

# Biuletyn Polskiego Towarzystwa Onkologicznego

# Nowotwory



## **Average glandular doses reported by mammography units: how reliable are they?**

*W. Skrzyński, K. Pasicz, E. Fabiszewska*

## **Use of complementary and alternative medicine among Polish cancer patients**

*M. Puskulluoglu, B. Uchańska, K.A. Tomaszewski, A.L. Zygulska, P. Zielińska, A. Grela-Wojewoda*

## **The surgical treatment of rectal cancer in Poland. The findings of a multi-center observational study by the Polish Society of Surgical Oncology (PSSO-01)**

*M. Jankowski, A. Rutkowski, W. Zegarski, A. Majewski, M. Zeman, M. Mądrecki, W. Woźny, W. Kruszewski, G. Celban, J. Kładny, Z. Lorenc, B. Kapturkiewicz, M. Bębenek, M. Szura, W.M. Wysocki, D. Murawa, W. Polkowski, S. Głuszek, J. Wróbel, T. Olesiński*

## **Resection margins do not influence survival in vulvar cancer: treatment results in patients with a long-term follow-up**

*S. Piątek, W. Michalski, M. Bidziński, A. Dańska-Bidzińska*

## **What new dose distribution statistics may be included in the optimization of dose distribution in radiotherapy for post-mastectomy patients**

*P. Mężeński, P. Kukulowicz*

# PROGRAMY LEKOWE W ONKOLOGII

— aspekty medyczne,  
organizacyjne i ekonomiczne

VIRTUAL MEETING



5–6 listopada 2021 roku

**Przewodniczący Komitetu Naukowego:**

prof. dr hab. n. med. Jacek Jassem

prof. dr hab. n. med. Maciej Krzakowski

Szczegółowe informacje i rejestracja na stronie internetowej:

[www.programylekowe.viamedica.pl](http://www.programylekowe.viamedica.pl)

ORGANIZATOR



PATRONAT MEDIALNY



PARTNER



*Virtual Meeting* jest skierowany tylko do osób uprawnionych do wystawiania recept lub osób prowadzących obrót produktami leczniczymi — podstawa prawna: Ustawa z dnia 6 września 2001 r. Prawo farmaceutyczne (t. j. Dz.U. z 2019 r. poz. 499).



20-6124.001.012

*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, Anna Kaczmarczyk

**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



20-0800.005.001

VIRTUAL MEETING



# NOWOTWORY SKÓRY 2021 UPDATE DLA CHIRURGÓW

Przewodniczący Komitetu Naukowego:  
prof. dr hab. n. med. Piotr Rutkowski

- 12 lutego 2021 roku
- 14 maja 2021 roku
- 3 lipca 2021 roku
- 24 września 2021 roku
- 19 listopada 2021 roku

Szczegółowe informacje i rejestracja na stronie internetowej:

[www.nowotworyskory.viamedica.pl](http://www.nowotworyskory.viamedica.pl)

ORGANIZATOR



PATRONAT



PATRONAT MEDIALNY

tvmed

PARTNER



20-6116.001.003

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

VIRTUAL MEETING



# VI LUBELSKIE SPOTKANIA ONKOLOGICZNE

26 listopada 2021 roku



Szczegółowe informacje oraz bezpłatna rejestracja na stronie:

[www.onkolublin.viamedica.pl](http://www.onkolublin.viamedica.pl)

ORGANIZATOR LOGISTYCZNY



PATRONAT MEDIALNY



tvmed

PARTNER



*Virtual Meeting* jest skierowany tylko do osób uprawnionych do wystawiania recept lub osób prowadzących obrót produktami leczniczymi — podstawa prawna: Ustawa z dnia 6 września 2001 r. Prawo farmaceutyczne (t. j. Dz.U. z 2019 r. poz. 499).



21-0549.001.003

## Spis treści

### Artykuły oryginalne / Original articles

**Average glandular doses reported by mammography units: how reliable are they? . . . .337**

*Witold Skrzyński, Katarzyna Pasicz, Ewa Fabiszewska*

**Strategies and results of oncofertility counseling in young breast cancer patients. . . . .343**

*Joanna Kufel-Grabowska, Piotr Jędrzejczak, Mikołaj Bartoszkiewicz, Paweł Burchardt, Maria Litwiniuk*

**What new dose distribution statistics may be included in the optimization of dose distribution in radiotherapy for post-mastectomy patients . . . . .347**

*Piotr Mężeński, Paweł Kukołowicz*

**Use of complementary and alternative medicine among Polish cancer patients . . . . .354**

*Mirosława Puskulluoglu, Barbara Uchańska, Krzysztof A. Tomaszewski, Aneta L. Zygulska, Paulina Zielińska, Aleksandra Grela-Wojewoda*

**The surgical treatment of rectal cancer in Poland. The findings of a multi-center observational study by the Polish Society of Surgical Oncology (PSSO-01) . . . . .362**

*Michał Jankowski, Andrzej Rutkowski, Wojciech Zegarski, Adam Majewski, Marcin Zeman, Marek Mądrecki, Wojciech Woźny, Wiesław Kruszewski, Grzegorz Celban, Józef Kładny, Zbigniew Lorenc, Bartosz Kapturkiewicz, Marek Bębenek, Mirosław Szura, Wojciech M. Wysocki, Dawid Murawa, Wojciech Polkowski, Stanisław Głuszek, Józef Wróbel, Tomasz Olesiński*

**Resection margins do not influence survival in vulvar cancer: treatment results in patients with a long-term follow-up . . . . .370**

*Szymon Piątek, Wojciech Michalski, Mariusz Bidziński, Anna Dańska-Bidzińska*

### Artykuły przeglądowe / Review articles

**Individually personalized radiotherapy vs. evidence (trials) based standards – paradigms and dilemmas . . . . .376**

*Bogusław Maciejewski, Adam Maciejczyk*

**Deeskalacja terapii systemowej zaawansowanego raka jelita grubego – uzasadniona praktyka kliniczna w aspekcie skuteczności i bezpieczeństwa . . . . .383**

*Aleksandra Grela-Wojewoda, Renata Pacholczak-Madej, Wojciech M. Wysocki, Marek Ziobro*

### Obrazy w onkologii / Pictures in oncology

**Late melanoma metastasis to the urinary bladder mimicking bladder primary tumor . .391**

*Michał Dybała, Wojciech M. Wysocki*

### Artykuły redakcyjne na zaproszenie / Invited editorials

**Reviewers just don't care anymore . . . . .392**

*Andrzej L. Komorowski*

**Nowotwór gruczołu krokowego u kobiet – rzadki przypadek medyczny czy nowa choroba recenzowanych publikacji naukowych? . . . . .394**

*Justyna Ożegalska-Trybalska*

**Pregnancy-associated breast cancer as a screening and diagnostic challenge . . . . .396**

*Barbara Radecka*

**Kryteria RECIST a praktyka kliniczna . . . . .399**

*Piotr J. Wysocki*

## **Onkogeriatrya / Oncogeriatrics**

**Pancreatoduodenectomy due to cancer in the older population .....401**  
*Jakub Kenig, Piotr Richter*

## **Genetyka i onkologia / Genetics and oncology**

**Znaczenie badań genetycznych i radiologicznych w diagnostyce i doborze terapii  
glejaków mózgu u dorosłych .....408**  
*Gabriela M. Janus-Szymańska, Łukasz Waszczuk, Jagoda Jacków-Nowicka*

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

**Tytuł i streszczenie – najważniejsze elementy artykułu naukowego .....415**  
*Wojciech M. Wysocki, Agnieszka Wrzesień, Tomasz Piekot*

## **Książki nadesłane / Books**

**Nowotwory neuroendokrynne układu pokarmowego – kompendium dla chirurgów  
i patomorfologów .....417**

## **Kronika / Chronicle**

**Z kalendarium Zarządu PTO (lipiec – sierpień 2021) .....418**

**Journal Club .....420**

**Komunikaty .....426**



# Average glandular doses reported by mammography units: how reliable are they?

Witold Skrzyński, Katarzyna Pasicz, Ewa Fabiszewska

*Maria Skłodowska-Curie National Research Institute of Oncology, Warsaw, Poland*

**Introduction.** Average glandular dose (AGD) values displayed by mammography units are often used to compare doses with diagnostic reference levels, with acceptable and achievable dose levels given within the European guidelines on breast cancer screening, or between mammography units. The aim of the work was to check the reliability of displayed AGD values by comparing them with independently calculated values.

**Material and methods.** The comparison was performed for five mammography units, for 20 groups of patients (50 patients each), examined in various periods between the years 2015 and 2020. AGD values were calculated independently for the same patients using the results of measurements.

**Results.** Observed differences between displayed and calculated doses affected their comparison with acceptable and achievable dose levels.

**Conclusions.** The displayed AGD values should be used with caution. If reliable information on AGD values is needed, they should be independently calculated using the results of measurements.

**Key words:** mammography, average glandular dose, DICOM

## Introduction

Breast cancer is one of the most common cancers. Mammography is widely used in breast cancer screening and diagnosis [1, 2]. Since mammography uses ionizing radiation, the radiation dose is of radiation dose is an important issue. This is true especially in breast cancer screening, in which examinations are performed largely on asymptomatic women [3, 4]. Diagnostic reference levels (DRLs) should be established and used in all countries belonging to the European Union, and information relating to patient exposure should be included in the report of the medical radiological procedure [5]. In Poland, an internal clinical audit should be carried out every year in each diagnostic radiology facility. During the audit, data on patient exposure should be compared with diagnostic reference levels. The data should be included in the internal clinical audit report, which is submitted to the procedures and audits' committee,

and a copy sent to the National Centre for Radiation Protection in Health Care [6].

Radiation dose is expressed in mammography usually as the average glandular dose (AGD) [3, 4, 7]. Acceptable and achievable dose levels in breast cancer screening, as stipulated in the European guidelines on breast cancer screening, are also expressed as average glandular doses [8, 9]. AGD is also used in dose monitoring and optimization [10, 11]. In modern mammography, the average glandular dose is automatically calculated for each exposure and displayed to the operator, as well as stored within a header of a DICOM file. The information may be gathered by dose management systems, allowing further analysis [10]. Average glandular doses are calculated by multiplication of air kerma by conversion factors. The conversion factors depend on beam quality, the thickness of the compressed breast, and tissue composition (share of adipose

---

### Jak cytować / How to cite:

Skrzyński W, Pasicz K, Fabiszewska E. *Average glandular doses reported by mammography units: how reliable are they?* NOWOTWORY J Oncol 2021; 71: 257–262.

and glandular tissue), and they are based on Monte Carlo calculations. Several different methodologies of AGD calculation are used in various areas of the world [12]. European guidelines on breast cancer screening [8, 9] and the International Atomic Energy Agency (IAEA) recommendations [13] endorse the methodology described by Dance et al. [14, 15].

The aim of the work was to check the reliability of AGD values displayed by mammography units by comparing them with values calculated independently with the Dance method, based on the measurements.

## Material and methods

A dose comparison was performed for five full-field digital mammography units of three different manufacturers used in our institute (tab. I). For each unit, data was gathered for several groups of 50 patients (200 exposures), examined in various periods between the years 2015 and 2020 (a total of 20 groups of patients), either for screening or diagnosis. The data included exposure parameters (anode, filter, tube voltage, tube loading), displayed AGD values, compressed breast thickness, and image size (18 x 24 cm<sup>2</sup> or 24 x 30 cm<sup>2</sup>). Depending on the period, the data were either noted manually or taken from the headers of DICOM files (e.g. AGD is stored in the DICOM header in the "organ dose" tag, coded [0040,0316]).

Several measurements were made in each period, providing the data necessary for an independent calculation of AGD. Air kerma and half-value layer values were measured for all clinically used beam qualities with the Piranha Black

657 meter (RTI Electronics AB, Sweden). Additionally, tests of thickness indicator accuracy were performed according to international guidelines [8, 9, 13], and separately for small and large compression plates. Several 18 x 24 cm slabs of polymethylmethacrylate (PMMA) were used for the test, with thickness ranging from 2 cm to 7 cm. The results of the test were then used to correct data on breast thickness.

Individual average glandular doses were calculated independently for patients, using Dance's method [8, 9, 14–16] and an in-house Excel spreadsheet. Actual exposure parameters, corrected breast thickness data, and the results of tube output measurements were used to calculate incident air kerma. Information on beam quality (anode/filter/HVL) and corrected breast thickness were used to obtain conversion factors. Since the conversion factors are given only for discrete thickness and HVL values, linear interpolation was used.

For each group of patients, displayed and calculated doses were cross-compared, and compared with achievable and acceptable dose levels as outlined in the European guidelines on breast cancer screening [8, 9], including an update published on the website of the European Reference Organisation for Quality Assured Breast Screening and Diagnostic Services (EUREF) in 2017 [16]. The number of cases, where the displayed and calculated doses do not exceed the acceptable and achievable dose levels, was calculated as a percentage of all evaluated cases. Displayed AGD values were compared against dose levels calculated for the displayed breast thickness, while calculated AGD values were compared against dose levels calculated for corrected breast thickness. Since the acceptable and achievable dose levels are given only for discrete thickness values, they were interpolated with a second-degree polynomial.

## Results

The summary of the results is presented in table II. The maximum difference between the displayed and calculated doses in a group of 50 patients was equal to 0.41 mGy (22% of the average dose calculated for that group). Figures 1–3 present

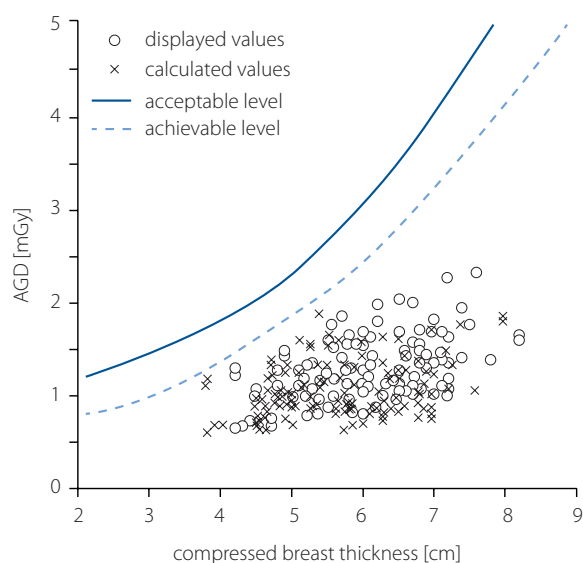
**Table I.** Mammography units used in the comparison

Code	Mammography unit type	Year of installation
A	Siemens Mammomat Inspiration	2010
B	Siemens Mammomat Inspiration	2011
C	Siemens Mammomat Inspiration	2011
D	GE Pristina	2018
E	Hologic Selenia	2007

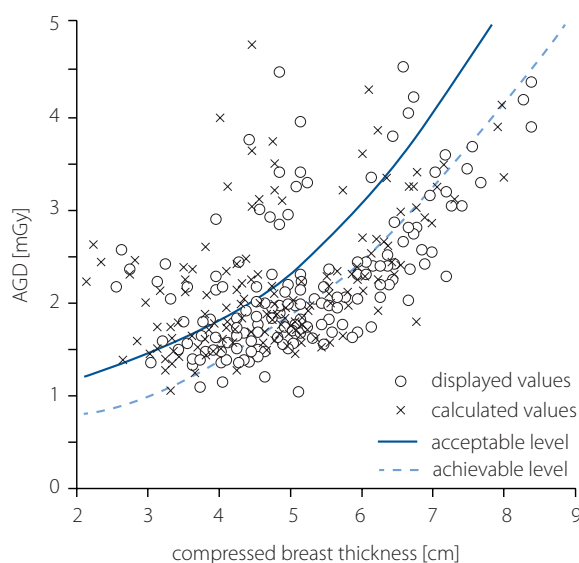
**Table II.** Summary of results of dose comparison

Group	Unit	Year/month	Mean AGD [mGy]			% of doses ≤ acceptable level		% of doses ≤ achievable level	
			Calculated values	Displayed values	Mean difference	Calculated values	Displayed values	Calculated values	Displayed values
#1	A	2016/01	1.43	1.39	-0.04	99%	99%	94%	92%
#2	A	2019/03	1.18	1.16	-0.02	100%	100%	100%	100%
#3	B	2015/06	1.30	1.38	0.08	97%	95%	91%	82%
#4	B	2016/07	1.37	1.51	0.13	100%	100%	100%	84%
#5	B	2018/11	1.18	1.17	0.00	100%	100%	97%	97%
#6	B	2019/06	1.05	1.12	0.06	100%	100%	100%	100%
#7	B	2020/07	1.03	1.12	0.09	100%	100%	99%	98%
#8	C	2015/06	1.29	1.32	0.03	98%	97%	95%	92%
#9	C	2016/07	1.31	1.31	0.00	99%	100%	99%	97%
#10	C	2018/11	1.05	1.20	0.14	100%	100%	100%	100%

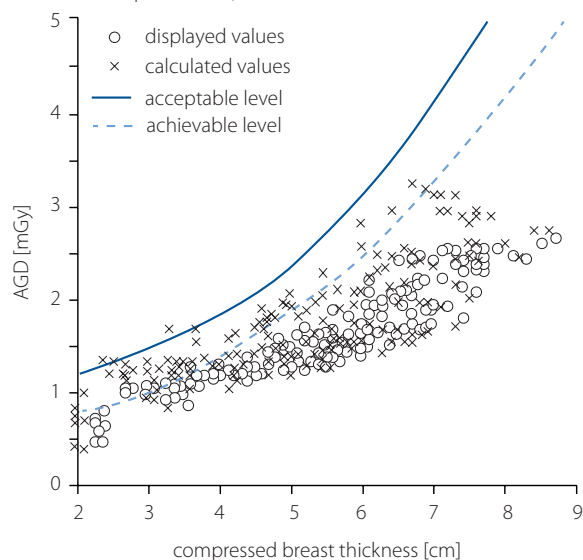
Group	Unit	Year/month	Mean AGD [mGy]			% of doses $\leq$ acceptable level		% of doses $\leq$ achievable level	
			Calculated values	Displayed values	Mean difference	Calculated values	Displayed values	Calculated values	Displayed values
#11	C	2019/09	1.14	1.27	0.13	100%	100%	100%	97%
#12	C	2020/07	1.23	1.37	0.14	100%	100%	100%	98%
#13	D	2018/11	1.72	1.55	-0.17	97%	100%	69%	96%
#14	D	2019/09	1.55	1.39	-0.17	100%	100%	92%	100%
#15	D	2020/07	1.52	1.30	-0.22	99%	100%	93%	100%
#16	E	2015/05	1.96	2.09	0.13	49%	86%	3%	33%
#17	E	2016/07	1.80	2.21	0.41	58%	58%	26%	17%
#18	E	2016/10	1.80	2.05	0.25	67%	73%	36%	46%
#19	E	2018/08	2.13	2.04	-0.09	68%	79%	31%	59%
#20	E	2019/03	2.07	2.10	0.03	66%	81%	34%	48%



**Figure 1.** Comparison of displayed and calculated AGD values with acceptable and achievable dose levels for group #10 (Siemens Mammomat Inspiration unit)



**Figure 3.** Comparison of displayed and calculated AGD values with acceptable and achievable dose levels for group #20 (Hologic Selenia unit)

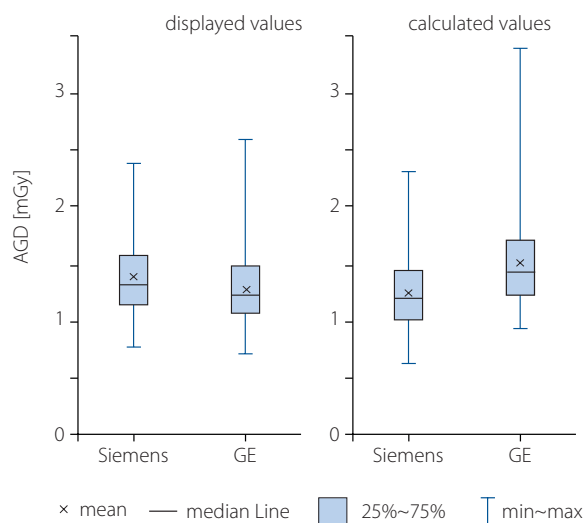


**Figure 2.** Comparison of displayed and calculated AGD values with acceptable and achievable dose levels for group #13 (GE Senographe Pristina unit)

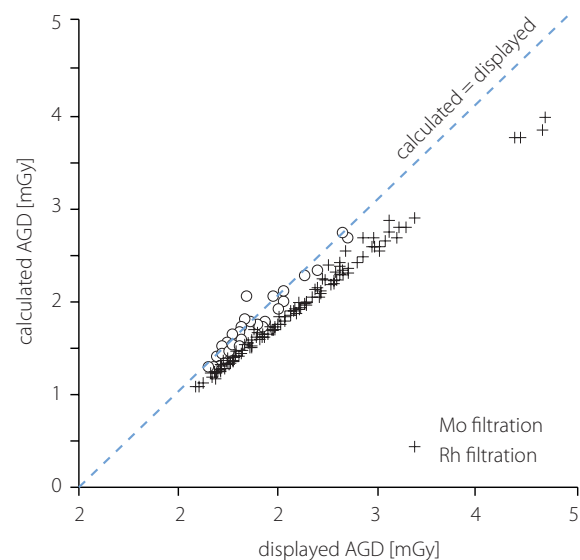
a comparison of displayed and calculated doses with achievable and acceptable dose levels for three patient groups examined on three different units. The same scaling was applied on all figures to allow comparisons between them. For data presented in figure 1, the average difference between displayed and calculated doses is relatively large, as it equals 14% of the calculated doses. Despite the differences, all doses (both displayed and calculated) are lower than acceptable and achievable dose levels. For data presented in figure 2, the average dose difference expressed as a percentage of the calculated dose is smaller (9%), but the difference influences the result of the dose assessment. For the displayed values, achievable dose levels are not exceeded in 96% of cases, but for the calculated values, it is only 69%. For the data presented in figure 3, the average difference of doses is close to zero (1%), but the relatively large inaccuracy of the thickness indicator changes the result of dose evaluation, as the same doses are

compared with a lower dose limit (calculated for the corrected breast thickness).

Figure 4 presents a comparison of doses for two groups of patients examined on two different mammography units, separately for the displayed and calculated doses. For the displayed doses, the average and median are lower for the GE unit. The opposite is observed for the calculated doses. Figure 5 presents a comparison of displayed and calculated doses for one patient group, separately for two filtrations (Mo and Rh). The calculated values are mostly within  $\pm 5\%$  of the displayed values for one anode/filter combination (Mo/Mo), while for the other one (Mo/Rh), the calculated values are on average 14% lower than the displayed values.



**Figure 4.** Comparison of displayed and calculated AGD values for two patient groups examined on different units (Siemens Mammomat Inspiration #12 and GE Senographe Pristina #15)



**Figure 5.** Comparison of displayed and calculated doses for one patient group (#16, Hologic Selenia unit), separately for two filtrations (Mo and Rh)

## Discussion

Even a relatively large difference between the calculated and displayed dose values may not influence the comparison of doses with dose limits if the doses are low (fig. 1). On the other hand, a small difference may strongly affect the results of the evaluation if doses are close to the limits (fig. 2). The correction of breast thickness has a twofold effect on dose calculations [17]. Firstly, it has an impact on the calculated distance between the focal spot and beam entrance, thus affecting incident air kerma. Secondly, it has an impact on the conversion factors, which are dependent of breast thickness. Finally, it also has an impact on the effect of dose evaluation, as the dose limits are dependent on thickness (fig. 3). In the European Guidelines, the acceptable difference in thickness indication is  $\pm 5$  mm [8, 9], while in the IAEA guidelines it is as much as  $\pm 8$  mm [13]. Different vendors may use different methods for thickness indicator calibration; thus differences of a few mm can be expected. The discrepancies may be different for different beam qualities (fig. 5), and the comparison of displayed AGD values between different units may be misleading (fig. 4).

The differences between displayed and calculated values result from various factors. Aside from the inaccuracy of the thickness indicator, displayed values are determined using tube output data and HVL values stored in the software of mammography units. Since air kerma and half-value layer values may change over time, in this research they were measured independently in each assessed period. Such measurements are repeated in our institute every year and after each major service maintenance (e.g. tube replacement, detector replacement, detector calibration performed by service) to keep the calculated values reliable.

Calculated values also have limited accuracy. Measurement uncertainty of calculated AGD values may be as large as 14–20% [18, 19]. However, all the measurements and calculations presented in the current work were at least performed with the same methods and equipment. Testing thickness indicator accuracy with rectangular PMMA may not be equivalent to the clinical situation, but it was performed in the same way for all units. The same radiation detector, the same formulas, and conversion coefficients were used in all calculations. That said, methods used by different vendors to determine displayed AGD values are not described in detail. Additionally, while to our knowledge Dance's method was used by all vendors in our study, several other methods exist [12]. Another breast dosimetry method is under development by one group, which is simultaneously an American Association of Physicists in Medicine task group (AAPM TG282) and a working group of the European Federation of Organisations for Medical Physics (EFOMP). Ultimately, this may result in the standardization of methods, but during the transitional period there will be even more methods in use.

In the case of screening examinations, patient groups consist of asymptomatic women. Breasts have typical structure,

and the dose generally raises with breast thickness (e.g. fig. 1). In diagnostic examinations, lesions of various types may be presented in the breast [20]. Patient groups are less uniform, which may explain the presence of outliers in dose distribution (fig. 3). Relatively small groups of patients which were used in the work were enough to compare displayed and calculated doses and to prove that the effects of such comparison will be different for different mammography units. The presented results may not fully represent the distribution of doses for all women examined with a given mammography unit. Larger datasets maybe needed for evaluation of patient doses, for dose optimization, or to establish reference dose levels. In general, AGD values could be independently calculated for each exposure, based on the measured HVL and air kerma values, and using corrections of thickness readings. This would make it possible to include reliable information on patient exposure in the report of the medical radiological procedure.

Other researchers reported similarly: for a given method, differences between the displayed and calculated dose for a standard breast may reach 18% [12]. The situation may be similar in other X-ray imaging modalities. Documents published by the European Commission allow for relatively high uncertainty for DAP/KAP (dose/kerma-area product) meters, which provide patient exposure information in radiography and fluoroscopy (acceptability limit is  $\pm 25\%$  for radiography,  $\pm 35\%$  for fluoroscopy) [21]. It is also known that the energy response of a DAP/KAP meter may vary by 20% between the different beam qualities (different kVp and filtration settings) [22]. In computed tomography, it is expected that there will be agreement between measured and displayed computed tomography dose index (CTDI) within  $\pm 20\%$  [21]. Discrepancies higher than 20% are occasionally observed, especially for low kV values [23]. Besides, the definition of CTDI has changed over time, and different CT models may use different definitions [24]. Recently, the size-specific dose estimate (SSDE) is gaining popularity in CT. While it is not yet routinely reported by CT scanners, it may be calculated by dose management systems. However, various methods may be used for it, which leads to different results [25]. The differences may affect comparisons of dose quantities with DRLs and between units in a similar way as in mammography.

## Conclusions

The observed differences between displayed and calculated doses can affect the results of comparison of doses with acceptable and achievable dose levels, DRLs, or comparisons between different units in various ways, depending on dose levels and the type of mammography unit. If reliable information on average glandular dose is needed, e.g. for quality audit purposes, the values should be independently calculated using current results of measurements. The displayed values should be used with caution, and the uncertainty of displayed doses and compressed breast thickness should be taken into account.

**Conflict of interest:** none declared

**Witold Skrzyński**

*Maria Skłodowska-Curie National Research Institute of Oncology  
ul. Roentgena 5  
02-781 Warszawa, Poland  
e-mail: witold.skrzynski@pib-nio.pl*

*Received: 22 Mar 2021*

*Accepted: 20 Apr 2021*

## References

1. Didkowska J, Wojciechowska U. Breast cancer in Poland and Europe — population and statistics. *Nowotwory J Oncol.* 2013; 63: 111–118.
2. Didkowska J. Mammography screening — a recognised standard. *Nowotwory J Oncol.* 2017; 66(5): 418–421, doi: 10.5603/njo.2016.0074.
3. Tolwiński J, Fabiszewska E, Gwiazdowska B, et al. On the possibility of reducing doses received by patients during mammography screening. *Nowotwory J Oncol.* 2005; 55: 441–447.
4. Fabiszewska E, Grabska I, Pasicz K, et al. Ocena jakości aparatury rentgenowskiej używanej w pracowniach mammograficznych w realizacji badań przesiewowych raka piersi u kobiet w latach 2007 i 2011 w Polsce. *Nowotwory J Oncol.* 2014; 64(2): 119–128, doi: 10.5603/njo.2014.0018.
5. European Parliament. Council Directive 2013/59/Euratom of 5 December 2013 laying down basic safety standards for protection against the dangers arising from exposure to ionising radiation, and repealing Directives 89/618/Euratom, 90/641/Euratom, 96/29/Euratom, 97/43/Euratom. *Off J Eur Commun.* 2013; 56: 1–73, doi: [https://doi.org/10.3000/19770677.L\\_2013.124.eng](https://doi.org/10.3000/19770677.L_2013.124.eng).
6. Obwieszczenie Marszałka Sejmu Rzeczypospolitej Polskiej z dnia 11 września 2019 r. w sprawie ogłoszenia jednolitego tekstu ustawy - Prawo atomowe. *Dz.U.* 2019 poz. 1792. n.d.
7. International Commission on Radiological Protection. Diagnostic reference levels in medical imaging. ICRP Publication 135. *Ann ICRP.* 2017; 46.
8. Directorate-General for Health and Consumers (European Commission). European guidelines for quality assurance in breast cancer screening and diagnosis. Fourth Edition. 2006.
9. Directorate-General for Health and Consumers (European Commission). European guidelines for quality assurance in breast cancer screening and diagnosis. Fourth edition, supplements. 2013, doi: 10.2772/13196.
10. Samara ET, Tsapaki V, Sramek D. Dose management software implementation in mammography. *Phys Med.* 2019; 68: 88–95, doi: 10.1016/j.ejmp.2019.11.008, indexed in Pubmed: 31765886.
11. Fabiszewska E, Pasicz K, Grabska I, et al. Comparison of Individual Doses During Mammography Screening Examinations with Screen – Film and DR Systems and Optimization Attempts of Exposure Parameters. *Mammography - Recent Advances.* 2012: 109–132, doi: 10.5772/32442.
12. Suleiman ME, Brennan PC, McEntee MF. Mean glandular dose in digital mammography: a dose calculation method comparison. *J Med Imaging (Bellingham).* 2017; 4(1): 013502, doi: 10.1117/1.JMI.4.1.013502, indexed in Pubmed: 28149921.
13. International Atomic Energy Agency. IAEA Human Health Series No. 17. Quality assurance programme for digital mammography. 2011.
14. Dance DR. Monte Carlo calculation of conversion factors for the estimation of mean glandular breast dose. *Phys Med Biol.* 1990; 35(9): 1211–1219, doi: 10.1088/0031-9155/35/9/002, indexed in Pubmed: 2236205.
15. Dance DR, Skinner CL, Young KC, et al. Additional factors for the estimation of mean glandular breast dose using the UK mammography dosimetry protocol. *Phys Med Biol.* 2000; 45(11): 3225–3240, doi: 10.1088/0031-9155/45/11/308, indexed in Pubmed: 11098900.
16. Update Digital Mammography Protocol 01-2017 n.d.:2–4. <https://www.euref.org/downloads?download=54:digital-mammography-protocol-01-2017> (4.02.2021).
17. Du X, Yu N, Zhang Y, et al. The relationship of the mean glandular dose with compressed breast thickness in mammography. *J Public Health Emerg.* 2017; 1: 32–32, doi: 10.21037/jphe.2017.03.10.
18. Hauge IHR, Olerud HM. Uncertainties involved in the estimation of mean glandular dose for women in the Norwegian Breast Cancer Screening Program (NBCSP). *Radiat Prot Dosimetry.* 2013; 155(1): 81–87, doi: 10.1093/rpd/ncs314, indexed in Pubmed: 23188812.
19. Morán P, Chevalier M, Ten JJ, et al. Patient dose in digital mammography. *Med Phys.* 2004; 31(9): 2471–2479, doi: 10.1118/1.1784591, indexed in Pubmed: 15487727.

20. Lorek A, Zarebski W, Steinhof-Radwańska K, et al. The atypical form of granulomatous lobular mastitis – diagnostic dilemmas. A case report. *Nowotwory J Oncol.* 2020; 70(2): 69–72, doi: 10.5603/NJO.2020.0016.
21. Directorate-General for Energy (European Commission). Criteria for acceptability of medical radiological equipment used in diagnostic radiology, nuclear medicine and radiotherapy. 2012, doi: 10.2768/22561.
22. Hetland PO, Friberg EG, Ovrebø KM, et al. Calibration of reference KAP-meters at SSDL and cross calibration of clinical KAP-meters. *Acta Oncol.* 2009; 48(2): 289–294, doi: 10.1080/02841860802287124, indexed in Pubmed: 18759141.
23. Cannillo B, Ostan A, Dionisi C, et al. Variability of the discrepancy between manufacturer and measured CTDI values by scanner type, acquisition parameters and phantom size. *Phys Med.* 2018; 49: 34–39, doi: 10.1016/j.ejmp.2018.04.390, indexed in Pubmed: 29866340.
24. International Atomic Energy Agency. Status of Computed Tomography Dosimetry for Wide Cone Beam Scanners. IAEA HUMAN HEALTH SERIES 2011.
25. Parikh RA, Wien MA, Novak RD, et al. A comparison study of size-specific dose estimate calculation methods. *Pediatr Radiol.* 2018; 48(1): 56–65, doi: 10.1007/s00247-017-3986-7, indexed in Pubmed: 28951948.

## Strategies and results of oncofertility counseling in young breast cancer patients

Joanna Kufel-Grabowska<sup>1, 2</sup>, Piotr Jędrzejczak<sup>3</sup>, Mikołaj Bartoszkiewicz<sup>4</sup>, Paweł Burchardt<sup>5</sup>,  
Maria Litwiniuk<sup>6, 7</sup>

<sup>1</sup>Department of Electroradiology, Poznan University of Medical Sciences, Poznan, Poland

<sup>2</sup>Department of Chemotherapy, University Hospital of Lord's Transfiguration, Poznan, Poland

<sup>3</sup>Department of Infertility and Reproductive Endocrinology, Poznan University of Medical Sciences, Poznan, Poland

<sup>4</sup>Department of Immunobiology, Poznan University of Medical Sciences, Poznan, Poland;

<sup>5</sup>Department of Hypertension, Angiology and Internal Medicine, Poznan University of Medical Sciences, Poznan, Poland

<sup>6</sup>Department of Chemotherapy, Greater Poland Cancer Center, Poznan, Poland

<sup>7</sup>Department of Cancer Pathology and Prevention, Poznan University of Medical Sciences, Poznan, Poland

**Introduction.** Breast cancer (BC) is the most common female neoplasm in Poland and worldwide, yet up to 7% of all cases is diagnosed <40 years of age. The increased BC morbidity rate in this age group as well as hope for late maternity need special attention.

**Material and methods.** The data concerning the number of children and further procreation needs in women (n = 68), aged 18–40, diagnosed and treated for early breast cancer at the Greater Poland Cancer Center in 2018–2019, were taken from patients' histories by an oncologist before (neo-)adjuvant systemic therapy.

**Results.** Out of the 68 females surveyed, aged 18–40 (median age 36), 14 (21%) were childless at the moment of diagnosis. After being informed about the therapy, prognosis, side effects and oncofertility, 12 patients (18%) decided to have a consultation with a specialist in reproductive medicine; 5 of them (7%) already had children. In 2 women (3%), hormonal stimulation in combination with tamoxifen was used; then, oocytes were collected and cryopreserved. In 19 (28%), gonadotropine analogues were added to (neo-)adjuvant chemotherapy. In 17 patients (25%) pathogenic mutations in *BRCA1/2* genes were found.

**Conclusions.** Oncofertility counseling in young BC patients should be one of the fundamental elements of complex patient care.

**Key words:** oncofertility, breast cancer, *BRCA1/2* mutation, young women

### Introduction

Breast cancer is the most frequently diagnosed cancer among women in Poland and in the world, but it rarely occurs in young women. Patients under 40 years of age constitute about 7% of all cases. The prognosis for young women is worse than that of older women mainly due to the more frequent occurrence of unfavorable phenotypes

of breast cancer and the presence of numerous genetic disorders in the tumor tissue, which is the reason for the more aggressive course of the disease [1]. In addition, at the time of diagnosis, young women are more often diagnosed with more advanced disease than older women. The therapy of breast cancer, apart from surgery, often requires complementary treatment: chemotherapy, hormone

#### Jak cytować / How to cite:

Kufel-Grabowska J, Jędrzejczak P, Bartoszkiewicz M, Burchardt P, Litwiniuk M. *Strategies and results of oncofertility counseling in young breast cancer patients* NOWOTWORY J Oncol 2021; 71: 263–266.

therapy or radiotherapy. Systemic treatment is more likely to temporarily or irreversibly impair fertility than other cancers, which may be due in part to the duration of breast cancer therapy (up to 10 years) [2].

Diagnosis of breast cancer may have devastating effects on a woman and her loved ones, and affects every sphere of their lives. In the case of young women, it often occurs during the period of starting a family and planning offspring. The prospect of having to undergo cancer treatment and the desire to have children should not be mutually exclusive, and any woman in her reproductive years who expresses a desire to have children should have a consultation with a reproductive medicine specialist before starting treatment, preferably immediately after breast cancer diagnosis. If the consultation is delayed, the chances of fertility preservation after treatment are reduced [2].

The oncologist's role is to present the patient with a treatment plan, and to inform her about the possible effects of therapy, including the potential impact on ovarian dysfunction. The stress associated with a cancer diagnosis causes woman to postpone procreation plans, and instead focus on the cancer therapy. For most patients with early breast cancer, postponing therapy by 3–4 weeks does not affect prognosis. During this time, patients can take care of fertility preservation and enjoy motherhood after treatment. A significant proportion of young breast cancer patients are diagnosed with a mutation in their genes that increases the risk of breast and ovarian cancer (*BRCA1/2*), and the only treatment to reduce the risk of developing subsequent cancers is surgery: bilateral mastectomy and ovariectomy [3]. Carrying pathogenic mutations in *BRCA1/2* genes by the patient can impact decisions to have offspring after breast cancer therapy and before ovarian removal.

### Objective

The aim of this paper was to assess the interest of young patients with early breast cancer in fertility preservation techniques, treated in the Chemotherapy Outpatient Clinic of the Greater Poland Cancer Center, Poznan, Poland, in consultation with a reproductive medicine specialist. An additional aim was to draw physicians' attention to the problem of infertility accompanying cancer therapy.

### Material and methods

It was a retrospective study. Patients with early breast cancer aged 18–40 years who were treated in the Chemotherapy Outpatient Clinic of the Greater Poland Cancer Center at Poznan, Poland during 2018–2019 and informed about the possibility of fertility preservation techniques were covered with the study. Medical data were obtained from medical history regarding age, offspring, desire to have children in the future, consultation with a reproductive medicine specialist, and fertility preservation techniques used, as well as carrying pathogenic mutations in genes that increase breast

cancer risk. Fertility preservation techniques included ovarian stimulation, oocyte collection and freezing, as well as the inclusion of gonadotropin-releasing hormone analogues during systemic treatment.

### Statistic

The IBM SPSS Statistics 26 program was used for the analysis. The significance level was adopted as 0.05. The Shapiro-Wilk test was used to test the normality of data distribution. The nonparametric Mann-Whitney U test was used to compare the data distributions (due to the lack of normal data distribution). The chi-square test and z-test were used to investigate correlations.

### Ethics

An oncologist and gynecologist's analysis of patient records does not require the opinion of a bioethical committee.

### Results

66 patients with early breast cancer who underwent treatment in the Chemotherapy Outpatient Clinic of the Greater Poland Cancer Center at Poznan, Poland during 2018–2019 were included in the analysis. The median age of patients was 36 years (26–40 years). All patients were informed by the treating physician about the potential effects of systemic treatment and the possibility of fertility preservation techniques prior to systemic treatment. Those who received consultation with a reproductive medicine specialist were characterized by their younger age (33.5 vs. 36.5 years).

At the time of treatment planning for early breast cancer, 14 patients (20.6%) had no children. After discussion with the oncologist about prognosis, treatment plan, and the possibility of complications, including infertility, 12 patients (17.6%) decided to have a consultation with a reproductive medicine specialist; among those without children ( $n = 14$  patients), half ( $n = 7$  patients, 50%) had a consultation with a specialist, whereas among those with at least one child, less than 10% ( $n = 5$  of a group of  $n = 54$  patients; 9.3%) decided to have such a consultation. 19 patients (27.9%) were treated with gonadotropin-releasing hormone (GnRH) analogues, while 2 patients (2.9%) underwent hormonal stimulation combined with tamoxifen, followed by oocyte collection and freezing (tab. I).

The majority of patients had genetic counseling (54–79.4%). 6 patients (10.3%) had a test for founder mutations in *BRCA1* gene, 32 patients (47.1%) had an extended test for further mutations in *BRCA1/2* genes as well as in *CHEK2* and

**Table I.** Applied fertility preservation techniques

Fertility preservation techniques	No. of patients (%)
oocyte freezing	$n = 2$ (2.9)
use of GnRH	$n = 19$ (27.9)



**Table II.** Test results found in medical history

Type of test	No. of patients
test for founder mutations in <i>BRCA1</i> gene (c.5266dupC, c.4035delA, c.181T>G, c. 3700_3704delGTAAA, c.68_69delAG)	n = 7 (10.3%)
test extended to include further mutations in <i>BRCA1/2</i> + <i>CHEK2</i> + <i>PALB</i> genes (749delT(c.675delT), 185delAG (c.68_69delAG), 5370>T (c.5251>T), 3819del5 (c.3700_3704delGTAAA), 3875del4 (c.3756_3759delGTCT), 8138del5 (c.7910_7914delCCTTT), 886delGT (c.658_659delGT), 6174delT (c.5946delT), 5467insT (c.5239_5240insT), 4075delGT (c.3847_3848delGT) <i>CHEK2</i> gene (c.1100delC, del5395, c.444+1G>A, p.I157T) <i>PALB</i> gene (c.172_175delTTGT, c.509_510delGA)	n = 32 (47.1%)
next generation sequencing (NGS) of <i>BRCA1/2</i> genes or multigene test	n = 15 (22.1%)

*PALB* genes, 15 patients (22.1%) had performed Next Generation Sequencing (NGS) of *BRCA1/2* genes or a multigene test, and 16 patients (23.5%) had no genetic test results found in their medical history (tab. II). In 17 patients (25%), pathogenic mutations were found in *BRCA1/2* genes.

No significant age differences were observed between *BRCA1/2* gene mutation carriers and patients without the identified mutation (average 34.24 vs. 35.87; median 34 vs. 36). Patients who were carriers of mutations in *BRCA1/2* genes were less likely (n = 12; 70.6%) to consult a reproductive medicine specialist than patients without known mutations (n = 46; 86.8%), but no statistical significance was found. None of the *BRCA1/2* mutation carriers opted for oocyte freezing.

Among the women with *BRCA1/2* mutation, the GnRH analogues were used in 10 individuals (58.8%), whereas among those without *BRCA1/2* mutation, the GnRH analogues were included in 8 individuals (19%) which was statistically significant (tab. III).

## Discussion

Breast cancer in young women is rare, but the prognosis is poorer than in older women regardless of biological subtype. This includes a higher stage of the disease at the time of referral to the physician due to the glandular structure of the breast and associated diagnostic difficulties. More aggressive biological subtypes (triple-negative carcinoma, without expression of hormone receptors and without overexpression of the HER2 receptor or amplification of its gene, HER2-positive carcinoma showing overexpression of the HER2 receptor or amplification of its gene) and other molecular background are more common in young women than in older breast cancer patients [4]. Young women are even over ten times more likely to be diagnosed with pathogenic mutations in genes that increase the risk of breast

and ovarian cancer (*BRCA1/2*) than older women (2.5% vs. 25%) [5]. In the European Union, the average age at which the first child is born is 29.3 years, which means that often the diagnosis of breast cancer occurs among women who have not yet completed childbearing and are still planning offspring [6].

The principal treatment for breast cancer is surgery, but complementary treatments (chemotherapy, immunotherapy, hormone therapy, or radiotherapy) are also often used. Systemic treatment can significantly impair a woman's reproductive function, leading to temporary or irreversible infertility. The impairment of ovarian function depends on the patient's age, type of chemotherapy used, and the dose of drugs given. The commonly used perioperative chemotherapy involves anthracyclines and taxanes (4 x doxorubicin + cyclophosphamide, 12 x paclitaxel), and cytostatic drugs with an intermediate risk of causing permanent infertility in women. Infertility is always related with menopause induced changes like sexual distress. Chemotherapy-induced menopause symptoms can be more pronounced. Physiological menopause is a process, which lasts for many months, while iatrogenic menopause affects young patients experiencing a sudden decrease in estrogen level within a short time [7].

The authors of a paper published in July 2020 in the journal JAMA emphasize that despite ASCO recommendations, less than half of patients (44%) with cancer of reproductive age – women aged 18 to 40, men aged 18 to 50 – were informed about the possibility of fertility disorders caused by cancer treatment and the possibility of consultation with a reproductive medicine specialist. This was more often the case for young, female patients, especially those suffering from breast cancer or hematological malignancies. Patients treated in academic centers or in places where fertility preservation procedures were reimbursed were better informed [8].

**Table III.** Characteristics of patients according to genetic load

Pathogenic mutation in <i>BRCA1/2</i> genes	No. of patients (%)	Average age (years)	Median age (years)	Oocyte freezing	Use of GnRH(%) analogues
current mutation	n = 17 (25)	n = 34.24	n = 34	n = 0	n = 10 (58.8)
no mutation	n = 35 (51.5)	n = 35.87	n = 36	n = 2 (5.7)	n = 8 (19%)
no medical history	n = 16 (23.5)				

Also, according to the guidelines of Polish scientific societies, every patient with breast cancer of reproductive age should be informed about the possible complications of systemic treatment, including fertility disorders, which is confirmed by the results of our study [9]. The vast majority of patients qualified for the study, almost 80%, had children. Twelve had a consultation with a reproductive medicine specialist, and 5 of them had already become mothers. Despite the patients' interest in fertility, only 2 patients decided to undergo oocyte freezing after oncological treatment and consultations with reproductive medicine specialists; this may be a result of the lack of reimbursement of fertility preservation procedures in Poland and in many countries and regions of the world.

The issue of informing patients about the problem of fertility and taking preventive measures is still unresolved. However, an evaluation of this problem was not the aim of this paper, and all patients were informed about the possibility of fertility disorders related to oncological treatment.

Young patients are found to carry pathogenic mutations in *BRCA1/2* genes far more often than older patients. *BRCA1/2* mutations increase the lifetime risk of breast cancer from 45% to 85% and ovarian cancer from 10% to 60%. Effective measures to reduce the risk of breast and ovarian cancer in mutation carriers include a bilateral mastectomy and bilateral oophorectomy, which reduces the risk of cancer by 80–90%. Mutation carriers who qualified for our study, and were aware of their situation, often took advantage of consultations with a reproductive medicine specialist and agreed to start GnRH analogues during systemic treatment. The prospect of needing cancer-reducing surgery in the future may be a factor prompting patients to implement fertility preservation procedures.

Ovarian stimulation, oocyte collection, oocyte freezing or fertilization and embryo freezing require postponement of the main oncological treatment by 3–4 weeks. The effectiveness of presented methods reaches 30% and is similar to the effectiveness of in vitro fertilization in infertile couples without cancer history. In clinical practice, gonadotropin-releasing hormone analogues are also used during perioperative chemotherapy, the role of which is to inhibit ovarian function and thus reduce their susceptibility to cytostatic damage. However, the effectiveness of this method is limited [10].

The experience of our center highlights the importance of this problem and presents the decisions of patients who were offered the consultation of a reproductive medicine specialist and fertility preservation techniques. The awareness of fertility preservation by patients often results in reduced anxiety during therapy and improves cooperation between the patient and the oncologist.

## Conclusions

Consultation with a reproductive medicine specialist should be a primary element of care for patients in their reproductive

years who have been diagnosed with early breast cancer. The presence of pathogenic mutations in genes that increase the risk of breast and ovarian cancer (*BRCA1/2*) is an important factor in the decision to have offspring after treatment and before surgery with bilateral mastectomy and oophorectomy.

## Advantages and disadvantages of the study

The study involved a homogeneous group of breast cancer patients. All patients were informed about the possible complications of cancer treatment, including impaired fertility. Decisions made by patients may differ from their actual beliefs and wishes due to the lack of reimbursement of fertility preservation procedures in Poland. The financial aspect may be the biggest factor for breast cancer patients to take action.

**Conflict of interest:** none declared

### Mikołaj Bartoszkiewicz

Poznan University of Medical Sciences

Department of Immunobiology

ul. Rokietnicka 8

60-806 Poznań, Poland

e-mail: m.bartoszkiewicz@ump.edu.pl

Received: 22 Mar 2021

Accepted: 15 Jun 2021

## References

1. Assi HA, Khoury KE, Dbouk H, et al. Epidemiology and prognosis of breast cancer in young women. *J Thorac Dis.* 2013; 5 Suppl 1: S2–S8, doi: 10.3978/j.issn.2072-1439.2013.05.24, indexed in Pubmed: 23819024.
2. Oktay K, Harvey BE, Loren AW, et al. Fertility Preservation in Patients With Cancer: ASCO Clinical Practice Guideline Update. *J Clin Oncol.* 2018; 36(19): 1994–2001, doi: 10.1200/JCO.2018.78.1914, indexed in Pubmed: 29620997.
3. Narod SA. *BRCA* mutations in the management of breast cancer: the state of the art. *Nat Rev Clin Oncol.* 2010; 7(12): 702–707, doi: 10.1038/nrclinonc.2010.166, indexed in Pubmed: 20956982.
4. Erić I, Petek Erić A, Kristek J, et al. BREAST CANCER IN YOUNG WOMEN: PATHOLOGIC AND IMMUNOHISTOCHEMICAL FEATURES. *Acta Clin Croat.* 2018; 57(3): 497–502, doi: 10.20471/acc.2018.57.03.13, indexed in Pubmed: 31168183.
5. Abdel-Razeq H, Al-Omari A, Zahran F, et al. Germline *BRCA1/BRCA2* mutations among high risk breast cancer patients in Jordan. *BMC Cancer.* 2018; 18(1): 152, doi: 10.1186/s12885-018-4079-1, indexed in Pubmed: 29409476.
6. EUROSTAT. Women are having their first child at an older age. <https://ec.europa.eu/eurostat/web/products-eurostat-news/-/DDN-20200515-2> (11.02.2021).
7. Lachowicz M, Kufel-Grabowska J, Bartoszkiewicz M, et al. Sexual well being of breast cancer patients. *Nowotwory. Journal of Oncology.* 2021; 71(4): 232–237, doi: 10.5603/njo.a2021.0038.
8. Patel P, Kohn TP, Cohen J, et al. Evaluation of Reported Fertility Preservation Counseling Before Chemotherapy Using the Quality Oncology Practice Initiative Survey. *JAMA Netw Open.* 2020; 3(7): e2010806, doi: 10.1001/jamanetworkopen.2020.10806, indexed in Pubmed: 32678451.
9. Jassem J, Krzakowski M, Bobek-Billewicz B, et al. Rak piersi. *Onkol Prakt Klin Edu.* 2020; 6(5): 297–352.
10. Ter Welle-Butalid ME, Vriens IJ, Derhaag JG, et al. Counseling young women with early breast cancer on fertility preservation. *J Assist Reprod Genet.* 2019; 36(12): 2593–2604, doi: 10.1007/s10815-019-01615-6, indexed in Pubmed: 31760547.

# What new dose distribution statistics may be included in the optimization of dose distribution in radiotherapy for post-mastectomy patients

Piotr Mężeński, Paweł Kukołowicz

*Maria Skłodowska-Curie National Research Institute of Oncology, Warsaw, Poland*

**Introduction.** The main aim of this study was to evaluate the doses delivered to heart substructures and calculate normal tissue complication probability (NTCP) for the intensity modulation radiotherapy (IMRT) irradiated group of left-sided post-mastectomy patients.

**Material and methods.** In this retrospective study for 30 randomly chosen breast cancer patients, the mean dose,  $V_2$ ,  $V_4$ ,  $V_{10}$ ,  $V_{20}$  and D2% in the heart substructures were evaluated.

**Results.** The mean heart dose was 12.3 Gy, the mean left anterior descending artery (LAD) dose was 28.5 Gy. The average value of long-term cardiac mortality was 0.17%, pericarditis 0.0%, left ventricle perfusion defects 24.5% and LAD toxicity 0.2%. In the literature, for the IMRT technique for left-sided mastectomy patients, the mean heart dose ranged from 8.7–14.0 Gy and the  $V_{20}$  10.5–14%. Additional studies are needed to describe the cardiac toxicity.

**Conclusions.** It is necessary to contour cardiac substructures for reliable assessment of the dose distribution, although the mean heart dose is simplification for modern radiotherapy techniques.

**Key words:** heart, breast cancer, post-mastectomy, IMRT, NTCP

## Introduction

Many large randomized trials have demonstrated that post-mastectomy irradiation is beneficial, at least for patients with high-risk disease [1, 2]. However, for women irradiated on the left side, the dose delivered to the heart increases the risk of ischemic heart disease [3]. Taylor and co-workers have shown, there are many factors that affect doses deposited in the heart. The most important being the individual anatomy of a patient and the irradiation technique [4]. For older techniques, such as the tangential pair technique, the dose distribution in the heart and its substructures may be well estimated with the maximum heart distance (MHD) [4].

According to Darby, the cumulative relative risk of a major coronary event increases linearly by approximately 7% for each increase of 1 Gy of the mean heart dose in the tangential field

technique [3]. The cumulative risk of death from ischemic heart disease is higher in radiotherapy patients compared to non-radiotherapy patients [3]. Uwe Schneider suggested [5] that in the intensity modulation techniques (IMRT) or volumetric modulated arc therapy (VMAT) techniques, with large volumes of the heart receiving low doses the risk of major coronary events might not be linear as proposed by Darby [3].

Despite these enormous changes in technology and irradiation methods, optimization of dose distributions in the heart is still based on the same assumptions. The dose to the heart is most often evaluated with the mean dose to the organ at risk. The heart is a complicated organ composed of muscular tissue, blood vessels, valves, nerve tissue fibres. The risk of damage to various heart structures by dosage may require a different quantitative description. Therefore,

## Jak cytować / How to cite:

Mężeński P, Kukołowicz P. *What new dose distribution statistics may be included in the optimization of dose distribution in radiotherapy for post-mastectomy patients.* NOWOTWORY J Oncol 2021; 71: 267–273.

the statistics like the mean heart dose might not be the best predictor of all types of complications. An exact description of the interplay between radiotherapy and chemotherapy in heart damage is required. This is especially true in breast cancer patients, where systematic treatment is associated with heart toxicity [6, 7]. For post-mastectomy patients, there is a limited literature base describing doses received by individual heart structures in dynamic radiotherapy techniques [8]. Most of the available articles analyse the technique of two tangential fields in a group of breast conserving therapy patients (BCT).

The main aim of this study was to evaluate the doses delivered to substructures of the heart for the IMRT irradiated group of left-sided post-mastectomy patients. The doses to heart substructures were described in terms of dosed distribution and the model based on normal tissue complication probability (NTCP).

## Material and methods

### Patients

In this retrospective study for 30 randomly chosen breast cancer patients, we analysed the doses delivered to the heart and its substructures. All of these patients, of a median age of 53 years (32–88), were after a left-sided mastectomy. From the group of 30 patients, 29 patients underwent a modified radical mastectomy (MRM) with axillary fossa extraction, 1 patient had a simple mastectomy with a sentinel lymph node biopsy. Chemotherapy was applied throughout the group of 30 patients, 13 patients received pre-surgical chemotherapy. Radiotherapy was applied after surgery and chemotherapy. Pathological tumour nodus metastases (pTNM) staging was made according to the VII edition of the International Union Against Cancer (UICC) [9].

### CT scan and contouring

Patients were placed supine in the treatment position, with their arms raised above their head, immobilized with OncoPoRT board. Computed tomography (CT) scans for treatment planning were acquired during free breathing, with 1.5 mm slice thickness, using a Siemens CT scanner. Scans were acquired from the hyoid bone to the end of the thoracic vertebrae, with 10 mm tissue-equivalent bolus placed on the thoracic wall. Next, the target volumes and organs at risk were delineated on the CT scans. For planning, the clinical target volume (CTV) included chest wall (CTV<sub>chest</sub>) and axillary, infra and supraclavicular nodal areas (CTV<sub>nodes</sub>) being delineated. Planning target volume (PTV) was created by adding a 6 mm isotropic margin to CTV. Organs at risk included the heart, lungs, coronary arteries, defined as 6 mm margins of the heart anterior wall and the spinal canal.

For the purpose of a retrospective analysis of the doses absorbed to the heart, additional heart substructures were segmented based on Mary Feng Cardiac Atlas Heart [10]. The contoured heart substructures were: the pericardium defined as

2 mm sac, created as margin from internal and external of the heart surface, ascending aorta, aortic arch, descending aorta, superior vena cava (SVC), inferior vena cava (IVC), pulmonary artery, coronary arteries: left coronary artery (LCA), left anterior descending coronary artery (LAD), left circumflex artery (LCX) and right coronary artery (RCA), left atrium, right atrium, left ventricle, right ventricle (fig. 1). Contoured structures were approved by a radiation oncologist.

### Treatment planning and dose evaluation

For each patient, the IMRT treatment plan was prepared in Eclipse version 15 (Varian) treatment planning system. The total dose was 45 Gy, delivered in 2.25 Gy fraction doses. Dose distribution was calculated with the Analytical Anisotropic Algorithm (AAA) version 15. From five to seven 6 MV coplanar photon fields were used arranged in a fan pattern. The dose was prescribed to the CTV (CTV<sub>wall</sub> + CTV<sub>nodes</sub>) mean dose. During plan preparation, the following dose-volume constraints were used: for the PTV D98% > 95%, D2% < 107%, for the heart the mean dose < 16 Gy and V<sub>20</sub> < 14%, for the lungs the mean dose < 12 Gy, V<sub>20</sub> < 14% and V<sub>30</sub> < 9%.

Treatment plans were retrospectively analysed. In each heart substructure the mean dose, V<sub>2</sub>, V<sub>4</sub>, V<sub>10</sub>, V<sub>20</sub> and D2% were evaluated.

### Calculation of the NTCP

To calculate the NTCP, the Lyman Kutcher Burman (LKB) model was used (equations 1–3) [11].

$$NTCP = \frac{1}{\sqrt{2\pi}} \int_{-\infty}^t e^{-\frac{x^2}{2}} dx \quad (1)$$

$$t = \frac{D_{eff} - TD_{50}}{mTD_{50}} \quad (2)$$

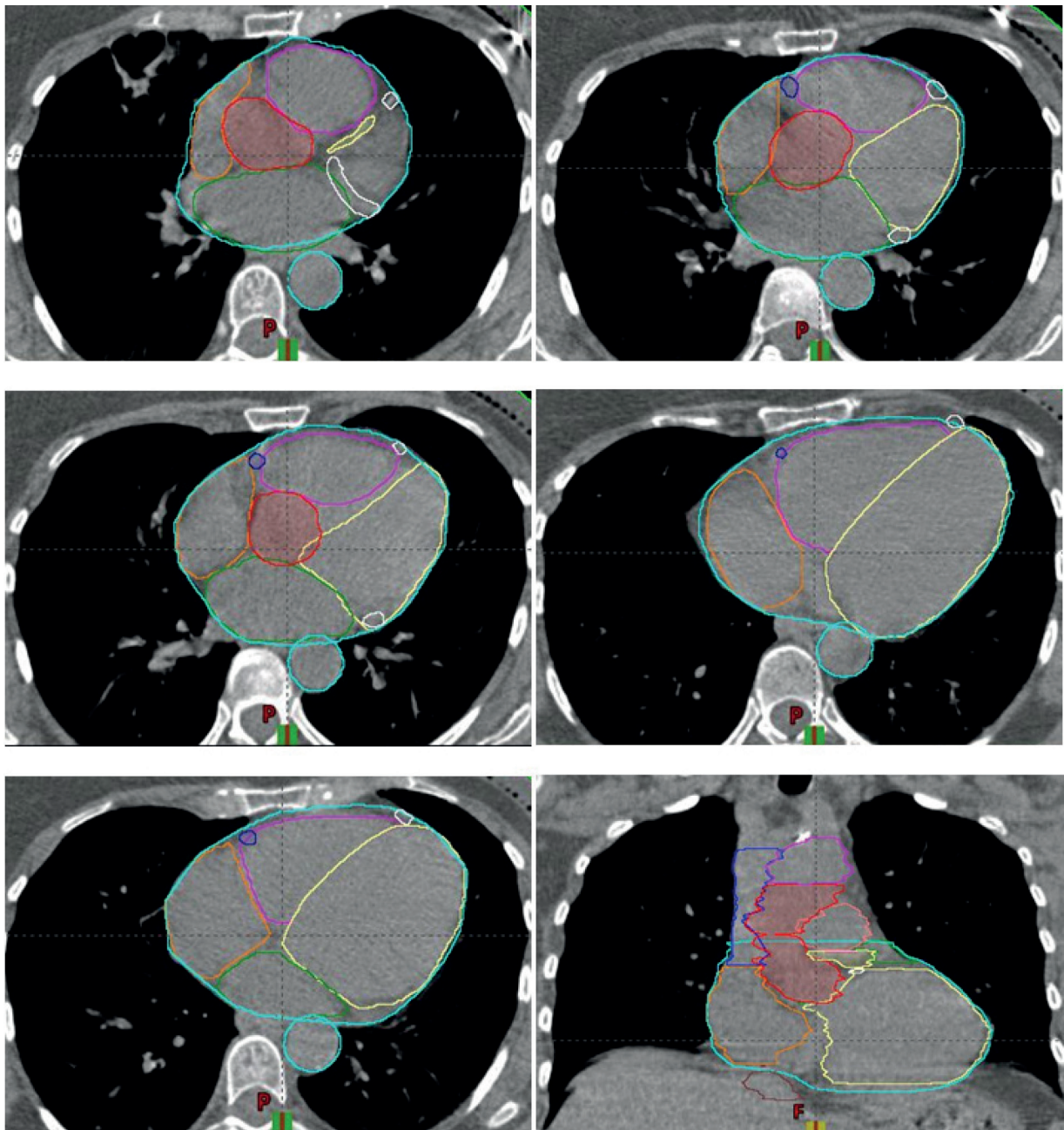
$$D_{eff} = (\sum_i V_i D_i^{1/n})^n \quad (3)$$

where:  $D_{eff}$  is the dose that, if given uniformly to the entire volume, will lead to the same NTCP as the non-uniform dose distribution,  $TD_{50}$  is the uniform dose delivered to the entire organ that results in a 50% complication risk,  $m$  is a measure of the slope of the sigmoid curve,  $n$  is the volume effect parameter, and  $V_i$  is the fractional organ volume receiving a dose  $D_i$ .

End-point model parameters were taken from the literature. Long term cardiac mortality ( $TD_{50} = 52.3$  Gy,  $n = 1$ ,  $m = 0.28$ ,  $\alpha/\beta = 3$  Gy) [10], pericarditis ( $TD_{50} = 50.6$  Gy,  $n = 0.64$ ,  $m = 0.13$ ,  $\alpha/\beta = 2.5$  Gy) [11], left ventricle perfusions defect ( $TD_{50} = 29$  Gy,  $n = 0.16$ ,  $m = 0.41$ ,  $\alpha/\beta = 2.5$  Gy) [12], LAD toxicity ( $TD_{50} = 48$  Gy,  $n = 0.35$ ,  $m = 0.10$ ,  $\alpha/\beta = 2.5$  Gy) [13].

### Statistical Analysis

Data was described by the average value (AVG) and standard deviation (SD) of all analysed statistics obtained for the 30 patients – AVG (SD). For the relationship between dose distribution statistics and NTCP, dose fitted curves were done.



**Figure 1.** CT scan with heart substructures: cyan heart, red ascending aorta, magenta aortic arch, cyan descending aorta, blue superior vena cava, brown inferior vena cava, pink pulmonary artery, orange left atrium, green right atrium, yellow left ventricle, purple right ventricle, yellow LCA, white LAD, white LCX, blue RCA

## Results

### **Dose distribution in heart structures**

Heart dose distribution parameters are summarised in table I. The average value of the mean heart dose was 12.3 Gy (1.1 Gy). The lowest average value of the mean dose was in IVC 5.5 Gy (1.4 Gy), the highest value of the mean dose was in LAD 28.5 Gy (5.0 Gy). The average value of  $V_{20}$  Gy in the heart was 11.5% (5.3%). The lowest average value of  $V_{20}$  Gy was in the descending aorta 0% (0%), IVC 0% (0%), SVC 0% (0%) and LCX 0% (0%). The highest average value of  $V_{20}$  Gy was in the LAD 73.3% (21.0%). The average value of the  $V_{10}$  in the heart was 59.9% (8.7%), the lowest average  $V_{10}$  value was in the vena

cava inferior 0.2% (1.2%), the highest in the LAD 99.3% (3.4%). The average values of  $V_2$ – $V_4$  were high in all heart structures, 100% (0.2%) and 98.1%. The lowest value of  $V_2$  and  $V_4$  was in the descending aorta 87.1% (9.4%) and 72.6% (17.5%).

### **NTCP values**

#### **Long term cardiac mortality**

The average value of the long-term cardiac mortality for 30 patients was 0.17% (0.04%). Graphs present the NTCP-dose relationship for which the value of  $R^2 > 0.5$ . For the relationship between long-term cardiac mortality and the mean heart dose, the second degree polynomial was fitted

**Table I.** Average values and SD of dose distribution statistics in the group of 30 patients

	V <sub>2</sub> [%]	V <sub>4</sub> [%]	V <sub>10</sub> [%]	V <sub>20</sub> [%]	D m. [Gy]	D2% [Gy]
heart	100 (0.2)	98.1 (2.7)	52.9 (8.7)	11.5 (3.3)	12.3 (1.1)	33.8 (3.6)
pericardium	99.7 (1.1)	95.8 (5.3)	54.0 (7.6)	23.7 (6.1)	14.7 (1.7)	39.7 (3.3)
right ventricle	99.9 (0.3)	99.8 (1.3)	82.2 (13.3)	20.1 (9.5)	15.7 (2.3)	31.4 (5.5)
left ventricle	100 (0.1)	99.4 (1.6)	68.5 (17.5)	12.9 (5.6)	13.7 (1.7)	33.1 (5.1)
right atrium	99.9 (0.3)	96.2 (7.8)	19.9 (19.1)	0.1 (0.3)	7.9 (1.7)	13.8 (3.1)
left atrium	100 (0.0)	93.9 (11.7)	14.1 (15.3)	0.1 (0.1)	7.4 (1.6)	12.7 (2.6)
ascending aorta	100 (0.0)	99.9 (0.3)	49.5 (29.2)	3.7 (8.0)	10.8 (2.6)	17.8 (5.5)
aortic arch	100 (0.0)	100 (0.1)	70.5 (27.3)	11.0 (20.3)	13.4 (4.3)	21.1 (7.7)
descending aorta	87.1 (9.4)	72.6 (17.5)	5.3 (6.2)	0.0 (0.0)	5.5 (1.4)	10.7 (2.9)
SCV	100 (0.0)	98.5 (5.6)	16.8 (25.8)	0.0 (0.0)	8.0 (2.2)	10.7 (2.9)
IVC	100 (0.0)	85.8 (18.5)	0.2 (1.2)	0.0 (0.0)	5.7 (1.3)	7.3 (1.3)
pulmonary artery	100 (0.0)	99.4 (2.2)	65.9 (19.1)	12.1 (12.0)	13.1 (3.0)	25.6 (5.9)
LCA	100 (0.0)	100 (0.0)	65.9 (35.2)	0.6 (2.0)	11.7 (2.4)	14.8 (3.5)
LAD	100 (0.0)	100 (0.0)	99.3 (3.4)	73.3 (21.0)	28.5 (5.0)	40.3 (4.1)
LCX	100 (0.0)	98.4 (6.1)	45.3 (35.8)	0.0 (0.0)	9.7 (2.4)	12.5 (2.8)
RCA	100 (0.0)	100.0 (0.0)	73.8 (35.9)	6.3 (17.1)	12.9 (3.6)	15.8 (4.9)

VX – volume receiving X Gy and more; D m. – mean dose; D2% – near-maximum dose

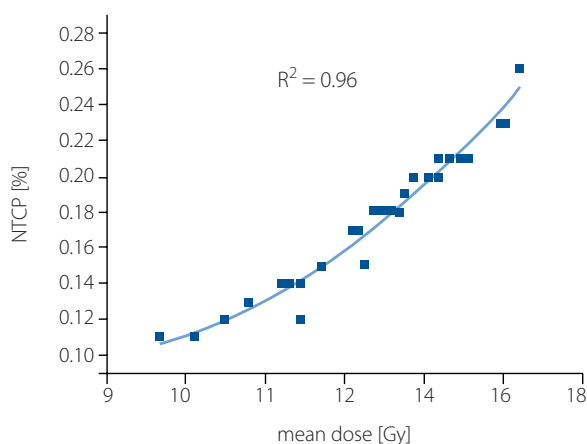
( $R^2 = 0.96$ ), for  $V_{20}$  ( $R^2 = 0.76$ ) and for  $V_{10}$  ( $R^2 = 0.70$ ) a linear fit was used (fig. 2–4).

### Pericarditis

In the group of 30 patients, the average value of the calculated NTCP for pericarditis was 0.0% (0.0%).

### Left ventricle perfusions defect

The average value of left ventricle perfusion defects in 30 patients was 24.5% (8.0%). The graphs present the NTCP-dose relationship for which the value of  $R^2 > 0.5$ . For the relationship between left ventricle perfusion defects and D2%, the second-degree polynomial was fitted ( $R^2=0.97$ ), for  $V_{20}$  ( $R^2 = 0.68$ ) a linear fit was applied (fig. 5–6).



**Figure 2.** Relationship between the mean heart dose and long term cardiac mortality

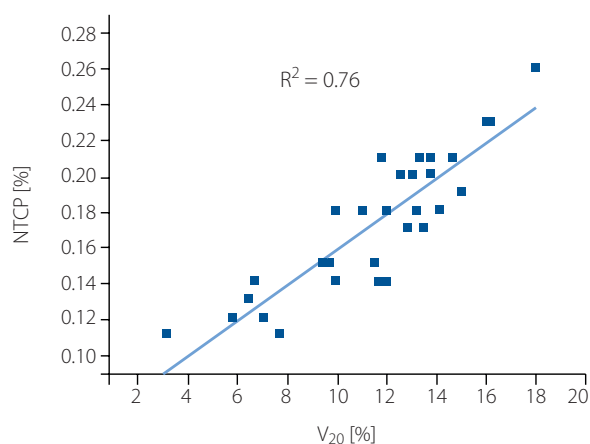
### LAD toxicity

The average value of LAD toxicity in 30 patients was 0.2% (0.4%). The graphs presents the NTCP-dose relationship for which the value of  $R^2 > 0.5$ . For the relationship between LAD toxicity and the mean LAD dose (fig. 7), a two-parameter exponential function was fitted ( $R^2 = 0.95$ ).

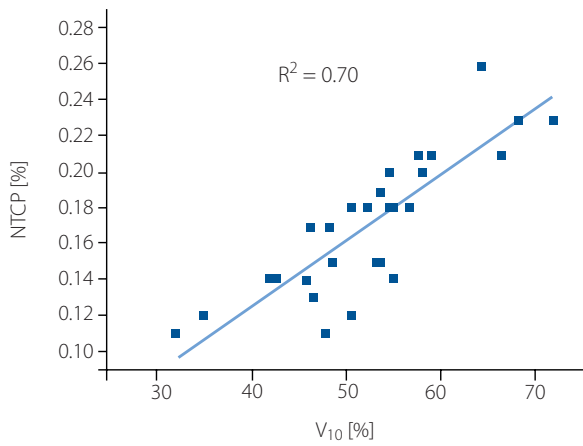
### Discussion

#### Dose distribution in heart structures

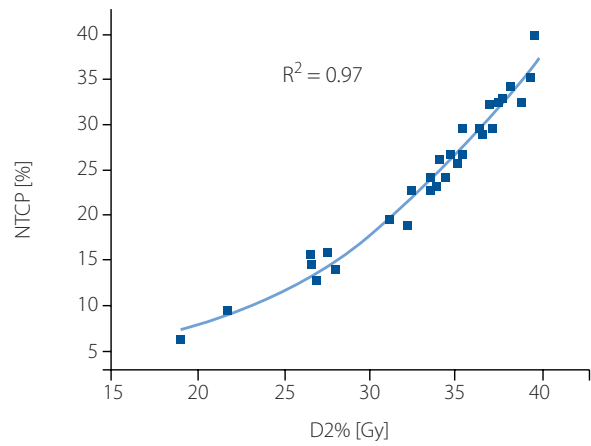
In our group of patients, the average value of the mean heart doses was 12.3 Gy (1.1 Gy) and the average volume  $V_{20}$  was 11.5% (3.3%). In the literature, for the IMRT technique for left-sided mastectomy patients, the mean heart dose ranged from 8.7 Gy to 14.0 Gy [12, 13] and the  $V_{20}$  value from 10.5% (5.2%)



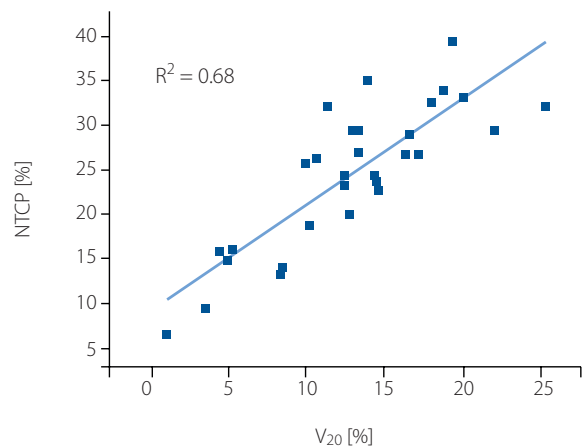
**Figure 3.** Relationship between heart  $V_{20}$  and long term cardiac mortality



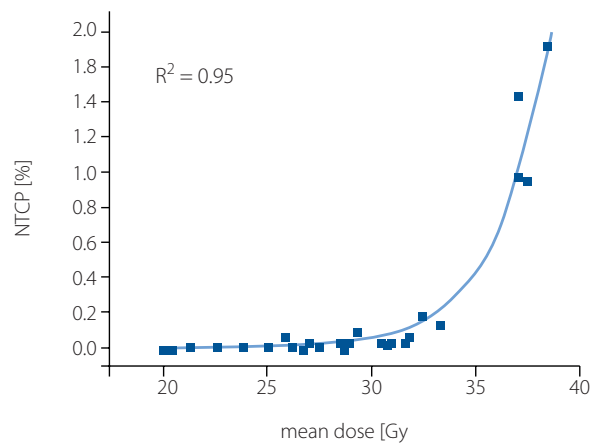
**Figure 4.** Relationship between heart  $V_{10}$  and long term cardiac mortality



**Figure 5.** Relationship between  $D_{2\%}$  left ventricle dose and left ventricle perfusion defects



**Figure 6.** Relationship between  $V_{20}$  left ventricle dose and left ventricle perfusion defects



**Figure 7.** Relationship between mean LAD dose and LAD toxicity

to 14% (6%)[12, 14, 15]. A large dispersion of the  $V_{10}$  also occurs in literature, a  $V_{10}$  ranged from 17.8% (7.1%) to 55.7% (29.6%) [12, 13, 15, 16].

Due to the proximity of the heart to PTV, the mean dose received by the left ventricle was 13.7 Gy (1.7 Gy) and 15.7 Gy (2.3 Gy) for the right ventricle. The  $D_{2\%}$  were 33.1 Gy (5.1 Gy) for the left ventricle and 31.4 Gy (5.5 Gy) for the right ventricle. In Li Zhang's article, a similar analysis was carried out for the IMRT technique and the mean left ventricle dose and the maximum left ventricle dose came to 12.7 Gy and 48.7 Gy, respectively, whereas the right ventricle mean dose was 14.7 Gy [8].

Among coronary arteries, the highest average values of mean dose of 28 Gy (5 Gy), was obtained for LAD. In Li Zang's article describing the IMRT technique for post-mastectomy patients, a high mean dose value of 37.7 Gy for LAD was obtained [8]. The high dose values received by LAD were also reported by other authors. In J. Caudrelier's article about the IMRT technique in BCT patients, a higher median dose and maximum doses for LAD of 10.8 Gy (7.8 Gy) and 26.7 Gy (15.7 Gy) and RCA of 12.4 Gy (5.7 Gy) and 27.0 Gy (12.4 Gy) were

reported [17]. In our group of patients, the RCA average values of the mean dose were 12.9 Gy (3.6 Gy), and  $D_{2\%}$  – 15.8 Gy (4.9 Gy). In the LCA, average values of the mean dose were 11.7 Gy (2.4 Gy) and  $D_2$  – 14.8 Gy (3.5 Gy). The lowest values of the mean dose – 9.7 Gy (2.4 Gy), and  $D_{2\%}$  – 12.5 Gy (2.8 Gy) were obtained by the LCX similar to J. Caudrelier's article where the median dose was 4.5 Gy (1.7 Gy) and a maximum dose was 8.8 Gy (3.2 Gy) for LCX [17].

In the case of the IMRT technique, many therapeutic beams are used to achieve a conformal dose distribution. This results in an increased amount of scattered radiation which leads to an increase in the volume of tissues exposed to low doses. The dose range of 2–4 Gy covers from 100% to 72.6% of the volume of the heart structures.

### **NTCP values in IMRT**

NTCP models take the form of empirical models based on dose distribution statistics from the treatment planning system and data from prospective and retrospective clinical trials. The values of the parameters used in radiobiological models are obtained by fitting curves to clinical data. The calculated

NTCP value is always susceptible to the limitations of the used model and results from the uncertainty parameters used for modelling. The complicated structure of the heart causes that the probability of injuries of different heart structures is unlikely to be well described with a single parameter of dose distribution eg. mean dose [3].

### **Long term cardiac mortality**

Darby estimated [3] the linear increase in the risk of major coronary events with a rising mean heart dose. This result was obtained for breast cancer patients irradiated with two tangential fields. In this technique, a small volume of the heart receives a high dose but the mean dose in the heart is smaller than in IMRT. Uwe Schneider suggested [5], that in IMRT, VMAT techniques there were large volumes of the heart receiving low doses the risk of major coronary events might not be linear as proposed by Darby [3]. The NTCP calculated by Schneider with Darby's data showed that the risk has a sigmoidal nature; it can be considered negligible if the mean heart dose does not exceed 15 Gy.

The probability of heart damage related with the mean heart dose analysed in this paper for IMRT for left-sided mastectomy patients showed similarity with Schneider's results. For a mean heart dose of 12 Gy, the LKB model based the probability of long term cardiac mortality at only 0.17%. A limitation of this approach is to use the same mean heart dose parameter to calculate NTCP for IMRT and the tangential field technique, due to different dose distributions in the heart.

### **Pericarditis**

Pericarditis is the first clinical symptom for which dose-volume effect was found. In patients undergoing mediastinal radiotherapy, estimated pericarditis was about 6% if more than 50% of the external heart contour was in the radiation therapy field [18]. The probability of pericarditis was reduced from 20% to 7% by using left ventricle shielding and reduced to about 2.5% by shielding the left ventricle after 30 Gy [19]. Martel considered a mean dose of 27.1 Gy and a maximum dose of 47 Gy as predictors of pericarditis [20]. Wei and co-authors considered the volume of pericardium receiving a dose of 30 Gy and more ( $V_{30}$ ) as statistics associated with the occurrence of complications [21]. The probability of pericarditis estimated by Wei was about 13%, if the  $V_{30} < 46\%$  or a mean dose  $< 26$  Gy. If the mean dose exceeds 26 Gy and the  $V_{30}$  exceeds 46%, the probability increases to about 73% [21].

In the analysed group of 30 patients irradiated with IMRT, for a mean pericardial dose of 14.8 Gy and  $V_{20}$  of 23.7%, the LKB model based the probability of pericarditis at 0%.

### **Left ventricle perfusion defects**

The clinical manifestation of subclinical perfusion defects is not well understood and the perfusion changes themselves can be reversible [22]. Based on single-photon emission computed tomography (SPECT) perfusion scans, Marks et al. demonstrated

perfusion defects, limited to the part of the myocardium which had received a dose higher than 15 Gy [22]. In the five-year follow-up, a reduction of the left ventricular wall contractility was demonstrated. The NTCP of left ventricular perfusion defects, estimated by Das et al. by LKB and relative seriality (RS) models, shows that this complication can be classified as for a serial organ [23]. Marks et al. analysed the left ventricular perfusion defects in a group of 73 breast cancer patients irradiated by the tangential fields technique [22]. The probability of damage was estimated to be below 20% if less than 5% of the left ventricle volume was in the therapeutic field. The probability of perfusion defects increases if more than 5% of the left ventricle volume is in the therapeutic field. Literature reports indicate a proportional increase in risk with an increase in the left ventricular volume and an increase in the mean left ventricle dose when the tangential field technique is used [24].

The average value of the LKB model based the probability of left ventricular perfusion in the group of 30 IMRT patients at 24.5% (8.0%) with a serial-like nature of the complication. An increase in the D2% in the left ventricle results in increasing NTCP.

### **LAD toxicity**

Literature indicates the high sensitivity of coronary arteries to exposure from ionizing radiation. This is particularly important for the LAD, as an artery associated with the development of myocardial infarction in breast cancer patient radiotherapy [25]. The studies showed a higher percentage of LAD stenosis in patients undergoing left-sided radiotherapy for breast cancer, due to the presence of LAD in the therapeutic field and the large doses received by this artery [26–29]. The relationship between the occurrence of radiation damage and the coronary arteries indicated that the coronary arteries should be treated as a separate organ at risk, and tolerance doses may differ from the doses of tolerance for the remaining structures of the heart [30]. Some authors claim that high point doses in the coronary arteries can lead to an increased risk of myocardial infarction within 10 years from the application of radiotherapy [24].

The average LKB model based probability of LAD toxicity was 0.2% (0.4%). For the mean LAD dose and NTCP pseudo-threshold relationship was shown ( $R^2 = 0.95$ ). Below 30 Gy of the mean LAD dose, the probability seems to be negligible. Pseudo-threshold may be caused by small group of patients, so can greatly impact the fit. Due to the small amount of data available and the difficulty in precise contouring, modelling LAD damage is challenging. Additional studies are needed to describe the LAD threshold doses and dose-volume relationships.

### **Conclusions**

The collected data show that the assessment of the quality of the treatment plan for patients after a left-sided mastectomy performed only with the mean heart dose can be a significant



simplification for modern radiotherapy techniques. It seems necessary to draw individual heart substructures for reliable assessment of the dose distribution and NTCP calculation.

**Conflict of interest:** none declared

**Piotr Mężeński**

*Maria Skłodowska-Curie National Research Institute of Oncology  
ul. Roentgena 5  
02-781 Warszawa, Poland  
e-mail: grandys@gmail.com*

Received: 26 Mar 2021

Accepted: 1 Jul 2021

## References

1. Kirova YM, Loap P, Fourquet A. Benefit of Post Mastectomy Radiation Therapy (PMRT) in Node-Positive, HER2-Positive Patients With Breast Cancer Receiving Anti-HER2 Treatments. *Int J Radiat Oncol Biol Phys.* 2020; 106(3): 511–513, doi: 10.1016/j.ijrobp.2019.12.022, indexed in Pubmed: 32014148.
2. McGale P, Taylor C, Correa C, et al. EBCTCG (Early Breast Cancer Trialists' Collaborative Group). 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. *Lancet.* 2014; 383(9935): 2127–2135, doi: 10.1016/S0140-6736(14)60488-8, indexed in Pubmed: 24656685.
3. Darby SC, Ewertz M, McGale P, et al. Risk of ischemic heart disease in women after radiotherapy for breast cancer. *N Engl J Med.* 2013; 368(11): 987–998, doi: 10.1056/NEJMoa1209825, indexed in Pubmed: 23484825.
4. Kong FM, Klein EE, Bradley JD, et al. The impact of central lung distance, maximal heart distance, and radiation technique on the volumetric dose of the lung and heart for intact breast radiation. *Int J Radiat Oncol Biol Phys.* 2002; 54(3): 963–971, doi: 10.1016/s0360-3016(02)03741-0, indexed in Pubmed: 12377351.
5. Schneider U, Ernst M, Hartmann M. The dose-response relationship for cardiovascular disease is not necessarily linear. *Radiat Oncol.* 2017; 12(1): 74, doi: 10.1186/s13014-017-0811-2, indexed in Pubmed: 28449708.
6. Abouegylah M, Braunstein LZ, Alm El-Din MA, et al. Evaluation of radiation-induced cardiac toxicity in breast cancer patients treated with Trastuzumab-based chemotherapy. *Breast Cancer Res Treat.* 2019; 174(1): 179–185, doi: 10.1007/s10549-018-5053-y, indexed in Pubmed: 30478787.
7. Soumarová R, Rušinová L. Cardiotoxicity of breast cancer radiotherapy - overview of current results. *Rep Pract Oncol Radiother.* 2020; 25(2): 182–186, doi: 10.1016/j.rpor.2019.12.008, indexed in Pubmed: 32021574.
8. Zhang Li, Mei X, Chen X, et al. Estimating cardiac substructures exposure from diverse radiotherapy techniques in treating left-sided breast cancer. *Medicine (Baltimore).* 2015; 94(18): e847, doi: 10.1097/MD.0000000000000847, indexed in Pubmed: 25950697.
9. Ferretti S, Patriarca S, Carbone A, et al. [TNM classification of malignant tumours, VII edition 2009. Changes and practical effects on cancer epidemiology]. *Epidemiol Prev.* 2010; 34(3): 125–128, indexed in Pubmed: 20852350.
10. Feng M, Moran JM, Koelling T, et al. Development and validation of a heart atlas to study cardiac exposure to radiation following treatment for breast cancer. *Int J Radiat Oncol Biol Phys.* 2011; 79(1): 10–18, doi: 10.1016/j.ijrobp.2009.10.058, indexed in Pubmed: 20421148.
11. Deasy J. Comments on the use of the Lyman-Kutcher-Burman model to describe tissue response to nonuniform irradiation (multiple letters). *Int J Radiat Oncol Biol Phys.* 2000; 47(5): 1458–1459, doi: 10.1016/s0360-3016(00)00500-9.
12. Ma J, Li J, Xie J, et al. Post mastectomy linac IMRT irradiation of chest wall and regional nodes: dosimetry data and acute toxicities. *Radiat Oncol.* 2013; 8: 81, doi: 10.1186/1748-717X-8-81, indexed in Pubmed: 23566488.
13. Ma C, Zhang W, Lu J, et al. Dosimetric Comparison and Evaluation of Three Radiotherapy Techniques for Use after Modified Radical Mastectomy for Locally Advanced Left-sided Breast Cancer. *Sci Rep.* 2015; 5: 12274, doi: 10.1038/srep12274, indexed in Pubmed: 26194593.
14. Ma C, Zhang W, Lu J, et al. Dosimetric Comparison and Evaluation of Three Radiotherapy Techniques for Use after Modified Radical Mastectomy for Locally Advanced Left-sided Breast Cancer. *Sci Rep.* 2015; 5: 12274, doi: 10.1038/srep12274, indexed in Pubmed: 26194593.
15. Li W, Ma J, Chen J, et al. IMRT Versus 3D-CRT for Postmastectomy Irradiation of Chest Wall and Regional Nodes: A Population-Based Comparison of Normal Lung Dose. *Int J Clin Exp Med.* 2014; 90(1): S246–S247, doi: 10.1016/j.ijrobp.2014.05.869.
16. Landis DM, Luo W, Song J, et al. Variability among breast radiation oncologists in delineation of the postsurgical lumpectomy cavity. *Int J Radiat Oncol Biol Phys.* 2007; 67(5): 1299–1308, doi: 10.1016/j.ijrobp.2006.11.026, indexed in Pubmed: 17275202.
17. Caudrelier JM, Meng J, Esche B, et al. IMRT sparing of normal tissues in locoregional treatment of breast cancer. *Radiat Oncol.* 2014; 9: 161, doi: 10.1186/1748-717X-9-161, indexed in Pubmed: 25052720.
18. Gagliardi G, Constine LS, Moiseenko V, et al. Radiation dose-volume effects in the heart. *Int J Radiat Oncol Biol Phys.* 2010; 76(3 Suppl): S77–S85, doi: 10.1016/j.ijrobp.2009.04.093, indexed in Pubmed: 20171522.
19. Carmel R, Kaplan H. Mantle irradiation in Hodgkin's disease. An analysis of technique, tumor eradication, and complications. *Cancer.* 1976; 37(6): 2813–2825, doi: 10.1002/1097-0142(197606)37:6<2813::aid-cnrc2820370637>3.0.co;2-s.
20. Ph.D. MM, M.D. WS, Ph.D. RT, et al. Fraction Size and Dose Parameters Related to the Incidence of Pericardial Effusions. *Int J Radiat Oncol Biol Phys.* 1998; 40(1): 155–161, doi: 10.1016/s0360-3016(97)00584-1.
21. Wei X, Liu HH, Tucker SL, et al. Risk factors for pericardial effusion in inoperable esophageal cancer patients treated with definitive chemoradiation therapy. *Int J Radiat Oncol Biol Phys.* 2008; 70(3): 707–714, doi: 10.1016/j.ijrobp.2007.10.056, indexed in Pubmed: 18191334.
22. Marks LB, Yu X, Prosnitz RG, et al. The incidence and functional consequences of RT-associated cardiac perfusion defects. *Int J Radiat Oncol Biol Phys.* 2005; 63(1): 214–223, doi: 10.1016/j.ijrobp.2005.01.029, indexed in Pubmed: 16111592.
23. Das SK, Baydush AH, Zhou S, et al. Predicting radiotherapy-induced cardiac perfusion defects. *Med Phys.* 2005; 32(1): 19–27, doi: 10.1118/1.1823571, indexed in Pubmed: 15719950.
24. Trott KR, Doerr W, Facchetti A, et al. Biological mechanisms of normal tissue damage: importance for the design of NTCP models. *Radiother Oncol.* 2012; 105(1): 79–85, doi: 10.1016/j.radonc.2012.05.008, indexed in Pubmed: 22748390.
25. Schultz-Hector S, Trott KR. Radiation-induced cardiovascular diseases: is the epidemiologic evidence compatible with the radiobiologic data? *Int J Radiat Oncol Biol Phys.* 2007; 67(1): 10–18, doi: 10.1016/j.ijrobp.2006.08.071, indexed in Pubmed: 17189062.
26. Correa CR, Litt HI, Hwang WT, et al. Coronary artery findings after left-sided compared with right-sided radiation treatment for early-stage breast cancer. *J Clin Oncol.* 2007; 25(21): 3031–3037, doi: 10.1200/JCO.2006.08.6595, indexed in Pubmed: 17634481.
27. Nilsson G, Holmberg L, Garmo H, et al. Distribution of coronary artery stenosis after radiation for breast cancer. *J Clin Oncol.* 2012; 30(4): 380–386, doi: 10.1200/JCO.2011.34.5900, indexed in Pubmed: 22203772.
28. Taylor CW, Nisbet A, McGale P, et al. Cardiac exposures in breast cancer radiotherapy: 1950s–1990s. *Int J Radiat Oncol Biol Phys.* 2007; 69(5): 1484–1495, doi: 10.1016/j.ijrobp.2007.05.034, indexed in Pubmed: 18035211.
29. Taylor CW, Povall JM, McGale P, et al. Cardiac dose from tangential breast cancer radiotherapy in the year 2006. *Int J Radiat Oncol Biol Phys.* 2008; 72(2): 501–507, doi: 10.1016/j.ijrobp.2007.12.058, indexed in Pubmed: 18374500.
30. Bruzzaniti V, Abate A, Pinnarò P, et al. Dosimetric and clinical advantages of deep inspiration breath-hold (DIBH) during radiotherapy of breast cancer. *J Exp Clin Cancer Res.* 2013; 32: 88, doi: 10.1186/1756-9966-32-88, indexed in Pubmed: 24423396.

## Use of complementary and alternative medicine among Polish cancer patients

Mirosława Puskulluoglu<sup>1</sup>, Barbara Uchańska<sup>2</sup>, Krzysztof A. Tomaszewski<sup>3,4</sup>, Aneta L. Zygulska<sup>5</sup>, Paulina Zielińska<sup>1</sup>, Aleksandra Grela-Wojewoda<sup>1</sup>

<sup>1</sup>*Maria Skłodowska-Curie National Research Institute of Oncology, Krakow Branch, Krakow, Poland*  
<sup>2</sup>*Department of Anesthesiology and Intensive Care, University Hospital in Krakow, Krakow, Poland*  
<sup>3</sup>*Faculty of Medicine and Health Sciences, Andrzej Frycz Modrzewski Krakow University, Krakow, Poland*  
<sup>4</sup>*Scanmed St. Raphael Hospital, Krakow, Poland*  
<sup>5</sup>*Department of Clinical Oncology, University Hospital, Krakow, Poland*

**Introduction.** The aim of this prospective study was to estimate the perception and popularity of complementary and alternative medicine (CAM) subtypes and the reasons for usage among adult Polish cancer patients.

**Material and methods.** The validated questionnaire was conducted among 310 patients. 24.1% of the patients used CAM during their oncological treatment. Risk factors for CAM usage were: female gender, university degree and radical treatment. The most common reasons for CAM usage were: boosting the immune system (46.1%), improving well-being/ counteracting the ill effects of cancer and its treatment (40.8%). The average level of satisfaction with CAM was high ( $\geq 3/5$  on a Likert scale). Nearly half of the patients (46.6%) admitted not informing their doctors about their CAM usage.

**Conclusions.** The growing popularity and heterogeneity of CAM methods make it an important issue for patient–doctor relations in Poland and other Central European countries. The results of this study indicate what topics should be covered while introducing patient education programs.

**Key words:** cancer, complementary and alternative medicine, CAM, questionnaire, patients

### Introduction

Over the last few decades, the treatment of cancer has improved considerably. However, patients are constantly turning to methods that are not part of routine procedures. Complementary and alternative medicine (CAM) is a huge group of practices varying from alternative medical systems through mind-body interventions, biologically-based therapies, manipulation and body-based methods to energy “therapies”. According to the National Center for Complementary and Alternative Medicine, it is “a group of diverse medical and health care systems, practices, and products that are not generally considered part of conventional medicine” [1] (tab. I).

Results obtained in numerous countries show that the range of CAM usage by cancer patients varies between 14.8% and 73.1% [2, 3]. These data were obtained before the COVID-19 era and may be even higher now as during this period access to standard diagnostic and treatment procedures was limited, although results from Germany show similar statistics to those from pre-COVID-19 times [3]. There is also a shortage of current information about the application of CAM in Poland and Central or Eastern Europe. It is important to estimate the popularity and perception of CAM among cancer patients in order to increase the awareness among physicians.

### Jak cytować / How to cite:

Puskulluoglu M, Uchańska B, Tomaszewski KA, Zygulska AL, Zielińska P, Grela-Wojewoda A. *Use of complementary and alternative medicine among Polish cancer patients. NOWOTWORY J Oncol* 2021; 71: 274–281.

**Table I.** The definition of the term “complementary and alternative medicine” [1, 2]

Complementary and alternative medicine				
“the use of unproven interventions by individuals in conjunction with, or in place of, traditional or conventional means of treatment of various diseases or disease-related symptoms”				
Complementary therapies		Alternative therapies		
“refers to using a non-mainstream approach together with conventional medicine”		“refers to using a non-mainstream approach in place of conventional medicine”		
manipulation and body-based methods	movement therapies	mind-body interventions	biologically based therapies	alternative medical systems
• massage	• yoga	• meditation	• herbs/herbal remedies	• traditional Chinese medicine
• relaxation techniques	• pilates	• prayer	• dietary supplements	• ayurveda
• chiropractic		• supportive groups	• vitamins	
			• special diets	

The aim of this study was to estimate the general perception of Polish cancer patients regarding CAM, its popularity, its types, and the reasons for its application. This research was also conducted to check if the profile of patients using CAM in Poland is similar to other countries and if there is any correlation between medical or sociodemographic factors and the popularity of CAM.

To the best of our knowledge, our study has been the first concerning the usage of CAM in Central or Eastern Europe among the cancer patient population.

## Material and methods

### Ethical approval

The study was approved by Jagiellonian University Ethics Committee (Decision No. KBET/3/B/2012). The study was performed in accordance with the ethical standards laid down in the 1964 Helsinki Declaration and its later amendments. All patients gave their written, informed consent to participate in the study. No conflict of interest was declared.

### Building a tool

The questionnaire development process is described in table II [4, 5]. We followed the European Organization for Research and Treatment of Cancer Quality of Life Group guidelines for questionnaire development with some changes concerning: single country cultural consistency and creating the initial questionnaire in Polish instead of English [4]. Data for the validation process were gathered between January 2012 and January 2013.

### Study group

#### Inclusion and exclusion criteria

Patients' inclusion criteria were: adult age (>18 years) and primary diagnosis confirmed by histopathological examination. There was no restriction as to the type of neoplastic disease or treatment type or intention. The exclusion criteria were: lack of informed consent to complete the questionnaire or refusal regarding accessing medical records.

### Data gathering

The validated survey was conducted as a personal interview among patients between February 2013 and January 2016, with both men and women, at the Department of Clinical Oncology, University Hospital in Krakow. The inpatients of the Oncological Ward and outpatients from the Ambulatory Chemotherapy Clinic were recruited. Interviewers assured them about confidentiality before the interview started. In order to avoid concealment of information by the patients in the presence of their physicians, the interviewers were not involved in patients' treatment. Patients were instructed on how to complete the questionnaire and were allowed to ask questions whenever any uncertainties arose. After completing questions about the sociodemographic data, the patients were asked if they had used CAM. All patients were asked a question about their perception of what CAM is and if it is approved by conventional medicine. If patients admitted using CAM, they were asked follow up questions. The whole procedure lasted 10–25 minutes, depending on whether the patient used CAM or not.

Data gathered from the questionnaires were supplemented by patients' clinical records. Information acquired from patients' histories included questions about:

- type/intention of treatment (radical vs. palliative),
- current treatment (chemotherapy vs. radiotherapy vs. radiochemotherapy vs. hormonal therapy),
- history of previous oncological treatment (yes/ what type of treatment vs. no),
- date of diagnosis.

Table III shows the sociodemographic and medical data for 310 patients who completed the questionnaire.

### Statistical analysis

Statistical analysis was performed with the use of Statistica 10.0 PL (Statsoft). Elements of descriptive statistics were applied (mean, standard deviation, percentage distribution). The Student's t-test was used when comparing quanti-

**Table II.** Actions taken to compile the questionnaire [4, 5]

Phases	Action	Description
<b>Phase 1.</b> <b>Generation of issues</b>	searching databases	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Medline (1993–January 2012), Scopus and Up-To-Date databases were screened for all studies published in English concerning the use of CAM among adult oncological patients in Europe</li> <li>• the following keywords were used according to Boolean logic rules: <i>complementary and alternative medicine, alternative medicine, alternative therapies, CAM, cancer, complementary therapies, Poland, neoplasm, oncology, patients, survey, questionnaire</i></li> <li>• the search strategy was developed specifically for each database</li> <li>• the information was obtained initially from abstracts and then further complete papers</li> </ul>
	interviewing the patients	<ul style="list-style-type: none"> <li>• the interviews with patients (n = 20; age range 18 to 72 years; 10 females and 10 males) were performed</li> <li>• the patients were asked to describe their experience concerning CAM and were permitted to provide information freely</li> <li>• the procedure was stopped when no new issue arose</li> </ul>
		<ul style="list-style-type: none"> <li>• discussing among health-care professionals A list of 33 issues was generated and discussed among the authors of this study and a group of six other health-care professionals (two nurses, two medical students and two oncologists)</li> <li>• all assessed the relevance of each issue on the Likert scale (1 – not relevant at all, 5 – very relevant) and chose 15 issues for further consideration</li> <li>• the issue was selected if it achieved a mean score of 3.5 on the Likert scale and at least one-third of respondents prioritized the issue</li> <li>• finally, one overlapping issue was deleted</li> </ul>
<b>Phase 2.</b> <b>Building a provisional questionnaire</b>	generating a list of questions	<ul style="list-style-type: none"> <li>• the chosen issues were used to build the items for the questionnaire</li> <li>• the provisional version consisted of 21 questions: eight about sociodemographic data and 13 about CAM compiled by the research team</li> </ul>
		<ul style="list-style-type: none"> <li>• review by an expert</li> <li>• review by an independent expert was performed</li> </ul>
<b>Phase 3.</b> <b>Testing the provisional questionnaire</b>	assessment by health-care professionals	<ul style="list-style-type: none"> <li>the provisional questionnaire was assessed by a group of five doctors, one nurse, one psychologist and five medical students</li> </ul>
	testing on a group of patients	<ul style="list-style-type: none"> <li>the provisional questionnaire was tested by 30 patients at the Oncology Clinic (age range 41 to 70 years; 18 females and 12 males)</li> </ul>
<b>Phase 4.</b> <b>Questionnaire field-testing</b>		<ul style="list-style-type: none"> <li>• health-care professionals and patients found the questions easy to understand and acceptable</li> <li>• confusing, upsetting or intrusive questions and issues were corrected (according to suggestions) after discussion between co-authors. E.g. question about earnings was deleted to avoid sensitive issues not directly pertaining to the study's aim</li> </ul>
	field-testing on a group of patients	<ul style="list-style-type: none"> <li>• the final questionnaire developed for this study consisted of 19 items</li> <li>• questions were mostly closed-ended with an open answer category after a list of possible answers</li> <li>• questions were divided into three parts: sociodemographic data (six questions), usage and perception of the CAM term (two questions), and questions about CAM usage – only for patients who admitted usage of CAM (11 questions)</li> <li>• the main issues and most commonly used methods of CAM were specified. The number of respondents used for field-testing was 96 (age range 31 to 88 years; 55 females and 41 males)</li> <li>• results for test-retest reliability with an assessment 2 weeks after the baseline by using interclass correlations showed a correlation from 0.8 to 0.92, which is considered excellent</li> <li>• in terms of construct validity, Cronbach's alpha coefficient for the final questionnaire was 0.77. This value was considered acceptable</li> </ul>
	final review of the questionnaire	<ul style="list-style-type: none"> <li>• the questionnaire was accepted by the research team</li> </ul>

tative variables and the Mann–Whitney U test was applied in the absence of normal distribution of factors. The results of the univariate logistic regression were presented as odds ratios (OR) and 95% confidence intervals (95% CI). P-values of less than 0.05 were considered to indicate statistical significance.

## Results

Over 24.1% of all patients used CAM during their oncological treatment. The mean age was 58.1 years (+/– 11.7 SD). CAM users were more often women (OR = 1.84; 95% CI: 1.07–3.13;  $p = 0.025$ ) and had a university education (OR = 2.05; 95% CI: 1.18–3.57;  $p = 0.0107$ ). Between CAM users and non-users, there were no differences as regards duration of the oncological treatment, the place of residence, marital status or age ( $p > 0.05$ ). Patients

during radical treatment tended to use more CAM than palliative patients (OR = 1.81; 95% CI: 1.07–3.07;  $p = 0.0277$ ). Patients with breast cancer used CAM more often than patients with other types of malignancies (OR = 2.67; 95% CI: 1.38–5.16;  $p = 0.0036$ ).

Polish society is homogeneous – all patients from this study were Polish citizens and Caucasian. Regardless of whether they were CAM users or non-users, all patients were asked a question about their definition of CAM. Table IV shows what their comprehension of the CAM term was. The higher the education level of patients (secondary and university education) the better their knowledge of CAM ( $p < 0.0001$ ). The term “Other” in table IV means patients' own comments related to decisions about the usage of CAM, like: “My family and friends encouraged me to use it, and I trust them; I think that CAM is

**Table III.** Sociodemographic and medical information about respondents

		All participants		CAM users		Non-users	
		No.	%	No.	% of all participants	No.	% of all participants
<b>sex</b>	women	161	51.9	48	15.5	113	36.5
	men	149	48.1	28	9.0	121	39.0
<b>age (years)</b>		58.1		56.2		58.7	
<b>marital status</b>	single	23	7.4	7	30.4	16	69.6
	married	240	77.4	56	23.3	184	76.7
	widowed	34	11.0	11	32.4	23	67.6
	divorced	12	3.9	2	16.7	10	83.3
<b>place of living</b>	rural area	117	37.7	31	26.5	86	73.5
	town/city of <20 000 inhabitants	25	8.1	6	24.0	19	76.0
	town/city of 20 000–150 000 inhabitants	35	11.3	10	28.6	25	71.4
	town/city of >150 000 inhabitants	133	42.9	29	21.8	104	78.2
<b>education</b>	elementary	29	9.4	7	2.3	22	7.1
	vocational	84	27.1	13	4.2	71	22.9
	secondary	113	36.5	26	8.4	87	28.1
	university	84	27.1	30	9.7	54	17.4
<b>intention of treatment</b>	radical	110	35.5	35	11.3	75	24.2
	palliative	200	64.5	41	13.2	159	51.3
<b>type of current treatment</b>	chemotherapy	253	81.6	58	18.7	195	62.9
	chemoradiotherapy	40	12.9	13	4.2	27	8.7
	radiotherapy	3	1.0	2	0.6	1	0.3
	hormonal therapy	13	4.2	3	1.0	10	3.2
<b>type of treatment used in the past (more than one is possible)</b>	chemotherapy	147	47.4	40	12.9	107	34.5
	radiotherapy	82	26.5	21	6.8	61	19.7
	surgery	237	76.5	64	20.6	173	55.8
	other	16	5.2	6	1.9	10	3.2
	no previous treatment	22	7.1	2	0.6	20	6.5
<b>place of treatment</b>	inpatient ward	227	73.2	54	17.4	173	55.8
	outpatient clinic	83	26.8	22	7.1	61	19.8
<b>type of cancer</b>	colorectal cancer	59	19.0	23	30.3	78	33.3
	stomach cancer	59	19.0	10	13.2	49	20.9
	breast cancer	45	14.5	19	25.0	26	11.1
	lung cancer	17	5.5	1	1.3	16	6.8
	head and neck cancer	13	4.2	4	5.3	9	3.8
	pancreatic cancer	9	2.9	1	1.3	8	3.4
	ovarian cancer	9	2.9	3	3.9	6	2.6
	testicular cancer	7	2.3	2	2.6	5	2.1
others	51	16.5	20	6.5	53	17.1	

**Table IV.** Patients' perception of the CAM term

		All participants		CAM users		Non-users	
		No.	%	No.	%	No.	%
<b>What, in your opinion, does the term "complementary and alternative medicine" mean?</b>	they are methods that are moderately approved by conventional medicine (CM)	58	18.7	20	6.5	38	12.3
	they are salutary methods unapproved by CM	39	12.6	11	0.0	28	0.1
	they are methods that could be used instead of the CM	4	1.3	2	0.0	2	0.0
	they are methods that could be used alongside CM	109	35.2	39	0.1	70	0.2
	I do not have any opinion	101	32.6	14	0.0	87	0.3
	other	70	22.6	10	0.0	60	0.2

safe for my health; I wanted to try everything possible; I do not trust CAM or I think CAM is a mind therapy, not body therapy".

Table V presents the prevalence of using particular CAM methods. Most patients had more trust in conventional medicine (CM) (67.1%), but there was also a group of CAM users (17.1%) who trusted both CAM and CM the same way. Only 2.6% (2 responders) trusted CAM more. The most commonly mentioned reason for using CAM was boosting the immune system (46.1%). Other popular arguments were: improving

well-being/ counteracting the ill effects of cancer and its treatment (40.8%); improving the prognosis (38.2%) and increasing the chance of recovery (28.9%). The most common source of information about CAM was family and friends (57.9%), over 34.2% of CAM users employed some CAM methods before their oncological treatment. The amount of money spent each month on CAM was lower than 50 PLN (around 13 USD) for 27.6% of respondents: 50–100 PLN for 25.0%. About 17.1% of CAM users spent 100–200 PLN monthly, 6.6% – 200–500 PLN

**Table V.** Prevalence of CAM usage

Method		CAM users	
		No.	%
manipulation and body-based methods	massage	3	3.9
	relaxation techniques	2	2.6
movement therapies	yoga	3	3.9
mind-body interventions	prayer	24	31.6
	psychotherapy/ support groups	6	7.9
biologically based therapies	dietary supplements	31	40.8
	herbal medicine	20	26.3
	special diet/ modification of diet	17	22.4
	apitherapy	8	10.5
	amygdalin	4	5.3
	capsaicin	4	5.3
	aromatherapy	1	1.3
alternative medical systems	quackery/ bioenergotherapy	7	9.2
	homeopathy	5	6.6
	acupuncture	0	0
	Ashkar method	0	0
	folk/traditional medicine	0	0
other methods not listed above		20	26.3

and 7.9% more than 500 PLN. The most popular treatments mentioned by respondents were:

- alkylglycerol (Ecomer, containing shark liver oil) (6.7% of CAM users),
- specially prepared juices from vegetables or fruit (6.7%),
- vitamin B<sub>17</sub> – amygdalin (5.3%),
- shark cartilage (5.3%),
- noni juices (*Morinda citrifolia*) (5.3%),
- extract from shiitake mushroom (*Lentinula edodes*) (4%),
- extract from *Polyporus betulinus nigricans* (4%),
- elements from *Betula pendula* (2.7%),
- Graviola Immune (2.7%),
- ayurveda (1.3%) and pilates (1.3%).

## Discussion

### **CAM usage – the profile of users and potential reasons for CAM usage**

Numerous researchers prove that CAM usage among cancer patients is higher than in the general population, but similar to patients with chronic diseases. Indeed, a recently published study regarding Polish patients with epilepsy showed similar percentages of CAM users in comparison to our population [6].

In this research, the profile of CAM users is the same as in many other research studies – patients with cancer using CAM tended to be female with higher education levels and were suffering from breast cancer. Better educated patients are probably more aware of their health status and show more interest in the process of their illness and treatment. CAM usage is connected with higher educational levels; in Israel, however, dietary supplement usage is more popular among people who are less formally educated. CAM can be seen as an active way to manage the disease, with some data suggesting that the intention of patients using CAM was to have a positive influence on their disease [7–10]. In this study, better educated patients seemed to have more ideas and reflections about CAM and they were probably more involved in the treatment of their disease. 4.5% of CAM users, in comparison to almost one third of non-users, did not have their own opinion about what CAM was. In Poland, the use of CAM was mainly affected by the influence of family and friends, while in the United Kingdom (UK), the Internet played a main role [11].

Alternative methods were nearly fifteen times more popular among Polish patients than complementary ones, while in other studies this disparity is smaller – alternative methods are only three times more popular [12]. An explanation for this might be the different motivations for choosing CAM. In this research, the most popular reason for using CAM was “boosting the immune system” and diet supplements seem to be the most suitable and accessible way of achieving this. Huebner et al. (Germany) indicated the importance of “the reduction of side effects” and a “desire to become active” as equally important, while Molassiotis et al. and other European researchers reported “increasing the body’s ability to fight cancer” as the

most popular reason; complementary methods may more effectively fulfill these demands [13, 14]. Other reasons for the use of CAM by Polish patients were generally similar to those from other studies.

In Poland, patients during radical treatment tended to use CAM nearly twice as often as during palliative treatment, while other papers suggested that palliative patients, who have a poorer quality of life, are usually expected to use CAM more often. According to Elliott et al., palliative patients might be more depressive and hopeless and some of them might fail to continue to use CAM due to different practical and financial difficulties [15, 16]. Complementary methods like relaxation or psychotherapy might be especially favorable for palliative patients. However, in Poland there is little general awareness about these methods. During palliative oncological treatment, the spiritual needs of patients and the various problems associated with the end of life should not be omitted or unnoticed. Unfortunately, in Poland the palliative treatment financed by the National Health Fund (NFZ) does not satisfy these demands. Moreover, overall psychological care in oncological and palliative departments is insufficient [17].

### **CAM methods used**

Poland is a mainly Catholic country: 91.4% of the total population (2018, <http://stat.gov.pl/>) belong to the Latin Church of the Roman Catholic Church. 24% of our participants claimed that they were praying for a cure. In this research, prayer was the second most common CAM among cancer patients, which is similar or less frequent to the outcomes from North Africa or Asia, while in Western Europe other methods were usually more popular [9, 18–20].

The profile of the method used in Poland is halfway between the profile from Western Europe or the USA and Asia. In Poland, like in Western countries and the USA, the most popular methods were mainly various diet supplements (tab. V) [8, 9]. Diet supplements – regardless of their effectiveness – are the simplest methods that can be applied. They do not usually require major changes in lifestyle or involve much time, attention or effort.

In Poland, methods like mind and body and relaxation techniques or acupuncture are still not very popular. In other European countries, relaxation is used by up to 32.4%, acupuncture up to 13% and spiritual methods up to 20.0%, while in our research it is only 7.8% for manipulation and body-based methods (also including relaxation), 3.9% for movement therapies and 0% for acupuncture (tab. V).

A systematic review from the USA names exercises, acupuncture and meditation, yoga, massage and music therapy among the most frequently mentioned on comprehensive cancer center websites. They are offered to cancer patients as commonly as dietary supplements and even more commonly than herbs [21–22]. According to Scott et al., in the UK, where the average income is higher than in Poland, the most popular methods among cancer patients are relaxation, meditation

and medicinal teas [12]. In Polish society these interventions are probably still regarded as “exclusive” and accessible only to younger people in bigger cities with higher incomes. In this study, participants were not asked about their income to avoid tactlessness, nevertheless the mean value of a salary in Poland in the first half of 2019 was 4951 PLN (1293 USD) (<http://stat.gov.pl>). More expensive methods (like acupuncture or massage) are unaffordable for many patients in Poland.

Moreover, in Poland and other countries from the Eastern Block (the former communist states of Central and Eastern Europe), common access to some methods, techniques and innovations was restricted for many years. 30 years ago this isolation ended, and the difficult and still ongoing reform of the health care sector began. It may still take many more years to overcome the challenges faced [23]. The mean age of this study population was 58.1 years which might suggest that many of the respondents might not be very familiar with the benefits of complementary therapies due to their age. Maybe the proportion of CAM types used will change over the coming decades. The last important factor is the fact that people living in smaller Polish cities or rural areas have limited access to some practices requiring professional staff (like yoga, pilates or support groups).

### **Safety and patient–doctor communication issues**

7.9% of our respondents claimed that using CAM delayed presenting oneself to a physician or oncologist with disturbing symptoms. This percentage is much lower than for the Asian population. A recently published retrospective study regarding a huge population (almost 2 000 000) of cancer patients concluded that CAM usage was associated with refusal of standard treatment options and a higher risk of death. Earlier, Han et al. proved that CAM used as primary treatment for breast cancer increased the risk of progression, recurrence and death, however a study by Neuhouser et al. did not confirm this. Nevertheless, the risk of drug interactions when some of CAM methods are applied, in addition to standard oncological treatment, or even higher a risk of infections in some cases cannot be neglected [20, 24–27].

In our study, almost half the patients (46.57%) admitted not informing their doctors about CAM usage and this matches the results of the review by Davis et al. regarding the number of patients who do not disclose CAM usage (20–70%) [28]. Our patients point to their doctor’s lack of inquiry as to the main reason for nondisclosure, and this was also demonstrated by other studies. It seems that patients lack the proper conversations about supportive methods for their oncological treatment. Other studies reported similar results about patients’ fear of being judged by clinicians when sharing such information and their desire to be actively involved in their treatment [29–30].

### **Limitations of the study**

The study has certain limitations, one of the biggest being the inequality of the groups – there were almost twice as many

palliative patients involved than radical and more inward patients than outward. The survey did not investigate the usage of vitamin C infusions and this method was explored together with other methods as “dietary supplements”. Regarding the growing popularity of vitamin C infusions, this topic should be covered separately [10, 31]. An important influence on the proportion of women and men using CAM in our study was women with breast cancer – they accounted for 14.5% of all patients, but as many as 25.0% of all CAM users. Moreover, the response rate was not measured and the patients who did not give their consent to complete the questionnaire were not asked about their reason for refusal. The questionnaire needs a cross-cultural adaptation and a proper English translation in order to be used in other studies.

### **Conclusions**

The study showed the differences between the USA, Western European and post-communist countries in terms of CAM usage in cancer patients. The profile of a Central European CAM user is also different from their Asian equivalent. Looking at the updated data from other regions, it can be assumed that Poland will also experience a shift in prevalence or types of CAM being commonly used.

The growing popularity and heterogeneity of CAM methods make it an important issue for patient–doctor relations in Poland and other Central European countries. Oncologists and general practitioners in our region should start talking about CAM with their cancer patients. The results of this study indicate what topics should be covered while introducing patient education programs in Poland.

### **Acknowledgements**

The authors would like to thank Ms. Joanna Gołąb for editing the English version of the article.

**Conflict of interest:** none declared

### **Mirosława Puskulluoglu**

*Maria Skłodowska-Curie National Research Institute of Oncology  
Krakow Branch  
ul. Garncarska 11  
33-332 Kraków, Poland  
e-mail: mira.puskulluoglu@gmail.com*

*Received: 12 Jul 2021*

*Accepted: 20 Aug 2021*

### **References**

1. Complementary, Alternative, or Integrative Health: What’s In a Name? NCCAM. <https://nccih.nih.gov/health/integrative-health> (3.07.2021).
2. Jones E, Nissen L, McCarthy A, et al. Exploring the Use of Complementary and Alternative Medicine in Cancer Patients. *Integr Cancer Ther.* 2019; 18: 1534735419854134, doi: 10.1177/1534735419854134, indexed in Pubmed: 31170844.
3. Wolf CP, Rachow T, Ernst T, et al. Complementary and alternative medicine (CAM) supplements in cancer outpatients: analyses of usage and of interaction risks with cancer treatment. *J Cancer Res Clin Oncol.*



- 2021 [Epub ahead of print], doi: 10.1007/s00432-021-03675-7, indexed in Pubmed: 34228225.
4. Johnson C, Aaronson N, Blazeby JM, et al. EORTC QUALITY OF LIFE GROUP Guidelines for Developing Questionnaire Modules [Internet]. 2011. [https://www.eortc.org/app/uploads/sites/2/2018/02/guidelines\\_for\\_developing\\_questionnaire\\_final.pdf](https://www.eortc.org/app/uploads/sites/2/2018/02/guidelines_for_developing_questionnaire_final.pdf) (4.07.2021).
  5. Tabachnick BG, Fidell LS. *Using Multivariate Statistics*. 5th ed. Allyn & Bacon, Inc, Needham Heights, MA 2006.
  6. Bosak M, Słowik A. Use of complementary and alternative medicine among adults with epilepsy in a university epilepsy clinic in Poland. *Epilepsy Behav.* 2019; 98(Pt A): 40–44, doi: 10.1016/j.yebeh.2019.06.004, indexed in Pubmed: 31299531.
  7. Toivonen KI, Tamagawa R, Specia M, et al. Open to Exploration? Association of Personality Factors With Complementary Therapy Use After Breast Cancer Treatment. *Integr Cancer Ther.* 2018; 17(3): 785–792, doi: 10.1177/1534735417753539, indexed in Pubmed: 29361852.
  8. Berretta M, Della Pepa C, Tralongo P, et al. Use of Complementary and Alternative Medicine (CAM) in cancer patients: An Italian multicenter survey. *Oncotarget.* 2017; 8(15): 24401–24414, doi: 10.18632/oncotarget.14224, indexed in Pubmed: 28212560.
  9. Wode K, Henriksson R, Sharp L, et al. Cancer patients' use of complementary and alternative medicine in Sweden: a cross-sectional study. *BMC Complement Altern Med.* 2019; 19(1): 62, doi: 10.1186/s12906-019-2452-5, indexed in Pubmed: 30866916.
  10. Snyder J, Zenone M, Caulfield T. Crowdfunding for complementary and alternative medicine: What are cancer patients seeking? *PLoS One.* 2020; 15(11): e0242048, doi: 10.1371/journal.pone.0242048, indexed in Pubmed: 33216790.
  11. Holmes MM, Bishop FL, Calman L., „I just googled and read everything”: Exploring breast cancer survivors' use of the internet to find information on complementary medicine. *Complement Ther Med.* 2017; 33: 78–84, doi: 10.1016/j.ctim.2017.06.007, indexed in Pubmed: 28735830.
  12. Scott JA, Kearney N, Hummerston S, et al. Use of complementary and alternative medicine in patients with cancer: a UK survey. *Eur J Oncol Nurs.* 2005; 9(2): 131–137, doi: 10.1016/j.ejon.2005.03.012, indexed in Pubmed: 15944106.
  13. Huebner J, Prott FJ, Micke O, et al. PRIO (Working Group Prevention and Integrative Oncology - German Cancer Society). Online survey of cancer patients on complementary and alternative medicine. *Oncol Res Treat.* 2014; 37(6): 304–308, doi: 10.1159/000362616, indexed in Pubmed: 24903760.
  14. Molassiotis A, Potrata B, Cheng KKF. A systematic review of the effectiveness of Chinese herbal medication in symptom management and improvement of quality of life in adult cancer patients. *Complement Ther Med.* 2009; 17(2): 92–120, doi: 10.1016/j.ctim.2008.11.002, indexed in Pubmed: 19185267.
  15. Asiiimwe JB, Nagendrappa PB, Atukunda EC, et al. Prevalence of the Use of Herbal Medicines among Patients with Cancer: A Systematic Review and Meta-Analysis. *Evid Based Complement Alternat Med.* 2021; 2021: 9963038, doi: 10.1155/2021/9963038, indexed in Pubmed: 34055029.
  16. Elliott JA, Kealey CP, Olver IN. (Using) complementary and alternative medicine: the perceptions of palliative patients with cancer. *J Palliat Med.* 2008; 11(1): 58–67, doi: 10.1089/jpm.2007.0102, indexed in Pubmed: 18370894.
  17. Krakowiak P. Gaps in end-of-life care and lack of support for family carers in Poland and Central Eastern Europe. *Palliat Care Soc Pract.* 2020; 14: 2632352420958001, doi: 10.1177/2632352420958001, indexed in Pubmed: 33063014.
  18. Anderson JG, Taylor AG. Use of complementary therapies for cancer symptom management: results of the 2007 National Health Interview Survey. *J Altern Complement Med.* 2012; 18(3): 235–241, doi: 10.1089/acm.2011.0022, indexed in Pubmed: 22420737.
  19. Karadag E, Yüksel S. Complementary, Traditional and Spiritual Practices Used by Cancer Patients in Turkey When Coping with Pain: An Exploratory Case Study. *J Relig Health.* 2021; 60(4): 2784–2798, doi: 10.1007/s10943-021-01276-9, indexed in Pubmed: 33990887.
  20. Abuelgasim KA, Alsharhan Y, Alenzi T, et al. The use of complementary and alternative medicine by patients with cancer: a cross-sectional survey in Saudi Arabia. *BMC Complement Altern Med.* 2018; 18(1): 88, doi: 10.1186/s12906-018-2150-8, indexed in Pubmed: 29530034.
  21. Oh B, Butow P, Mullan B, et al. The use and perceived benefits resulting from the use of complementary and alternative medicine by cancer patients in Australia. *Asia Pac J Clin Oncol.* 2010; 6(4): 342–349, doi: 10.1111/j.1743-7563.2010.01329.x, indexed in Pubmed: 21114784.
  22. Yun H, Sun L, Mao JJ. Growth of Integrative Medicine at Leading Cancer Centers Between 2009 and 2016: A Systematic Analysis of NCI-Designated Comprehensive Cancer Center Websites. *J Natl Cancer Inst Monogr.* 2017; 2017(52), doi: 10.1093/jncimonographs/lgx004, indexed in Pubmed: 29140485.
  23. Sowada C, Sagan A, Kowalska-Bobko I, et al. Poland: Health System Review. *Health Syst Transit.* 2019; 21(1): 1–234, indexed in Pubmed: 31333192.
  24. Johnson SB, Park HS, Gross CP, et al. Complementary Medicine, Refusal of Conventional Cancer Therapy, and Survival Among Patients With Curable Cancers. *JAMA Oncol.* 2018; 4(10): 1375–1381, doi: 10.1001/jamaoncol.2018.2487, indexed in Pubmed: 30027204.
  25. Neuhouser ML, Smith AW, George SM, et al. Use of complementary and alternative medicine and breast cancer survival in the Health, Eating, Activity, and Lifestyle Study. *Breast Cancer Res Treat.* 2016; 160(3): 539–546, doi: 10.1007/s10549-016-4010-x, indexed in Pubmed: 27766453.
  26. Han E, Johnson N, DelaMelena T, et al. Alternative therapy used as primary treatment for breast cancer negatively impacts outcomes. *Ann Surg Oncol.* 2011; 18(4): 912–916, doi: 10.1215/10434-010-1487-0, indexed in Pubmed: 21225354.
  27. Campen CJ, Vogel WH, Shah PJ. Managing Drug Interactions in Cancer Therapy: A Guide for the Advanced Practitioner. *J Adv Pract Oncol.* 2017; 8(6): 609–620, indexed in Pubmed: 30310722.
  28. Davis EL, Oh B, Butow PN, et al. Cancer patient disclosure and patient-doctor communication of complementary and alternative medicine use: a systematic review. *Oncologist.* 2012; 17(11): 1475–1481, doi: 10.1634/theoncologist.2012-0223, indexed in Pubmed: 22933591.
  29. Foley H, Steel A, Cramer H, et al. Disclosure of complementary medicine use to medical providers: a systematic review and meta-analysis. *Sci Rep.* 2019; 9(1): 1573, doi: 10.1038/s41598-018-38279-8, indexed in Pubmed: 30733573.
  30. Levy AG, Scherer AM, Zikmund-Fisher BJ, et al. Prevalence of and Factors Associated With Patient Nondisclosure of Medically Relevant Information to Clinicians. *JAMA Netw Open.* 2018; 1(7): e185293, doi: 10.1001/jamanetworkopen.2018.5293, indexed in Pubmed: 30646397.
  31. Zasowska-Nowak A, Nowak PJ, Ciałkowska-Rysz A. High-Dose Vitamin C in Advanced-Stage Cancer Patients. *Nutrients.* 2021; 13(3), doi: 10.3390/nu13030735, indexed in Pubmed: 33652579.

# The surgical treatment of rectal cancer in Poland. The findings of a multi-center observational study by the Polish Society of Surgical Oncology (PSSO-01)

Michał Jankowski<sup>1\*</sup>, Andrzej Rutkowski<sup>2\*</sup>, Wojciech Zegarski<sup>1</sup>, Adam Majewski<sup>3</sup>, Marcin Zeman<sup>4</sup>,  
Marek Mądrecki<sup>5</sup>, Wojciech Woźny<sup>6</sup>, Wiesław Kruszewski<sup>7, 8</sup>, Grzegorz Celban<sup>9</sup>, Józef Kładny<sup>10</sup>,  
Zbigniew Lorenc<sup>11</sup>, Bartosz Kapturkiewicz<sup>12</sup>, Marek Bębenek<sup>12</sup>, Mirosław Szura<sup>13</sup>,  
Wojciech M. Wysocki<sup>14, 15, 16</sup>, Dawid Murawa<sup>17, 18</sup>, Wojciech Polkowski<sup>19</sup>, Stanisław Głuszek<sup>20</sup>,  
Józef Wróbel<sup>21</sup>, Tomasz Olesiński<sup>2</sup>

<sup>1</sup>Department of Surgical Oncology, Oncology Center – Prof Franciszek Łukaszczyk Memorial Hospital, Bydgoszcz, Poland

<sup>2</sup>Department of Gastroenterological Oncology, Maria Skłodowska-Curie National Research Institute of Oncology, Warsaw, Poland

<sup>3</sup>Specialist Hospital of Dr. Alfred Sokolowski, Walbrzych, Poland

<sup>4</sup>The Oncologic and Reconstructive Surgery Clinic, Maria Skłodowska-Curie National Research Institute of Oncology, Gliwice, Poland

<sup>5</sup>First Department of General and Oncological Surgery, Voivodeship Integrated Hospital in Plock, Plock, Poland

<sup>6</sup>First Department of General and Oncological Surgery, Voivodeship Hospital Centre of the Jelenia Gora Basin, Jelenia Gora, Poland

<sup>7</sup>Oncological Surgery Department, Gdynia Centre of Oncology, Polish Red Cross Memorial Maritime Hospital, Pomeranian Hospitals Ltd., Gdynia, Poland

<sup>8</sup>Division of Oncological Propedeutics, Medical University of Gdansk, Gdansk, Poland

<sup>9</sup>Department of Surgical Oncology, Jurassic Center of Oncology, Czestochowa, Poland

<sup>10</sup>Department of General and Oncological Surgery, Pomeranian Medical University, Szczecin, Poland

<sup>11</sup>Clinical Department of General, Colorectal and Trauma Surgery, Silesian Medical University, Sosnowiec, Poland

<sup>12</sup>Department of Surgery, Lower Silesian Oncological Centre, Wrocław, Poland

<sup>13</sup>Department of Surgery, Institute of Physiotherapy, Faculty of Health Science, Jagiellonian University, Krakow, Poland

<sup>14</sup>Chair of Surgery, Faculty of Medicine and Health Sciences, Andrzej Frycz Modrzewski Krakow University, Krakow, Poland

<sup>15</sup>Department of General, Oncological and Vascular Surgery, 5<sup>th</sup> Military Clinical Hospital in Krakow, Krakow, Poland

<sup>16</sup>Scientific Editorial Office, Maria Skłodowska-Curie National Research Institute of Oncology, Warsaw, Poland

<sup>17</sup>Chair of Surgery and Oncology, Collegium Medicum, University in Zielona Gora, Zielona Gora, Poland

<sup>18</sup>Department of General Surgery and Surgical Oncology, University Hospital in Zielona Gora, Zielona Gora, Poland

<sup>19</sup>Department of Surgical Oncology, Medical University of Lublin, Lublin, Poland

<sup>20</sup>Department of General, Oncological and Endocrinological Surgery, Collegium Medicum Jan Kochanowski University in Kielce, Kielce, Poland

<sup>21</sup>Beskid Oncology Center – John Paul II Municipal Hospital, Bielsko-Biala, Poland

\* Michał Jankowski and Andrzej Rutkowski contributed equally to this work

**Introduction.** PSSO-01, a Polish prospective multi-center project on rectal cancer, started in 2016 with participation on a voluntary basis. This study evaluates the early outcome of the surgical treatment of rectal cancer in Poland according to hospital volume.

**Material and methods.** The dataset derives from 17 clinical centers registered in the PSSO-01 study. From 2016 to 2020, the data of 1,607 patients were collected. Taking into account the number of patients enrolled in the study, the centers were divided into three categories: high volume, medium volume, and low volume. Nominal variables were compared

#### Jak cytować / How to cite:

Jankowski M, Rutkowski A, Zegarski W, Majewski A, Zeman M, Mądrecki M, Woźny W, Kruszewski W, Celban G, Kładny J, Lorenc Z, Kapturkiewicz B, Bębenek M, Szura M, Wysocki WM, Murawa D, Polkowski W, Głuszek S, Wróbel J, Olesiński T. *The surgical treatment of rectal cancer in Poland. The findings of a multi-center observational study by the Polish Society of Surgical Oncology (PSSO-01).* NOWOTWORY J Oncol 2021; 71: 282–289.

between different categories of centers using the chi-square test. The STROBE guidelines were used to guarantee the reporting of this observational study.

**Results.** More patients with metastatic disease were operated on in the low volume centers ( $p = 0.020$ ). Neoadjuvant treatment was used in 35%, 52%, and 66% of patients operated on in low, medium, and high volume centers respectively ( $p < 0.001$ ). Laparoscopic resection in medium volume centers was performed more often than in other centers ( $p < 0.001$ ). The total rate of postoperative complications related to high, medium, and low centers was 22%, 26%, 18% ( $p = 0.044$ ). One year following surgery, a stoma was present in 63% of patients. A defunctioning stoma following anterior resection was reversed in only 55% of patients. Anastomotic leakage was the main reason for a non-reversal diverting stoma.

**Conclusions.** The representation of low volume centers in the PSSO-01 study was understated. However, the outcomes may show the actual situation of surgical treatment of rectal cancer in high and medium volume centers in Poland.

**Key words:** rectal cancer, surgery, volume center, stoma

## Introduction

Every year, about 6,000 new cases of rectal cancer are recorded in Poland. Most of them require surgical treatment. Unfortunately, we neither have a nationwide registry that allows us to determine the stage of the disease at the time of diagnosis, nor the ability to use prospective monitoring of the surgical outcomes with a nationwide scope.

In 2016, the Polish Society of Surgical Oncology (PSSO) began collecting data on the surgical treatment of rectal cancer as part of a multi-center observational study (PSSO-01). One of the objectives of this project was to evaluate the early results of surgical treatment and to determine the proportion of patients who had a permanent intestinal stoma in long-term follow-up (up to 12 months after surgery). The purpose of this study was to provide basic data on the current surgical treatment of rectal cancer in Poland.

## Material and methods

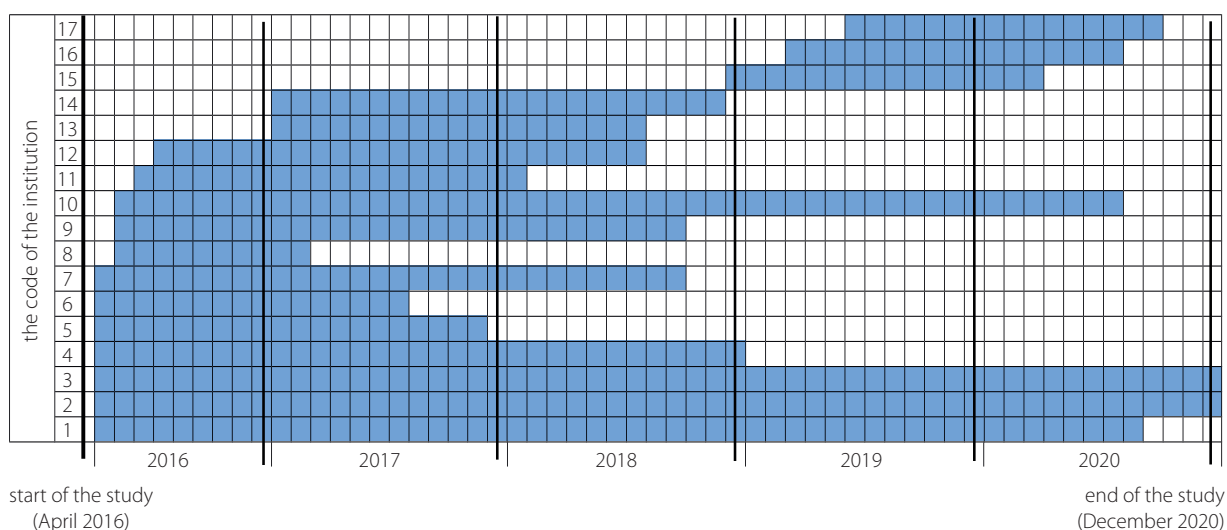
### Study centers

The participation of the institutions in the research project PSSO-01 was voluntary. The main criterion for the qualification of the centers was the possibility of monitoring postoperative

complications within a minimum of 30 days after surgery and long-term outcomes up to 12 months after surgery. At the beginning of the study (April 2016), there were 7 registered centers. Others joined during the study. 17 out of 24 registered centers were active in the study. The activity of the centers during the study period is shown in figure 1. The recruitment process for the study has been described in detail and published previously [1]. Taking into account the number of patients enrolled in the study from each institution, the centers were divided into three categories: high volume (>50 operations per year), medium volume (25–50 operations per year), and low volume (<25 operations per year). Due to the COVID-19 pandemic and the temporary interruption of the normal work of the hospitals, the volume was calculated according to the following formula: (number of patients recruited until 31<sup>st</sup> March 2020 ÷ the time of the center's activity [in months] to the date of 31<sup>st</sup> March 2021) × 12.

### Population of the study

The project of the study received the approval of the Bioethical Committee. During the study period, all patients with primary rectal cancer (coded as C20, International Classification of Di-



**Figure 1.** Activity of the centers in the study period

sease-10) operated on at the research centers were registered. The following data were prospectively collected:

- gender – distant metastases,
- concomitant diseases,
- preoperative treatment,
- technique and type of surgery, postoperative complications according to the Dindo-Clavien classification.

Because the main purpose of the PSSO-01 study focused on anastomotic leakage, wider data were collected only in the group of patients after anterior resection.

### Follow-up

The data of the presence of a stoma after anterior resection was prospectively collected within 12 months from the date of surgery. If a stoma at the evaluation points specified above was still present, the reasons for this has been described. The information on bowel restoration following Hartmann's procedure was retrospectively collected.

### Statistical analysis

Missing data were not defaulted to negative, and denominators reflect only actual reported cases. Summary statistics were expressed by percentages for categorial variables. Nominal variables were compared between the three groups of patients operated on at different volume centers using the chi-square test. For all tests, the statistical significance was accepted at  $\alpha = 0.05$ . All tests were two sided. The data were analyzed with SPSS version 19 for Windows (SPSS, Chicago, Illinois, USA).

### Results

From April 2016 to December 2020, 1,607 patients undergoing surgical treatment for rectal cancer were registered. The characteristics of the patients are shown in table I. More than half of the patients (53%; [95% confidence interval (CI): 49–57]) had concomitant diseases, the most common of which was hypertension 45% (95% CI: 43–47). Diabetes occurred in 15% (95% CI: 13–17) and ischemic heart disease in 14% (95% CI: 12–16). The rate of patients with cancer spread (distant metastases) at the time of the rectal cancer diagnosis was 13% [95% CI: 8–18]. Preoperative treatment of any kind was used in 920 (57%) patients. During the operation, a stoma (permanent or temporary) was created in 890 (56%) patients. Taking into account the patients' characteristics and their treatment, many statistically significant differences were found between the centers of different volumes – table II.

More patients with advanced cancer (metastatic disease) were operated on in the low volume centers than in high volume centers: 18% vs. 11% respectively ( $p = 0.020$ ; relative risk (RR): 1.61 [95% CI: 1.10–2.35]). There was also a difference in the proportion of patients with concomitant disorders (such as ischemic heart disease, hypertension, and diabetes) who were treated in different centers: high volume centers 48% vs. medium volume centers 57% ( $p = 0.005$ ; RR 1.18 [95% CI:

**Table I.** Characteristic of the study group

	Patients n (%)
volume of the study center:	
• high (>50 operations per year)	853 (53)
• medium (25–50 operations per year)	563 (35)
• low (<25 operations per year)	191 (12)
gender:	
• male	981 (61)
• female	626 (39)
metastatic disease:	
• yes	197 (13)
• not specified	59
concomitant disorders:	
• yes	846 (53)
preoperative RTH or CRT:	
• yes	920 (57)
• no	687 (43)
mode of surgery:	
• urgent	49 (3)
• elective	1540 (97)
• no data	18
abdominal approach:	
• open	1325 (85)
• laparoscopic	233 (15)
• no data or not applicable (*)	49
type of operation:	
• ASR/APR	341 (21)
• RA	530 (33)
• LAR	322 (20)
• HRTM	200 (13)
• PRCOL	5 (0.3)
• LExc	28 (2)
• STOM	130 (8)
• LPT	7 (0.4)
• other	28 (2)
• no data	16

RTH – preoperative radiotherapy; CRT – preoperative chemo-radiotherapy; ASR – abdomino-sacralis resection; APR – abdomino-perineal resection; RA – anterior resection; LAR – low anterior resection (anastomosis  $\leq 5$  cm from the anal verge); HRTM – Hartmann's procedure; PRCOL – proctocolectomy; LExc – local excision; STOM – colostomy; LPT – laparotomy; (\*) – resection without laparotomy (for example: local excision)

1.06–1.30] vs. low volume centers 60% ( $p = 0.006$ ; RR 1.24 [95% CI: 1.08–1.42]). Preoperative radiotherapy or chemo-radiotherapy was used in only 35% of patients operated on in low volume centers. This was less than in medium volume centers ( $p < 0.001$ ; RR 1.52 [95% CI: 1.23–1.87]) and in high volume centers ( $p < 0.001$ ; RR 1.90 [95% CI: 1.55–2.32]). There were also differences in neoadjuvant treatment between high volume centers and medium volume centers: 66% and 52% respectively ( $p < 0.001$ ; RR 1.25 [95% CI: 1.14–1.37]).

### Surgical treatment

Emergency operations were performed more frequently in low volume centers than in medium and high volume centers ( $p < 0.001$ ; RR 3.04 [95% CI: 1.67–5.53]). The rate of laparoscopic resection in medium volume centers was higher than in high volume centers (22% vs. 13%;  $p < 0.001$ ; RR 1.70 [95% CI: 1.34–2.16]) and low volume centers (22% vs. 4%:

**Table II.** The surgical treatment and volume of the center

Factor	Volume of the center			p value
	High n = 853	Medium n = 563	Low n = 191	
gender:				0.354
• male	534 (63%)	331 (59%)	116 (61%)	
• female	319 (37%)	232 (41%)	75 (39%)	
concomitant disorders:				0.001
• yes	412 (48%)	320 (57%)	114 (60%)	
clinical stage (TNM):				0.047
• IV (metastatic disease)	94 (11%)	73 (13%)	30 (18%)	
• I-III	739 (89%)	477 (87%)	135 (82%)	
• not specified	20	13	26	
preoperative RTH or CRT:				<0.001
• yes	559 (66%)	295 (52%)	66 (35%)	
urgency of surgery:				0.001
• urgent	22 (3%)	13 (2%)	14 (8%)	
• elective	829 (97%)	540 (98%)	171 (92%)	
• no data	2	10	6	
surgical abdominal approach:				<0.001
• open (classic approach)	725 (87%)	424 (78%)	176 (96%)	
• laparoscopic	107 (13%)	119 (22%)	7 (4%)	
• no data or not applicable (*)	21	20	8	
surgical procedure:				0.102
• ASR/APR	190 (22%)	116 (21%)	35 (19%)	
• RA	265 (31%)	195 (35%)	70 (38%)	
• LAR	171 (20%)	126 (23%)	25 (13%)	
• HRTM	108 (13%)	61 (11%)	31 (17%)	
• PRCOL	3 (0.4%)	1 (0.2%)	1 (0.5%)	
• LExc	16 (2%)	9 (2%)	3 (2%)	
• STOM	76 (9%)	40 (7%)	14 (8%)	
• LPT	4 (0.5%)	2 (0.4%)	1 (0.5%)	
• other	18 (2%)	4 (0.7%)	6 (3%)	
• no data	2	9	5	
defunctioning stoma: (**)				<0.001
• yes	138 (31%)	71 (22%)	5 (5%)	
• no data	0	1	1	

RTH – preoperative radiotherapy; CRT – preoperative chemo-radiotherapy; ASR – abdomino-sacralis resection; APR – abdomino-perineal resection; RA – anterior resection; LAR – low anterior resection (anastomosis ≤5 cm from the anal verge); HRTM – Hartmann's procedure; PRCOL – proctocolectomy; LExc – local excision; STOM – colostomy; LPT – laparotomy; (\*) – resection without laparotomy (for example: local excision); (\*\*) – percentage is related to the performed anastomoses

$p < 0.001$ ; RR 5.53 [95% CI: 2.72–12.05]). There were no statistically significant differences between centers of different volume, taking into account the type of performed operations ( $p = 0.102$ ). However, analysis of individual types of operations has shown that fewer low anterior resections in low volume centers were performed than in high and medium volume centers (13% vs. 21%;  $p = 0.018$ ; RR 1.57 [95% CI: 1.08–2.30]). Diverting stoma in resection with primary anastomosis was performed most often in high volume centers, and the least in low centers ( $p < 0.001$ ) – table II.

### The early outcomes of surgical treatment

Most palliative resections were performed in low volume centers (19%), and it was a statistically significant difference in proportion to medium volume centers ( $p = 0.018$ ; RR 1.61 [95% CI: 1.11–2.32]) – table III. There were no differences in palliative resections between high and medium volume centers ( $p = 0.075$ ; RR 1,28 [95% CI: 0,97–1,68]). Postoperative complications was

recorded in 359 (23%) patients. Most of them occurred in medium volume centers (26%). The difference in proportion to high and low volume centers were 26% vs. 22% ( $p = 0.056$ ; RR 1.21 [95% CI: 1.00–1.47]) and 26% vs. 18% ( $p = 0.034$ ; RR 1.42 [95% CI: 1.02–1.98]) respectively. Taking into account only serious postoperative complications (grade 3–5 according to the Dindo-Clavien Classification), the difference between medium and high volume centers was not significant ( $p = 0.110$ ), but ≥3 grade complications were higher in medium volume centers in relation to low volume centers ( $p = 0.016$ ; RR 1.55 [95% CI: 1.13–2.12]). The rate of anastomotic leakage was similar in centers with different volume (8%, 10%, and 7%). Postoperative mortality was less than 1%. At the end of postoperative hospitalization, 707 (45%) patients had a permanent end-colostomy.

### Persistent stoma in long term observation

The full follow-up covered 1,243 patients. Patients who had been lost from the follow-up (death or an observation pe-

**Table III.** The early outcomes of surgical treatment

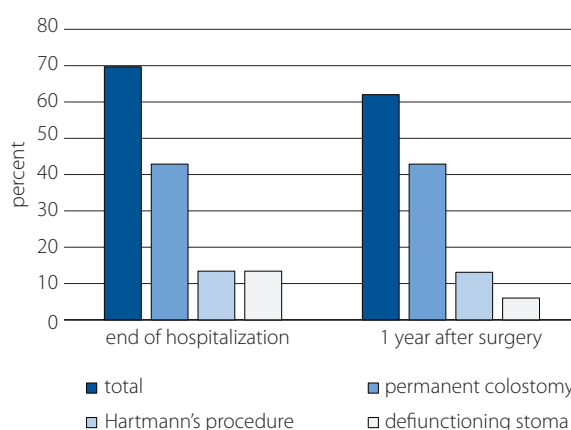
Factor	Total n = 1607	Volume of the center			p value
		High n = 853	Medium n = 563	Low n = 191	
type of resection:					0.035
• palliative	235 (15%)	132 (16%)	67 (12%)	36 (19%)	
• radical	1354 (85%)	719 (84%)	486 (88%)	149 (81%)	
• no data	18	2	10	6	
postoperative complications:					0.044
• yes	359 (23%)	182 (22%)	143 (26%)	34 (18%)	
• no data	28	7	15	6	
the grade of complications <sup>(1)</sup>					0.632
• 1	72 (5%)	23 (3%)	44 (8%)	5 (3%)	
• 2	110 (7%)	65 (8%)	38 (7%)	7 (4%)	
• 3	129 (8%)	70 (8%)	42 (8%)	17 (9%)	
• 4	29 (2%)	13 (2%)	13 (2%)	3 (2%)	
• 5	14 (1%)	8 (1%)	4 (1%)	2 (1%)	
• no data	33	10	17	6	
anastomotic leakage <sup>(*)</sup>					0.607
• yes	75 (9%)	36 (8%)	32 (10%)	7 (7%)	
• no data	4	0	3	1	
end-colostomy present at the end of hospitalization: <sup>(2)</sup>					0.318
• yes	707 (45%)	390 (47%)	234 (43%)	83 (46%)	
• no data	46	19	15	12	

(\*) – percentage is related to the performed anastomoses; <sup>1</sup> – according to the Dindo-Clavien Classification; <sup>2</sup> – any surgical procedures with permanent stoma performed. Disconnection of the anastomosis due to anastomotic leakage after anterior resection and end-colostomy performed – included

riod less than 12 months) were excluded from the analysis of long-term outcomes. One year after the operation, a stoma was present in 777 (63%) patients. In 533 (43%) patients, it was connected with the primary type of surgery: abdomino-sacral resection / abdomino-perineal resection (ASR/APR; n = 341), proctocolectomy (PRCOL; n = 5), palliative Hartmann's procedure (HRTM; n = 31), only colostomy (STOM; n = 133). In addition, in this group there were patients in whom primary anastomosis was a disconnection due to leakage, and a definitive end-colostomy was created (n = 23). In the remaining 244 patients, a stoma was still present because no reversal of defunctioning stoma or no bowel restorative surgery after the radical Hartmann's procedure was performed. The overall rate of bowel restorative surgery following the radical Hartmann's procedure was only 2.4%. The defunctioning stoma following anterior resection (RA) or low anterior resection (LAR) was reversed in only 92 (55.4%) patients – figure 2. The reasons for delay in defunctioning stoma reversal is shown in table IV.

## Discussion

Interim analysis of the secondary purpose of the PSSO-01 study was published previously [1]. This paper reports the final outcomes based on the data of the 1607 patients enrolled in this study. Despite the large number of subjects enrolled on this trial, it should be kept in mind that the PSSO-01 project was not a registry of rectal cancer, and the results of this analysis should be treated with caution. Furthermore, the data collected during the study do not allow for detailed analysis of the reasons for the individual results of the observations. The purpose of the



**Figure 2.** Persistent stoma in 1-year follow-up; analysis of 1243 patients (patients with incomplete data – excluded)

study was not to assess the quality of rectal cancer surgical treatment, but to present the current situation.

Metastatic disease at the time of rectal cancer diagnosis (stage IV according to UICC) was found in 13% of the patients. Although some audit projects show similar data [2, 3], it must be assumed that this percentage is understated and does not reflect the actual situation. European population-based studies show that there are 22–26% of such cases [4] – table V. The actual proportion of patients in the advanced stages of the disease in Poland can reach 36–46% [5]. The low percentage presented in the PSSO-01 study may be due to the small representation of low volume centers, where the majority of patients with advanced stages of the disease are operated on.

**Table IV.** The reasons for delay in defunctioning stoma reversal (up to 12 months)

	No. of patients and percentage
anastomotic leakage	17 (23.0)
cancer disease progression	9 (13.4)
stricture of anastomosis	2 (2.7)
disagreement to restorative operations	5 (6.8)
ileus of the bowel	2 (2.7)
other (*)	39 (52.7)

(\*) – adjuvant or palliative chemotherapy, the COVID-19 pandemic and other institutional burdens

In addition, some patients with multi-metastatic disease can not be treated surgically.

Numerous European audit projects present important information on the effect of center volume on the outcomes of rectal cancer surgery. A population-based study provided in the Netherlands showed improved survival in cT4 rectal cancer patients treated in high volume centers, compared with low volume hospitals, but, after correction for neoadjuvant treatment, this difference was not statistically significant [6–8]. The criteria for dividing centers into high, medium, and small were similar to those in our study. In the Netherlands study, the overall rate of neoadjuvant radiotherapy or chemo-radiotherapy treatment was very high, and there were small differences between low, medium, and high volume centers: 89%, 88%, and 90% respectively. Compared to this data, the information collected in the PSSO-01 study show much lower rate of pa-

tients treated preoperatively in different volume hospitals (66%, 52%, and 35%). The reason for these differences are due to the fact that the PSSO-01 study patients with a tumor in the upper part of the rectum were enrolled. However, compared to data from Denmark, England, Norway, and Sweden, the overall rate of patients receiving radiotherapy is similar [4].

A laparoscopic resection of rectal cancer was performed less frequently than in other European countries. Schnitzbauer et al. has shown that the use of laparoscopy in Germany increased constantly from 12.3% to 48.1% between 2007 and 2016 [9]. In the initial period of the PSSO 01 study (2016), the percentage of laparoscopic operations was only 9%, but it increased somewhat to 15% after 4 years. Although this is still a small rate, the upward trend is clearly visible and can be expected to reach the same level as other European countries in the coming years. Currently, the most laparoscopic resections are performed in medium volume centers (22%), and the least in low volume centers (4%). Other than that, data from the Dutch centers show that the most laparoscopic operations are performed in high volume centers (59.8%), but low volume centers perform 45.7% [7].

The total rate of restorative rectal resection (anterior resection or low anterior resection) was 53% (51–58% depending on the center's volume). For Hartmann's procedure (HRTM), this was 13% (11–17%), and abdomino-sacral resection / abdomino-perineal resection (ASR/APR) 21% (19–22%). The differences between different volume centers were not statistically significant. The exception was for low anterior resection (LAR), which was performed less frequently in low volume centers than in high and medium volume centers. Data from Belgian

**Table V.** Rectal cancer surgery in Europe

	Denmark	England	Norway	Sweden	Netherlands	Belgium	Germany	Poland
sources: [references]	population- based study [4]	population- based study [4]	population- based study [4]	population- based study [4]	DSCA <sup>(1)</sup> [2]	PROCARE <sup>(2)</sup> BCR <sup>(3)</sup> IMA <sup>(4)</sup> [3]	population- based study [9]	observational study [PSSO-01]
years of data collected	2010–2012	2010–2012	2010–2012	2010–2012	2009–2011	2006–2008	2007–2016	2016–2020
No. of patients	4391	27599	3111	5797	7099	6353	23001	1607
gender:								
• male	61%	64%	59%	59%	62%	60%	63% (Λ)	61%
• female	39%	36%	41%	41%	38%	40%	37% (Λ)	39%
disease stage at diagnosis:								
• stage I–III	75%	78%	74%	76%	92%	88%	80%	87%
• stage IV	25%	22%	26%	24%	8%	12%	20%	13%
• unknown stage (*)	13%	16%	13% (*)	8%	4%	41%	ND	4%
received radiotherapy	27%	41%	43%	51%	83%	50%	40% (Λ)	57%
laparoscopic approach	ND	ND	ND	ND	38%	ND	28%	15%
received resectional surgery	68%	60%	66%	71%	95%	81%	ND	89%

(\*) – percentage is related to the whole study group; (Λ) – percentage is related to only UICC stage I–III, R0 resection and planned operation; ND – no data; <sup>1</sup> – The Dutch Surgical Colorectal Audit; <sup>2</sup> – Belgian multidisciplinary project on cancer of the rectum; <sup>3</sup> – Belgian Cancer Registry; <sup>4</sup> – InterMutualistic Agency database

databases show a 59% rate of sphincter saving operations, 3% of HRTM and 17% of ASR [3]. A population-based study from the Netherlands (based on the Dutch Surgical Colorectal Audit – DSCA) presents statistically significant differences between different volume centers by taking into account the type of surgery: more sphincter saving procedures (LAR and HRTM account together) and low ASR in high volume centers [6]. The DSCA audit showed that the total ASR percentage was 30.5% [2], which is higher than in the PSSO-01 study. However, all this data is difficult to compare because the type of resection, such as ASR/APR or LAR, is mainly determined by the location of the tumor. For the Belgian and the Netherlands registry, patients with a tumor located in the lower and middle third of the rectum were enrolled. In our study, we included patients with primary adenocarcinoma of the rectum between 0 and 15 cm above the anal verge.

In our study, the overall rate of postoperative complications was higher in medium volume centers compared to high and low volume centers. Jonker et al [7] reported similar observations, although the overall complication rate was higher than in our study. The low rate of defunctioning stoma in LAR (5–31% depending on the volume of the center) reported in our study is surprising because the data from the Netherlands show a significantly higher percentage of anastomosis with a defunctioning stoma (65.5–80.3% depending on the hospital volume) [7]. Despite this, the rate of anastomotic leakage in PSSO-01 was similar to the population-based data of the DSCA [10]. These outcomes confirm the observations that a high tendency towards defunctioning stoma construction did not result in lower overall anastomotic leakage and the ability to select patients for stoma construction plays the most important role in the choice of optimal surgical strategy [10].

The long-term outcomes of the present study showed a high rate (63%) of persistent stoma over the 1 year follow-up. After excluding the surgical procedures connected with permanent end-colostomy, we conclude that most of curative HRTM is a definitive surgical procedure and almost half of the defunctioning stomas are not closed following 12 months. The reasons for leaving the protective stoma allow us to assume that most of them will remain permanently. Data from DSCA has shown 54.2% end-colostomy procedures (included ASR) [2]. It is higher than in our study (43%). European multi-center studies present data that most diverting stoma is reversed within 12 months, but that one in four defunctioning stomas is not reversed 3 years after surgery [11–13]. Anastomotic leakage is one of the most important risk factors for not reversing stomas. A Swedish retrospective multi-center study [14] including 1442 patients undergoing anterior resection observed that the overall rate of permanent stoma among patients with anastomotic leakage was 65%. The rate of definitive stoma at a level of >60% following 12 months in our study seems to be high. However, other studies showed similar results. In a retrospective study conducted in Sweden, the permanent stoma rate

was 63.2% when emergency and palliative procedures were included, and 54.9% when only elective curative cases were considered. The authors concluded that stoma rates taken at face value may not provide an accurate picture of a particular colorectal unit's quality of care [15].

## Conclusions

We are presenting the results obtained in the prospective multi-center study PSSO-01, which focused on the surgical treatment of rectal cancer. We compared our outcomes with European population-based studies. Finally, the question should be asked: are these results representative of the population of rectal cancer patients undergoing surgery in Poland? Although the study had a prospective nature, it has several important limitations. Firstly, there was the administrative burden associated with data collection. There was no monitoring of the quality of recorded data at each of the centers by an independent study office. The accurate measurement of quality of care is complex and requires the collection of multiple data points from different phases of the care process. Therefore, the dataset is limited, but still entails valid information. Secondly, PSSO-01 has a limitation regarding the possibility of selection bias since the participation of the centers in the study was voluntary. Nevertheless, different volume centers were represented in this study. Unfortunately, in comparison to data from European population-based studies, the proportion of high, medium, and low centers in PSSO-01 underrepresented low volume centers. However, the results reported by the high and medium volume centers may correspond to the actual situation.

**Conflict of interest:** none declared

## Andrzej Rutkowski

*Maria Skłodowska-Curie National Research Institute of Oncology  
Department of Gastroenterological Oncology  
ul. Roentgena 5  
02-781 Warszawa, Poland  
e-mail: andrzej.rutkowski@pib-nio.pl*

*Received: 15 Aug 2021*

*Accepted: 17 Aug 2021*

## References

1. Błaszowski T, Celban G, Domagała M, et al. Surgical treatment of rectal cancer in Poland – a report from a prospective, multi-centre observational study PSSO\_01 conducted under the auspices of the Polish Society of Surgical Oncology. *Nowotwory. Journal of Oncology*. 2018; 68(3): 118–126, doi: 10.5603/njo.2018.0019.
2. Leersum NJV, Snijders HS, Henneman D, et al. The Dutch Surgical Colorectal Audit. *Eur J Surg Oncol*. 2013; 39(10): 1063–1070, doi: 10.1016/j.ejso.2013.05.008.
3. Jegou D, Penninckx F, Vandendael T, et al. PROCARE. Completeness and registration bias in PROCARE, a Belgian multidisciplinary project on cancer of the rectum with participation on a voluntary basis. *Eur J Cancer*. 2015; 51(9): 1099–1108, doi: 10.1016/j.ejca.2014.02.025, indexed in Pubmed: 24726735.
4. Majano SB, Girolamo CDi, Rachet B, et al. Surgical treatment and survival from colorectal cancer in Denmark, England, Norway, and Sweden: a population-based study. *Lancet Oncol*. 2019; 20(1): 74–87, doi: 10.1016/s1470-2045(18)30646-6.



5. Ciesielski P, Berut M, Górnicki K, et al. Assessment of the Surgical Treatment Results in Patients with Colorectal Cancer in a District Hospital Versus Treatment Results in a Highly Specialized Center. *Pol Przegl Chir.* 2016; 88(4): 188–195, doi: 10.1515/pjs-2016-0050, indexed in Pubmed: 27648619.
6. Hagemans JAW, Alberda WJ, Versteegen M, et al. Hospital volume and outcome in rectal cancer patients; results of a population-based study in the Netherlands. *Eur J Surg Oncol.* 2019; 45(4): 613–619, doi: 10.1016/j.ejso.2018.12.018, indexed in Pubmed: 30600101.
7. Jonker FHW, Hagemans JAW, Burger JWA, et al. Dutch Snapshot Research Group. The influence of hospital volume on long-term oncological outcome after rectal cancer surgery. *Int J Colorectal Dis.* 2017; 32(12): 1741–1747, doi: 10.1007/s00384-017-2889-2, indexed in Pubmed: 28884251.
8. Leonard D, Penninckx F, Kartheuser A, et al. PROCARE. Effect of hospital volume on quality of care and outcome after rectal cancer surgery. *Br J Surg.* 2014; 101(11): 1475–1482, doi: 10.1002/bjs.9624, indexed in Pubmed: 25142810.
9. Schnitzbauer V, Gerken M, Benz S, et al. Laparoscopic and open surgery in rectal cancer patients in Germany: short and long-term results of a large 10-year population-based cohort. *Surg Endosc.* 2020; 34(3): 1132–1141, doi: 10.1007/s00464-019-06861-4, indexed in Pubmed: 31147825.
10. Snijders HS, van Leersum NJ, Henneman D, et al. Optimal Treatment Strategy in Rectal Cancer Surgery: Should We Be Cowboys or Chickens? *Ann Surg Oncol.* 2015; 22(11): 3582–3589, doi: 10.1245/s10434-015-4385-7, indexed in Pubmed: 25691277.
11. Gustafsson CP, Gunnarsson U, Dahlstrand U, et al. Loop-ileostomy reversal-patient-related characteristics influencing time to closure. *Int J Colorectal Dis.* 2018; 33(5): 593–600, doi: 10.1007/s00384-018-2994-x, indexed in Pubmed: 29508050.
12. David GG, Slavin JP, Willmott S, et al. Loop ileostomy following anterior resection: is it really temporary? *Colorectal Dis.* 2010; 12(5): 428–432, doi: 10.1111/j.1463-1318.2009.01815.x, indexed in Pubmed: 19226365.
13. Jørgensen JB, Erichsen R, Pedersen BG, et al. Stoma reversal after intended restorative rectal cancer resection in Denmark: nationwide population-based study. *BJS Open.* 2020 [Epub ahead of print], doi: 10.1002/bjs5.50340, indexed in Pubmed: 33022143.
14. Jutesten H, Draus J, Frey J, et al. High risk of permanent stoma after anastomotic leakage in anterior resection for rectal cancer. *Colorectal Dis.* 2019; 21(2): 174–182, doi: 10.1111/codi.14469, indexed in Pubmed: 30411471.
15. Codd RJ, Evans MD, Davies M, et al. Permanent stoma rates: a misleading marker of quality in rectal cancer surgery. *Colorectal Dis.* 2014; 16(4): 276–280, doi: 10.1111/codi.12509, indexed in Pubmed: 24299162.

# Resection margins do not influence survival in vulvar cancer: treatment results in patients with a long-term follow-up

Szymon Piątek<sup>1</sup>, Wojciech Michalski<sup>2</sup>, Mariusz Bidziński<sup>1</sup>, Anna Dańska-Bidzińska<sup>3</sup>

<sup>1</sup>Department of Gynecologic Oncology, Maria Skłodowska-Curie National Research Institute of Oncology, Warsaw, Poland

<sup>2</sup>Department of Biostatistics, Maria Skłodowska-Curie National Research Institute of Oncology, Warsaw, Poland

<sup>3</sup>2<sup>nd</sup> Chair and Department Obstetrics and Gynecology, Medical University of Warsaw, Warsaw, Poland

**Introduction.** The main purpose of the study was to assess margin resection as a prognostic factor of vulvar cancer in patients with a long term follow-up.

**Materials and methods.** The study included 84 vulvar cancer patients who underwent radical treatment: surgery (n = 84), radiotherapy (n = 16), chemoradiotherapy (n = 5). Clinicopathological factors regarding survival and recurrence were analyzed. The median follow-up was 74 months.

**Results.** Resection margins were not related to progression-free survival (PFS) (p = 0.93) and overall survival (OS) (p = 0.84). On the multivariate analysis, a maximum tumor size >25 mm (p = 0.026) and inguinal lymph node involvement (p = 0.028) were factors increasing the risk of death. The risk of recurrence was related to tumor dimension >25 mm (p = 0.011), but not to inguinal node metastasis (p = 0.086).

**Discussion.** Inadequate surgical margin would be salvaged by adjuvant treatment.

**Conclusions.** A maximum tumor dimension >25 mm and metastases in the inguinal lymph nodes are independent prognostic factors for the survival of patients with vulvar cancer.

**Key words:** vulva, cancer, prognosis, recurrence

## Introduction

Inguinal lymph node involvement is unquestionably a prognostic factor in vulvar cancer. It is believed that resection margins are also of great importance in the management of vulvar cancer. Subsequently, the main goal of surgical treatment is to achieve a wide margin (according to NCCN: 1–2 cm, ESGO – 8 mm) [1, 2]. Recently, some studies question the importance of a wide excision and show no correlation between margin width and recurrence [3, 4].

Follow-up is recommended in all patients for 4–5 years after treatment [1, 2]; conducting longer observations is difficult due to the advanced age of patients at diagnosis, limitations of healthcare, rare incidence and the dispersal of patients.

The main purpose of the study was to assess margin resections as a prognostic factor of vulvar cancer in long term follow-up. An additional aim was to identify clinicopathological and treatment related-factors (other than margin) influencing survival and affecting treatment failures in vulvar cancer patients in long term follow-up scenarios.

## Material and methods

The retrospective analysis included 84 patients with vulvar cancer treated at Maria Skłodowska-Curie National Research Institute of Oncology between 2001 and 2007. Women with contraindications to surgical treatment due to advanced disease and severe comorbidities were not included. The stage of the disease was evaluated according to the 1994 FIGO clas-

### Jak cytować / How to cite:

Piątek S, Michalski W, Bidziński M, Dańska-Bidzińska A. *Resection margins do not influence survival in vulvar cancer: treatment results in patients with a long-term follow-up.* NOWOTWORY J Oncol 2021; 71: 290–295.

sification, which was valid at the time. For this study, staging was reclassified to the 2009 FIGO. All patients were diagnosed with vulvar squamous cell carcinoma and underwent a radical vulvectomy with inguinal lymphadenectomy. 31 patients required adjuvant treatment according to the following criteria:

- resection margin  $\leq 1$  mm or positive,
- metastasis to  $\geq 1$  inguinal lymph node.

Ten patients did not undergo adjuvant therapy due to comorbidities and poor general condition ( $n = 3$ ), lack of consent to radiotherapy ( $n = 2$ ), abnormal wound healing ( $n = 2$ ), skipping appointments ( $n = 1$ ), the patient's death ( $n = 1$ ), unknown reasons ( $n = 1$ ). 21 patients were treated with radiotherapy (RT,  $n = 16$ ) and radiochemotherapy (RCT,  $n = 5$ ).

Adjuvant external beam radiation therapy (EBRT) with linear accelerator and energy of 4–15 MeV was applied to the vulva ( $n = 6$ ), vulva and groins ( $n = 5$ ), groins ( $n = 5$ ) and pelvic region ( $n = 5$ ). A total dose of 4800–6000 cGy was administered in 24–31 fractions. In 5 patients, concomitant cisplatin intravenously was administered intravenously with a dose of 40 mg/m<sup>2</sup>, once a week. The duration of RT and RCT was 31–43 and 38–48 days, respectively. Adjuvant treatment started within 6 weeks of surgery.

**Follow-up:** gynecological examination, transvaginal and inguinal ultrasonography were conducted every 3–4 months for 2 years, then every 6 months for the next 3 years. A chest X-ray was carried out once a year. Computed tomography or magnetic resonance were performed in patients with suspicion of relapse. After 5 years, patients continued follow-up once a year in our outpatient clinic or outpatient clinic near their place of residence. Information was obtained by telephone for those patients who carried out a gynecological follow-up outside our center. Data on death were collected from the National Cancer Registry.

**Recurrence:** a biopsy of the suspicious lesion was performed to obtain a histopathological confirmation; the date of the positive biopsy was considered as the moment of relapse. Locoregional recurrence was defined as relapse in the vulva and/or groins. Distant metastases were not observed in the study group. Treatment of relapse disease was presented in table I.

Age, tumor grade, staging, maximum tumor dimension, depth of stromal invasion, status of inguinal lymph nodes, and the number of metastatic lymph nodes were considered as clinicopathological factors, while margin, number of resected lymph node and lymph node ratio were treatment-related factors.

### Methods of statistical analysis

Efficacy of treatment was measured by the probability of survival – overall survival (OS), progression-free survival (PFS) and cumulative incidence function (CIF) of local relapses. Survival curves were calculated using the Kaplan-Meier method. Overall survival was estimated from the date of treatment initiation to death or the last information provided when the patient was alive. Progression-free survival was measured from the date of treatment initiation to its first failure: local relapse, distant metastases or death from other causes; in the absence of treatment failure, PFS was estimated to the last clinical observation. To evaluate the influence of selected factors such as age, grading, staging, tumor size, lymph node metastases, depth of invasion, margins, total number of lymph nodes removed, and the number of metastatic lymph nodes on OS and PFS, the Cox proportional hazard model was used. The influence of these factors on the risk of recurrence was analyzed using a multivariate model for competitive risks. The modeling process used a step-by-step elimination of variables by adopting standard thresholds: off ( $>0.1$ ) and on ( $<0.05$ ). The analysis was carried out using the IBM SPSS Statistics 23.0 statistical package and the Bob Gray package [6].

### Ethics approval

All procedures were conducted according to the Declaration of Helsinki for Medical Research involving Human Subjects. Institutional ethics committee approval was not required – the research is an ex-post analysis of clinical experience. The clinical decisions concerning the treatment were not influenced by the purpose of this paper.

### Results

The clinicopathological characteristics of the study group ( $n = 84$ ) was shown in table II. Patients' average age was 66 years

**Table I.** Treatment of recurrence of vulvar cancer depending on location

Treatment	Location of relapse		
	vulva (n = 23)	groin (n = 12)	vulva and groin (n = 2)
surgery	10	3	0
radiotherapy	3	3	0
chemotherapy	5	0	0
radiochemotherapy	2	1	0
brachytherapy	3	0	0
palliative	2	5	2

**Table II.** Clinicopathological characteristics of study group

Factor		n (%)
age (years)	<62	26 (31%)
	62–73	30 (35.7%)
	≥74	28 (33.3%)
lymphadenectomy	unilateral	10 (11.9%)
	bilateral	74 (88.1%)
median resected lymph nodes		11 (3–28)
FIGO 1994/2009	IA	1 (1.2%) / 1 (1.2%)
	IB	11 (13.1%) / 46 (54.8%)
	II	35 (41.7%) / 12 (14.3%)
	III	31 (36.9%) / 21 (25%)
grading	1	29 (34.5%)
	2	37 (44%)
	3	12 (14.3%)
	unknown	6 (7.14%)
	maximum tumor diameter (mm)	≤25
26–44		22 (26.2%)
≥45		30 (35.7%)
unknown		1 (1.2%)
multifocal lesion	no	79 (94%)
	yes	5 (6%)
depth of invasion (mm)	≤5	28 (33.33%)
	>5	40 (47.62%)
	unknown	16 (19.05%)
margin (mm)	positive	5 (5.95%)
	≤1	15 (17.86%)
	>1–5	30 (35.71%)
	>5	30 (35.71%)
	negative (not measured)	4 (4.76%)

(18–94). The median tumor size was 35 mm (5–90 mm). Microinvasion (depth of stromal invasion <1 mm) was found in 1 patient (1.2%). Median number of resected lymph nodes per groin was 6 (1–15). In 26 (30.95%) patients, metastases to the inguinal lymph nodes were found; 13 (17.86%) patients had involved >1 inguinal lymph node (2 metastatic LNs in 4 patients, 3 metastatic LNs in 3 patients, 5 metastatic LN in 3 patients, 8 metastatic LNs in 2 patients and 9 metastatic LNs in 1 patient).

### Survival

The median overall survival (OS) and progression free survival (PFS) was 87 (95% CI: 60–114) and 60 (95% CI: 37–84) months, respectively. The overall 5- and 10-year survival rates were 62% (95% CI: 51–73%) and 39% (95% CI: 28–50%), while 5- and 10-year PFS were 51% (95% CI: 40–62%) and 32% (95% CI: 22–42%), respectively.

On the multivariate analysis, the resection margin was not related to PFS (HR = 1.033; 95% CI: 0.51–2.11;  $p = 0.93$ ) and OS (HR = 0.84; 95% CI: 0.41–1.73;  $p = 0.84$ ).

On the multivariate analysis, factors influencing survival were: maximum tumor size and inguinal lymph node status (fig. 1, tab. III). Other clinicopathological and treatment-related factors did not have a significant effect on survival.

Maximum tumor size was the only factor influencing PFS on multivariate analysis; nor inguinal lymph node involvement or other analyzed factors were not relevant to PFS (fig. 2, tab. III).

### Failure patterns

The majority of relapses occurred within 2 years from the end of treatment and were localized on the vulva and groins. Cumulative incidence function (CIF) curves according to the site of relapse as competing risk had similar patterns for 2 years (fig. 3). At 15 years, CIF by site of relapse and non-cancer death as competing risk were: vulva 28% (95% CI: 18–38%), groin 17% (95% CI: 8.7–25%) and non-cancer death 27% (95% CI: 18–37%). Late recurrences (>5 years after the end of the treatment) affected the vulva.

Occurrence of locoregional relapse (vulva and/or groins) was significantly dependent on the maximum tumor size ( $p = 0.019$ ). In the final model, the HR was 2.37 (95% CI: 1.15–4.89) for tumors >25 mm vs. ≤25 mm. The CIF curves are presented in figure 4. Other clinicopathological and treatment-related factors (including resection margin) did not have an influence on the risk of relapse.

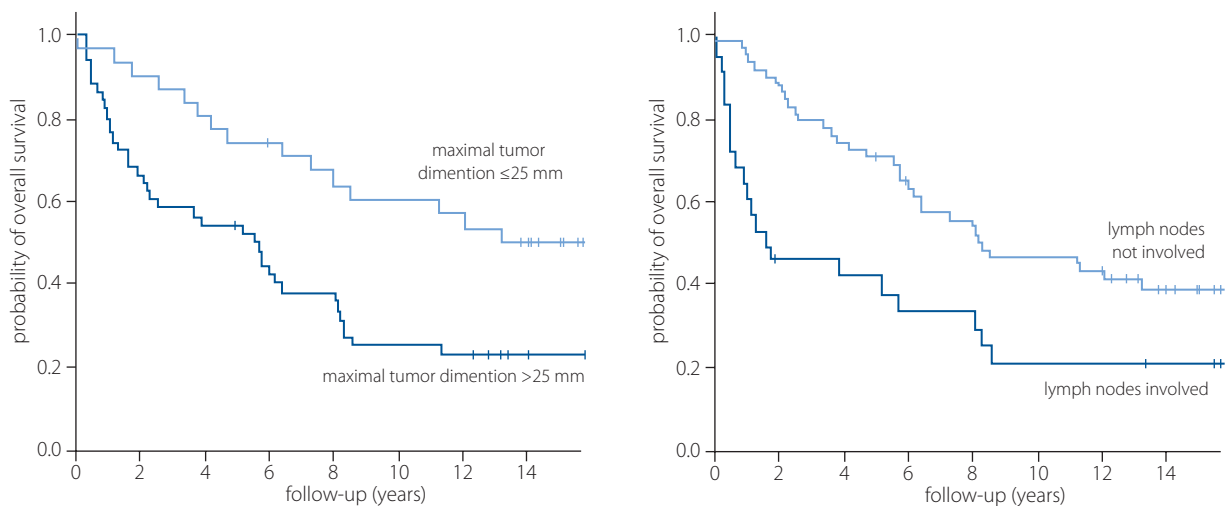
### Survival after recurrence

Groin recurrence influenced OS significantly ( $p < 0.007$ ). The median survival after relapse in patients with groin recurrence vs vulva recurrence was 6.1 (95% CI: 2.7–9.5) vs. 16 (95% CI: 8.7–23.5) months, respectively.

### Discussion

The principles of surgical treatment of vulvar cancer are inguinal lymph node assessment and wide margin excision. It was showed that margins ≥5 mm or ≥8 mm were significantly associated with risk of recurrence and survival [5–7]. In our study, the margin did not influence survival and recurrence. However, some patients with a close resection margin received adjuvant radiotherapy, which could affect the results. Similar results to ours were obtained in other studies [8–10]. Arvas et al. showed that a margin ≤2 mm may increase the risk of recurrence, but was not an independent predictive factor for PFS and OS [11]. Woelber et al. showed a similar rate of local recurrence in patients with a margin <8 mm vs. ≥8 mm (12.6% vs. 10.2% respectively) [12]. German recommendations accept a margin of 3 mm as sufficient [13]. Several authors claim that a positive margin is the only risk factor for recurrence; a complete resection with no lower limit (besides positive margin) should be recommended [14–16].

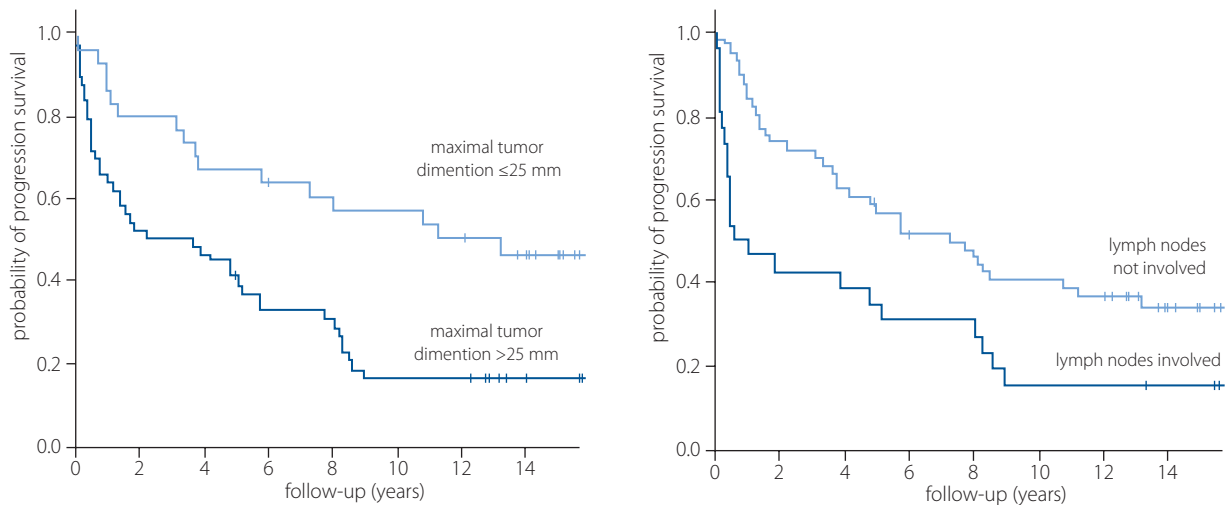
Long-term observation showed that a tumor size >25 mm and metastases to regional lymph nodes increased the risk



**Figure 1.** Overall survival by tumor dimension ( $p = 0.026$ ) and status of inguinal lymph nodes ( $p = 0.028$ )

**Table III.** Multivariate analysis of clinicopathological factors affecting overall survival

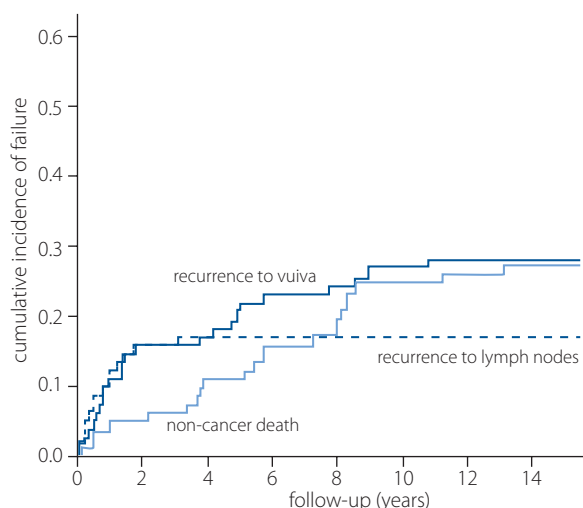
Endpoint	Factor	HR	95% CI	p
overall survival	maximum tumor dimension	≤25 mm	1	
		>25 mm	2.038	1.091–3.808
	groin lymph nodes metastasis	no	1	
		yes	1.903	1.074–3.372
progression free survival	maximum tumor dimension	≤25 mm	1	
		>25 mm	2.208	1.203–4.055
	groin lymph node metastasis	no	1	
		yes	1.625	0.933–2.830



**Figure 2.** Progression free survival by maximum tumor size ( $p = 0.011$ ) and status of inguinal lymph nodes ( $p = 0.086$ )

of death in patients with vulvar cancer. Inguinal lymph node involvement has been directly related to shorter survival, while maximum tumor size negatively influenced survival by increasing the risk of recurrence. The results of other authors also indicate that the tumor size and the involvement of regional

lymph nodes influence survival. Minar et al. showed that a tumor dimension >40 mm and metastases in inguinal lymph nodes are significantly associated with a risk of recurrence [17]. Hay et al. found that tumors >4 cm increased disease-specific mortality 4-fold, but were not related to relapse [18]. Imoto et



**Figure 3.** Cumulative incidence function (CIF) curves by site of recurrence and non-cancer death as competing risk

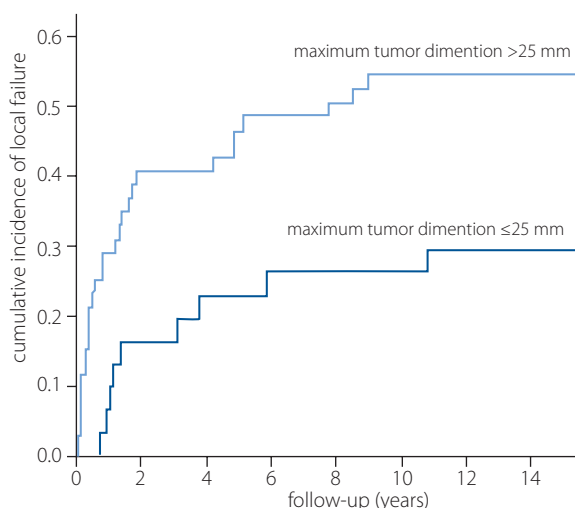
al., on multivariate analysis, showed that inguinal lymph node involvement influenced PFS, but not OS [5].

The extracapsular spread of lymph nodes was found to be an independent prognostic factor for recurrence (HR 13.54; 95% CI: 2.87–64.07;  $p = 0.01$ ) and overall survival (HR 10.63; 95% CI: 1.65–68.57;  $p = 0.01$ ) [19]. An increasing number of metastatic lymph nodes was associated with a risk of recurrence and death [20, 21]. In our study, there was no relationship between the number of metastatic lymph nodes and survival, probably due to the insufficient number of patients.

Our results, showing that tumor grade did not influence recurrence risk and survival, were consistent with other studies [8, 19, 21–24]. Although Nicoletto et al. on univariate analysis showed that grading was associated with PFS and OS (5-year survival 52% for grade 1; 24% for grade 2 vs. 0% for grade 3,  $p = 0.0021$ ); these findings were not confirmed on multivariate analysis [25]. Mahner et al. and Polterauer et al. demonstrated that tumor grade is predictive for PFS, but not for OS [21, 26]. Multivariable analysis by Sznurkowski et al. revealed that grading was an independent prognostic factor [27].

The depth of stromal infiltration is crucial to confirm micro-invasion ( $\leq 1$  mm; FIGO IA). In these cases, verification of inguinal lymph nodes may be omitted due to the minimal risk of metastases. The depth of infiltration in invasive disease does not influence therapeutic decisions and its impact on survival is doubtful. We did not find a relationship between the depth of invasion and the risk of relapse in the primary site, PFS and OS length. Similar results were obtained by other authors [19, 21, 23, 27, 28]. Contrary to this, Nicoletto et al. demonstrated that stromal invasion  $>9$  mm was an important prognostic factor for PFS (HR = 3.1; 95% CI: 1.3–7.7) (25). While in the VULCAN study, stromal invasion  $>5$  mm appeared to significantly impact overall survival [29].

The results of our study indicate the need for long-term observation of vulvar cancer patients. Relapses of the disease can occur years after the end of the treatment (fig. 4). In



**Figure 4.** Cumulative incidence function (CIF) of locoregional relapse depending on the size of the tumor

our study group, all cases of late recurrence were located in the vulva. Many patients after the standard 5-year follow-up continue healthcare beside oncology unit/outpatient clinic. General practitioners or obstetricians/gynecologists as well as patients should be informed about the possibility of late relapse and its most frequent location.

The site of locoregional relapse influenced survival. Groin recurrence was associated with a much poorer prognosis than vulvar relapse. Moreover, almost all cases of inguinal relapse occurred within 2 years after the end of treatment (fig. 4). Similar observations were presented by Cormio et al., who showed that the median survival after groin recurrence was 9 months and the median time from primary surgery to groin relapse was 7 months [30].

## Conclusions

The conclusions of the study are:

- a tumor size  $>25$  mm and inguinal lymph node involvement are independent prognostic factors for survival in vulvar cancer patients,
- groin recurrence is associated with an unfavorable prognosis,
- vulvar cancer relapses may occur many years after treatment; at the time it is located on the vulva,
- an inadequate surgical margin would be salvaged by RT or RCT.

**Conflict of interest:** none declared

**Szymon Piątek**

*Maria Skłodowska-Curie National Research Institute of Oncology  
Department of Gynecologic Oncology  
ul. Roentgena 5  
02-781 Warszawa, Poland  
e-mail: szymon.piatek@aol.com*

*Received: 15 May 2021*

*Accepted: 6 Jul 2021*

## References

1. NCCN Clinical Practice Guidelines in Oncology. Vulvar Cancer (Squamous Cell Carcinoma). Version 2.2019. <https://www2.tri-kobe.org/nccn/guideline/gynecological/english/vulvar.pdf>.
2. Oonk MHM, Planchamp F, Baldwin P, et al. European Society of Gynaecological Oncology Guidelines for the Management of Patients With Vulvar Cancer. *Int J Gynecol Cancer*. 2017; 27(4): 832–837, doi: 10.1097/IGC.0000000000000975, indexed in Pubmed: 28441255.
3. Pijnenborg JMA, Boll D, Hermans RH, et al. Recurrence rate in vulvar carcinoma in relation to pathological margin distance. *Int J Gynecol Cancer*. 2010; 20(5): 869–873, doi: 10.1111/IGC.0b013e3181df7423, indexed in Pubmed: 20606536.
4. Baiocchi G, Mantoan H, de Brot L, et al. How important is the pathological margin distance in vulvar cancer? *Eur J Surg Oncol*. 2015; 41(12): 1653–1658, doi: 10.1016/j.ejso.2015.09.024, indexed in Pubmed: 26507171.
5. Imoto S, Inamine M, Kudaka W, et al. Prognostic factors in patients with vulvar cancer treated with primary surgery: a single-center experience. *Springerplus*. 2016; 5: 125, doi: 10.1186/s40064-016-1767-7, indexed in Pubmed: 26933624.
6. Viswanathan AN, Pinto AP, Schultz D, et al. Relationship of margin status and radiation dose to recurrence in post-operative vulvar carcinoma. *Gynecol Oncol*. 2013; 130(3): 545–549, doi: 10.1016/j.ygyno.2013.05.036, indexed in Pubmed: 23747330.
7. Micheletti L, Preti M, Cintolesi V, et al. Prognostic impact of reduced tumor-free margin distance on long-term survival in FIGO stage IB/II vulvar squamous cell carcinoma. *J Gynecol Oncol*. 2018; 29(5): e61, doi: 10.3802/jgo.2018.29.e61, indexed in Pubmed: 30022627.
8. Woelber L, Mahner S, Voelker K, et al. Clinicopathological prognostic factors and patterns of recurrence in vulvar cancer. *Anticancer Res*. 2009; 29(2): 545–552, indexed in Pubmed: 19331201.
9. Raimond E, Delorme C, Ouldamer L, et al. Research group FRANCOGYN. Surgical treatment of vulvar cancer: Impact of tumor-free margin distance on recurrence and survival. A multicentre cohort analysis from the francogyn study group. *Eur J Surg Oncol*. 2019; 45(11): 2109–2114, doi: 10.1016/j.ejso.2019.07.005, indexed in Pubmed: 31285094.
10. Bedell SM, Hedberg C, Griffin A, et al. Role of adjuvant radiation or re-excision for early stage vulvar squamous cell carcinoma with positive or close surgical margins. *Gynecol Oncol*. 2019; 154(2): 276–279, doi: 10.1016/j.ygyno.2019.05.028, indexed in Pubmed: 31171409.
11. Arvas M, Kahramanoglu I, Bese T, et al. The Role of Pathological Margin Distance and Prognostic Factors After Primary Surgery in Squamous Cell Carcinoma of the Vulva. *Int J Gynecol Cancer*. 2018; 28(3): 623–631, doi: 10.1097/IGC.0000000000001195, indexed in Pubmed: 29324545.
12. Woelber L, Griebel LF, Eulenburger C, et al. Role of tumour-free margin distance for loco-regional control in vulvar cancer—a subset analysis of the Arbeitsgemeinschaft Gynäkologische Onkologie CaRE-1 multicenter study. *Eur J Cancer*. 2016; 69: 180–188, doi: 10.1016/j.ejca.2016.09.038, indexed in Pubmed: 27837710.
13. Schnürch HG, Ackermann S, Alt CD, et al. Diagnosis, Therapy and Follow-up Care of Vulvar Cancer and its Precursors. Guideline of the DGGG and DKG (S2k-Level, AWMF Registry Number 015/059, November 2015. *Geburtshilfe Frauenheilkd*. 2016; 76(10): 1035–1049, doi: 10.1055/s-0042-103728, indexed in Pubmed: 27765958.
14. Nooij LS, van der Slot MA, Dekkers OM, et al. Tumour-free margins in vulvar squamous cell carcinoma: Does distance really matter? *Eur J Cancer*. 2016; 65: 139–149, doi: 10.1016/j.ejca.2016.07.006, indexed in Pubmed: 27497345.
15. Te Grootenhuis NC, Pouwer AFW, de Bock GH, et al. Prognostic factors for local recurrence of squamous cell carcinoma of the vulva: A systematic review. *Gynecol Oncol*. 2018; 148(3): 622–631, doi: 10.1016/j.ygyno.2017.11.006, indexed in Pubmed: 29137809.
16. Woelber L, Choschzick M, Eulenburger C, et al. Prognostic value of pathological resection margin distance in squamous cell cancer of the vulva. *Ann Surg Oncol*. 2011; 18(13): 3811–3818, doi: 10.1245/s10434-011-1778-0, indexed in Pubmed: 21594705.
17. Minar L, Felsing M, Cihalova M, et al. Vulvar cancer recurrence - an analysis of prognostic factors in tumour-free pathological margins patients group. *Ginekol Pol*. 2018; 89(8): 424–431, doi: 10.5603/GPa2018.0073, indexed in Pubmed: 30215461.
18. Hay CM, Lachance JA, Lucas FL, et al. Biomarkers p16, Human Papillomavirus and p53 Predict Recurrence and Survival in Early Stage Squamous Cell Carcinoma of the Vulva. *J Low Genit Tract Dis*. 2016; 20(3): 252–256, doi: 10.1097/LGT.0000000000000182, indexed in Pubmed: 26855143.
19. Ferrari F, Forte S, Ardighieri L, et al. Multivariate analysis of prognostic factors in primary squamous cell vulvar cancer: The role of perineural invasion in recurrence and survival. *Eur J Surg Oncol*. 2019; 45(11): 2115–2119, doi: 10.1016/j.ejso.2019.07.029, indexed in Pubmed: 31378417.
20. Wu SG, Zhang WW, Sun JY, et al. Prognostic Value of the Number of Removed Lymph Nodes in Vulvar Squamous Cell Carcinoma Patients With Node-Positive Disease: A Population-Based Study. *Front Oncol*. 2018; 8: 184, doi: 10.3389/fonc.2018.00184, indexed in Pubmed: 29900126.
21. Mahner S, Jueckstock J, Hilpert F, et al. AGO-CaRE 1 investigators. Adjuvant therapy in lymph node-positive vulvar cancer: the AGO-CaRE-1 study. *J Natl Cancer Inst*. 2015; 107(3), doi: 10.1093/jnci/dju426, indexed in Pubmed: 25618900.
22. Schwameis R, Postl M, Bekos C, et al. Prognostic value of serum creatine level in patients with vulvar cancer. *Sci Rep*. 2019; 9(1): 11129, doi: 10.1038/s41598-019-47560-3, indexed in Pubmed: 31366905.
23. Woelber L, Eulenburger C, Kosse J, et al. AGO-CaRE 1 investigators. Predicting the course of disease in recurrent vulvar cancer - A subset analysis of the AGO-CaRE-1 study. *Gynecol Oncol*. 2019; 154(3): 571–576, doi: 10.1016/j.ygyno.2019.07.009, indexed in Pubmed: 31324454.
24. Blecharz P, Karolewski K, Bieda T, et al. Prognostic factors in patients with carcinoma of the vulva—our own experience and literature review. *Eur J Gynaecol Oncol*. 2008; 29(3): 260–263, indexed in Pubmed: 18592791.
25. Nicoletto MO, Parenti A, Del Bianco P, et al. Vulvar cancer: prognostic factors. *Anticancer Res*. 2010; 30(6): 2311–2317, indexed in Pubmed: 20651385.
26. Polterauer S, Schwameis R, Grimm C, et al. VULCAN Study Collaborative Group. Prognostic value of lymph node ratio and number of positive inguinal nodes in patients with vulvar cancer. *Gynecol Oncol*. 2017; 147(1): 92–97, doi: 10.1016/j.ygyno.2017.07.142, indexed in Pubmed: 28797698.
27. Sznurkowski JJ, Milczek T, Emerich J. Prognostic factors and a value of 2009 FIGO staging system in vulvar cancer. *Arch Gynecol Obstet*. 2013; 287(6): 1211–1218, doi: 10.1007/s00404-012-2683-x, indexed in Pubmed: 23263173.
28. Holthoff ER, Jeffus SK, Gehlot A, et al. Perineural Invasion Is an Independent Pathologic Indicator of Recurrence in Vulvar Squamous Cell Carcinoma. *Am J Surg Pathol*. 2015; 39(8): 1070–1074, doi: 10.1097/PAS.0000000000000422, indexed in Pubmed: 25786085.
29. Zapardiel I, Iacoponi S, Coronado P, et al. Prognostic factors in patients with vulvar cancer: the VULCAN study. *Int J Gynecol Cancer*. 2020; 30(9): 1285–1291, doi: 10.1136/ijgc-2019-000526.
30. Cormio G, Loizzi V, Carriero C, et al. Groin recurrence in carcinoma of the vulva: management and outcome. *Eur J Cancer Care (Engl)*. 2010; 19(3): 302–307, doi: 10.1111/j.1365-2354.2008.01011.x, indexed in Pubmed: 19832900.

# Individually personalized radiotherapy vs. evidence (trials) based standards – paradigms and dilemmas

Bogusław Maciejewski<sup>1</sup>, Adam Maciejczyk<sup>2</sup>

<sup>1</sup>Div. Research Programmes, Maria Skłodowska-Curie National Research Institute of Oncology, Gliwice Branch, Gliwice, Poland

<sup>2</sup>Wrocław Comprehensive Cancer Centre, Wrocław, Poland

This paper opens up to discussion whether some questions, points of view, and doubts counterbalance the belief and dogmas that randomized clinical trials (mainly in radiotherapy) should be considered as the only source of guidelines to design novel therapeutic standards in radiotherapy. A number of the physics, radiotherapy, clinical radiobiology and genetic and molecular tumor's characteristics suggest that radiotherapy protocols based on the "evidence based trials" seem to be antonymous to individually personalized therapy. The major goal of this paper is to consider and discuss whether individually personalized radiotherapy is already attainable and reliable or still remains the exception.

**Key words:** physical vs. biological doses, randomized trials, personalized radiotherapy, *caveat emptor*

## Introduction

During the previous century, the use of ionizing radiation to treat malignant tumors has led to various assessments of the effectiveness of radiotherapy (RT): optimistic or rather critical? Fulfilled the aims and expectations? mainly successes or some disappointments? There is no single and simple unequivocal and convincing answer, but it raises some important doubts and uncertainties. Subsequently, such a situation presents a forum for discussion.

## Physics!... physics?

The role of radiotherapy as an effective method of treatment for malignant tumors is unquestioned. Technological and methodological progress in this field since its beginning is highly impressive (fig. 1). Orthovoltage machines and cobalt "units" have been replaced by sophisticated linear accelerators emitting photon and/or electron beams with a wide range of energy. Neutron, proton, and recently, boron therapy are all being used. Instead of simple planning of the two-dimensional isodose distributions of the depth doses, the computerized 3D

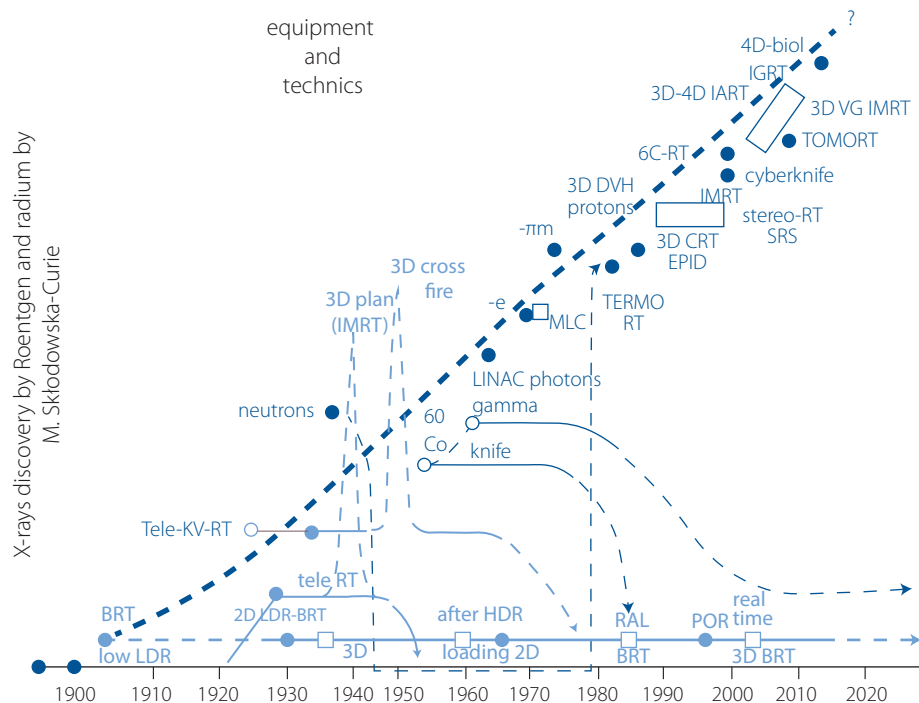
planning systems, e.g. 3, 4D-CRT, IMRT, IART, Vmat, respiratory gating and volumetric dose-volume-histograms (DVH) are being widely used in daily practice. The general "belief" in the system's individualized reliability and precision is increasingly common. Is it certainly unquestioned? Are the doses absorbed in the defined target volumes the same as those which were planned and reported in the treatment charts? Not necessarily! This has been clearly documented by the dosimetry *in vivo*. A relatively high rate of inconsistency has been noted between the absorbed and planned dose in the tumor's target. This fact is not a mere suggestion but proof that dosimetry *in vivo* should be an inherent attribute of quality control in radiotherapy (RT), but it is still uncommon.

Spatial dose distribution is rarely verified during fractionated RT, although tumor regression during RT results in changes in its topography and the surrounding normal tissues. As a consequence, no one can be sure that the high dose gradient beyond the tumor's boundary remains unchanged during fractionated radiotherapy, and in fact, it does not (may be except bone or maxillary tumors). Tumor regression du-

## Jak cytować / How to cite:

Maciejewski B, Maciejczyk A. *Individually personalized radiotherapy vs. evidence (trials) based standards – paradigms and dilemmas*. NOWOTWORY J Oncol 2021; 71: 296–302.





**Figure 1.** A key-points in the progress in radiotherapy equipment and techniques during 1900–2020

ring RT usually changes the topography of both the tumor and the surrounding normal tissue. As a result, normal tissues are shifted into the region of the higher dose than that which had been preliminarily planned, and it likely may lead to an increased risk of late complications.

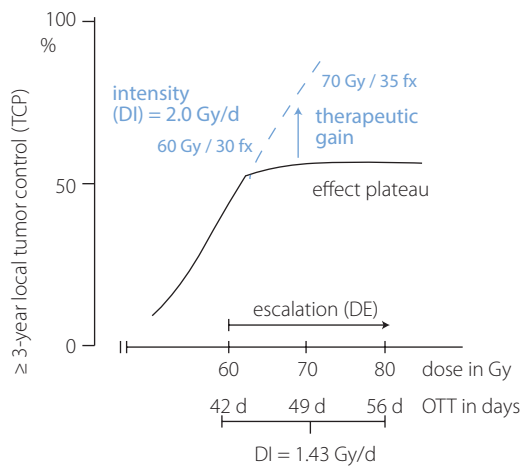
Radiotherapy 3D is called “conformal”, which means that instead of geometrically regular radiation beams, individually shaped beams are adjusted to an irregular tumor’s margins. This allows a heterogeneous dose distribution to be achieved; high within the tumor volume and with a large gradient in the surrounding normal tissue. The other side of this coin is that the risk of dose heterogeneity within the gross tumor volume (GTV) is often ignored. According to the International Commission on Radiation Units and Measurements (ICRU) recommendations, dose  $TD_{95}$  (95% isodose) is usually accepted as the GTV reference dose. Meanwhile, Fowler [1, 2] definitely pointed out that for 3D-RT dose  $D_{100}$  should only be used to cover homogeneously the whole GTV volume. An underdose ( $TD < D_{100}$ ), delivered even to a small part of the tumor volume (the so-called “cold spot”) almost always ruins preliminarily predicted local tumor control probability (TCP) – usually pretty high for early T and N0M0 tumors [3, 4]. Withers, Peters and Thames [5, 6] convincingly pointed out that in contrary to treatment planning and to tumor control expectations, the delivery of an extra dose (boost) in such cases can be ineffective, because it does not prevent the repair of the biological effects in the previous underdosed part of the tumor GTV.

In daily practice, the following two terms of “optimization” of RT planning are usually used by radiation oncologists – “dose

escalation” (DE) and “dose intensity” (DI). The term “optimization” means that the planned dose fractionation and the technique of irradiation offer the highest effectiveness as possible (the highest probability of local tumor control [LTC]). Is this also true when only a single RT plan is evaluated? In fact, “optimization” is the choice of the best DVH among a few [3–4] RT plans, but such a procedure happens rarely.

The term dose escalation is often abused and improperly interpreted. This term belongs to physics, and it exclusively means an increase in the total dose, e.g. from 60 Gy to 70 Gy or to 80 Gy, and nothing else. However, it is generally assumed that dose escalation also leads to higher effectiveness of RT, which is not true. In conventional radiotherapy, an increase in the total dose (TD) is inseparably accompanied by an extension of the overall treatment time (OTT). Delivery of 60 Gy needs on average OTT of 42 days, 70 Gy – 49 days, 80 Gy – 56 days, but the treatment efficacy does not change a lot.

Meanwhile dose intensity is more clinically important, which is the number of Gy delivered per day (or per hour). For total doses mentioned earlier, the value of the DI is the same, and it equals 1.43 Gy/day. Therefore, it should not be surprising that their efficacy is also similar. For the majority of epithelial cancers (e.g. in the head and neck region), the respective part of the dose-tumor response curve flattens (effect plateau) when increasing the DE, resulting in no gain in the LTC (fig. 2). What can be expected is a higher risk of late complications (which does not depend on the OTT), as a result of the accumulation of the higher TD in normal tissue. On the contrary, the increase of the DI, e.g. from 1.43 Gy/day



**Figure 2.** Radiotherapy effectiveness (tumor cure probability – TCP) depending on dose escalation (DE) compared with dose intensity (DI) [DE = TD +  $\Delta$ D +  $\Delta$ OTT; DI = TD/OTT]; TD – total dose;  $\Delta$ D – dose increment;  $\Delta$ OTT – overall treatment time extension

to 2.0 Gy/day or even 3.0 Gy/day (as a result of shortening the OTT) results in higher biological intensity (higher efficacy) of the delivered total dose in a shorter OTT. Therefore, it seems that DI should be considered as a more clinically useful radiobiological parameter than a physical one (DE).

### Is radiobiology meaningful for radiotherapy – yes or not necessarily?

Has radiobiology had any impact on clinical radiotherapy or it is only a theoretical field of research? Empirical clinical experience gathered throughout decades has proven that radiobiology is the essential and unquestioned basis for radiotherapy. The skeptics consider radiobiology as an experimental science and research because it uses cell line colonies, or transplanted animal tumors, and it does not necessarily concern clinical radiotherapy. On the contrary, advocates try to argue that radiobiology has always been the basis for clinical RT, and all radiobiological mechanisms always somehow occur during fractionated RT, but they are not clearly manifested; they are hidden in the shadow of much more complex and heterogeneous mechanisms of radiation response of human tumors than those which appear in genetically and morphologically homogenous experimental cell lines or animal tumors.

All processes discovered and defined by experimental radiobiology always have clinical implications. The scope of this article will not permit us to discuss all of them in detail, and therefore we will concentrate only on two of them which have had a pronounced and undeniable impact on progress in clinical radiotherapy.

The first one is the “time factor”. For a long time (over the course of the first 70 years of radiotherapy) there was a general belief that the natural growth of the majority of human tumors was generally slow, with volume doubling time taking about 50–60 days. During 6–7 week fractionated irradiation,

tumors are unable to double their volume, and therefore the time factor had been considered as much less important, and usually ignored.

A few retrospective clinical studies [7, 9, 11] in the 1980s (not clinical trials) convincingly proved the key-role of treatment time as a major determinant of RT efficacy. It was clearly documented that with the extension of the OTT tumor cells which survived consecutive dose fractions begin to repopulate faster and faster; at the end of the sixth week of irradiation cell kill effect of more than a half of 2.0 Gy of the daily fraction is counterbalanced by altered repopulation of the survived cancer cells. Therefore, after a 2.5-day weekend (from Friday afternoon till Monday morning) 10 Gy of the previous weekly dose reduces the effective dose to only 7 Gy. Due to accelerated repopulation of cancer cells, the OTT extension by 1 day decreases the LTC probability by about 1.5–1.6% [1, 9]. It became obvious that during the RT, the natural tumor doubling time of 50–60 days rapidly decreases to only 4–5 days. The time factor is no longer being ignored but is recognized as a crucial factor to initiate clinical studies on various novel altered fractionation regimes with the shorter OTT.

The radiobiological “time phenomenon” concerns not only RT but also surgery and chemotherapy. If surgery is microscopically non-radical, then the doubling time of cancer cell microlesions beyond surgical margins accelerates to about 10–11 days, similarly as to what happens during the time intervals between subsequent chemotherapy cycles. The general belief that cancer treatment should begin directly after diagnosis, without any unnecessary delay has been commonly accepted as the most important prognosticator. However, on the contrary, Withers [11] decidedly argued that therapy can be delayed and can start even 60 days after diagnosis; the crucial point is that once therapy has begun, it should be completed in the shortest overall time period as possible. This conclusion should be considered as a key-paradigm of radiotherapy and combined treatment modalities as well.

The unquestioned importance of the time factor has led to many studies on various fractionation regimes with a shorter OTT than conventional. Finally, it has resulted in the revival of hypofractionated radiotherapy with high single (10–12 Gy) or a few large fraction doses (e.g. 5 x 9 Gy), called “stereotactic hypofractionated radiotherapy or radiosurgery (SHRS)”. For these regimes, the DI increases from conventional 1.43 Gy/day to 9 Gy/day or even 12–20 Gy/day. This also allows for a shortening of the patient’s hospitalization from weeks to days.

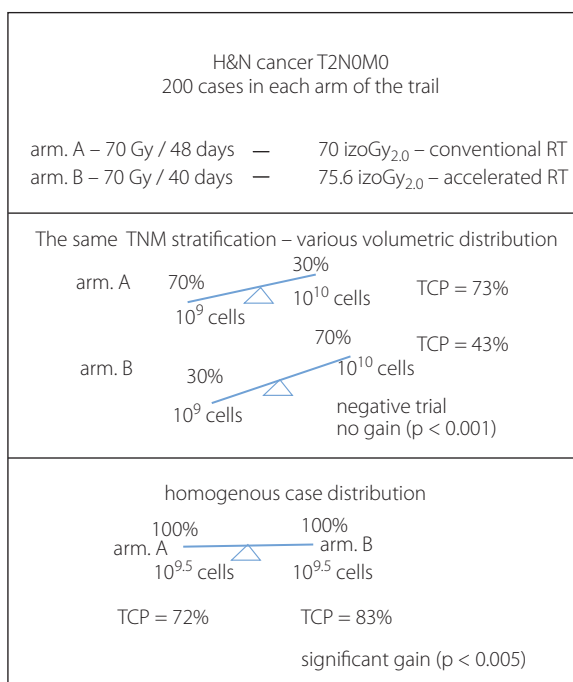
The second important contribution radiobiology has made to radiotherapy is to dispute TNM system credibility in radiotherapy. The proper choice of dose and fractionation based on a given T or N quasi-quantitative ranks might be uncertain. There is no doubt that the sole aim of irradiation is to kill all cancer cells, which should lead to the irreversible elimina-

tion of two major attributes of malignant cells: immortality and repopulation.

Experimental tumor cell cultures *in vitro* or transplanted animal tumors endlessly guarantee these two attributes, due to colony forming and the ability to produce subsequent generations of descendants, but it (at least immortality) does not concern human tumors. They stay alive and grow by exploiting the host (patient) as a supplier of nutrients and oxygen which the tumor needs to survive. These processes last as long as the tumor sponges on the host, but it ultimately leads to host death, which automatically causes the tumor's death also. Tumor cell repopulation can be reduced by radiation and/or chemotherapy. The more aggressive therapy is the lower and lower chance for tumor cells to produce descendants until zero, which results in definitive tumor death, whereas the patient will survive and will be cured. To achieve such a goal, dose-time fractionation should be tailored to the initial number of tumor clonogenic cells. Assuming that  $D_{10}$  equals 7 Gy ( $D_{10}$  is the dose which reduces cell survival by one decade [e.g. from  $10^{10}$  to  $10^9$ ]), then a tumor with  $10^{10}$  clonogens needs  $11 \times 7$  Gy (77 Gy) to reduce tumor cell survival to on average  $10^{-1}$  (0.1 cell/tumor), which corresponds with the LTC of 90% ( $TCP = e^{-0.1} = 0.9$ ). The initial number of tumor cells can be easily estimated based on initial tumor volume (e.g. GTV), which can be simply counted from serial CT scans. Therefore, it seems logical that tumor (or neck node) volumetric staging is a proper criterion for tailoring the most effective fractionated radiotherapy, instead of the TNM rank system "what's that got to do with anything".

The initial number of tumor clonogens varies even within a given T category. For example, the initial number of tumor clonogens in the smallest and largest tumors within the T2N0M0 category differs by at least one decade ( $10^{9.5}$  vs.  $10^{10.5}$ ). Therefore, it is logical that the largest tumor should receive a total dose higher by at least 7 Gy than the smallest one. Meanwhile, in daily practice using "evidence based" protocols, the planned total dose is usually the same for different tumor volumes within the same T category. While for the smallest tumors, 90% TCP can be predicted ( $e^{-0.1}$ ), whereas for the largest, within the same T category, the TCP would decrease to 37% ( $e^{-1}$ ). If the total dose is tailored based on the T category, it should not be surprising that an average overall TCP would not be higher than 60–70%, or even less. Therefore, the overall TCP will depend on the advantage of smaller or larger tumors in the study group (fig. 3).

The situation becomes even more complex when the study group includes patients with various T stage (from T2 to T4). As long as the RT protocols are designed based on the TNM rank system, therapeutic gain (TCP improvement) will remain expectable but not necessarily achievable. It is difficult to understand why such an inaccurate system is still persistently used in practice, against all logic and the available genetic, molecular and imaging diagnostics. Unfortunately, in such



**Figure 3.** Theoretical example of a trial showing the effectiveness of the arm B > A (evidence based?) occurs untrue and proper statistical analysis shows lack of evidence

situations, the more and more often used term "individually personalized radiotherapy" remains unjustified.

### Evidence-based radiotherapy: belief or proven facts?

This is often forced out (belief rather than conviction) that the results of randomized clinical trials should be considered as the one and only reliable source of facts, which should be the basis to design novel, modified therapeutic protocols, recommended as obligatory standards.

It is often suggested that the novel "evidence based" strategies should replace empirical clinical experience and retrospective studies. Some authors believe that the results of evidence based studies should be taken for granted, if the statistical significance is below 0.05.

Bentzen [4, 17] and Glatstein [18] have convincingly questioned the logic and reliability of the "result-significance-certainty-belief" relationships and their impact on the results of the trials accepted as "evidence based". Meta-analyses of numerous studies on altered radiotherapy and radiochemotherapy carried out for head and neck cancers [10, 12, 14] revealed an average overall therapeutic gain of only 6%. Should this be proof and evidence in favor of altered radiotherapy? If yes, immediately the next question arises: which schedule should then be recommended? At which tumor stage and localization? The reliability and strength of such far from unequivocal clinical evidence seems uncertain and doubtful.

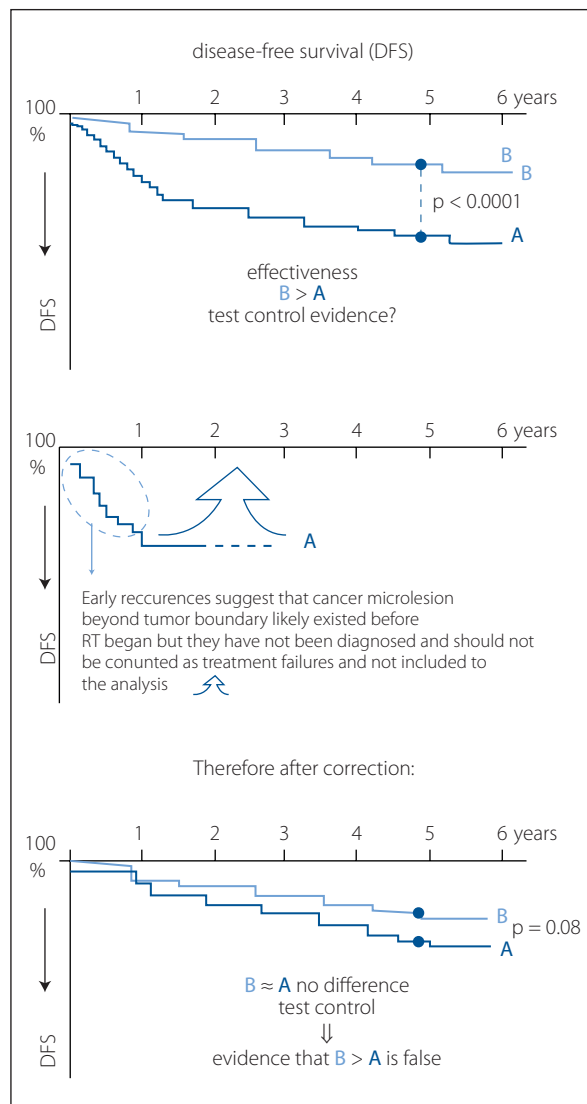
Why meta-analyses included only 19 among the 50 trials still remains unexplained; in each arm of these trials there were

a wide range of various tumor localizations and TNM stages recruited. Such huge clinical heterogeneity becomes even larger, when the TNM ranks are replaced by tumor volumetric staging. Moreover, it is surprising that the local control rates noted for the tested arm in some trials were almost the same as those for the control arm in other trials. Where is the proof of evidence in these trials, if their expected advantage and reliability generates so many uncertainties and doubts. The head and neck trials are not the only example [19].

Glatstein [18] firmly warned against so-called “tyranny of mediana”, which is often used as a measure of treatment efficacy. The author pointed out that the 5-year actuarial results (e.g. survival or local tumor control), match in fact no more than 2.5 years of the real time of the follow-up for all patients (crude data). The statistics of the actuarial results can by itself be often misleading. The results of cases with even a short follow-up (even a few days) are not withdrawn but are censored. Therefore, only the initial part of the e.g. disease-free survival, should be considered as the most reliable. The shorter follow-up the lower the credibility of a middle or final part of the censored survival curves. This also concerns the median values of survival or curability estimated from those parts of the survival or local control curve. If, for example, the 5-year median value of disease-free survival after the tested therapy B would be significantly higher by 25% than that representing conventional therapy A (fig. 4), it would likely be recognized as evidence based proof that therapy B is significantly more effective than therapy A.

However, Bentzen [17] mentioned that high significance it is not necessarily unquestionable proof. Instead of the median value at the fifth year, careful analysis of a whole course of curve A reveals early incidence of failures (recurrences) during the first 12 months of the follow-up (fig. 4). It may likely suggest that tumor cell microlesions beyond the target volume had already existed but passed over the diagnosis (too small to be detected), and they were out of the irradiated volume. Therefore they should not be accounted for in the analysis, because they have not had any impact on the results of treatment A. If they are ignored then the remaining part of curve A will shift closer to curve B, showing in fact no difference in the efficacy of both therapies. Therefore, the practical value of such (false) preliminarily established evidence is zero.

The majority of cancer patients are treated beyond any trials [18], so, why evidence based results of carefully selected and randomized trials should be referred to a large number of patients who were not recruited to the trials. Bentzen [17] has warned that “the lack of significance does not necessarily mean the lack of evidence”. Glatstein [18] has pointed out that careful and critical interpretation of the retrospective results should not be ignored, and sometimes, empirical clinical experience and common sense are more important than acceptance of the trial’s evidence without criticism (*caveat emptor*).



**Figure 4.** “TNM tyranny” in clinical trials – randomization and stratification without 2 (3) arms based on the TNM system but not on volumetric staging do not assure biological homogeneity and identical (or at least similar) tumor cell numbers and other molecular and clinical predictors. It shows that the results of such a trial may differ

Belief that randomized trials are the only source of evidence to modify therapeutic modalities might be questioned because the methodical rules of the trials create the illusory conviction that two or three arms of the trial are biologically and clinically homogeneous. Theoretically, the trial could be considered as a source of reliable and unquestioned evidence based proof, if it includes cases with the same (or within a very narrow range) volumetric stage (not TNM) of primary tumor (GTV) and total nodal volume (TNM) of the regional nodes in each of the trial arms. Apart from that, the prognostic molecular profiles should also be the same, or at least similar for all patients recruited to the trial. The accomplishment of the homogeneity of all biological and clinical factors in all arms of the trial is practically unattainable, but if it could be theoretically possible, patients

recruitment will last many years. Such an idealized model is still unavailable.

The trials on altered fractionated radiotherapy for head and neck cancer enrolled patients with different tumor localizations and stages (T2N0–T3N3). The GTV volumes ranged from 0.4 cm<sup>3</sup> to more than 170 cm<sup>3</sup>. Thus, homogeneity, even within these two parameters was none, and the average therapeutic gain of 6%, estimated in the meta-analyses, does not seem reliable, but instead misleading. For example, the 5-year DFS gain of 5% in the CHART trial, after a 10-year follow-up decreased to 0%. This is one of the critical arguments against trials as carriers of the “only” evidence based guidance for radiotherapy practice. Evidence and proof of what?

Despite the fact that randomized trial results have been published in prestigious journals, their reliability and recommendations as “evidence based proof”, unfortunately remains uncertain, and therefore they should be very carefully interpreted (*caveat emptor*).

### **Individually personalized radiotherapy or “evidence based” standard protocols?**

Genetic or molecular profiles of malignant human tumors have been intensively gathered during the last 10–15 years. This has inclined radiation oncologists to utilize them in clinical practice to improve treatment efficacy (to increase LTC). Growing knowledge on individualized tumors’ geno- and phenotypes – even within the same tumor type, stage and localization – leads to the expectation that the tailoring of individually personalized therapy will be able to replace conventional “stiffed” standard protocols. It looks like a belief that we are getting closer and closer to finding where the goalposts are, whereas the goalposts are always continuously moving. Therefore, an accomplishment of the skyline remains the illusion only.

It is already well substantiated that cancer cells have developed various molecular receptors on their surface and respective molecular inhibitors have already been produced. Cancer cells are however, “smart” enough and they develop a signaling network which transfer information from the cellular membrane receptors to the nucleus in order to survive. When one receptor is blocked by the respective inhibitor (e.g. EGFR), another signal pathway is automatically activated. Clinical studies have shown that the inactivation of a single cancer cell receptor is often not enough to cause cell death, and clinical expectations can be only partially effective.

A new concept has suggested using a few molecular inhibitors (monoclonal antibodies) instead of only one. In 2006, two inhibitors – EGFR (cetuximab) and VEGFR (PTK 787/ZK) – were used in the MD Cancer Institute in Houston to improve radiotherapy for glioblastoma multiforme. Unfortunately, no therapeutic gain occurred, but on the contrary, unacceptable high incidence of serious late complications often led to patients’ death. Although glioblastoma cells are able to

compensate for the block of the two signaling pathways by activation of other ways, it has been shown that the patient’s tolerance is limited and it does not accept the use of more than one molecular inhibitor.

Supporters of “evidence based” therapy will likely be outraged that their beliefs on the trial’s evidence is being undermined and they will use the argument that, after all, the 3D-IMRT, respiratory gating or stereotactic RT are in fact nothing more than individualized therapy. It is not easy to challenge such a point of view, except that the “individualization” of the 3D physical dose distribution within the irradiated volume often disappears when physical doses are converted into biological doses and individual tumor biology is accounted for. A tumor’s molecular profile as a prerequisite for so-called individualized therapy is not very often used. For example, although higher radiosensitivity of HPV+ p16+ oropharyngeal cancer has been quite well documented, but the suggested dose-de-escalation in such cancer patients is rather supposed. If someone decides to de-escalate the dose, it should be at least restricted to low risk T1–2N0–1 patients. A similar situation concerns breast cancer patients. Although molecular and hormonal profiles are used to modify the standards of combined therapy, radiotherapy is unvaryingly tailored to the TNM stage of the disease, what undoubtedly is antonymous to the personalized therapy?

In many studies on the geno- and phenotype heterogeneity of various human malignant tumors, more and more attention is being focused on the reserve pool and the role of cancer stem cells (CSC). Their relative higher radioresistance and lower lethal effect have already been recognized [21, 22]. If the only one CSC would survive radiotherapy, it will become the source of permanent tumor regrowth, with the ability to produce genetically mutated metastatic cells. Therefore, the quantitation of the size and localization of the CSC-lesions within the tumor volume might likely be a key-predictor to optimize mono- or combined therapy. Although the identification of CSCs using monoclonal antibodies can be partly realized (at least for some tumors, e.g. glioblastoma, breast cancer), quantitation of the CSC population and its localization within the tumor is not yet possible. The genetic plasticity of the CSC makes this situation even more complex by the presence and role of hypoxic, apoptotic and angiogenic cancer cells. Seemingly, the static tumor geno- and phenotype image established during diagnostics is unstable, but it is likely changing more or less during therapy. At the beginning of therapy, a tumor cell, e.g. type A, during subsequent mitotic cell cycles, genetically evolves into the cell genetically type B, C, etc., whereas the dose and fractionation planning is tailored for the initial profile of the cells A. Therefore, if radiotherapy is initially individualized based on the biological tumor eye-view, it should be repeated and corrected during treatment, depending on the geno-phenotypic changes, but this would be highly expensive and time-consuming.

A malignant tumor is a family of cells with various functions and with multifaceted interactions which have revolted against

physiological homeostatic mechanisms. Its individualism is binary (yes–no) but morphologically, molecularly and functionally unstable. Such a complex of characteristics and interactions cannot be quantified yet, even by very sophisticated computerized systems. This seems unlikely to quantitate some regulations among enormous number of variable abnormalities. If it would be possible, then and only then, could attributes of individually personalized therapy be fulfilled. Currently this term remains unlegitimately abused. Although perspectives may look promising, they can be paraphrased by the words of the British song “It’s a long, long way to Tipperary”. There are still many questions, controversies and uncertainties which still wait to be answered. The major message of this likely controversial article is that scientific and research progress in radiotherapy must be admired, widely recognized and continued, but the results and conclusions of many studies do not always settle an advantage of ones over the others. They should be considered with caution and criticism. We must keep in mind that common sense, logic and our own professional experience are often the most important.

**Conflict of interest:** none declared

**Bogusław Maciejewski**

*Maria Skłodowska-Curie National Research Institute of Oncology  
Gliwice Branch*

*Div. Research Programmes  
ul. Wybrzeże Armii Krajowej 15  
44-102 Gliwice, Poland  
e-mail: boguslaw.maciejewski@io.gliwice.pl*

*Received: 21 May 2021*

*Accepted: 23 May 2021*

**References**

1. Fowler JF, Tomé WA, Fenwick JD, et al. A challenge to traditional radiation oncology. *Int J Radiat Oncol Biol Phys.* 2004; 60(4): 1241–1256, doi: 10.1016/j.ijrobp.2004.07.691, indexed in Pubmed: 15519797.
2. Tomé WA, Fowler JF. Selective boosting of tumor subvolumes. *Int J Radiat Oncol Biol Phys.* 2000; 48(2): 593–599, doi: 10.1016/s0360-3016(00)00666-0, indexed in Pubmed: 10974480.
3. Johnson CR, Thames HD, Huang DT, et al. The tumor volume and clonogen number relationship: tumor control predictions based upon tumor volume estimates derived from computed tomography. *Int J Radiat Oncol Biol Phys.* 1995; 33(2): 281–287, doi: 10.1016/0360-3016(95)00119-j, indexed in Pubmed: 7673015.

4. Bentzen SM. Quantitative clinical radiobiology. *Acta Oncol.* 1993; 32(3): 259–275, doi: 10.3109/02841869309093594, indexed in Pubmed: 8323764.
5. Withers HR. Biological aspects of conformal therapy. *Acta Oncol.* 2000; 39(5): 569–577, doi: 10.1080/028418600750013258, indexed in Pubmed: 11093365.
6. Withers HR, Thames HD, Peters LJ. A new isoeffect curve for change in dose per fraction. *Radiother Oncol.* 1983; 1(2): 187–191, doi: 10.1016/s0167-8140(83)80021-8, indexed in Pubmed: 6680223.
7. Maciejewski B, Withers HR, Taylor JM, et al. Dose fractionation and regeneration in radiotherapy for cancer of the oral cavity and oropharynx: tumor dose-response and repopulation. *Int J Radiat Oncol Biol Phys.* 1989; 16(3): 831–843, doi: 10.1016/0360-3016(89)90503-8, indexed in Pubmed: 2921175.
8. Steel GG. *Basic clinical radiobiology.* 3rd ed. Arnold – Oxford Univ. Press, New York 2002: 1–246.
9. Withers HR, Taylor J, Maciejewski B. The hazard of accelerated tumor clonogen repopulation during radiotherapy. *Acta Oncol.* 2009; 27(2): 131–146, doi: 10.3109/02841868809090333.
10. Maciejewski B, Suwiński R, Blamek S. *Radiobiologia kliniczna w radio-onkologii.* Medycyna Praktyczna. 2019: 65–97.
11. Withers HR. Biological bases for modifying conventional fractionation regimens in radiotherapy. *Strahlentherapie.* 1984; 160(11): 670–677, indexed in Pubmed: 6506105.
12. Brizel D. Radiotherapy and concurrent chemotherapy for the treatment of locally advanced head and neck squamous cell carcinoma. *Semin Radiat Oncol.* 1998; 8(4): 237–246, doi: 10.1016/s1053-4296(98)80021-0.
13. Bernier J. Current state-of-the-art for concurrent chemoradiation. *Semin Radiat Oncol.* 2009; 19(1): 3–10, doi: 10.1016/j.semradonc.2008.09.002, indexed in Pubmed: 19028339.
14. Pignon JP, Bourhis J, Domenge C, et al. Chemotherapy added to locoregional treatment for head and neck squamous-cell carcinoma: three meta-analyses of updated individual data. MACH-NC Collaborative Group. *Meta-Analysis of Chemotherapy on Head and Neck Cancer.* *Lancet.* 2000; 355(9208): 949–955, indexed in Pubmed: 10768432.
15. Peters LJ, Wendt CD. Tumor volume as a predictor of radiocurability—a drop in the bucket? *Int J Radiat Oncol Biol Phys.* 1990; 19(2): 497–498, doi: 10.1016/0360-3016(90)90565-2, indexed in Pubmed: 2394628.
16. Brenner D. Dose, volume, and tumor-control predictions in radiotherapy. *Int J Radiat Oncol Biol Phys.* 1993; 26(1): 171–179, doi: 10.1016/0360-3016(93)90189-3.
17. Bentzen SM. Towards evidence based radiation oncology: improving the design, analysis, and reporting of clinical outcome studies in radiotherapy. *Radiother Oncol.* 1998; 46(1): 5–18, doi: 10.1016/s0167-8140(97)00226-0, indexed in Pubmed: 9488121.
18. Glatstein E. Personal thoughts on statistic: pitfalls or lies, dam lies and statistics. *Int J Radiat Oncol Biol Phys.* 2004; 58: 1329–1333.
19. 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.
20. Leemans CR, Brakhuis BJ, Bratzenhoff RH. The molecular biology of head and neck cancer. *Nat Rev Cancer.* 2011; 1: 9–22.
21. Baumann M, Kurth I, Cordes N. *Molecular cancer and radiation biology.* In: *Principles and Practice of Radiation Oncology.* 7th ed. Wolter and Kluwer 2019: 71–86.
22. Baumann M, Krause M, Hill R. Exploring the role of cancer stem cells in radioresistance. *Nat Rev Cancer.* 2008; 8(7): 545–554, doi: 10.1038/nrc2419, indexed in Pubmed: 18511937.

# Deeskalacja terapii systemowej zaawansowanego raka jelita grubego – uzasadniona praktyka kliniczna w aspekcie skuteczności i bezpieczeństwa

Aleksandra Grela-Wojewoda<sup>1</sup>, Renata Pacholczak-Madej<sup>1, 2</sup>, Wojciech M. Wysocki<sup>3, 4, 5</sup>,  
 Marek Ziobro<sup>1</sup>

<sup>1</sup>Narodowy Instytut Onkologii im. M. Skłodowskiej-Curie – Państwowy Instytut Badawczy, Oddział w Krakowie, Kraków

<sup>2</sup>Zakład Anatomii, Uniwersytet Jagielloński, Collegium Medicum, Kraków

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

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

<sup>5</sup>Redakcja Naukowa, Narodowy Instytut Onkologii im. M. Skłodowskiej-Curie – Państwowy Instytut Badawczy, Warszawa

Rak jelita grubego to jeden z najczęściej występujących nowotworów złośliwych w Polsce i stanowi trzecią przyczynę zgonów z powodu nowotworów zarówno u kobiet jak i mężczyzn. Terapia chorych z rozpoznaniem zaawansowanego raka jelita grubego ma charakter paliatywny i powinna być prowadzona w sposób ciągły do progresji choroby lub nieakceptowalnej toksyczności leczenia. Z założenia, opieka paliatywna ma na celu wydłużenie czasu do zaostrzenia choroby i przeżycia całkowitego przy jednoczesnym zapewnieniu chorym odpowiedniej jakości życia. Długotrwałe stosowanie wielolekowej chemioterapii często wiąże się z występowaniem istotnej klinicznie toksyczności, dlatego deeskalacja leczenia systemowego jest obecnie przedmiotem licznych analiz. Badania oceniające wpływ leczenia podtrzymującego na przeżycie pacjentów dowodzą, że strategia ta jest cenną opcją u tych chorych, u których utrzymuje się dobry efekt kliniczny przy jednoczesnej redukcji toksyczności terapii. Szczególnie w kontekście trwającej pandemii SARS-CoV-2 monoterapia lub mniej agresywna terapia powinny być omawiane z chorymi.

**Słowa kluczowe:** zaawansowany rak jelita grubego, deeskalacja terapii, cetuksymab, panitumumab, bewacyzumab

## Wstęp

Rak jelita grubego jest jednym z najczęściej występujących nowotworów w Polsce i stanowi trzecią pod względem częstości przyczynę zgonów z powodu nowotworów u kobiet (7,6%) i mężczyzn (8%) [1]. Dzięki dołączeniu do klasycznej chemioterapii nowych leków biologicznych u chorych z przerzutowym rakiem jelita grubego (*metastatic colorectal cancer* – mCRC) osiągnięto znaczącą poprawę mediany w zakresie przeżyć całkowitych (obecnie około 24 miesiące, natomiast po metastazektomii – do 57 miesięcy) [2–5].

Nadal sporym problemem jest jednak toksyczność tego leczenia i jego wpływ na jakość życia (*quality of life* – QoL). Z powodu względnie ograniczonej dostępności do infuzorów w Polsce warunkiem bezpiecznej terapii jest kilkudniowa hospitalizacja, co powoduje niedogodności dla pacjentów i obciążenie systemu ochrony zdrowia. Dodatkowo pandemia SARS-CoV-2 przyczyniła się do poszukiwania rozwiązań mających na celu możliwe ograniczenie kontaktów pacjentów z pracownikami systemu ochrony zdrowia do niezbędnego minimum. W związku z tym deeskalacja leczenia chorych na

## Jak cytować / How to cite:

Grela-Wojewoda A, Pacholczak-Madej R, Wysocki WM, Ziobro M. *De-escalation of the systemic therapy in advanced colorectal cancer – justified clinical practice from the point of view of efficiency and safety.* NOWOTWORY J Oncol 2021; 71: 303–310.

mCRC – które z założenia jest długotrwałe i prowadzone do progresji choroby lub wystąpienia nieakceptowalnej toksyczności – jest przedmiotem dyskusji i analiz.

W niniejszym opracowaniu opisaliśmy wybrane aspekty z rozwoju embrionalnego jelita grubego, ponieważ stanowią one podstawę teoretyczną odmienności obserwowanych efektów leczenia. Ponadto przytaczamy przegląd badań dotyczących leczenia podtrzymującego oraz obowiązujące zalecenia polskie i europejskie w tym zakresie (z uwzględnieniem rekomendacji dotyczących leczenia w czasie pandemii SARS-CoV-2).

### Podstawy embriologiczne i anatomiczne

Jelito grube rozwija się z endodermy. W 4. tygodniu życia embrionalnego część głowową jelita zamyka błona gębowo-gardłowa, zaś część ogonową – błona stekowa. W wyniku fałdowania zarodka dochodzi do podziału prajelita na trzy części: jelito przednie (*foregut*), środkowe (*midgut*) i tylne (*hindgut*). Narządy przewodu pokarmowego unaczynione tętniczo przez pień trzewny (przełyk, żołądek, dwunastnica, wątroba, trzustka, drogi żółciowe) wywodzą się z jelita przedniego. Jelito cienkie oraz jelito grube od kątnicy do  $\frac{2}{3}$  długości okrężnicy poprzecznej powstaje z jelita środkowego (unaczynione tętniczo przez tętnicę kręzkową górną oraz unerwione przywspółczulnie przez nerw błędny). Pozostała część jelita grubego (od  $\frac{1}{3}$  lewej okrężnicy poprzecznej do kanału odbytu) wywodzi się z jelita tylnego i jest unaczyniona tętniczo przez tętnicę kręzkową dolną i unerwiona autonomicznie przez splot miedniczny (włókna przywspółczulne z jądra pośrednio-przyśrodkowego rdzenia kręgowego na poziomie S2–S4) [6, 7].

Te różnice embriologiczne przekładają się na odmienną charakterystykę raka rozwijającego się po prawej i po lewej stronie jelita grubego. Nowotwory prawostronne cechują się nieco gorszym rokowaniem, częściej dotyczą kobiet, osób starszych czy z zespołem Lyncha. Mają też większą liczbę mutacji somatycznych oraz mutacji w genach *BRAF*, *KRAS*, *PTEN*, *BRCA1*, a także potencjalnie są bardziej wrażliwe na immunoterapię. Z kolei guzy położone po lewej stronie rokuja lepiej, występują częściej u mężczyzn, osób młodszych, z rodzinną polipowatością gruczolakowatą, z mutacjami *APC*, *TP53*, *NRAS* [8, 9].

W analizach retrospektywnych badań klinicznych z zastosowaniem przeciwciał monoklonalnych wykazano odmienny efekt leczenia w zależności od położenia guza. W badaniu CRYSTAL zaobserwowano, że w przypadku prawostronnej lokalizacji nowotworu włączenie do leczenia cetuksymabu nie przynosi korzyści pod względem czasu do progresji choroby (*progression-free survival* – PFS) i przeżyć całkowitych (*overall survival* – OS). Natomiast przy lewostronnej lokalizacji raka dodatnie cetuksymabu wpłynęło na wydłużenie PFS i OS. W badaniu FIRE-3 u chorych z prawostronną lokalizacją guza nie zaobserwowano wzrostu skuteczności leczenia po dodaniu cetuksymabu lub bewacyzumabu do chemioterapii FOLFIRI

(5-fluorouracyl + folinian wapnia + irynotekan). Natomiast w przypadku guzów położonych po lewej stronie choroby leczenia cetuksymabem żyli istotnie dłużej (jednak bez różnicy pod względem PFS) [10].

### Leczenie podtrzymujące/ deeskalacja chemioterapii

Leczenie chorych na mCRC ma charakter paliatywny i zwykle nie daje możliwości trwałego wyleczenia. Leczenie paliatywne powinno wydłużać PFS i OS, zapewniając odpowiednią jakość życia chorych. Długotrwałe stosowanie terapii wielolekowej często wiąże się z występowaniem istotnej toksyczności i wpływa na pogorszenie jakości życia. Koncepcja deeskalacji leczenia systemowego mCRC pojawiła się wiele lat temu, jeszcze przed erą leków biologicznych. W 2006 r. w badaniu OPTIMOX1 [11] udowodniono, że takie postępowanie pozwala na redukcję toksyczności przy zachowaniu skuteczności terapii. Aby zmniejszyć neurotoksyczność, którą powoduje oksaliplatyna, stosowano strategię *stop-and-go*. Chorym podawano schemat FOLFOX (oksalipiatyna, 5-fluorouracyl, folinian wapnia). W grupie A leczenie stosowano w sposób ciągły do progresji choroby, zaś w grupie B podawano 6 cykli pełnej terapii, po czym kontynuowano tylko fluoropirymidynę z folinianem wapnia (12 cykli; deeskalacja), a następnie powracano do terapii pełnym schematem FOLFOX (kolejne 6 cykli). W grupie, w której stosowano chemioterapię wielolekową (FOLFOX) w sposób ciągły, zaobserwowano nieco dłuższe PFS bez istotnego wpływu na OS (tab. I). Toksyczność według National Cancer Institute Common Toxicity Criteria (NCICTC) 3. lub 4. stopnia stwierdzono u 54,4% chorych w grupie A oraz u 48,7% chorych w grupie B. Ponadto w grupie A neuropatię czuciową w 3. stopniu stwierdzono u 17,9% pacjentów, natomiast w grupie B – u 13,3% ( $p = 0,12$ ). Oznacza to, że taka strategia leczenia pozwoliła na redukcję neurotoksyczności oksaliplatyny, przy zachowaniu skuteczności całej terapii.

Z kolei w badaniu OPTIMOX2 [12] udowodniono, że czasowe, całkowite przerwanie chemioterapii wpływa niekorzystnie na skuteczność leczenia, dlatego nie powinno być stosowane. Porównano wyniki leczenia w dwóch grupach chorych. W jednej grupie, po zastosowaniu 6 cykli chemioterapii wg schematu FOLFOX całkowicie przerwano leczenie, a następnie – po progresji choroby – wznowiono terapię według tego samego schematu. W drugiej grupie leczenie stosowano w sposób ciągły, ale po 6 cyklach następowała deeskalacja ograniczająca liczbę podawanych leków do dwóch (fluorouracyl z folinianem wapnia), a powrót do pełnego schematu wielolekowego FOLFOX następował dopiero w przypadku progresji choroby (analogicznie jak w ramieniu B badania OPTIMOX1). Głównym punktem końcowym badania był czas trwania kontroli choroby (*duration of disease control* – DDC). Mediana DDC wyniosła 13,1 miesiąca u pacjentów leczonych w sposób ciągły i 9,2 miesiąca u pacjentów, u których czasowo przerwano terapię ( $p = 0,46$ ). Mediany PFS i OS były dłuższe w grupie leczonej



**Tabela I.** Zestawienie najważniejszych badań klinicznych z leczeniem podtrzymującym za pomocą przeciwciał monoklonalnych

Badanie	Interwencja	ITT	mPFS (miesiące)	HR PFS (95% CI)	mOS (miesiące)	HR OS (95% CI)
OPTIMOX1 [11] kombinacja leukoworyny (LV)	FOLFOX4 leczenie ciągłe vs. 6 cykli FOLFOX7 → 12 cykli 5FU/LV → FOLFOX7	311 vs. 309	9 vs. 8,7	1,06 (0,89–1,2)	19,3 vs. 21,2	0,93 (0,72–1,11)
OPTIMOX2 [12]	6 cykli FOLFOX7 → 5FU/LV vs. 6 cykli FOLFOX7 → obserwacja	98 vs. 104	8,6 vs. 6,6	0,61 brak danych	23,8 vs. 19,5	0,88
PRODIGE-9 [21]	12 cykli FOLFIRI + bewacyzumab → bewacyzumab vs. 12 cykli FOLFIRI + bewacyzumab → obserwacja	247 vs. 247	9,2 vs. 8,9	0,91 (0,76–1,09)	21,7 vs. 22	1,07 (0,88–1,29)
CAIRO3 [22]	6 cykli CAPOX + bewacyzumab → kapecytabina + bewacyzumab vs. 6 cykli CAPOX → obserwacja po PD (PFS1) CAPOX + bewacyzumab do PD (PFS2)	279 vs. 279	11,7 vs. 8,5	0,67 (0,56–0,81)	25,9 vs. 22,4	0,89 (0,73–1,07)
VELVET [24]	1–6 cykli FOLFOX7 + aflibercept → 5FU/LV/kapecytabina + aflibercept	48	9,3 (8,3–12,5)	–	22,2 (18,2–24,7)	–
SAPPHIRE [25]	6 cykli FOLFOX6 + panitumumab → FOLFOX6 + panitumumab, leczenie ciągłe vs. 6 cykli FOLFOX6 + panitumumab → 5FU/LV + panitumumab	56 vs. 57	9,1 vs. 9,3	0,93 (0,60–1,43)	nie osiągnięto	1,41 (0,69–2,88)*
VALENTINO [26]	8 cykli FOLFOX4 + panitumumab → 5FU/LV + panitumumab vs. 8 cykli FOLFOX4 + panitumumab → panitumumab	117 vs. 112	12 vs. 9,9	1,51 (1,11–2,07)	–	1,13 (0,71–1,81)
MACRO-2 [27]	FOLFOX6 + cetuksymab → cetuksymab vs. FOLFOX6 + cetuksymab, leczenie ciągłe	129 vs. 64	9 vs. 10	1,19 (0,80–1,79)	23 vs. 27	1,24 (0,85–1,79)
COIN-B [28]	FOLFOX + cetuksymab 12 tygodni → przerwa do PD vs. FOLFOX + cetuksymab 12 tygodni → cetuksymab	64 vs. 66	3,1 vs. 5,8	–	16 vs. 17,5	–
MACBETH [29]	FOLFOXIRI + cetuksymab → cetuksymab vs. FOLFOXIRI + cetuksymab → bewacyzumab	59 vs. 57	13,3 vs. 10,8	0,73 (0,46–1,17)	37,5 vs. 37	0,98 (0,52–1,87)
Jiang et al. [30]	9–12 cykli FOLFIRI + cetuksymab → obserwacja vs. 9–12 cykli FOLFIRI + cetuksymab → irynotekan + cetuksymab (M1) vs. 9–12 cykli FOLFIRI + cetuksymab → 6–12 cykli irynotekan + cetuksymab → cetuksymab (M2)	28 vs. 44 vs. 25	6,1 (M1) vs. 8,7 (M2)	–	–	–
NORDIC-7.5 [32]	8 cykli FLOX + cetuksymab → cetuksymab	152	8,0	–	23,2	–
Chan et al. [31]	2–12 cykli FOLFOX/FOLFIRI + cetuksymab → cetuksymab	15	6,8	–	17,0	–

CI (confidence interval) – przedział ufności; HR (hazard ratio) – hazard względny; ITT (intention-to-treat) – populacja badana; mOS (median overall survival) – mediana czasu przeżycia całkowitego; mPFS (median progression-free survival) – mediana czasu do progresji; FOLFOX – 5-fluorouracyl + folinian wapnia + oksaliplatyna; 5FU/LV – 5-fluorouracyl + folinian wapnia; FOLFIRI – 5-fluorouracyl + folinian wapnia + irynotekan; CAPOX – kapecytabina + oksaliplatyna; FOLFOXIRI – 5-fluorouracyl + oksaliplatyna + oksaliplatyna; Nordic FLOX – 5-fluorouracyl (bolus) + folinian wapnia + oksaliplatyna; \* – wartość szacowana

w sposób ciągły (tab. I). Planowe całkowite odstawienie chemioterapii miało negatywny wpływ na skuteczność leczenia.

Wyniki metaanalizy przeprowadzonej przez Berry'ego i wsp. [13] jednoznacznie wskazują, że deeskalacja nie pogarsza wyników leczenia wyłącznie wtedy, gdy kontynuuje się terapię podtrzymującą chemioterapią, nie zaś wtedy, gdy całkowicie przerywa się leczenie systemowe.

### **Terapia biologiczna zaawansowanego raka jelita grubego**

Pierwszym lekiem biologicznym, który dołączono do schematu ILF (irynotekan, fluorouracyl, folinian wapnia) i potwierdził on swoją skuteczność w badaniu III fazy, był bewacyzumab [14]. Lek ten jest humanizowanym przeciwciałem podklasy IgG, swoistym dla naczyniowo-śródbłonkowego czynnika wzrostu (*vascular endothelial growth factor* – VEGF). Wykazuje efekt antyangiogeny poprzez inaktywowanie wszystkich izoform VEGF oraz poprawia penetrację cytostatyków do guza poprzez zmniejszenie ciśnienia w jego wnętrzu [15]. W grupie chorych, w której dołączono bewacyzumab do chemioterapii, OS było dłuższe o około 5 miesięcy w porównaniu z chorymi leczonymi wyłącznie chemioterapią (20,3 vs. 15,6 miesiąca). Kolejnym lekiem antyangiogenym, który wprowadzono do terapii, był aflibercept. Wiąże się on z VEGFA i VEGFB, i blokuje ich zdolność do przyłączenia do receptora. W drugiej linii leczenia, w skojarzeniu z chemioterapią FOLFIRI, aflibercept przyczyniał się do wydłużenia mediany PFS o około 2 miesiące, natomiast mediany OS o 1 miesiąc [16].

Istotny postęp w leczeniu systemowym mCRC nastąpił wraz z wprowadzeniem przeciwciał skierowanych przeciwko naskórkowemu czynnikowi wzrostu EGFR (*epidermal growth factor receptor*): panitumumabu i cetuksymabu. Panitumumab jest ludzkim przeciwciałem podklasy IgG2, a cetuksymab jest chimerycznym przeciwciałem monoklonalnym. Leki te wykazują powinowactwo do EGFR i uniemożliwiają wiązanie ligandów przez EGFR, hamując szlak transdukcji sygnału EGFR/RAS/RAF/MEK do jądra komórkowego [17, 18]. Wystąpienie mutacji w genie *KRAS* lub *BRAF* powoduje, że szlak ten jest stale aktywny, niezależnie od aktywacji EGFR. Mutacje w genie *KRAS* występują u około 30–40% chorych na raka jelita grubego [19]. U tych osób leki przeciwko EGFR są nieskuteczne. W badaniu PRIME [3] udowodniono, że dołączenie terapii ukierunkowanej przeciwko EGFR do chemioterapii FOLFOX u chorych bez mutacji w genach *RAS* pozwala wydłużyć ich przeżycia do ponad 2 lat (26 vs. 20,2 miesiąca w grupie leczonej wyłącznie chemioterapią). Natomiast w badaniu Van Cutsema i wsp. [20] potwierdzono, że w porównaniu z wyłączną chemioterapią chemioterapia FOLFIRI skojarzona z cetuksymabem stosowanym w pierwszej linii leczenia jest bardziej skuteczna.

### **Leczenie podtrzymujące z bewacyzumabem**

W badaniu III fazy PRODIGE-9 [21] u pacjentów wcześniej nieleczonych z powodu mCRC zastosowano chemioterapię

indukcyjną FOLFIRI w skojarzeniu z bewacyzumabem. Następnie chorych z odpowiedzią na leczenie przydzielano do ramienia z terapią podtrzymującą bewacyzumabem (5 mg/kg co 2 tygodnie) lub do grupy poddanej wyłącznie obserwacji. W momencie progresji pacjenci otrzymywali 8 cykli FOLFIRI + bewacyzumab, a następnie kontynuowali leczenie podtrzymujące lub obserwację zgodnie z wcześniejszą randomizacją. Taka sekwencja leczenia była kontynuowana do czasu progresji choroby w trakcie chemioterapii. Pierwszorzędownym punktem końcowym w tym badaniu był DDC. Mediana DDC wynosiła w obu ramionach badania 15 miesięcy, nie stwierdzono istotnych różnic pomiędzy PFS i OS (tab. I).

W badaniu CAIRO3 [22] oceniano skuteczność leczenia podtrzymującego kapecytabiną z bewacyzumabem (vs. obserwacja) po podaniu 6 cykli chemioterapii CAPOX (kapecytabina, oksaliplatyna). W momencie progresji choroby (PFS1) pacjenci otrzymywali ponownie leki w schemacie CAPOX z bewacyzumabem aż do kolejnej progresji (PFS2 – pierwszorzędowny punkt końcowy). W ramieniu, w którym stosowano terapię podtrzymującą, stwierdzono wydłużenie PFS2 przy dobrej tolerancji leczenia (tab. I). Jedynie zespół „ręka–stopa” w grupie stosującej terapię podtrzymującą występował częściej. Na tej podstawie autorzy badania stwierdzili, iż leczenie podtrzymujące kapecytabiną z bewacyzumabem jest efektywne i nie wpływa negatywnie na jakość życia chorych.

Metaanaliza przeprowadzona przez Ma i wsp. [23] potwierdziła, że w wleczeniu podtrzymującym bewacyzumab jest skuteczny w skojarzeniu z chemioterapią.

### **Leczenie podtrzymujące z afliberceptem**

Dane dotyczące leczenia podtrzymującego z afliberceptem są bardzo ograniczone. W jednoramiennym badaniu prospektywnym II fazy VELVET [24] pacjenci wcześniej nieleczeni z powodu mCRC otrzymywali FOLFOX z afliberceptem (1–6 cykli), a następnie leczenie podtrzymujące fluoropirymidyną z afliberceptem (4 mg/kg co 2 tygodnie), aż do progresji choroby lub wystąpienia toksyczności. W momencie progresji wznawiano terapię z oksaliplatyną. Pierwszorzędownym punktem końcowym był PFS po 6 miesiącach. Po tym okresie 67,4% pacjentów (n = 33) nie miało progresji choroby, natomiast mediana PFS wynosiła 9,3 miesiąca (95% CI: 8,3–12,5). U 23% pacjentów wystąpiło nadciśnienie tętnicze w stopniu G3/G4.

### **Leczenie podtrzymujące z panitumumabem**

Aby ocenić skuteczność i możliwość deeskalacji chemioterapii w skojarzeniu z panitumumabem, przeprowadzono badanie II fazy SAPPHIRE [25]. U wszystkich chorych początkowo stosowano 6 cykli chemioterapii według schematu FOLFOX w skojarzeniu z panitumumabem, a następnie w jednej grupie (ramię A) kontynuowano pełny schemat leczenia, a w drugiej grupie (ramię B) deeskalowano terapię (do fluorouracylu z folinianem wapnia w skojarzeniu z panitumumabem). Leczenie podtrzymujące wiązało się z podobną skutecznością

po 6 cyklach w porównaniu z pełnym schematem FOLFOX z panitumumabem (PFS 9,1 vs. 9,3 miesiąca). Czasowe odstawienie oksaliplatyny pozwoliło zmniejszyć częstość istotnej klinicznie neurotoksyczności ( $\geq G2$ ; w ramieniu A i ramieniu B odpowiednio 57,4% vs. 9,3%).

W badaniu II fazy VALENTINO [26] oceniono skuteczność stosowania panitumumabu w monoterapii jako leczenia podtrzymującego. Początkowo wszyscy chorzy otrzymali 8 cykli schematu FOLFOX w skojarzeniu z panitumumabem. W następnym etapie nastąpiła deeskalacja terapii. W jednej grupie chorzy otrzymywali fluorouracyl z folinianem wapnia w skojarzeniu z panitumumabem, natomiast w drugiej grupie – panitumumab w monoterapii. Odsetki przeżyć 10-miesięcznych i mediana PFS osób leczonych panitumumabem z fluorouracylem i folinianem wapnia były istotnie większe w porównaniu z panitumumabem w monoterapii (przy nieznacznym wzroście toksyczności).

Wyniki powyższych badań potwierdzają zasadność leczenia podtrzymującego z wykorzystaniem panitumumabu w skojarzeniu z fluorouracylem i folinianem wapnia – także jako skuteczną formę deeskalacji leczenia.

### Leczenie podtrzymując z cetuksymabem

W badaniu MACRO-2 oceniano skuteczność i bezpieczeństwo leczenia według schematu FOLFOX z cetuksymabem z następową monoterapią cetuksymabem podawanych co tydzień (ramię A) w porównaniu z ciągłą chemioterapią FOLFOX z cetuksymabem (ramię B). Pacjenci otrzymali średnio 1–8 cykli leczenia indukcyjnego. Po 9 miesiącach obserwacji potwierdzono *non-inferiority* porównywanych schematów pod względem czasu do progresji choroby ( $p < 0,1$ ), nie zaobserwowano różnic w medianie PFS, OS oraz odsetku obiektywnych odpowiedzi (*objective response rate* – ORR) – tab. I. Istotne działania niepożądane (*serious adverse events* – SAEs) odnotowano u 20% pacjentów ( $n = 25$ ) w ramieniu A oraz u 25% ( $n = 17$ ) w ramieniu B [27]. Wyniki badania potwierdziły równowartość leczenia ciągłego w porównaniu do leczenia podtrzymującego.

W badaniu COIN-B pacjentów, którzy przez 12 tygodni stosowali chemioterapię FOLFOX z cetuksymabem, podzielono losowo na grupę, w której leczenie przerywano całkowicie oraz grupę, w której kontynuowano leczenie podtrzymujące cetuksymabem (1 x tydzień). W chwili progresji na 12 tygodni wznawiano leczenie z wykorzystaniem schematu FOLFOX z cetuksymabem lub chemioterapią FOLFOX i ponownie je przerywano (lub stosowano wyłącznie cetuksymab). Pierwszorzędownym punktem końcowym badania był czas przeżycia wolnego od niepowodzenia terapii (*failure-free survival* – FFS). Mediana FFS wynosiła 12,2 miesiąca (95% CI: 8,8–15,6) w grupie z leczeniem przerywanym w porównaniu z 14,3 miesiąca (95% CI: 10,7–20,4) w grupie leczonej w sposób ciągły. Mediany OS i PFS w grupie wyodrębnionej zgodnie z zaplanowanym leczeniem (*intention-to-treat* – ITT) prezentuje tabela I. Częstość działań niepożądanych była

podobna w obu grupach. Według autorów badania terapia podtrzymująca cetuksymabem zapewniała lepszy efekt leczenia niż leczenie przerywane, pomimo braku istotności statystycznej [28].

Z kolei Cremolini i wsp. [29] przeprowadzili prospektywne badanie II fazy z randomizacją (MACBETH) oceniające efekt leczenia podtrzymującego cetuksymabem (ramię A) lub be-wacyzumabem (ramię B) po chemioterapii indukcyjnej (do 8 cykli) schematem FOLFOXIRI (fluorouracyl, folinian wapnia, oksaliplatyna, irynotekan) + cetuksymab. Badanie nie spełniło założonego punktu końcowego, którym była poprawa 10-miesięcznego czasu do progresji choroby z 50% do >70%. Mediany OS i PFS były porównywalne w obu ramionach (tab. I). Porównywalne były również działania niepożądane, za wyjątkiem toksyczności skórnej, którą częściej obserwowano w ramieniu A (20% vs. 3%,  $p = 0,03$ ). Pomimo tego, że nie osiągnięto punktu końcowego, autorzy stwierdzili, iż intensywne leczenie indukcyjne z następową terapią podtrzymującą za pomocą leku biologicznego jest skuteczne.

W retrospektywnej analizie przeprowadzone przez Jiang i wsp. [30] pacjenci otrzymywali leki według schematu FOLFIRI + cetuksymab i przechodzili do grupy kontrolnej lub kontynuowali leczenie podtrzymujące cetuksymabem z irynotekaniem (M1 – pierwsza grupa z leczeniem podtrzymującym). Po 6–12 cyklach leczenia podtrzymującego pacjenci z odpowiedzią na to leczenie ( $n = 21$ ) przechodzili do drugiej grupy (M2) z leczeniem podtrzymującym cetuksymabem w monoterapii kontynuowanej do progresji choroby, zgonu lub nieakceptowalnej toksyczności. Pierwszorzędownym punktem końcowym był czas przeżycia bez niepowodzenia (*failure-free survival* – FFS), który wyniósł 12,7 miesiąca (95% CI: 6–19,4) w grupie M1 w porównaniu z 3 miesiącami (95% CI: 2,6–3,4) w grupie kontrolnej. Mediany PFS zawarto w tabeli I. Autorzy badania stwierdzili, że terapia podtrzymująca cetuksymabem wydłuża FFS oraz jest dobrze tolerowana przez pacjentów.

Wyniki badań jednoramiennych z terapią podtrzymującą cetuksymabem podsumowano w tabeli I [31, 32]. W literaturze opisano ponadto kilka przypadków klinicznych, które potwierdzają skuteczność monoterapii cetuksymabem po wcześniejszej chemioterapii indukcyjnej [33, 34].

### Zalecenia polskie i zagraniczne

W krajowych wytycznych postępowania diagnostyczno-terapeutycznego u chorych na raka okrężnicy opublikowanych w 2020 r. podkreśla się, że można rozważyć deeskalację leczenia, jednak jej wartości nie potwierdzono w badaniach prospektywnych z randomizacją. W szczególności należy tę strategię leczenia wziąć pod uwagę w przypadku wystąpienia toksyczności (polineuropatia po oksaliplatynie). Monoterapia lekiem biologicznym może skracać czas do progresji choroby, więc nie powinna być stosowana standardowo po podaniu kilku cykli chemioterapii, a dopiero gdy istnieją ku temu

przesłanki kliniczne (utrzymująca się dobra kontrola choroby w badaniach obrazowych przy nasilających się działaniach niepożądanych cytostatyków, zmęczenie chorego intensywnością leczenia) [35].

Według zaleceń European Society for Medical Oncology (ESMO) u chorych na mCRC nie należy przerywać leczenia. Standardem postępowania powinna być aktywna terapia podtrzymująca za pomocą fluoropirymidyny i leku biologicznego. Ograniczone dane dotyczące monoterapii przeciwciałami anti-EGFR nie pozwalają na jednoznaczne konkluzje. Każdą decyzję o eskalacji lub deeskalacji leczenia należy przedyskutować z chorym [36, 37].

### Leczenie podtrzymujące w czasie pandemii SARS-CoV-2

Zalecenia ogólne w odniesieniu do chorych leczonych paliatywnie w dobie pandemii COVID-19 stanowią, że leczenie powinno być kontynuowane. Jednak aby zapewnić bezpieczeństwo chorych, zaleca się modyfikowanie schematów leczenia (stosowanie terapii doustnej, metronomicznej lub deeskalacji).

Opublikowane stanowisko ekspertów Polskiego Towarzystwa Onkologii Klinicznej dotyczące postępowania w trakcie pandemii SARS-CoV-2 u chorych leczonych paliatywnie wskazuje na możliwość przerywania chemioterapii u tych osób, u których:

- utrzymuje się dobra kontrola choroby,
- maksymalnie wydłużono odstępy między cyklami leczenia lub
- zrezygnowano z wlewów dożylnych na rzecz podtrzymującego leczenia doustnego kapecytabiną.

Jeśli pacjenci są leczeni w ramach programów lekowych Ministerstwa Zdrowia, eksperci zalecają stosowanie u nich chemioterapii z lekiem biologicznym w odstępach 4-tygodniowych. Podkreślają jednak, że monoterapia lekiem anti-EGFR lub anti-VEGF jest mniej skuteczna niż jej skojarzenie z cytostatykami.

Ponadto wszyscy chorzy, u których w trakcie leczenia wystąpił epizod neutropenii w stopniu G3 według CTCAE, powinni otrzymać profilaktycznie czynniki wzrostu granulocytów (*granulocyte colony-stimulating factor* – G-CSF). Zalecenie to odnosi się również do chorych poddawanych chemioterapii związanej z pośrednim ryzykiem gorączki neutropenicznej (10–20%) [38, 39]. U chorych na mCRC ryzyko to wynosi odpowiednio 3–14% dla chemioterapii według schematu FOLFIRI i 0–8% dla FOLFOX [40].

Rekomendacje ekspertów ESMO są spójne z zaleceniami ekspertów krajowych. Proponują oni profilaktyczne stosowanie G-CSF w schematach związanych z pośrednim ryzykiem gorączki neutropenicznej oraz terapię podtrzymującą kapecytabiną zamiast wielogodzinnych wlewów fluorouracylu. Leczenie powinno być ponadto prowadzone ambulatoryjnie [41, 42].

### Podsumowanie

Badania, które oceniają wpływ leczenia podtrzymującego na skuteczność terapii mierzony za pomocą OS i PFS pokazują, że ta strategia sprawdza się u chorych na mCRC z utrzymującym się dobrym efektem klinicznym, przy jednoczesnej redukcji istotnych klinicznie działań niepożądanych. Pozwala to chorym utrzymać dobrą jakość życia i zachować efektywność terapii. Należy podkreślić, że całkowita przerwa w leczeniu (i w razie progresji ponowne jego wznowienie) pogarsza wyniki i jest nieuzasadniona. Leczenie należy prowadzić do progresji lub nieakceptowanej toksyczności. Natomiast na podstawie przytoczonych wyników badań rekomendowaną opcją postępowania jest deeskalacja terapii i utrzymanie leczenia anti-EGFR/anti-VEGF z fluoropirymidyną. U wybranych chorych, przy nieakceptowalnej toksyczności szpikowej, można stosować monoterapię lekiem ukierunkowanym molekularnie anti-EGFR. Natomiast preparaty antyangiogenne należy stosować w połączeniu z fluoropirymidyną. Obowiązujący obecnie program lekowy stwarza możliwość (przy utrzymującej się odpowiedzi na leczenie pierwszej linii w dwóch kolejnych badaniach obrazowych) przerywania chemioterapii i stosowanie jedynie terapii lekiem biologicznym (w przypadku bewacuzymabu monoterapia jest możliwa tylko w drugiej linii leczenia) lub kontynuowania chemioterapii fluoropirymidyną w skojarzeniu z lekiem biologicznym, pod warunkiem systematycznej oceny odpowiedzi na leczenie. W przypadku progresji choroby pacjenci mogą mieć wznowione dotychczasowe leczenie (o ile nadal spełniają kryteria kwalifikacji) [43]. Z uwagi na trwającą pandemię, w aspekcie zaleceń polskich i światowych, deeskalacja terapii jest uzasadniona. Każdorazowo takie postępowanie powinno być jednak rozważane indywidualnie przy aktywnym udziale pacjenta w podejmowaniu decyzji.

**Konflikt interesów:** nie zgłoszono

### Aleksandra Grela-Wojewoda

*Narodowy Instytut Onkologii im. M. Skłodowskiej-Curie*

*– Państwowy Instytut Badawczy*

*Oddział w Krakowie*

*ul. Garncarska Garcarska 11*

*31-115 Kraków*

*e-mail: z5agrela@cyf-kr.edu.pl*

*Otrzymano: 12 czerwca 2021*

*Zaakceptowano: 6 lipca 2021*

### Piśmiennictwo

1. Wojciechowska U, Didkowska J. Krajowy Rejestr Nowotworów. Zachorowania i zgony na nowotwory złośliwe w Polsce. Krajowy Rejestr Nowotworów, Centrum Onkologii - Instytut im. Marii Skłodowskiej-Curie. <http://onkologia.org.pl/raporty/>.
2. Douillard JY, Siena S, Peeters M, et al. Impact of early tumour shrinkage and resection on outcomes in patients with wild-type RAS metastatic colorectal cancer. *Eur J Cancer*. 2015; 51(10): 1231–1242, doi: 10.1016/j.ejca.2015.03.026, indexed in Pubmed: 25956209.
3. Douillard JY, Siena S, Cassidy J, et al. Final results from PRIME: randomized phase III study of panitumumab with FOLFOX4 for first-line

- treatment of metastatic colorectal cancer. *Ann Oncol.* 2014; 25(7): 1346–1355, doi: 10.1093/annonc/mdu141, indexed in Pubmed: 24718886.
4. Van Cutsem E, Köhne CH, Hittner E, et al. Cetuximab and chemotherapy as initial treatment for metastatic colorectal cancer. *N Engl J Med.* 2009; 360(14): 1408–1417, doi: 10.1056/NEJMoa0805019, indexed in Pubmed: 19339720.
  5. Janus-Szymańska G, Doraczyńska-Kowalik A, Bębenek M, et al. Fundamentals of personalised medicine in colorectal cancer. *Nowotwory. Journal of Oncology.* 2021; 71(1): 52–61, doi: 10.5603/njo.2021.0010.
  6. Moore K, Persaud T, Torchia M. *Embriologia i wady wrodzone*. Ed.1. Edra Urban&Partner, Wrocław 2013.
  7. Bochenek A, Reicher M. *Anatomia człowieka tom II*. Ed. 9. Wydawnictwo Lekarskie PZWL, Warszawa 2007.
  8. Janiak A, Połowinczak-przybyłek J, Czyżykowski R, et al. Clinical significance of primary tumour location in colorectal cancer — a review. *Oncol Clin Pract.* 2021; 7(2): 67–73, doi: 10.5603/OCP.2020.0043.
  9. Salem ME, Weinberg BA, Xiu J, et al. Comparative molecular analyses of left-sided colon, right-sided colon, and rectal cancers. *Oncotarget.* 2017; 8(49): 86356–86368, doi: 10.18632/oncotarget.21169, indexed in Pubmed: 29156800.
  10. Tejpar S, Stintzing S, Ciardiello F, et al. Prognostic and Predictive Relevance of Primary Tumor Location in Patients With RAS Wild-Type Metastatic Colorectal Cancer: Retrospective Analyses of the CRYSTAL and FIRE-3 Trials. *JAMA Oncol.* 2017; 3(2): 194–201, doi: 10.1001/jamaoncol.2016.3797, indexed in Pubmed: 27722750.
  11. Chibaudel B, Tournigand C, Artru P, et al. OPTIMO1: a randomized study of FOLFOX4 or FOLFOX7 with oxaliplatin in a stop-and-go fashion in advanced colorectal cancer—a GERCOR study. *J Clin Oncol.* 2006; 24(3): 394–400, doi: 10.1200/JCO.2005.03.0106, indexed in Pubmed: 16421419.
  12. Chibaudel B, Maindault-Goebel F, Lledo G, et al. Can chemotherapy be discontinued in unresectable metastatic colorectal cancer? The GERCOR OPTIMO2 Study. *J Clin Oncol.* 2009; 27(34): 5727–5733, doi: 10.1200/JCO.2009.23.4344, indexed in Pubmed: 19786657.
  13. Berry SR, Cosby R, Asmis T, et al. Cancer Care Ontario's Gastrointestinal Disease Site Group. Continuous versus intermittent chemotherapy strategies in metastatic colorectal cancer: a systematic review and meta-analysis. *Ann Oncol.* 2015; 26(3): 477–485, doi: 10.1093/annonc/mdu272, indexed in Pubmed: 25057174.
  14. Hurwitz H, Fehrenbacher L, Novotny W, et al. Bevacizumab plus irinotecan, fluorouracil, and leucovorin for metastatic colorectal cancer. *N Engl J Med.* 2004; 350(23): 2335–2342, doi: 10.1056/NEJMoa032691, indexed in Pubmed: 15175435.
  15. Ferrara N. VEGF-A: a critical regulator of blood vessel growth. *Eur Cytokine Netw.* 2009; 20(4): 158–163, doi: 10.1684/ecn.2009.0170, indexed in Pubmed: 20167554.
  16. Van Cutsem E, Taberner J, Lakomy R, et al. Addition of aflibercept to fluorouracil, leucovorin, and irinotecan improves survival in a phase III randomized trial in patients with metastatic colorectal cancer previously treated with an oxaliplatin-based regimen. *J Clin Oncol.* 2012; 30(28): 3499–3506, doi: 10.1200/JCO.2012.42.8201, indexed in Pubmed: 22949147.
  17. Gullick W. The epidermal growth factor system of ligands and receptors in cancer. *Eur J Cancer.* 2009; 45: 205–210, doi: 10.1016/s0959-8049(09)70035-8.
  18. Yarden Y, Sliwkowski MX. Untangling the ErbB signalling network. *Nat Rev Mol Cell Biol.* 2001; 2(2): 127–137, doi: 10.1038/35052073, indexed in Pubmed: 11252954.
  19. Barbacid M. ras Genes. *Annu Rev Biochem.* 1987; 56(1): 779–827, doi: 10.1146/annurev.bi.56.070187.004023.
  20. Van Cutsem E, Lenz HJ, Köhne CH, et al. Fluorouracil, leucovorin, and irinotecan plus cetuximab treatment and RAS mutations in colorectal cancer. *J Clin Oncol.* 2015; 33(7): 692–700, doi: 10.1200/JCO.2014.59.4812, indexed in Pubmed: 25605843.
  21. Aparicio T, Ghiringhelli F, Boige V, et al. PRODIGE 9 Investigators. Bevacizumab Maintenance Versus No Maintenance During Chemotherapy-Free Intervals in Metastatic Colorectal Cancer: A Randomized Phase III Trial (PRODIGE 9). *J Clin Oncol.* 2018; 36(7): 674–681, doi: 10.1200/JCO.2017.75.2931, indexed in Pubmed: 29346040.
  22. Simkens LHJ, van Tinteren H, May A, et al. Maintenance treatment with capecitabine and bevacizumab in metastatic colorectal cancer (CAIRO3): a phase 3 randomised controlled trial of the Dutch Colorectal Cancer Group. *Lancet.* 2015; 385(9980): 1843–1852, doi: 10.1016/S0140-6736(14)62004-3, indexed in Pubmed: 25862517.
  23. Ma H, Wu X, Tao M, et al. Efficacy and safety of bevacizumab-based maintenance therapy in metastatic colorectal cancer: A meta-analysis. *Medicine (Baltimore).* 2019; 98(50): e18227, doi: 10.1097/MD.00000000000018227, indexed in Pubmed: 31852082.
  24. Chibaudel B, Bachet JB, André T, et al. Efficacy of aflibercept with FOLFOX and maintenance with fluoropyrimidine as first-line therapy for metastatic colorectal cancer: GERCOR VELVET phase II study. *Int J Oncol.* 2019; 54(4): 1433–1445, doi: 10.3892/ijo.2019.4709, indexed in Pubmed: 30720091.
  25. Munemoto Y, Nakamura M, Takahashi M, et al. SAPPHERE: a randomised phase II study of planned discontinuation or continuous treatment of oxaliplatin after six cycles of modified FOLFOX6 plus panitumumab in patients with colorectal cancer. *Eur J Cancer.* 2019; 119: 158–167, doi: 10.1016/j.ejca.2019.07.006, indexed in Pubmed: 31445198.
  26. Pietrantonio F, Morano F, Corallo S, et al. Maintenance Therapy With Panitumumab Alone vs Panitumumab Plus Fluorouracil-Leucovorin in Patients With RAS Wild-Type Metastatic Colorectal Cancer: A Phase 2 Randomized Clinical Trial. *JAMA Oncol.* 2019; 5(9): 1268–1275, doi: 10.1001/jamaoncol.2019.1467, indexed in Pubmed: 31268481.
  27. Aranda E, García-Alfonso P, Benavides M, et al. Spanish Cooperative Group for the Treatment of Digestive Tumours (TTD). First-line mFOLFOX plus cetuximab followed by mFOLFOX plus cetuximab or single-agent cetuximab as maintenance therapy in patients with metastatic colorectal cancer: Phase II randomised MACRO2 TTD study. *Eur J Cancer.* 2018; 101: 263–272, doi: 10.1016/j.ejca.2018.06.024, indexed in Pubmed: 30054049.
  28. Wasan H, Meade AM, Adams R, et al. COIN-B investigators. Intermittent chemotherapy plus either intermittent or continuous cetuximab for first-line treatment of patients with KRAS wild-type advanced colorectal cancer (COIN-B): a randomised phase 2 trial. *Lancet Oncol.* 2014; 15(6): 631–639, doi: 10.1016/S1470-2045(14)70106-8, indexed in Pubmed: 24703531.
  29. Cremolini C, Antoniotti C, Lonardi S, et al. Activity and Safety of Cetuximab Plus Modified FOLFOXIRI Followed by Maintenance With Cetuximab or Bevacizumab for RAS and BRAF Wild-type Metastatic Colorectal Cancer: A Randomized Phase 2 Clinical Trial. *JAMA Oncol.* 2018; 4(4): 529–536, doi: 10.1001/jamaoncol.2017.5314, indexed in Pubmed: 29450468.
  30. Jiang T, Chen H, Zheng J, et al. Cetuximab Maintenance Therapy in Patients with Unresectable Wild-Type RAS and BRAF Metastatic Colorectal Cancer: A Single-Institute Prospective Study. *Adv Ther.* 2020; 37(6): 2829–2840, doi: 10.1007/s12325-020-01360-8, indexed in Pubmed: 32378072.
  31. Chan WL, Lee VH, Siu WK, et al. Biweekly cetuximab and first-line chemotherapy in chinese patients with k-ras wild-type colorectal cancers. *South Asian J Cancer.* 2014; 3(3): 175–178, doi: 10.4103/2278-330X.136802, indexed in Pubmed: 25136526.
  32. Pfeiffer P, Sorbye H, Qvortrup C, et al. Maintenance Therapy With Cetuximab Every Second Week in the First-Line Treatment of Metastatic Colorectal Cancer: The NORDIC-7.5 Study by the Nordic Colorectal Cancer Biomodulation Group. *Clin Colorectal Cancer.* 2015; 14(3): 170–176, doi: 10.1016/j.clcc.2015.03.002, indexed in Pubmed: 25956187.
  33. Besteiro A, Puty TC, Dias MS, et al. Metastatic colorectal cancer treated with FOLFOX + Cetuximab in Long Term Use protocol - Complete responses and acceptable tolerability profile - Case series. *Int Arch Med.* 2015, doi: 10.3823/1832.
  34. Ma J, Yang QL, Ling Y. Rechallenge and maintenance therapy using cetuximab and chemotherapy administered to a patient with metastatic colorectal cancer. *BMC Cancer.* 2017; 17(1): 132, doi: 10.1186/s12885-017-3133-8, indexed in Pubmed: 28196490.
  35. Potemski P, Bujko K, Rutkowski A, et al. Clinical practice guidelines for diagnosis and treatment of colon (C18) and rectosigmoid junction (C19) cancer. *Oncol Clin Pract.* 2020; 16(4): 183–193, doi: 10.5603/OCP.2020.0030.
  36. Van Cutsem E, Cervantes A, Nordlinger B, et al. ESMO Guidelines Working Group. Metastatic colorectal cancer: ESMO Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up. *Ann Oncol.* 2014; 25 Suppl 3: iii1–iii9, doi: 10.1093/annonc/mdu260, indexed in Pubmed: 25190710.
  37. Van Cutsem E, Cervantes A, Adam R, et al. ESMO consensus guidelines for the management of patients with metastatic colorectal cancer. *Ann Oncol.* 2016; 27(8): 1386–1422, doi: 10.1093/annonc/mdw235, indexed in Pubmed: 27380959.
  38. Wysocki PJ, Kwinta Ł, Potocki P, et al. Leczenie systemowe chorych na nowotwory lite w trakcie pandemii SARS-CoV-2—kompleksowe rekomendacje Polskiego Towarzystwa Onkologii Klinicznej. *Onkol w Prakt Klin.* 2020; 6: 57–68.

39. Wysocki PJ, Kwinta Po, P Ł, et al. Leczenie systemowe pacjentów z rozpoznaniem choroby nowotworowej w kontekście pandemii SARS-CoV-2 – Stanowisko Polskiego Towarzystwa Onkologii Klinicznej. *Nowotwory*. 2020; 70(2): 43–46, doi: 10.5603/NJO.2020.0011.
40. Podolak-Dawidziak M, Wojtukiewicz M, Krzemieniecki K, et al. Aktualne wytyczne dotyczące stosowania cząsteczek pobudzających erytropoezę i hematopoetycznych czynników wzrostu w przebiegu chemioterapii dorosłych chorych na złośliwe nowotwory. *Onkol w Prakt Klin*. 2005; 1: 157–164.
41. Curigliano G, Banerjee S, Cervantes A, et al. Panel members. Managing cancer patients during the COVID-19 pandemic: an ESMO multidisciplinary expert consensus. *Ann Oncol*. 2020; 31(10): 1320–1335, doi: 10.1016/j.annonc.2020.07.010, indexed in Pubmed: 32745693.
42. Esmo management and treatment adapted recommendations in the Covid-19 era: Colorectal cancer (CRC). <https://www.esmo.org/guidelines/cancer-patient-management-during-the-covid-19-pandemic/gastrointestinal-cancers-colorectal-cancer-crc-in-the-covid-19-era>.
43. Program lekowy Ministerstwa Zdrowia. <https://www.gov.pl/web/zdrowie/choroby-onkologiczne>.

## Late melanoma metastasis to the urinary bladder mimicking bladder primary tumor

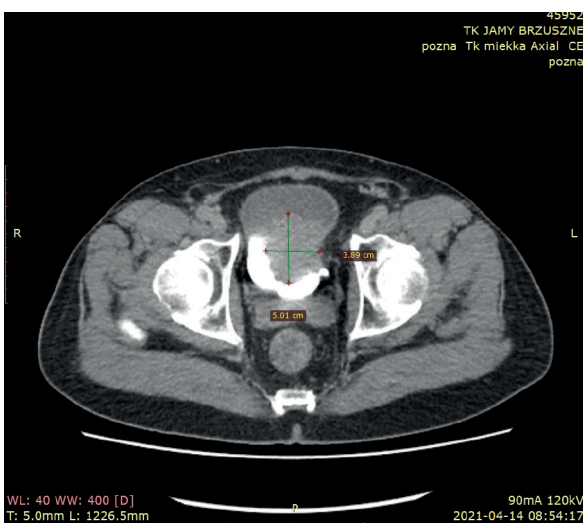
Michał Dybała<sup>1</sup>, Wojciech M. Wysocki<sup>2, 3, 4</sup>

<sup>1</sup>Department of Urology, 5<sup>th</sup> Military Clinical Hospital in Krakow, Krakow, Poland

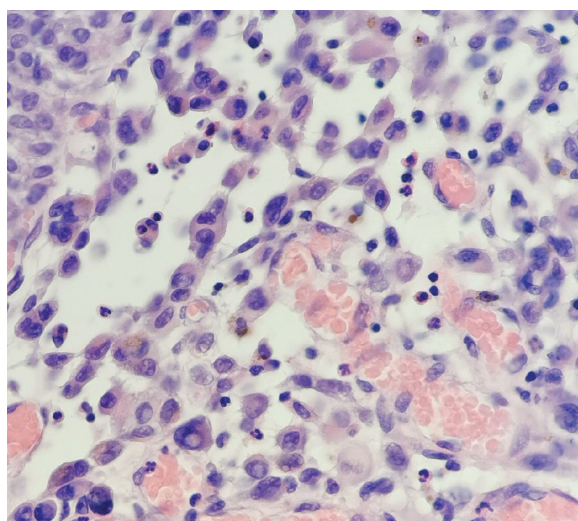
<sup>2</sup>Department of General, Oncological and Vascular Surgery, 5<sup>th</sup> Military Clinical Hospital in Krakow, Krakow, Poland

<sup>3</sup>Chair of Surgery, Faculty of Medicine and Health Sciences, Andrzej Frycz Modrzewski Krakow University, Krakow, Poland

<sup>4</sup>Scientific Editorial Office, Maria Skłodowska-Curie National Research Institute of Oncology, Warsaw, Poland



**Figure 1.** A CT scan of an extensively infiltrating 5 cm mass in the urinary bladder



**Figure 2.** Microscopic image of melanoma submucosal infiltration in urinary bladder wall (HE 20x, courtesy of Dariusz Pabis MD)

A 60-year-old patient was diagnosed by CT with an extensively infiltrating 5 cm mass in the urinary bladder, in search of primary focus due to multiple brain metastases.

No known risk factors for urinary bladder carcinoma were present, however, in 2011 the patient underwent treatment for melanoma (Breslow 1.9 mm mitotic index 5/mm<sup>2</sup>, SNB positive 2/3, completion axillary lymph node dissection 0/18, no adjuvant treatment).

The patient was referred for a transurethral bladder resection. On the left bladder wall a large mass was seen, partially ulcerated, with concomitant minor similar changes on the posterior wall and fundus. On histology a metastatic melanoma was diagnosed, with positive BRAF status. The patient was referred to brain irradiation for an unresectable brain foci and immunotherapy [1]. The urinary bladder is rare location

for secondary seeds (up to 2–3% of all bladder malignancies), and melanoma is extremely seldom among them (5% of all bladder secondary malignancies) [2]. An upfront correct diagnosis is difficult from a clinical perspective (melanoma is a “great mimicker” of other diseases, like a primary bladder tumor in this case). Detailed history taking (including remote in-time medical details) and understating melanoma’s ability to produce late-onset systematic recurrence might improve diagnostic specificity.

### References

1. Rutkowski P, Kiprian D, Dudzisz-Śledź M, et al. Management of melanoma metastases in the brain. *Nowotwory. Journal of Oncology*. 2019; 69(3-4): 86–96, doi: 10.5603/njo.2019.0018.
2. Hamza A, Hwang MJ, Czerniak BA, et al. Secondary tumors of the bladder: A survival outcome study. *Ann Diagn Pathol*. 2020; 48: 151593, doi: 10.1016/j.anndiagnpath.2020.151593, indexed in Pubmed: 32836180.

### Jak cytować / How to cite:

Dybała M, Wysocki WM. *Late melanoma metastasis to the urinary bladder mimicking bladder primary tumor*. *NOWOTWORY J Oncol* 2021; 71: 311.

## Reviewers just don't care anymore

Andrzej L. Komorowski

*Department of Surgery, College of Medicine, University of Rzeszow, Rzeszow, Poland  
Editor-in-Chief of "Państwo i Społeczeństwo. Medycyna i Zdrowie Publiczne"*

Fraud in medical publications is a constantly growing concern. Throughout the world the majority of teaching hospitals and university departments of medicine require their physicians to constantly publish new, preferably meaningful publications. It is generally preferred that those publications be of high impact, as measured by journals' impact factors. However, publications in lower profile journals are also welcome since both parties gain something: academics want to prove their importance and create opportunities for academic promotion and institutions need to show their publication activity. Nevertheless, as medical professionals become more and more overwhelmed with clinical and administrative duties, it is becoming difficult simply to find time for real academic work. Unfortunately, one of the solutions to this problem is academic fraud in all its variants. And as the number of papers and journals grows exponentially, so does the number of fraudulent publications.

Medical publication fraud can be of a relatively innocent nature, such as "salami slicing" (multiple publications of small fragments of a what could easily be a single larger publication) and self-plagiarism (using parts of one's own work in another publication) both of which, while ethically questionable, do not necessarily mean plagiarism as defined by copyright law [1].

Much more serious from a legal and ethical point of view are cases of direct plagiarism (copying the work of other authors and attributing authorship to another individual) and using falsified or completely made-up data. In the vast majority of such serious academic sins the fraud is not evident at first glance. The paper as received by the editor seems genuine. All parts are written more or less coherently, the research method is described, there are results and there is a conclusion. It is then up to the reviewers to find whether

the paper is a genuine academic work or a fraud. As far as plagiarism is concerned, it is easy to commit but also quite easy to detect. A simple copy-and-paste manoeuvre still used by some "authors" can be detected by simply running parts of the text in the search engine Google. More advanced plagiarism can be detected by specialist software used by the majority of universities and editors throughout the world [2]. Once plagiarism is detected, it is up to the scientific and academic community to proceed with legal action against the culprit. This, however, even in cases of evident and blatant plagiarism, can prove difficult, especially when the parties involved have an established academic rank [3].

The letter by Teixeira da Silva is an alarming sign of the decline in the quality of data that is accepted for publication [4]. As stated above, fraud in a medical publication is not always evident. However, it doesn't take a highly educated editor-in-chief of a medical journal to know that a biological female does not have a prostate gland and thus the incidence of prostate cancer in women is 0%. This is a fact you need to know to pass your first year of medical college. And yet a publication stating a prostate cancer incidence rate of 52% in the group of female patients analysed got accepted and published in a journal with quite a decent impact factor of 3.0 [5]. Not surprisingly, the paper was later retracted, but still the main questions remain: how was it possible that it passed the review process? Why didn't the editor realise what kind of "science" would make it to the pages of his journal? Do we as scientists and institutions really need those publication points so badly? Has corporate greed made its way into academic publishing? The latter question makes a lot of sense when it comes to open access journals – which is the case in the papers described by

---

**Jak cytować / How to cite:**

Komorowski AL. *Reviewers just don't care anymore*. NOWOTWORY J Oncol 2021; 71: 312–313.



Teixeira. All of these questions (or to be more specific – the answers to these questions) should really sadden the academic community and the general public. If medical science is infected with fraud than inevitably the art of medicine will slowly decline. And this will affect all of us.

A recent analysis of publications on perioperative care proved that this is happening already. Over the last 30 years 375 papers (sic!) in the area of anaesthesia and critical care alone have been retracted because of their fraudulent nature [6]. Given that medical professionals read the latest papers in order to remain at the forefront of clinical practice, but don't necessarily read the notice of retraction, this can have a negative impact on the quality of care they provide.

I would really like to finish this editorial with a conclusion that gives us hope that the quality of science will be better in the future. Unfortunately, it is not an easy task to find premises for such a conclusion on the basis of the facts discussed above and one's daily observations. Reviewers are supposed to be guardians of quality in medical publications. But how is one to write a quality review when you don't have time for your own work and don't get any recognition for it? Once again, the answer is frequently a simple one: copy and paste. When a senior reviewer is committing self-plagiarism using the ctrl-c/ctrl-v technique while reviewing a doctoral dissertation at one of the best technical universities in Poland [3] we know we are in trouble. The same happens when we don't use the instruments we have because we don't want to. It is all too common to hear laudations of the great academic achievements of a person who over a quarter of a century has only published a load of case reports. Or read an evaluation of someone's scientific achievements that says he is a "promising scientist in the world's premiere league", who at the same time has a Hirsch index rating of just 2. Can't those reviewers use

PubMed? Don't they understand what HI means? Don't they know that their professional and evidence-based review is the foundation of achieving or maintaining quality in science? I'm sure they do. For some reason they decide not to care. Well, we can sense where this attitude will lead us: soon we will be seriously analysing the prostate cancer risk of people without a prostate.

**Conflict of interest:** none declared

**Andrzej L. Komorowski**

*University of Rzeszów  
College of Medicine  
Department of Surgery  
ul. Kopisto 21  
35-959 Rzeszów, Poland  
e-mail: z5komoro@cyf-kr.edu.pl*

*Received and accepted: 23 Aug 2021*

## References

1. Ożegalska-Trybalska J. Plagiarism and self-plagiarism – facts and myths. *Nowotwory. Journal of Oncology*. 2021; 71(1): 70–72, doi: 10.5603/NJO.2021.0012.
2. Wysocki W, Komorowski AL. Jak zweryfikować oryginalność tekstów naukowych? *Nowotwory. Journal of Oncology*. 2011; 61(1): 85–85.
3. Wroński M. Rodzinny doktorat. *Forum akademickie*. 2018(1).
4. Teixeira da Silva JA. Paper mill-derived cancer research: The improbability of prostate cancer in women and ovarian and breast cancer in men. *Nowotwory. Journal of Oncology*. 2021; 71(4): 255–256, doi: 10.5603/NJO.a2021.0039.
5. Pan MZ, Song YL, Gao F. MiR-605-3p inhibits malignant progression of prostate cancer by up-regulating EZH2. *Eur Rev Med Pharmacol Sci*. 2019; 23(20): 8795–8805, doi: 10.26355/eurrev\_201910\_19274, indexed in Pubmed: 31696466.
6. Nato CG, Tabacco L, Bilotta F. Fraud and retraction in perioperative medicine publications: what we learned and what can be implemented to prevent future recurrence. *J Med Ethics*. 2021 [Epub ahead of print], doi: 10.1136/medethics-2021-107252, indexed in Pubmed: 33990431.

## Nowotwór gruczołu krokowego u kobiet – rzadki przypadek medyczny czy nowa choroba recenzowanych publikacji naukowych?

Justyna Ożegalska-Trybalska

*Katedra Prawa Własności Intelektualnej, Uniwersytet Jagielloński, Kraków*

Rzetelność prowadzenia badań i wiarygodność publikacji to podstawy współczesnej nauki. Niestety jej etos coraz częściej budowany jest nie na jakości wyników badań, ale na liczbie publikacji i cytowań, które są podstawowymi kryteriami ewaluacji osiągnięć naukowych. Cytowalność publikowanych artykułów wpływa także na rankingi i prestiż czasopism naukowych, które są indeksowane w oparciu o wskaźnik Journal Impact Factor (JIF). JIF oraz proces recenzowania powinny gwarantować jakość i oryginalność publikacji. Niestety czasem nie zapewniają.

Pogoń za spełnieniem wymogów w zakresie publikowania i cytowalności zwiększa pokusę budowania dorobku naukowego przy pomocy rozwiązań dyskusyjnych od strony prawnej i etycznej, wśród których od wielu lat „karierę” robi plagiat. Lista przejawów nierzetelności w badaniach i publikacjach oraz oszustw naukowych jest jednak coraz dłuższa. Szczególnie wpływa na to łatwy dostęp do treści z elektronicznych baz *open access* i rosnący popyt na publikacje naukowe w wysoko punktowanych czasopismach.

Artykuł da Silvy *Paper mill-derived cancer research: The improbability of prostate cancer in women, and ovarian and breast cancer in men* opublikowany w jednym z ostatnich numerów *Nowotworów* obnaża ciemne strony zinstytucjonalizowanego mechanizmu tworzenia na zamówienie fikcyjnych wyników badań (tzw. *paper-mills*) i niedoskonałość systemu recenzowania tekstów medycznych. Autor opisuje rażący przykład publikacji z czasopisma zindeksowanego w Web of Science and PubMed (European Review for Medical and Pharmacological Sciences, JIF 3.024 w 2019 r.), w którym zaprezentowano m.in. statystyki nowotworu gruczołu krokowego u kobiet. Co więcej, nie jest to wyjątek [1]. Da Silva określa to zjawisko jako

pilny do leczenia „rak akademicki” i ta diagnoza – niestety – jest wyjątkowo trafna.

W przeciwieństwie do innych form nadużyć, jakich dopuszczają się badacze (m.in. plagiat, kradzież wyników badań, multiplikowanie dorobku naukowego), nagłośnione zjawisko ma nowy wymiar. Problem dotyczy bowiem także recenzentów oraz indeksowanych czasopism medycznych.

Od strony prawnej trudno ocenić niezgodność takiego działania z obowiązującymi przepisami. Nawet bez specjalistycznej wiedzy medycznej można natomiast stwierdzić oszustwo, które polega na upowszechnianiu fikcyjnych wyników pozostających w sprzeczności z podstawową wiedzą anatomiczną. Widoczne jest tu także poważne uchybienie recenzentów, który dopuścili do publikacji kompromitujące teksty. Jednak odpowiedź na pytanie, jak klasyfikować i sankcjonować tego typu patologię, nie jest prosta.

Najmniej problemów sprawia ocena zachowania autorów, którzy publikują sfabrykowane lub sfalszowane wyniki badań. Taka aktywność naukowa jest – zgodnie z aktualnym Kodeksem Etyki Pracownika Naukowego – jednoznacznie rażącym naruszeniem podstawowych zasad uprawiania nauki [2]. Zamawianie danych, korzystanie z uniwersalnych szablonów publikacji z danymi z określonego obszaru badawczego i brak weryfikacji publikowanych wyników godzi w podstawowe zasady etyczne, na których opiera się integralność i wiarygodność nauki. Takie postępowanie nie spełnia wymogu publikacji wyników własnych badań oraz odpowiedzialności badacza za społeczne konsekwencje sformułowanych wniosków. Nie można jednak mówić o naruszeniu prawa autorskiego czy dobra osobistego. Same wyniki (zwłaszcza te generowane automatycznie) nie

### Jak cytować / How to cite:

Ożegalska-Trybalska J. *Prostate cancer in women – a rare medical event or a new disease of peer-reviewed science publications?* NOWOTWORY J Oncol 2021; 71: 314–315.

podlegają ochronie. Do naruszenia dochodzi jedynie w przypadku przypisania sobie cudzego autorstwa, a nie wprowadzenia w błąd co do własnego autorstwa [3]. Natomiast autor świadomy odpowiedzialności osobistej i społecznej, który decyduje się sygnować swoim nazwiskiem nierzetelne opracowanie, powinien liczyć się z publiczną oceną i naukowym ostracyzmem [4]. Skuteczne w zwalczaniu takich zachowań mogą być działania środowiska naukowego (np. platformy *Retraction Watch* czy *PubPeer*), które identyfikują i piętnują nieuczciwość naukową.

Niestety, trudniej znaleźć formalne podstawy, aby zakwestionować legalność działalności podmiotów, które oferują przygotowywane na zamówienie, odpłatne szablony z wynikami, rycinami czy zdjęciami. Dopóki nie zwielokrotnią chronionych treści pochodzących z innych publikacji, nie naruszają prawa. Nie jest to optymistyczna konkluzja, zwłaszcza, że coraz szerzej dostępne są narzędzia, które wykorzystują sztuczną inteligencję i pomagają tworzyć fikcyjne wyniki badań naukowych.

Publikacja tekstów, takich jak tytułowy „rak gruczołu krokowego u kobiet”, to także problem godzący w wiarygodność czasopism medycznych, które przecież cieszą się szczególnym prestiżem i zaufaniem na tle innych czasopism naukowych. Chodzi tu zarówno o nowe internetowe pseudoczasopisma naukowe, które stosują zaniżone standardy publikacyjne, jak i luki w procesie dopuszczania zgłoszonych tekstów do recenzji i publikacji. Merytoryczna weryfikacja artykułu naukowego nie powinna być z pewnością fikcyjna, bo to właśnie recenzowanie jest miernikiem jakości czasopisma. Wydawcy powinni odpowiadać za jakość, ale nie zawsze mogą skutecznie rozstrzygać o naruszeniu etyki i rzetelności naukowej. W przypadku wątpliwości związanych z uczciwością przedłożonych lub opublikowanych prac, mogą natomiast, zgodnie z wytycznymi International Committee for Medical Journal Editors (ICMJE), inicjować odpowiednie procedury. Rekomendowany przez ICMJE Committee on Publication Ethics (COPE) [5] przewiduje instrukcje postępowania dla wydawnictw i recenzentów, wówczas, gdy podejrzewają, że dane zawarte w artykule złożonym do publikacji są sfabrykowane lub autorzy dokonali manipulacji w rycinach i obrazach [6].

Aby zwiększyć skuteczność weryfikacji składanych prac i wykrywanie nadużyć, redakcje czasopism mogą korzystać ze specjalistycznych narzędzi informatycznych (np. testowane narzędzie *CrossCheck*), zatrudniać analityków integralności danych [7], a przede wszystkim kłaść nacisk na skuteczny system recenzowania. Bez wątpienia tzw. ślepe recenzje nie mogą być rzeczywistością

ślepe w tym sensie, że artykuł zyskuje kwalifikację do publikacji „w ciemno”. Do zadań recenzentów nie należy sprawdzanie, czy dany tekst zawiera prawdziwe informacje i godne zaufania wyniki [8]. Jednak poddane pozytywnej weryfikacji treści nie mogą budzić oczywistych podejrzeń w świetle podstawowej wiedzy medycznej i zasad nauki. W tym sensie zarzut nierzetelnej recenzji (albo raczej jej braku) powinien być sygnalizowany w ewidentnych przypadkach – takich, jakie zdemaskował da Silva.

Choć problem patologii w środowisku naukowym nie jest nowy, artykuł da Silvy jest poważnym sygnałem, że ekosystem publikacji medycznych powinien zostać uszczelniony, nawet jeśli fikcyjne teksty naukowe stanowią znikomy procent wszystkich publikacji. W czasach narastających zagrożeń zdrowia publicznego i postępującej marginalizacji nauki utrata zaufania do publikowanych badań może mieć poważne naukowe i społeczne konsekwencje.

**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: 20 września 2021

## Piśmiennictwo

1. Silva JT. Paper mill-derived cancer research: the improbability of prostate cancer in women, and ovarian and breast cancer in men. *Nowotwory. Journal of Oncology*. 2021; 71(4): 255–256, doi: 10.5603/njo.a2021.0039.
2. Kodeks Etyki Pracownika Naukowego, III wydanie, Załącznik do uchwały Nr 2/2020 Zgromadzenia Ogólnego PAN z dnia 25 czerwca 2020 r., s. 13. [https://instytucja.pan.pl/images/2020/kodeks/Kodeks\\_Etyki\\_Pracownika\\_Naukowego\\_Wydanie\\_III\\_na\\_stron%C4%99.pdf](https://instytucja.pan.pl/images/2020/kodeks/Kodeks_Etyki_Pracownika_Naukowego_Wydanie_III_na_stron%C4%99.pdf) (15.09.2021).
3. Ożegalska-Trybalska J. Plagiarism and self-plagiarism – facts and myths. *Nowotwory. Journal of Oncology*. 2021; 71(1): 71–72, doi: 10.5603/NJO.2021.0012.
4. Wysocki W, Komorowski A. Jak zweryfikować oryginalność tekstów naukowych? *Nowotwory. Journal of Oncology*. 2011; 61(1): 85–87.
5. Recommendations for the Conduct, Reporting, Editing, and Publication of Scholarly Work in Medical Journals updated December 2019, p. 8–9. <http://www.icmje.org/icmje-recommendations.pdf> (15.09.2021).
6. Committee on Publication Ethics, Fabricated data in a submitted manuscript. <https://publicationethics.org/files/fabricated-data-submitted-manuscript-cope-flowchart.pdf>; Image manipulation in a published article, <https://publicationethics.org/files/image-manipulation-published-article-cope-flowchart.pdf>.
7. Triaridis S, Kyrgidis A. Peer review and journal impact factor: the two pillars of contemporary medical publishing. *HIPPOKRATIA*. 2010; 14(Suppl 1): 5.
8. Byrne JA, Christopher J. Digital magic, or the dark arts of the 21 century-how can journals and peer reviewers detect manuscripts and publications from paper mills? *FEBS Lett*. 2020; 594(4): 583–589, doi: 10.1002/1873-3468.13747, indexed in Pubmed: 32067229.

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

Barbara Radecka<sup>1, 2</sup>

<sup>1</sup>*Institute of Medical Sciences, Faculty of Medicine, University of Opole, Opole, Poland*

<sup>2</sup>*Clinical Oncology Department with an Outpatient Unit, Tadeusz Koszarowski Oncology Centre in Opole, Opole, Poland*

Pregnancy-associated cancer (diagnosed during pregnancy or up to a year after), also known as gestational cancer, is a rare situation with an estimated incidence of 1 case in every 1000 pregnancies and accounting for approximately 0.1% of all malignant tumors.

The most common type of pregnancy-associated cancer is breast cancer, which comprises 50% of all cancers during pregnancy. There is also cervical cancer, malignant melanoma, lymphomas (Hodgkin's and non-Hodgkin's) and leukemias, ovarian cancer, and colorectal cancer diagnosed [1]. These histological types of malignancies are also among the most frequent cancer sites in non-pregnant women at younger ages.

It is estimated that 1 in 3,000 to 10,000 pregnant women will develop breast cancer. The number of women diagnosed with cancer while pregnant is expected to increase because more women are delaying childbirth into their thirties; the risk of developing most cancers increases with age. The age of pregnant women with breast cancer ranges from 32 to 38 years (median 34 years). The risk of breast cancer varies throughout a woman's life. In patients with a genetic predisposition, it is higher in the reproductive period; *BRCA1* mutations are associated with a 3.8% annual risk between the ages of 25 and 40 [2, 3]. There is a lack of solid literature-based evidence pertaining to high-risk cancer screening in pregnant and lactating women, although this issue becomes increasingly clinically relevant because women are delaying childbearing [3]. The authors of the literature review indicate that the opinions of experts dominate among the reports on

this issue, which explains the lack of standardized guidelines for high-risk breast cancer screening in this population [3]. Physical breast examination screenings during pregnancy and breastfeeding is strongly recommended, while mammography (MMG), magnetic resonance imaging (MRI) and ultrasound imaging (USG) is not considered appropriate for screening in this population [3].

Diagnosing and treating pregnant women is particularly difficult because it affects both the pregnant woman and the fetus. No randomized, controlled trials for this issue are available and most of the data guiding diagnosis and treatment come from case reports, small case series, or retrospective cohort analysis [10].

Pregnancy-associated breast cancer (PABC) is usually diagnosed at a more advanced stage than in the non-pregnant population. A growing mass in the breast can be treated as a physiological response of glandular tissue to hormonal changes related to pregnancy like increased glandularity and density of the breast tissue. Diagnostics in pregnant women is delayed by 2–7 months after the first symptoms appear. Delay in the diagnosis of PABC remains an important concern regarding the impact on prognosis because it affects the increase in the number of patients with metastases to the regional lymph nodes [4]. Most patients present with a lump detected through breast self-examination [5]. A gynecologist should perform a physical examination of the breast on every pregnant woman. A new palpable mass that does not resolve within 2 weeks should be investigated further, although it is reported that approximately 80% of such breast biopsies are

---

**Jak cytować / How to cite:**

Radecka B. *Pregnancy-associated breast cancer as a screening and diagnostic challenge*. NOWOTWORY J Oncol 2021; 71: 316–318.

benign [6, 7, 10]. The risk of development of a milk-fistula after such a biopsy is low.

USG is the preferred imaging modality because it does not carry a risk for fetal radiation exposure. It is very useful in distinguishing cystic and solid tumors, and sensitive (93–100% sensitivity) methods in pregnant and lactating women and for detecting axillary metastases [8]. Ultrasound examination should include both breasts (not only suspected) and regional lymph nodes [4]. In approximately 90% of women, USG imaging confirms clinical suspicion of breast cancer.

MMG with abdominal shielding can be performed with minimal risk to the fetus (radiation exposure is estimated at 0.4 cGy) [9]. But reported sensitivity of MMG for detecting breast cancers in a pregnant breast is low, with ranges from 63% to 78% [10]. Due to increased water content in the pregnant breast and loss of contrasting fat, the interpretation of mammography is difficult [10]. Therefore, this imaging method is not recommended during pregnancy [10].

There are no obvious contraindications to the use of MRI even in the first trimester of pregnancy, but MRI of both the breasts and other regions of the body in pregnant women is not routinely recommended and there is currently no consensus on this matter. In special cases (e.g., suspected central nervous system metastases) it can be ordered. The experience with MRI from the second trimester of pregnancy, including the administration of gadolinium, indicates the risk of toxic effects on the fetus because gadolinium can cross the placenta [11]. Nevertheless, the use of gadolinium-based and iodinated contrast agents during pregnancy and lactation has not been well studied in human subjects [12].

All staging investigations that are likely to cause any risk to the fetus should be undertaken only if the benefits outweigh the risks [13]. A chest radiography (X-ray) with adequate shielding is considered safe in pregnant women and should be performed when necessary [4]. Positron emission computed tomography (PET-CT), computed tomography (CT), and pelvic radiography involves more radiation than MRI, and hence are not the preferred imaging modalities [13]. Bone scans, although rarely used, result in only 0.00194 Gy of radiation exposure to the fetus [13].

Considering the young age of patients with breast cancer during pregnancy, proper genetic counseling should be offered [14].

In any case where breast cancer is suspected, a histopathological diagnosis should be performed. A USG guided core-needle biopsy is recommended and in the case of suspicious lymph nodes, a fine needle biopsy should be performed. The histopathological examination confirms diagnosis and assesses the prognostic and predictive factors: expression of estrogen receptors (ER) and progesterone receptors (PgR), expression of the human epidermal growth factor receptor 2 (HER2), Ki-67. It is important to inform the pathologist that the biopsy is being performed on a pregnant woman [4].

Doctors should be mindful of the possibility of breast cancer in pregnant women, present oncological vigilance, and, in the case of abnormalities, conduct immediate diagnostics. There are reports highlighting the importance of proper breast oncology surveillance during pregnancy [15]. The management of pregnant women with diagnosed breast cancer requires an experienced and multidisciplinary medical team working closely with each other. The team must assess the benefits of the ongoing oncological treatment and the risks associated with the therapy for the fetus. The prognosis of pregnant women with proper treatment is comparable to that of women with the disease at the same stage of disease, but not pregnant. This fact should be clearly stated to the patient during the first consultation. Delivery should be performed on time and iatrogenic prematurity should be avoided [16].

**Conflict of interest:** none declared

**Barbara Radecka**

*University of Opole*

*Faculty of Medicine*

*Institute of Medical Sciences*

*ul. Oleska 48*

*45-052 Opole, Poland*

*e-mail: barbara.s.radecka@gmail.com*

*Received: 16 May 2021*

*Accepted: 1 Jun 2021*

## References

1. Pavlidis N. Coexistence of Pregnancy and Malignancy. *The Oncologist*. 2002; 7(6): 573–573, doi: 10.1634/theoncologist.7-6-573.
2. Brose MS, Rebbeck TR, Calzone KA, et al. Cancer risk estimates for BRCA1 mutation carriers identified in a risk evaluation program. *J Natl Cancer Inst*. 2002; 94(18): 1365–1372, doi: 10.1093/jnci/94.18.1365, indexed in Pubmed: 12237282.
3. Zha N, Alabousi M, Abdullah P, et al. Breast Cancer Screening in High-Risk Patients during Pregnancy and Breastfeeding: A Systematic Review of the Literature. *Journal of Breast Imaging*. 2019; 1(2): 92–98, doi: 10.1093/jbi/wby015.
4. Kakoulidis I, Skagias L, Politi E. Pregnancy associated breast cancer (PABC): aspects in diagnosis. *Breast Dis*. 2015; 35(3): 157–166, doi: 10.3233/BD-150408, indexed in Pubmed: 26406540.
5. Córdoba O, Llorba E, Saura C, et al. Multidisciplinary approach to breast cancer diagnosed during pregnancy: maternal and neonatal outcomes. *Breast*. 2013; 22(4): 515–519, doi: 10.1016/j.breast.2012.10.005, indexed in Pubmed: 23116970.
6. Loibl S, Minckwitz Gv, Gwyn K, et al. Breast carcinoma during pregnancy. *Cancer*. 2006; 106(2): 237–246, doi: 10.1002/cncr.21610.
7. Collins J, Liao S, Wile A. Surgical management of breast masses associated with pregnancy and lactation. *J Reprod Med*. 1995; 40(11): 785–788.
8. Ahn BoY, Kim HH, Moon WK, et al. Pregnancy- and lactation-associated breast cancer: mammographic and sonographic findings. *J Ultrasound Med*. 2003; 22(5): 491–7; quiz 498, doi: 10.7863/jum.2003.22.5.491, indexed in Pubmed: 12751860.
9. Nicklas AH, Baker ME. Imaging strategies in the pregnant cancer patient. *Semin Oncol*. 2000; 27(6): 623–632, indexed in Pubmed: 11130469.
10. Litton JK, Theriault RL, Gonzalez-Angulo AM. Breast cancer diagnosis during pregnancy. *Womens Health (Lond)*. 2009; 5(3): 243–249, doi: 10.2217/whe.09.2, indexed in Pubmed: 19392610.
11. Webb JAW, Thomsen HS, Morcos SK, et al. Members of Contrast Media Safety Committee of European Society of Urogenital Radiology (ESUR). The use of iodinated and gadolinium contrast media during pregnancy and lactation. *Eur Radiol*. 2005; 15(6): 1234–1240, doi: 10.1007/s00330-004-2583-y, indexed in Pubmed: 15609057.

12. Wang PI, Chong ST, Kielar AZ, et al. Imaging of pregnant and lactating patients: part 1, evidence-based review and recommendations. *AJR Am J Roentgenol.* 2012; 198(4): 778–784, doi: 10.2214/AJR.11.7405, indexed in Pubmed: 22451541.
13. Durrani S, Akbar S, Heena H. Breast Cancer During Pregnancy. *Cureus.* 2018; 10(7): e2941, doi: 10.7759/cureus.2941, indexed in Pubmed: 30202672.
14. Paluch-Shimon S, Cardoso F, Partridge AH, et al. ESO-ESMO 4th International Consensus Guidelines for Breast Cancer in Young Women (BCY4). *Ann Oncol.* 2020; 31(6): 674–696, doi: 10.1016/j.annonc.2020.03.284, indexed in Pubmed: 32199930.
15. Kalantarova A, Zembol NJ, Kufel-Grabowska J. Pregnancy-associated breast cancer as a screening and diagnostic challenge: a case report. *NO-WOTWORY J Oncol.* 2021; 71(3): 162–164, doi: 10.5603/NJO.a2021.0017.
16. Jeziorski A, Nowecki ZI. Chirurgiczne leczenie zmian nowotworowych piersi — Konsensus Polskiego Towarzystwa Chirurgii Onkologicznej pod patronatem merytorycznym Konsultanta Krajowego w dziedzinie Chirurgii Onkologicznej. *Via Medica, Gdańsk* 2016.

## Kryteria RECIST a praktyka kliniczna

Piotr J. Wysocki

*Katedra i Klinika Onkologii, Uniwersytet Jagielloński, Collegium Medicum, Kraków*

Kryteria oceny odpowiedzi na leczenie onkologiczne mają na celu określenie reakcji zmian nowotworowych na zastosowane terapie. Po raz pierwszy kategoryzacja odpowiedzi na leczenie onkologiczne została zaproponowana przez WHO w 1981 r. [1], jednak przez kolejne dwie dekady nie zostały opracowane szczegółowe i powszechnie akceptowane wytyczne dotyczące sposobu przeprowadzania tej oceny. Dopiero w połowie lat 90. rozpoczęto prace nad standaryzacją zasad oceny odpowiedzi na leczenie, a w 2000 r. pojawiła się pierwsza wersja kryteriów RECIST [2]. Bardzo szybko zaakceptowały je międzynarodowe agencje regulatorowe, np. FDA czy EMA. W 2009 r. opracowano aktualizację – RECIST 1.1 [3]. I ta wersja do dzisiaj, z modyfikacjami związanymi z wprowadzeniem immunoterapii [4], wyznacza standardy obiektywnej oceny odpowiedzi na leczenie w onkologii. W 2014 roku, na łamach czasopisma *Nowotwory* ukazał się artykuł przybliżający polskim czytelnikom kryteria oceny RECIST 1.1 [5].

Podstawową kwestią, o której onkolodzy muszą pamiętać, jest to, że kryteria RECIST w żaden sposób nie są w stanie określić, czy chorzy odnoszą subiektywną korzyść z zastosowanego leczenia, a jedynie obiektywnie weryfikują, czy doszło u nich do odpowiedniej redukcji zaawansowania choroby nowotworowej. Tym samym, kryteria RECIST – bardzo przydatne przy m.in. ocenie i porównywaniu nowych leków i strategii leczenia z terapiami standardowymi – nie powinny być w praktyce klinicznej jedynym kryterium podejmowania decyzji terapeutycznych. Co więcej, w wielu przypadkach takie postępowanie mogłoby być niekorzystne dla chorych.

Można sobie wyobrazić choćby sytuację, gdy pacjent z masywnym, objawowym rozsiewem nowotworowym do narządów trzewnych, otrzymuje leczenie systemowe, które pozwala osiągnąć wyraźną odpowiedź, zarówno obrazową

jak i kliniczną, w obrębie wszystkich zmian przerzutowych. Jednak po kilku miesiącach utrzymującej się kontroli choroby w narządach trzewnych, pojawiają się u tego chorego dwa nowe ogniska przerzutowe w układzie kostnym. Zgodnie z kryteriami RECIST należy w takiej sytuacji stwierdzić progresję choroby. Czy jednak u tej osoby, która ma bardzo dobrą i trwającą odpowiedź kliniczną (ustąpienie objawów, poprawa wydolności narządów, poprawa sprawności), należy zakończyć efektywne leczenie systemowe, ponieważ pojawiły się dwie, nowe, bezobjawowe zmiany? Odpowiedź brzmi – nie. Należy utrzymać leczenie systemowe, które całościowo kontroluje chorobę i rozważyć przeprowadzenie leczenia miejscowego, np. radioterapii stereotaktycznej, która może zlikwidować problem bezobjawowej progresji w kościach. Takie sytuacje są dość częste w praktyce klinicznej. Potwierdza to tylko, że możliwość oceny odpowiedzi wg kryteriów RECIST nie zwalnia onkologów z myślenia i utrzymywania w centrum zainteresowania dobrostanu pacjenta, a nie wyłącznie rozmiarów czy liczby zmian nowotworowych.

Programy lekowe, którymi dysponujemy w praktyce, były tworzone w oparciu o protokoły badań klinicznych po to, aby zmaksymalizować prawdopodobieństwo uzyskania efektu terapeutycznego zgodnego z wynikami badań rejestracyjnych dla danej terapii. Przez to wielu chorych, którzy nie spełniają ściśle zdefiniowanych kryteriów włączenia, może nie mieć dostępu do nowych sposobów leczenia. Jednocześnie odnośnienie się do protokołów badań jest niezbędne dla uzyskania refundacji określonych, ekstremalnie kosztownych, terapii. Kwalifikacja i prowadzenie leczenia w ramach programów lekowych wymaga dobrej znajomości i właściwej interpretacji ich zapisów, aby jak najbardziej zwiększyć szansę na włącze-

---

### Jak cytować / How to cite:

Wysocki PJ. *RECIST criteria and clinical practice*. *NOWOTWORY J Oncol* 2021; 71: 319–320.

nie do programów pacjentów, którzy spełniają szczegółowe wymogi płatnika.

Polskie Towarzystwo Onkologii Klinicznej we współpracy z podmiotami odpowiedzialnymi, prowadzi szereg szkoleń i konferencji online dotyczących programów lekowych, regularnie odpowiadając na pytania lekarzy, którzy mają wątpliwości dotyczące sposobów interpretacji konkretnych zapisów. Celem jest zwiększenie szans pacjentów onkologicznych w Polsce na dostęp do najnowszych strategii leczenia systemowego, które potencjalnie mogą poprawić ich rokowania. Dzięki temu udało się ostatnio rozwiązać wątpliwości wokół kwalifikacji do programów lekowych chorych bez zmian mierzalnych wg kryteriów RECIST 1.1. Jednoznacznie zostało wyjaśnione, że zmiany możliwe do oceny, to wszystkie zmiany (tzw. *target* oraz *non-target*) widoczne w badaniach obrazowych, które można monitorować nie tylko ze względu na ich rozmiar, ale również ich liczbę oraz budowę.

Podsumowując, należy pamiętać, że kryteria RECIST są przede wszystkim kluczowe w badaniach klinicznych i w pewnym zakresie w monitorowaniu leczenia chorych w ramach programów lekowych. Natomiast w praktyce klinicznej stanowią jedynie dodatkowe źródło informacji o aktywności terapii onkologicznych. Nie powinny one zwalniać onkologów z zachowania klinicznej czujności i utrzymywania dobrostanu pacjenta w centralnym punkcie procesu decyzyjnego. Taka postawa jest niezbędna dla osiągnięcia najlepszych możliwych

efektów stosowanego systemowego leczenia onkologicznego – niezależnie od tego, czy jest ono prowadzone w ramach programów lekowych lub terapii dostępnych w katalogu.

**Konflikt interesów:** nie zgłoszono

**Piotr J. Wysocki**

Uniwersytet Jagielloński

Collegium Medicum

Katedra i Klinika Onkologii

ul. Śniadeckich 10

31-531 Kraków

e-mail: piotr.wysocki@uj.edu.pl

Otrzymano i zaakceptowano: 31 sierpnia 2021

### Piśmiennictwo

1. Miller AB, Hoogstraten B, Staquet M, et al. Reporting results of cancer treatment. *Cancer*. 1981; 47(1): 207–214, doi: 10.1002/1097-0142(19810101)47:1<207::aid-cnrcr2820470134>3.0.co;2-6.
2. Therasse P, Arbuck S, Eisenhauer E, et al. New Guidelines to Evaluate the Response to Treatment in Solid Tumors. *J Natl Cancer Inst*. 2000; 92(3): 205–216, doi: 10.1093/jnci/92.3.205.
3. Eisenhauer EA, Therasse P, Bogaerts J, et al. New response evaluation criteria in solid tumours: Revised RECIST guideline (version 1.1). *Eur J Cancer*. 2009; 45(2): 228–247, doi: 10.1016/j.ejca.2008.10.026.
4. Seymour L, Bogaerts J, Perrone A, et al. iRECIST: guidelines for response criteria for use in trials testing immunotherapeutics. *The Lancet Oncology*. 2017; 18(3): e143–e152, doi: 10.1016/s1470-2045(17)30074-8.
5. Płużański A. Evaluation of response to treatment — criteria RECIST 1.1. *Nowotwory. Journal of Oncology*. 2014; 64(4): 331–335, doi: 10.5603/njo.2014.0055.



# Pancreatoduodenectomy due to cancer in the older population

Jakub Kenig, Piotr Richter

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

By 2030, 70% of all pancreatic cancer will be diagnosed in the older population. However, pancreas operations are a complex surgical procedure with a high rate of morbidity and mortality. Therefore, the benefits of surgical resection in older patients are controversial and decisions about treatment for this group must be well balanced. Chronological age alone should not be a contraindication for multimodal radical treatment in older patients. Fit patients, according to the comprehensive geriatric assessment (SGA), should be qualified for the same treatment as younger patients to benefit the same outcomes. However, they should be operated on in high-volume hospitals by experienced surgeons. Prefrail patients should undergo prehabilitation, during neoadjuvant treatment also, and then reevaluated. Frail patients should be discussed in an oncogeriatric meeting. We still do not have evidence-based data to design a tailored approach for them so as to balanced good oncologic outcomes and the appropriate postoperative quality of life.

**Key words:** older patients, pancreatic cancer, pancreatoduodenectomy, elderly

Pancreatic ductal adenocarcinoma (PC) is common in the older population, with incidence increasing with age, reaching the highest peak after 60 years of age. It is estimated that by 2030, approximately 70% of PC will be diagnosed in this group [1]. It also has one of the worst prognoses of all malignancies. At present, 5-year relative survival is 8% [2] and improvements seen for most cancers over the last 20 years, is unfortunately not the case for PC and progress remains very slow. Surgical resection is the only curative treatment option; it is possible in only 15–20% of patients. Even among those who undergo surgery, 5-year survival is just 20–25% due to local or metastatic relapse during the first two years after resection. Thus, PC has the potential to become the second leading cause of cancer-related death before 2030 [3].

Resection of the pancreas (pancreaticoduodenectomy, partial or total pancreatectomy) is a complex surgical procedure with a high rate of morbidity and mortality. Compared with younger patients, many older patients may not be good

candidates for surgery, and they are less likely to receive other treatments. Therefore, the benefits of surgical resection for PC in older patients remain controversial and the decision about this treatment in older patients must be well balanced. Moreover, the most important problem in the treatment of older patients with PC is the underrepresentation of this population in clinical trials. This results in treatment decisions taken for older patients that are extrapolated from studies performed on younger patients. Although the situation is improving constantly, most of the studies still use chronological age, the Karnofsky scale or the Eastern Cooperative Oncology Group/World Health Organization scale and not biological age [4].

## Clinical and pathological characteristics of PC in older patients

Very little data is available regarding PC in the older population. Kamisawa et al. compared the pathologic features of it in older

---

### Jak cytować / How to cite:

Kenig J, Richter P. *Pancreatoduodenectomy due to cancer in the older population*. *NOWOTWORY J Oncol* 2021; 71: 321–327.

and younger patients and found no differences in location, stage, grade and local spread, although older patients seem to develop fewer hematogenous metastases. Older patients may present more diploid tumours or more p53 mutations, which are associated with a poorer prognosis [5].

### Preoperative assessment and treatment decisions

As was mentioned in our previous publications, the population of older patients is very heterogeneous in terms of co-morbidity, physical reserve, cognitive function and social support. Chronological age alone is a poor predictor of cancer treatment outcomes and toxicities [6]. Current routine pre-operative assessment cannot adequately identify patients at risk. Many older adults have unidentified, uncommunicated, and therefore unaddressed aging-related conditions that are associated with morbidity and early mortality. Therefore, the Comprehensive Geriatric Assessment (CGA) was introduced to help determine the primary status of the older patient, to diagnose frailty syndrome and to identify how to optimise the patient's condition before the start of treatment [7–10].

Frailty syndrome (a surrogate of biological age), is defined as a multisystem reduction in reserve capacity leading to shorter life expectancy, higher risk of complications after surgery/chemotherapy, higher risk of hospital readmission and institutionalisation. Considering their limited remaining lifetime and their postoperative quality of life, the CGA is as valuable as the need to cure or remove their cancers. Therefore, the International Society of Geriatric Oncology (SIOG) and The European Society for Medical Oncology (ESMO) recommends the use of the CGA to determine the biological age before the beginning of treatment. Rostoft et al. analysed the literature regarding the role of the CGA in predicting the outcome in hepatobiliary and pancreatic surgery among older patients with cancer; they concluded that although scarcely investigated, frailty and elements from the CGA are significantly associated with negative short- and long-term treatment outcomes in older patients with HBP [11].

In general, based on the CGA, we can differentiate three groups of older patients:

- 1. Fit:** patients without any deficits in the CGA domains. In this group, standard oncologic treatment can be offered and postoperative outcomes are comparable to younger patients.
- 2. Pre-frail:** patients with one or two deficits in the CGA domains. In these patients prehabilitation should be recommended to improved resilience to surgical stress by, at least, augmenting functional capacity and nutritional status before surgery.
- 3. Frail patients:** patients with three or more impaired domains in the CGA. A tailored approach should be discussed in a geriatric multidisciplinary team meeting [9].

It is also possible to determine the severity of the frailty using the cumulative deficit model for the CGA [10]. Such assessments may guide treatment decisions through evaluations of the balance of benefits and risk-factors associated with performing or omitting specific oncologic interventions.

### To operate or to not operate?

There have been only a few studies that compare the prognosis of patients with resectable pancreatic cancer between the surgery and no surgery group. He et al. showed that the first group had a significantly higher 5-year OS rate (25.0 vs. 2.3%;  $p < 0.0001$ ) and a higher median survival time (24.3 vs. 5.8 months) [12]. Similarly, in the study by Park HM et al., surgical resection resulted in better prognosis than the non-surgical approach. Only for patients with a high Charlson comorbidity index was this approach not beneficial [13]. In turn, Marmor et al. reported that for the overall cohort, the median survival rate was significantly longer for patients treated with pancreatectomy as compared with chemotherapy (15 months vs. 10 months). However, for patients 80 years of age and older, the absolute survival benefit was only 3 months (13 months vs. 10 months). Similarly, for patients who underwent pancreatectomy and had positive lymph nodes, the median survival benefit was only 3 months compared to chemotherapy (13 months vs. 10 months) [14]. None of the studies investigated any elements of the CGA.

To conclude, fit and pre-frail patients based on the CGA, should be operated on (the latter group after prehabilitation) with no regard for the chronological age. We do not have good data to draw a conclusion about what would be most beneficial for frail patients in the long-term follow-up. In severe frailty, the best support treatment seems the best option.

### It surgery safe for older patients?

The most up-dated systematic review and metaanalysis on pancreatoduodenectomy in older patients was performed by Ten E. et al. in 2019. The study included 12 retrospective studies with 4860 patients. There were 919 patients in the older group and 3941 patients in the younger group. The authors concluded that pancreatic surgery had become a safe procedure for older patients in high-volume hospitals when operated on by an experienced surgeon [15].

The general postoperative mortality rate decreased from 30% in the 1980s to 1% at the present time. However, the complication rate remains high at 40–70%. A similar situation is reported in older patients, it does not matter what kind of age cut-off was used to define "elderly". In comparison to the younger population, some authors report higher postoperative morbidity and mortality, a higher requirement for an intensive care unit stay, increased length of hospital stay and higher rates of hospital readmission after pancreatectomy [16–20]. There are also studies reporting lack of significant differences between these groups. The reason for

the significant differences was the volume of the hospital; <50 vs. >50 pancreatoduodenectomies per year. Across high volume centres, there was no significant difference in the rate of overall and major complications between patients  $\geq 80$  years old and <80 years. Higher volume centres also had significantly lower in-hospital mortality and failure to rescue rates (in some centres even 0%!) when compared to lower volume centres. Thus, the increased mortality in older patients was attributed to worse preoperative selection and higher failure to rescue rates in patients in the older group. The three most common causes of failure to rescue were: postoperative pneumonia, cardiovascular accidents and postoperative bleeding [21]. Therefore, early recognition and timely management of complications are crucial as regards decreasing mortality in older patients.

Specific surgical complications, such as postoperative pancreatic fistula, delayed gastric emptying, postpancreatectomy hemorrhaging and intraabdominal abscess were comparable between the older and younger group [22]. Barabas et al. concluded their study with an observation that older patients who can successfully complete the course of neoadjuvant therapy and tolerate its associated morbidity probably had adequate physiological reserve to withstand the surgery [23].

When it comes to the overall survival of older patients after pancreatic resection, it was shorter than younger patients. Finlayson observed the 5-year survival of patients following surgery for PC and demonstrated a decrease from 16.4% in patients aged 65–69 years to 15.6% in patients aged 70–79 years and 11.3% in patients aged 80 years or older. However, this difference did not achieve statistical significance. Moreover, patients with more than two comorbidities had a 5-year-survival rate of 10% compared with 14% in patients with fewer than two comorbidities; the difference was insignificant [24]. This was mainly because older patients did not receive standard treatment for pancreatic cancer. Older patients were less likely to receive a pancreatectomy with concomitant venous resection, achieve negative margins after surgical resection and receive adjuvant chemotherapy treatment. Moreover, older patients might have been excluded, or might have refused standard “aggressive” therapies, which in turn may have affected their long-term survival outcomes [25].

The limitations of the systematic review were retrospective design of the studies, patients with unresectable tumors or those who declined or have been declined surgical treatment leading to potential selection and information bias. Furthermore, the statistical power of this study was not high.

To conclude, pancreatic resection due to cancer can be performed safely in older patients with acceptable risk in high-volume centres where operations were performed by experienced surgeons. Chronological age alone should not be the only determinant for the selection of patients for surgical treatment. In fit and pre-frail patients, aggressive surgery is recommended to achieve clear surgical margins. However,

these data have to be confirmed in large prospective studies with the consideration of non-operative treatment, particularly, when biological age is taken into consideration.

### Minimal invasive surgery in pancreatic cancer

In 2021, Zhu et al. performed a systematic review and meta-analysis of seven retrospective studies involving 2727 patients. Three of them compared a minimal invasive pancreaticoduodenectomy (MIP) and an open pancreaticoduodenectomy (OPD) in older patients, two compared MIP between older and young patients and two included both outcomes. Compared to those with OPD, older patients who underwent minimal invasive surgery had a lower 90-day mortality (OR 0.56; 95% CI: 0.32–0.97;  $p = 0.04$ ) and less delayed gastric emptying (OR 0.54; 95% CI: 0.33–0.88;  $p = 0.01$ ). On the other hand, no significant difference was observed in terms of 30-day mortality, major morbidity, postoperative pancreatic fistula (grade B/C), postoperative hemorrhaging, reoperations, 30-day readmissions and operative time. There was no significant difference in operative time between MIP and OPD after the learning curve in case of early cancer stage [26]. However, we have to be aware that most of the studies included in the meta-analysis had significant selection bias regarding who was a candidate for minimal invasive surgery; excluding those patients with larger tumours, vascular involvement and prior surgery. Most of the studies were underpowered. Long-term outcomes, such as overall survival and disease-free survival, were not systematically reported [27, 28].

To conclude, this meta-analysis demonstrates that MIPD is a safe and feasible procedure for select older patients if performed by experienced surgeons from high-volume pancreatic surgery centres. Older patients can benefit from the advantages of minimal invasive surgery in the case of uneventful postoperative course [29].

### Quality of life after PD

All studies showed a deterioration in patient-reported outcomes and functions after a pancreatoduodenectomy. They were at their worst level after 6 weeks after the resection. Most of the symptoms abated after 3 months and function after 6 months when adjuvant chemotherapy was not introduced. Quality of life has been shown to recover 12 months from potentially curative surgery [30]. In turn, body weight, triceps skin-fold thickness and serum albumin levels recovered in the following 3–6 months [31, 32]. In 33–55% of all studied patients with PC, depression was observed; this was significantly higher than in patients with other malignancies [33]. Diouf et al. identified fatigue, appetite loss and functioning as the most important aspects of quality of life in predicting prognosis [34].

In the long-term evaluation, the quality of life of patients who had remained recurrence-free following surgery for PC, was generally good within 24 months of follow-up. Between 24% and 69% of patients may develop fat-soluble vitamin

and mineral deficiencies, dumping syndrome, diabetes mellitus and delayed gastric emptying [35].

### Adjuvant / neoadjuvant treatment

There is still an under representation of older patients in clinical trials evaluating the role of perioperative treatment. Therefore, it is impossible to draw evidence-based conclusions on the optimal treatment model, not to mention the treatment of frail patients [36]. Adjuvant therapy includes systemic chemotherapy to reduce the risk of distant metastases (80% of cases) and chemoradiotherapy to reduce the risk of locoregional failure (20% of cases). European guidelines favour chemotherapy alone and do not recommend the use of chemoradiotherapy outside of a clinical trial setting. In the United States, guidelines recommend chemoradiotherapy as a suitable alternative to adjuvant chemotherapy alone [37].

Based on mainly retrospective studies, it can be concluded that despite the repeatedly demonstrated benefits of adjuvant treatment (increasing 5-year overall survival by up to 25%, independently of age), multimodal therapy seems to be underutilised in the older population [38]. Parmar et al. showed that only 11% of over 10 thousand studied patients older than 65 years with PC received surgery and chemotherapy. Taking into consideration the whole population, less than half of patients undergoing resection received chemotherapy [39]. In the older group, this could be due to longer postoperative recovery and the subjective perception of the limited life expectancy of patients with PC, considering mainly the chronological age, the ASA or ECOG/WHO scale. However, available data shows that older patients may benefit from chemotherapy in both adjuvant and advanced disease settings. Despite the discordant results, gemcitabine-based treatment and dose-adapted fluorouracil combination regimens seem to be effective and well tolerated in this subset of patients [40]. Not receiving chemotherapy was an independent prognostic factor for poor OS in the older population (HR: 1.89; CI: 1.27–2.78;  $p = 0.002$ ). Patients at the age of  $\geq 70$  years of age who received adjuvant treatment had a survival benefit of the same magnitude as younger patients (21.8 vs. 22.5 months) [41].

Neoadjuvant therapies have been introduced with the aim of downstaging the tumour in order to improve microscopic resection rates. Older patients, with borderline or resectable pancreatic cancer in which the initiation of adjuvant chemotherapy is frequently delayed due to surgical complications, comorbidities and general health status could particularly benefit from this approach. Preoperative therapies also provide a time window allowing not only a clear view of the “ugly” biology of the cancer but also a chance to carry out the multimodal prehabilitation of pre- and frail patients. Barabas et al. observed that older patients who can successfully complete a course of neoadjuvant therapy and tolerate its associated morbidity probably had adequate physiological reserve to withstand surgery. In turn, Miura et al. reported the outcomes associated with neoadjuvant therapy (chemotherapy or chemoradiotherapy) in older patients with resectable or borderline resectable pancreatic cancer. The authors showed that the 75+ group compared with the younger group had more hospitalisations during the therapy (50 vs. 28%) and were also less likely to complete the therapy (72.4 vs. 89.5%). However, among the patients who completed the therapy, there were no significant differences in complication rates or median overall survival between the two groups. In turn, Marmor et al. showed that, compared with chemotherapy, surgical resection is associated with a very small survival advantage in older patients (aged  $\geq 80$  years with lymph node metastasis) [42].

In conclusion, the neoadjuvant approach seems to be an attractive treatment option in older patients with borderline resectable pancreatic cancer and for patients who are not candidates for surgery, allowing also for prehabilitation and reevaluation possibilities. The role of adjuvant therapy has been demonstrated to be beneficial, however, older patients are often not included due to longer postoperative recovery and subjective evaluation of the patient’s health status or life expectancy. We urgently need well-designed prospective studies evaluating their role in the treatment of the older population with PC. However, the basis for the selection of patients must be biological and not chronological age [43–45].

**Table 1.** Therapeutic options for pancreatic cancer depending on the cancer stage, including options for frail older patients

Stage factors	Fit patients	Frail patients
resectable pancreatic cancer	surgery → adjuvant chemotherapy	<ul style="list-style-type: none"> <li>• prehabilitation + reevaluation → surgery</li> <li>• neoadjuvant chemotherapy (in the meantime +/- prehabilitation) → surgery</li> <li>• best supportive care in severe frailty</li> </ul>
border-line resectability	preoperative chemotherapy + reevaluation → surgery → postoperative chemotherapy	<ul style="list-style-type: none"> <li>• neoadjuvant chemotherapy (in the meantime +/- prehabilitation) → surgery</li> <li>• palliative treatment</li> <li>• best supportive care in severe frailty</li> </ul>
not-resectable metastatic	palliative treatment clinical trials	<ul style="list-style-type: none"> <li>• best supportive care</li> </ul>

## Palliative treatment

There are only few studies dedicated to older patients. In the prospective PRODIGE clinical trial, age was an adverse prognostic factor in metastatic PC [46]. In other studies, the use of systemic therapy was proven to have a survival benefit in selected old and very old patients [47]. Considering the results of published studies, Higuera et al. proposed the following treatment for older patients with metastatic PC [48]:

1. Patients <75 years old:
  - ECOG 0–1: FOLFIRINOX or gemcitabine-nab-paclitaxel schedule,
  - ECOG 2: nab-paclitaxel-gemcitabine,
  - ECOG 2 or more: best supportive care.
2. Patients >75 years old:
  - ECOG 0–2: gemcitabine-nab-paclitaxel schedule,
  - ECOG >2: best supportive care.

## Best supportive care

At the time of diagnosis, the majority of patients had a locally advanced PC or metastatic disease characterised by a high symptom burden. The most common complications observed in patients with PC are: cachexia (80%; due to complex pathophysiological processes), pain (75%; due to pancreatic and celiac plexus infiltration), biliary obstruction (70%; in case of head location), duodenal obstruction (20%), and thromboembolic events.

Cachexia is characterised by the loss of skeletal muscle mass that cannot be fully reversed via conventional nutritional support and leads to progressive functional impairments. This state is therefore particularly dangerous for older patients, very often influencing the decision regarding further treatment. Weight stabilisation in patients with PDAC has been associated with improved OS and quality of life [49].

Older patients usually underreport pain. Thus, it remains not poorly treated, leading to a decrease in the quality of life, depression and a deterioration of performance status [50]. Biliary obstruction can be treated successfully with an endoscopically placed stent. However, in the case of a plastic stent, older age was found to be an unfavourable prognostic factor for stent patency [51]. In the case of duodenal obstruction, stent placement or palliative surgery will resolve the symptoms [52].

## Conclusions

Chronological age alone should not be a contraindication for multimodal radical treatment in older patients. The frailty (a surrogate of biological age) evaluation should be the basis for a discussion on treatment planning. At present, it is one of the most reliable factors in older patients.

Therefore, before treatment begins, the following questions should be discussed:

- Is the currently planned treatment strategy correct? Are there any alternative treatment options?

- What is the result of the Comprehensive Geriatric Assessment? Can frailty syndrome be diagnosed in the patient?
- What are the risk of complications?
- What would be the patient's lifespan without treatment?
- What are the goals, preferences and expectations of the patient? What effect might treatment have on these goals?
- Is it possible to improve the patient's state prior to the surgical procedure?

Surgical resection is the only curative treatment option for PC and pancreas surgery has become a safe procedure for older patients in high-volume hospitals when operated on by an experienced surgeon. Fit and pre-frail (after prehabilitation) patients, according to the Comprehensive Geriatric Assessment, should be qualified for the same treatment as younger patients. Frail patients should be discussed in an oncogeriatric meeting. We do not have good data to draw a conclusion regarding what would be the most beneficial for this subpopulation of older patients both in the short- and long-term follow-up. In the case of severe frailty, best supportive treatment can be the best option.

The goal of the modifications should be a reduction in surgical stress, since in older patients, the pathological outcome and postoperative complications are the most important predictors of survival. Therefore, preoperative CGA in older patients is not the end of geriatric intervention, but merely the beginning.

**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: 30 Aug 2021

Accepted: 14 Sep 2021

## References

1. 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.
2. Rahib L, Smith B, Aizenberg R, et al. Projecting Cancer Incidence and Deaths to 2030: The Unexpected Burden of Thyroid, Liver, and Pancreas Cancers in the United States. *Cancer Research*. 2014; 74(11): 2913–2921, doi: 10.1158/0008-5472.can-14-0155.
3. Amin S, Lucas A, Frucht H. Evidence for Treatment and Survival Disparities by Age in Pancreatic Adenocarcinoma. *Pancreas*. 2013; 42(2): 249–253, doi: 10.1097/mpa.0b013e31825f3af4.
4. Puts MTE, Santos B, Hardt J, et al. An update on a systematic review of the use of geriatric assessment for older adults in oncology. *Ann Oncol*. 2014; 25(2): 307–315, doi: 10.1093/annonc/mdt386, indexed in Pubmed: 24256847.
5. Kamisawa T, Yuyang T, Egawa N, et al. Characteristics of pancreatic carcinoma in the elderly. *Int J Pancreatol*. 1998; 24(1): 31–34, doi: 10.1007/BF02787528, indexed in Pubmed: 9746887.

6. 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.
7. Loh KP, Soto-Perez-de-Celis E, Hsu T, et al. What Every Oncologist Should Know About Geriatric Assessment for Older Patients With Cancer: Young International Society of Geriatric Oncology Position Paper. *J Oncol Pract*. 2018; 14(2): 85–94, doi: 10.1200/JOP.2017.026435, indexed in Pubmed: 29436306.
8. Klabunde CN, Amba A, Keating NL, et al. The role of primary care physicians in cancer care. *J Gen Intern Med*. 2009; 24(9): 1029–1036, doi: 10.1007/s11606-009-1058-x, indexed in Pubmed: 19597893.
9. Grodzicki T, Kenig J. Problemy okooperacyjnej u osób w wieku podeszłym. PZWL Wydawnictwo Lekarskie 2018.
10. Kenig J, Szabat K. Oncogeriatrics (part 7.). Geriatric assessment for older patients with cancer. Nowotwory. *Journal of Oncology*. 2020; 70(4): 153–157, doi: 10.5603/njo.2020.0031.
11. Rostoft S, van Leeuwen B. Frailty assessment tools and geriatric assessment in older patients with hepatobiliary and pancreatic malignancies. *Eur J Surg Oncol*. 2021; 47(3 Pt A): 514–518, doi: 10.1016/j.ejso.2020.08.024, indexed in Pubmed: 32933803.
12. He W, Zhao H, Chan W, et al. Underuse of surgical resection among elderly patients with early-stage pancreatic cancer. *Surgery*. 2015; 158(5): 1226–1234, doi: 10.1016/j.surg.2015.04.031, indexed in Pubmed: 26138347.
13. Park HM, Park SJ, Han SS, et al. Surgery for elderly patients with resectable pancreatic cancer, a comparison with non-surgical treatments: a retrospective study outcomes of resectable pancreatic cancer. *BMC Cancer*. 2019; 19(1): 1090, doi: 10.1186/s12885-019-6255-3, indexed in Pubmed: 31718565.
14. Marmor S, Burke EE, Virnig BA, et al. A comparative analysis of survival outcomes between pancreatectomy and chemotherapy for elderly patients with adenocarcinoma of the pancreas. *Cancer*. 2016; 122(21): 3378–3385, doi: 10.1002/cncr.30199, indexed in Pubmed: 27419382.
15. Baram A, Moaven O, Tan E, et al. Postoperative outcomes in elderly patients undergoing pancreatic resection for pancreatic adenocarcinoma: A systematic review and meta-analysis. *Int J Surg*. 2019; 72: 59–68, doi: 10.1016/j.ijsu.2019.09.030, indexed in Pubmed: 31580919.
16. Lee DY, Schwartz JA, Wexelman B, et al. Outcomes of pancreaticoduodenectomy for pancreatic malignancy in octogenarians: an American College of Surgeons National Surgical Quality Improvement Program analysis. *Am J Surg*. 2014; 207(4): 540–548, doi: 10.1016/j.amjsurg.2013.07.042, indexed in Pubmed: 24560585.
17. Lightner AM, Glasgow RE, Jordan TH, et al. Pancreatic resection in the elderly. *J Am Coll Surg*. 2004; 198(5): 697–706, doi: 10.1016/j.jamcollsurg.2003.12.023, indexed in Pubmed: 15110802.
18. Bathe OF, Levi D, Caldera H, et al. Radical resection of periampullary tumors in the elderly: evaluation of long-term results. *World J Surg*. 2000; 24(3): 353–358, doi: 10.1007/s002689910056, indexed in Pubmed: 10658072.
19. Casadei R, Ricci C, Lazzarini E, et al. Pancreatic resection in patients 80 years or older: a meta-analysis and systematic review. *Pancreas*. 2014; 43(8): 1208–1218, doi: 10.1097/MPA.0000000000000182, indexed in Pubmed: 25333405.
20. Mauriello C, Polistena A, Gambardella C, et al. Pancreatic stump closure after pancreaticoduodenectomy in elderly patients: a retrospective clinical study. *Aging Clin Exp Res*. 2017; 29(Suppl 1): 35–40, doi: 10.1007/s40520-016-0657-8, indexed in Pubmed: 27837458.
21. Tamirisa NP, Parmar AD, Vargas GM, et al. Relative Contributions of Complications and Failure to Rescue on Mortality in Older Patients Undergoing Pancreatectomy. *Ann Surg*. 2016; 263(2): 385–391, doi: 10.1097/SLA.0000000000001093, indexed in Pubmed: 25563871.
22. Finlayson E, Fan Z, Birkmeyer JD. Outcomes in octogenarians undergoing high-risk cancer operation: a national study. *J Am Coll Surg*. 2007; 205(6): 729–734, doi: 10.1016/j.jamcollsurg.2007.06.307, indexed in Pubmed: 18035254.
23. Hodul P, Tansey J, Golts E, et al. Age is not a contraindication to pancreaticoduodenectomy. *Am Surg*. 2001; 67: 270–275.
24. Ito Y, Kenmochi T, Irino T, et al. The impact of surgical outcome after pancreaticoduodenectomy in elderly patients. *World J Surg Oncol*. 2011; 9: 102, doi: 10.1186/1477-7819-9-102, indexed in Pubmed: 21906398.
25. Bathe OF, Levi D, Caldera H, et al. Radical resection of periampullary tumors in the elderly: evaluation of long-term results. *World J Surg*. 2000; 24(3): 353–358, doi: 10.1007/s002689910056, indexed in Pubmed: 10658072.
26. Delitto D, Luckhurst CM, Black BS, et al. Oncologic and Perioperative Outcomes Following Selective Application of Laparoscopic Pancreaticoduodenectomy for Periampullary Malignancies. *J Gastrointest Surg*. 2016; 20(7): 1343–1349, doi: 10.1007/s11605-016-3136-9, indexed in Pubmed: 27142633.
27. Chapman BC, Gajdos C, Hosokawa P, et al. Comparison of laparoscopic to open pancreaticoduodenectomy in elderly patients with pancreatic adenocarcinoma. *Surg Endosc*. 2018; 32(5): 2239–2248, doi: 10.1007/s00464-017-5915-0, indexed in Pubmed: 29067580.
28. Meng L, Xia Q, Cai Y, et al. Impact of Patient Age on Morbidity and Survival Following Laparoscopic Pancreaticoduodenectomy. *Surg Laparosc Endosc Percutan Tech*. 2019; 29(5): 378–382, doi: 10.1097/SLE.0000000000000670, indexed in Pubmed: 31107854.
29. Zhu J, Wang G, Du P, et al. Minimally Invasive Pancreaticoduodenectomy in Elderly Patients: Systematic Review and Meta-Analysis. *World J Surg*. 2021; 45(4): 1186–1201, doi: 10.1007/s00268-020-05945-w, indexed in Pubmed: 33458781.
30. Arvaniti M, Danias N, Theodosopoulou E, et al. Quality of Life Variables Assessment, Before and After Pancreaticoduodenectomy (PD): Prospective Study. *Glob J Health Sci*. 2015; 8(6): 203–210, doi: 10.5539/gjhs.v8n6p203, indexed in Pubmed: 26755486.
31. Park JW, Jang JY, Kim EJ, et al. Effects of pancreatectomy on nutritional state, pancreatic function and quality of life. *Br J Surg*. 2013; 100(8): 1064–1070, doi: 10.1002/bjs.9146, indexed in Pubmed: 23616030.
32. Lindkvist B, Phillips ME, Domínguez-Muñoz JE. Clinical, anthropometric and laboratory nutritional markers of pancreatic exocrine insufficiency: Prevalence and diagnostic use. *Pancreatol*. 2015; 15(6): 589–597, doi: 10.1016/j.pan.2015.07.001, indexed in Pubmed: 26243045.
33. Bye A, Jordhøy MS, Skjægstad G, et al. Symptoms in advanced pancreatic cancer are of importance for energy intake. *Support Care Cancer*. 2013; 21(1): 219–227, doi: 10.1007/s00520-012-1514-8, indexed in Pubmed: 22684989.
34. Diouf M, Filleron T, Pointet AL, et al. Prognostic value of health-related quality of life in patients with metastatic pancreatic adenocarcinoma: a random forest methodology. *Qual Life Res*. 2016; 25(7): 1713–1723, doi: 10.1007/s11136-015-1198-x, indexed in Pubmed: 26615615.
35. Cloyd JM, Tran Cao HS, Petzel MQB, et al. Impact of pancreatectomy on long-term patient-reported symptoms and quality of life in recurrence-free survivors of pancreatic and periampullary neoplasms. *J Surg Oncol*. 2017; 115(2): 144–150, doi: 10.1002/jso.24499, indexed in Pubmed: 27859270.
36. Scher KS, Hurria A. Under-representation of older adults in cancer registration trials: known problem, little progress. *J Clin Oncol*. 2012; 30(17): 2036–2038, doi: 10.1200/JCO.2012.41.6727, indexed in Pubmed: 22547597.
37. European Society of Medical Oncology. Cancer of the pancreas: ESMO Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up. 2015. <http://www.esmo.org/Guidelines/Gastrointestinal-Cancers/Cancer-of-the-Pancreas>.
38. National Comprehensive Cancer Network. NCCN Clinical Practice Guidelines Pancreatic Adenocarcinoma (Version 2.2017). [https://www.nccn.org/professionals/physician\\_gls/f\\_guidelines.asp#pancreatic](https://www.nccn.org/professionals/physician_gls/f_guidelines.asp#pancreatic).
39. Higuera O, Ghanem I, Nasimi R, et al. Management of pancreatic cancer in the elderly. *World J Gastroenterol*. 2016; 22(2): 764–775, doi: 10.3748/wjg.v22.i2.764, indexed in Pubmed: 26811623.
40. Parmar AD, Vargas GM, Tamirisa NP, et al. Trajectory of care and use of multimodality therapy in older patients with pancreatic adenocarcinoma. *Surgery*. 2014; 156(2): 280–289, doi: 10.1016/j.surg.2014.03.001, indexed in Pubmed: 24851723.
41. Macchini M, Chiaravalli M, Zanon S, et al. Chemotherapy in elderly patients with pancreatic cancer: Efficacy, feasibility and future perspectives. *Cancer Treat Rev*. 2019; 72: 1–6, doi: 10.1016/j.ctrv.2018.10.013, indexed in Pubmed: 30414985.
42. Nagrial AM, Chang DK, Nguyen NQ, et al. Australian Pancreatic Cancer Genome Initiative. Adjuvant chemotherapy in elderly patients with pancreatic cancer. *Br J Cancer*. 2014; 110(2): 313–319, doi: 10.1038/bjc.2013.722, indexed in Pubmed: 24263063.
43. Marmor S, Burke EE, Virnig BA, et al. A comparative analysis of survival outcomes between pancreatectomy and chemotherapy for elderly patients with adenocarcinoma of the pancreas. *Cancer*. 2016; 122(21): 3378–3385, doi: 10.1002/cncr.30199, indexed in Pubmed: 27419382.
44. Lim KH, Chung E, Khan A, et al. Neoadjuvant therapy of pancreatic cancer: the emerging paradigm? *Oncologist*. 2012; 17(2): 192–200, doi: 10.1634/theoncologist.2011-0268, indexed in Pubmed: 22250057.
45. Liao WC, Chien KL, Lin YL, et al. Adjuvant treatments for resected pancreatic adenocarcinoma: a systematic review and network meta-analysis. *Lancet Oncol*. 2013; 14(11): 1095–1103, doi: 10.1016/S1470-2045(13)70388-7, indexed in Pubmed: 24035532.

46. Miura J, Krepline A, Duelge K, et al. Neoadjuvant therapy for pancreatic cancer in patients older than age 75. *J Clin Oncol*. 2014; 32(3\_suppl): 287–287, doi: 10.1200/jco.2014.32.3\_suppl.287.
47. Conroy T, Desseigne F, Ychou M, et al. Groupe Tumeurs Digestives of Unicancer, PRODIGE Intergroup. FOLFIRINOX versus gemcitabine for metastatic pancreatic cancer. *N Engl J Med*. 2011; 364(19): 1817–1825, doi: 10.1056/NEJMoa1011923, indexed in Pubmed: 21561347.
48. Aldoss I, Tashi T, Gonsalves W, et al. Role of chemotherapy in the very elderly patients with metastatic pancreatic cancer — A Veterans Affairs Cancer Registry analysis. *J Geriatr Oncol*. 2011; 2(3): 209–214, doi: 10.1016/j.jgo.2011.02.003.
49. Higuera O, Ghanem I, Nasimi R, et al. Management of pancreatic cancer in the elderly. *World J Gastroenterol*. 2016; 22(2): 764–775, doi: 10.3748/wjg.v22.i2.764, indexed in Pubmed: 26811623.
50. Tuca A, Jimenez-Fonseca P, Gascón P. Clinical evaluation and optimal management of cancer cachexia. *Crit Rev Oncol Hematol*. 2013; 88(3): 625–636, doi: 10.1016/j.critrevonc.2013.07.015, indexed in Pubmed: 23953794.
51. Torgerson S, Wiebe LA. Supportive care of the patient with advanced pancreatic cancer. *Oncology (Williston Park)*. 2013; 27(3): 183–190, indexed in Pubmed: 23687787.
52. Matsuda Y, Shimakura K, Akamatsu T. Factors affecting the patency of stents in malignant biliary obstructive disease: univariate and multivariate analysis. *Am J Gastroenterol*. 1991; 86(7): 843–849, indexed in Pubmed: 2058626.
53. Jeurnink SM, van Eijck CHJ, Steyerberg EW, et al. Stent versus gastrojejunostomy for the palliation of gastric outlet obstruction: a systematic review. *BMC Gastroenterol*. 2007; 7: 18, doi: 10.1186/1471-230X-7-18, indexed in Pubmed: 17559659.

## Znaczenie badań genetycznych i radiologicznych w diagnostyce i doborze terapii glejaków mózgu u dorosłych

Gabriela M. Janus-Szymańska<sup>1, 2</sup>, Łukasz Waszczuk<sup>3</sup>, Jagoda Jacków-Nowicka<sup>3</sup>

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

<sup>2</sup>Dolnośląskie Centrum Onkologii we Wrocławiu, Wrocław

<sup>3</sup>Zakład Radiologii Ogólnej, Zabiegowej i Neuroradiologii, Katedra Radiologii, Uniwersytet Medyczny we Wrocławiu, Wrocław

Do diagnostyki oraz różnicowania glejaków mózgu wykorzystuje się – poza wynikami badań histopatologicznych – badania obrazowe oraz molekularne, które pozwalają na zastosowanie personalizowanego postępowania klinicznego. Na podstawie badań obrazowych, przy znajomości stanu klinicznego pacjenta, podejmowana jest decyzja o jego obserwacji, bądź też natychmiastowej interwencji chirurgicznej. Natomiast znajomość molekularnych markerów predykcyjnych pozwala na optymalizację postępowania chemioterapeutycznego, czyli wprowadzenie terapii personalizowanej (z zastosowaniem takich leków jak temozolomid, bewacyzumab, wemurafenib, dabrafenib i trametynib).

**Słowa kluczowe:** glejaki mózgu, medycyna personalizowana, diagnostyka molekularna, diagnostyka obrazowa, MRI, perfuzja MR, spektroskopia MR, tensor dyfuzji MR, fMRI, temozolomid, bewacyzumab

Glejaki należą do najczęściej występujących guzów mózgu (stanowią około 60% wszystkich nowotworów tego obszaru), a ich przebieg kliniczny jest wysoce złośliwy (średni czas przeżycia pacjentów leczonych wynosi 14–15 miesięcy, a nieleczonych 2–4 miesiące). Każdego roku rozpoznaje się około 3–5 tych nowotworów na 100 000 mieszkańców, z nieznaczną przewagą mężczyzn. Glejaki rozwijają się u osób w każdym wieku, jednak szczyt zachorowań przypada na piątą i szóstą dekadę życia. Diagnostyka opiera się na obrazie klinicznym choroby, wynikach badań obrazowych i rozpoznaniu histopatologicznym [1].

Glejaki dzieli się według lokalizacji (nadnamiotowe oraz podnamiotowe), stopnia złośliwości (od bardziej łagodnych – stopień I, do najbardziej złośliwych – stopień IV) oraz ze względu na pochodzenie komórek glejowych [2]. Histopatologicznie guzy te są klasyfikowane w oparciu o cechy morfologiczne komórek, z których wywodzi się nowotwór.

Wraz z rozwojem technik badań molekularnych wprowadzona została klasyfikacja molekularna. Dzięki temu powstała zintegrowana histopatologiczno-molekularna klasyfikacja glejaków mózgu.

### Klasyfikacja histopatologiczna glejaków mózgu

Histopatologicznie glejaki dzieli się ze względu na pochodzenie komórek glejowych. Wśród nich wyróżniamy (tab. I):

- nowotwory gleju gwiaździstego (gwiazdziaki – *astrocytoma*),
- nowotwory gleju wyściółkowego (wyściółczaki – *ependymoma*),
- nowotwory gleju skąpowypustkowego (skąpodrzewiaki – *oligodendroglioma*),
- nowotwory glejowe mieszane (powstają równocześnie z kilku różnych rodzajów komórek, jednak większość ma swój początek w astrocytach lub oligodendrocytach) [1, 3].

#### Jak cytować / How to cite:

Janus-Szymańska GM, Waszczuk Ł, Jacków-Nowicka J. *Significance of genetic and radiological examinations in diagnosis and therapy of brain glioma in adult patients. NOWOTWORY J Oncol* 2021; 71: 328–334.



Obecnie, zgodnie z klasyfikacją WHO z 2016 roku, w różnicowaniu glejaków, oprócz rozpoznania histopatologicznego (fenotypowego), bierze się pod uwagę badania molekularne (genotyp) tkanki guza. Celem jest zastosowanie terapii personalizowanej (indywidualnej dla danego pacjenta). W rzadkich przypadkach niezgodności genotyp guza jest czynnikiem dominującym nad jego fenotypem [4].

### Klasyfikacja molekularna glejaków mózgu

Glejakki cechują się nasiloną heterogennością genetyczną, którą obserwuje się zarówno w obrębie samego guza, jak i w guzach mózgu o tym samym rozpoznaniu histopatologicznym u różnych pacjentów. Wysoki stopień różnorodności molekularnej glejaków stał się podstawą do zakwestionowania klonalnej (z pojedynczej komórki) teorii rozwoju tych guzów na rzecz teorii o ich wielokomórkowej etiologii. Heterogenność molekularna utrudnia zarówno diagnostykę, jak i leczenie glejaków.

Zmiany molekularne w glejakach, podobnie jak we wszystkich nowotworach, mogą zachodzić na różnych poziomach organizacji i funkcjonowania genomu, czyli:

- mutacje mogą występować w genach o kluczowym znaczeniu dla transformacji nowotworowej glejaków,
- może być zmieniona liczba kopii fragmentów genomu (*copy number alterations* – CNA),
- może zostać zmieniona ekspresja poszczególnych genów (hipermetylacja promotorów).

Szczegółowe badania molekularne glejaków wykazały, że wśród guzów klasyfikowanych histopatologicznie do tej samej grupy występują odmienne molekularnie podgrupy. Ta odmienność molekularna jest przyczyną różnego przebiegu klinicznego i reakcji na leczenie pacjentów ze zdefiniowaną histologicznie jednakową postacią guza. Dlatego poznanie zmian genetycznych leżących u podstaw transformacji nowotworowej komórek pozwala na poszukiwanie leczenia celowanego.

Pierwszą systemową, molekularną klasyfikację glejaków wielopostaciowych mózgu (*glioblastoma multiforme* – GBM) przeprowadzono w 2008 r. (The Cancer Genome Atlas [TCGA] Research Network). Opierała się ona na analizie zmian geno-

nowych. Podzielono GBM na cztery podtypy oraz określono dominujące zmiany genetyczne w każdym z tych podtypów:

- klasyczny – amplifikacja chromosomu 7, delecja chromosomu 10 oraz amplifikacja genu *EGFR* – obecne w prawie 100% tych guzów,
- mezenchymalny – delecja lub mutacja inaktywująca gen *NF1*,
- neuralny – mutacje w genach *NEFL*, *GABR1*, *SLC12A5*, *SYT1*,
- proneuralny – mutacje w genach *IDH1* i *PDGFRA*.

Poszczególne podtypy GBM wiążą się z rokowaniem i odpowiedzią na leczenie [5, 6]. Jak wykazała Verhak i wsp. kompleksowe leczenie (chemioterapia i radioterapia lub więcej niż 3 cykle chemioterapii), dawało pozytywne wyniki u pacjentów z klasycznym, mezenchymalnym i neuralnym glejakiem wielopostaciowym mózgu [7].

Wraz z rozwojem technik badań molekularnych pogłębiła się znajomość zmian genetycznych w komórkach guzów mózgu i w 2016 r. została opublikowana klasyfikacja WHO glejaków mózgu oparta na zintegrowanej ocenie: histopatologicznej i molekularnej [8, 9]. Zgodnie z tym podejściem, glejaki klasyfikowane histopatologicznie jako gwiaździaki, skąpodrzewiaki oraz gwiaździakoskąpodrzewiaki są dzielone – w zależności od występujących zmian genetycznych – na grupę guzów z mutacją *IDH* oraz:

- mutacją *ATRX* i *P53* (gwiaździaki rozlane z mutacją *IDH*),
- kodelecją 1p/19q (skąpodrzewiaki z mutacją *IDH* oraz kodelecją 1p/19q),
- bez mutacji *IDH* (rozlane gwiaździaki bez mutacji *IDH*, skąpodrzewiaki bez mutacji *IDH*),
- niezdefiniowane w innych grupach (*not otherwise specified* – NOS).

W klasyfikacji rozlanych glejaków mózgu kluczowe znaczenie ma obecność mutacji genów *IDH1/IDH2*. Odmienność zmian molekularnych, obserwowanych w omawianych typach glejaków wskazuje, że są to podgrupy odrębne molekularne.

Glejaki wielopostaciowe mózgu bez mutacji *IDH* to guzy klasyfikowane klinicznie jako pierwotne (*de novo*). Występują u prawie 90% pacjentów powyżej 55. r.ż. i mają bardziej agresywny przebieg kliniczny niż glejaki z mutacją *IDH*. Charakte-

**Tabela I.** Podział glejaków ze względu na rodzaj komórek, z których się wywodzą, oraz stopień ich złośliwości [1, 3]

Rodzaj komórek	Przykłady glejaków	Stopień złośliwości wg WHO
gwiaździaki	gwiaździak włosowatokomórkowy	I stopień
	gwiaździak rozlany	II stopień
	gwiaździak anaplastyczny	III stopień
	glejak wielopostaciowy	IV stopień
wyściółczaki	wyściółczak	I stopień
	podwyściółczak	I stopień
	wyściółczak	II stopień
	wyściółczak anaplastyczny	III stopień
skąpodrzewiaki	skąpodrzewiak	II stopień
	skąpodrzewiak anaplastyczny	III stopień
nowotwory glejowe mieszane	skąpodrzewiakogwiaździak	II/III stopień

ryzują się też częstym (30–50% przypadków) występowaniem hipermetylacji promotora genu *MGMT*, co wiąże się z lepszą odpowiedzią na leczenie środkami alkilującymi, jak np. temozolomid.

Glejaki wielopostaciowe mózgu z mutacją *IDH* to zwykłe guzy pochodzące z rozlanych glejaków niskozróżnicowanych i najczęściej są rozpoznawane u młodszych pacjentów. Do grupy NOS zaliczane są guzy, w których nie można było zidentyfikować statusu mutacyjnego *IDH*. W takiej sytuacji, aby wykluczyć rzadkie mutacje *IDH*, wysoce wskazane jest sekwencjonowanie tych genów [8].

Guzy z mutacją genów *IDH* są dzielone, w zależności od występujących zmian molekularnych, na dwie podgrupy:

- z delecją ramienia krótkiego chromosomu 1 (1p)/ramienia długiego chromosomu 19 (19q) i mutacją promotora genu *TERT*,
- z mutacją genów *ATRX* i *P53*.

Te mutacje pozwalają na stwierdzenie, z jakiej grupy komórek gleju (komórek gwiazdzystych czy komórek gleju skąpowypustkowego) wywodzi się zmiana: delecja 1p/19q jest cechą różnicującą dla komórek skąpodrzewia, niezależnie od obrazu histopatologicznego zmiany.

W GBM z mutacją *IDH*, wywodzących się z niskozróżnicowanych gwiazdziaków (identyfikowane dzięki obecności mutacji *ATRX* i *TP53*) często występuje również hipermetylacja promotora *MGMT*. Wówczas daje to lepsze rokowania dla pacjentów leczonych środkami alkilującymi [10].

## Diagnostyka radiologiczna glejaków

Metodą obrazową z wyboru w diagnostyce glejaków jest rezonans magnetyczny (*magnetic resonance imaging* – MRI) [11, 12]. Tomografia komputerowa (*computed tomography* – CT) może być pomocna w wykryciu zwapnień, które dość często występują w skąpodrzewiakach i wyściółczakach. Ponadto CT, jako metoda bardziej dostępna niż MRI, jest często stosowana jako wstępne badanie przy niejasnych objawach neurologicznych. Pozytonowa tomografia emisyjna (*positron emission tomography* – PET) połączona z CT (PET/CT) jest metodą uzupełniającą, która pozwala ocenić stopień złośliwości glejaków poprzez określenie stopnia wychwytu fluorodeoksyglukozy (FDG) lub innych radiometabolitów [13, 14]. Nadzieję na przyszłość budzi połączenie PET z MRI (PET/MRI), w którym czynnościowe zalety PET w określaniu stopnia złośliwości glejaków uzupełniają się z dokładną oceną morfologiczną badania MRI [15].

Jednak aktualnie rekomendowany podstawowy protokół MRI dla obrazowania guzów mózgu zawiera następujące sekwencje: 3D T<sub>1</sub>-zależną, T<sub>2</sub>/FLAIR, DWI, SWI, 3D T<sub>1</sub>-zależną po podaniu środka kontrastowego, wykonaną aparatem o natężeniu pola magnetycznego przynajmniej 1,5 tesli [16]. W codziennej praktyce klinicznej używa się cienkowarstwowej (1 mm) sekwencji 3D T<sub>1</sub>-zależnej po podaniu środka kontrastowego. Na jej podstawie sporządzany jest trójwymiarowy plan zabiegu neurochirurgicznego, tzw. neuronawigacja [17, 18].

## Cele MRI w diagnostyce glejaków

### Potwierdzenie obecności procesu rozrostowego

Glejaki łatwo wykryć podczas badania MRI. W większości są hipointensywne w obrazach T<sub>1</sub>-zależnych oraz hiperintensywne w obrazach T<sub>2</sub>-zależnych i w sekwencji FLAIR. Zwykle są otoczone strefą palczastego obrzęku naczyniopochodnego i powodują efekt masy w postaci ucisku na układ komorowy, zewnątrzmożgowe przestrzenie płynowe i inne struktury wewnątrzczaszkowe. Po podaniu kontrastu złośliwe glejaki (HGG, WHO 3 i 4) ulegają regularnemu wzmocnieniu kontrastowemu, natomiast glejaki wysokozróżnicowane (LGG, WHO 1 i 2) zwykle wzmacniają się minimalnie albo nie wzmacniają się wcale [19, 20].

### Różnicowanie z procesami nienowotworowymi, na przykład zmianami niedokrwiennymi

Niektóre procesy nienowotworowe mogą imitować glejaki. Na przykład zmiany niedokrwienne w okresie podostrym mogą mieć podobną charakterystykę sygnału i ulegać częściowemu wzmocnieniu kontrastowemu [21]. Różnicowanie opiera się na wywiadzie, dodatkowych sekwencjach MRI (restrykcja dyfuzji w sekwencji obrazowania dyfuzji w pierwszych 7–15 dniach od udaru niedokrwiennego; obniżenie perfuzji w sekwencji perfuzji MRI) oraz dynamice obrazu MRI w badaniach kontrolnych (ewolucja zawału niedokrwiennego). Również ropnie mózgu i inne procesy zapalne mogą imitować obraz glejaków, zwłaszcza wysokozróżnicowanych. Pomocne w rozpoznaniu są wywiad, badania mikrobiologiczne, a także sam obraz MRI [22, 23].

### Różnicowanie glejaków z innymi procesami rozrostowymi np. chłoniakami, przerzutami

Obrazy MRI w nieglejakowych guzach wewnątrzczaszkowych mogą być zbliżone do obrazów glejaków, jednak szczegółowa ich analiza pozwala często na właściwe rozpoznanie. Na przykład chłoniaki jako guzy bogatokomórkowe wykazują restrykcję dyfuzji, a równocześnie mają niską perfuzję [24]. Przerzuty są typowo zlokalizowane na pograniczu istoty białej i szarej, i mają nieproporcjonalnie dużą strefę obrzękową w stosunku do wielkości samego guza [25]. Oponiaki i nerwiaki umiejscowione są zewnątrzmożgowo i dają zwykle silne i jednorodne wzmocnienie [26].

### Ocena stopnia złośliwości glejaka

Standardowe badanie MRI ma ograniczone możliwości oceny stopnia złośliwości guza. Głównym objawem pod tym względem jest obecność wzmocnienia kontrastowego. Glejaki niskiego stopnia (wysokozróżnicowane) najczęściej nie ulegają wzmocnieniu lub ich wzmocnienie jest niewielkie, natomiast glejaki wysokiego stopnia (niskozróżnicowane) dają na ogół silne, choć niejednorodne, wzmocnienie kontrastowe. Ponadto złośliwe glejaki często zawierają hipointensywne strefy martwicy oraz otoczone są bardziej rozległą strefą obrzękową

niż glejaki niskiego stopnia [27, 28]. W ocenie złośliwości guza pomocne są też zaawansowane techniki MRI.

### **Próba różnicowania postaci glejaka**

Możliwości sugerowania konkretnej postaci histopatologicznej glejaka mózgowia w standardowym badaniu MRI są ograniczone. Charakterystyczny obraz ma na ogół glejak wielopostaciowy, który ujawnia się w postaci wieloogniskowego guza, często obejmującego obie półkule mózgowe (*butterfly glioma*), z nieregularnym wzmocnieniem kontrastowym i strefami martwicy [29]. Charakterystyczną cechą skąpodrzewiaków są zwapnienia [30]. Z kolei wyściółczaki wyróżniają się charakterystyczną lokalizacją wewnątrzkomorową [31].

### **Znaczenie badań radiologicznych w ocenie rokowania i planowaniu leczenia glejaków mózgu**

Prawidłowe rozpoznanie glejaka, a zwłaszcza określenie stopnia jego złośliwości ma kluczowe znaczenie dla ustalenia postępowania terapeutycznego.

W przypadku łagodnych glejaków (*low-grade glioma* – LGG), aby uniknąć powikłań pozabiegowych, często stosuje się obserwację pacjenta (*watch and wait approach*). Natomiast w przypadku glejaków złośliwych (*high-grade glioma* – HGG) wskazana jest jak najszybsza interwencja chirurgiczna. Jednakże w standardowym badaniu MRI obraz części HGG może imitować LGG i odwrotnie [32, 33]. Dlatego coraz częściej do określania stopnia zaawansowania glejaków wykorzystywane są zaawansowane techniki obrazowania rezonansu magnetycznego, co wspomaga podjęcie decyzji o typie leczenia i prawidłowej kwalifikacji do zabiegu operacyjnego. Techniki te pozwalają uzyskać bardziej precyzyjną informację o agresywności guza, mogą m.in. pomóc w odróżnianiu glejaków LGG od HGG czy rozpoznaniu glejaków LGG o dużym ryzyku progresji do HGG – i ułatwić decyzję o postępowaniu *watch and wait approach* czy zabiegu operacyjnym [16].

Spośród zaawansowanych technik MRI w diagnostyce glejaków najczęściej stosuje się spektroskopię (*magnetic resonance spectroscopy* – MRS), perfuzję (*perfusion weighted imaging* – PWI), tensor dyfuzji (*diffusion tensor imaging* – DTI) oraz czynnościowy MRI (*functional magnetic resonance imaging* – fMRI) [34]. Główne cele badania MRI to:

- potwierdzenie nowotworowego charakteru zmiany,
- ocena lokalizacji guza,
- ocena efektu masy,
- ocena ucisku na układ komorowy i inne okoliczne struktury,
- sprawdzenie unaczynienia zmiany [35, 36].

Spośród technik podstawowych MRI istotną rolę odgrywają: sekwencja T<sub>1</sub>-zależna po podaniu środka kontrastowego, sekwencja obrazowania dyfuzji (*diffusion-weighted imaging* – DWI) oraz sekwencja podatności magnetycznej (*susceptibility weighted imaging* – SWI).

W sekwencjach po podaniu środka kontrastowego w nieprawidłowych tkankach guza dochodzi do uszkodzenia bariery krew–mózg, co skutkuje patologicznym wzmocnieniem tego

obszaru. W piśmiennictwie opisywana jest dodatnia korelacja pomiędzy obecnością wzmocnienia kontrastowego a wyższym stopniem złośliwości glejaków [37].

Sekwencja DWI opiera się na ocenie swobodnych ruchów cząsteczek wody. Pozwala więc określić:

- budowę komórkową zmiany,
- obrzęk wokół zmiany,
- obszary hipoksji wewnątrz guza,
- integralność dróg istoty białej,
- występowanie uszkodzeń pooperacyjnych [38].

Aby w pełni ocenić dyfuzję, należy interpretować obrazy DWI łącznie z wartościami pozornego współczynnika dyfuzji (*apparent diffusion coefficient* – ADC), który widoczny jest automatycznie w postaci mapy ADC. Liczne badania pokazują, że obniżona wartość ADC jest niezależnym biomarkerem, który świadczy o znacznie gorszym rokowaniu zarówno w glejakach, jak i chłoniakach mózgu [34].

Z kolei sekwencja SWI jest wysoce czuła na produkty krwio-pochodne, a także zwapnienia. Umożliwia zobrazowanie nawet bardzo drobnych mikrokrwawień wewnątrz guza, a także ocenę budowy naczyń. Zauważono także, że obecność krwawienia i martwicy w obrębie zmiany częściej występują w glejakach niskozróżnicowanych (HGG) [38].

Spośród sekwencji zaawansowanych największe znaczenie ma perfuzja rezonansu magnetycznego (PWI). Wykonuje się ją po podaniu kontrastu gadolinowego techniką DSC (*dynamic susceptibility contrast*) lub DSE (*dynamic contrast enhanced*), lub bez podania kontrastu techniką ASL (*arterial spin labeling*) [34]. PWI pozwala określić angiogenezę guza oraz proliferację naczyń. W złośliwych glejakach są one kręte i nieprawidłowo wykształcone, co skutkuje ich nieszczelnością i powoduje nieprawidłowy przepływ krwi w mózgu. Badania perfuzyjne ocenia się na kolorowych mapach objętości krwi mózgowej (*cerebral blood volume* – CBV) oraz przepuszczalności ścian naczyń, wyrażonej za pomocą parametru Ktrans [16]. Guzy o wysokim stopniu złośliwości wykazują zwiększony parametr CBV, a także Ktrans. Uznaje się, że parametr rCBV >1,75 (określany w stosunku do prawidłowej istoty białej) może świadczyć o patologicznej, nowotworowej angiogenezie [16].

Wzrost parametrów perfuzyjnych w badaniach obrazowych podczas długofalowej kontroli pacjentów z LGG ma znaczenie w ocenie progresji stopnia zaawansowania guza, ponieważ ok. 50% LGG w ciągu 5 lat ulega transformacji do wyższego stopnia złośliwości. Można to wychwycić w badaniu PWI [33]. Ponadto w obrębie obrzęku otaczającego glejaki o niższym stopniu zróżnicowania zaobserwowano także podwyższenie parametru rCBV, co świadczy o nacieku guza na otaczające tkanki – tego nie stwierdza się w obręku otaczającym zmiany przerzutowe. PWI umożliwia bardziej precyzyjną biopsję guza (która powinna być dokonana w części guza o najwyższej perfuzji), a to z kolei przekłada się na kwalifikację do właściwego leczenia [39]. Parametr perfuzyjny Ktrans umożliwia dodatkową ocenę złośliwości glejaków. Im

większa przepuszczalność naczyń, tym prawdopodobieństwo złośliwości jest wyższe [37].

Spektroskopia rezonansu magnetycznego dostarcza informacji na temat biochemicznego, a także metabolicznego profilu tkankowego. W przebiegu glejaków mózgu obserwuje się zwiększenie stężenia choliny (Cho) i spadek N-acetyloasparginianu (NAA). Im wyższe są wartości stosunku Cho/NAA oraz stosunku Ch/Cr (cholina/kreatyna), tym niższy stopień zróżnicowania guza. To oznacza wyższy stopień jego złośliwości [38]. Dodatkowo Castillo i wsp. wykazali, że w guzach typu LGG wartości stosunku ml/Cr (mioinozytol/kreatyna) są istotnie statystycznie wyższe niż w innych typach guzów mózgu [40].

Wyzwaniem w leczeniu glejaków jest takie przeprowadzenie operacji, aby jak najdokładniej usunąć zmianę nowotworową bez nadmiernego uszkodzenia zdrowych tkanek mózgowia. W planowaniu zabiegu bardzo pomocne są kolejne zaawansowane sekwencje rezonansu magnetycznego: DTI i fMRI.

Obrazowanie tensora dyfuzji (DTI) wraz z traktografią tensora dyfuzji (*diffusion tensor tractography* – DTT) umożliwia wykrycie zaburzeń kierunku i ciągłości włókien nerwowych istoty białej. Dlatego to badanie może być stosowane przed planowanym zabiegiem resekcji glejaka, ponieważ pomaga rozróżnić naciekanie od przemieszczenia przyległych do guza włókien nerwowych istoty białej [41]. Zmiany w DTI mogą być oceniane ilościowo – najczęściej za pomocą parametru frakcjonowanej anizotropii (*fractional anisotropy* – FA) – im niższy jest współczynnik FA, tym większe jest uszkodzenie istoty białej [41].

Obiecujące rezultaty uzyskuje się w przypadku czynnościowego rezonansu magnetycznego (fMRI), jednak metodę tę stosuje się raczej w wyspecjalizowanych ośrodkach klinicznych oraz w badaniach naukowych. fMRI ocenia aktywację mózgu poprzez wykrywanie zmian w poziomie natlenienia krwi (sekwencja BOLD). Zmniejszony sygnał BOLD występuje w korze mózgowej zajętej przez guz – zwłaszcza w glejakach typu HGG [38]. Technika ta pozwala na precyzyjne określenie stosunku guza do ważnych życiowo ośrodków, takich jak: ośrodek mowy, czuciowy, ruchowy, pamięci. Może mieć to istotny wpływ na planowanie przebiegu zabiegu.

### **Predykcyjne i prognostyczne znaczenie zmian genetycznych w glejakach**

Mimo ogromnego postępu w diagnostyce molekularnej glejaków, możliwości personalizowanego leczenia, w tym terapii celowanej, są nadal ograniczone.

Klasyczne podejście terapeutyczne dla pacjentów z GBM, oparte na ocenie histopatologicznej guza oraz stanu klinicznego, ogranicza się do resekcji chirurgicznej guza (która nigdy nie prowadzi do usunięcia całej masy guza, ze względu na naciekowy charakter wzrostu), a następnie radioterapii i chemioterapii.

Podstawowym lekiem stosowanym u tych chorych jest temozolomid, zarejestrowany w 1999 r. do leczenia pacjentów z anaplastycznym gwiaździakiem [42], a kolejno w 2005 r. – do

leczenia pacjentów z noworozpoznanym guzem mózgu [43]. Temozolomid jest związkiem alkalizującym, czyli jego działanie polega na dołączeniu do DNA grupy alkilowej, w efekcie powstałe w ten sposób liczne mutacje prowadzą do śmierci komórek. Proces ten jest hamowany przez wewnątrzkomórkowy system naprawy DNA poprzez wycinanie nieprawidłowych zasad (*base excision repair* – BER). Kluczowym enzymem w tym mechanizmie jest białko MGMT (*metylotransferaza O6 – metyloguaniny* – MGMT), kodowane przez gen *MGMT*. Utrata aktywności tego genu w drodze hipermetylacji jego promotora (mechanizm epigenetycznej regulacji ekspresji genów) prowadzi do upośledzenia naprawy DNA i w konsekwencji do zwiększenia efektywności alkilujących leków przeciwnowotworowych. Jak stwierdzono, pacjenci z hipermetylacją promotora genu *MGMT* lepiej reagują na leczenie tymi środkami, chociaż efekt nie jest tak jednoznaczny, jak oczekiwano [44]. W znacznej mierze wynika to z heterogenności genetycznej glejaków, która, między innymi, wyraża się dużą zmiennością stopnia hipermetylacji promotora *MGMT* w różnych obszarach guza. Tym niemniej, poziom metylacji promotora genu *MGMT* jest obecnie zaakceptowanym markerem predykcyjnym dla stosowania temozolomidu u pacjentów z glejakami mózgu.

Kolejnym lekiem pomocnym w terapii glejaków mózgu jest przeciwciało monoklonalne, bewacyzumab. Jego działanie polega na blokowaniu nowotworzenia naczyń w obrębie masy guza (*anti-vascular endothelial growth factor* – VEGF). Bewacyzumab został zatwierdzony przez FDA w 2004 r., jako lek stosowany w przerzutach raka jelita grubego. W 2009 r. zarejestrowano go do leczenia różnych nowotworów, w tym glejaków mózgu [43].

Obecnie trwają badania nad nowymi metodami celowanego leczenia glejaków. Przykładem mogą być związki blokujące nadmierną aktywność receptora EGFR za pomocą inhibitorów kinazy tyrozynowej (*tyrosine kinase inhibitors* – TKIs). Stosowanie depatuksumabu mafodotinu (koniugowanego przeciwciała blokującego EGFR) w kombinacji z temozolomidem wykazało w drugiej fazie prób klinicznych pozytywne efekty terapeutyczne u pacjentów z nawrotowym EGFR-dodatnim GBM. Jednak w trzeciej fazie prób klinicznych nad stosowaniem depatuksumabu mafodotinu w kombinacji z leczeniem standardowym w nowo rozpoznanych EGFR-dodatnim GBM, to podejście terapeutyczne okazało się nieskuteczne [10].

Kolejne, zakończone niepowodzeniem, próby kliniczne podejmowano w związku ze stosowaniem leków kierowanych na mutacje w genach ścieżki sygnałowej *PI3K/mTOR*, która często ulega dysregulacji w GBM bez mutacji *IDH*, z częstą delecją genu *PTEN* i mutacją *PIK3CA* lub *PIK3R1*. Wykazano natomiast słaby pozytywny efekt terapeutyczny monoterapii buparlisymbem (inhibitor kinaz tyrozynowych *PI3K*; *pan-PI3K TKI*) u pacjentów z nawrotowym *PI3K*-aktywnym GBM. I znów bez jednoznacznie pozytywnego efektu zakończyły się próby kliniczne nad zastosowaniem inhibitorów VEGF i multiinhibitorów kinaz tyrozynowych celowanych na zmiany w genach modulujących

mikrośrodowisko guza. Natomiast wyniki wstępnych badań nad podawaniem pacjentom z glejakami takich leków, jak np. wemurafenib (u pacjentów z GBM i mutacją *BRAF V600E* oraz kombinacji inhibitorów *BRAF/MEK*), dabrafenib i trametynib, stosowanych z sukcesem w terapiach celowanych innych nowotworów, są obiecujące.

Istotnym kierunkiem wydają się badania nad inhibitorami produktów genów fuzyjnych, które występują w prawie 55% GBM (jak np. *FGFR*, *MET*, *NTRK* i rzadziej fuzje *EGFR*, *ROS1*, *PDGFRA* i *NTRK*), a pośród których około 10% stanowią fuzyjne kinazy, dla których znane są inhibitory zatwierdzone do stosowania klinicznego w innych guzach (jak np. larotrektynib i entrektynib, zatwierdzone przez FDA do stosowania u pacjentów z guzami litymi i fuzją *NTRK*) [10].

Zmiany molekularne stanowią również markery rokownicze. Stwierdzono, że GBM bez mutacji genów *IDH* mają bardziej agresywny przebieg kliniczny niż guzy z mutacjami tych genów. Podobnie guzy z mutacjami genu *TERT* bez mutacji *IDH* dają gorsze rokowania. Tymczasem skąpodrzewiaki z kodecją 1q/19p i mutacjami genów *IDH* mają łagodniejszy przebieg kliniczny. Podobnie łagodniejszego przebiegu choroby, a tym samym lepszego rokowania, można oczekiwać, jeśli w komórkach GBM występują mutacje genu *ATRX*. Dla tych guzów charakterystyczne jest, że mutacje w genie *ATRX* prawie nigdy nie występują równocześnie z kodecją 1q/19p. Lepsze rokowanie co do przeżycia mają pacjenci, u których w komórkach GBM hipermetylacji promotora genu *MGMT* towarzyszy kodecja 1q/19p [6, 45].

## Podsumowanie

Badania genetyczne i radiologiczne odgrywają obecnie ogromną rolę w rozpoznawaniu, ustalaniu terapii oraz rokowania u pacjentów z glejakami mózgu. W związku z tym aktualnie prowadzone są intensywne prace nad korelacją pomiędzy specyficznymi cechami obrazowymi glejaków a ich klasyfikacją molekularną.

Jedną z nich jest objaw obserwowany w badaniu MRI, tzw. *T2-FLAIR mismatch sign*, który okazał się wysoce specyficzny dla rozlanych gwiaździaków z mutacją *IDH* i bez kodecji 1p/19q [46, 47]. Z kolei brak tego objawu jest charakterystyczny dla skąpodrzewiaków. Dla glejaków z mutacją *IDH* charakterystyczne jest również występowanie w MRS metabolitu 2-HG [48]. W badaniu MRI w glejakach z amplifikacją *EGFR* stwierdzono istotnie statystycznie częstsze występowanie restrykcyjnej dyfuzji w sekwencji DWI wraz z wysoką perfuzją ( $rCBV > 3,0$ ) w sekwencji PWI, a także lokalizację w lewym płacie skroniowym [49]. W badaniu MRI wykazano również korelację ze wzorcem molekularnym cech teksturalnych, fraktalnych i wolumetrycznych rozlanych glejaków niskiego stopnia złośliwości, ocenianych za pomocą specjalnego algorytmu komputerowego [45].

Obserwowany w ostatnich latach rozwój zaawansowanych technik rezonansu magnetycznego pozwala w nieinwazyjny

sposób ocenić zarówno morfologię, jak i biologiczne cechy guzów mózgu, a także – w niektórych przypadkach – podejrzewanie zmian genetycznych. Przekłada się to na coraz bardziej precyzyjną wstępną ocenę złośliwości guzów. Dzięki temu bardziej precyzyjnie można określić rokowanie pacjenta i szybciej zakwalifikować go do właściwego sposobu leczenia. Jednakże zależności radiologiczno-molekularno-genetyczne w glejakach mózgu wymagają dalszych wnikliwych badań, aby dokładniej ocenić ich użyteczność kliniczną.

**Konflikt interesów:** nie zgłoszono

**Gabriela M. Janus-Szymańska**

Uniwersytet Medyczny we Wrocławiu

Katedra i Zakład Genetyki

ul. Marcinkowskiego 1

50-368 Wrocław

e-mail: gjanus3101@gmail.com

Zgłoszono: 18 czerwca 2021

Zaakceptowano: 25 czerwca 2021

## Piśmiennictwo

1. Stupp R, Brada M, van den Bent MJ, et al. ESMO Guidelines Working Group. High-grade glioma: ESMO Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up. *Ann Oncol*. 2014; 25 Suppl 3: iii93–ii101, doi: 10.1093/annonc/mdl050, indexed in Pubmed: 24782454.
2. Okła K, Wawruszak A, Biłska S. Gliomas – epidemiology, classification and etiology. *Review and Research on Cancer Treatment*. 2015; 1(1).
3. McLean R, Lovely M, Vassall E. National Brain Tumor Society. 2004, 2005, 2007, 2009, 2010, 2012.
4. Greenberg MS. *Handbook of Neurosurgery*; Description: 9th edition. Thieme, New York 2020.
5. Verhaak R, Hoadley K, Purdom E, et al. Integrated Genomic Analysis Identifies Clinically Relevant Subtypes of Glioblastoma Characterized by Abnormalities in *PDGFRA*, *IDH1*, *EGFR*, and *NF1*. *Cancer Cell*. 2010; 17(1): 98–110, doi: 10.1016/j.ccr.2009.12.020.
6. Kan LK, Drummond K, Hunn M, et al. Potential biomarkers and challenges in glioma diagnosis, therapy and prognosis. *BMJ Neurol Open*. 2020; 2(2): e000069, doi: 10.1136/bmjno-2020-000069, indexed in Pubmed: 33681797.
7. Verhaak RGW, Hoadley KA, Purdom E, et al. Cancer Genome Atlas Research Network. Integrated genomic analysis identifies clinically relevant subtypes of glioblastoma characterized by abnormalities in *PDGFRA*, *IDH1*, *EGFR*, and *NF1*. *Cancer Cell*. 2010; 17(1): 98–110, doi: 10.1016/j.ccr.2009.12.020, indexed in Pubmed: 20129251.
8. Louis DN, Perry A, Reifenberger G, et al. The 2016 World Health Organization Classification of Tumors of the Central Nervous System: a summary. *Acta Neuropathol*. 2016; 131(6): 803–820, doi: 10.1007/s00401-016-1545-1, indexed in Pubmed: 27157931.
9. Wesseling P, Capper D. WHO 2016 Classification of gliomas. *Neuropathol Appl Neurobiol*. 2018; 44(2): 139–150, doi: 10.1111/nan.12432, indexed in Pubmed: 28815663.
10. Tan AC, Ashley DM, López GY, et al. Management of glioblastoma: State of the art and future directions. *CA Cancer J Clin*. 2020; 70(4): 299–312, doi: 10.3322/caac.21613, indexed in Pubmed: 32478924.
11. Lundy P, Domino J, Ryken T, et al. The role of imaging for the management of newly diagnosed glioblastoma in adults: a systematic review and evidence-based clinical practice guideline update. *J Neurooncol*. 2020; 150(2): 95–120, doi: 10.1007/s11060-020-03597-3, indexed in Pubmed: 32315340.
12. Fouke SJ, Benzinger T, Gibson D, et al. The role of imaging in the management of adults with diffuse low grade glioma: A systematic review and evidence-based clinical practice guideline. *J Neurooncol*. 2015; 125(3): 457–479, doi: 10.1007/s11060-015-1908-9, indexed in Pubmed: 26530262.
13. la Fougère C, Suchorska B, Bartenstein P, et al. Molecular imaging of gliomas with PET: opportunities and limitations. *Neuro Oncol*. 2011; 13(8): 806–819, doi: 10.1093/neuonc/nor054, indexed in Pubmed: 21757446.

14. Rapp M, Heinzl A, Galldiks N, et al. Diagnostic performance of 18F-FET PET in newly diagnosed cerebral lesions suggestive of glioma. *J Nucl Med.* 2013; 54(2): 229–235, doi: 10.2967/jnumed.112.109603, indexed in Pubmed: 23232275.
15. Pyatigorskaya N, Sgard B, Bertaux M, et al. Can FDG-PET/MR help to overcome limitations of sequential MRI and PET-FDG for differential diagnosis between recurrence/progression and radionecrosis of high-grade gliomas? *J Neuroradiol.* 2021; 48(3): 189–194, doi: 10.1016/j.neurad.2020.08.003, indexed in Pubmed: 32858062.
16. Ellingson BM, Bendszus M, Boxerman J, et al. Jumpstarting Brain Tumor Drug Development Coalition Imaging Standardization Steering Committee. Consensus recommendations for a standardized Brain Tumor Imaging Protocol in clinical trials. *Neuro Oncol.* 2015; 17(9): 1188–1198, doi: 10.1093/neuonc/nov095, indexed in Pubmed: 26250565.
17. Elhawary H, Liu H, Patel P, et al. Intraoperative real-time querying of white matter tracts during frameless stereotactic neuronavigation. *Neurosurgery.* 2011; 68(2): 506–16; discussion 516, doi: 10.1227/NEU.0b013e3182036282, indexed in Pubmed: 21135719.
18. Saconn PA, Shaw EG, Chan MD, et al. Use of 3.0-T MRI for stereotactic radiosurgery planning for treatment of brain metastases: a single-institution retrospective review. *Int J Radiat Oncol Biol Phys.* 2010; 78(4): 1142–1146, doi: 10.1016/j.ijrobp.2010.05.049, indexed in Pubmed: 20832185.
19. Omuro A, DeAngelis LM. Glioblastoma and other malignant gliomas: a clinical review. *JAMA.* 2013; 310(17): 1842–1850, doi: 10.1001/jama.2013.280319, indexed in Pubmed: 24193082.
20. Wang YY, Wang K, Li SW, et al. Patterns of Tumor Contrast Enhancement Predict the Prognosis of Anaplastic Gliomas with IDH1 Mutation. *AJNR Am J Neuroradiol.* 2015; 36(11): 2023–2029, doi: 10.3174/ajnr.A4407, indexed in Pubmed: 26316565.
21. Liu X, Almast J, Ekholm S. Lesions masquerading as acute stroke. *J Magn Reson Imaging.* 2013; 37(1): 15–34, doi: 10.1002/jmri.23647, indexed in Pubmed: 23255413.
22. Anderson MD, Coleen RR, Tremont-Lukats IW. Imaging mimics of primary malignant tumors of the central nervous system (CNS). *Curr Oncol Rep.* 2014; 16(8): 399, doi: 10.1007/s11912-014-0399-8, indexed in Pubmed: 24927848.
23. Auffray-Calvier E, Toulgoat F, Daumas-Duport B, et al. Infectious and metabolic brain imaging. *Diagn Interv Imaging.* 2012; 93(12): 911–934, doi: 10.1016/j.diii.2012.10.013, indexed in Pubmed: 23182980.
24. Neska-Matuszewska M, Bładowska J, Szaśiadek M, et al. Differentiation of glioblastoma multiforme, metastases and primary central nervous system lymphomas using multiparametric perfusion and diffusion MR imaging of a tumor core and a peritumoral zone—Searching for a practical approach. *PLoS One.* 2018; 13(1): e0191341, doi: 10.1371/journal.pone.0191341, indexed in Pubmed: 29342201.
25. Hakyemez B, Erdogan C, Gokalp G, et al. Solitary metastases and high-grade gliomas: radiological differentiation by morphometric analysis and perfusion-weighted MRI. *Clin Radiol.* 2010; 65(1): 15–20, doi: 10.1016/j.crad.2009.09.005, indexed in Pubmed: 20103416.
26. Osborn A. Extra-Axial Neoplasms, Cysts and Tumor-Like Lesions. *Radiologic-Pathologic Correlations from Head to Toe.* 2005: 27–33, doi: 10.1007/3-540-26664-x\_2.
27. White ML, Zhang Y, Kirby P, et al. Can tumor contrast enhancement be used as a criterion for differentiating tumor grades of oligodendrogliomas? *AJNR Am J Neuroradiol.* 2005; 26(4): 784–790, indexed in Pubmed: 15814921.
28. Lasocki A, Anjari M, Örs Kokurcan S, et al. Conventional MRI features of adult diffuse glioma molecular subtypes: a systematic review. *Neuroradiology.* 2021; 63(3): 353–362, doi: 10.1007/s00234-020-02532-7, indexed in Pubmed: 32840682.
29. Pope WB, Sayre J, Perlina A, et al. MR imaging correlates of survival in patients with high-grade gliomas. *AJNR Am J Neuroradiol.* 2005; 26(10): 2466–2474, indexed in Pubmed: 16286386.
30. Smits M. Imaging of oligodendroglioma. *Br J Radiol.* 2016; 89(1060): 20150857, doi: 10.1259/bjr.20150857, indexed in Pubmed: 26849038.
31. Yuh EL, Barkovich AJ, Gupta N. Imaging of ependymomas: MRI and CT. *Childs Nerv Syst.* 2009; 25(10): 1203–1213, doi: 10.1007/s00381-009-0878-7, indexed in Pubmed: 19360419.
32. Abrigo JM, Fountain DM, Provenzale JM, et al. Magnetic resonance perfusion for differentiating low-grade from high-grade gliomas at first presentation. *Cochrane Database Syst Rev.* 2018; 1: CD011551, doi: 10.1002/14651858.CD011551.pub2, indexed in Pubmed: 29357120.
33. Afra D, Osztie E, Sipos L, et al. Preoperative history and postoperative survival of supratentorial low-grade astrocytomas. *Br J Neurosurg.* 1999; 13(3): 299–305, doi: 10.1080/02688699943727, indexed in Pubmed: 10562842.
34. Xiao HF, Chen ZY, Lou X, et al. Astrocytic tumour grading: a comparative study of three-dimensional pseudocontinuous arterial spin labelling, dynamic susceptibility contrast-enhanced perfusion-weighted imaging, and diffusion-weighted imaging. *Eur Radiol.* 2015; 25(12): 3423–3430, doi: 10.1007/s00330-015-3768-2, indexed in Pubmed: 26002128.
35. Zhang B, MacFadden D, Damyanovich AZ, et al. Development of a geometrically accurate imaging protocol at 3 Tesla MRI for stereotactic radiosurgery treatment planning. *Phys Med Biol.* 2010; 55(22): 6601–6615, doi: 10.1088/0031-9155/55/22/002, indexed in Pubmed: 20962365.
36. Smirniotopoulos JG, Murphy FM, Rushing EJ, et al. Patterns of contrast enhancement in the brain and meninges. *Radiographics.* 2007; 27(2): 525–551, doi: 10.1148/rq.272065155, indexed in Pubmed: 17374867.
37. Law M, Young RJ, Babb JS, et al. Gliomas: predicting time to progression or survival with cerebral blood volume measurements at dynamic susceptibility-weighted contrast-enhanced perfusion MR imaging. *Radiology.* 2008; 247(2): 490–498, doi: 10.1148/radiol.2472070898, indexed in Pubmed: 18349315.
38. Villanueva-Meyer J, Mabray M, Cha S. Current Clinical Brain Tumor Imaging. *Neurosurgery.* 2017; 81(3): 397–415, doi: 10.1093/neuros/nyx103.
39. Griffith B, Jain R. Perfusion Imaging in Neuro-Oncology. *Radiol Clin North Am.* 2015; 53(3): 497–511, doi: 10.1016/j.rcl.2015.01.004.
40. Castillo M, Smith JK, Kwock L. Correlation of myo-inositol levels and grading of cerebral astrocytomas. *AJNR Am J Neuroradiol.* 2000; 21(9): 1645–1649, indexed in Pubmed: 11039343.
41. Shahar T, Rozovski U, Marko NF, et al. Preoperative imaging to predict intraoperative changes in tumor-to-corticospinal tract distance: an analysis of 45 cases using high-field intraoperative magnetic resonance imaging. *Neurosurgery.* 2014; 75(1): 23–30, doi: 10.1227/NEU.0000000000000338, indexed in Pubmed: 24618800.
42. Ozdemir-Kaynak E, Qutub AA, Yesil-Celiktas O. Advances in Glioblastoma Multiforme Treatment: New Models for Nanoparticle Therapy. *Front Physiol.* 2018; 9: 170, doi: 10.3389/fphys.2018.00170, indexed in Pubmed: 29615917.
43. Shergalis A, Bankhead A, Luesakul U, et al. Current Challenges and Opportunities in Treating Glioblastoma. *Pharmacol Rev.* 2018; 70(3): 412–445, doi: 10.1124/pr.117.014944.
44. Egaña L, Auzmendi-Iriarte J, Andermatten J, et al. Methylation of MGMT promoter does not predict response to temozolomide in patients with glioblastoma in Donostia Hospital. *Sci Rep.* 2020; 10(1): 18445, doi: 10.1038/s41598-020-75477-9, indexed in Pubmed: 33116181.
45. Shboul ZA, Chen J, M Iftekaruddin K. Prediction of Molecular Mutations in Diffuse Low-Grade Gliomas using MR Imaging Features. *Sci Rep.* 2020; 10(1): 3711, doi: 10.1038/s41598-020-60550-0, indexed in Pubmed: 32111869.
46. Park YW, Han K, Ahn SS, et al. Prediction of -Mutation and 1p/19q-Codeletion Status Using Preoperative MR Imaging Phenotypes in Lower Grade Gliomas. *AJNR Am J Neuroradiol.* 2018; 39(1): 37–42, doi: 10.3174/ajnr.A5421, indexed in Pubmed: 29122763.
47. Park YW, Han K, Ahn SS, et al. Whole-Tumor Histogram and Texture Analyses of DTI for Evaluation of -Mutation and 1p/19q-Codeletion Status in World Health Organization Grade II Gliomas. *AJNR Am J Neuroradiol.* 2018; 39(4): 693–698, doi: 10.3174/ajnr.A5569, indexed in Pubmed: 29519794.
48. Natsumeda M, Motohashi K, Igarashi H, et al. Reliable diagnosis of IDH-mutant glioblastoma by 2-hydroxyglutarate detection: a study by 3-T magnetic resonance spectroscopy. *Neurosurg Rev.* 2018; 41(2): 641–647, doi: 10.1007/s10143-017-0908-y, indexed in Pubmed: 28956184.
49. Gupta A, Young RJ, Shah AD, et al. Pretreatment Dynamic Susceptibility Contrast MRI Perfusion in Glioblastoma: Prediction of EGFR Gene Amplification. *Clin Neuroradiol.* 2015; 25(2): 143–150, doi: 10.1007/s00062-014-0289-3, indexed in Pubmed: 24474262.

## Tytuł i streszczenie – najważniejsze elementy artykułu naukowego

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

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

<sup>2</sup>Klinika Chirurgii Ogólnej, Onkologicznej i Naczyniowej, 5. Wojskowy Szpital Kliniczny z Polikliniką w Krakowie, Kraków

<sup>3</sup>Katedra Chirurgii, Wydział Lekarski i Nauk o Zdrowiu, Krakowska Akademia im. A. Frycza-Modrzewskiego, Kraków

<sup>4</sup>Pracownia Prostej Polszczyzny, Instytut Filologii Polskiej, Wydział Filologiczny, Uniwersytet Wrocławski, Wrocław

Czy nam się to podoba, czy nie – tytuł i streszczenie artykułu naukowego to dla przeważającej grupy odbiorców jedyna część wyników prac badawczych, z jaką się zapoznają. Potwierdzają to dane z serwerów wydawców medycznych – 80% czytelników czyta tylko tytuły i streszczenia. Dlatego te dwa elementy formułujemy szczególnie starannie i klarownie.

### Dobry tytuł to większe szanse na cytowanie

Tytuł artykułu naukowego musi być sformułowany prosto i jednoznacznie nawiązywać do problematyki badawczej, której dotyczy cały tekst. Powinien wskazywać na najważniejszy wynik przeprowadzonych badań. Ma także przykuwać uwagę potencjalnego czytelnika, który przegląda rekordy PubMedu lub innej tego typu bazy bibliograficznej. W dodatku te wszystkie funkcje tytułu autorzy muszą zawrzeć w kilku lub kilkunastu słowach. Warto zerknąć na dwa autentyczne tytuły z obszaru badań podstawowych:

- *H3K4 Methyltransferase Activity Is Required for MLL4 Protein Stability*
- *Discrepant susceptibility to gentamicin despite amikacin resistance in Klebsiella pneumoniae by VITEK 2 represents false susceptibility associated with the armA 16S rRNA methylase gene*

Pierwszy lekarzowi bez doświadczenia badawczego w zakresie biologii i biochemii pozwala bez wysiłku stwierdzić, że wymieniony enzym o aktywności metylotransferazy jest niezbędny, aby utrzymać stabilność wskazanego białka. Ten tytuł spełnia wszystkie określone wcześniej funkcje.

Natomiast drugi tytuł trzeba co najmniej kilka razy przeczytać, a i tak nadal nie bardzo wiadomo, co jest istotą odkrycia, które autorzy opisują w artykule. Trudność ze zrozumieniem tytułu znacznie zmniejsza szanse na zacytowanie tego owocu pracy badawczej. A przecież liczba cytowań jest powszechnie stosowanym miernikiem działalności naukowej.

Warto też pamiętać, by tytuł artykułu nie przypominał tytułu wystąpienia na konferencji. To dwa różne gatunki, które rządzą się swoimi prawami. Tytuł referatu konferencyjnego ma przyciągać uwagę. Często więc przed częścią właściwą tytułu pojawia się fragment perswazyjny (cytat znanej osoby, metafora, pytanie, np. *Cichy zabójca. Analiza...*). Tytuł artykułu naukowego zaś warto podporządkować zasadom search engine optimization (SEO). Powinny się w nim znaleźć wszystkie słowa kluczowe, które mogłyby wpisać do wyszukiwarek badacze analizujący stan badań [1].

### Struktura streszczenia ma znaczenie

Kolejnym fragmentem artykułu naukowego jest jego streszczenie. Po pierwsze, streszczenie powinno być przygotowane zgodnie z wymaganiami danego pisma – najczęściej streszczenia prac oryginalnych muszą być ustrukturyzowane, czyli podzielone na części (wstęp, metodyka, wyniki, wnioski).

Po drugie, streszczenie może zawierać ograniczoną – zwykle dość małą – liczbę słów. Dlatego w streszczeniu każde słowo ma znaczenie. Ta część artykułu powinna nieść wszystkie informacje, które dotyczą badanej grupy chorych i uzyskanych wyników (zwłaszcza tych, które stanowią *novum* i mogą

#### Jak cytować / How to cite:

Wysocki WM, Wrzesień A, Piekot T. *Tytuł i streszczenie – najważniejsze elementy artykułu naukowego*. Biuletyn PTO NOWOTWORY 2021; 6: 415–416.

przyczynić się do zwiększania zainteresowania całością pracy i wzrostu liczby jest cytowań). Warto także w sposób głęboko przemyślany umieścić w streszczeniu najważniejsze wyniki w formie liczb oraz wskazać wnioski.

Największym błędem streszczenia jest redagowanie go jako opowieści o tekście (w tej pracy opisane zostały..., w części trzeciej przedstawiono...). Badaczy poszukujących dla siebie bibliografii nie interesuje zawartość tekstu. Im najbardziej zależy na poznaniu przebiegu i wyników badań. Pisząc streszczenie, myślimy więc o badaniach i opisujemy je szczegółowo. Wskazujemy przewidywania i omawiamy to, co nas zaskoczyło. Twórzmy wciągającą historię pełną szczegółów. Dziś to najważniejsze czynniki zapewniające wiedzy naukowej bibliometryczną wirusowość [2].

Nie traktujmy tytułu i streszczenia artykułu naukowego po macoszemu. Nie piszmy ich w ostatniej chwili przed złożeniem manuskryptu w redakcji. Poświęćmy czas, aby dobrze je przygotować. Będzie to z pożytkiem dla nas, nauki i czytelników.

**Konflikt interesów:** nie zgłoszono

#### **Agnieszka Wrzesień**

*Narodowy Instytut Onkologii im. M. Skłodowskiej-Curie  
– Państwowy Instytut Badawczy  
Redakcja Naukowa  
ul. Roentgena 5  
02-781 Warszawa  
e-mail: awrzesien@nowotwory.edu.pl*

*Otrzymano i zaakceptowano: 4 października 2021*

#### **Piśmiennictwo**

1. Piekot T, Zarzeczny G. Jak napisać efektywny abstrakt? Część pierwsza. *Przegląd Uniwersytecki*. 2014; 20(2): 31–33. [http://www.bibliotekacyfrowa.pl/Content/53843/PDF/PU\\_2014\\_02.pdf](http://www.bibliotekacyfrowa.pl/Content/53843/PDF/PU_2014_02.pdf).
2. Piekot T, Zarzeczny G. Jak zwiększyć efektywność abstraktu za pomocą kilku kropek. *Przegląd Uniwersytecki*. 2014; 20(4): 30–32. [http://www.bibliotekacyfrowa.pl/Content/63589/PDF/PU\\_2014\\_04.pdf](http://www.bibliotekacyfrowa.pl/Content/63589/PDF/PU_2014_04.pdf).

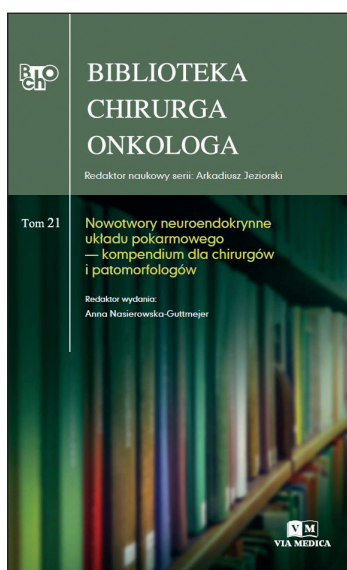


## Nowotwory neuroendokrynne układu pokarmowego – kompendium dla chirurgów i patomorfologów

Niedawno ukazał się 21. tom serii wydawniczej Polskiego Towarzystwa Chirurgii Onkologicznej *Biblioteka chirurga onkologa* redagowanej przez Arkadiusza Jeziorskiego. Książka poświęcona jest nowotworom neuroendokrynnym układu pokarmowego. Zaplanowano ją jako kompendium wiedzy dla chirurgów i patomorfologów, stąd oczywisty udział – jako redaktorki tomu – Anny Nasierowskiej-Guttmejer, ekspertki w dziedzinie patomorfologii.

Książkę podzielono na 11 rozdziałów. W pierwszym omówiono epidemiologię i ogólne zasady diagnostyki klinicznej i patomorfologicznej tej rzadkiej i stanowiącej wyzwanie kliniczne grupy nowotworów przewodu pokarmowego. W kolejnych dwóch rozdziałach autorzy prezentują możliwości diagnostyki obrazowej i narzędzia wykorzystywane w tym celu (w tym metody obrazowania czynnościowego) oraz zalecenia kliniczne dotyczące rozpoznawania guzów należących do tej grupy i różnych metod ich leczenia (endoskopia, metody operacyjne, analogi somatostatyny, metody radioizotopowe, leczenie celowane i klasyczna chemioterapia). Wymienione trzy pierwsze rozdziały mają charakter ogólny i dobrze wprowadzają czytelników do kolejnych części książki.

W rozdziałach od 4. do 10. odrębnie omówiono swoiste cechy i zasady postępowania dotyczące nowotworów neu-



roendokrynnych, które rozwijają się w poszczególnych narządach: żołądka, trzustki (dwa rozdziały – jeden poświęcono guzom hormonalnie nieczynnym, a drugi – wydzielającym), wyrostku robaczkowym, pozostałej części jelita grubego oraz wątrobie (zarówno przerzuty nowotworów neuroendokrynnych do wątroby, jak i pierwotne nowotwory wątroby).

Ostatni rozdział został przygotowany dla lekarzy, którzy rutynowo otwierają jamę brzuszną – dla chirurgów i ginekologów. Przedstawiono w nim konkretne przypadki kliniczne, omówiono diagnostykę mikroskopową i w wyodrębnionej części opisano klinicznie istotne informacje dla każdego przypadku.

Książka *Nowotwory neuroendokrynne układu pokarmowego – kompendium dla chirurgów i patomorfologów* jest zwięzłym i praktycznym źródłem informacji na temat rzadkiej i stanowiącej często wyzwanie diagnostyczne grupy nowotworów.

Wojciech M. Wysocki

**Biblioteka Chirurga Onkologa. Tom 21.  
Nowotwory neuroendokrynne układu  
pokarmowego – kompendium dla chirurgów  
i patomorfologów**

Redakcja: Anna Nasierowska-Guttmejer  
Via Medica, Gdańsk 2021



## Z kalendarium Zarządu PTO

### lipiec – sierpień 2021

#### Program V Kongresu Onkologii Polskiej

W związku ze zbliżającym się V Kongresem Onkologii Polskiej, który odbędzie się w dniach 20–23 października 2021 r., zachęcamy do zapoznania się z programem edukacyjnym. Jest on dostępny na stronie: [www.kongres.pto.med.pl](http://www.kongres.pto.med.pl).

#### Raport: *Kompleksowa opieka onkologiczna – jak podnieść jej jakość?*

Nowoczesna, skoordynowana i kompleksowa opieka nad pacjentami z chorobami nowotworowymi staje się standardem w ochronie zdrowia. Skuteczne przeprowadzenie pacjenta po jego indywidualnej ścieżce – od podejrzenia choroby aż po rehabilitację po zakończonym leczeniu – wymaga doskonałej organizacji pracy ośrodka onkologicznego. Każdy szpital ma inne uwarunkowania, choćby takie jak rozmieszczenie budynków, wykorzystywane systemy informatyczne, liczba pacjentów czy pracowników, jednak istnieją uniwersalne algorytmy, które są niezbędne, aby zapewnić odpowiednią jakość opieki. Metody, jakimi warto się posłużyć w celu opracowania optymalnego modelu działania placówki, przedstawia raport z projektu *Standardy obsługi pacjentów w ramach leczenia raka piersi* przygotowany pod patronatem PTO. Raport można przeczytać na stronie: [www.pto.med.pl](http://www.pto.med.pl).

#### Narodowy Instytut Onkologii dołączył do OECI

Narodowy Instytut Onkologii im. Marii Skłodowskiej Curie – Państwowy Instytut Badawczy (NIO-PIB) dołączył do Organizacji Europejskich Instytutów Onkologicznych (Organisation European Cancer Institute – European Economic Interest Grouping c/o Fondation Universitaire, OEI-EEIG). Zrzesza ona ponad 100 najważniejszych europejskich ośrodków zajmujących się diagnostyką i leczeniem chorych na nowotwory, edukacją oraz prowadzeniem badań naukowych w onkologii. Więcej informacji na stronie internetowej NIO-PIB.

#### Wywiady i artykuły

##### Raport: *Wpływ pandemii COVID-19 na system opieki onkologicznej*

Spadek liczby rozpoznań nowotworów podczas pandemii szacowany jest w Polsce na 10–20% – podaje prof. Piotr Rutkowski, kierownik projektu kompleksowo podsumowującego opiekę

onkologiczną w dobie światowego kryzysu. – Przeanalizowaliśmy liczbę rozpoznań i procedur, jakie były wykonywane w danych okresach – mówi prof. Piotr Rutkowski, zastępca dyrektora NIO ds. Narodowej Strategii Onkologicznej i Badań Klinicznych, główny autor raportu. – Zgodnie z przewidywaniami, najbardziej dotknięta skutkami pandemii została profilaktyka. Wynikało to prawdopodobnie z dwóch rzeczy: po pierwsze pacjenci bali się służby zdrowia, bali się wychodzić z domu i nie zgłaszali się na badania profilaktyczne. Po drugie, część miejsc, gdzie mogłyby te badania wykonać, była po prostu zamknięta i niedostępna. Najbardziej ucierpiała cytologia, czyli badania przesiewowe w kierunku raka szyjki macicy. Mammografia po dużym spadku wróciła do porównywalnego poziomu. I na koniec: rehabilitacja. W okolicach lockdownu większość ośrodków rehabilitacyjnych nie działała. Ograniczone były działania około medyczne, a nie *stricte* ratujące życie.

Źródło: [mzdrowie.pl](http://mzdrowie.pl)

#### Rekomendacje dla polskiej onkologii w dobie pandemii

Raport: *Wpływ pandemii COVID-19 na system opieki onkologicznej* przygotowany przez ekspertów m.in. z Narodowego Instytutu Onkologii w Warszawie obrazuje mocne i słabe strony naszej onkologii w okresie pandemii oraz podsuwa, jakie obszary powinny ulec zmianie w najbliższej przyszłości. – Z raportu wynika, jak ważna jest spójna komunikacja, pozwalająca pacjentom trafić do ośrodków onkologicznych, które stale pracowały podczas pandemii – mówi dr Adam Maciejczyk, dyrektor Dolnośląskiego Centrum Onkologii i współautor raportu. – Ta komunikacja musi być nastawiona na wsparcie pacjenta w decyzji, że ma się zgłosić na badania profilaktyczne, na badania diagnostyczne. Taka komunikacja dobrze zadziałała w pilotażu Krajowej Sieci Onkologicznej w momencie, w którym wykorzystaliśmy infolinię onkologiczną i inne narzędzia do komunikacji.

Źródło: [mzdrowie.pl](http://mzdrowie.pl)

#### Konferencje i wydarzenia z udziałem członków Zarządu Głównego PTO

- 29 lipca 2021 r. odbyła się IV edycja konferencji *The best way to predict the future is to create it*. Zorganizowała ją Fundacja Kulskich. Tytuł tegorocznej edycji brzmiał: *Zdrowa*

*Przyszłość, Polski Ład, KPO – kluczowe inicjatywy dla wzmocnienia systemu ochrony zdrowia w Polsce.* Udział w wydarzeniu wzięł Przewodniczący Zarządu Głównego PTO, Adam Maciejczyk.

- 10 sierpnia 2021 r. odbyło się III Spotkanie Rady Ekspertów ds. Onkologii w ramach Medycznej Racji Stanu, w którym uczestniczyli członkowie Zarządu Głównego PTO: Maciej Krzakowski, Adam Maciejczyk i Paweł Wiechno.

### Metronomic capecitabine as adjuvant therapy in locoregionally advanced nasopharyngeal carcinoma: a multicentre, open-label, parallel-group, randomised, controlled, phase 3 trial

Chen Y., Liu X., Zhou Q. i wsp.

*Lancet*, 2021; 398: 303–313

Ryzyko nawrotu u chorych na miejscowo zaawansowanego raka nosogardła jest wysokie pomimo dużego udziału całkowitych odpowiedzi po standardowym leczeniu (radykalna jednoczesna radiochemioterapia z lub bez zastosowania indukcyjnej chemioterapii). Dodatkowe leczenie uzupełniające może zmniejszyć ryzyko nawrotu i zgonu. Korzyść z zastosowania uzupełniającej chemioterapii u chorych na raka nosogardła pozostaje kontrowersyjna, co wskazuje na potrzebę opracowania bardziej skutecznych opcji leczenia uzupełniającego.

**Metody.** Wieloośrodkowe otwarte badanie III fazy z grupą kontrolną przeprowadzono w 14 szpitalach w Chinach. Chorych (w wieku 18–65 lat) na histopatologicznie potwierdzonego miejscowo-regionalnie zaawansowanego raka nosowej części gardła (stopień III–IVa, z wyłączeniem T3–4N0 i T3N1), bez odległych przerzutów, u których po radykalnej radiochemioterapii uzyskano całkowitą remisję, w stanie ogólnym (ocenianym według skali Eastern Cooperative Oncology Group [ECOG]) 0–1, z prawidłowymi parametrami hematologicznymi, nerkowymi i wątrobowymi, przydzielano losowo (w stosunku 1:1) 12–16 tygodni po radioterapii do leczenia kapecytabiną podawaną metronomicznie (650 mg/m<sup>2</sup> doustnie dwa razy dziennie przez rok) lub do obserwacji. Chorych stratyfikowano według ośrodka oraz zastosowania indukcyjnej chemioterapii. Pierwszorzędowym punktem końcowym był czas wolny od niepowodzenia, określany jako czas od randomizacji do nawrotu choroby (przerzuty odległe lub nawrót miejscowo-regionalny) lub do zgonu z jakiegokolwiek przyczyny w grupie zgodnej z intencją leczenia. Bezpieczeństwo było oceniane u wszystkich chorych, którzy otrzymali przynajmniej jedną dawkę kapecytabiny lub zostali poddani obserwacji.

**Wyniki.** Spośród 675 chorych włączonych do badania od 25 stycznia 2017 do 25 października 2018 roku, 406 przydzielono losowo do leczenia kapecytabiną (n = 204) lub do obserwacji (n = 202). Po obserwacji, której mediana wynosiła 38 miesięcy (przedział międzykwartyłowy [interquartile range – IQR] 33–42) zaobserwowano 29 zdarzeń (14%) – nawrotów lub zgonów – wśród leczonych kapecytabiną oraz 53 (26%) – wśród poddanych obserwacji. Udział 3-letnich przeżyć wol-

nych od niepowodzenia był znacząco wyższy wśród leczonych kapecytabiną (85,3% [95% przedział ufności [confidence interval – CI] 80,4–90,6]) niż wśród poddanych obserwacji (75,7% [69,9–81,9]), ze współczynnikiem ryzyka 0,50 (95% CI 0,32–0,79; p = 0,0023). Działania niepożądane w stopniu 3. zaobserwowano u 35 spośród 201 chorych (17%) w grupie leczonych kapecytabiną oraz u 11 spośród 200 (6%) wśród poddanych obserwacji. Zespół ręka–stopa był najczęstszym działaniem niepożądanym związanym z przyjmowaniem kapecytabiny (u 18 chorych [9%] w stopniu 3.). U jednego chorego (<1%) leczonego kapecytabiną stwierdzono neutropenię w stopniu 4. W żadnej z grup nie stwierdzono zgonu związanego z leczeniem.

**Wnioski.** Zastosowanie metronomicznie podawanej kapecytabiny w leczeniu uzupełniającym po radiochemioterapii u chorych na miejscowo zaawansowanego raka nosogardła znacząco wydłużyło czas wolny od niepowodzeń przy akceptowalnym profilu bezpieczeństwa. Kapecytabina podawana metronomicznie może odgrywać rolę w uzupełniającym leczeniu chorych na raka nosogardła.

### Central venous access devices for the delivery of systemic anticancer therapy (CAVA): a randomised controlled trial

Moss J., Wu O., Bodenham A. i wsp.

*Lancet*, 2021; 398: 403–415

W onkologicznym leczeniu systemowym (*systemic anticancer treatment* – SACT) jako wkłucia centralne stosuje się cewniki Hickmana (*Hickman-type tunneled catheters*), cewniki centralne wprowadzane obwodowo (*peripherally inserted central catheters* – PICCs) i porty naczyniowe (*totally implanted ports* – PORTs). Porównano odsetek powikłań i koszt tych trzech urządzeń w celu określenia dostępności, klinicznej skuteczności i efektywności kosztowej u chorych poddawanych SACT.

**Metody.** Przeprowadzono otwarte wieloośrodkowe badanie (Cancer and Venous Access [CAVA]) porównujące trzy urządzenia stosowane do uzyskania dostępu centralnego: PICC vs cewnik Hickmana (równoważność; 10% margines), PORT vs cewnik Hickmana (wyższość; 15% margines) i PORT vs PICC (wyższość; 15% margines). Do badania włączano dorosłych chorych (wiek ≥18 lat) w 18 ośrodkach w Wielkiej Brytanii, którzy przeszli SACT (≥12 tygodni) z powodu nowotworu litego lub nowotworów hematologicznych. Możliwe były 4 opcje randomizacji: cewnik Hickmana vs PICC vs PORT (2:2:1), PICC

vs cewnik Hickmana (1:1), PORT vs cewnik Hickmana (1:1) i PORT vs PICC (1:1). Chorych stratyfikowano według wskaźnika masy ciała, rodzaju nowotworu, danych dotyczących wcześniejszych używanych urządzeń i trybu leczenia. Pierwszorzędownym punktem końcowym był udział powikłań (cechy zakażenia, zakrzepica żylna, zator płucny, niemożność pobierania krwi lub uszkodzenie mechaniczne) ocenianych do chwili usunięcia urządzenia, wycofania się chorego z badania lub do zakończenia rocznej obserwacji.

**Wyniki.** Spośród 2714 chorych włączonych do badania od 8 listopada 2013 do 28 lutego 2018 roku, 1061 przydzielono losowo do następujących porównań: PICC vs cewnik Hickmana  $n = 424$  (odpowiednio 212 [50%] i 212 [50%]); PORT vs cewnik Hickmana  $n = 556$  (odpowiednio 253 [46%] i 303 [54%]) i PORT vs PICC  $n = 346$  (odpowiednio 147 [42%] i 199 [58%]). Podobny udział powikłań zaobserwowano dla PICCs (110 spośród 212 [52%]) i cewników Hickmana (103 spośród 212 [49%]). Mimo że obserwowana różnica wynosiła mniej niż 10%, równowaga PICCs nie została potwierdzona (iloraz szans [odds ratio – OR] 1,15 [95% CI 0,78–1,71]), prawdopodobnie z powodu niewystarczającej mocy. Udział powikłań po założeniu PORTs był niższy w porównaniu z cewnikiem Hickmana (odpowiednio 29% [73 spośród 253] i 43% [131 spośród 303]; OR 0,54; 95% CI 0,37–0,77) oraz w porównaniu z PICCs (odpowiednio 32% [47 spośród 147] vs 47% [93 spośród 199]; OR 0,52; 0,33–0,83).

**Wnioski.** Porty naczyniowe są bardziej korzystne i bezpieczne od cewników Hickmana i PICCs u większości chorych poddawanych onkologicznemu leczeniu systemowemu. Powinny być stosowane u większości chorych leczonych systemowo z powodu nowotworów litych.

### **KTE-X19 for relapsed or refractory adult B-cell acute lymphoblastic leukaemia: phase 2 results of the single-arm, open-label, multicentre ZUMA-3 study**

Shah B., Ghobadi A., Oluwole O. i wsp.  
*Lancet*, 2021; 398: 491–502

Pomimo stosowania nowoczesnych sposobów leczenia i konsolidacji w postaci alogenicznego przeszczepienia komórek macierzystych, wyniki leczenia dorosłych chorych na nawrotową lub oporną ostrą białaczkę limfoblastyczną B-komórkową pozostają złe. Konieczne są skuteczniejsze sposoby leczenia.

**Metody.** W międzynarodowym wieloośrodkowym jednoramiennym otwartym badaniu II fazy ZUMA-3 oceniono skuteczność i bezpieczeństwo leczenia limfocytami T z chimerowym receptorem antygenowym (*chimeric antigen receptor* – CAR) anty-CD19 KTE-X19 u dorosłych chorych na nawrotową lub

oporną ostrą białaczkę limfoblastyczną B-komórkową. Do badania włączano chorych powyżej 18. roku życia (rż), w stanie sprawności 0–1 ocenionym według skali ECOG, z obecnością komórek nowotworowych w szpiku kostnym (>5% blastów) w 25 ośrodkach w USA, Kanadzie i Europie. Po leukaferizie i kondycjonującej chemioterapii, chorzy otrzymali pojedynczy wlew KTE-X19 ( $1 \times 10^6$  komórek CAR-T na kilogram masy ciała). Pierwszorzędownym punktem końcowym był udział całkowitych odpowiedzi lub całkowitych odpowiedzi z niekompletną odpowiedzią hematologiczną według oceny centralnej komisji, a drugorzędowymi – czas trwania odpowiedzi, udział przeżyć wolnych od nawrotu, całkowity czas przeżycia, brak minimalnej choroby resztkowej (*minimal residual disease* – MRD) oraz udział alogenicznych przeszczepień komórek macierzystych. Analizę skuteczności i bezpieczeństwa przeprowadzono w grupie zgodnej z intencją leczenia (wszyscy chorzy, którzy otrzymali dawkę KTE-X19).

**Wyniki.** Od 1 października 2018 do 9 października 2019 roku włączono do badania 71 chorych oraz przeprowadzono u nich leukaferizę. KTE-X19 zostało z powodzeniem wyprodukowane dla 65 (92%) i podane 55 chorym (77%). Mediana wieku leczonych chorych wyniosła 40 lat (IQR 28–52). Po obserwacji o medianie wynoszącej 16,4 miesiąca (13,8–19,6) u 39 chorych (71%; 95% CI 57–82,  $p < 0,0001$ ) stwierdzono całkowitą odpowiedź albo całkowitą odpowiedź z niepełną regeneracją hematologiczną, a całkowitą odpowiedź – u 31 chorych (56%). Mediana czasu trwania odpowiedzi wyniosła 12,8 miesiąca (95% CI 8,7–nie do oszacowania), mediana przeżycia wolnego od nawrotu – 11,6 miesiąca (2,7–15,5), a mediana całkowitego przeżycia 18,2 miesiąca (15,9–nie do oszacowania). Mediana całkowitego czasu przeżycia nie została osiągnięta; u 38 chorych (97%) nie stwierdzono MRD. Dziesięciu chorych (18%) poddano alogenicznemu przeszczepieniu komórek macierzystych po wlewie KTE-X19. Najczęstszym działaniem niepożądanym w stopniu 3. lub wyższym była niedokrwistość (27 chorych [49%]) i gorączka (20 chorych [36%]). U 14 chorych (25%) wystąpiły zakażenia w stopniu 3. lub wyższym. Stwierdzono dwa działania niepożądane w stopniu 5. związane z KTE-X19 (wgłobienie mózgu i wstrząs toksyczny). Zespół uwalniania cytokin w stopniu 3. lub wyższym zaobserwowano u 13 chorych (24%), a zdarzenia neurologiczne w stopniu 3. lub wyższym – u 14 (25%).

**Wnioski.** Zastosowanie KTE-X19 wiązało się z wysokim udziałem całkowitych odpowiedzi lub całkowitych odpowiedzi z niepełną regeneracją hematologiczną u dorosłych chorych na nawrotową lub oporną ostrą białaczkę limfoblastyczną B-komórkową, przy akceptowalnym profilu bezpieczeństwa. Nie osiągnięto mediany całkowitego przeżycia wśród badanych chorych. Podanie KTE-X19 może się wiązać z uzyskaniem długotrwałych korzyści w tej grupie chorych.

### **Stereotactic body radiotherapy versus conventional external beam radiotherapy in patients with painful spinal metastases: an open-label, multicentre, randomised, controlled, phase 2/3 trial**

Sahgal A., Myrehaug S., Siva S. i wsp.

*Lancet Oncology*, 2021; 22: 1023–1033

Standardem leczenia paliatywnego u chorych z przerzutami w obrębie kręgosłupa jest konwencjonalna radioterapia, jednakże całkowite ustąpienie bólu udaje się uzyskać jedynie u 10–20% chorych. W stereotaktycznej radioterapii stosuje się wysokie, ablacyjne dawki promieniowania. Porównano całkowitą odpowiedź w zakresie bólu po radioterapii stereotaktycznej lub konwencjonalnej u chorych z bolesnymi przerzutami w kręgosłupie.

**Metody.** W otwartym wieloośrodkowym kontrolowanym badaniu II/III fazy, prowadzonym w 13 ośrodkach w Kanadzie i 5 ośrodkach w Australii, chorych po 18. rż. z bolesnymi przerzutami w obrębie kręgosłupa ( $\geq 2$  punktów w skali bólu) potwierdzonymi w badaniu rezonansem magnetycznym (*magnetic resonance imaging* – MRI), u których napromieniany obszar nie obejmował więcej niż trzy przylegające do siebie kręgi, w stanie sprawności 0–2 według skali ECOG, oraz w skali niestabilności kręgosłupa  $< 12$ , bez neurologicznych objawów ucisku rdzenia kręgowego, przydzielano losowo (1:1) do radioterapii stereotaktycznej (w dawce 24 Gy w 2 frakcjach) lub konwencjonalnej (w dawce 20 Gy w 5 frakcjach). Czynniki stratyfikacyjnymi były: radiowrażliwość guza, obecność lub brak masy guza w badaniach obrazowych (naciek pozaszkieletowy, zewnątrzoponowy lub oba) i ośrodek. Pierwszorzędownym punktem końcowym był udział chorych z całkowitym ustąpieniem bólu po 3 miesiącach od radioterapii. Pierwszorzędowny punkt końcowy oceniano w grupie zgodnej z intencją leczenia, a bezpieczeństwo i analizę jakości – w grupie poddanej leczeniu (chorzy, którzy otrzymali przynajmniej jedną frakcję radioterapii).

**Wyniki.** Od 4 stycznia 2016 do 27 września 2019 roku 229 chorych włączono do badania i przydzielono losowo do radioterapii konwencjonalnej ( $n = 115$ ) lub stereotaktycznej ( $n = 114$ ). Wszyscy chorzy zostali włączeni do analizy zgodnej z intencją leczenia. Mediana obserwacji wynosiła 6,7 miesiąca (IQR 6,3–6,9). Całkowite ustąpienie bólu po 3 miesiącach stwierdzono u 40 spośród 114 chorych (35%) wśród poddanych radioterapii stereotaktycznej i u 16 spośród 115 (14%) po radioterapii konwencjonalnej (współczynnik ryzyka 1,33, 95% CI 1,14–1,55;  $p = 0,0002$ ). Ta znamienna różnica została potwierdzona w analizie wieloczynnikowej (iloraz szans 3,47, 95% CI 1,77–6,80;  $p = 0,0003$ ). Najczęstszym działaniem niepożądanym w stopniu 3. i 4. był ból w stopniu 3. (5 spośród 115 chorych [4%] po radioterapii konwencjonalnej vs 5 spośród 110 chorych (5%) po radioterapii stereotaktycznej. Nie stwierdzono zgonów związanych z leczeniem.

**Wnioski.** Radioterapia stereotaktyczna w dawce 24 Gy w 2 frakcjach bardziej skutecznie znosi ból w porównaniu z konwencjonalną radioterapią w dawce 20 Gy w 5 frakcjach. Zastosowanie konformalnej, sterowanej obrazem, radioterapii stereotaktycznej z eskalacją dawki jest właściwym postępowaniem stosowanym w celu kontroli bólu w leczeniu paliatywnym wybranych chorych z bolesnymi przerzutami w obrębie kręgosłupa. Potrzebna jest większa świadomość specjalistycznego i wielodyscyplinarnego postępowania w opiece nad chorymi pod koniec życia.

### **Neoadjuvant durvalumab with or without stereotactic body radiotherapy in patients with early-stage non-small-cell lung cancer: a single-centre, randomised phase 2 trial**

Altorki N., McGraw T., Borczuk A. i wsp.

*Lancet Oncol.*, 2021; 22: 824–835

W badaniach II fazy udział znamiennych patologicznych odpowiedzi po przedoperacyjnym leczeniu anty-PD-1 lub anty-PD-L1 wyniósł 15–45% u chorych na wczesnego niedrobnokomórkowego raka płuca. Istnieją dowody na immunomodulujące działanie stereotaktycznej radioterapii u chorych na zaawansowanego niedrobnokomórkowego raka płuca (NDRP). Oceniono immunomodulujący wpływ radioterapii stereotaktycznej na zwiększenie odpowiedzi immunologicznej związanej z podawaniem durwalumabu, przeciwciała anty-PD-L1 u chorych na wczesnego raka płuca.

**Metody.** W ośrodku w Nowym Jorku przeprowadzono jednoośrodkowe, otwarte badanie II fazy z randomizacją i grupą kontrolną porównujące podawanie przedoperacyjnie wyłącznie durwalumabu lub połączenia durwalumabu z radioterapią stereotaktyczną u chorych na wczesnego NDRP. Chorych na operacyjnego wczesnego NDRP (w stopniu zaawansowania klinicznego I–IIIA według 7. edycji klasyfikacji TNM American Joint Committee on Cancer), w wieku  $\geq 18$  lat, w stanie sprawności 0–1 według skali ECOG, przydzielano losowo (1:1) do przedoperacyjnego leczenia wyłącznie durwalumabem lub durwalumabem w połączeniu ze stereotaktyczną radioterapią (3 frakcje po 8 Gy). Wszyscy chorzy otrzymywali dwa cykle durwalumabu w odstępie 3-tygodniowym, w dawce 1,12 g podawanej dożylnie przez 60 minut. Chorzy leczeni w sposób skojarzony bezpośrednio przed podaniem pierwszego cyklu durwalumabu otrzymywali trzy (podawane codziennie) frakcje radioterapii stereotaktycznej w dawce 8 Gy na obszar guza pierwotnego. Chorych bez uogólnionej progresji choroby kwalifikowano do zabiegu operacyjnego. Pierwszorzędownym punktem końcowym była patologiczna odpowiedź w guzie pierwotnym. Wszystkie analizy były przeprowadzone w grupie zgodnej z intencją leczenia.

**Wyniki.** Spośród 96 chorych włączonych do badania od 25 stycznia 2017 do 15 września 2020 roku, 60 przydzielono

losowo do leczenia wyłącznie durwalumabem (n = 30) lub durwalumabem w połączeniu z radioterapią (n = 30). U 26 spośród 30 chorych (87%) z każdej grupy przeprowadzono zabieg operacyjny. Odpowiedź patologiczną uzyskano u 2 spośród 30 chorych (6,7% [95% CI 0,8–22,1]) leczonych wyłącznie durwalumabem i u 16 spośród 30 chorych (53,3% [34,3–71,7]) leczonych z użyciem radioterapii. Różnica w udziale patologicznych odpowiedzi pomiędzy grupami była znamienne (iloraz szans 16,0 [95% CI 3,2–79,6]; p < 0,0001). Spośród 16 chorych z odpowiedzią patologiczną całkowitą odpowiedź stwierdzono u 8 chorych (50%) leczonych w sposób skojarzony. Drugi cykl durwalumabu został wstrzymany u 3 spośród 30 chorych (10%) leczonych w sposób skojarzony z powodu działań niepożądanych związanych z układem immunologicznym (zapalenie wątroby w stopniu 3., zapalenie trzustki w stopniu 2. oraz zmęczenie i małopłytkowość w stopniu 3.). Działania niepożądane w stopniu 3.–4. zaobserwowano u 5 spośród 30 chorych (17%) leczonych wyłącznie durwalumabem i u 6 spośród 30 chorych (20%) wśród leczonych w sposób skojarzony. Najczęstszym działaniem niepożądanym w stopniu 3.–4. była hiponatremia (3 chorych [10%] wśród leczonych wyłącznie durwalumabem) oraz podwyższone stężenie lipazy (3 chorych [10%] wśród leczonych w sposób skojarzony). U 2 chorych z obu grup stwierdzono poważne działania niepożądane (zator płucny [1] i udar [1] wśród leczonych wyłącznie durwalumabem oraz zapalenie trzustki [1] i zmęczenie [1] w grupie poddawanych radioterapii). Nie stwierdzono zgonów związanych z leczeniem oraz zgonów w ciągu 30 dni po zabiegu operacyjnym.

**Wnioski.** Leczenie przedoperacyjne z zastosowaniem durwalumabu i radioterapii stereotaktycznej jest dobrze tolerowane, bezpieczne i związane z wysokim udziałem znamienych odpowiedzi patologicznych. Ta strategia leczenia przedoperacyjnego powinna być oceniona w badaniu z większą liczbą chorych.

### **First-line nivolumab plus chemotherapy versus chemotherapy alone for advanced gastric, gastro-oesophageal junction, and oesophageal adenocarcinoma (CheckMate 649): a randomised, open-label, phase 3 trial**

Janjigian Y.Y., Shitara K., Moehler M. i wsp.

*Lancet*, 2021; 398: 27–40

Mediana całkowitego przeżycia (*overall survival* – OS) chorych na HER2-ujemnego zaawansowanego gruczolaka żołądka lub połączenia żołądkowo-przełykowego poddanych chemioterapii w 1. linii leczenia wynosi mniej niż rok. Celem badania była ocena skuteczności pierwszej linii leczenia zawierającego inhibitory programowanej śmierci komórkowej (PD-1). Przedstawiono pierwsze wyniki badania porównującego nivolumab w połączeniu z chemioterapią *versus* wyłączną chemioterapię.

**Metody.** Do wieloośrodkowego otwartego badania III fazy CheckMate 649, prowadzonego w 175 ośrodkach w 29 krajach, włączono dorosłych chorych na wcześniej nieleczony, nieoperacyjny, HER2-ujemny gruczolakoraka żołądka, połączenia żołądkowo-przełykowego lub przełyku, niezależnie od ekspresji PD-L1. Chorych przydzielono losowo do leczenia niwolumabem (360 mg co 3 tygodnie lub 240 mg co 2 tygodnie) w połączeniu z chemioterapią (kapecytabina i oksaliplatyna co 3 tygodnie lub leukoworyna, fluorouracyl, oksaliplatyna co 2 tygodnie), niwolumabem w połączeniu z ipilimumabem lub do wyłącznej chemioterapii. Pierwszorzędowymi punktami końcowymi były: czas całkowitego przeżycia (OS) lub czas wolny od progresji (*progression-free survival* – PFS) na podstawie oceny niezależnej centralnej komisji u chorych z ekspresją PD-L1  $\geq 5\%$  w skali Combined Positive Score (CPS) otrzymujących niwolumab z chemioterapią w porównaniu z chorymi poddawany wyłącznie chemioterapii. Bezpieczeństwo oceniano u wszystkich chorych, którzy otrzymali, co najmniej jedną dawkę przydzielonego leczenia.

**Wnioski.** Spośród 2687 chorych ocenianych pod kątem włączenia do badania od 27 marca 2017 do 24 kwietnia 2019 roku, 1581 przydzielono losowo do leczenia niwolumabem w połączeniu z chemioterapią [n = 789, 50%] lub do wyłącznej chemioterapii [n = 792, 50%]. Mediana czasu obserwacji OS wyniosła 13,1 miesiąca (IQR 6,7–19,1) wśród otrzymujących niwolumab z chemioterapią i 11,1 miesiąca (5,8–16,1) wśród poddanych wyłącznie chemioterapii. Zastosowanie niwolumabu w skojarzeniu z chemioterapią znamienne wydłużyło OS (HR 0,71 [98,4% CI 0,59–0,86]) i PFS (HR 0,68 [98 % CI 0,56–0,81]) w porównaniu z użyciem wyłącznie chemioterapii u chorych z ekspresją PD-L1  $\geq 5\%$  CPS (minimalny okres obserwacji 12,1 miesiąca). Dodatkowo wykazano znamienne wydłużenie OS i korzyść w zakresie PFS u chorych z ekspresją PD-L1  $\geq 1\%$  CPS oraz u wszystkich chorych przydzielonych losowo do leczenia. Niepożądane zdarzenia stopnia 3. i 4. wystąpiły u 462 spośród 782 chorych (59%) wśród leczonych niwolumabem w skojarzeniu z chemioterapią i u 341 spośród 767 (44%) poddanych wyłącznie chemioterapii. Najczęstszymi zdarzeniami niepożądanymi jakiegokolwiek stopnia związanymi z leczeniem ( $\geq 25\%$ ) były w obu grupach nudności, biegunka i neuropatia obwodowa. Za związane z leczeniem uznano 16 zgonów (2%) w grupie niwolumabu i chemioterapii oraz cztery (1%) w grupie wyłącznej chemioterapii.

**Wnioski.** Niwolumab jest pierwszym inhibitorem PD-1, który wydłużył OS i wiązał się z korzyścią w zakresie PFS w skojarzeniu z chemioterapią u wcześniej nieleczonych chorych na zaawansowanego gruczolaka przełyku, połączenia przełykowo-żołądkowego lub żołądka, w porównaniu z wyłączną chemioterapią, przy akceptowalnym profilu bezpieczeństwa. Niwolumab w skojarzeniu z chemioterapią stanowi nowy standard leczenia pierwszej linii w tej grupie chorych.

## **Ipatasertib plus abiraterone and prednisolone in metastatic castration-resistant prostate cancer (IPATentia150): a multicentre, randomised, double-blind, phase 3 trial**

Sweeney Ch., Bracarda S., Sternberg C.N. i wsp.

*Lancet*, 2021, 398: 131–142

W rozsiańszych rakach gruczołu krokowego opornych na kastrację (*metastatic castration-resistant prostate cancer – mCRPC*) dochodzi do rozregulowania ścieżek PI3K/AKT i receptora androgenowego. Guzy z utratą funkcji białka PTEN mają nadmiernie aktywowaną sygnalizację AKT. Hamowanie podwójnego szlaku za pomocą ipatasertybu (inhibitora AKT) i abirateronu może przynosić większe korzyści niż wyłączne leczenie abirateronem. Celem badania była ocena skuteczności ipatasertybu w połączeniu z abirateronem u chorych na wcześniej nieleczonego rozsiańszego raka gruczołu krokowego opornego na kastrację (z lub bez utraty funkcji białka PTEN) w porównaniu z placebo łączonym z abirateronem.

**Metody.** W podwójnie zaślepionym badaniu III fazy, prowadzonym w 200 ośrodkach w 26 krajach, przydzielano losowo (1:1) dorosłych chorych na wcześniej nieleczonego raka gruczołu krokowego opornego na kastrację (bez objawów choroby lub z nowotworem skąpoobjawowym), z potwierdzoną progresją, w stanie sprawności 0–1 według skali ECOG, do leczenia ipatasertybem (400 mg raz na dobę doustnie), abirateronem (1000 mg raz na dobę doustnie) i prednizolonem (5 mg dwa razy na dobę doustnie) lub do grupy otrzymującej placebo, abirateron i prednizolon (przy tym samym schemacie dawkowania). Chorzy otrzymywali leki do czasu wystąpienia progresji, znamiennej toksyczności, wycofania zgody lub zakończenia badania. Czynnikiem stratyfikacji było poprzednie (zawierające taksany) leczenie hormonowrażliwego raka gruczołu krokowego, rodzaj progresji, obecność przerzutów w narządach trzewnych i utrata funkcji białka PTEN. Pierwszorzędownymi punktami końcowymi było przeżycie bez progresji radiologicznej w grupie z utratą funkcji białka PTEN oraz w grupie zgodnej z zamiarem leczenia.

**Wnioski.** Spośród 1611 ocenianych chorych 1101 (68%) włączono do badania, w tym 554 (50%) przydzielono do grupy placebo–abirateron, a 547 (50%) do grupy ipatasertyb–abirateron. W chwili odcięcia danych mediana czasu obserwacji wyniosła 19 miesięcy. U 521 chorych (47%) z guzami z utratą funkcji białka PTEN (261 w grupie placebo–abirateron i 260 w grupie ipatasertyb–abirateron) mediana przeżycia bez progresji radiologicznej wyniosła 16,5 miesiąca w grupie placebo–abirateron i 18,5 miesiąca (16,3–22,1) w grupie ipatasertyb–abirateron (współczynnik ryzyka [HR] 0,77 [95% CI 0,61–0,98]). W grupie zgodnej z zamiarem leczenia mediana czasu wolnego od progresji wyniosła 16,6 miesiąca (95% CI 15,6–19,1) w grupie placebo–abirateron i 19,2 miesiąca (16,5–22,3) w grupie ipatasertyb–abirateron (HR 0,84 [95% CI 0,71–0,99]). Zdarzenia niepożądane 3. i wyższego stopnia wystąpiły u 213 spośród 546

chorych (39%) w grupie placebo–abirateron oraz u 386 spośród 551 chorych (70%) w grupie leczonej ipatasertybem. Zdarzenia niepożądane prowadzące do odstawienia placebo lub ipatasertybu wystąpiły u 28 chorych (5%) w grupie placebo–abirateron i u 116 (21%) w grupie ipatasertyb–abirateron. Zgony z powodu zdarzeń niepożądanych uznanych za związane z leczeniem odnotowano w przypadku dwóch chorych (<1%; przyczynami zgonu były ostry zawał mięśnia sercowego i zakażenie dolnych dróg oddechowych) w grupie placebo–abirateron i u dwóch chorych (<1%; hiperglikemia i chemiczne zapalenie płuc) w grupie otrzymującej ipatasertyb z abirateronem.

**Wnioski.** Ipatasertyb w połączeniu abirateronem znacząco wydłużył czas wolny od progresji radiologicznej wśród chorych na raka gruczołu krokowego opornego na kastrację z utratą białka PTEN. Nie odnotowano znamiennej różnicy pomiędzy ramionami w grupie zgodnej z zamiarem leczenia. Zdarzenia niepożądane były zgodne ze znanymi profilami bezpieczeństwa każdego leku. Powyższe dane sugerują, że połączenie inhibitora szlaku sygnałowego AKT i receptora androgenowego (ipatasertybu i abirateronu) stanowi potencjalną opcję leczenia chorych na *mCRPC* z utratą PTEN (grupy o złym rokowaniu).

## **Adjuvant pembrolizumab after nephrectomy in renal-cell carcinoma**

Choueiri T.K., Tomczak P., Park S.H. i wsp.

*N. Engl. J. Med.*, 2021; 385: 683–694

Chorzy na raka nerkowokomórkowego poddani nefrektomii, nie mają opcji leczenia uzupełniającego w celu zmniejszenia ryzyka nawrotu choroby.

**Metody.** W podwójnie zaślepionym badaniu III fazy chorych na jasnokomórkowego raka nerki z wysokim ryzykiem nawrotu choroby po nefrektomii (bez przerzutów lub po ich usunięciu) przydzielono losowo (1:1) do uzupełniającego leczenia pembrolizumabem (w dawce 200 mg) lub placebo; leki podawano dożylnie co 3 tygodnie do 17 cykli (około 1 roku). Pierwszorzędownym punktem końcowym był czas wolny od choroby według oceny badacza. Kluczowym drugorzędownym punktem końcowym było przeżycie całkowite, a dodatkowym bezpieczeństwo.

**Wyniki.** 496 chorych przydzielono losowo do leczenia pembrolizumabem, a 498 do otrzymywania placebo. We wcześniej określonej analizie pośredniej mediana czasu od randomizacji do daty odcięcia danych wyniosła 24,1 miesiąca. Leczenie pembrolizumabem wiązało się ze znacząco dłuższym czasem wolnym od choroby (udział 24-miesięcznych przeżyć wolnych od choroby 77,3% vs 68,1%; współczynnik ryzyka nawrotu lub zgonu 0,68; 95% CI 0,53–0,87). Szacowany udział 24-miesięcznych całkowitych przeżyć wyniósł 96,6% wśród leczonych pembrolizumabem i 93,5% w grupie placebo (współczynnik



ryzyka zgonu 0,54; 95% CI 0,30–0,96). Udział zdarzeń niepożądanych 3. lub wyższego stopnia z dowolnej przyczyny wyniósł 32,4% wśród leczonych pembrolizumabem i 17,7% wśród otrzymujących placebo. Nie odnotowano zgonów związanych ze stosowaniem pembrolizumabu.

**Wnioski.** Uzupelniające leczenie pembrolizumabem znacznie wydłużyło przeżycie wolne od choroby po zabiegu chirurgicznym u chorych na raka nerki z grupy wysokiego ryzyka nawrotu.

*Magdalena Drózka  
Anna Kaczmarczyk  
Anna Kowalczyk  
Ewa Szutowicz-Zielińska*

---

## Onkologia geriatryczna w praktyce

19 listopada 2021 r.

Warszawa

Narodowy Instytut Onkologii im. M. Skłodowskiej-Curie – Państwowy Instytut Badawczy  
w Warszawie

e-mail: [onkogeriatrya@viamedica.pl](mailto:onkogeriatrya@viamedica.pl)

---

## ***Nowotwory. Journal of Oncology – Best Original Paper Award***

Przypominamy o konkursie czasopisma *Nowotwory. Journal of Oncology* na najlepszą pracę oryginalną opublikowaną w danym roczniku. Ogłoszenie wyników za 2021 r. nastąpi w pierwszym kwartale 2022 r.

Zapraszamy do składania manuskryptów przez nasz system elektroniczny.

Szczegóły na stronie [www.nowotwory.edu.pl](http://www.nowotwory.edu.pl)

---

# NOWOŚCI W LECZENIU NOWOTWORÓW GINEKOLOGICZNYCH

27 LISTOPADA 2021 ROKU



VIRTUAL MEETING



Przewodniczący Komitetu Naukowego  
prof. dr hab. n. med. Maciej Krzakowski  
dr hab. n. med. Radosław Mądry



[WWW.GINONKO.VIAMEDICA.PL](http://WWW.GINONKO.VIAMEDICA.PL)



[ginonko@viamedica.pl](mailto:ginonko@viamedica.pl)



58 320 94 94

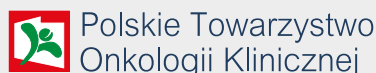


PATRONAT

ORGANIZATOR

PATRONAT MEDIALNY

PARTNER



20-6054.001.012

Virtual Meeting jest skierowany tylko do osób uprawnionych do wystawienia recept lub osób prowadzących obrót produktami leczniczymi — podstawa prawna: Ustawa z dnia 6 września 2001 r. Prawo farmaceutyczne (t.j. Dz.U. z 2019 r. poz. 499).

# The TruSight Oncology 500 Product Family

Enabling Comprehensive Genomic Profiling (CGP) from Tissue and Liquid Biopsies



Clinical Research and Pathology labs are facing a growing challenge when it comes to assessing biomarkers for precision medicine. There are too many biomarkers to evaluate, and at the same time, little sample available.

The TruSight Oncology 500 product family is composed of assays to enable assessment, in a single NGS panel, of all key biomarkers in guidelines and clinical trials, from tissue and liquid biopsy samples. Labs can now save sample, time and costs, by consolidating individual biomarker assays into a single one, at the same time increasing the chances of finding a positive biomarker for every sample.

## Benefits of TruSight Oncology 500 Product Family



### Enable Comprehensive Genomic Profiling

Assess all key biomarkers in guidelines, as well as clinical trials, increasing the chances of finding a positive biomarker for every sample. Including all key genomic variants, plus the immuno-oncology biomarkers TMB and MSI, our assays enable a lab to consolidate several independent assays and workflows into a single one, at the same time saving sample, time and money.



### Implement assay in-house

Implement the assay in-house, to better serve your local community, maintain control of sample and data, and become an active part of the molecular tumor board. With content including current and emerging biomarkers, plus an IVD road-map in partnership with several pharma companies, TSO500 assays are made to stay in a lab for the long-run.



### Integrated, flexible and scalable workflow

Assess all biomarkers in a single integrated 3-5 days workflow, including solutions to analyze data all the way to a complete final interpretation report. Provide flexibility to your customers, by enabling comprehensive genomics profiling from either solid or liquid biopsy samples, and scalable sample batch sizes, to meet any sample volume demand.



### Achieve reliable results

Achieve reliable results with a family of assays with 99.999% specificity and >95% sensitivity, due to robust hybrid-capture chemistry, SBS sequencing and sophisticated bioinformatics.

For Research Use Only.  
Not for use in diagnostic procedures.

 ANALITYK  
GENETYKA

