteen-year series of skin-sparing mastectomy for stage 0 to 2 breast cancer. *Am J Surg*. 2005; 190(6): 918–922, doi: 10.1016/j.amjsurg.2005.08.035, indexed in Pubmed: 16307946.
4. Lim W, Ko BS, Kim HJ, et al. Oncological safety of skin sparing mastectomy followed by immediate reconstruction for locally advanced breast cancer. *J Surg Oncol*. 2010; 102(1): 39–42, doi: 10.1002/jso.21573, indexed in Pubmed: 20578076.
5. Greenway RM, Schlossberg L, Dooley WC. Fifteen-year series of skin-sparing mastectomy for stage 0 to 2 breast cancer. *Am J Surg*. 2005; 190(6): 918–922, doi: 10.1016/j.amjsurg.2005.08.035, indexed in Pubmed: 16307946.
6. Kroll SS, Khoo A, Singletary SE, et al. Local recurrence risk after skin-sparing and conventional mastectomy: a 6-year follow-up. *Plast Reconstr*

- Surg. 1999; 104(2): 421–425, doi: 10.1097/00006534-199908000-00015, indexed in Pubmed: 10654685.
7. Langstein HN, Cheng MH, Singletary SE, et al. Breast cancer recurrence after immediate reconstruction: patterns and significance. *Plast Reconstr Surg.* 2003; 111(2): 712–20; discussion 721, doi: 10.1097/01.PRS.0000041441.42563.95, indexed in Pubmed: 12560692.
  8. Medina-Franco H, Vasconez LO, Fix RJ, et al. Factors associated with local recurrence after skin-sparing mastectomy and immediate breast reconstruction for invasive breast cancer. *Ann Surg.* 2002; 235(6): 814–819, doi: 10.1097/00006534-200206000-00008, indexed in Pubmed: 12035037.
  9. Lanitis S, Tekkis PP, Sgourakis G, et al. Comparison of skin-sparing mastectomy versus non-skin-sparing mastectomy for breast cancer: a meta-analysis of observational studies. *Ann Surg.* 2010; 251(4): 632–639, doi: 10.1097/SLA.0b013e3181d35bf8, indexed in Pubmed: 20224371.
  10. Jasem J, Krzakowski M, et al. Rak piersi. *Onkologia w praktyce klinicznej.* 2020; 6(5): 297–352.
  11. Kędzierawski P. Breast cancer – extracapsular extension in the sentinel lymph node. *Journal of Oncology.* 2020; 70(5): 203–205, doi: 10.5603/NJO.a2020.0037.
  12. Krull SS, Khoo A, Singletary SE, et al. Local recurrence risk after skin-sparing and conventional mastectomy: a 6-year follow-up. *Plast Reconstr Surg.* 1999; 104(2): 421–425, doi: 10.1097/00006534-199908000-00015, indexed in Pubmed: 10654685.
  13. Petit JY, Veronesi U, Orecchia R, et al. Nipple sparing mastectomy with nipple areola intraoperative radiotherapy: one thousand and one cases of a five years experience at the European institute of oncology of Milan (EIO). *Breast Cancer Res Treat.* 2009; 117(2): 333–338, doi: 10.1007/s10549-008-0304-y, indexed in Pubmed: 19152026.
  14. Effect of radiotherapy after mastectomy and axillary surgery on 10-year recurrence and 20-year breast cancer mortality: meta-analysis of individual patient data for 8135 women in 22 randomised trials. *The Lancet.* 2014; 383(9935): 2127–2135, doi: 10.1016/s0140-6736(14)60488-8.
  15. Marta G, Poortmans P, Barros Ade, et al. Multidisciplinary international survey of post-operative radiation therapy practices after nipple-sparing or skin-sparing mastectomy. *Eur J Surg Oncol.* 2017; 43(11): 2036–2043, doi: 10.1016/j.ejso.2017.09.014.
  16. Niemeyer M, Paepke S, Schmid R, et al. Extended indications for nipple-sparing mastectomy. *Breast J.* 2011; 17(3): 296–299, doi: 10.1111/j.1524-4741.2011.01079.x, indexed in Pubmed: 21450018.
  17. Boneti C, Yuen J, Santiago C, et al. Oncologic safety of nipple skin-sparing or total skin-sparing mastectomies with immediate reconstruction. *J Am Coll Surg.* 2011; 212(4): 686–93; discussion 693, doi: 10.1016/j.jamcollsurg.2010.12.039, indexed in Pubmed: 21463813.
  18. Donker M, van Tienhoven G, Straver ME, et al. Radiotherapy or surgery of the axilla after a positive sentinel node in breast cancer (EORTC 10981-22023 AMAROS): a randomised, multicentre, open-label, phase 3 non-inferiority trial. *Lancet Oncol.* 2014; 15(12): 1303–1310, doi: 10.1016/S1470-2045(14)70460-7, indexed in Pubmed: 25439688.
  19. Giuliano AE, Ballman KV, McCall L, et al. Effect of Axillary Dissection vs No Axillary Dissection on 10-Year Overall Survival Among Women With Invasive Breast Cancer and Sentinel Node Metastasis: The ACOSOG Z0011 (Alliance) Randomized Clinical Trial. *JAMA.* 2017; 318(10): 918–926, doi: 10.1001/jama.2017.11470, indexed in Pubmed: 28898379.
  20. Jung J, Kim BH, Kim J, et al. Validating the ACOSOG Z0011 Trial Result: A Population-Based Study Using the SEER Database. *Cancers (Basel).* 2020; 12(4), doi: 10.3390/cancers12040950, indexed in Pubmed: 32290437.
  21. Offersen BV, Boersma LJ, Kirkove C, et al. ESTRO consensus guideline on target volume delineation for elective radiation therapy of early stage breast cancer, version 1.1. *Radiother Oncol.* 2016; 118(1): 205–208, doi: 10.1016/j.radonc.2015.12.027, indexed in Pubmed: 26791404.
  22. Mutter RW. ESTRO ACROP consensus guideline for target volume delineation in the setting of postmastectomy radiation therapy after implant-based immediate reconstruction for early stage breast cancer. *Radiother Oncol.* 2019; 141: 329–330, doi: 10.1016/j.radonc.2019.07.019, indexed in Pubmed: 31451284.
  23. Tang R, Coopey SB, Colwell AS, et al. Nipple-Sparing Mastectomy in Irradiated Breasts: Selecting Patients to Minimize Complications. *Ann Surg Oncol.* 2015; 22(10): 3331–3337, doi: 10.1245/s10434-015-4669-y, indexed in Pubmed: 26202557.
  24. Momoh AO, Ahmed R, Kelley BP, et al. A systematic review of complications of implant-based breast reconstruction with prereconstruction and postreconstruction radiotherapy. *Ann Surg Oncol.* 2014; 21(1): 118–124, doi: 10.1245/s10434-013-3284-z, indexed in Pubmed: 24081801.
  25. Lam TC, Hsieh F, Boyages J. The effects of postmastectomy adjuvant radiotherapy on immediate two-stage prosthetic breast reconstruction: a systematic review. *Plast Reconstr Surg.* 2013; 132(3): 511–518, doi: 10.1097/PRS.0b013e31829acc41, indexed in Pubmed: 23676964.
  26. Whitfield G, Horan G, Irwin M, et al. Incidence of severe capsular contracture following implant-based immediate breast reconstruction with or without postoperative chest wall radiotherapy using 40 Gray in 15 fractions. *Radiother Oncol.* 2009; 90(1): 141–147, doi: 10.1016/j.radonc.2008.09.023.

## The role of comprehensive nutritional care in cancer patients

Michał Jankowski<sup>1,2</sup>, Anna Qelaj<sup>1</sup>, Stanisław Kłęk<sup>3</sup>, Dawid Murawa<sup>4</sup>, Małgorzata Nartowicz<sup>1</sup>, Zbigniew Patela, Dorota Mańkowska-Wierzbicka<sup>5</sup>, Aleksandra Kapała<sup>6</sup>, Barbara Kuczyńska<sup>7</sup>, Wojciech Zegarski<sup>1,2</sup>

<sup>1</sup>Chair of Surgical Oncology, Ludwik Rydygier Collegium Medicum in Bydgoszcz, Nicolaus Copernicus University in Torun, Bydgoszcz, Poland

<sup>2</sup>Department of Surgical Oncology, Oncology Center – Prof. Franciszek Łukaszczyk Memorial, Bydgoszcz, Poland

<sup>3</sup>Surgical Oncology Clinic, M. Skłodowska-Curie National Research Institute of Oncology Krakow Branch, Krakow, Poland

<sup>4</sup>Department of Surgery and Oncology, University of Medical Science, Zielona Gora, Poland

<sup>5</sup>Department of Gastroenterology, Metabolic Diseases, Internal Medicine and Dietetics, Poznan University of Medical Sciences, Poznan, Poland

<sup>6</sup>Department of Clinical Nutrition, M. Skłodowska-Curie National Research Institute of Oncology, Warsaw, Poland

<sup>7</sup>Department of General, Endocrinological Surgery and Gastroenterological Oncology, Poznan University of Medical Sciences, Poznan, Poland

Cancer patients often have inappropriately low energy intake, exhibit an increased loss of muscle proteins and generalized inflammatory status. Nutritional support aims to reverse these processes. Covering energy requirements is necessary for safety of anti-cancer treatments: radiotherapy, chemotherapy, surgery. Nutritional support and nutritional status monitoring should be managed at every stage of the disease. Nutritional intervention is most important in malnourished patients. Comprehensive, individualized nutritional care improves the results of treatment in cancer patients. Nutritional therapy is essential in obtaining the best results from anti-cancer treatment; however, it will be effective, if should completely cover nutrient requirements.

**Key words:** nutrition, cancer therapy

### Covering energy requirements as an element of anti-cancer therapy

Deficiencies in nutrition state are commonly observed in patients with diagnosed cancer. The state of the organism's nutrition is one of the most essential elements that determines the overall condition of the body.

Malnutrition is a state resulting from malabsorption or ingestion of nutrients followed by changes in body composition. It can lead to the impairment of broadly understood organism activities – both physical and mental [1]. The causes of malnutrition include insufficient oral nutrition, increased loss of nutrients and increased energy expenditure;

these can all be related to the development of cancer. For malignant cancer patients, a negative protein and energy balance can additionally be escalated by lower food consumption as a result of anorexia and/or impaired absorption [2–4].

The body mass index (BMI), i.e. a measure of relative body mass based on the weight and height of a patient is one of the primary parameters used for the assessment of nutritional status. BMI was identified as a prognostic factor for many types of cancers [5], i.e. a weight loss by >10% over six months and/or a BMI below 20 kg/m<sup>2</sup> are identified in 75% of patients with newly diagnosed malignant cancers of the head and neck area [3].

#### Jak cytować / How to cite:

Jankowski M, Qelaj A, Klek S, Murawa D, Nartowicz M, Patela Z, Mańkowska-Wierzbicka D, Kapała A, Kuczyńska B, Zegarski W. *The role of comprehensive nutritional care in cancer patients*. *NOWOTWORY J Oncol* 2021; 71: 158–161.

Cancer patients have inappropriately low energy intake, exhibit an increased loss of muscle proteins and generalized inflammatory status that enhance the intensity of catabolic reactions in the body [2]. In those patients, we can observe an increased level of basic metabolic rate (BMR) that frequently co-exists with body mass loss, and is particularly exacerbated in lung and pancreatic carcinoma patients. It seems that the total metabolic rate (TMR) level in advanced cancer patients is lower when compared to healthy persons, which is associated with a reduction of the patients' physical activity [2, 6, 7].

Similarly to healthy persons, nutritional therapy conducted in cancer patients should include an assessment of the TMR level. Nevertheless, we should note the potential risk for over- and underestimation of calorie intake in overweight and malnourished patients, respectively. We also have to remember that nutritional therapy in cancer patients is only valid when a patient receives all their essential nutrients, especially a high protein intake of 1–1.5 g/kg of body weight (BW) per day. The energy intake should amount to 25–30 kcal/kg BW/day [2, 4].

Despite contradictory reports on the role of immunonutrition, it is believed that it has a particular significance in the perioperative period in patients with upper digestive tract cancer [8]. The nutrition is preferably administered *via* the oral or enteral route [9]. The diet prepared for cancer patients should also include eicosapentaenoic acid (EPA), an essential substrate for cyclooxygenase that limits an inflammatory response in the patient's body [2, 10].

The nutritional intervention used during radiochemotherapy in head and neck cancer patients positively impacts their nutritional status and quality of life [11]. Moreover, it results in markedly lower body mass loss compared to patients who do not receive such support [12].

Regarding chemotherapy, treatment results depend on the stage of cancer as well as on the level of body mass loss and the patient's nutritional status. A lower body mass loss during chemotherapy is associated with better results of anticancer therapy and improved survival of patients – even those with inoperable and unresectable lesions. On the other hand, a higher body mass loss and lower BMI are linked with a higher risk of complications. A normal nutritional status increases the chances of completing systemic therapy at the scheduled time and doses. [13–15].

Nutritional intervention is particularly important in the context of prevention and delay of cancer cachexia development. Cachexia is most often defined as a body mass loss >5% in the previous six months or more than 2% when the patient's BMI is <20 kg/m<sup>2</sup>. Cachexia is defined as a multi-factor syndrome characterized by a permanent loss of skeletal muscle mass with a loss of body fat (or without it), which cannot be fully reversed by conventional nutritional support [16]. According to Fearon, cachexia is a multifactorial, dynamic and progressing process divided into 3 phases: pre-cachexia, cachexia and the final one: treatment-resistant cachexia (refractory cachexia) with an expected survival time below 3 months [17].

The pathophysiology of the syndrome is characterized by a negative protein and energy balance, affecting the overall quality of life in a negative way, reducing tolerance to treatment and decreasing the overall survival of cancer patients. In cancer patients, cachexia syndrome is one of the major causes of morbidity and mortality. The progressing cachexia indicates a poor prognosis with a shorter survival time and it accompanies nearly 20% of all deaths caused by cancer [18].

Nevertheless, it should be remembered that cancer patients with concurrent metabolic disorders and body mass loss receiving hypercaloric nutrition often do not gain bodyweight. Therefore, such an intervention is not recommended.

Malnutrition and muscle atrophy are often observed in cancer patients; they have a negative impact on the result of clinical treatment and lead to prolonged hospitalization. The most frequent causes include an increase in energy and protein demand resulting from the catabolic and physiological effects of cancer cachexia, inadequate dietary intake and decreased physical activity [19].

The fundamental nutritional problem experienced by patients suffering from cancer – and likely the one with the greatest influence on prognosis – is muscle atrophy (sarcopenia). A low muscle mass is common regardless of the stage of cancer (curative to palliative) and is an independent predictor of poor physical function, lower quality of life, surgical complications, cancer progression and decreased chances of survival [20].

Nutritional intervention enables the prevention and treatment of anti-cancer therapy-related complications, including surgery, as well as improves its efficacy and extends patients' survival.

In order to face the deterioration of the nutritional state, it is of great significance to collect data on nutritional status and its evolution over the course of the disease. Various types and sites of cancer present distinct nutritional models which require adjusted nutritional therapy. The deterioration of the state of nutrition is multifactorial – it can be a result directly related to cancer, nutrition and/or metabolism [21]. Nutritional interventions will differ depending on the medical history of patient, type and stage of cancer and response to therapy. If a patient can eat and has an efficient digestive tract, nutritional counseling with or without ONS should be the selected intervention in order to take account of the amended nutritional requirements caused by treatment or disease [21, 22]. All cancer patients should be regularly controlled in terms of the development risk or presence of malnutrition. In all patients except for those provided with end of life care, it is necessary to meet all requirements regarding energy and protein to order nutritional interventions in a gradual way starting from counseling to parenteral nutrition. Nevertheless, the benefits and risk of nutritional interventions need to be well-balanced with particular reference to patients with advanced disease [22].



## Pharmacoeconomic aspects of nutritional therapy in cancer patients

Anti-cancer treatment initiation in emaciated patients is associated with a mortality and infectious complications rate of 30% and 75%, respectively. It should be remembered that a loss of lean body mass (LBM) and a reduction in physical capacity are signs accompanying both chemotherapy as well as advanced cancer. Body mass loss during chemotherapy has a direct impact on the therapeutic effect, among others resulting in a reduction of chemotherapy duration and the need to decrease doses of cytotoxic drugs. Moreover, it is associated with a decrease of the overall survival rate, the duration of the treatment response, a deterioration of patients' quality of life and performance status as well as with the worsening of general health conditions [15, 24, 25]. Comprehensive nutritional care should be proposed to every patient aimed at not only extending survival but also improving the quality of life. Nutritional support should be individualized and adjusted to the cancer stage.

In the preoperative preparation of patients at high nutritional risk, nutritional therapy is particularly important [26]. Oral nutritional supplements (ONS) facilitate an increase in nutrient intake and thus allows for stabilization or improvement in nutritional status. The patient should receive an appropriate intake which in case of immunonutrition consists of 3 x 250 ml of products containing arginine, n-3 fatty acids, or nucleotides [4]. Such supplementation is not reimbursed by the National Health Fund (NFZ) in Poland, even though it brings measurable benefits such as an improvement in the general health condition and also shortens the duration of the hospital stay [4, 9, 8]. It was demonstrated that the use of ONS as an intervention aiming only to improve nutrient intake resulted in a reduction of the re-hospitalization rate by 27.1% [27]. However, it is believed that the addition of immunomodulatory substances may boost that effect.

The pharmacoeconomic aspects of nutritional therapy in cancer patients illustrate the fact that two out of three surgical patients demonstrate nutritional status disorders. These disturbances are linked to a three fold increase in the risk of complications and a five fold increase in the risk of death compared to normally nourished persons. Unfortunately, despite the data mentioned above indicating the role of nutrition in cancer, only three out of four surgeons believe that peri-operative nutrition has a real impact on the number of complications. Moreover, only a small number of patients receive preoperative nutritional intervention despite the availability of sufficient evidence supporting the fact that the financing of nutrition therapy during the hospital stay results in the reduction of total treatment costs. This is confirmed by data showing that, on average, malnourished patients stay at the hospital for 17.2 days while patients without malnutrition only 9.7 days [28].

Elements of nutritional care are included and regulated by the comprehensive perioperative care protocol ERAS. Its

use results in the average shortening of patients' hospital stay by 2.5 days, a reduction in the risk of complications by 40%, non-surgical complications by 60% and respiratory and cardiovascular complications by 60% and 50% respectively [29]. Furthermore, it markedly increases the rate of 5-year survival [30]. Regardless of the amount of data indicating the importance of the ERAS protocol, its recommendations are implemented in only 1% of patients. Should this data not be sufficiently convincing, it is worth adding that the profitability of enteral, parenteral nutrition and PEG amounts to >40%, >30%, and 30–40% respectively [29].

## Discussion

The above-mentioned considerations provoke discussions concerning several topics. The first topic concerns the patient's access to information. Emphasis was placed on the need to provide cancer patients with complete and understandable information about the desired mode of nutrition. Such information should also describe the possibility of using ONS to improve the patient's nutritional status. It is also essential to present this information to the patient at the moment of diagnosis in order to create the possibility of implementing nutritional therapy early on as a part of the comprehensive anti-cancer treatment [2, 28, 31].

Particular attention was also paid to the fact that the frequency of patients referred to a nutritional consultation is increasing. However, those referrals are often delayed and in the majority of cases take place when anti-cancer treatment related complications emerge (for example, when chemotherapy cessation or surgery deferral is needed). The fact that hospitals only employ a small number of dietitians and that the estimated duration of a dietetic consultation, including the measurement of lean body mass (LBM) and a nutritional interview, is 30 minutes is vital as well. Taking into account the benefits of using nutritional support, we should also consider of funds relocation and enabling the patient to access this type of services.

No published randomized trials evaluate the role of nutritional care in cancer patients. However, a report by Schuetz demonstrates that the use of an appropriate, ESPEN guidelines-compliant model of nutritional care results in a reduction of complication rates and 30-day mortality rate of inpatient non-surgical patients compared to a control group receiving standard care [32].

## Conclusions

Nutritional support and nutritional status monitoring should be managed at every stage of cancer. Comprehensive, individualized nutritional care improves the results of treatment in cancer patients. Nutritional intervention is most important in malnourished patients. Nutritional therapy is essential to obtain the best results from anti-cancer treatment; however, it should completely cover all nutrient requirements.

**Conflict of interest:** none declared

**Michał Jankowski**

Nicolaus Copernicus University in Torun  
Ludwik Rydygier Collegium Medicum in Bydgoszcz  
Chair of Surgical Oncology  
ul. Romanowskiej 2  
85-796 Bydgoszcz, Poland  
e-mail: [michaljankowski@post.pl](mailto:michaljankowski@post.pl)

Received: 24 Oct 2020

Accepted: 19 Jan 2021

## References

1. Sobotka L. Basics in clinical nutrition. 4th ed. Galen 2012.
2. Arends J, Bachmann P, Baracos V, et al. ESPEN guidelines on nutrition in cancer patients. *Clin Nutr.* 2017; 36(1): 11–48, doi: 10.1016/j.clnu.2016.07.015, indexed in Pubmed: 27637832.
3. Kapała A. Nutritional therapy during the treatment of head and neck cancer. *Oncol Clin Pract.* 2018; 14(2): 79–85, doi: 10.5603/OCP.2018.0012.
4. Weimann A, Braga M, Carli F, et al. ESPEN guideline: Clinical nutrition in surgery. *Clin Nutr.* 2017; 36(3): 623–650, doi: 10.1016/j.clnu.2017.02.013, indexed in Pubmed: 28385477.
5. Li ZQ, Zou L, Liu TR, et al. Prognostic value of body mass index before treatment for laryngeal squamous cell carcinoma. *Cancer Biol Med.* 2015; 12(4): 394–400, doi: 10.7497/j.issn.2095-3941.2015.0043, indexed in Pubmed: 26779376.
6. Cao Dx, Wu Gh, Zhang Bo, et al. Resting energy expenditure and body composition in patients with newly detected cancer. *Clin Nutr.* 2010; 29(1): 72–77, doi: 10.1016/j.clnu.2009.07.001, indexed in Pubmed: 19647909.
7. Moses AWG, Slater C, Preston T, et al. Reduced total energy expenditure and physical activity in cachectic patients with pancreatic cancer can be modulated by an energy and protein dense oral supplement enriched with n-3 fatty acids. *Br J Cancer.* 2004; 90(5): 996–1002, doi: 10.1038/sj.bjc.6601620, indexed in Pubmed: 14997196.
8. Senkal M, Zumbel V, Bauer KH, et al. Outcome and cost-effectiveness of perioperative enteral immunonutrition in patients undergoing elective upper gastrointestinal tract surgery: a prospective randomized study. *Arch Surg.* 1999; 134(12): 1309–1316, doi: 10.1001/archsurg.134.12.1309, indexed in Pubmed: 10593328.
9. Jankowski M, Las-Jankowska M, Sousak M, et al. Contemporary enteral and parenteral nutrition before surgery for gastrointestinal cancers: a literature review. *World J Surg Oncol.* 2018; 16(1): 94, doi: 10.1186/s12957-018-1393-7, indexed in Pubmed: 29769085.
10. Mauskopf JA, Candrilli SD, Chevrou-Séverac H, et al. Immunonutrition for patients undergoing elective surgery for gastrointestinal cancer: impact on hospital costs. *World J Surg Oncol.* 2012; 10: 136, doi: 10.1186/1477-7819-10-136, indexed in Pubmed: 22770421.
11. Langius JAE, Zandbergen MC, Eerenstein SEJ, et al. Effect of nutritional interventions on nutritional status, quality of life and mortality in patients with head and neck cancer receiving (chemo)radiotherapy: a systematic review. *Clin Nutr.* 2013; 32(5): 671–678, doi: 10.1016/j.clnu.2013.06.012, indexed in Pubmed: 23845384.
12. Paccagnella A, Morassutti I, Rosti G. Nutritional intervention for improving treatment tolerance in cancer patients. *Curr Opin Oncol.* 2011; 23(4): 322–330, doi: 10.1097/CCO.0b013e3283479c66, indexed in Pubmed: 21552123.
13. Lu Z, Yang Li, Yu J, et al. Change of body weight and macrophage inhibitory cytokine-1 during chemotherapy in advanced gastric cancer: what is their clinical significance? *PLoS One.* 2014; 9(2): e88553, doi: 10.1371/journal.pone.0088553, indexed in Pubmed: 24586342.
14. Martin L, Senesse P, Gioulbasanis I, et al. Diagnostic criteria for the classification of cancer-associated weight loss. *J Clin Oncol.* 2015; 33(1): 90–99, doi: 10.1200/JCO.2014.56.1894, indexed in Pubmed: 25422490.
15. Rimar KJ, Glaser AP, Kundu S, et al. Changes in Lean Muscle Mass Associated with Neoadjuvant Platinum-Based Chemotherapy in Patients with Muscle Invasive Bladder Cancer. *Bladder Cancer.* 2018; 4(4): 411–418, doi: 10.3233/BLC-180188, indexed in Pubmed: 30417052.
16. de Las Peñas R, Majem M, Perez-Altozano J, et al. SEOM clinical guidelines on nutrition in cancer patients (2018). *Clin Transl Oncol.* 2019; 21(1): 87–93, doi: 10.1007/s12094-018-02009-3, indexed in Pubmed: 30617923.
17. Fearon K, Strasser F, Anker S, et al. Definition and classification of cancer cachexia: an international consensus. *Lancet Oncol.* 2011; 12(5): 489–495, doi: 10.1016/s1470-2045(10)70218-7.
18. Penet MF, Bhujwalla ZM. Cancer cachexia, recent advances, and future directions. *Cancer J.* 2015; 21(2): 117–122, doi: 10.1097/PPO.000000000000100, indexed in Pubmed: 25815852.
19. Castillo-Martinez L, et al. Nutritional assessment tools for the identification of malnutrition and nutritional risk associated with cancer treatment. *rev Inves Clin.* 2018; 70: 121–125.
20. Prado CM, Purcell SA, Laviano A. Nutrition interventions to treat low muscle mass in cancer. *J Cachexia Sarcopenia Muscle.* 2020; 11(2): 366–380, doi: 10.1002/jcsm.12525, indexed in Pubmed: 31916411.
21. Ravasco P. Nutrition in Cancer Patients. *J Clin Med.* 2019; 8(8), doi: 10.3390/jcm8081211, indexed in Pubmed: 31416154.
22. Arends J, Bachmann P, Baracos V, et al. ESPEN guidelines on nutrition in cancer patients. *Clin Nutr.* 2017; 36(1): 11–48, doi: 10.1016/j.clnu.2016.07.015, indexed in Pubmed: 27637832.
23. Blum D, Stene GB, Solheim TS, et al. Euro-Impact. Validation of the Consensus-Definition for Cancer Cachexia and evaluation of a classification model—a study based on data from an international multicentre project (EPCRC-CSA). *Ann Oncol.* 2014; 25(8): 1635–1642, doi: 10.1093/annonc/mdl086, indexed in Pubmed: 24562443.
24. Mantovani G, Macciò A, Bianchi A, et al. Megestrol acetate in neoplastic anorexia/cachexia: clinical evaluation and comparison with cytokine levels in patients with head and neck carcinoma treated with neoadjuvant chemotherapy. *Int J Clin Lab Res.* 1995; 25(3): 135–141, doi: 10.1007/BF02592554, indexed in Pubmed: 8562975.
25. Silver HJ, Dietrich MS, Murphy BA. Changes in body mass, energy balance, physical function, and inflammatory state in patients with locally advanced head and neck cancer treated with concurrent chemoradiation after low-dose induction chemotherapy. *Head Neck.* 2007; 29(10): 893–900, doi: 10.1002/hed.20607, indexed in Pubmed: 17405169.
26. Williams JD, Wischmeyer PE. Assessment of perioperative nutrition practices and attitudes—A national survey of colorectal and GI surgical oncology programs. *Am J Surg.* 2017; 213(6): 1010–1018, doi: 10.1016/j.amjsurg.2016.10.008, indexed in Pubmed: 27889271.
27. Sriram K, Sulo S, VanDerBosch G, et al. A Comprehensive Nutrition-Focused Quality Improvement Program Reduces 30-Day Readmissions and Length of Stay in Hospitalized Patients. *JPEN J Parenter Enteral Nutr.* 2017; 41(3): 384–391, doi: 10.1177/0148607116681468, indexed in Pubmed: 27923890.
28. Wischmeyer PE, Carli F, Evans DC, et al. Perioperative Quality Initiative (POQI) 2 Workgroup. American Society for Enhanced Recovery and Perioperative Quality Initiative Joint Consensus Statement on Nutrition Screening and Therapy Within a Surgical Enhanced Recovery Pathway. *Anesth Analg.* 2018; 126(6): 1883–1895, doi: 10.1213/ANE.0000000000002743, indexed in Pubmed: 29369092.
29. Greco M, Capretti G, Beretta L, et al. Enhanced recovery program in colorectal surgery: a meta-analysis of randomized controlled trials. *World J Surg.* 2014; 38(6): 1531–1541, doi: 10.1007/s00268-013-2416-8, indexed in Pubmed: 24368573.
30. Gustafsson UO, Oppedstrup H, Thorell A, et al. Adherence to the ERAS protocol is Associated with 5-Year Survival After Colorectal Cancer Surgery: A Retrospective Cohort Study. *World J Surg.* 2016; 40(7): 1741–1747, doi: 10.1007/s00268-016-3460-y, indexed in Pubmed: 26913728.
31. Kłęk S, Jankowski M, Kruszewski WJ, et al. Clinical nutrition in oncology: Polish recommendations. *Nowotwory. Journal of Oncology.* 2015; 11(4): 173–190, doi: 10.5603/NJO.2015.0062.
32. Schuetz P, Fehr R, Baechli V, et al. Individualised nutritional support in medical inpatients at nutritional risk: a randomised clinical trial. *Lancet.* 2019; 393(10188): 2312–2321, doi: 10.1016/S0140-6736(18)32776-4, indexed in Pubmed: 31030981.

## Pregnancy-associated breast cancer as a screening and diagnostic challenge: a case report

Anastasia Kalantarova, Nicole Josephine Zembol, Joanna Kufel-Grabowska

*Department of Electroradiology, Greater Poland Cancer Center, Poznan, Poland*

Pregnancy-associated breast cancer (PABC) is the most common malignancy of pregnancy, affecting 1 in 3000 women. Due to the increased size and density of the breast tissue during pregnancy and lactation, diagnosis and treatment are commonly delayed. A 37-year-old woman, gravida 1 para 0, at the 27<sup>th</sup> week of gestation presented with two tumors of approximately 2 cm in the right breast with ipsilateral lymph node involvement on the ultrasonography. HER2–, ER+, PR+, a poorly differentiated ductal carcinoma was identified by the core biopsy and immunohistochemistry. The diagnosis of PABC was made, the tumor's clinical stage was cT2, N1, Mx. She underwent a total mastectomy with axillary node dissection on the right side and was started on adjuvant therapy with paclitaxel. Our report highlights the importance of proper breast oncology surveillance during pregnancy, using safe and inexpensive methods including ultrasonography and biopsy of suspicious masses, to avoid cancer development and progression.

**Key words:** breast neoplasms, pregnancy, diagnosis

### Introduction

Pregnancy-associated breast cancer (PABC) is a subtype of BC diagnosed in women during pregnancy, first year postpartum, or during the breastfeeding period [1]. Although PABC is thought to have a high mortality rate due to high metastasis rates, potentially related to delays in diagnosis, other factors should be considered. Pregnancy per se does not worsen the prognosis of breast cancer. When matching pregnant and non-pregnant breast cancer patients based on age and tumor advancement, the two populations had similar prognosis given patients were treated with standard BC treatment [2]. With that said, BC patients diagnosed within 2 years postpartum were more likely to present with cancer subtypes associated with poor prognosis (i.e. HER2+, and cancer with basal-like features) compared to both nulliparous controls and patients diagnosed more than 2 years postpartum [3]. Another study reports PABC to have different biological features compared to non-PABC, with poor prognosis

reported in PABC patients with luminal B (HR+ HER2– high Ki-67) and HER2+ cancer subtypes [4].

It has become the most common malignancy of pregnancy, with 1 in 3000 pregnant women affected every year. Of all women diagnosed with breast cancer under 40 years of age, 10% of women are diagnosed with PABC. Incidence of PABC is expected to increase over the next years, which may be attributed to delayed conception and family planning, putting women at risk of malignancy due to their increased age. Mortality rates with PABC are also expected to rise due to the relationship of delayed childbearing. Other important risk factors include no history of breastfeeding, and a family history of BC [5].

The most common presentation of PABC in pregnant women is a palpable lump identified during self-examination, which is similar to other young women with BC [6]. Unlike BC, the detection of PABC during pregnancy and lactation is possibly confused with normal breast changes, such as an increase

---

#### Jak cytować / How to cite:

Kalantarova A, Zembol NJ, Kufel-Grabowska J. *Pregnancy-associated breast cancer as a screening and diagnostic challenge: a case report.* NOWOTWORY J Oncol 2021; 71: 162–164.

in the density and size of the breast parenchyma [7]. Thus, PABC is commonly diagnosed at a more advanced stage and more often with metastasis to the lymph nodes than BC. The delay in diagnosis in PABC was reported to be between 1 to 13 months [8]. A clinical breast exam, mammography, breast MRI and ultrasound are all methods available for BC screening [9].

The screening and diagnosis of PABC pose special challenges due to the physical changes in the breast during pregnancy and breastfeeding, and the fetus's risks. As mentioned above, many methods are available for screening, and all vary in their degree of accuracy and safety. The screening method's decision is ultimately at the clinician's discretion and involves combining information about the clinical presentation with patient risk factors. Thus, the lack of a universal screening method for suspected PABC commonly results in a presentation at a more advanced stage and subsequently a poorer prognosis [10].

### Case study

A 37-year-old woman, gravida 1, para 0, presented to an oncology clinic at 27 weeks of gestation. She complained of painless nodules in the right breast detected during self-examination. There was no previous history of nipple discharge or breast disorders and no family history of breast or ovarian cancer. The initial ultrasound investigation was ambiguous. Three months later, a follow up clinical breast examination revealed enlargement of previously suspicious nodules and the appearance of new nodules in the axillary region. An exploratory ultrasonography revealed two spiculated nodules measuring 22 x 11 mm and 18 x 15 mm in the right breast along with two hypoechoic ipsilateral lymph nodes. There were no nodules in the left breast, aside from a solid cystic focal lesion. A core needle biopsy was performed to confirm the central and upper quadrants of the right breast, and an invasive ductal carcinoma of non-specified type was observed in the central portion of the breast, with an invasion of the nerve trunk. A core biopsy and immunohistochemistry of the lump confirmed HER2-, ER+ and PR+ tumor cells positive for E cadherin.

The tumor's clinical stage was determined to be cT2N1, Mx. Metastatic status to the patient's bones and lungs was not assessed due to the high fetal risk associated with an X-ray and scintigraphy. The clinical presentation of this patient necessitated a right-sided mastectomy and lymphadenectomy. The pre-operative consultation with an obstetrician confirmed that the pregnancy was normal, and there were no alterations in fetal development. The post-surgical pathomorphology confirmed invasive ductal carcinoma diagnosis located in the central portion of the right breast. The pathomorphological report, post-mastectomy, confirmed an invasive ductal carcinoma of non-specified type and the immunohistochemical report verified the HER2-, ER+ and PR+ status of tumor cells.

The results of genetic counseling and testing for *BRCA1/2* gene mutations are not yet available. The patient started adjuvant therapy with paclitaxel shortly after the surgery. Recently,

our patient gave birth to a healthy baby with no apparent malformations and an APGAR score of 10. A subsequent assessment with a scintigraphy and X-ray post-delivery did not reveal any metastatic lesions.

### Discussion

The attending physician must be highly trained to recognize the wildly under-diagnosed PABC versus the more common hormone-induced breast changes related to pregnancy. A multidisciplinary approach should be used if a woman is diagnosed with PABC to manage her condition while carefully considering the effects on the fetus. This entails psychological counseling due to the intricacy of the issue. Multiple medical specialties should be involved in the treatment plan, including oncology, obstetrics, pediatrics and genetics. A committee should also be available for the patient to discuss any issues relating to psychological impact, religion, or ethics [11]. Having an active group of clinicians and support personnel is a valuable asset for the patient, spouse, family and unborn child.

A clinical breast exam (CBE) is a safe tool for cancer screening during pregnancy and lactation and is routinely performed during a gynecological examination [9]. However, a follow-up assessment with a different radiological technique is often required due to CBE's low sensitivity, especially in high-risk patients [12]. The sensitivity of CBE is likely to increase in breastfeeding women if the examination is performed after pumping or breast-feeding [9]. It is a general recommendation for high-risk women (e.g., older age during pregnancy) to undergo CBE every 6 months during pregnancy and lactation.

A breast MRI is the most accurate BC screening technique with a sensitivity of 71–100% and a specificity of 89% [9]. Generally, an MRI is safe to use in pregnant and breastfeeding women since it does not utilize ionizing radiation. The use of MRI in PABC screening is not always advised due to gadolinium's high ability to produce an allergic reaction in the patient. A breast MRI poses little to no safety risk during breastfeeding due to the minimal gadolinium excretion in milk and minimal absorption into the child's digestive system [13]. Generally, a breast MRI is not recommended as a screening tool during pregnancy but is considered safe during breastfeeding, assuming the woman intends to breastfeed more than 6 months postpartum [9].

A mammography is characterized by fairly low sensitivity in pregnant and lactating women [6]. There is limited data available on mammography as a screening tool in pregnancy and breastfeeding [9]. Increased breast density and changes in vascular flow are likely to result in difficulty interpreting the radiographic results [9]. Concerning the developing fetus, mammography poses some risks due to radiation. However, those risks have not been adequately quantified as yet [14]. According to a study conducted in Sweden, a digital mammography can be safely used in pregnant women, however only in addition to widely recommended ultrasounds and biopsies

[6]. With that said, there are recommendations to evaluate symptomatic women who are younger than 30 years (without regard to pregnancy status) using ultrasonography; the use of mammography is reserved for situations in which ultrasound does not visualize a lesion or the lesion observed is suspicious [15].

A retrospective study conducted in Sweden concluded that PABC patients underwent initial examination with ultrasonography and biopsy more often than mammography [6]. Ultrasound has a diagnostic sensitivity of 100% with an 86% specificity when a palpable mass is detected [16]. Although ultrasound has a weak screening sensitivity (29–52%) in patients not presenting with a palpable mass, many clinicians continue to use it for regular screening in high-risk women during pregnancy and breastfeeding for safety reasons.

A multidisciplinary interplay is especially critical, not only in initial diagnosis, but also in follow up counseling. Some recent studies recommend counseling patients to wait two years after PABC diagnosis and treatment before planning their next pregnancy due to recurrence risk during pregnancy [1, 17]. Additionally, a study conducted by Clark and Reid of 330 patients concluded that women who waited two years after BC treatment to conceive had a significantly increased five-year survival rate compared with those who waited six months to conceive [18]. While pregnancy appears to confer no increased risk for recurrence of BC, there is no recent data regarding the outcomes of subsequent pregnancy for women with initial PABC. Recurrence of PABC in subsequent pregnancies is an area where future research is essential and can be beneficial in women previously affected with PABC.

**Conflict of interest:** none declared

#### **Anastasia Kalantarova**

Greater Poland Cancer Center  
Department of Electroradiology  
ul. 15 Garbary  
61-866 Poznań, Poland  
e-mail: 80623@student.ump.edu.pl

Received: 2 Nov 2020

Accepted: 1 Dec 2020

#### **References**

1. Molckovsky A, Madarnas Y. Breast cancer in pregnancy: a literature review. *Breast Cancer Res Treat.* 2008; 108(3): 333–338, doi: 10.1007/s10549-007-9616-6, indexed in Pubmed: 17530426.

2. Beadle B, Woodward W, Middleton L, et al. The impact of pregnancy on breast cancer outcomes in women  $\leq 35$  years. *Cancer.* 2009; 115(6): 1174–1184, doi: 10.1002/cncr.24165.
3. Sullivan M, Patel A, Wang J, et al. Molecular Subtype Distribution of Pregnancy-Associated Breast Cancer. *Am J Clin Pathol.* 2013; 140(suppl 1): A091–A091, doi: 10.1093/ajcp/140.suppl1.091.
4. Bae SY, Kim SJ, Lee J, et al. Clinical subtypes and prognosis of pregnancy-associated breast cancer: results from the Korean Breast Cancer Society Registry database. *Breast Cancer Res Treat.* 2018; 172(1): 113–121, doi: 10.1007/s10549-018-4908-6, indexed in Pubmed: 30088177.
5. Ruiz R, Herrero C, Strasser-Weippl K, et al. Epidemiology and pathophysiology of pregnancy-associated breast cancer: A review. *Breast.* 2017; 35: 136–141, doi: 10.1016/j.breast.2017.07.008, indexed in Pubmed: 28732325.
6. Johansson ALV, Weibull CE, Fredriksson I, et al. Diagnostic pathways and management in women with pregnancy-associated breast cancer (PABC): no evidence of treatment delays following a first healthcare contact. *Breast Cancer Res Treat.* 2019; 174(2): 489–503, doi: 10.1007/s10549-018-05083-x, indexed in Pubmed: 30552644.
7. Taylor D, Lazberger J, Ives A, et al. Reducing delay in the diagnosis of pregnancy-associated breast cancer: how imaging can help us. *J Med Imaging Radiat Oncol.* 2011; 55(1): 33–42, doi: 10.1111/j.1754-9485.2010.02227.x, indexed in Pubmed: 21382187.
8. Woo JC, Yu T, Hurd TC. Breast cancer in pregnancy: a literature review. *Arch Surg.* 2003; 138(1): 91–8; discussion 99, doi: 10.1001/archsurg.138.1.91, indexed in Pubmed: 12511159.
9. Carmichael H, Matsen C, Freer P, et al. Breast cancer screening of pregnant and breastfeeding women with BRCA mutations. *Breast Cancer Res Treat.* 2017; 162(2): 225–230, doi: 10.1007/s10549-017-4122-y, indexed in Pubmed: 28138892.
10. Johansson A, Andersson TL, Hsieh CC, et al. Tumor characteristics and prognosis in women with pregnancy-associated breast cancer. *Int J Cancer.* 2017; 142(7): 1343–1354, doi: 10.1002/ijc.31174.
11. Amant F, Loibl S, Neven P, et al. Breast cancer in pregnancy. *The Lancet.* 2012; 379(9815): 570–579, doi: 10.1016/s0140-6736(11)61092-1.
12. Kriege M, Brekelmans C, Boetes C, et al. Efficacy of MRI and Mammography for Breast-Cancer Screening in Women with a Familial or Genetic Predisposition. *N Engl J Med.* 2004; 351(5): 427–437, doi: 10.1056/nejmoa031759.
13. Chen MM, Coakley FV, Kaimal A, et al. Guidelines for computed tomography and magnetic resonance imaging use during pregnancy and lactation. *Obstet Gynecol.* 2008; 112(2 Pt 1): 333–340, doi: 10.1097/AOG.0b013e318180a505, indexed in Pubmed: 18669732.
14. Butler RS, Chen C, Vashi R, et al. Breast imaging of the pregnant and lactating patient: imaging modalities and pregnancy-associated breast cancer. *AJR Am J Roentgenol.* 2013; 200(2): 321–328, doi: 10.2214/ajr.12.9814, indexed in Pubmed: 23345353.
15. Bevers TB, Anderson BO, Bonaccio E, et al. National Comprehensive Cancer Network. NCCN clinical practice guidelines in oncology: breast cancer screening and diagnosis. *J Natl Compr Canc Netw.* 2009; 7(10): 1060–1096, doi: 10.6004/jnccn.2009.0070, indexed in Pubmed: 19930975.
16. Robbins J, Jeffries D, Roubidoux M, et al. Accuracy of diagnostic mammography and breast ultrasound during pregnancy and lactation. *AJR Am J Roentgenol.* 2011; 196(3): 716–722, doi: 10.2214/AJR.09.3662, indexed in Pubmed: 21343518.
17. Azim HA, Santoro L, Pavlidis N, et al. Safety of pregnancy following breast cancer diagnosis: a meta-analysis of 14 studies. *Eur J Cancer.* 2011; 47(1): 74–83, doi: 10.1016/j.ejca.2010.09.007, indexed in Pubmed: 20943370.
18. Clark R, Reid J. Carcinoma of the breast in pregnancy and lactation. *Int J Radiat Oncol Biol Phys.* 1978; 4(7-8): 693–698, doi: 10.1016/0360-3016(78)90196-7.



## Treatment of rectal cancer in the older population

Jakub Kenig

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

The majority of rectal cancer patients are elderly. Biological age, not chronological age alone, is the main risk factor of postoperative morbidity in this group. Therefore, based on the Comprehensive Geriatric Assessment, we can differentiate three groups of patients: fit, pre-frail and frail. In the fit group, a standard multimodal oncologic treatment can be offered. In the pre-frail group, prerehabilitation should be recommended to improved resilience to surgical stress. In frail patients, a tailored approach should be discussed in a geriatric multidisciplinary team meeting. At present, a whole range of multimodal tailored approaches can be offered to rectal cancer patients. In this group, of much more importance is postoperative functional recovery, including both organ-specific outcomes and the ability to regain independence than currently used outcome indicators. Therefore, as important as cancer staging and tumour biology, it is crucial to understand the health status of an older patient with rectal cancer.

**Key words:** rectal cancer, older patients, frailty, elderly

The majority of rectal cancer (RC) patients are elderly, diagnosed at a median age of 70 years. However, the risk of developing rectal cancer still increases with age, so octo- and nonagenarians with rectal tumours are, currently, also not a rarity [1].

The major problem in tailored treatment of RC in older patients is still the lack of good research data. Older patients are still not sufficiently included in studies. In 2019, Abbasi et al. demonstrated that the proportion of older patients in clinical trials is <25% (age 65–74 years) and <10% (age 75 and more), respectively [2]. In turn, Schiphorst et al., analysing the participation of older patients in laparoscopic surgery for colorectal cancer, showed that the median age was less than 65 years in 86% of the studies, and 44% of the studies excluding the elderly [3]. This shows that the guidelines for the treatment of the elderly are still based on the extrapolation of evidence obtained from studies including patients from younger age groups or older patients who were completely healthy. Therefore, older patients with RC are often under-treated due to their chronological age or poorly evaluated co-morbidities,

or over-treated due to failures in recognising the frailty status of the patient [4].

Due to improvements in anaesthesia, surgical techniques and perioperative care in developed countries, significant decreases in perioperative morbidity and mortality are observable. However, the 5-year absolute survival and disease-free survival of older patients are still significantly poorer in comparison to younger patients. Therefore, increasing the awareness of physicians treating RC is one of the main goals of this mini-review based on recently published studies and the expert recommendations of the European Society of Surgical Oncology, the European Society of Coloproctology, the International Society of Geriatric Oncology, and the American College of Surgeons Commission on Cancer [5–9].

### Preoperative assessment and treatment decisions

As was mentioned in our previous publications, the population of older patients is very heterogeneous in terms of co-mor-

---

**Jak cytować / How to cite:**

Kenig J. *Treatment of rectal cancer in the older population*. NOWOTWORY J Oncol 2021; 71: 165–168.



bidity, physical reserve, cognitive function and social support [10, 11]. Current routine preoperative assessment also cannot adequately identify patients at risk. Therefore, the comprehensive geriatric assessment (CGA) was introduced to help determine the primary status of the older patient, to diagnose frailty syndrome (surrogate of biological age) and to identify how to optimise the patient's condition before the start of the treatment. A standardised preoperative diagnostic approach, individualised surgical technique selection and tailored postoperative care are essential for the successful treatment of older patients [6, 12]. In general, based on the CGA, we can differentiate 3 groups of older patients:

1. **Fit:** patients without any deficits in the CGA domains and less than 80 years old. In this group, the standard oncologic treatment can be offered and the postoperative outcomes are comparable with younger patients.
2. **Pre-frail:** patients with 1 or 2 deficits in the CGA domains or more than 80 years old. In these patients, pre-rehabilitation should be recommended to improve resilience to surgical stress by, at least, augmenting functional capacity and nutritional status before surgery.
3. **Frail:** patients with 3 or more impaired domains in the CGA or 80 years old with 2 deficits in the CGA. A tailored approach should be discussed in a geriatric multidisciplinary team meeting [6].

### Important treatment outcomes for older patients

The outcomes of cancer treatment in older patients should be evaluated differently and should be discussed with the patient before surgery. The 5-year overall survival, the disease specific

survival, or the progression-free survival are well established indicators to define cancer control. However, these indicators have limited value for patients aged 80+ years, and particularly, for frail patients independent of their chronological age. In this group, of much more importance is the functional recovery indicators, including both organ-specific postoperative outcomes and the ability to regain independence. In the case of rectal cancer, organ-specific outcomes should include evaluation of urinary, sexual, bowel function, faecal incontinence and, in the case of a diverting loop ileostomy, its closure after primary operation. Similarly, we need more studies on the time and level of posttreatment independence restoration. Good quality data on these topics in frail patients are still not available [5].

### Treatment of rectal cancer in older patients

Table I presents the therapeutic options for rectal cancer patients depending on the risk group based on guidelines, supplemented by information on possible treatment options for frail patients [7]. However, it must be stressed that diagnosing frailty in a patient is not a contraindication for surgery. It is a sign that standard oncologic treatment can lead to unacceptable results; major morbidity, permanent disability, institutionalisation and death. Moreover, frailty is not a qualitative indicator (present or not). It can be quantified and there are significant differences between mild and severely frail patients.

Local excision (irrespective of platform used), in experienced hands, can achieve good oncologic results, sparing the rectum, while lowering morbidity (7–14%) with very good functional results (1% urinary dysfunction, <1 faecal incontinence) [5]. According to the guidelines, the rectal cancer most suitable for

**Table I.** Therapeutic options for rectal cancer patients depending on the risk group [7], including options for frail older patients

Risk group	Stage factors	Fit patients	Frail patients
very early	cT1 sm1–2, N0	local excision TME in case of sm3, IMVI(+), G3–4	<ul style="list-style-type: none"> <li>local excision</li> </ul>
early	cT1–2 cT3aN0, middle or high rectum, MRF(-), EMVI(-) cT3aN1 high rectum, MRF(-), EMVI(-)	TME in case of CRM(+), N2: adjuvant treatment	<ul style="list-style-type: none"> <li>local excision +/- adjuvant treatment</li> <li>prerehabilitation followed by TME</li> <li>neoadjuvant CRTh with watch-and-wait strategy in case of complete clinical response</li> <li>palliative care in severe frailty</li> </ul>
intermediate	cT3a/b in low rectum, levators clear, MRF(-) cT3a/b in mid- or high rectum, cN1–2, no EMVI	neoadjuvant RTh (5 x 5 Gy) or CRTh followed by TME	<ul style="list-style-type: none"> <li>neoadjuvant rth 5 x 5 with longer time interval (in the mean time prerehabilitation) and TME</li> <li>neoadjuvant CRTh with watch-and-wait strategy in case of complete clinical response (in the mean time prerehabilitation)</li> <li>prerehabilitation followed by TME</li> <li>palliative care in severe frailty</li> </ul>
advanced	cT3 with MRF(+) any cT4a–b pelvic lateral N+	neoadjuvant CRTh followed by TME or more extended surgery	<ul style="list-style-type: none"> <li>neoadjuvant RTh 5 x 5 with longer time interval (in the mean time prerehabilitation) and TME or more extended surgery</li> <li>neoadjuvant CRTh (in the mean time prerehabilitation) followed by TME or more extended surgery</li> <li>palliative care in severe frailty</li> </ul>

sm – submucosa; V1 – cancer cells in the vessels; G – grading; CRM – circumferential resection margin; MRF – mesorectal fascia; EMVI – presence of extramural venous invasion; IMVI – intramural vascular invasion; TME – total mesorectal excision; RTh – radiotherapy; CRTh – chemoradiotherapy

local excision is T1 cancer with submucosal invasion <1000 µm, without lymphovascular invasion, well-differentiated and with budding grade 1. There are several studies on its use in T1 rectal cancer with poor pathology and T2 tumours with/without neoadjuvant/adjuvant treatment or its combination. This strategy cannot be regarded as a standard of treatment due to the high recurrence rate. However, it can be considered in frail patients in combination with or without neo-/adjuvant treatment. Studies clearly show that neoadjuvant treatment is connected to a higher complication rate in comparison to adjuvant treatment. [13, 14].

There is still the belief that older patients cannot undergo a total mesorectal excision (TME) due to the high rate of perioperative complications. In the past, this type of operation was not advised in patients aged 75 years or more [15]. As was mentioned before, currently the chronological age alone does not determine the choice of treatment.

Similarly, advanced age had initially been viewed as a relative contraindication to minimal invasive surgery due to the physiologic influence of pneumoperitoneum on the older patient. Based on well-known trials, COLOR II, CLASICC, COST, we know that minimal invasive rectal cancer surgery is safe and has comparable oncological results as open surgery [16–18]. None of these studies excluded elderly patients based on their chronological age. However, older patients were underrepresented compared to younger patients. Li Y et al. analysed 11 studies on colorectal resection in octogenarians and proved that laparoscopy is safe and carries a lower risk of infectious complications (pulmonary and surgical site), a shorter length of hospital stay and a reduced incidence of postoperative ileus while maintaining the same cardiovascular risk as compared to open surgery [19]. These benefits are pointed out by Senagore et al., showing decreased direct costs associated with laparoscopic surgery in older patients [20]. A study of 33,000 patients in the Netherland's Cancer Registry showed that the reduction in 1-year mortality associated with laparoscopic resection was greatest in the population of patients greater than 75 years of age [21]. However, laparoscopic TME is still performed in only 10–50% of all rectal cancers with a high conversion rate (up to 30%).

A few published studies on robotic colorectal surgery in the geriatric population reported similar oncologic outcomes to the laparoscopic approach, although with increased costs and longer operative time [22–24].

Studies on Transanal TME (taTME) in older patients are not currently available. Based on data from the International taTME registry, managed by the Pelican Cancer Foundation, in 92% of the older study population, a sphincter-preserving procedure was carried out. The conversion rate was low (5%). The overall 30-day mortality and morbidity were 1% and 38%, respectively. There was no difference in the number of surgical complications between the older and younger rectal cancer patients. Therefore, age alone is not a contraindication to mi-

nimal invasive surgery. Laparoscopy seems to be the preferred option to perform TME surgery in older patients. The benefits of laparoscopy are consistent with the expectations of geriatric surgery [5].

### **Neoadjuvant chemoradiation**

Neoadjuvant radiotherapy is the standard treatment for locally-advanced mid-distal rectal cancer to increase local control. If the radial margin is not threatened, the preoperative radiotherapy 5 x 5 Gy with immediate operation is most commonly used. In frail patients, a longer time (4–8 weeks) between the end of the radiation and the surgery is recommended to reduce the complication rate. Over this time, prerenhabilitation can be carried out to improve resilience to surgical stress by, at least, augmenting functional capacity and nutritional status before surgery. In the case of a larger tumour, with a threatened radial margin, a 45–50 Gy dose of radiotherapy is given over 5 weeks. Concurrent chemotherapy is also administered. However, in older patients, the toxicity of this treatment may compromise the chance of TME surgery, which is the main treatment for local control and curative intent. In turn, in up to 25–30%, a complete clinical response can be achieved [25]. This so-called watch and wait strategy, allows to preserve rectum avoids preoperative morbidity, a permanent stoma or long-term functional problems associated with TME surgery. However, up to 30% have a regrowth. Detected early, it can be successfully treated with delayed TME surgery.

Smith et al. compared cohorts: 60-year-old men with mild co-morbidities, 80-year-olds with minor co-morbidities, and 80-year-olds with significant co-morbidities. Patients with a complete clinical response after chemoradiotherapy were followed according to the watch and wait protocol or had TME. There was no difference in absolute survival in 60-year-old patients from the watch and wait and TME group. However, in both the 80-year-old groups, there was a 10.1% survival advantage at the one year mark in those who underwent a watch and wait protocol [26, 27].

### **Adjuvant chemotherapy**

Adjuvant chemotherapy is typically given following surgical resection with or without neoadjuvant chemoradiotherapy. Several studies have been carried out to evaluate the benefits of adjuvant chemotherapy for rectal cancer. Breugom et al. and Bujko et al. performed two meta-analyses on this topic. The first showed no difference in overall survival, disease free survival, or the rate of distant recurrence. In a subgroup analysis, the authors observed an increase in disease free survival and a decreased rate of distant recurrences in tumours between 10 and 15 cm from the anal verge [28]. The second showed no benefit for postoperative chemotherapy in improving overall survival or disease free survival [29]. Therefore, the SIOG consensus on postoperative chemotherapy in colorectal cancer in older patients advocates a risk-balanced approach [30].

**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: 17 Apr 2021

Accepted: 21 Apr 2021

## References

- Smith BD, Smith GL, Hurria A, et al. Future of cancer incidence in the United States: burdens upon an aging, changing nation. *J Clin Oncol.* 2009; 27(17): 2758–2765, doi: 10.1200/JCO.2008.20.8983, indexed in Pubmed: 19403886.
- Abbasi J. Older Patients (Still) Left Out of Cancer Clinical Trials. *JAMA.* 2019; 322(18): 1751–1753, doi: 10.1001/jama.2019.17016, indexed in Pubmed: 31647507.
- Schiphorst AHW, Pronk A, Borel Rinkes IHM, et al. Representation of the elderly in trials of laparoscopic surgery for colorectal cancer. *Colorectal Dis.* 2014; 16(12): 976–983, doi: 10.1111/codi.12806, indexed in Pubmed: 25331635.
- Lawler M, Selby P, Aapro MS, et al. Ageism in cancer care. *BMJ.* 2014; 348(feb28 1): g1614–g1614, doi: 10.1136/bmj.g1614.
- Montroni I, Ugolini G, Saur NM, et al. Personalized management of elderly patients with rectal cancer: Expert recommendations of the European Society of Surgical Oncology, European Society of Coloproctology, International Society of Geriatric Oncology, and American College of Surgeons Commission on Cancer. *Eur J Surg Oncol.* 2018; 44(11): 1685–1702, doi: 10.1016/j.ejso.2018.08.003, indexed in Pubmed: 30150158.
- Tomasz G, Kenig J. Problemy okolooperacyjne u osób w wieku podeszłym. *PZWL Wydawnictwo Lekarskie* 2018.
- Glynn-Jones R, Wyrwicz L, Turet E, et al. ESMO Guidelines Committee. Rectal cancer: ESMO Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up. *Ann Oncol.* 2017; 28(suppl\_4): iv22–iv40, doi: 10.1093/annonc/mdx224, indexed in Pubmed: 28881920.
- Saur NM, Montroni I, Shahrokni A, et al. Care of the Geriatric Colorectal Surgical Patient and Framework for Creating a Geriatric Program: A Compendium From the 2019 American Society of Colon and Rectal Surgeons Annual Meeting. *Dis Colon Rectum.* 2020; 63(11): 1489–1495, doi: 10.1097/DCR.0000000000001793, indexed in Pubmed: 32947418.
- NICE guideline Published: 29 January 2020. [www.nice.org.uk/guidance/ng151](http://www.nice.org.uk/guidance/ng151).
- Kenig J. Oncogeriatrics (part 4). Pre-operative assessment of elderly patients with cancer. *Nowotwory. Journal of Oncology.* 2020; 70(1): 16–19, doi: 10.5603/njo.2020.0003.
- Kenig J. Oncogeriatrics (part 1.). Frailty in older adults with cancer. *Nowotwory. Journal of Oncology.* 2019; 69(2): 55–57, doi: 10.5603/njo.2019.0010.
- Xue DD, Cheng Y, Wu M, et al. Comprehensive geriatric assessment prediction of postoperative complications in gastrointestinal cancer patients: a meta-analysis. *Clin Interv Aging.* 2018; 13: 723–736, doi: 10.2147/CIA.S155409, indexed in Pubmed: 29731614.
- Perez RO, Habr-Gama A, São Julião GP, et al. Transanal endoscopic microsurgery for residual rectal cancer after neoadjuvant chemoradiation therapy is associated with significant immediate pain and hospital readmission rates. *Dis Colon Rectum.* 2011; 54(5): 545–551, doi: 10.1007/DCR.0b013e3182083b84, indexed in Pubmed: 21471754.
- Borstlap WAA, Coeymans TJ, Tanis PJ, et al. Meta-analysis of oncological outcomes after local excision of pT1-2 rectal cancer requiring adjuvant (chemo)radiotherapy or completion surgery. *Br J Surg.* 2016; 103(9): 1105–1116, doi: 10.1002/bjs.10163, indexed in Pubmed: 27302385.
- Rutten HJT, den Dulk M, Lemmens VE, et al. Controversies of total mesorectal excision for rectal cancer in elderly patients. *Lancet Oncol.* 2008; 9(5): 494–501, doi: 10.1016/S1470-2045(08)70129-3, indexed in Pubmed: 18452860.
- Bonjer HJ, Deijen CL, Abis GA, et al. COLOR II Study Group. A randomized trial of laparoscopic versus open surgery for rectal cancer. *N Engl J Med.* 2015; 372(14): 1324–1332, doi: 10.1056/NEJMoa1414882, indexed in Pubmed: 25830422.
- Guillou P, Quirke P, Thorpe H, et al. Short-term endpoints of conventional versus laparoscopic-assisted surgery in patients with colorectal cancer (MRC CLASICC trial): multicentre, randomised controlled trial. *The Lancet.* 2005; 365(9472): 1718–1726, doi: 10.1016/s0140-6736(05)66545-2.
- Nelson H, Sargent DJ, Wieand HS, et al. Clinical Outcomes of Surgical Therapy Study Group. A comparison of laparoscopically assisted and open colectomy for colon cancer. *N Engl J Med.* 2004; 350(20): 2050–2059, doi: 10.1056/NEJMoa032651, indexed in Pubmed: 15141043.
- Li Y, Wang S, Gao S, et al. Laparoscopic colorectal resection versus open colorectal resection in octogenarians: a systematic review and meta-analysis of safety and efficacy. *Tech Coloproctol.* 2016; 20(3): 153–162, doi: 10.1007/s10151-015-1419-x, indexed in Pubmed: 26783029.
- Senagore AJ, Madbouly KM, Fazio VW, et al. Advantages of laparoscopic colectomy in older patients. *Arch Surg.* 2003; 138(3): 252–256, doi: 10.1001/archsurg.138.3.252, indexed in Pubmed: 12611568.
- Hamaker ME, Schiphorst AH, Verweij NM, et al. Improved survival for older patients undergoing surgery for colorectal cancer between 2008 and 2011. *Int J Colorectal Dis.* 2014; 29(10): 1231–1236, doi: 10.1007/s00384-014-1959-y, indexed in Pubmed: 25024043.
- Jayne D, Pigazzi A, Marshall H, et al. Effect of Robotic-Assisted vs Conventional Laparoscopic Surgery on Risk of Conversion to Open Laparotomy Among Patients Undergoing Resection for Rectal Cancer: The ROLARR Randomized Clinical Trial. *JAMA.* 2017; 318(16): 1569–1580, doi: 10.1001/jama.2017.7219, indexed in Pubmed: 29067426.
- Ceccarelli G, Andolfi E, Biancafarina A, et al. Robot-assisted surgery in elderly and very elderly population: our experience in oncologic and general surgery with literature review. *Aging Clin Exp Res.* 2017; 29(Suppl 1): 55–63, doi: 10.1007/s40520-016-0676-5, indexed in Pubmed: 27905087.
- deAngelis N, Abdalla S, Bianchi G, et al. Robotic Versus Laparoscopic Colorectal Cancer Surgery in Elderly Patients: A Propensity Score Match Analysis. *J Laparoendosc Adv Surg Tech A.* 2018; 28(11): 1334–1345, doi: 10.1089/lap.2018.0115, indexed in Pubmed: 29851362.
- Habr-Gama A, Sabbaga J, Gama-Rodrigues J, et al. Watch and wait approach following extended neoadjuvant chemoradiation for distal rectal cancer: are we getting closer to anal cancer management? *Dis Colon Rectum.* 2013; 56(10): 1109–1117, doi: 10.1097/DCR.0b013e-3182a25c4e, indexed in Pubmed: 24022527.
- Smith FM, Rao C, Oliva Perez R, et al. Avoiding radical surgery improves early survival in elderly patients with rectal cancer, demonstrating complete clinical response after neoadjuvant therapy: results of a decision-analytic model. *Dis Colon Rectum.* 2015; 58(2): 159–171, doi: 10.1097/DCR.0000000000000281, indexed in Pubmed: 25585073.
- Beets GL, Figueiredo NL, Habr-Gama A, et al. A new paradigm for rectal cancer: Organ preservation: Introducing the International Watch & Wait Database (IWWDD). *Eur J Surg Oncol.* 2015; 41(12): 1562–1564, doi: 10.1016/j.ejso.2015.09.008, indexed in Pubmed: 26493223.
- Breugom A, Swets M, Bossset JF, et al. Adjuvant chemotherapy after preoperative (chemo)radiotherapy and surgery for patients with rectal cancer: a systematic review and meta-analysis of individual patient data. *The Lancet Oncology.* 2015; 16(2): 200–207, doi: 10.1016/s1470-2045(14)71199-4.
- Bujko K, Glimelius B, Valentini V, et al. Postoperative chemotherapy in patients with rectal cancer receiving preoperative radio(chemo)therapy: A meta-analysis of randomized trials comparing surgery ± a fluoropyrimidine and surgery + a fluoropyrimidine ± oxaliplatin. *Eur J Surg Oncol.* 2015; 41(6): 713–723, doi: 10.1016/j.ejso.2015.03.233, indexed in Pubmed: 25911110.
- Papamichael D, Audisio RA, Glimelius B, et al. Treatment of colorectal cancer in older patients: International Society of Geriatric Oncology (SIOG) consensus recommendations 2013. *Ann Oncol.* 2015; 26(3): 463–476, doi: 10.1093/annonc/mdu253, indexed in Pubmed: 25015334.

## Personalizowane postępowanie medyczne u pacjentów z czerniakiem (część 1.)

Justyna Gil<sup>1</sup>, Izabela Łaczmajska<sup>1,2</sup>, Maria M. Sasiadek<sup>1</sup>, Marcin Ziętek<sup>3,4</sup>

<sup>1</sup>Katedra i Zakład Genetyki, Wydział Lekarski, Uniwersytet Medyczny we Wrocławiu, Wrocław

<sup>2</sup>Zakład Diagnostyki Molekularnej Nowotworów, Dolnośląskie Centrum Onkologii, Wrocław

<sup>3</sup>Zakład Chirurgii Onkologicznej, Katedra Onkologii, Uniwersytet Medyczny we Wrocławiu, Wrocław

<sup>4</sup>Oddział Chirurgii Onkologicznej, Dolnośląskie Centrum Onkologii, Wrocław

W ostatnich latach obserwuje się dynamiczny wzrost zachorowań na czerniaki, szczególnie u osób młodych oraz w wieku średnim. Dlatego wyleczalność chorych staje się priorytetem również w odniesieniu do czynników ekonomicznych. Czerniaki pod względem zmian genetycznych należą do grupy nowotworów o bardzo dużej heterogenności. Najczęściej stwierdzane zmiany genetyczne dotyczą dwóch ścieżek przekazywania sygnałów, są to: ścieżka aktywowana mitogenami (MAPK) oraz ścieżka sygnałowa kinazy 3-fosfatydyloinozytolu (PI3K). Identyfikacja charakterystycznych zmian molekularnych w tkance nowotworowej pozwala zoptymalizować i zindywidualizować terapię. Tym samym przyczynia się do ograniczenia skutków ubocznych leczenia oraz poprawy jakości życia chorych. Obecnie standardem postępowania w leczeniu pacjentów z czerniakiem skóry, obok postępowania chirurgicznego i klasycznej – coraz rzadziej stosowanej chemio-/radioterapii – jest wdrażanie leczenia ukierunkowanego na zmiany molekularne w tkance guza oraz immunoterapia, która polega na aktywowaniu układu immunologicznego.

**Słowa kluczowe:** czerniak, *BRAF*, *NRAS*, terapia celowana

### Wstęp

Zindywidualizowana terapia onkologiczna to postępowanie terapeutyczne, którego celem jest dobranie leczenia w taki sposób, by uzyskać maksymalne korzyści przy jednoczesnym zminimalizowaniu skutków ubocznych. Efektywność takiego leczenia zawsze wiąże się z oceną pacjenta przez wielospecjalistyczny zespół klinicystów. Celem tego jest ustalenie optymalnego podejścia terapeutycznego („leczenie szyte na miarę”). Wdrożenie takiego postępowania jest możliwe dzięki ogromnemu rozwojowi technologicznemu, który od kilkunastu lat obserwowany jest w genetyce oraz biologii molekularnej i wiąże się z:

- wprowadzaniem nowej klasyfikacji nowotworów,
- poszukiwaniem nowych celów terapeutycznych,

- oceną odpowiedzi pacjenta na leczenie (farmakogenomika),
- wykrywaniem oporności na leczenie,
- wykrywaniem wznowy na bardzo wczesnym etapie,
- oceną ryzyka wystąpienia nowotworu [1].

### Epidemiologia i czynniki ryzyka

Czerniak (*melanoma*) jest jednym z nowotworów, w którym już od kilku lat stosuje się leczenie ukierunkowane. Jest to złośliwy nowotwór wywodzący się z melanocytów, czyli komórek wytwarzających barwnik – melaninę. Są to komórki pochodzenia neuroektodermalnego [2]. Najczęstszą pierwotną lokalizacją czerniaka jest skóra (ponad 96% przypadków), szczególnie powierzchnie ekspozowane na promieniowanie słoneczne.

#### Jak cytować / How to cite:

Gil J, Łaczmajska I, Sasiadek MM, Ziętek M. *Personalised medical management of patients with melanoma (part 1)*. NOWOTWORY J Oncol 2021; 71: 169–175.

Inne lokalizacje, które występują znacznie rzadziej, to przede wszystkim: spojówka i błona naczyniowa oka, błony śluzowe jamy ustnej, gardła i narządów płciowych, opony mózgowie oraz odsiebne części ciała (w tym lokalizacja pod paznokcia) [2].

Najwięcej zachorowań obserwuje się w Australii, Nowej Zelandii i Ameryce Północnej. W Polsce czerniak występuje względnie rzadko, a jego standaryzowany współczynnik zachorowań wynosi około 6,5 na 100 tysięcy. Według danych Krajowego Rejestru Nowotworów z 2017 roku w Polsce odnotowano 3785 (1796 mężczyzn i 1989 kobiet) przypadków czerniaka oraz 1410 zgonów z jego powodu [3]. Pomimo że ten nowotwór należy do rzadko występujących (około 2% wszystkich nowotworów), to od kilkunastu lat dynamicznie rośnie liczba zachorowań, szczególnie wśród przedstawicieli rasy białej. Dzieje się tak również w Polsce (według danych Krajowego Rejestru Nowotworów wzrost o ponad 70% w ciągu 10 lat). Znamienny jest również względnie młody wiek, w którym dochodzi do zachorowania (30–50 lat), co istotnie przekłada się na poważne konsekwencje społeczno-ekonomiczne [4]. Niebagatelnym faktem jest, że umieralność na ten nowotwór w Polsce jest o 20% wyższa w porównaniu z innymi krajami zachodnimi, pomimo że w naszym kraju odnotowuje się niższy odsetek zachorowalności. Pokazują to bardzo dobrze statystyki dotyczące różnic efektywności leczenia w różnych krajach – spośród wszystkich nowotworów różnice te dla czerniaka są najwyższe (Polska 69,8% vs. Niemcy 93,1%) [3]. Związane jest to prawdopodobnie ze zbyt późnym wykrywaniem/rozpoznanie choroby oraz nieznaną i/lub brakiem profilaktyki.

Szybkie tempo wzrostu i duży potencjał przerzutowania powodują, że czerniak należy do najtrudniejszych w leczeniu i najgorzej rokujących nowotworów w stadium uogólnienia [2]. Dlatego bardzo ważne jest szybkie i prawidłowe rozpoznanie choroby, gdyż rak wcześniej wykryty (ograniczony miejscowo do ogniska pierwotnego) jest niemal w 100% wyleczalny – usuwa się go chirurgicznie [2].

Podstawowym czynnikiem ryzyka rozwoju czerniaka jest jasna karnacja i ekspozycja na promieniowanie ultrafioletowe (UV) zarówno naturalne (szczególnie UV-B), jak i sztuczne (solarium, szczególnie UV-A). Na zwiększone ryzyko rozwoju tej choroby narażone są osoby, które intensywnie i z przerwami ekspozycją się na promieniowanie UV oraz doznały poparzeń słonecznych w okresie dzieciństwa i/lub młodości – w porównaniu z osobami wystawionymi na wieloletnią i regularną ekspozycję UV. Osoby, które doświadczyły więcej niż 5 poważnych epizodów poparzenia słonecznego, są około 2-krotnie bardziej narażone na ryzyko rozwoju czerniaka [5].

W Europie obserwuje się gradient zachorowań na czerniaka – na północy kontynentu odnotowuje się najwyższy odsetek chorych, natomiast na południu obserwowanych jest znacznie mniej przypadków. Mniejsza liczba chorych na czerniaka w populacjach zamieszkujących południe Europy jest prawdopodobnie związana z chroniczną ekspozycją na

słońce (w porównaniu z okresową/sporadyczną na północy) oraz z charakterystycznym, ciemniejszym, fototypem skóry, który naturalnie chroni przed promieniowaniem UV [6].

## Diagnostyka

Większość czerniaków powstaje *de novo* – około 50–60% na skórze bez zmian barwnikowych, a około 40% powstaje na podłożu istniejącej zmiany barwnikowej [4]. Samoobserwacja zmian skórnych, szczególnie atypowych znamion barwnikowych, jest niezwykle istotna, a każda niepokojąca zmiana powinna być skonsultowana ze specjalistą. Do oceny znamion przez pacjenta oraz wstępnej identyfikacji części czerniaków może być wykorzystana skala ABCDE, gdzie poszczególne litery odpowiadają cechom zmian:

- A (*assymetry* – asymetria znamienia),
- B (*border*, granica – postrzępione brzegi),
- C (*color*, kolor – różnobarwny),
- D (*diameter*, średnica – większa niż 5 mm),
- E (*evolution/elevation*, uwypuklenie zmiany lub jej ewolucja w czasie) [7].

Zmianom może towarzyszyć owrzodzenie i/lub krwawienie. Badanie dermatoskopowe przeprowadzone przez specjalistę jest podstawą do postawienia rozpoznania klinicznego choroby. Następnie podejrzana zmiana powinna zostać usunięta chirurgicznie z minimalnym 1–2 mm marginesem skóry zdrowej i poddana analizie histopatologicznej w celu ustalenia rozpoznania. Wyróżnia się 4 główne podtypy histologiczne czerniaka:

- czerniak szerzący/rozprzestrzeniający się powierzchownie (*superficial spreading melanoma* – SSM) (41%),
- czerniak guzkowy (*nodular melanoma* – NM) (16%),
- czerniak wywodzący się z plamy soczewicowatej czyli czerniak lentiginalny (*lentigo maligna melanoma* – LMM) (2,7–14%) oraz
- czerniak pod paznokciowo-kończynowy (*acral lentiginous melanoma* – ALM) (7–10%).

Inne rzadsze typy to czerniak desmoplastyczny, czy czerniak wywodzący się ze znamienia błękitnego [7, 8]. Ważne cechy czerniaka, poza rozpoznaniem podtypu, które powinny znaleźć się w raporcie histologicznym, to:

- cechy oceniane makroskopowo, czyli wielkość wyciętego fragmentu skóry ze zmianą, lokalizacja zmiany na skórze, wymiary guzka i opis zmiany (w tym zabarwienie, brzeg, obecność lub brak guzka, ogniska satelitarne),
- cechy oceniane mikroskopowo, czyli grubość guza w milimetrach (według Breslowa), obecność lub brak owrzodzenia, liczba mitoz na mm<sup>2</sup>, obecność lub brak mikrosatelit i dodatkowo fazy wzrostu (radialne vs. wertykalne), obecność lub brak nacieków limfocytarnych, obecność lub brak naciekania naczyń chłonnych, obecność lub brak naciekania pni nerwowych [7, 8].

Kolejne badania diagnostyczne (RTG klatki piersiowej, USG brzucha, USG węzłów chłonnych, TK czy PET) pozwalają



ocenić stopień zaawansowania choroby. Taka kompleksowa diagnostyka pomaga przewidzieć dalszy naturalny przebieg choroby (czynnik rokowniczy). Natomiast badania molekularne w kierunku obecności mutacji w obrębie guzów w wysokich stopniach zaawansowania klinicznego pozwalają zaplanować najbardziej efektywne leczenie (czynnik predykcyjny). Wyróżnia się pięć stopni klinicznego zaawansowania nowotworu [7]:

- Stopień 0 – to tak zwany *melanoma in situ* – postać nieprzekraczająca naskórka i nienaciekająca.
- Stopień I – jeśli czerniak jest owrzodziały i nie przekracza 1 mm grubości lub jeśli nie jest owrzodziały i nie przekracza 2 mm, węzły chłonne nie są zajęte (N0) i nie ma przerzutów odległych (M0).
- Stopień II – wyróżnia się trzy podstopnie, w których cechą decydującą jest grubość zmiany pierwotnej:
  - IIA – jeśli czerniak jest owrzodziały i nie przekracza 2 mm grubości lub jeśli nie jest owrzodziały i nie przekracza 4 mm,
  - IIB – jeśli czerniak jest owrzodziały i nie przekracza 4 mm grubości lub jeśli nie jest owrzodziały i przekracza 4 mm,
  - IIC – jeśli czerniak jest owrzodziały i przekracza 4 mm. W stopniu II węzły chłonne nie są zajęte (N0) i nie ma przerzutów odległych (M0).
- Stopień III – obecność przerzutów w regionalnych węzłach chłonnych. Wyróżnia się cztery podstopnie (IIIA–IIID) w zależności od liczby zajętych węzłów chłonnych oraz rodzaju przerzutu (mikroprzerzuty stwierdzone w badaniu mikroskopowym vs. makroprzerzuty stwierdzone w badaniu klinicznym). Nie ma przerzutów odległych (M0). W tym stopniu możliwe jest występowanie przerzutów do skóry w formie ognisk satelitarnych lub *in-transit*, które współwystępują z przerzutami do regionalnych węzłów chłonnych lub mogą być izolowane.
- Stopień IV – najbardziej zaawansowane stadium choroby, charakteryzuje się przerzutami do:
  - pozaregionalnych węzłów chłonnych, skóry lub tkanki podskórnej,
  - narządów trzewnych, takich jak płuca czy wątroba,
  - ośrodkowego układu nerwowego – najgorzej rokująca grupa pacjentów.

### **Dziedziczna/ genetyczna predyspozycja do czerniaka**

Poza najczęstszą, sporadyczną formą czerniaka znane są również formy dziedziczne. W odniesieniu do czynników genetycznych, które warunkują predyspozycję do zachorowania, nie wykazano jednego sposobu dziedziczenia, a rodzinne przypadki występowania czerniaka mają podłoże wielogenowe i są często powiązane z konkretnym typem karnacji (jasna skóra z piegami oraz rude włosy wiążą się z wyższym ryzykiem) oraz zwyczajami rodzinnymi (np. nadmierna ekspozycja na promieniowanie słoneczne) [9]. Jednym z wiodących i najlepiej pozna-

nych genów predyspozycji do zachorowania jest dobrze przebadany w populacji polskiej *CDKN2A* (*cyclin-dependent kinase inhibitor 2A*). Koduje on białko kontroli cyklu komórkowego p16 (INK4A) oraz izoformę p14 (ARF) [10]. Gen ten jest zlokalizowany na krótkim ramieniu chromosomu 9 (9p21). Najczęściej spotykanym wariantem konstytucyjnym, czyli występującym we wszystkich komórkach ciała, jest c.442G>A (p.A148T, zmiana typu zmiany sensu – *missense*, podstawienie alaniny przez treoninę), który zwiększa 2–2,5-krotnie ryzyko wystąpienia czerniaka, jak również raka trzustki, płuc, piersi jelita grubego oraz nowotworów złośliwych mózgu [10–12]. Chociaż sama zmiana nie powoduje dysfunkcji białka kodowanego przez ten gen, sugeruje się, że może ona być dziedziczona razem z innym wariantem, który wpływa negatywnie na białko, a tym samym moduluje ryzyko zachorowania [10]. Interesujące jest to, że dane w bazie ClinVar nie potwierdzają patogenności tej zmiany i klasyfikują ją jako wariant łagodny (*benign*), który nie ma związku z chorobą. Zatem wynik diagnostyczny uzyskany dla danego pacjenta należy interpretować w odniesieniu do danych klinicznych (w tym danych dotyczących etnicznego pochodzenia pacjenta), danych literaturowych oraz pojawiających się nowych wytycznych.

### **Wybrane zespoły genetyczne ze zwiększonym ryzykiem wystąpienia czerniaka**

Zwiększone ryzyko rozwoju nowotworów skóry, w tym czerniaka, związane jest również z różnymi zespołami genetycznymi. Największe ryzyko obserwuje się w skórze pergaminowej (*xeroderma pigmentosum* – XP) oraz zespole znamion dysplastycznych. W mniejszym stopniu do rozwoju tego raka predysponuje zespół Li i Fraumeniego.

Skóra pergaminowa jest bardzo rzadkim heterogennym schorzeniem genetycznym dziedziczonym autosomalnie recesywnie. W tej chorobie skóra charakteryzuje się zwiększoną wrażliwością na promieniowanie ultrafioletowe – co wiąże się z wysokim ryzykiem rozwoju nowotworów skóry w młodym wieku. Podstawę genetyczną XP stanowią mutacje w genach kodujących enzymy ze szlaku NER (*nucleotide excision repair*), odpowiedzialne za naprawę uszkodzeń DNA wywołanych promieniowaniem UV. Wyjątkiem jest podtyp XPV, w którym chorobę powodują mutacje polimerazy  $\eta$ . Wyróżnia się kilka podtypów XP w zależności od genu, w którym jest obecna mutacja (*XPA, XPB, XCP, XPD, XPE, XPG, ERCC4, DDB2* i *POLH*). Profilaktyka XP wiąże się z unikaniem ekspozycji na promieniowanie UV, częstymi kontrolami dermatologicznymi oraz usuwaniem zmian przedrakowych [13].

Zespół znamion dysplastycznych (rodzinny zespół zmian atypowych związanych z czerniakiem [*familial atypical multi mole melanoma syndrome* – FAMMM]) jest dziedziczony w sposób autosomalnie dominujący ze zmienną ekspresją oraz niepełną penetracją [14]. Poza czerniakiem stwierdza się zwiększone ryzyko innych nowotworów złośliwych, głównie trzustki. Ryzyko rozwoju czerniaka u pacjentów ze znamionami



dysplastycznymi jest przede wszystkim związane z całkowitą liczbą znamion oraz czerniakiem w wywiadzie rodzinnym [15]. Zespół spowodowany jest obecnością mutacji w genach kodujących białka regulujące cykl komórkowy, m.in. *CDKN2A* i *CDK4* (*cyclin-dependent kinase 4*) [15].

U podłoża zespołu Li i Fraumeniego, odpowiedzialnego za dziedziczną predyspozycję do szerokiego spektrum nowotworów, leży mutacja w genie supresorowym (antyonkogen) *TP53* (*tumor protein p53*). Zespół ten dziedziczony jest w sposób autosomalnie dominujący. U około 50% nosicieli mutacji nowotwory rozwijają się przed 30. rokiem życia, często wieloogniskowo lub obustronnie. Najczęstszymi nowotworami związanymi z zespołem Li i Fraumeniego są mięsaki i kostniakomięsaki, ponadto rak piersi, rak kory nadnerczy oraz nowotwory złośliwe mózgu. Czerniak nie należy do głównego spektrum stwierdzanych w tym zespole nowotworów, jednak ryzyko jego rozwoju jest zwiększone. Dlatego profilaktyka powinna obejmować analizę każdej nowej zmiany skórnej/znamięnia przez dermatologa oraz ograniczenie ekspozycji na promieniowanie UV [16].

### **Poradnictwo genetyczne u pacjentów z dziedziczną predyspozycją do zachorowania na czerniaka**

Pacjenci z chorobami onkologicznymi powinni być konsultowani przez lekarza genetyka klinicznego. Ocenia on, czy dane zachorowanie spełnia kryteria dziedzicznej predyspozycji do nowotworów. Istnieją cechy, na podstawie których można postawić takie rozpoznanie nawet bez stwierdzenia istnienia mutacji germinalnej, np. rozpoznanie dziedzicznej predyspozycji do zachorowania na raka piersi (*hereditary breast cancer syndrome – HBC-syndrome*).

Podobnie jest w przypadku osób obciążonych wywiadem klinicznym w kierunku czerniaka. W rodzinach z genetyczną predyspozycją rozpoznaje się zachorowania w młodym wieku (poniżej 40. r.ż.) oraz u kilku członków najbliższej rodziny chorego. W odniesieniu do czerniaka należy pamiętać, że nowotwór ten może również wynikać ze wspólnego ryzyka środowiskowego.

Jak już wspomniano komponenta genetyczna w rodzinach z akumulacją czerniaków nie jest łatwa do znalezienia. Poza wymienionymi już genami *CDKN2A* oraz *CDK4* sugeruje się udział także innych genów, np. *TERT* (*telomerase reverse transcriptase*), *MITF* (*microphthalmia-associated transcription factor gene*), *POT1* (*protection of telomeres 1*) czy *BAP1* (*BRCA1 associated protein 1*) [17]. Ponadto w poradnictwie genetycznym powinno się brać pod uwagę zwiększone ryzyko zachorowania na raka trzustki (u nosicieli mutacji *CDKN2A*). Trzeba też zwracać uwagę na fenotyp skóry pacjenta i jego pochodzenie geograficzne, gdyż w każdej populacji ryzyko choroby – nawet przy nosicielstwie określonego wariantu genetycznego – może być inne. Testy genetyczne, które można wykonać, aby przeanalizować obciążenie genetyczne, mogą dotyczyć tylko wariantu c.442G>A

(p.A148T) w genie *CDKN2A* (szczególnie dla populacji polskiej). Złotym standardem w tego typu testach jest sekwencjonowanie metodą Sangera. Zwłaszcza, że jest to stosunkowo niedroga metoda o bardzo wysokiej czułości. Fragment genu, który zawiera zmianę, zostaje zamplifikowany w reakcji PCR (*polymerase chain reaction*), a następnie każdy nukleotyd w sekwencji jest odczytany w reakcji sekwencjonowania. W rodzinach z dziedzicznym obciążeniem, jeśli nie zostanie wykryty wariant p.A148T, sekwencjonowaniu powinien zostać poddany cały gen *CDKN2A* wraz z sekwencją promotorową. Jeśli nie stwierdzi się występowania wariantów w genie *CDKN2A*, to zazwyczaj wykonywany jest test w kierunku mutacji w genie *CDK4* oraz innych genach o potencjalnym znaczeniu w czerniaku. Są to jednak zalecenia nieformalne, gdyż żadne wytyczne dotyczące analizy genów innych niż *CDKN2A* nie zostały dotychczas opublikowane [18, 19]. Również w pozostałych zespołach predyspozycji do nowotworów, jak np. zespół Lynch'a typu II, zespół Cowden, rodzinny siatkówczak (*retinoblastoma*), należy pamiętać o zwiększonym ryzyku czerniaka [18].

### **Najczęstsze zmiany molekularne w czerniakach**

Czerniaki są bardzo niejednorodną grupą nowotworów pod względem zmian molekularnych, które pojawiają się podczas ich rozwoju, i w porównaniu z innymi nowotworami złośliwymi, charakteryzują się wysokim odsetkiem mutacji somatycznych [20]. W związku z tym charakterystyka zmian molekularnych umożliwia wdrożenie zindywidualizowanego podejścia klinicznego, jak również może mieć znaczenie rokownicze.

W komórce można wyróżnić 3 poziomy, w obrębie których występują zdefiniowane zmiany genetyczne. Pierwszy poziom to tzw. warstwa wejściowa (*input layer*) zintegrowana z błoną cytoplazmatyczną, która składa się z ligandów i receptorów powierzchniowych. Przykładem są receptorowe kinazy tyrozynowe (*receptor tyrosine kinases – RTKs*), m.in. KIT i ALK. Po zaktywowaniu receptorów dochodzi do uruchamiania kolejnego poziomu, czyli ścieżek przekazywania sygnałów. Składa się on z dwóch głównych szlaków: MAPK (kinazy aktywowane mitogenami [*mitogen-activated protein kinase*]) oraz PI3K/AKT/mTOR (ścieżka kinazy 3-fosfatydyloinozytolu). Kaskada sygnałowa kończy się na ostatnim poziomie efektorowym w jądrze komórkowym (np. gen *TERT*) wraz z aktywacją lub inhibicją czynników transkrypcyjnych [20].

Jednym z najczęściej obserwowanych i charakterystycznych patomechanizmów w czerniakach jest aktywacja ścieżki MAPK, której główne elementy to kinazy RAS/RAF/MEK/ERK. Aktywacja ta następuje na skutek mutacji w genach, które kodują białka biorące udział w szlaku przekazywania sygnałów. Najczęściej zmutowanymi protoonkogenami są *BRAF* oraz *NRAS*.

### **BRAF**

Gen *BRAF* (*B-Raf proto-oncogene, serine/threonine kinase*) zlokalizowany na długim ramieniu chromosomu 7 (7q34).

Koduje kinazę serynowo-treoninową aktywującą ścieżkę ERK. Mutacje *BRAF* obserwowane są w około 50% przypadków zaawansowanego czerniaka i są często spotykane u pacjentów, którzy w wywiadzie chorobowym nie mają historii dotyczącej uszkodzenia skóry przez promieniowanie słoneczne. Mutacje te są bardzo rzadko spotykane w czerniakach błon śluzowych czy jamy ustnej [21]. Pomimo identyfikacji wielu różnych mutacji w dwóch segmentach domeny kinazowej, najczęściej występuje substytucja waliny przez inny aminokwas w pozycji 600 łańcucha aminokwasowego (ponad 97% mutacji) [22]. Najczęstszą zmianą jest podstawienie kwasu glutaminowego (V600E, 70–80%). To z kolei aktywuje *BRAF* i ponad 800-krotnie zwiększa zdolność do fosforylacji substratu, jakim jest MEK [23].

Kolejną, co do częstości występowania, jest zmiana V600K (podstawienie lizyny, 10–20%). Rzadsze zmiany to V600R, V600D i V600M (podstawienie odpowiednio: argininy, kwasu asparaginowego i metioniny) [21]. Efektem mutacji *BRAF* jest zwiększenie indeksu proliferacyjnego komórki, niezależnego od sygnałów zewnętrznych (aktywacja szlaku MAPK/ERK).

Czerniaki z mutacją *BRAF* źle rokują. Choroba ma agresywny przebieg powiązany z krótszym czasem przeżycia pacjentów z rakiem w wysokim stopniu zaawansowania (IV) w porównaniu z pacjentami bez mutacji *BRAF* (*wild type* – WT). Ponadto na czerniaki *BRAF*+ częściej zapadają osoby młodsze i w przeciwieństwie do czerniaków typu dzikiego, charakteryzują się one powierzchownym szerzeniem guza lub typem guzkowym [22]. Mutacje genu *BRAF* w czerniaku zawsze współwystępują z inaktywacją genu supresorowego, np. *PTEN* czy *TP53* (efekt onkogen/gen supresorowy nowotworów) [24].

## **NRAS**

Gen *NRAS* (*NRAS proto-oncogene, GTPase*) kodujący drobnocząsteczkową GTPazę zlokalizowany jest na krótkim ramieniu chromosomu 1 (1p13.2). *NRAS* jest kolejnym co do częstości zmutowanym białkiem w czerniakach, a ścieżka MAPK jest jedną z kilku jego ścieżek efektorowych. Szacuje się, że w około 15–25% przypadków czerniaka występują mutacje aktywujące w *NRAS* [25]. Najczęstszą mutacją *NRAS* w czerniaku jest substytucja glutaminy innymi aminokwasami w kodonie 61 (Q61). Zwykle są to arginina (R), leucyna (L), lizyna (K) i histydyna (H) [26]. Mutacje *NRAS* oraz *BRAF* V600 wykluczają się wzajemnie. Inaktywacja p53 lub p16 oraz współistnienie mutacji *NRAS* to czynniki, które wyzwalają proces transformacji nowotworowej [24]. Białko *NRAS* jest GTPazą odpowiadającą za hydrolizę GTP do GDP. Mutacje powszechnie spotykane w czerniaku zaburzają proces hydrolizy i *NRAS* jest stale związany z GTP, co powoduje jego ciągłą aktywność niezależną od sygnałów płynących z zewnątrz. *NRAS* aktywuje szlak MAPK przez kinazę CRAF (aktywowanie szlaku niezależne od *BRAF*), co przekłada się na wzmożoną proliferację. Ponadto aktywuje również szlak PI3K/AKT. To z kolei wiąże się z modulowaniem wzrostu oraz przeżycia komórek nowotworowych [27].

Mutacje *NRAS* najczęściej występują u pacjentów starszych narażonych na chroniczną ekspozycję na promieniowanie UV [28]. Obecność mutacji *NRAS* jest niezależnym złym markerem rokowniczym związanym z wyższym ryzykiem przerzutów do węzłów chłonnych oraz niższą medianą przeżycia w porównaniu z pacjentami bez tej zmiany [29].

## **NF1**

W 2015 roku opublikowano w The Cancer Genome Atlas (TCGA) analizę sekwencji eksomu 333 pacjentów z czerniakiem pierwotnym i/lub przerzutowym. Dane wykazały, że czerniaki skóry można podzielić na 4 podgrupy genomowe, które obejmują nowotwory:

- z mutacją *BRAF*,
- z mutacją *NRAS*,
- z mutacją *NF1* (neurofibromina 1),
- „potrójnie typ dziki”, czyli nowotwory bez mutacji w w/w genach [30].

Jednak kliniczne implikacje dotyczące prognozowania oraz przewidywania odpowiedzi na leczenie wciąż są niejednoznaczne w odniesieniu do grupy z mutacjami genu *NF1*. Dlatego konieczne są dalsze badania, aby wprowadzić wytyczne dotyczące postępowania u chorych z tą mutacją [8].

## **PTEN**

Gen *PTEN* (*phosphatase and tensin homolog*) zlokalizowany na długim ramieniu chromosomu 10 (10q23.31) koduje fosfatazę, która pełni funkcję supresora nowotworów – blokuje szlak sygnałowy PI3K poprzez aktywność fosfatazy lipidowej oraz negatywnie reguluje szlak MAPK poprzez aktywność fosfatazy białkowej (podwójna specyficzność).

W około połowie przypadków czerniaków z mutacją *BRAF* stwierdza się utratę ekspresji białka *PTEN* (*loss of expression*). Utrata ta jest wyrazem homozygotycznej delecji genu lub innych zmian genetycznych i epigenetycznych prowadzących do obniżenia/utraty ekspresji białka. Dodatkowo można wyróżnić podgrupę czerniaków z amplifikacją *AKT3* (*AKT serine/threonine kinase 3*) – efektem ścieżki PI3K. Ta amplifikacja jest niezależnym mechanizmem, który prowadzi do aktywacji ścieżki PI3K w nowotworach z obecnymi mutacjami aktywującymi *BRAF* [31]. Konsekwencje utraty funkcji *PTEN* w połączeniu z amplifikacją *AKT3* wciąż wymagają wyjaśnienia. Jednak sugeruje się, że aktywacja ścieżki PI3K wpływa na ekspresję proapoptycznego białka BCL2L11. Brak aktywności *PTEN* hamuje ekspresję BCL2L11, co przekłada się na zwiększenie oporności komórek na apoptozę. Wciąż nierozstrzygniętą kwestią pozostaje moment utraty aktywności *PTEN* – czy dzieje się to w początkowych, czy też w późniejszych etapach karcynogenezy [31].

## **KIT**

Mutacje prowadzące do aktywacji i/lub amplifikacji receptornej kinazy tyrozynowej kodowanej przez *KIT* (*KIT proto-on-*

*cogene, receptor tyrosine kinase*), są relatywnie częste w rzadko występujących czerniakach (1–3% wszystkich czerniaków) błon śluzowych i podpaźnokciowych (10%–40%). Ponadto w odróżnieniu od mutacji *BRAF* występują u osób przewlekle narażonych na uszkodzenia skóry wywołane przez promieniowanie słoneczne [32, 33]. Mutacje/amplifikacje białka KIT prowadzą do konstytutywnej aktywacji różnych szlaków wewnątrzkomórkowych, m.in. MAPK/ERK oraz PI3K/AKT, które pełnią kluczowe funkcje w rozwoju czerniaka. Najwięcej mutacji genu *KIT* w czerniaku (około 70%) jest zlokalizowanych w:

- eksonie 11 – najczęściej dochodzi do podstawienia proliny w miejsce leucyny w kodonie 576 (L576P) oraz
- eksonie 13 – najczęściej dochodzi do podstawienia kwasu glutaminowego w miejsce lizyny w kodonie 642 (K642E) [33].

Mutacje te skutkują wzmożoną proliferacją, co przekłada się na zwiększenie ekspresji białka Ki-67 (biomarker proliferacji) obserwowanej w badaniach immunohistochemicznych u chorych z mutacją w porównaniu z chorymi z niezmienną formą genu. Stwierdzenie obecności mutacji w genie *KIT* jest markerem prognostycznym związanym z gorszym rokowaniem w odniesieniu do czerniaków bez tej zmiany [34].

### **GNAQ/GNA11 i BAP1**

Profil genetyczny czerniaków błony naczyniowej gałki ocznej okazał się zupełnie odmienny od czerniaków skóry czy błon śluzowych, ponieważ nie stwierdza się w tych nowotworach mutacji protoonkogenów i genów supresorowych kluczowych dla rozwoju czerniaków skóry. Charakterystyczne są natomiast mutacje w dwóch protoonkogenach *GANQ* (*G protein subunit alpha q*) oraz *GNA11* (*G protein subunit alpha 11*), których obecność wzajemnie się wyklucza. Oba geny kodują podjednostkę  $\alpha$  białka G posiadającego aktywność GTPazy zaangażowanego w aktywację różnych ścieżek przekazywania sygnału [35]. Mutacje tych genów prowadzą do dezaktywacji funkcji GTPazy. Wiąże się to z konstytutywnym związaniem białka z GTP i – podobnie jak w przypadku *NRAS* – prowadzi do jego stałej aktywności.

Dodatkowo, poza mutacjami w wymienionych protoonkogenach, w czerniakach błony naczyniowej oka stwierdzono mutacje punktowe w genie kodującym białko supresorowe BAP1. Najwięcej mutacji jest obecnych w domenach wiążących BAP1 z białkami BRCA1 oraz BARD1 [19, 35, 36].

### **Analiza genetyczna zmian somatycznych**

Zmiany somatyczne są charakterystyczne i obecne tylko w komórkach nowotworowych chorego. Ich identyfikacja pozwala wprowadzić leczenie ukierunkowane na te zmiany. Dzięki temu efektywność zastosowanej terapii może być znacznie większa niż klasycznej chemioterapii.

Najczęściej analizowane jest DNA wyizolowane z blozków parafinowych. Kluczowym krokiem przed izolacją materiału genetycznego jest ocena odsetka komórek nowotworowych

(który powinien być wyższy niż 50%). Warunkuje to wybór fragmentu tkanki do badania. Jedynym biomarkerem, który ma obecnie znaczenie w terapii zaawansowanego przerzutowego czerniaka skóry, jest status mutacji *BRAF* V600. Dlatego ocena tego statusu stała się priorytetem w określaniu wyboru terapii i znalazła się w wytycznych zarówno Europejskiego Towarzystwa Onkologii Klinicznej (European Society for Medical Oncology – ESMO) jak i amerykańskiej National Comprehensive Cancer Network (NCCN) [17, 37, 38].

Dotychczas opracowano kilka metod, które mogą być stosowane do wykrywania mutacji *BRAF*. Są to:

- sekwencjonowanie metodą Sanger, immunohistochemia (IHC),
- pirosekwencjonowanie,
- PCR specyficzny wobec mutacji (*mutation-specific PCR*),
- PCR w czasie rzeczywistym specyficzny wobec mutacji (*mutation specific real-time PCR/qPCR*),
- cyfrowy PCR (*digital PCR*),
- analiza krzywej topnienia w wysokiej rozdzielczości (*high-resolution melting curve analysis – HRM*),
- sekwencjonowanie następnej generacji (*next-generation sequencing – NGS*) [39].

Rekomendacje dotyczące identyfikacji mutacji *BRAF* w praktyce klinicznej wskazują na sekwencyjną analizę z użyciem dwóch metod. Jako pierwszy należy wykonać skryning metodą IHC z użyciem przeciwciał monoklonalnych VE1 (specyficznych wobec zmutowanej wersji białka *BRAF* z mutacją V600E). W drugiej kolejności trzeba potwierdzić obecność mutacji jedną z metod biologii molekularnej. Zalecenia te wynikają z faktu, że sama IHC niesie ze sobą ryzyko fałszywie ujemnych wyników i/lub niewykrycia obecności innej mutacji niż V600E. Jeśli materiału do badania genetycznego jest za mało, wtedy IHC pozostaje metodą z wyboru.

Należy jednak pamiętać, że czułe metody molekularne, np. *real-time PCR* mogą wykryć mutacje *BRAF*, które są obecne w niewielkim odsetku komórek w guzie (już >5%) przeważnie typu dzikiego. Jednak w rzeczywistości nie ma to znaczenia klinicznego w odpowiedzi na terapię celowaną. Z tego względu wydaje się, że metoda NGS jest aktualnie najlepszą metodą molekularną [39]. Dzięki niej jednocześnie można analizować wszystkie geny istotne w czerniaku (komercyjnie dostępne panele), ponadto oprócz wysokiej czułości wskazuje odsetek zmutowanych alleli.

Aktualnie w Polsce i na świecie dostępnych jest wiele komercyjnych testów, które pozwalają szybko i jednoznacznie określić status mutacyjny *BRAF*. Najczęściej są to testy oparte na technice *real-time PCR* i – co ważne – zoptymalizowane dla DNA pochodzącego z blozków parafinowych. W laboratoriach referencyjnych powinny być używane testy posiadające certyfikaty dopuszczające je do badań diagnostycznych (np. certyfikat CE IVD, czy rekomendacje amerykańskiej Agencji ds. Żywności i Leków [Food and Drug Administration – FDA]). Ponadto laboratorium, które wykonuje taką diagnostykę – aby

utrzymać wysoki poziom wykonywanych badań – powinno regularnie poddawać się międzynarodowym testom zewnętrznej kontroli jakości. Ponadto najnowsze zalecenia powinny wprowadzać możliwie jak najszybciej.

Inną drogą pozyskania materiału do badań jest płynna biopsja (*liquid biopsy*). Jej znaczenie kliniczne w odniesieniu do analizy mutacji w guzach nowotworowych (szczególnie nieoperacyjnych), monitorowania leczenia i pojawiania się oporności, zyskuje coraz większą wartość. Metoda ta polega na identyfikacji w krwi pacjenta wolnokrążących komórek nowotworowych (*circulating tumor cells* – CTCs), wolnokrążącego nowotworowego DNA (*circulating tumor DNA* – ctDNA) lub RNA (*circulating tumor RNA* – ctRNA), które posiadają charakterystyczne mutacje o znaczeniu rokowniczym [40].

**Konflikt interesów:** nie zgłoszono

**Justyna Gil**

Uniwersytet Medyczny we Wrocławiu  
Katedra i Zakład Genetyki  
ul. Marcinkowskiego 1  
50-368 Wrocław  
e-mail: justyna.gil@umed.wroc.pl

Otrzymano: 24 Mar 2021

Zaakceptowano: 25 Mar 2021

## Piśmiennictwo

1. Szaśniadek M, Łączmańska I, Maciejczyk A, et al. Fundamentals of personalised medicine in genetic testing-based oncology. *Nowotwory. Journal of Oncology*. 2020; 70(4): 144–149, doi: 10.5603/njo.2020.0029.
2. Shain AH, Bastian BC. From melanocytes to melanomas. *Nat Rev Cancer*. 2016; 16(6): 345–358, doi: 10.1038/nrc.2016.37, indexed in Pubmed: 27125352.
3. [http://onkologia.org.pl/wp-content/uploads/Nowotwory\\_2017.pdf](http://onkologia.org.pl/wp-content/uploads/Nowotwory_2017.pdf) (28.01.2021).
4. Michalska-Jakubus M. Malignant melanoma – epidemiology, etiopathogenesis and prognosis. *Med Rodz*. 2006(May 15).
5. Elwood J, Jopson J. Melanoma and sun exposure: An overview of published studies. *International Journal of Cancer*. 1997; 73(2): 198–203, doi: 10.1002/(sici)1097-0215(19971009)73:2<198::aid-ijc6>3.0.co;2-r.
6. Rastrelli M, Tropea S, Rossi CR, et al. Melanoma: Epidemiology, risk factors, pathogenesis, diagnosis and classification. In *Vivo*. International Institute of Anticancer Research. 2014; 28. <https://moh-it.pure.elsevier.com/en/publications/melanoma-epidemiology-risk-factors-pathogenesis-diagnosis-and-cla> (1.03.2021).
7. Rutkowski P, Wysocki PJ, Nasierowska-Guttmejer A, et al. Cutaneous melanomas. *Oncol Clin Pract*. 2020; 16(4): 163–182, doi: 10.5603/OCP.2020.0021.
8. Garbe C, Amaral T, Peris K, et al. European consensus-based interdisciplinary guideline for melanoma. Part 1: Diagnostics – Update 2019. *European Journal of Cancer*. 2020; 126: 141–158, doi: 10.1016/j.ejca.2019.11.014.
9. Soua E, Eliades P, Shannon K, et al. Hereditary melanoma: Update on syndromes and management. *J Am Acad Dermatol*. 2016; 74(3): 395–407, doi: 10.1016/j.jaad.2015.08.038.
10. Gapska P, Scott RJ, Serrano-Fernandez P, et al. CDKN2A common variants and their association with melanoma risk: a population-based study. *Cancer Res*. 2005; 65(3): 835–839, indexed in Pubmed: 15705881.
11. Debniak T, Górski B, Huzarski T, et al. A common variant of CDKN2A (p16) predisposes to breast cancer. *J Med Genet*. 2005; 42(10): 763–765, doi: 10.1136/jmg.2005.031476, indexed in Pubmed: 15879498.
12. Debniak T, Scott RJ, Huzarski T, et al. CDKN2A common variant and multi-organ cancer risk—a population-based study. *Int J Cancer*. 2006; 118(12): 3180–3182, doi: 10.1002/ijc.21760, indexed in Pubmed: 16395703.
13. Takebe H, Nishigori C, Tatsumi K. Melanoma and Other Skin Cancers in Xeroderma Pigmentosum Patients and Mutation in Their Cells. *Journal of Investigative Dermatology*. 1989; 92(5): S236–S238, doi: 10.1038/jid.1989.73.
14. Górska A, Błaszczak J. Znamię atypowe, znamię dysplastyczne, zespół znamion atypowych-kontrowersje nomenklaturowe, trudności diagnostyczne i znaczenie prognostyczne Atypical naevus, dysplastic naevus, dysplastic naevus syndrome-nomenclature controversy, diagnostic difficulties and prognostic perspectives. *Dermatology Review*. 2013; 100.
15. Lynch HT, Shaw TG. Familial atypical multiple mole melanoma (FAMMM) syndrome: history, genetics, and heterogeneity. *Fam Cancer*. 2016; 15(3): 487–491, doi: 10.1007/s10689-016-9888-2, indexed in Pubmed: 26892865.
16. Nieuwenburg SA, Adan F, Ruijs MWG, et al. Cumulative risk of skin cancer in patients with Li-Fraumeni syndrome. *Fam Cancer*. 2020; 19(4): 347–351, doi: 10.1007/s10689-020-00178-1, indexed in Pubmed: 32356166.
17. Swetter SM, Tsao H, Bichakjian CK, et al. Guidelines of care for the management of primary cutaneous melanoma. *J Am Acad Dermatol*. 2019; 80(1): 208–250, doi: 10.1016/j.jaad.2018.08.055, indexed in Pubmed: 30392755.
18. Leachman SA, Lucero OM, Sampson JE, et al. Identification, genetic testing, and management of hereditary melanoma. *Cancer Metastasis Rev*. 2017; 36(1): 77–90, doi: 10.1007/s10555-017-9661-5, indexed in Pubmed: 28283772.
19. Casula M, Paliogiannis P, Ayala F, et al. Melanoma Unit of Sassari (MUS), Italian Melanoma Intergroup (IMI). Germline and somatic mutations in patients with multiple primary melanomas: a next generation sequencing study. *BMC Cancer*. 2019; 19(1): 772, doi: 10.1186/s12885-019-5984-7, indexed in Pubmed: 31382929.
20. Helgadottir H, Rocha Troccoli Drakensjö I, Girnita A. Personalized Medicine in Malignant Melanoma: Towards Patient Tailored Treatment. *Front Oncol*. 2018; 8: 202, doi: 10.3389/fonc.2018.00202, indexed in Pubmed: 29946532.
21. Ascierto PA, Kirkwood JM, Grob JJ, et al. The role of BRAF V600 mutation in melanoma. *J Transl Med*. 2012; 10: 85, doi: 10.1186/1479-5876-10-85, indexed in Pubmed: 22554099.
22. Cheng L, Lopez-Beltran A, Massari F, et al. Molecular testing for BRAF mutations to inform melanoma treatment decisions: a move toward precision medicine. *Mod Pathol*. 2018; 31(1): 24–38, doi: 10.1038/modpathol.2017.104, indexed in Pubmed: 29148538.
23. Mikula H, Stapleton S, Kohler RH, et al. Design and Development of Fluorescent Vemurafenib Analogs for Imaging. *Theranostics*. 2017; 7(5): 1257–1265, doi: 10.7150/thno.18238, indexed in Pubmed: 28435463.
24. Palmieri G, Colombino M, Casula M, et al. Italian Melanoma Intergroup (IMI). Molecular Pathways in Melanomagenesis: What We Learned from Next-Generation Sequencing Approaches. *Curr Oncol Rep*. 2018; 20(11): 86, doi: 10.1007/s11912-018-0733-7, indexed in Pubmed: 30218391.
25. Gutiérrez-Castañeda LD, Nova JA, Tovar-Parra JD. Frequency of mutations in BRAF, NRAS, and KIT in different populations and histological subtypes of melanoma: a systemic review. *Melanoma Res*. 2020; 30(1): 62–70, doi: 10.1097/CMR.0000000000000628, indexed in Pubmed: 31274706.
26. Hélias-Rodzewicz Z, Funck-Brentano E, Terrones N, et al. Variation of mutant allele frequency in NRAS Q61 mutated melanomas. *BMC Dermatol*. 2017; 17(1): 9, doi: 10.1186/s12895-017-0061-x, indexed in Pubmed: 28668077.
27. Fedorenko IV, Gibney GT, Smalley KSM. NRAS mutant melanoma: biological behavior and future strategies for therapeutic management. *Oncogene*. 2013; 32(25): 3009–3018, doi: 10.1038/onc.2012.453, indexed in Pubmed: 23069660.
28. Muñoz-Couselo E, Adelantado EZ, Vélez CO, et al. NRAS-mutant melanoma: current challenges and future prospect. *OncoTargets and Therapy*. 2017; Volume 10: 3941–3947, doi: 10.2147/ott.s117121.
29. Jakob JA, Bassett RL, Ng CS, et al. NRAS mutation status is an independent prognostic factor in metastatic melanoma. *Cancer*. 2012; 118(16): 4014–4023, doi: 10.1002/ncr.26724, indexed in Pubmed: 22180178.
30. Akbani R, Akdemir KC, Aksoy BA, et al. Genomic Classification of Cutaneous Melanoma. *Cell*. 2015; 161(7): 1681–1696.
31. Aguiusa-Touré AH, Li G. Genetic alterations of PTEN in human melanoma. *Cell Mol Life Sci*. 2012; 69(9): 1475–1491, doi: 10.1007/s00018-011-0878-0, indexed in Pubmed: 22076652.
32. Ma X, Wu Y, Zhang T, et al. The clinical significance of mutations in metastatic oral mucosal melanoma in China. *Oncotarget*. 2017; 8(47): 82661–82673, doi: 10.18632/oncotarget.19746, indexed in Pubmed: 29137292.

33. Pham DD, Guhan S, Tsao H. KIT and Melanoma: Biological Insights and Clinical Implications. *Yonsei Med J.* 2020; 61(7): 562–571, doi: 10.3349/ymj.2020.61.7.562, indexed in Pubmed: 32608199.
34. Pracht M, Mogha A, Lespagnol A, et al. Prognostic and predictive values of oncogenic BRAF, NRAS, c-KIT and MITF in cutaneous and mucous melanoma. *J Eur Acad Dermatol Venereol.* 2015; 29(8): 1530–1538, doi: 10.1111/jdv.12910, indexed in Pubmed: 25623140.
35. Sheng X, Kong Y, Li Y, et al. GNAQ and GNA11 mutations occur in 9.5% of mucosal melanoma and are associated with poor prognosis. *Eur J Cancer.* 2016; 65: 156–163, doi: 10.1016/j.ejca.2016.06.019, indexed in Pubmed: 27498141.
36. Livingstone E, Zarella A, Horn S, et al. GNAQ and GNA11 mutant non-ocular melanoma: a subtype distinct from both cutaneous and uveal melanoma. *Br J Dermatol.* 2020; 183(5): 928–939, doi: 10.1111/bjd.18947, indexed in Pubmed: 32064597.
37. Michielin O, van Akkooi A, Lorigan P, et al. ESMO consensus conference recommendations on the management of locoregional melanoma: under the auspices of the ESMO Guidelines Committee. *Ann Oncol.* 2020; 31(11): 1449–1461, doi: 10.1016/j.annonc.2020.07.005, indexed in Pubmed: 32763452.
38. Coit DG, Thompson JA, Albertini MR, et al. Cutaneous melanoma, version 2. *JNCCN.* 2019; 17: 367–402.
39. Vanni I, Tanda ET, Spagnolo F, et al. The Current State of Molecular Testing in the BRAF-Mutated Melanoma Landscape. *Front Mol Biosci.* 2020; 7: 113, doi: 10.3389/fmolb.2020.00113, indexed in Pubmed: 32695793.
40. Marczyński GT, Laus AC, Dos Reis MB, et al. Circulating tumor DNA (ctDNA) detection is associated with shorter progression-free survival in advanced melanoma patients. *Sci Rep.* 2020; 10(1): 18682, doi: 10.1038/s41598-020-75792-1, indexed in Pubmed: 33122747.



## Smoking cessation help for cancer patients – a pilot project “Quitting Supports Treatment”

Paweł Koczkodaj<sup>1</sup>, Magdalena Cedzyńska<sup>1</sup>, Piotr Rutkowski<sup>2</sup>, Amelia Janiak<sup>3</sup>, Irena Przepiórka<sup>1</sup>,  
Agata Ciuba<sup>1,4</sup>, Marta Mańczuk<sup>1</sup>, Krzysztof Przewoźniak<sup>1</sup>, Joanna Didkowska<sup>1,5</sup>

<sup>1</sup>Cancer Epidemiology and Primary Prevention Department, M. Skłodowska-Curie National Research Institute of Oncology, Warsaw, Poland

<sup>2</sup>Department of Soft Tissue/Bone Sarcoma and Melanoma, M. Skłodowska-Curie National Research Institute of Oncology, Warsaw, Poland

<sup>3</sup>Batory High School, Warsaw, Poland

<sup>4</sup>Department of Social Medicine and Public Health, Medical University of Warsaw, Poland

<sup>5</sup>National Cancer Registry, M. Skłodowska-Curie National Research Institute of Oncology, Warsaw, Poland

Available data suggest that up to 50% of cancer patients, who were smoking before diagnosis, continue to smoke during treatment, unaware of the damage caused due to continued tobacco use and the undervalued benefits of quitting smoking after a cancer diagnosis. Structured initiatives aimed at helping cancer patients give up smoking was undertaken at the M. Skłodowska-Curie National Research Institute of Oncology in Warsaw (Poland) within the pilot project “Quitting Supports Treatment (QST)”. QST was launched in September 2019 and was a joint initiative of two departments: 1. The Cancer Epidemiology and Primary Prevention Department and 2. The Soft Tissue/Bone Sarcoma and Melanoma Department. Moreover, QST works with the significant support of Department of Nurses and Midwives Professional Development. The preliminary results suggest the need for several organizational improvements in order to increase QST participation rates. Revision of previous experiences could bring valuable conclusions with regards to the effectiveness of QST, but also for other similar projects.

**Key words:** smoking cessation, cancer patients, tobacco, cancer prevention, Poland

Tobacco smoking is known to cause a number of malignancies, and it remains the single main cause of premature death worldwide, with over 480,000 deaths each year [1]. It has been linked to more than 15 types of cancer, including lung, bladder, and esophageal cancer [2], with ongoing detrimental effects of continued cigarette smoking on patients’ health after cancer diagnosis. These effects include decreased overall and cancer-specific survival and increased risk of cancer recurrence, treatment toxicity, secondary malignancy, depression, stress, and reduced quality of life [3]. Smoking cessation is especially important for patients with cancer because tobacco use can compromise the effects of their cancer treatment, shorten pa-

tients’ survival, increase mortality and toxicity from therapeutic interventions, and even in some cases result in an increased incidence of recurrence and secondary malignancies [4]. Furthermore, smoking in the perioperative period can increase the risk of pulmonary embolism and poor wound healing, diminish the efficacy of chemotherapy, impair the function of the immune system, thus resulting in an increased risk of infection.

Available data suggest that up to 50% of patients who were smoking before a cancer diagnosis, continue to smoke during treatment [5], unaware of the harm related to continued tobacco use and the undervalued benefits of quitting smoking after a cancer diagnosis. Such benefits include a reduced risk

### Jak cytować / How to cite:

Koczkodaj P, Cedzyńska M, Rutkowski P, Janiak A, Przepiórka I, Ciuba A, Mańczuk M, Przewoźniak K, Didkowska J. *Smoking cessation help for cancer patients – a pilot project “Quitting Supports Treatment”*. NOWOTWORY J Oncol 2021; 71: 176–178.



of death by 30% to 40% [6], longer survival, improved chances of successful cancer treatment, less serious adverse events, increased energy and a better quality of life [7].

Moreover, health care professionals do not always encourage their patients to quit smoking and do not provide tobacco cessation assistance for continuing tobacco users [8], with about 62% of smoking cancer patients receiving smoking cessation counseling from their physicians in a sample from a study conducted by Lola Burke et al. [9]. Interventions to achieve tobacco abstinence include pharmacotherapy and counseling, and these often require repeated attempts, as helping patients with cancer to quit smoking cigarettes is far from an easy process [10]. Nevertheless, the accumulation of evidence provides strong grounds for incorporating smoking cessation as a standard component of treatment within all cancer centers. Consequently, all cancer patients should be advised of the health benefits of cessation and provided with help in quitting. Support should also be given to patients who have recently quit smoking, due to the high probability of relapse [11].

A structured initiative aiming to help in smoking cessation for cancer patients was undertaken at the M. Skłodowska-Curie National Research Institute of Oncology in Warsaw (Poland) within the pilot project “Quitting Supports Treatment (QST)”. QST started in September 2019 and was a joint initiative of two departments: the Cancer Epidemiology and Primary Prevention Department and the Soft Tissue/Bone Sarcoma and Melanoma Department. Moreover, QST works with the significant support of the Department of Nurses and Midwives Professional Development.

The program consists of three main elements.

- **Stage 1:** all patients admitted to cancer hospitals are given a questionnaire about smoking and their willingness to stop. Additionally, all patients receive a leaflet on the benefits of quitting smoking after cancer diagnosis, prepared specifically for QST needs.
- **Stage 2:** if they are smokers and they declared a willingness to stop smoking, their data are transferred to the National Quitline. The quitline counselors arrange a telephone consultation and provide a support call to them. The number of calls depends on the individual needs of the patient.
- **Stage 3:** in the case if the patient declares that she or he smokes and does not want to quit, the anti-tobacco minimal intervention (MI) is provided by a nurse in a medical ward. If as the results of MI patient changes his mind, the quitline counselors provide a proactive call (counselors initiate a contact with a given patient).

Looking at the preliminary data from the months which were not affected by the SARS-CoV-2 pandemic (September–December 2019), we can assume that even before this specific event, in regular hospital admission circumstances, cancer patients were not eager to quit smoking. In the analyzed pe-

riod, 296 patients expressed initial interest in QST and received a quitline call. Only about 13% (40) of them wished to have a second call and to receive help in quitting. Furthermore, 65% (26) of them changed their smoking habits: 40% (16) decreased smoking substantially and 25% (10) quit smoking completely.

Undoubtedly, cancer disease is connected with a particular physical and psychological burden for patients. However, some lessons on QST functioning have also been learned since the start of the program. The most important one is that in the face of health professional shortages in Poland (including nurses), as well as the constantly increasing incidences of cancer, there is a need to consider the introduction of additional health educators on medical wards. This solution could bring about higher effectiveness in smoking cessation among cancer patients, however, it demands extra funding and further organizational facilities (additionally, it could be difficult in the current epidemiological circumstances). In contrary to the enlargement of human resources needed to QST implementation and conduction, it should also be considered a modification of the QST promotion – focusing on more tailored and efficient communication regarding the health benefits of quitting. Finally, changes in QST methodology should be taken into consideration as well.

**Conflict of interest:** none declared

**Paweł Koczkodaj**

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

*Received: 18 Oct 2020*

*Accepted: 19 Oct 2020*

## References

1. Cinciripini P. Smoking Cessation in Patients With Cancer: Treatment Advances and the Oncologist’s Role. *J Natl Compr Canc Netw.* 2017; 15(55): 748–750, doi: 10.6004/jnccn.2017.0091, indexed in Pubmed: 28515262.
2. Jassem J. Tobacco smoking after diagnosis of cancer: clinical aspects. *Transl Lung Cancer Res.* 2019; 8(Suppl 1): S50–S58, doi: 10.21037/tlcr.2019.04.01, indexed in Pubmed: 31211105.
3. Davidson SM, Boldt RG, Louie AV. How can we better help cancer patients quit smoking? The London Regional Cancer Program experience with smoking cessation. *Curr Oncol.* 2018; 25(3): 226–230, doi: 10.3747/co.25.3921, indexed in Pubmed: 29962841.
4. The Health Consequences of Smoking – 50 Years of progress: A Report of the Surgeon General. *PsychEXTRA Dataset.* 2014, doi: 10.1037/e510072014-001.
5. Lucchiari C, Masiero M, Botturi A, et al. Helping patients to reduce tobacco consumption in oncology: a narrative review. *Springerplus.* 2016; 5(1): 1136, doi: 10.1186/s40064-016-2798-9, indexed in Pubmed: 27504234.
6. Evans WK, Truscott R, Cameron E, et al. Implementing smoking cessation within cancer treatment centres and potential economic impacts. *Transl Lung Cancer Res.* 2019; 8(Suppl 1): S11–S20, doi: 10.21037/tlcr.2019.05.09, indexed in Pubmed: 31211102.
7. Cinciripini P. Smoking Cessation in Patients With Cancer: Treatment Advances and the Oncologist’s Role. *J Natl Compr Canc Netw.* 2017; 15(55): 748–750, doi: 10.6004/jnccn.2017.0091, indexed in Pubmed: 28515262.

8. Jassem J. Tobacco smoking after diagnosis of cancer: clinical aspects. *Transl Lung Cancer Res.* 2019; 8(Suppl 1): S50–S58, doi: 10.21037/tlcr.2019.04.01, indexed in Pubmed: 31211105.
9. Burke L, Miller LA, Saad A, et al. Smoking behaviors among cancer survivors: an observational clinical study. *J Oncol Pract.* 2009; 5(1): 6–9, doi: 10.1200/JOP.0912001, indexed in Pubmed: 20856708.
10. Cinciripini P. Smoking Cessation in Patients With Cancer: Treatment Advances and the Oncologist's Role. *J Natl Compr Canc Netw.* 2017; 15(5S): 748–750, doi: 10.6004/jnccn.2017.0091, indexed in Pubmed: 28515262.
11. Morgan G, Schnoll RA, Alfano CM, et al. National Cancer Institute conference on treating tobacco dependence at cancer centres. *J Oncol Pract.* 2011; 7(3): 178–182, doi: 10.1200/JOP.2010.000175, indexed in Pubmed: 21886500.

# Naruszenie dóbr osobistych lekarza oraz placówki medycznej

Justyna Ożegalska-Trybalska

*Katedra Prawa Własności Intelektualnej, Uniwersytet Jagielloński, Kraków*

Zdrowie i życie stanowi szczególną wartość dla każdego człowieka. Dlatego podmiotom, które zajmują się diagnostyką i leczeniem, stawia się szczególnie wysokie wymagania. Sama działalność służby zdrowia, sposób wykonywania i rezultaty świadczeń zdrowotnych lekarzy i placówek medycznych podlegają kontroli społecznej. Realizują ją w mediach (zwłaszcza w internecie) pacjenci oraz dziennikarze. Pomimo że taka kontrola oraz gwarantowana konstytucyjnie wolność słowa i prasy pozwalają na publiczne wyrażanie swoich opinii (także krytycznych i negatywnych), prezentowanie własnego stanowiska – nawet w ważnych kwestiach społecznych – nie uprawnia do naruszania dóbr osobistych pracowników i placówek służby zdrowia. Zjawisko to staje się w ostatnich latach coraz bardziej powszechne. Sprzyja mu rosnąca popularność portali internetowych oceniających lekarzy, mediów społecznościowych, jak również napięcie społeczne związane z przeciążeniem służby zdrowia i ograniczeniem dostępu do niektórych świadczeń zdrowotnych w związku z pandemią COVID-19. Nie bez znaczenia są okoliczności świadczenia usług medycznych (w tym towarzyszący pacjentom stres związany z chorobą czy pobytem w szpitalu, niekiedy demonstrujący się krytyką oraz agresją słowną w stosunku do personelu medycznego). W przypadku zniesławienia, lekarz oraz placówka medyczna mają do dyspozycji środki ochrony cywilnej i karnej. Mogą one stanowić prawne narzędzia ochrony przed negatywnymi skutkami naruszenia dobrego imienia lub renomy w sferze osobistej, zawodowej oraz społecznej.

**Słowa kluczowe:** naruszenie dóbr osobistych lekarza, zniesławienie, naruszenie dobrego imienia, naruszenie renomy placówki medycznej

## Granice ochrony dóbr osobistych lekarzy i placówek medycznych

Rozpowszechnianie obraźliwych, nieprawdziwych treści lub komentarzy o konkretnym lekarzu może prowadzić do przekroczenia granic dozwolonej krytyki i naruszenia jego dóbr osobistych (art. 24 w zw. z art. 23 ustawy z 23 kwietnia 1964 r. Kodeks cywilny, dalej „k.c.”) [1]. O tym, czy upubliczniane bądź rozpowszechniane negatywne opinie można uznać za naruszenie dóbr osobistych, decyduje ocena konkretnego przypadku i towarzyszących mu okoliczności. Aby sąd mógł uznać taki zarzut za zasadny, należy:

- skonkretyzować dobro osobiste, które zostało naruszone,

- określić osobę fizyczną lub prawną jako dysponenta naruszonego dobra,
- wykazać zagrożenia lub naruszenia dobra,
- ustalić bezprawność wkroczenia w sferę ochrony danej osoby fizycznej lub prawnej.

W realiach świadczenia opieki zdrowotnej najczęściej dochodzi do naruszenia dobrego imienia oraz godności lekarza. Może ono nastąpić w wyniku zarzucenia lekarzowi niewłaściwego postępowania przy wykonywaniu zawodu (np. braku należytych kwalifikacji, błędu lekarskiego, ignorowania praw pacjentów, korupcji). Takie naruszenie może narazić lekarza na utratę zaufania potrzebnego do wykonywania zawodu

### Jak cytować / How to cite:

Ożegalska-Trybalska J. *Infringement of the personal rights of a doctor and medical institution*. NOWOTWORY J Oncol 2021; 71: 179–182.

zaufania publicznego lub spowodować zmianę zachowania pacjentów, a nawet ich utratę (por. wyrok SN z 29.10.1971 r., II CR 455/71).

Jeżeli adresatem pejoratywnych opinii, szykan jest placówka medyczna (szpital, przychodnia, podmiot medyczny), wówczas może zostać naruszona jej renoma (dobre imię) stanowiące dobro osobiste osoby prawnej (art. 43 w zw. z art. 24 k.c.). W tym przypadku renoma jest rozumiana jako dobre mniemanie pacjentów o prowadzonej działalności w zakresie świadczeń medycznych. Jej naruszenie może polegać na nieuzasadnionym przypisaniu placówce nieprawidłowości w funkcjonowaniu (np. niskiej jakości usług, zaniedbań względem pacjentów, nadużyć w rozliczaniu świadczeń medycznych, *mobbingu* względem zatrudnionego personelu), co może negatywnie rzutować na ocenę przez pacjentów wykonywania jej statutowych zadań jako jednostki leczniczej.

O zagrożeniu renomy można mówić także wtedy, gdy do publicznej wiadomości zostaną podane nieprawdziwe informacje na temat uchybień pracy personelu. Co do zasady w takim przypadku stwierdzenie naruszenia dóbr osobistych placówki nie jest jednocześnie naruszeniem dóbr zatrudnionych w niej osób. Może jednak się tak zdarzyć, że zarzuty skierowane wobec zatrudnionego personelu (lekarza), będą obiektywnie rzutować na renomę placówki i naruszać jej dobre imię.

Obok wskazania dobra osobistego, które zostało naruszone, konieczne jest także wykazanie, że działania naruszające dobre imię, godność lub renomę, nie mają charakteru anonimowego. Należy udowodnić, że kwestionowane wypowiedzi, opinie czy negatywne komentarze w sposób jednoznaczny odnoszą się do określonej osoby fizycznej lub konkretnej osoby prawnej.

Aby ocenić, czy doszło do naruszenia dobra osobistego, nie ma znaczenia subiektywne odczucie lekarza (placówki), ale obiektywne postrzeganie określonego zachowania i reakcja, jaką wywołuje w odbiorze społecznym [2]. Konieczna jest ocena konkretnych działań, sformułowań, jakie zostały użyte, a także ich możliwych konotacji, odniesień, kontekstu sytuacyjnego czy grupy odbiorców.

Wykazanie dotkliwości, jakie są skutkiem zagrożenia czy naruszenia dóbr, może być utrudnione, ponieważ granice dozwolonej krytyki i wykorzystywanych w tym celu środków, są – w stosunku do lekarzy, jako osób wykonujących zawód zaufania publicznego – znacznie przesunięte. Jak potwierdza orzecznictwo sądowe, ze względu na specyfikę wykonywanego zawodu, lekarz, który udziela świadczeń zdrowotnych, musi się liczyć z tym, że jego aktywność może być poddana jawnej krytyce, a jego dobra osobiste (w szczególności nazwisko) w zakresie związanym z wykonywanym przez niego zawodem podlegają słabszej ochronie (por. wyrok SN z 18.01.2013 r., IV CSK 270/12).

Dochodzenie roszczeń z tytułu zagrożenia lub naruszenia dóbr osobistych ułatwia natomiast domniemanie bezpraw-

ności. Chodzi o to, że każde naruszenie dobra osobistego jest uznawane za bezprawne, o ile nie zachodzi żadna ze szczególnych okoliczności usprawiedliwiających ingerencję w sferę dóbr osobistych. Zalicza się do nich:

- działanie dozwolone przez obowiązujące przepisy prawa,
- wykonywanie prawa podmiotowego,
- zgodę pokrzywdzonego,
- działanie w obronie uzasadnionego interesu (zob. wyrok SN z 4.6.2003 r., I KKN 480/01; wyrok SA w Krakowie z 3.6.2020 r., I ACa 1315/19).

Aby odrzucić zarzut bezprawności, w sporach o naruszenie dóbr osobistych lekarzy i placówek medycznych, przywoływane są zwykle następujące argumenty:

- wolność słowa,
- swoboda wypowiedzi i wrażania poglądów (art. 54 ust. 1 Konstytucji RP),
- działanie w obronie uzasadnionego interesu.

Takie uprawnienia mogą być jednak realizowane z uwzględnieniem prawa do zachowania czci oraz dobrego imienia – które także chroni Konstytucja.

Choć pacjenci i inne osoby mają prawo do wyrażania negatywnych czy niepochebnych opinii o lekarzu, granicę krytyki wyznacza prawo lekarza do ochrony dóbr osobistych. Niewątpliwie obiektywna krytyka może być uznana za działanie pożyteczne społecznie. Nie powinna jednak przekroczyć dopuszczalnych przez prawo ram. Przy ich wyznaczaniu sąd powinien dokonać balansowania praw i interesów obu stron. Jednocześnie powinien traktować wolność słowa i ochronę dóbr osobistych jako równoważne wartości.

Z jednej strony, sąd może uznać, że wypowiedź wartościująca lub ocenna prowadzi do naruszenia dóbr osobistych, jeżeli nie ma ona oparcia w prawdziwym, ocenianym zdarzeniu i nie ma cech rzetelności oraz rzeczowości. Tylko bowiem adekwatność oceny do opisywanego prawdziwego zdarzenia uchyla bezprawność wypowiedzi. Dzieje się tak nawet wtedy, gdy znajdują się w nich sformułowania naruszające godność osobistą czy dobre imię lekarza lub placówki medycznej (wyrok SN z 23.2.2017 r., I CSK 124/16). Za bezprawne uznawane jest natomiast rozpowszechnianie fałszywych informacji (por. wyroki SN z 22.12.1997 r., II KKN 546/97 oraz 23.06.2004 r., V CK 538/03) lub informacji prawdziwych, ale przedstawionych w zmanipulowanym kontekście (por. wyrok SA w Białymstoku z 25.2.2016 r., I ACa 981/15).

Z drugiej strony, posługiwanie się nawet kontrowersyjnymi formami ekspresji może być uznane za mieszczące się w dopuszczalnych ramach z uwagi na to, że dotyczy kwestii o doniosłym znaczeniu społecznym (np. opinii lekarza o transplantacji, aborcji, bezpieczeństwie szczepionek).

### **Naruszenia dóbr osobistych lekarzy na portalach internetowych oraz w artykułach prasowych**

Szczególne zasady i okoliczności, które mają znaczenie dla oceny naruszenia dóbr osobistych lekarzy oraz placówek me-

dycznych dotyczą publikowania negatywnych komentarzy i opinii w internecie, na portalach służących ocenie lekarzy oraz w publikacjach prasowych przygotowywanych przez dziennikarzy.

Warto pamiętać, że podmioty świadczące usługi drogą elektroniczną (np. hostujące strony internetowe), nie mają obowiązku sprawdzania, monitorowania i cenzurowania treści, które umieszczają użytkownicy np. w formie komentarzy (art. 15 Ustawy o świadczeniu usług drogą elektroniczną z dnia 18 lipca 2002 r.) [3]. Ważne, aby o naruszeniu zawiadomić administratora, który ma wówczas obowiązek zareagować. Powinien usunąć naruszające treści lub uniemożliwić do nich dostęp. Administrator, który wiedział o wpisie naruszającym cudze dobra osobiste lub o bezprawnym powiadomieniu i nie zareagował we właściwy sposób, odpowiada za naruszenie prawa na równi z autorem takiego wpisu (zob. wyrok SN z 30.9.2016 r., I CSK 598/15). Na potrzeby dochodzenia roszczeń, z zachowaniem przepisów o ochronie danych osobowych, administrator powinien udostępnić dane takiego użytkownika. Te zasady mają także zastosowanie do osób prywatnych prowadzących strony internetowe, które mają fora dyskusyjne, gdzie użytkownicy mogą zamieszczać komentarze.

Na skuteczność i zakres roszczeń z tytułu naruszenia dóbr osobistych w internecie mają wpływ:

- kontekst sytuacyjny (np. umieszczenie negatywnych wypowiedzi na portalu przeznaczonym do dzielenia się opiniami o lekarzach),
- środek komunikacji, jakim jest internet,
- szeroki krąg osób, do których dociera wypowiedź naruszająca dobra osobiste.

Zgodnie z orzecnictwem sądowym i praktyką, umieszczenie komentarzy na forum internetowym dopuszcza większe niż przeciętnie przyzwolenie na ostrzejsze, nawet przejaskrawione opinie i krytyczne komentarze. Portale, które umożliwiają zamieszczanie opinii i komentarzy dotyczących lekarzy, mają także większe przyzwolenie na operowanie nazwiskami lekarzy jako ich danymi osobowymi i dobrem osobistym. Dzieje się tak, ponieważ tego typu portale uznawane są za jedno z narzędzi kontroli społecznej (zob. wyrok SN z 20.1.2017 r., I CSK 99/16, decyzja Generalnego Inspektora Danych Osobowych z 23 grudnia 2009 r., DOLIS/DEC-1323/09) [4].

Temat świadczeń medycznych i lekarzy pojawia się także w środkach masowego przekazu, w tym przy okazji artykułów prasowych lub programów nagłaśniających błędy lekarskie czy patologie w służbie zdrowia. Odbywa się to niekiedy przy użyciu bardzo mocnych form wypowiedzi z odwołaniem się do konkretnych osób czy placówek medycznych. Przy tej okazji dziennikarze korzystają z wolności wypowiedzi i prawa obywateli do ich rzetelnego informowania, jawności życia publicznego oraz kontroli i krytyki społecznej (art. 14 Konstytucji oraz art. 1 Ustawy prawo prasowe z dnia 26 stycznia 1984 r.) [5]. Wolność prasy nie usprawiedliwia jednak naruszania dóbr osobistych przez przekazywanie informacji niezgodnych z rzeczywistością

czy bezpodstawnie krzywdzących ocen (np. narażenia pacjenta na utratę życia czy zdrowia, uzależnienia świadczenia usług od finansowych korzyści).

Przy wykorzystaniu materiałów prasowych, przedstawianiu faktów, opinii, zdarzeń i komentarzy, dziennikarz jest zobowiązany zachować szczególną staranność i rzetelność. Powinien zwłaszcza sprawdzić, czy uzyskane informacje są zgodne z prawdą lub podać ich źródło (chyba, że są objęte tajemnicą dziennikarską). Wypowiedzi o charakterze rzetelnej informacji, nawet jeśli zawierają niepoehlebne stwierdzenia, należy odróżnić od krytyki lub negatywnej oceny opartej na niepotwierdzonych faktach.

Może się jednak zdarzyć, że autor publikacji manipuluje faktami, opisuje je w sposób wybiórczy lub tendencyjny, by przedstawić lekarza lub placówkę medyczną w sposób nierzetelny i w efekcie naruszyć dobra osobiste w postaci czci, dobrego imienia czy wizerunku. Dochodzi do tego zwłaszcza wtedy, gdy dziennikarz celowo nadużywa środków redakcyjnych i językowych, które dodają opisowi dramatyzmu i mogą wzmocnić negatywne oddziaływanie na czytelnika (tak: wyrok SO w Elblągu z 23.12.2013 r., I C 308/13).

### **Roszczenia lekarza i podmiotu medycznego w przypadku naruszenia ich dóbr osobistych**

Swoboda wypowiedzi, obejmująca prawo do krytyki i wyrażania negatywnych opinii w celu ochrony ważnych interesów społecznych (w tym związanych z ochroną zdrowia) nie upoważnia do formułowania fałszywych oskarżeń, pomówień, nieprawdziwych lub nierzetelnych komentarzy na temat lekarzy i podmiotów świadczących usługi medyczne. Jeśli jednak ma miejsce naruszenie dóbr osobistych lekarza czy podmiotu medycznego, mogą oni dochodzić roszczeń z tego tytułu. W tym celu mogą skorzystać z następujących środków ochrony.

1. Zgodnie z art. 24 k.c. osoba, której dobro osobiste zostaje zagrożone cudzym działaniem, może żądać zaniechania tego działania (chyba że nie jest ono bezprawne). Może także żądać, aby osoba, która dopuściła się naruszenia, usunęła jego skutki, w szczególności złożyła oświadczenie odpowiedniej treści i w odpowiedniej formie. Sposób usunięcia skutków naruszenia powinien być dobrany stosownie do rodzaju, intensywności i zasięgu dokonanego naruszenia. Jeżeli do naruszenia doszło w internecie lub w konkretnym czasopiśmie, programie, to przeprosiny lub inne oświadczenie powinno być opublikowane w analogicznym medium. Wskazany przepis może stanowić podstawę roszczeń zarówno osób fizycznych (lekarzy lub innego personelu medycznego), jak i osób prawnych (szpitali, przychodni publicznych i prywatnych).
2. Jeśli naruszenie dóbr osobistych było celowe, lekarz (placówka medyczna) może dodatkowo żądać zadośćuczynienia pieniężnego lub zapłaty odpowiedniej kwoty na wskazany cel społeczny (art. 448 k.c.). Jeżeli naruszenie dobrego imienia lub renomy bezpośrednio wpływa na

utrata zaufania pacjentów i szkodę majątkową związaną z utratą zatrudnienia lub dochodów ze świadczenia usług medycznych, możliwe jest także dochodzenie odszkodowania (art. 24 § 2 w zw. z art. 415 k.c.). W przypadku roszczenia o wypłatę zadośćuczynienia lub odszkodowania, należy wykazać odpowiednio rozmiar wyrządzonej krzywdy lub szkody.

3. Gdy wypowiedź lub opinia miały charakter zniesławienia (pomówienia), to poszkodowany ochrony swojej czci może dochodzić także na drodze karnej (art. 212 § 1 Ustawy z dnia 6 czerwca 1997 r. Kodeks karny) [6].
4. Niezależnym narzędziem, które można wykorzystać w przypadku nieprawdziwej lub nierzetelnej publikacji prasowej naruszającej dobre imię lub renomę, jest żądanie, aby wydawca bezpłatnie opublikował rzeczowe i odnoszące się do faktów sprostowanie. Powinien to zrobić w ciągu 3 dni roboczych od dnia otrzymania sprostowania (art. 31 a i 32 prawa prasowego).

**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: 13 maja 2021*

### **Piśmiennictwo**

1. Dz. U. z 2020 r. poz. 1740, 2320.
2. Ciosek A. Ochrona dóbr osobistych osób sprawujących funkcje publiczne. *Acta Universitatis Wratislaviensis No 3161, Prawo, CCCVIII, Wrocław. 2009: 35.*
3. Dz. U. z 2020 r. poz. 344.
4. Serwach M. Naruszenie dóbr osobistych lekarza na forum internetowym. *Med Prakt. 2018; 1: 119–124.*
5. Dz.U. z 2018 r. poz.1914.
6. Dz. U. z 2020 r. poz. 1444, 1517.



## On national oncology journals in Europe

Jelle Stans<sup>1</sup>, Ellen Davids

<sup>1</sup>*Institute for Globally Distributed Open Research and Education, Beringen, Belgium*

Publishing in peer-reviewed journals is one of the main methods of disseminating research results to the scientific community. Like other disciplines, oncology has several international journals publishing research from authors all over the world. Examples of such journals are *International Journal of Cancer* and *European Journal of Cancer*. These journals are often linked to international organisations or societies. Other large journals, such as *JAMA Oncology*, are linked to a national association but have a strong international focus.

In Europe, this latter category includes journals such as the *British Journal of Cancer*. In addition, several smaller peer-reviewed national journals are available, such as *Forum of Clinical Oncology* and *Nowotwory. Journal of Oncology* linked to the Hellenic Society of Medical Oncology and Polish Society of Oncology respectively. Another category of journals is linked to several national or regional organisations, such as the *Journal of the Balkan Union of Oncology*.

Like the larger, international journals, these smaller national journals publish high-quality research for the benefit of the scientific community. There are, however, some potential differences that warrant further research. A first difference is that these journals might have a special role in disseminating research to the national healthcare professionals. This hypothesis is supported by the fact that some of these journals also publish in the local language in addition to English. This could potentially facilitate the accessibility to / and therefore the adoption of, novel techniques or knowledge by healthcare professionals. A second aspect of these journals could be that they function as a publication venue for local researchers. This is supported by a study on the *Journal of the Balkan Union of Oncology*, that found that 76.5% of the publications originated from authors in the Balkan region [1]. A third potential diffe-

rence is that these journals may not always be indexed by some of the major services such as Medline, Scopus and Web of Science Core Collection. They may however be indexed by local services. It has been suggested that these journals can benefit from being indexed in the larger databases [2]. A final difference is that due to the previous points, these journals have a smaller outreach than the larger international journals. This hypothesis could be tested by comparing metrics such as the impact factor between these journals and the larger ones.

In general, it is clear that national and regional oncology journals have an essential role in publishing high-quality scientific research. There is however still a lot to discover about their specific characteristics. A study shedding more light on this could provide these journals with better insights into their position in the landscape and help them with developing a strategy to advance towards the role they want to fulfil.

**Conflict of interest:** none declared

### Jelle Stans

*Institute for Globally Distributed Open Research and Education  
Beringen, Belgium  
e-mail: jelle.stans@igdore.org*

*Received: 22 Feb 2021*

*Accepted: 2 Mar 2021*

### References

1. Vuckovic-Dekic L, Gavrilovic D. Importance of being indexed in important databases—effect on the quantity of published articles in JBUON. *J BUON*. 2016; 21(1): 266–271, indexed in Pubmed: 27061557.
2. Vuckovic-Dekic L, Gavrilovic D. Progress of the Journal of the Balkan Union of Oncology in the second decade of its existence. *J BUON*. 2018; 23(5): 1266–1272, indexed in Pubmed: 30570846.

---

#### Jak cytować / How to cite:

Stans J, Davids E. *On national oncology journals in Europe*. *NOWOTWORY J Oncol* 2021; 71: 183.

*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

## Jakich słów unikać w tekstach naukowych

Agnieszka Wrzesień<sup>1</sup>, Tomasz Piekot<sup>2</sup>, Wojciech M. Wysocki<sup>1, 3, 4</sup>

<sup>1</sup>Redakcja Naukowa, Narodowy Instytut Onkologii im. M. Skłodowskiej-Curie – Państwowy Instytut Badawczy, Warszawa

<sup>2</sup>Pracownia Prostej Polszczyzny, Instytut Filologii Polskiej, Wydział Filologiczny, Uniwersytet Wrocławski, Wrocław

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

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

Kilka słów wyjaśnienia, dlaczego w medycznym piśmie naukowym, jakim są *Nowotwory. Journal of Oncology*, publikujemy cykl artykułów o prostym języku. Piszemy o tym, ponieważ ma znaczenie sposób, w jaki przekazuje się wiedzę w formie doniesień naukowych. Chodzi przecież o to, aby wnioski z badań komunikować skutecznie. Dlatego warto pamiętać, że nawet najznakomitsze osiągnięcie medycyny nie uzyska właściwego odbioru (i nie będzie – co ważne – cytowane), jeśli czytelnicy nie będą w stanie przebrnąć przez artykuł, który je opisuje.

Co sprawia, że niektóre teksty medyczne czyta się z mozołem? Przyczyną często jest trudny, przesadnie skomplikowany język „akademicki”. Lepsza komunikacja to lepsza współpraca naukowa, a także lepszy odbiór społeczny – zaś wpływ społeczny badań naukowych to jeden z ważnych obszarów ewaluacji instytucji naukowych. Dlatego warto przyjrzeć się słownictwu, które utrudnia lekturę, przede wszystkim: rzeczownikom odczasownikowym, wyrazom podniosłym i bezosobowym formom czasownika.

### Rzeczowniki odczasownikowe

Lekarze i uczeni w tekstach, które opisują działania terapeutyczne, stosują tzw. nominalizację. To zabieg gramatyczny, w efekcie którego działanie jest ukryte w rzeczowniku (a czasem też usunięta osoba działająca), np.:

**Niewykonanie badania TK u pacjenta uniemożliwiło przeprowadzenie zabiegu operacyjnego.**

Podstawą zawartej w zdaniu informacji jest czasownik. Sercem powyższego zdania jest zatem struktura: *coś uniemożliwiło zrobienie czegoś*. M. Tomassello nazwał tę formę „wyspami czasownikowymi” [1]. Tymczasem istotą tego zdania są dwie inne struktury wyspowe, tu zepchnięte na dalszy plan: *ktos czegoś nie wykonał* oraz *ktos nie mógł czegoś przeprowadzić*. Istotą efektywnej komunikacji jest wyrażanie owych głębokich ogniw informacyjnych za pomocą naturalnej gramatyki.

Jak powinno brzmieć to zdanie w stylu prostym?  
*Nie mogliśmy przeprowadzić zabiegu operacyjnego, ponieważ pacjent nie miał wykonanego badania TK.*

Albo jeszcze prościej:

*Nie mogliśmy przeprowadzić operacji, ponieważ pacjent nie miał badania TK.*

W omawianym przykładzie problemem jest rzeczownik odczasownikowy. W polszczyźnie kończy się on na -anie, -enie, -cia, -cie, -cja. Formy te amerykańska literaturoznawczyni Helen Sword nazwała „rzeczownikami zombie” [2]. Akademyki bardzo polubili słowa tego typu. Dlaczego? Bo wymuszają styl pom-

---

#### Jak cytować / How to cite:

Wrzesień A, Piekot T, Wysocki W.M. *Jakich słów unikać w tekstach naukowych*. Biuletyn PTO NOWOTWORY 2021; 6: 234–235.

**Tabela I.** Przykłady niepożądanego nominalizacji i czasowników w formie czynnej, którymi warto je zastąpić

Nominalizacja	Czasownik
doprowadził do zorganizowania	zorganizował
przeprowadzenie operacji/badania	zoperowali/zbadali
niestawienie się na badanie	jeśli nie zgłosi się do badania
niewykonanie	nie wykonał
niezrobienie	nie zrobił
przeprowadzenie analizy	przeanalizowaliśmy

**Tabela II.** Przykładowe wyrażenia, które determinują użycie rzeczowników odczasownikowych

Fraza z nominalizacją	Czasownik
<b>doprowadził do</b> <i>odkrycia</i>	odkrył/ pomógł odkryć
<b>w celu</b> <i>przeprowadzenia badania</i>	aby przeprowadzić badanie/ zbadać
<b>miał potrzebę</b> <i>przeprowadzenia badania</i>	chciał przeprowadzić badanie/ potrzebował zbadać
<b>z powodu</b> <i>niewykonania badania</i>	ponieważ pacjent nie miał badania
<b>dokonać oceny</b>	ocenić

patyczny, podniosły i bardziej abstrakcyjny, a przy tym mniej przejrzysty, bezosobowy i trudniejszy w odbiorze (tab. I).

W stylu naukowym często powtarzamy całe frazy, które nie tylko wydłużają zdania, ale też sprawiają, że musimy użyć rzeczowników odczasownikowych (tab. II). A przecież większość czasopism (w tym *Nowotwory. Journal of Oncology*) ściśle określa limity słów w przyjmowanych tekstach.

## Słownictwo podniosłe

Częstymi towarzyszami „reczowników zombie” są słowa wzniosłe i patetyczne („słowne bufony”). Często w tekstach naukowych pojawiają się bez uzasadnienia językowego, nie wnosząc nic do treści, a ich obecność skutkuje tylko utrudnieniem zrozumienia artykułu. Oto kilka przykładów:

- bowiem – ponieważ
- zatem – dlatego
- iż – że
- dokonać odkrycia – odkryć
- ma istotne znaczenie – ma znaczenie
- ze względu na fakt, że – ponieważ
- w czasie, gdy – podczas
- nadmienić – wspomnieć
- posiadać certyfikat – mieć certyfikat (posiadać można wielki majątek, dużą wiedzę).

Dlatego zamiast:

*Ocena przełomowych wyników dokonywana przez wielodyscyplinarne konsylium specjalistyczne*

lepiej napisać:

*Wielodyscyplinarne konsylium oceniło uzyskane wyniki.*

## Bezosobowe formy czasownika

Kolejna cecha języka akademickiego, która nie sprzyja komunikacji, to „czasowniki NN”. Skąd ta nazwa? Ponieważ nie wiemy, kto wykonuje czynność, o której mowa. Unikajmy czasowników zakończonych na *-no*, *-to*, *się* (np. *ustalono*, *podjęto decyzję*, *zaleca się*...) – zwłaszcza tam, gdzie wiadomo, kto i co zrobił [3].

- ustalono – kto ustalił?
- podjęto decyzję – kto podjął decyzję?
- zaleca się – kto zaleca?

Reasumując – zamiast pisać:

*W następstwie wystąpienia reakcji anafilaktycznej wskutek podażu dożyłnej środka kontrastującego podjęto decyzję o przedterminowej interrupcji badania tomograficznego jamy brzusznej.*

Piszmy:

*Po dożylnym podaniu środka cieniującego stwierdziliśmy reakcję uczuleniową, dlatego zdecydowaliśmy, aby wcześniej zakończyć tomografię brzucha.*

Lub jeszcze prościej:

*Podaliśmy pacjentowi środek cieniujący i stwierdziliśmy reakcję uczuleniową. Dlatego wcześniej zakończyliśmy tomografię brzucha.*

Wszystko będzie jasne i zrozumiałe dla każdego. A o to przecież chodzi.

**Konflikt interesów:** nie zgłoszono

**Agnieszka Wrzesień**

*Narodowy Instytut Onkologii – Państwowy Instytut Badawczy*

*Redakcja Naukowa*

*ul. Roentgena 5*

*02-781 Warszawa*

*e-mail: awrzesien@nowotwory.edu.pl*

*Otrzymano i zaakceptowano: 24 maja 2021*

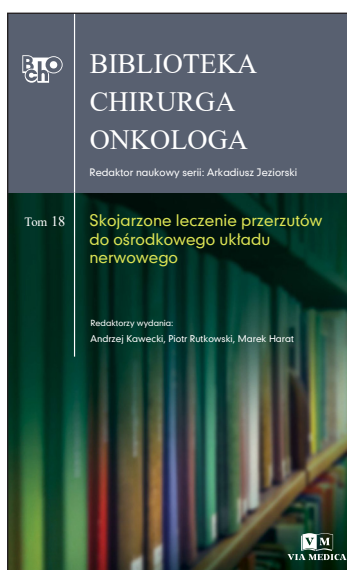
## Piśmiennictwo

1. Tomasello M. Czy małe dzieci posiadają składniową kompetencję osób dorosłych? In: Dąrowska E, Kubiński W. ed. *Akwizycja języka w świetle językoznawstwa kognitywnego*. Universitas, Kraków 2003.
2. Sword H. *Stylish Academic Writing*. 2011, doi: 10.4159/harvard.9780674065093.
3. Piekot T, Maziarski M. Styl „plain language” i przystępność języka publicznego jako nowy kierunek w polskiej polityce językowej. *Język a Kultura*. 2014; 24: 307–324.

## Skojarzone leczenie przerzutów do ośrodkowego układu nerwowego

Opublikowanie 18. tomu *Biblioteki Chirurga Onkologa* na temat skojarzonego leczenia przerzutów do ośrodkowego układu nerwowego trafia w zapotrzebowanie środowiska medycznego. Częstość występowania przerzutów nowotworowych do mózgu wzrasta w ostatnich latach z powodu skuteczniejszego leczenia i dłuższych okresów życia chorych na nowotwory, obserwowanego wzrostu zachorowalności na nowotwory oraz łatwości wykrywania przerzutów na podstawie współczesnych badań obrazowych. Sprawia to, że przerzuty do mózgu to obecnie 20–25% wszystkich nowotworów wewnątrzczaszkowych. Wśród nowotworów złośliwych odsetek ten stanowi prawie 50%. Dlatego stają się one coraz bardziej znaczącym problemem klinicznym dla neurochirurgów, onkologów i radioterapeutów. Specyfika tych przerzutów sprawia, że wymagają leczenia wielospecjalistycznego.

*Skojarzone leczenie przerzutów do ośrodkowego układu nerwowego* jest rzetelnym kompendium interdyscyplinarnej wiedzy i zaleceń praktycznych. Zawiera aktualne informacje na temat biologii, występowania, objawów, rozpoznawania i leczenia guzów przerzutowych do mózgu w przebiegu m.in. raka płuca, raka piersi, czerniaka, jelita czy nerek. Pierwszy rozdział *Przerzuty nowotworowe do ośrodkowego układu nerwowego – ogólne zasady postępowania diagnostyczno-terapeutycznego* jest ważny dla całej publikacji. Napisali go: Piotr Rutkowski, Andrzej Kawecki i Marek Harat. Zasady, które omawiają, po-



magają w interpretacji kolejnych rozdziałów dotyczących przerzutów nowotworów różnych narządów. Rozdziały te poszerzają wiedzę na temat samych przerzutów (ich specyfiki) oraz wskazują optymalne sposoby ich leczenia (operacje neurochirurgiczne, radioterapia z uwzględnieniem różnych technik, w tym radiochirurgia i radioterapia stereotaktyczna, jak również chemioterapia i immunoterapia). Omawiane są także wyniki leczenia poszczególnych przerzutów oraz rokowania – w zależności od głównych czynników, które na nie wpływają.

Autorzy korzystają z aktualnej wiedzy i informacji, jakie w ostatnich latach ukazały się w literaturze światowej, a także opisują własne doświadczenia z pracy klinicznej

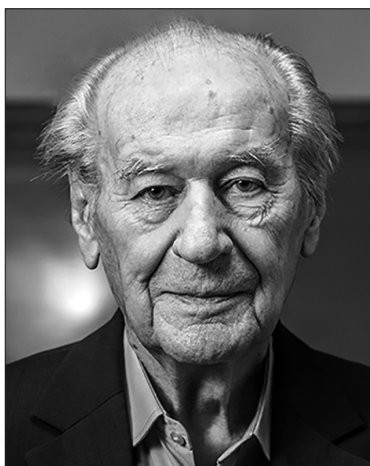
i naukowej. Wartość publikacji podnoszą starannie dobrane ilustracje – zdjęcia z badań obrazowych, planowanie radioterapii, wykresy, a także tabele podsumowujące treści omawiane w poszczególnych rozdziałach.

*Tomasz Trojanowski*

***Biblioteka Chirurga Onkologa. Tom 18.  
Skojarzone leczenie przerzutów do ośrodkowego  
układu nerwowego***

Redaktorzy wydania:  
Andrzej Kawecki, Piotr Rutkowski, Marek Harat  
Via Medica, Gdańsk 2020

## Mieczysław Chorąży



Zdjęcie: archiwum

Mieczysław Chorąży urodził się 31 sierpnia 1925 roku w Janówce na Podlasiu. Gdy miał 20 lat, rozpoczął studia na Wydziale Lekarskim Akademii Medycznej w Warszawie, które ukończył w 1951 roku. Jako były AK-owiec i powstaniec warszawski spotykał się z wieloma groźbami i utrudnieniami, a jego „opiekunowie” z Urzędu Bezpieczeństwa „obiecywali” mu karierę lekarską „przy opatrywaniu drwali”. I rzeczywiście, pierwszy nakaz pracy to szpital powiatowy w Brzozowie (50 km na południe od Rzeszowa), później zmieniony na skierowanie do ówczesnego Państwowego Instytutu Przeciwrakowego w Gliwicach. Jeszcze w tym samym, 1951 roku, Instytut został przekształcony w gliwicki oddział Instytutu Onkologii im. Marii Skłodowskiej-Curie. Całe życie zawodowe Mieczysława Chorążego było więc splecione z 70-letnią historią gliwickiego oddziału Instytutu Onkologii.

W Gliwicach, po krótkim stażu klinicznym, lekarz Mieczysław Chorąży trafił do kierowanego przez prof. Kazimierza Duxa Zakładu Biologii Nowotworów. Tam przygotował rozprawę doktorską pt. *Bilans azotowy u szczurów obarczonych nowotworem*. Obronił ją w 1958 roku, a trzy lata później zaczął pełnić obowiązki kierownika Zakładu Biologii Nowotworów. Mieczysław Chorąży był stypendystą Fundacji Rockefellera. Dzięki temu odbył dwa staże w Stanach Zjednoczonych. Pierwszy w Wisconsin University McArdle Memorial Laboratory for Cancer Research (Madison), gdzie badał możliwość pobierania przez komórki eukariotyczne egzogenne DNA. Badania te stały się podstawą pracy habilitacyjnej – stopień naukowy uzyskał w 1961 roku. Drugi staż także odbył w Stanach Zjednoczonych – w latach 1961–1963 – w Sloan-Kettering Institute

for Cancer Research (Nowy Jork), gdzie opracował metodę izolowania z komórek mysiej białaczki limfatycznej chromosomów metafazowych. Po powrocie do Gliwic formalnie już został kierownikiem Zakładu Biologii Nowotworów (1963 rok).

Tytuł profesora nadzwyczajnego uzyskał w 1970 roku, a profesora zwyczajnego – 13 lat później. Kierował Zakładem do 1995 roku, gdy w wieku 70 lat przeszedł na emeryturę. To „przejsie na emeryturę” to jedynie wymóg formalny, gdyż jako *professor emeritus* przez blisko 26 kolejnych lat nadal intensywnie pracował naukowo w gliwickim ośrodku.

W trakcie swojego długiego życia Mieczysław Chorąży był honorowany wieloma nagrodami, m.in. w 1944 roku został odznaczony Krzyżem Walecznych i Srebrnym Krzyżem Zasługi z Mieczami, w 1997 roku otrzymał Warszawski Krzyż Powstańczy, a w 2002 roku – Krzyż Komandorski z Gwiazdą Orderu Odrodzenia Polski. W 2017 roku odebrał z rąk Prezydenta RP najwyższe polskie odznaczenie – Order Orła Białego. Dwa lata temu z kolei został odznaczony Medalem Stulecia Odzyskanej Niepodległości.

W uznaniu osiągnięć naukowych, Profesor został w 1971 roku członkiem korespondentem, a w 1986 roku członkiem rzeczywistym, Polskiej Akademii Nauk, i przez jakiś czas wchodził w skład prezydium Akademii. Był doktorem *honoris causa* Akademii Medycznej w Białymstoku i Śląskiej Akademii Medycznej. Należał do wielu organizacji i towarzystw naukowych, m.in. Polskiej Akademii Umiejętności, American Association for Cancer Research, European Association for Cancer Research, Polskiego Towarzystwa Biochemicznego i Polskiego

Towarzystwa Onkologicznego, którego był prezesem w latach 1974–1978 (w dwu ostatnich towarzystwach otrzymał godność Członka Honorowego). Profesor wchodził w skład Polskiego Komitetu ds. UNESCO. Od 1973 roku był przez wiele lat członkiem Centralnej Komisji do Spraw Tytułu Naukowego i Stopni Naukowych, a w latach 1975–1985 należał do zespołu koordynującego program rządowy *Zwalczanie chorób nowotworowych*. Pomimo wszystkich tych zaszczytów Mieczysław Chorąży miał zawsze duży dystans do siebie i swoich zasług.

W centrum zainteresowań badawczych Profesora było to, w jaki sposób powstaje choroba nowotworowa, i jak można z nią walczyć. W problematyce badawczej zespołu, którym kierował, od początku dominowały zagadnienia dotyczące struktury i funkcji DNA. To w tym zespole wprowadzono po raz pierwszy do polskich laboratoriów nowatorskie ówczesne metody hodowli komórek, immunohistochemii, mikroskopii elektronowej czy inżynierii genetycznej. Pasją, która zdominowała późniejsze zainteresowania Mieczysława Chorążego, było wyjaśnianie, w jaki sposób zmiany genetyczne spowodowane czynnikami środowiskowymi przyczyniają się do powstawania nowotworów.

W jego dorobku publikacyjnym znajduje się ponad 140 artykułów, a większość z nich powstała w okresie, w którym nauka nie miała jeszcze charakteru „masowej produkcji”. Warto wspomnieć, że w roku, w którym obronił doktorat (1958), był pierwszym autorem swojej pierwszej pracy opublikowanej w renomowanym czasopiśmie *Nature*. W przekonaniu o konieczności pogłębiania wiedzy środowiska medycznego o molekularnych mechanizmach powstawania nowotworów profesorowie Kazimierz Dux i Mieczysław Chorąży wydali w 1973 roku książkę *Wstęp do biologii nowotworów*. Była ona przez długi czas najważniejszą pozycją polskiej literatury naukowej na ten temat. O sprawności intelektualnej Profesora świadczy też to, że swoją ostatnią publikację przygotował w wieku 92 lat.

Profesor chętnie występował w audycjach radiowych i programach telewizyjnych popularyzujących naukę i wiedzę o nowotworach. Pod jego redakcją ukazał się podręcznik *Nauczanie w szkołach o nowotworach złośliwych. Przewodnik dla nauczycieli* wydany przez Polski Komitet Zwalczenia Raka w Gliwicach. Mieczysław Chorąży był także inicjatorem pierwszej edycji Festiwalu Nauki na Śląsku (2000 rok), a później przez wiele lat (do 2020 roku) organizatorem Wszechnicy Polskiej Akademii Umiejętności w Gliwicach. Słuchaczom swoich wykładów przybliżał coraz to nowsze zagadnienia naukowe (jego ostatnie fascynacje to biologia systemów i teoria chaosu). Ostatni duży publiczny wykład *O złożoności fenomenu życia* wygłosił 11 czerwca 2019 roku (w cyklu *Antoni Horst Memorial Lectures* w Poznaniu).

Profesor był promotorem 18 prac doktorskich, a jego doktorantami byli późniejsi znakomici uczeni, z których 5 uzyskało tytuł profesora. Swoim wychowankom – nie tylko doktorantom – zawsze pozostawiał dużo swobody w rozwijaniu własnych zainteresowań, wspierał ich w nawiązywaniu kontaktów międzynarodowych, uzyskiwaniu stopni i tytułów naukowych oraz

tworzeniu własnych zespołów badawczych. Już w latach 70. w Gliwicach zaczęły się odbywać międzynarodowe spotkania naukowe organizowane przez Profesora i jego zespół – obecnie (od roku 1997) konferencje te, znane jako *Gliwice Scientific Meetings*, odbywają się co roku. Ważnym wydarzeniem naukowym zorganizowanym przez Profesora w roku 1992 była konferencja *Assessment of Cancer Hazard in Silesia*. Wówczas do Gliwic zjechała światowa czołówka badaczy zajmujących się kancerogenezą środowiskową. Z kolei trzy lata później, z okazji 70-lecia Mieczysława Chorążego, jego współpracownicy zorganizowali konferencję *Progress in Tumor Biology*, na której wykłady przedstawiło wielu wybitnych badaczy, m.in. Hilary Koprowski (twórca szczepionki na polio) i Robert Gallo (odkrywca wirusa HIV).

Sposób bycia Profesora, życzliwość i bezinteresowność, zjednywały mu przyjaciół na całym świecie. Bardzo często na różnych konferencjach naukowych, po „ujawnieniu” gliwickiej afiliacji, nieznanne osoby prosiły, aby pozdrowić *Raya Chorazy* (za granicą Profesor często używał swojego drugiego imienia – Rajmund, jako łatwiejszego do wymówienia). O bezinteresowności Mieczysława Chorążego i jego chęci dzielenia się wiedzą, niech świadczy też to, że w latach 1996–2011 zarządzał funduszem stypendialnym, którego donatorami (przez niego „znalezionymi”) były *National Cancer Institute* NIH (Bethesda), UNESCO, Kasa Mianowskiego i EACR. Dzięki temu staże naukowe w Polsce odbyło blisko 30 badaczy z Ukrainy, Białorusi i Litwy.

Mieczysław Chorąży był związany ze swoim zespołem nie tylko służbowo. Żywo interesował się problemami bliższych i dalszych współpracowników. Gdy tylko było to możliwe, angażował się w pomoc w ich rozwiązaniu. Tradycją stały się tzw. Mietkołajki czy Majówka Zakładowa, a robione przy ich okazji zdjęcia dokumentują głębokie poczucie humoru Profesora.

Chociaż głośno tego nie wypowiedział, to bez wątpienia uważał, że misją naukowca jest służba ludzkości. Takie podejście było czasem powodem żartów i uszczypliwości, ale to również dzięki niemu Mieczysław Chorąży był dla nas prawdziwym autorytetem.

W dniu 95. urodzin Profesora, 31 sierpnia 2020 roku, odbyła się konferencja, w której uczestniczyło wielu jego przyjaciół z polskich i zagranicznych ośrodków naukowych. Niestety, z powodu pandemii COVID-19 z wieloma osobami mógł spotkać się tylko online. Mimo to pogoda ducha go nie opuszczała. I właśnie takiego, życzliwego i pełnego optymizmu, otoczonego przyjaciółmi chcemy go zapamiętać. Profesor Mieczysław Chorąży zmarł 20 lutego 2021 roku, ale jego słowa skierowane do współpracowników winny nam bezustannie towarzyszyć: *Dla mnie bardzo ważną sprawą jest harmonijny rozwój grupy, sprawa zrozumienia między kolegami, dobrych stosunków międzyludzkich. Przez wiele lat byliśmy w stanie iść taką ścieżką, nie było tu elementów zawiści, wybujałych ambicji i ciasnego egoizmu. Bardzo by mi zależało, by taka atmosfera została zachowana i w przyszłości.*

Redakcja „Nowotworów” we współpracy  
z Piotrem Widłakiem i Zdzisławem Krawczykiem





## Z kalendarium Zarządu PTO

marzec – kwiecień 2021

### **Wspólne stanowisko towarzystw onkologicznych**

Zarządy Polskiego Towarzystwa Onkologii Klinicznej, Polskiego Towarzystwa Onkologicznego, Polskiego Towarzystwa Radioterapii Onkologicznej, Polskiego Towarzystwa Chirurgii Onkologicznej, Polskiej Grupy Raka Płuca, Konsultanci Krajowi w dziedzinach onkologicznych oraz Konsultanci Wojewódzcy w dziedzinie Onkologii Klinicznej zajęli stanowisko w sprawie postępowania Fundacji Onkologicznej ALIMA wobec Konsultanta Krajowego w dziedzinie Onkologii Klinicznej, prof. Macieja Krzakowskiego.

Szczegóły na stronie [www.pto.med.pl](http://www.pto.med.pl)

### **Dolnośląskie Centrum Onkologii we Wrocławiu dostało nagrodę w prestiżowym, międzynarodowym konkursie Wartość w Medycynie. Dragon's Grant and Endorsement za realizację pilotażu Krajowej Sieci Onkologicznej**

Konkurs skierowany jest do instytucji działających w ochronie zdrowia, które wdrażają praktyczne rozwiązania z obszaru organizacji systemu w oparciu o jakość – tzw. *value based healthcare*. Dolnośląskie Centrum Onkologii otrzymało wyróżnienie za wprowadzenie pilotażu Krajowej Sieci Onkologicznej.

Szczegóły na stronie [www.pto.med.pl](http://www.pto.med.pl)

### **Wywiady i artykuły**

#### **Członkowie Zarządu Głównego PTO na Liście Stu**

Prof. Stanisław Gózdź, prof. Maciej Krzakowski, prof. Jan Walewski, prof. Piotr Rutkowski i dr hab. Adam Maciejczyk znaleźli się na Liście Stu najbardziej wpływowych osób w polskiej medycynie (2020 rok).

Źródło: Puls Medycyny

### **Opracowanie standardów opieki nad chorymi onkologicznymi we współpracy z National Comprehensive Cancer Network**

Narodowy Instytut Onkologii im. Marii Skłodowskiej-Curie – Państwowy Instytut Badawczy (NIO-PIB), National Comprehensive Cancer Network (NCCN) i Alliance for Innovation (AFI) podpisały umowę o współpracy. Dzięki niej eksperci z NCCN podzielą się swoją wiedzą i międzynarodowym doświadczeniem podczas opracowywania zaleceń postępowania diagnostyczno-terapeutycznego w onkologii w Polsce.

Źródło: NIO-PIB

### **Prof. Maciej Krzakowski: Konieczna jest gruntowna reforma systemu opieki nad chorymi na nowotwory w kierunku koordynacji postępowania diagnostyczno-terapeutycznego**

Pandemia ewidentnie pokazała, że konieczna jest gruntowna reforma systemu opieki nad chorymi na nowotwory w kierunku koordynacji postępowania diagnostyczno-terapeutycznego. Ośrodki powinny dużo ściślej współpracować ze sobą, aby płynnie i szybko przekazywać pacjentów, tym bardziej w obliczu takiej sytuacji jaką spowodowała pandemia – mówi prof. Krzakowski.

Źródło: Medical Press

### **Onkologia. Pacjenci zgłaszają się zbyt późno**

– Musimy pamiętać, że rak nie poczeka do końca pandemii, a zaawansowany etap choroby to gorsza odpowiedź na leczenie i gorsze rokowania. W przypadku profilaktyki i diagnostyki, które są filarem sukcesów w onkologii, system kompletnie zamknął się na chorych – tłumaczył prof. Maciej Krzakowski, krajowy konsultant ds. onkologii klinicznej. (...) Zdaniem prof. Adama Maciejczyka, prezesa Polskiego Towarzystwa Onkologicznego, w skrajnie trudnych warunkach pandemii okazało się, że duże ośrodki specjalistyczne w największym stopniu gwarantują swym podopiecznym bezpieczeństwo onkologiczne i epidemiczne.

Źródło: Rzeczpospolita

### **Prof. Piotr Rutkowski: Terapia personalizowana jest przyszłością w leczeniu zaawansowanego czerniaka**

Jeśli chodzi o trendy leczenia, to w czerniaku dążymy do personalizacji terapii. W Polsce mamy 27 ośrodków, które dysponują wszystkimi dostępnymi terapiami w leczeniu czerniaka. Jest to bardzo ważne, gdyż leczenie chorych na czerniaka jest coraz lepsze, ponieważ jest stosowane przez coraz bardziej doświadczone zespoły, które mają dostęp do wszystkich sposobów leczenia. Część specjalistów jest jeszcze w fazie uczenia się korzystania z nowoczesnych terapii, które pojawiły się niedawno w programie lekowym. Zależy nam zatem, aby takie grupy specjalistów jak np. chirurdzy posiadali aktualną i rzetelną wiedzę na temat dostępnych metod leczenia. Muszą wiedzieć, że po leczeniu operacyjnym istnieje opcja zastosowania leczenia

uzupełniającego lub co należy zrobić, jaką terapię wybrać, gdy u chorego pojawią się przerzuty nowotworu.

Źródło: Puls Medycyny

### **Chłoniak z komórek płaszczka: potrzebny jest dostęp do nowych terapii**

W Polsce rocznie rozpoznawanych jest ok. 300 nowych przypadków chłoniaka z komórek płaszczka. Grupa takich pacjentów w kraju rośnie, co wynika m. in. z faktu, że żyją oni coraz dłużej. To efekt skuteczniejszego leczenia, chociaż ograniczony dostęp do nowoczesnych terapii nadal jest problemem – mówi prof. Jan Walewski, dyrektor Narodowego Instytutu Onkologii. Profesor wskazuje, że to co jest przyszłością – najnowszym przełomowym osiągnięciem w hematoonkologii, jest immunoterapia komórkowa, jaką jest CAR-T (*chimeric antygen receptor T-cell*; komórka T z chimerowym receptorem antygenowym). To bardzo skuteczna terapia, u ponad 80% pacjentów po jej zastosowaniu uzyskuje się całkowitą remisję i istotnie wydłuża się czas przeżycia chorych na nawrotowego MCL, u których doszło już do niepowodzenia leczenia z zastosowaniem inhibitorów kinazy Brutona – tłumaczy.

Źródło: [www.cowzdrowiu.pl](http://www.cowzdrowiu.pl)

### **Prof. Walewski o oddelegowaniu onkologów do pracy na oddziałach covidowych: Mam nadzieję, że do tego nie dojdzie**

– Jeżeli przyjdzie oddelegować do pracy na oddziałach covidowych onkologów, to będzie przymus. Mam nadzieję, że do tego nie dojdzie, bo będzie się to wiązało z ograniczeniem działalności oddziałów onkologicznych – powiedział w Polskim Radiu 24 prof. Jan Walewski, dyrektor Narodowego Instytutu Onkologii. Jeżeli chodzi o onkologię, to nie możemy zapominać o tym, że ciągle jest tak, iż chorzy na nowotwory umierają częściej, niż chorzy na COVID-19. Infekcja koronawirusem nie oznacza wyroku śmierci w żadnym razie, tylko większość ludzi po pierwsze przechodzi tę infekcję bezobjawowo, a po drugie ci, którzy przechodzą objawowo – w większości są wyleczeni. Na szczęście niewielka część chorych ma ciężki i fatalny przebieg – dodał.

Źródło: Polskie Radio 24

### **Dr hab. Adam Maciejczyk: Operujemy od rana do wieczora**

– Czas oczekiwania na wizytę i na leczenie może się wydłużyć. W tej chwili odnotowujemy to w dniach: wydłużenie o dwa-trzy dni, ale jeżeli ta sytuacja potrwa dłużej, to pewnie zamieni się to w tygodnie – mówi dr hab. Adam Maciejczyk, przewodniczący Polskiego Towarzystwa Onkologicznego oraz dyrektor naczelny Dolnośląskiego Centrum Onkologii we Wrocławiu. W rozmowie z Interią dementuje również doniesienia o braku dostępu do opieki onkologicznej w Polsce. Wniosek generalny jest taki, że trzeba monitorować dane, bo kiedy to robimy, to wiemy,

jak konstruktywnie reagować. Trzeba też popracować nad komunikacją z pacjentem. Bo to, co słyszę czasami na temat dramatycznego braku opieki onkologicznej w Polsce, prawdą nie jest.

Źródło: Interia

### **Konferencje i wydarzenia**

- 3 marca 2021 r. w Centrum Edukacyjno-Konferencyjnym im. prof. Tadeusza Koszarowskiego odbyła się online VII Warszawska Konferencja Onkologiczna. Organizatorami konferencji byli Narodowy Instytut Onkologii im. Marii Skłodowskiej-Curie Państwowy Instytut Badawczy oraz Polskie Towarzystwo Onkologiczne. Relacja na stronie NIO-PIB.
- 3 marca 2021 r. w Senacie RP obradowała Komisja Zdrowia. Tematem posiedzenia była *Informacja Ministra Zdrowia na temat oceny efektywności pilotażu Krajowej Sieci Onkologicznej, wdrożenia zmian systemu opieki onkologicznej, modelu badań przesiewowych i świadczeń kompleksowych*. W spotkaniu wzięli udział przedstawiciele PTO. Szczegóły na stronie [www.pto.med.pl](http://www.pto.med.pl).
- 12 marca 2021 r. odbyło się spotkanie on-line *Dialog oparty na faktach (Evidence-Based Dialogue)*, które poświęcone było Krajowej Sieci Onkologicznej. Uczestniczyli w nim przedstawiciele organizacji pacjentów, zespołu z Dolnośląskiego Centrum Onkologii oraz PTO. Szczegóły na stronie [www.pto.med.pl](http://www.pto.med.pl).
- 15 marca 2021 r. inicjatywa Joint Action Innovative Partnership for Action Against Cancer (iPAAC) oraz posłowie do Parlamentu Europejskiego z Grupy ds. Walki z Rakiem (MAC) zorganizowali spotkanie. Omówiono wyniki pilotaży sieci onkologicznych prowadzonych w Polsce (Dolnośląskie Centrum Onkologii we Wrocławiu) i w Niemczech (UniHospital Charite w Berlinie).
- 17 marca 2021 (środa) w Sejmie RP odbyło się posiedzenie Komisji Zdrowia. Tematem spotkania było rozpatrzenie informacji Ministra Zdrowia na temat oceny pilotażu Krajowej Sieci Onkologicznej oraz przedstawienie sposobu i wyników monitorowania jakości i efektywności opieki onkologicznej. W posiedzeniu uczestniczyli przedstawiciele PTO. Szczegóły na stronie [www.pto.med.pl](http://www.pto.med.pl).
- 18 marca 2021 r. w Parlamencie Europejskim odbyło się posiedzenie Komisji Specjalnej ds. Walki z Rakiem (BECA). Prezentację o roli *big data* i nowoczesnych technologii w badaniach przesiewowych i we wczesnym wykrywaniu nowotworów na przykładzie pilotażu Krajowej Sieci Onkologicznej przedstawił prezes PTO, dr hab. Adam Maciejczyk. Szczegóły na stronie [www.pto.med.pl](http://www.pto.med.pl).
- 22 kwietnia 2021 r. zorganizowano VI Międzynarodowe Forum Medycyny Personalizowanej. Tegoroczna edycja przebiegała pod hasłem *Praktyczne aspekty systemowej poprawy jakości diagnostyki i procesu leczenia w kontekście rozwoju innowacji w medycynie*. W forum wzięli udział

członkowie Zarządu Głównego PTO: prof. Maciej Krzakowski, prof. Jan Walewski, dr hab. Adam Maciejczyk. Relacja na portalu [www.medexpress.pl](http://www.medexpress.pl).

- 27 kwietnia 2021 r. odbyła się konferencja Top Medical Trends, w której z wykładem pt. *Czułość onkologiczna*

– *jaką ścieżką powinien się kierować lekarz rodzinny w postępowaniu diagnostycznym - spojrzenie onkologa*” wystąpił dr hab. Adam Maciejczyk.

### Pirtobrutynib in relapsed or refractory B-cell malignancies (BRUIN): a phase 1/2 study

Shah N.N., Jurczak W., Chan Y Cheah C.Y. i wsp.

*Lancet*, 2021; 397: 892–901

Kowalencyjne inhibitory kinazy tyrozynowej Brutona (*Bruton's tyrosine kinase* – BTK) są skuteczne w leczeniu wielu nowotworów wywodzących się z limfocytów B, ale oparta na nich terapia jest często przerywana z powodu rozwoju oporności i nietolerancji leczenia. Oceniono bezpieczeństwo i skuteczność pirtobrutynibu (dawniej LOXO-305), wysoce selektywnego odwracalnego inhibitora BTK w tej grupie chorych.

**Metody.** Chorych na wcześniej leczone nowotwory z komórek B włączono do wielośrodkowego, otwartego badania I/II fazy, pierwszego z udziałem ludzi, oceniającego inhibitor BTK – pirtobrutynib. Pierwszorzędownym punktem końcowym była maksymalna tolerowana dawka (faza I) i całkowity udział odpowiedzi (*objective response rate* – ORR; faza II).

**Wyniki.** Pirtobrutynibem leczono 323 chorych, stosując siedem różnych dawek: 25 mg, 50 mg, 100 mg, 150 mg, 200 mg, 250 mg i 300 mg; lek w wybranej dawce podawano raz na dobę. Nie zaobserwowano toksyczności, która wpływałaby na ograniczenie dawki i nie osiągnięto maksymalnej tolerowanej dawki. Zalecana dawka w fazie II wynosiła 200 mg na dobę. Do działań niepożądanych, które wystąpiły u co najmniej 10% spośród 323 chorych należały: zmęczenie (u 65 chorych [20%]), biegunka (55 [17%]) i siniaki (42 [13%]). Najczęstszym zdarzeniem niepożądanym w stopniu 3. lub wyższym była neutropenia (32 [10%]). Nie stwierdzono zależności pomiędzy ekspozycją na pirtobrutynib a częstością działań niepożądanych 3. stopnia związanych z leczeniem. Nie obserwowano migotania ani trzepotania przedsionków 3. stopnia, a krwotok 3. stopnia obserwowano u jednego chorego po urazie mechanicznym. Pięciu chorych (1%) przerwało leczenie z powodu zdarzenia niepożądanego związanego z leczeniem. U 121 chorych na przewlekłą białaczkę limfocytową (*chronic lymphocytic leukemia* – CLL) lub chłoniaka z małych limfocytów (*small lymphocytic lymphoma* – SLL), leczonych wcześniej kowalencyjnym inhibitorem BTK (mediana poprzednich linii leczenia: 4), u których można było ocenić skuteczność terapii, ORR wyniósł 62% (95% przedział ufności [*confidence interval* – CI] 53–71). Podobny ORR odnotowano w przypadku chorych na CLL z wcześniejszą opornością na inhibitor BTK (53 [67%] spośród 79), nietolerancją inhibitora BTK (22 [52%] spośród 42), z mutacją C481 BTK (17 [71%] spośród 24) i bez mutacji BTK (43 [66%] spośród 65). U 52 chorych na chłoniaka z komórek

plaszczka (*mantle cell lymphoma* – MCL), u których można było ocenić skuteczność postępowania, leczonych wcześniej kowalencyjnymi inhibitorami BTK, ORR wyniósł 52% (95% CI 38–66). Spośród 117 chorych na CLL, SLL lub MCL, u których wystąpiła odpowiedź, jedynie u ośmiu doszło do progresji.

**Wnioski.** Pirtobrutynib jest bezpieczny i aktywny w przypadku wielu nowotworów wywodzących się z komórek B, w tym u chorych wcześniej leczonych kowalencyjnymi inhibitorami BTK. Pirtobrutynib może zaspokoić rosnące zapotrzebowanie na alternatywne sposoby leczenia w tej grupie chorych.

### Nivolumab plus cabozantinib versus sunitinib for advanced renal-cell carcinoma

Choueiri T.K., Powles T., Burotto M. i wsp.

*N. Engl. J. Med.*, 2021; 384: 829–841

Skuteczność i bezpieczeństwo nivolumabu w skojarzeniu z kabozantynibem u chorych na wcześniej nieleczzonego rozsialego raka nerkowokomórkowego w porównaniu z sunitynibem nie są znane.

**Metody.** W otwartym badaniu III fazy przydzielono losowo dorosłych chorych na wcześniej nieleczzonego jasnokomórkowego, rozsialego raka nerkowokomórkowego do leczenia nivolumabem (240 mg co 2 tygodnie) w połączeniu z kabozantynibem (40 mg raz dziennie) lub do leczenia sunitynibem (50 mg raz na dobę przez 4 tygodnie w każdym 6-tygodniowym cyklu). Pierwszorzędownym punktem końcowym był czas wolny od progresji, określony w zaślepionej niezależnej ocenie centralnej. Drugorzędowe punkty końcowe obejmowały: czas całkowitego przeżycia, udział obiektywnych odpowiedzi określonych w niezależnym przeglądzie oraz bezpieczeństwo terapii. Jakość życia związana ze stanem zdrowia była eksploracyjnym punktem końcowym.

**Wyniki.** Ogółem 651 chorych przydzielono do leczenia nivolumabem w połączeniu z kabozantynibem (323 chorych) lub do przyjmowania sunitynibu (328 chorych). Po obserwacji, w której mediana całkowitego przeżycia wynosiła 18,1 miesiąca uzyskano medianę czasu przeżycia wolnego od progresji 16,6 miesiąca (95% przedział ufności [*confidence interval* – CI], 12,5–24,9) wśród leczonych nivolumabem z kabozantynibem oraz 8,3 miesiąca (95% CI, 7,0–9,7) wśród leczonych sunitynibem (współczynnik ryzyka progresji lub zgonu 0,51; 95% CI 0,41–0,64;  $p < 0,001$ ). Udział 12-miesięcznych całkowitych przeżyć wyniósł 85,7% (95% CI 81,3–89,1) wśród leczonych nivolumabem z kabozantynibem oraz 75,6% (95% CI, 70,5–80,0)

wśród leczonych sunitynibem (współczynnik ryzyka zgonu 0,60; 98,89% CI 0,40–0,89;  $p = 0,001$ ). Udział obiektywnych odpowiedzi wynosił 55,7% wśród otrzymujących niwolumab w skojarzeniu z kabozantynibem oraz 27,1% wśród leczonych sunitynibem ( $p < 0,001$ ). Korzyści dotyczące skuteczności niwolumabu w połączeniu z kabozantynibem były spójne we wszystkich podgrupach. Zdarzenia niepożądane z dowolnej przyczyny stopnia 3. lub wyższego wystąpiły u 75,3% spośród 320 chorych otrzymujących niwolumab w skojarzeniu z kabozantynibem i u 70,6% spośród 320 chorych otrzymujących sunitynib. Ogółem u 19,7% chorych w grupie stosującej skojarzenie leków odstawiono co najmniej jeden z badanych leków z powodu zdarzeń niepożądanych, a u 5,6% przerwano podawanie obu leków. Chorzy zgłaszali lepszą jakość życia związaną ze stanem zdrowia podczas stosowania niwolumabu w skojarzeniu z kabozantynibem w porównaniu z sunitynibem.

**Wnioski.** Stosowanie niwolumabu w połączeniu z kabozantynibem wiązało się ze znamiennej korzyścią z zakresie czasu wolnego od progresji, czasu całkowitego przeżycia oraz udziału odpowiedzi na leczenie u chorych na wcześniej nieleczonego zaawansowanego raka nerkowokomórkowego w porównaniu z leczeniem wyłącznie sunitynibem.

### Enfortumab vedotin in previously treated advanced urothelial carcinoma

Powles T., Rosenberg J.E., Sonpavde G.P. i wsp.  
*N. Engl. J. Med.*, 2021; 384: 1125–1135

Czas przeżycia całkowitego chorych na zaawansowanego raka z nabłonka przejściowego dróg moczowych po chemioterapii zawierającej platynę i leczeniu inhibitorem receptora programowanej śmierci komórki 1 (PD-1) lub inhibitorem liganda dla receptora programowanej śmierci 1 (PD-L1) jest krótki.

**Metody.** Przeprowadzono ogólnosiwiatowe, otwarte badanie III fazy oceniające enfortumab wedotin w leczeniu chorych na miejscowo zaawansowanego lub rozlanego raka z nabłonka przejściowego dróg moczowych, po wcześniejszej chemioterapii zawierającej platynę, z progresją podczas lub po leczeniu inhibitorem PD-1 lub PD-L1. Chorych przydzielano losowo (w stosunku 1:1) do grupy otrzymującej enfortumab wedotin (w dawce 1,25 mg na kilogram masy ciała w 1., 8. i 15. dniu 28-dniowego cyklu) lub do chemioterapii wybranej przez badacza (docetaksel, paklitaksel lub winflunina w standardowych dawkach), w ramach której leki podawano w 1. dniu 21-dniowego cyklu. Pierwszorzędownym punktem końcowym był czas całkowitego przeżycia.

**Wyniki.** Ogółem 608 chorych przydzielono losowo do leczenia, w tym 301 – do leczenia enfortumabem wedotin, a 307 – do chemioterapii. Do 15 lipca 2020 roku stwierdzono 301 zgonów (134 wśród otrzymujących enfortumab wedotin i 167 wśród poddanych chemioterapii). W określonej analizie okresowej mediana czasu obserwacji wynosiła 11,1 miesiąca.

Czas całkowitego przeżycia był dłuższy wśród otrzymujących enfortumab wedotin w porównaniu z poddanymi chemioterapii (mediana czasu całkowitego przeżycia 12,88 vs 8,97 miesiąca; współczynnik ryzyka zgonu 0,70; 95% przedział ufności [confidence interval – CI] 0,56–0,89;  $p = 0,001$ ). Czas wolny od progresji również był dłuższy dla otrzymujących enfortumab wedotin w porównaniu z poddanymi chemioterapii (mediana czasu wolnego od progresji 5,55 vs 3,71 miesiąca; współczynnik ryzyka progresji lub zgonu wynosił 0,62; 95% CI 0,51–0,75;  $p < 0,001$ ). Częstość występowania zdarzeń niepożądanych związanych z leczeniem była podobna w obu grupach (93,9% wśród otrzymujących enfortumab wedotin i 91,8% w grupie poddanych chemioterapii); częstość występowania zdarzeń stopnia 3. lub wyższego również była podobna w obu grupach (odpowiednio 51,4% i 49,8%).

**Wnioski.** Enfortumab wedotin znacząco wydłużał czas przeżycia chorych na miejscowo zaawansowanego lub rozlanego raka z nabłonka przejściowego dróg moczowych, których wcześniej poddano leczeniu z użyciem pochodnej platyny i inhibitora PD-1 lub PD-L1 w porównaniu ze standardową chemioterapią.

### Sacituzumab govitecan in metastatic triple-negative breast cancer

Bardia A., Hurvitz S.A., Tolaney S.M. i wsp.  
*N. Engl. J. Med.*, 2021; 384: 1529–1541

Rokowanie chorych na rozlanego potrójnie ujemnego raka piersi jest złe. Sacytuzumab govitekan jest koniugatem przeciwciała–lek składającym się z przeciwciała skierowanego przeciw 2. antygenowi powierzchniowemu komórek trofoblastu (Trop-2), który ulega ekspresji w większości raków piersi, sprzężonego z SN-38 (inhibitorem topoiizomerazy I) za pomocą zastrzeżonego hydrolizowalnego łącznika.

**Metody.** W badaniu III fazy porównywano sacytuzumab govitekan z jednolekową chemioterapią wybraną przez lekarza (erybulina, winorelbina, kapecytabina lub gemcytabina) u chorych na potrójnie ujemnego raka piersi, u których stwierdzono nawrót nowotworu lub oporność na leczenie. Pierwszorzędownym punktem końcowym był czas wolny od progresji (określony na podstawie zaślepionej niezależnej oceny centralnej) u chorych bez przerzutów w obrębie mózgu.

**Wyniki.** Ogółem 468 chorych bez przerzutów w mózgu przydzielono losowo do grupy otrzymującej sacytuzumab govitekan (235 chorych) lub do grupy poddawanej chemioterapii (233 chorych). Mediana wieku wynosiła 54 lata; wszystkie chore były wcześniej leczone taksanami. Mediana czasu wolnego od progresji wyniosła 5,6 miesiąca (95% przedział ufności [confidence interval – CI] 4,3–6,3; 166 zdarzeń) wśród otrzymujących sacytuzumab govitekan i 1,7 miesiąca (95% CI 1,5–2,6; 150 zdarzeń) wśród poddanych chemioterapii (współczynnik ryzyka progresji lub zgonu 0,41; 95% CI 0,32–0,52;  $p < 0,001$ ). Mediana

czasu całkowitego przeżycia wyniosła 12,1 miesiąca (95% CI 10,7–14,0) wśród leczonych sacytuzumabem gowitekanem i 6,7 miesiąca (95% CI, 5,8–7,7) wśród poddanych chemioterapii (współczynnik ryzyka zgonu 0,48; 95% CI 0,38–0,59;  $p < 0,001$ ). Udział obiektywnych odpowiedzi wyniósł 35% po zastosowaniu sacytuzumabu gowitekanu i 5% po chemioterapii. Do najczęstszych związanych z leczeniem zdarzeń niepożądanych w stopniu 3. lub wyższym należały: neutropenia (51% w grupie otrzymującej sacytuzumab gowitekan i 33% wśród poddanych chemioterapii), leukopenia (odpowiednio: 10% i 5%), biegunka (odpowiednio: 10% i <1%), niedokrwistość (odpowiednio 8% i 5%) i gorączka neutropeniczna (odpowiednio: 6% i 2%). W każdej grupie odnotowano trzy zgony z powodu zdarzeń niepożądanych; uznano, że żaden zgon nie był związany z leczeniem sacytuzumabem gowitekanem.

**Wnioski.** Czas wolny od progresji i czas całkowitego przeżycia chorych na rozlanego potrójnie ujemnego raka piersi był znamienne dłuższy wśród leczonych sacytuzumabem gowitekanem w porównaniu z chorymi poddanymi jednolekowej chemioterapii. Podczas leczenia sacytuzumabem gowitekanem częściej dochodziło do zahamowania czynności szpiku kostnego i częściej stwierdzano biegunkę.

### **Transdermal oestradiol for androgen suppression in prostate cancer: long-term cardiovascular outcomes from the randomised Prostate Adenocarcinoma Transcutaneous Hormone (PATCH) trial programme**

Langley R.E., Gilbert D.C., Duong T. i wsp.  
*Lancet*, 2021; 397; 581–591

Zahamowanie androgenów jest głównym elementem leczenia raka gruczołu krokowego, ale powoduje znaczną długoterminową toksyczność. Przeszkórne podawanie estradiolu (tE2) pozwala na ominięcie metabolizmu wątrobowego pierwszego przejścia, co powinno ograniczyć toksyczność sercowo-naczyniową obserwowaną po doustnym podaniu estrogenu oraz zapobiec skutkom obniżenia stężenia estrogenu obserwowanym po stosowaniu agonistów hormonu uwalniającego hormon luteinizujący (LHRHa). Przedstawiono długoterminowe dane dotyczące układu sercowo-naczyniowego u chorych z badania Prostate Adenocarcinoma Transcutaneous Hormone (PATCH).

**Metody.** PATCH to ciągle, wieloośrodkowe badanie II/III fazy z randomizacją prowadzone w 52 ośrodkach badawczych w Wielkiej Brytanii. Chorych na miejscowo zaawansowanego lub rozlanego raka gruczołu krokowego przydzielano losowo (w stosunku 1:2 od sierpnia 2007 r., a następnie w stosunku 1:1 od lutego 2011 r.) do przyjmowania LHRHa zgodnie

z miejscową praktyką lub do leczenia przy użyciu plastrów tE2 (cztery plastry 100 µg na dobę, zmieniane dwa razy w tygodniu, zmniejszane do trzech plastrów dwa razy w tygodniu po osiągnięciu kastracji po 4 tygodniach [określonej jako obniżenie aktywności testosteronu do  $\leq 1,7$  nmol/l]). Chorych stratyfikowano według stopnia zaawansowania nowotworu, wieku, palenia tytoniu i występowania chorób serca w rodzinie. Głównym punktem końcowym analizy była chorobowość i umieralność z przyczyn sercowo-naczyniowych. Zdarzenia sercowo-naczyniowe, w tym niewydolność serca, ostry zespół wieńcowy, udar zakrzepowo-zatorowy i inne zdarzenia zakrzepowo-zatorowe, zostały potwierdzone przy użyciu wcześniej określonych kryteriów i danych źródłowych. Nagłe lub nieoczekiwane zgony przypisywano do kategorii sercowo-naczyniowej, jeśli dostępny był raport z sekcji zwłok potwierdzający tę przyczynę, oraz jako inne istotne zdarzenia, jeśli nie było żadnego raportu z sekcji zwłok. Badanie PATCH jest w toku, jest adaptacyjne.

**Wyniki.** Od 14 sierpnia 2007 roku do 30 lipca 2019 roku przydzielono losowo 1694 chorych do leczenia LHRHa ( $n = 790$ ) lub plastrami tE2 ( $n = 904$ ). Mediana czasu obserwacji wyniosła 3,9 (IQR 2,4–7,0) roku. Udział kastracji po miesiącu i po 3 miesiącach wyniósł (odpowiednio) 65% i 93% wśród chorych leczonych LHRHa oraz (odpowiednio) 83% i 93% wśród chorych leczonych tE2. U 145 chorych wystąpiło 157 zdarzeń spełniających predefiniowane kryteria sercowo-naczyniowe oraz 10 nagłych zgonów w przypadku których nie sporządzono raportu z sekcji zwłok (łącznie 167 zdarzeń u 153 chorych). U 26 spośród 1694 chorych (2%) wystąpiło śmiertelne zdarzenie sercowo-naczyniowe, w tym u 15 spośród 790 (2%) leczonych LHRHa i u 11 spośród 904 (1%) leczonych tE2. Czas do pierwszego zdarzenia sercowo-naczyniowego nie różnił się pomiędzy grupami (współczynnik ryzyka 1,11, 95% CI 0,80–1,53;  $p = 0,54$  [w tym nagłe zgony bez raportu z sekcji zwłok]; 1,20, 0,86–1,68;  $p = 0,29$  [tylko potwierdzona grupa]). Spośród 89 (34%) zdarzeń sercowo-naczyniowych u chorych leczonych tE2, 30 wystąpiło ponad 3 miesiące po odstawieniu tE2 lub zmianie na LHRHa. Najczęstszymi zdarzeniami niepożądanymi były: ginekomaastia (wszystkie stopnie), którą stwierdzono u 279 spośród 730 chorych (38%), którzy otrzymali LHRHa w porównaniu z 690 spośród 807 chorych (86%), którzy otrzymali tE2 ( $p < 0,0001$ ) i uderzenia gorąca (wszystkie stopnie) – odpowiednio u 628 chorych (86%), leczonych LHRHa w porównaniu z 280 (35%), wśród chorych leczonych tE2 ( $p < 0,0001$ ).

**Wnioski.** Dane długoterminowe dotyczące porównania plastrów tE2 z LHRHa nie wskazują na różnicę między grupami w zakresie umieralności lub chorobowości z przyczyn sercowo-naczyniowych. W leczeniu raka gruczołu krokowego należy ponownie rozważyć podawanie estrogenów przezskórnie w ramach supresji androgenów.



## Cemiplimab monotherapy for first-line treatment of advanced non-small-cell lung cancer with PD-L1 of at least 50%: a multicentre, open-label, global, phase 3, randomised, controlled trial

Sezer A., Kilickap S., Gümüş M. i wsp.

*Lancet*, 2021; 397: 592–604

Celem badania była ocena skuteczności cemiplimabu, inhibitora 1. receptora programowanej śmierci komórek w leczeniu pierwszej linii chorych na zaawansowanego niedrobnokomórkowego raka płuca z ekspresją liganda dla 1. receptora programowanej śmierci komórki 1 (PD-L1) wynoszącą co najmniej 50%.

**Metody.** Wieloośrodkowe otwarte ogólnosiwiatowe badanie III fazy EMPOWER-Lung 1 prowadzono w 138 ośrodkach w 24 krajach. Kwalifikujących się chorych (w wieku  $\geq 18$  lat, z histologicznie lub cytologicznie potwierdzonym zaawansowanym niedrobnokomórkowym rakiem płuca, w stanie sprawności 0–1 według skali ECOG; osoby nigdy niepalące nie kwalifikowały się do leczenia) przydzielano losowo (1:1) do leczenia cemiplimabem w dawce 350 mg co 3 tygodnie lub do stosowania dwulekowej chemioterapii zawierającej pochodne platyny. Po progresji choroby zezwalano na przejście z grupy chemioterapii do leczenia cemiplimabem. Pierwszorzędowymi punktami końcowymi były: czas całkowitego przeżycia i czas wolny od progresji według zaślepionej niezależnej komisji oceniającej. Pierwszorzędowe punkty końcowe oceniano w grupie przydzielonej do leczenia oraz w określonej z góry grupie z ekspresją PD-L1 co najmniej 50% (zgodnie z prośbą US Food and Drug Administration skierowaną do sponsora). Zdarzenia niepożądane oceniano u wszystkich chorych, którzy otrzymali co najmniej jedną dawkę leku. Badanie jest w toku.

**Wyniki.** Od 27 czerwca 2017 roku do 27 lutego 2020 roku włączono do badania 710 chorych (grupa wyłoniona zgodnie z zamiarem leczenia). W grupie 563 chorych z ekspresją PD-L1 wynoszącą co najmniej 50% mediana całkowitego przeżycia nie została osiągnięta (95% CI 17,9–niemożliwa do oceny) wśród leczonych cemiplimabem ( $n = 283$ ) w porównaniu z 14,2 miesiąca (11,2–17,5) wśród poddanych chemioterapii ( $n = 280$ ; współczynnik ryzyka [*hazard ratio* – HR] 0,57 [0,42–0,77];  $p = 0,0002$ ). Mediana czasu wolnego od progresji wyniosła 8,2 miesiąca (6,1–8,8) wśród leczonych cemiplimabem w porównaniu z 5,7 miesiąca (4,5–6,2) wśród poddanych chemioterapii (HR 0,54 [0,43–0,68];  $p < 0,0001$ ). Znamienne wydłużenie czasu całkowitego przeżycia i czasu wolnego od progresji obserwowano również wśród leczonych cemiplimabem w grupie zgodnej z zamiarem leczenia, pomimo wysokiego wskaźnika *cross-over* (74%). Zdarzenia niepożądane związane z leczeniem 3.–4. stopnia wystąpiły u 98 spośród 355 chorych (28%) leczonych cemiplimabem i u 135 spośród 342 chorych (39%) poddanych chemioterapii.

**Wnioski.** Leczenie cemiplimabem znamienne wydłużyło czas całkowitego przeżycia i czas wolny od progresji u chorych na zaawansowanego niedrobnokomórkowego raka płuca z ekspresją PD-L1 wynoszącą co najmniej 50% w porównaniu z chemioterapią, zapewniając potencjalną nową opcję leczenia dla tej grupy chorych.

## First-line nivolumab plus ipilimumab in unresectable malignant pleural mesothelioma (CheckMate 743): a multicentre, randomised, open-label, phase 3 trial

Baas P., Scherpereel A., Nowak A. i wsp.

*Lancet*, 2021; 397: 375–386

Leczenie systemowe stosowane u chorych na złośliwego międzybłoniaka opłucnej (MPM) jest ograniczone do chemioterapii, która wiąże się z umiarkowaną korzyścią w odniesieniu do przeżywalności, a wyniki leczenia pozostają złe. Niwolumab w połączeniu z ipilimumabem wykazuje kliniczną korzyść w przypadku innych nowotworów, w tym w pierwszej linii leczenia chorych na niedrobnokomórkowego raka płuca. Założono, że ten schemat wydłuży czas całkowitego przeżycia chorych na MPM.

**Metody.** Otwarte badanie III fazy (CheckMate-743) z losowym doбором chorych przeprowadzono w 103 szpitalach w 21 krajach. Kryteriami włączenia był wiek powyżej 18 lat, brak wcześniejszego leczenia, histopatologicznie potwierdzony MPM oraz wynik oceny stanu ogólnego zgodnie z kryteriami ECOG wynoszący 0–1. Włączeni do badania chorzy byli losowo przydzielani (1:1) do stosowania niwolumabu (3 mg/kg mc. dożylnie co 2 tygodnie) z ipilimumabem (1 mg/kg mc. dożylnie co 6 tygodni) do 2 lat albo do grupy poddawanej chemioterapii opartej na związkach platyny i przyjmującej pemetreksed (pemetreksed [500 mg/m<sup>2</sup> dożylnie] w połączeniu z cisplatiną [75 mg/m<sup>2</sup> dożylnie] lub karboplatiną [powierzchnia pod krzywą stężenie-czas 5 mg/ml/min dożylnie]) co 3 tygodnie – do 6 cykli. Pierwszorzędowym punktem końcowym był czas całkowitego przeżycia wszystkich chorych przydzielonych do leczenia oraz bezpieczeństwo chorych, którzy otrzymali przynajmniej jedną dawkę leku.

**Wyniki.** Od 29 listopada 2016 roku do 28 kwietnia 2018 roku, spośród 713 chorych włączonych do badania, 605 przydzielono losowo do leczenia niwolumabem z ipilimumabem ( $n = 303$ ) lub do stosowania chemioterapii ( $n = 302$ ). W tych grupach 467 spośród 605 chorych (77%) stanowili mężczyźni o medianie wieku 69 lat (IQR 64–75). W analizie okresowej (średni czas obserwacji wyniósł 29,7 miesiąca [IQR 26,7–32,9]) niwolumab z ipilimumabem znacząco przedłużył całkowity czas przeżycia w porównaniu z chemioterapią (mediana czasu przeżycia 18,1 miesiąca [95% CI 16,8–21,4] i odpowiednio 14,1 miesiąca [12,4–16,2]; współczynnik ryzyka 0,74 [96,6% CI 0,60–0,91];  $p = 0,0020$ ). Udział 2-letnich przeżyć wyniósł 41% (95%

CI 35,1–46,5) wśród leczonych niwolumabem w połączeniu z ipilimumabem i 27% (21,9–32,4) wśród poddanych chemioterapii. Działania niepożądane związane z leczeniem w stopniu 3.–4. stwierdzono u 91 spośród 300 chorych (30%) leczonych niwolumabem z ipilimumabem i u 91 spośród 284 chorych (32%) poddanych chemioterapii. Trzy (1%) zgony związane z leczeniem stwierdzono w grupie leczonej niwolumabem i ipilimumabem (zapalenie płuc, zapalenie przełyku, niewydolność serca) i jeden (<1%) w grupie poddanej chemioterapii (mielosupresja).

**Wnioski.** Niwolumab z ipilimumabem znacząco wydłuża czas całkowitego przeżycia w porównaniu ze standardową chemioterapią, co przemawia za użyciem tego schematu w pierwszej linii leczenia, które zostało zaakceptowane w USA w październiku 2020 roku dla chorych na uprzednio nieleczzonego MPM.

### Breast cancer risk genes – association analysis in more than 113 000 women

Breast Cancer Association Consortium

*N. Engl. J. Med.*, 2021; 384: 428–439

Badania genetyczne są szeroko stosowane w diagnostyce i leczeniu raka piersi, ale w odniesieniu do wielu genów dowody na związek zmian genetycznych z zachorowaniem na raka piersi są ograniczone, oszacowanie ryzyka jest nieprecyzyjne i brakuje wiarygodnej oceny ryzyka dla poszczególnych podtypów raka.

**Metody.** Użyto panelu 34 genów o możliwej czułości, aby przeprowadzić sekwencjonowanie w próbkach pobranych od 60 466 chorych na raka piersi oraz od 53 461 kobiet z grupy kontrolnej. W osobnej analizie dla wariantów przedwczesnego zakończenia translacji i dla wariantów zmiany sensu oszacowano iloraz szans dla raka piersi i jego podtypów. Oceniono związek wariantu zmiany sensu w odniesieniu do domeny i klasyfikacji chorobotwórczości.

**Wyniki.** Warianty przedwczesnego zakończenia translacji w 5 genach (*ATM*, *BRCA1*, *BRCA2*, *CHEK2* i *PALB2*) były związane z ryzykiem zachorowania na raka piersi ze znamiennością mniejszą niż 0,0001. Warianty przedwczesnego zakończenia translacji w 4 genach (*BARD1*, *RAD51C*, *RAD51D* i *TP53*) były związane z ryzykiem zachorowania na raka piersi ze znamiennością mniejszą niż 0,05 i z prawdopodobieństwem wyniku fałszywie dodatniego według Bayesa mniejszym niż 0,05. Górna granica 95% przedziału ufności dla ilorazu szans dla raków piersi ogółem w przypadku wariantów przedwczesnego zakończenia translacji dla 19 spośród 25 pozostałych genów wynosiła mniej niż 0,02. Dla wariantów przedwczesnego zakończenia translacji w genach *ATM* i *CHEK2* iloraz szans był wyższy dla nowotworów hormonozależnych, dla wariantów przedwczesnego zakończenia translacji w genach *BARD1*, *BRCA1*, *BRCA2*, *PALB2*,

*RAD51C* i *RAD51D* iloraz szans był wyższy dla nowotworów nie-hormonozależnych. Warianty zmiany sensu (łącznie) dla genów *ATM*, *CHEK2* i *TP53* były związane z ryzykiem zachorowania na raka piersi ze znamiennością mniejszą niż 0,0001. Dla genów *BRCA1*, *BRCA2* i *TP53* warianty zmiany sensu, które mogłyby być uznane według standardowych kryteriów za chorobotwórcze były związane z podobnym ryzykiem zachorowania na raka piersi jak w przypadku wariantów przedwczesnego zakończenia translacji.

**Wnioski.** Wyniki tego badania wskazują, że geny związane z wariantami przedwczesnego zakończenia translacji mają największe znaczenie kliniczne i należy rozważyć ich włączenie w panelu badań stosowanych w poradnictwie genetycznym do oceny ryzyka zachorowania na raka piersi oraz oszacowania tego ryzyka.

### A Population-based study of genes previously implicated in breast cancer

Hu C., Hart S., Gnanaolivu R.

*N. Engl. J. Med.*, 2021; 384: 440–451

Szacowane ryzyko populacyjne wystąpienia raka piersi związanego z germinalnymi chorobotwórczymi wariantami genów jest potrzebne do oceny ryzyka i wyboru odpowiedniego postępowania u kobiet z dziedzicznym wariantem chorobotwórczym genu.

**Metody.** W populacyjnym badaniu *case-control* przeprowadzono sekwencjonowanie za pomocą wielogenowego panelu do określenia germinalnych wariantów chorobotwórczych w 28 genach predysponujących do wystąpienia raka u 32 247 chorych na raka piersi i 32 544 zdrowych kobiet z badań populacyjnych przeprowadzonych w centrum zajmującym się badaniem ryzyka wystąpienia raka (CARRIERS). Oceniono związek pomiędzy wariantami chorobotwórczymi w każdym genie a ryzykiem wystąpienia raka piersi.

**Wyniki.** Warianty chorobotwórcze w 12 genach związanych z wystąpieniem raka piersi wykryto u 5,03% chorych na raka piersi i 1,63% w grupie kontrolnej. Warianty chorobotwórcze w genach *BRCA1* i *BRCA2* były związane z wysokim ryzykiem rozwoju raka piersi z ilorazem szans 7,62 (95% przedział ufności [CI] 5,33–11,27) i odpowiednio 5,23 (95% CI, 4,09–6,77). Warianty chorobotwórcze w *PALB2* wiązały się z umiarkowanym ryzykiem (iloraz szans 3,83; 95% CI, 2,68–5,63). Warianty chorobotwórcze w *BARD1*, *RAD51C* i *RAD51D* wiązały się ze zwiększonym ryzykiem rozwoju raka nie-hormonozależnego oraz potrójnie ujemnego, natomiast warianty chorobotwórcze w *ATM*, *CDH1* i *CHEK2* wiązały się ze zwiększonym ryzykiem wystąpienia raka hormonozależnego. Warianty chorobotwórcze w potencjalnych 16 pozostałych genach, w tym wariant chorobotwórczy c.657\_661del5 w genie *NBN* nie zwiększały ryzyka wystąpienia raka piersi.

**Wnioski.** Badanie pokazuje częstość i ryzyko wystąpienia raka piersi związanego z wariantami chorobotwórczymi w znanych genach predysponujących do wystąpienia raka piersi w populacji USA. Zebrane dane pozwalają na uzyskanie informacji na temat zakresu testowania i badań przesiewowych w kierunku wystąpienia raka piersi oraz mogą pomóc w klinicznym postępowaniu u kobiet z dziedzicznymi wariantami chorobotwórczymi tych genów.

### Adjuvant Nivolumab in Resected Esophageal or Gastroesophageal Junction Cancer

Kelly R.J., Ajani J.A., Kuzdzal J. i wsp.

*N. Engl. J. Med.*, 2021; 384: 1191–1203

Pomimo wysokiego ryzyka wystąpienia nawrotu choroby, dotychczas nie opracowano standardu uzupełniającego leczenia chorych na raka przełyku lub połączenia przełykowo-żołądkowego po indukcyjnej radiochemioterapii i leczeniu operacyjnym.

**Metody.** CheckMate-577 to wielośrodkowe badanie kliniczne z randomizacją, prowadzone metodą podwójnie ślepej próby, z grupą kontrolną przyjmującą placebo, w którym oceniono skuteczność inhibitorów punktów kontrolnych w leczeniu uzupełniającym chorych na raka przełyku lub połączenia przełykowo-żołądkowego. Dorosłych, po resekcji R0 raka przełyku lub połączenia przełykowo-żołądkowego w stopniu II lub III, którzy przeszli indukcyjną radiochemioterapię z obecnością choroby resztkowej potwierdzonej w badaniu histopatologicznym po tym leczeniu, przydzielano losowo (w stosunku 2:1) do leczenia niwolumabem (240 mg co 2 tygodnie przez 16 tygodni, a następnie w dawce 480 mg co 4 tygodnie) lub do przyjmowania placebo. Maksymalny czas trwania leczenia wynosił rok. Pierwotnym punktem oceny był czas wolny od choroby.

**Wyniki.** Mediana czasu obserwacji wyniosła 24,4 miesiąca. Wśród 532 chorych otrzymujących niwolumab, mediana czasu wolnego od choroby wyniosła 22,4 miesiąca (95% CI 16,6–34,0) w porównaniu z 11,0 miesiąca (95% CI 8,3–14,3) wśród 262 chorych otrzymujących placebo (współczynnik ryzyka wystąpienia progresji choroby lub zgonu 0,69; 96,4% CI 0,56–0,86;  $p < 0,001$ ). W zaplanowanej analizie w podgrupach zastosowanie niwolumabu wiązało się z poprawą przeżycia wolnego od choroby. Działania niepożądane w stopniu 3. i 4., które badacze ocenili jako mające związek z prowadzonym leczeniem wystąpiły u 71 z 532 chorych (13%) w grupie otrzymującej niwolumab oraz u 15 z 260 chorych (6%) w grupie otrzymującej placebo. Leczenie przerwano z powodu działań niepożądanych związanych z podawanym lekiem u 9% chorych leczonych niwolumabem i u 3% otrzymujących placebo.

**Wnioski.** Wśród leczonych operacyjnie chorych na raka przełyku lub połączenia przełykowo-żołądkowego po neoadiuwantowej radiochemioterapii czas przeżycia wolnego od choroby był znacząco dłuższy w grupie chorych leczonych niwolumabem w porównaniu z chorymi otrzymującymi placebo.

### Lenvatinib plus Pembrolizumab or Everolimus for Advanced Renal Cell Carcinoma

Motzer R., Alekseev A., Rha S.-Y. i wsp.

*N. Engl. J. Med.*, 2021; 384: 1289–1300

Lenwatinib w połączeniu z pembrolizumabem lub ewerolimusem wykazuje aktywność w leczeniu zaawansowanego raka nerkowokomórkowego. Skuteczność tych schematów w porównaniu z leczeniem sunitynibem nie jest dokładnie poznana.

**Metody.** W badaniu III fazy, chorych na zaawansowanego raka nerkowokomórkowego, dotychczas nieleczonych systemowo, przydzielano losowo (w stosunku 1:1:1) do leczenia lenwatinibem (20 mg doustnie raz dziennie) z pembrolizumabem (200 mg dożylnie raz na 3 tygodnie), lenwatinibem (18 mg doustnie raz dziennie) z ewerolimusem (5 mg doustnie raz dziennie) lub sunitynibem (50 mg doustnie raz dziennie, leczenie przez 4 tygodnie z 2-tygodniową przerwą). Pierwotnym punktem oceny był czas wolny od progresji choroby oceniany przez niezależną komisję według kryteriów (Response Evaluation Criteria in Solid Tumors (RECIST) w wersji 1.1. Oceniono również czas przeżycia całkowitego oraz bezpieczeństwo leczenia.

**Wyniki.** Do badania włączono 1069 chorych, którym przydzielono losowo do leczenia lenwatinibem z pembrolizumabem (355 chorych), lenwatinibem z ewerolimusem (357), lub sunitynibem (357). Czas wolny od progresji choroby był dłuższy w grupie leczonej lenwatinibem z pembrolizumabem niż sunitynibem – mediana, 23,9 vs. 9,2 miesiąca; współczynnik ryzyka progresji choroby lub zgonu 0,39; 95% CI 0,32–0,49;  $p < 0,001$ ) był również dłuższy w grupie leczonej lenwatinibem z ewerolimusem niż sunitynibem (mediana 14,7 vs. 9,2 miesiąca; współczynnik ryzyka, 0,65; 95% CI, 0,53–0,80;  $p < 0,001$ ). Czas przeżycia całkowitego był dłuższy w grupie leczonej lenwatinibem z pembrolizumabem niż sunitynibem (współczynnik ryzyka zgonu, 0,66; 95% CI, 0,49–0,88;  $p = 0,005$ ) ale nie był dłuższy w grupie leczonej lenwatinibem z ewerolimusem niż sunitynibem (współczynnik ryzyka, 1,15; 95% CI, 0,88–1,50;  $p = 0,30$ ). Działania niepożądane w stopniu 3. lub wyższym pojawiły się lub uległy zaostrzeniu w trakcie leczenia u 82,4% leczonych lenwatinibem z pembrolizumabem, 83,1% otrzymujących lenwatinib z ewerolimusem oraz 71,8% leczonych sunitynibem. Działaniami niepożądanymi w stopniu 3. lub wyższym, które wystąpiły u minimum 10% wszystkich chorych były nadciśnienie i bigunka oraz podwyższone stężenie lipazy.

**Wnioski.** Leczenie lenwatinibem z pembrolizumabem wiązało się ze znaczącym wydłużeniem czasu przeżycia wolnego od progresji choroby oraz czasu przeżycia całkowitego w porównaniu z leczeniem sunitynibem.

Anna Kowalczyk  
Ewa Szutowicz-Zielińska  
Magdalena Dróżka

---

## **Konkurs na najlepszą pracę dotyczącą czerniaka opublikowaną w latach 2020–2021 przez zespół autorski, w którym pierwszy autor i/lub ostatni autor posiada afiliację ośrodka z Polski**

Polskie Towarzystwo Chirurgii Onkologicznej ogłasza konkurs na najlepszą pracę dotyczącą czerniaka opublikowaną od 2020 r. do końca czerwca 2021 r. w recenzowanym czasopiśmie krajowym lub zagranicznym.

Zgłoszenia należy przysyłać na adres Sekretariatu PTChO: sekretariat@ptcho.org.pl do 31 sierpnia 2021 r.

Informacje dostępne na stronie: [www.ptcho.pl](http://www.ptcho.pl)

---

## **XXVII Zjazd Polskiego Towarzystwa Chirurgii Onkologicznej (PTChO) XXXVIII Konferencja Naukowo-Szkoleniowa PTChO**

2–4 września 2021 r.

Poznań

Informacje dostępne na stronach: [www.ptcho.pl](http://www.ptcho.pl), [www.zjazd.ptcho.org.pl](http://www.zjazd.ptcho.org.pl)

---

## **V Kongres Onkologii Polskiej**

19–23 października 2021 r.

Wrocław

Informacje dostępne na stronie: [www.pto.med.pl](http://www.pto.med.pl)





# XXIV KONGRES POLSKIEGO TOWARZYSTWA ONKOLOGII KLINICZNEJ

Kraków, 8–11 września 2021 roku

DoubleTree by Hilton Krakow Hotel  
& Convention Center, ul. Dąbska 5

[www.kongres.ptok.pl](http://www.kongres.ptok.pl)

ORGANIZATORZY



Polskie Towarzystwo  
Onkologii Klinicznej



Onkoedu  
Serwis dla lekarzy specjalistów

tvmed



ikamed.pl  
Internetowa Księgarnia Medyczna

PATRONAT MEDIALNY

PARTNER

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.).



20-0607.001.011



**V KONGRES**

**ONKOLOGII POLSKIEJ**

**WROCŁAW, 20–23 PAŹDZIERNIKA 2021 ROKU**

*online*



[www.kongres.pto.med.pl](http://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.).



21-0098.001.012