

Biuletyn Polskiego Towarzystwa Onkologicznego

# Nowotwory



## Static-junction craniospinal irradiation: verification of daily dose and long-term treatment results

*A. Napieralska, M. Radwan, I. Brąclik, S. Blamek*

## Hilar cholangiocarcinoma – the long-term results of radical and palliative treatment

*W. Otto, J. Sierdziński, J. Smaga, K. Dudek, K. Zieniewicz*

## The scope of complementary and alternative medicine in Poland

*A. Perdyan, M. Wasiukiewicz, P. Szastok, J. Jassem*

## Ryzyko powikłań po mastektomii, rekonstrukcji piersi i radioterapii w zależności od techniki rekonstrukcyjnej

*A. Niwińska*

## Systems for grading the strength of recommendations in clinical practice guidelines in oncology

*A. Rychert, D.R. Dziurda, M. Koperny, M.M. Krasztel, K.J. Kędzior, W. Wysoczański, R. Topór-Mądry*

*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



20-0800.006.001

## Spis treści

<b>Editorial</b> .....	<b>427</b>
------------------------	------------

### Artykuły oryginalne / Original articles

<b>Wyniki leczenia operacyjnego chorych na chrzestniakomięsaki miednicy z oszczędzeniem kończyny</b> .....	<b>428</b>
--	------------

*Andrzej Pińkowski, Andrzej Komor, Tomasz Goryń, Bartłomiej Szostakowski, Michał Wągrodzki, Donata Makuła, Patrycja Castaneda-Wysocka, Wojciech Michalski, Aneta Borkowska, Piotr Rutkowski*

<b>Static-junction craniospinal irradiation: verification of daily dose and long-term treatment results</b> .....	<b>436</b>
---	------------

*Aleksandra Napieralska, Michał Radwan, Iwona Brąclik, Sławomir Blamek*

<b>Hilar cholangiocarcinoma – the long-term results of radical and palliative treatment</b> ...	<b>441</b>
---	------------

*Włodzimierz Otto, Janusz Sierdziński, Justyna Smaga, Krzysztof Dudek, Krzysztof Zieniewicz*

<b>The scope of complementary and alternative medicine in Poland</b> .....	<b>450</b>
--	------------

*Adrian Perdyan, Magdalena Wasiukiewicz, Piotr Szastok, Jacek Jassem*

### Artykuły przeglądowe / Review articles

<b>Ryzyko powikłań po mastektomii, rekonstrukcji piersi i radioterapii w zależności od techniki rekonstrukcyjnej</b> .....	<b>466</b>
--	------------

*Anna Niwińska*

<b>The effect of physical activity on sex hormone levels in women. Implications for breast cancer risk</b> .....	<b>475</b>
--	------------

*Kinga Słojewska*

<b>Management of hepatocellular carcinoma with novel immunotherapeutic agents and prospects for the future</b> .....	<b>483</b>
--	------------

*Katarzyna Szklener, Michał Piwoński, Klaudia Żak, Julita Szarpak, Sylwiusz Niedobylski, Paweł Stanicki, Sebastian Szklener, Sławomir Mańdziuk*

<b>Legal aspects of teleservices in oncology</b> .....	<b>493</b>
--	------------

*Justyna Esthera Król-Całkowska, Janusz Jaroszyński*

### Wytyczne i rekomendacje / Guidelines and recommendations

<b>Systems for grading the strength of recommendations in clinical practice guidelines in oncology</b> .....	<b>499</b>
--	------------

*Anna Rychert, Dominik Roman Dziurda, Magdalena Koperny, Magdalena Maria Krasztel, Katarzyna Joanna Kędzior, Wojciech Wysoczański, Roman Topór-Mądry*

### Obrazy w onkologii / Pictures in oncology

<b>The heart as a rare colorectal cancer metastases location</b> .....	<b>509</b>
--	------------

*Dawid Sigorski, Małgorzata Muzolf, Patryk Jancewicz, Paweł Różanowski*

### Artykuł redakcyjny na zaproszenie / Invited editorial

<b>A change in the approach to pancreatic head cancer resection?</b> .....	<b>510</b>
--	------------

*Marek Olakowski*

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

<b>Fakomatozy – znaczenie badań genetycznych dla personalizacji postępowania klinicznego (część 1.)</b> .....	<b>512</b>
---	------------

*Anna Kofla-Dłubacz, Andrzej Stawarski, Tomasz Pytrus, Justyna Gil*

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

<b>Jak prawidłowo zapisywać daty?</b> .....	<b>520</b>
---	------------

*Agnieszka Wrzesień, Tomasz Piekot, Wojciech M. Wysocki*

## **Książki / Books**

<b>Przekonania i wiedza dotyczące chorób nowotworowych a uczestnictwo w onkologicznych badaniach profilaktycznych</b> .....	<b>522</b>
---	------------

## **Kronika / Chronicle**

<b>V Kongres Onkologii Polskiej</b> .....	<b>523</b>
---	------------

<b>Z kalendarium Zarządu PTO (wrzesień–październik 2021)</b> .....	<b>525</b>
--	------------

<b>Journal Club</b> .....	<b>527</b>
---------------------------	------------

<b>Komunikaty</b> .....	<b>532</b>
-------------------------	------------

## Editorial

Zdjęcia: archiwum



*Nowotwory. Journal of Oncology*, following other leading medical journals, has recently introduced the Crossref Similarity Check – a professional, automatic anti-plagiarism system – to exclude intended plagiarism as well as to observe unintentional similarity of submitted manuscripts in order to papers published elsewhere.

Currently, the system is used routinely to screen all the manuscripts accepted for publication. Both journal editor and publisher believe that Crossref Similarity Check platform, based upon iThenticate software and developed by American company Turnitin, a subsidiary of Advance Publications company, is one of the best tools available. It was introduced by over 15 000 scientific institutions worldwide. The platform utilizes sophisticated algorithm that allows for the detection of even subtle similarities. Submitted manuscripts are checked against medical repositories, web pages, scholarly books, articles and proceedings from scientific journals.

Still, both publisher and editor are aware of the limitations of any plagiarism detection tool and realize that a high similarity score does not necessarily indicate plagiarized text. Thus, every noted similarity case is dealt with individually to determine whether there are any grounds for concern. The authors are contacted directly with specific report provided by publisher and are invited to explain and modify, if needed, their paper.

We are convinced that routine implementation of similarity detection platform will be beneficial for the *Nowotwory. Journal of Oncology*, as well to the all authors, who will gain more confidence that their work, if published, is properly protected.

Łukasz Stolarczyk  
Scientific Medical Information  
Via Medica, Publisher of *Nowotwory. Journal of Oncology*

Wojciech M. Wysocki  
Editor-In-Chief of *Nowotwory. Journal of Oncology*

## Wyniki leczenia operacyjnego chorych na chrzęstniakomięsaki miednicy z oszczędzeniem kończyny

Andrzej Pieńkowski<sup>1</sup>, Andrzej Komor<sup>2,3</sup>, Tomasz Goryń<sup>1</sup>, Bartłomiej Szostakowski<sup>1</sup>,  
Michał Wągorodzki<sup>4</sup>, Donata Makuła<sup>5</sup>, Patrycja Castaneda-Wysocka<sup>5</sup>, Wojciech Michalski<sup>6</sup>,  
Aneta Borkowska<sup>1</sup>, Piotr Rutkowski<sup>1</sup>

<sup>1</sup>Klinika Nowotworów Tkanek Miękkich, Kości i Czerniaków, Narodowy Instytut Onkologii im. Marii Skłodowskiej-Curie  
– Państwowy Instytut Badawczy, Warszawa

<sup>2</sup>Instytut Matki i Dziecka, Warszawa

<sup>3</sup>Carolina Medical Center, Warszawa

<sup>4</sup>Zakład Patologii i Diagnostyki Laboratoryjnej, Narodowy Instytut Onkologii im. Marii Skłodowskiej-Curie – Państwowy Instytut Badawczy, Warszawa

<sup>5</sup>Zakład Diagnostyki Obrazowej, Narodowy Instytut Onkologii im. Marii Skłodowskiej-Curie – Państwowy Instytut Badawczy, Warszawa

<sup>6</sup>Zakład Matematyki Onkologicznej, Narodowy Instytut Onkologii im. Marii Skłodowskiej-Curie – Państwowy Instytut Badawczy, Warszawa

**Wstęp.** Chrzęstniakomięsak (*chondrosarcoma* – ChSa) jest drugim co do częstości występowania pierwotnym złośliwym nowotworem kości – po mięsaku kościopochodnym (*osteosarcoma*). Celem pracy była analiza czynników rokowniczych u chorych operowanych z powodu ChSa kości miednicy z oszczędzeniem kończyny – na podstawie retrospektywnej analizy dużej grupy chorych. Przedstawiono również aspekty techniki operacyjnej uwzględniającej lokalizację guza w obrębie miednicy oraz podjęto próbę określenia kryteriów doboru pacjentów, u których możliwe jest wykonanie operacji radykalnej i zarazem oszczędzającej kończynę.

**Materiał i metody.** Analizie poddano dane 53 kolejnych chorych na *chondrosarcoma* kości miednicy i kości krzyżowej leczonych operacyjnie w latach 1998–2020 w Klinice Nowotworów Tkanek Miękkich, Kości i Czerniaków Narodowego Instytutu Onkologii im. Marii Skłodowskiej-Curie – Państwowego Instytutu Badawczego (NIO-PIB) w Warszawie. Chorzy mieli wykonywane zabiegi operacyjne z oszczędzeniem kończyny dolnej z intencją wyleczenia.

**Wyniki.** W badanej grupie chorych ze stopniem złośliwości histologicznej G1 było 34, G2 – 16, a G3 – 3. Margines resekcji R0 uzyskano w 36 przypadkach, margines R1 w 11, a margines R2 w 5; 5- i 10-letnie przeżycia całkowite dla całej grupy wyniosły odpowiednio 84% oraz 65%. Prawdopodobieństwa przeżyć wolnych od nawrotu choroby (*disease-free survival* – DFS) 5- i 10-letnich wyniosły odpowiednio: 65% i 43%.

**Wnioski.** W wyniku przeprowadzonej analizy wielowariantowej badanej grupy chorych wykazano, że istotnym statystycznie czynnikiem, który decyduje o rokowaniu, jest margines resekcji (chorzy po operacji z radykalnym marginesem R0 mają ok. 5 razy mniejsze ryzyko zgonu w stosunku do chorych po operacji nieradykalnej – margines R1 lub R2).

**Słowa kluczowe:** *chondrosarcoma*, kość miednicy, margines resekcji R, stopień złośliwości histologicznej nowotworu G

### Jak cytować / How to cite:

Pieńkowski A, Komor A, Goryń T, Szostakowski B, Wągorodzki M, Makuła D, Castaneda-Wysocka P, Michalski W, Borkowska A, Rutkowski P. *The outcomes of limb-sparing surgery of patients with chondrosarcoma of the pelvis*. *NOWOTWORY J Oncol* 2021; 71: 336–342.

## Wstęp

Chrzęstniakomięsak (*chondrosarcoma* – ChSa) jest drugim co do częstości występowania pierwotnym złośliwym nowotworem kości – po mięsaku kościopochodnym (*osteosarcoma*) [1]. Większość zachorowań stwierdza się u chorych po 50. roku życia. Najczęściej nowotwór ten rozwija się w kościach płaskich, obręczach kończyn, bliższych częściach kości długich [2–6]. Chorują częściej mężczyźni.

Najczęściej stwierdzane anomalie chromosomalne to: 9p21, 17p13, 13q14,10. Amplifikacja genów *MYC* i genu kodującego białko AP-1 odgrywa również istotną rolę w patogenezie ChSa [5, 7].

Chrzęstniakomięsaki dzieli się na konwencjonalne (około 85–90%) i niekonwencjonalne. Chrzęstniakomięsak konwencjonalny (klasyczny) jest nowotworem opornym na chemioterapię i radioterapię. Jediną skuteczną metodą leczenia pozostaje leczenie chirurgiczne z radykalnym marginesem [5–10]. Postacie niekonwencjonalne ChSa jak: *clear-cell chondrosarcoma* (1–2% wszystkich *chondrosarcoma*), odróżnicowany *chondrosarcoma* (*dedifferentiated chondrosarcoma*), mezenchymalny *chondrosarcoma* (*mesenchymal chondrosarcoma*), które stanowią 10% wszystkich *chondrosarcoma*, odpowiadają w pewnym stopniu na leczenie systemowe i ewentualnie radioterapię [1, 11].

Niniejsze opracowanie dotyczy chorych na ChSa z wyłączeniem podtypu mezenchymalnego (ze względu na inny sposób leczenia mięsaków drobnokomórkowych). Pod względem złośliwości histologicznej, chrzęstniakomięsaki mogą dzielić się na 3 grupy: G1, G2, G3.

Większość ChSa występuje sporadycznie. Natomiast 5% ChSa pojawia się w wyniku transformacji guzów łagodnych histologicznie, takich jak wyrostek chrzęstno-kości (osteochondroma) lub chrzęstniak (*enchondroma*). Dlatego też ChSa dzielimy na pierwotne i wtórne [1–4].

Najczęstszym objawem ChSa zlokalizowanego w obrębie kości miednicy, z powodu którego chorzy zgłaszają się do lekarza, są narastające dolegliwości bólowe okolicy biodrowej i/lub krzyżowej z często występującym obrzękiem w tkankach miękkich. Poza tym – bóle czy trudności występujące przy chodzeniu. Dolegliwości te mogą występować miesiącami lub nawet latami. Stąd bywają lekceważone zarówno przez pacjentów, jak i przez lekarzy, a gdy chory w końcu trafia do ośrodka onkologicznego, często choroba jest już miejscowo zaawansowana [12]. Niekiedy objawem jest rozległy niebolesny guz lub zmiana wykrywana jest przypadkowo.

Rozpoznanie stawia się na podstawie biopsji z pobranego wycinka z guza. Biopsja powinna być poprzedzona wykonaniem badań obrazowych (rentgenogram, tomografia komputerowa i rezonans magnetyczny z kontrastem) [11].

Celem niniejszej pracy jest analiza czynników rokowniczych u chorych operowanych z powodu ChSa kości miednicy z oszczędzeniem kończyny – na podstawie dużej retrospektywnej grupy pacjentów z ośrodka referencyjnego leczenia doro-

słych cierpiących na mięsaki. Przedstawiono również aspekty techniki operacyjnej uwzględniającej lokalizację guza w obrębie miednicy. Podjęto próbę określenia kryteriów doboru osób, u których możliwe jest wykonanie operacji radykalnej i zarazem oszczędzającej kończynę.

## Materiał i metody

Analizie poddano 53 kolejnych chorych na ChSa kości miednicy i kości krzyżowej leczonych operacyjnie w latach 1998–2020 w Klinice Nowotworów Tkank Miękkich, Kości i Czerniaków Narodowego Instytutu Onkologii im. Marii Skłodowskiej-Curie – Państwowego Instytutu Badawczego (NIO-PIB) w Warszawie. Chorzy ci mieli wykonywane zabiegi operacyjne z oszczędzeniem kończyny dolnej. W ich zakres wchodziły resekcje poszczególnych fragmentów kości miednicy, ewentualnie części kości krzyżowej – z zaoszczędzeniem funkcji kończyny dolnej. Obejmowały one resekcje całego talerza kości biodrowej lub jego fragmentu, resekcje kości kulszowej i łonowej w jednym bloku lub ich fragmentów, resekcje stawu biodrowego z rekonstrukcją endoprotezą oraz resekcje odcinka kości krzyżowej z zachowaniem stawów krzyżowo-biodrowych.

Zbadano wartość prognostyczną następujących czynników:

- wiek,
- płeć,
- największy wymiar guza (w centymetrach),
- stopień złośliwości histologicznej (G1, G2, G3).

Stopień złośliwości histologicznej ustalono na podstawie protokołów badań histopatologicznych wykonywanych w Zakładzie Patomorfologii NIO-PIB.

Analizie poddano również wpływ radykalności zabiegu operacyjnego na przeżycia (czynnik R). Radykalność zabiegów określono na podstawie protokołów badań histopatologicznych oraz opisów operacji. Resekcja R0 oznaczała, że w badaniu histopatologicznym marginesy chirurgiczne były wolne od utkania nowotworowego, a w trakcie zbiegu nie doszło do uszkodzenia pseudotorebki guza. Resekcja R1 określała sytuację, w których w trakcie zabiegu nie stwierdzono makroskopowo nowotworu na przeciętych przekrojach, nie doszło do uszkodzenia pseudotorebki guza, natomiast w badaniu mikroskopowym stwierdzono nieradykalny margines resekcji. Resekcja R2 obejmowała sytuację, w których w trakcie operacji doszło do uszkodzenia pseudotorebki guza, część guza nie została świadomie usunięta ze względu na brak technicznych możliwości radykalnej makroskopowo resekcji, w ocenie makroskopowej preparatu widoczne było uszkodzenie pseudotorebki guza, makroskopowo i mikroskopowo stwierdzono nieradykalny margines.

U 50 chorych rozpoznawano klasyczną postać ChSa (z podziałem na stopnie złośliwości G1, G2, G3), u 2 chorych stwierdzono odróżnicowaną postać ChSa (*dedifferentiated* ChSa), u 1 pacjenta opisano chrzęstniakomięsaka jasnokomórkowego (*clear-cell* ChSa). Nie włączono do analizy chorych na ChSa *mesenchymale* oraz pacjentów chorych na pozakostną po-



stać Ch5a. U 9 pacjentów stwierdzono wtórną postać Ch5a powstałą z wyrosła chrzęstno-kostnej.

Czterdziestu sześciu z 53 pacjentów operowanych z powodu guza pierwotnego było leczonych do czasu nawrotu choroby lub czasu ostatniej obserwacji wyłącznie chirurgicznie (z czego 1 chory był operowany w innym ośrodku). Spośród pozostałych pacjentów 3 poddano radioterapii pooperacyjnej, a 3 – brachyterapii śródoperacyjnej i radioterapii pooperacyjnej. Jedna pacjentka przeszła chemioterapię przedoperacyjną (chora, u której z materiału pobranego podczas biopsji chirurgicznej rozpoznano chrzęstniakomięsaka niezróżnicowanego (*chondrosarcoma dedifferentiatum*), ostatecznie rozpoznano po operacji klasycznego chrzęstniakomięsaka G3). U żadnego z pacjentów kwalifikowanych do leczenia operacyjnego z powodu guza pierwotnego nie stwierdzono przerzutów odległych (M0).

Za czynniki oceniające skuteczność leczenia przyjęto prawdopodobieństwa przeżyć chorych (*overall survival* – OS) i przeżyć wolnych od choroby (*disease-free survival* – DFS). Całkowity czas przeżycia (OS) mierzono od daty operacji do daty zgonu lub daty ostatniej informacji o tym, czy chory żyje. Czas przeżycia wolny od nawrotu choroby (DFS) mierzono od daty operacji do daty nawrotu choroby, daty zgonu pacjenta z jakiegokolwiek przyczyny lub daty ostatniej obserwacji.

Wartość prognostyczną czynników: wiek, płeć, największy wymiar guza w centymetrach, stopień złośliwości histologicznej G, oraz radykalność zabiegu R zbadano, przeprowadzając analizę statystyczną. Analizę jednoczynnikową przeprowadzono z wykorzystaniem testu *log-rank* na poziomie istotności statystycznej 0,1 [12].

Analizę wieloczynnikową przeprowadzono z zastosowaniem modelu proporcjonalnego ryzyka Coxa [13]. W procesie modelowania posłużono się krokową eliminacją zmiennych, przyjmując standardowe progi wyłączenia  $p > 0,1$  i włączenia  $p < 0,05$ . Analizę przeprowadzono za pomocą pakietu statystycznego IBM SPSS Statistics 23.0.

## Wyniki

### Charakterystyka chorych

Badana grupa chorych obejmowała 24 kobiety i 29 mężczyzn w wieku od 17 do 71 lat (mediana wyniosła 42 lata). Chorych ze stopniem złośliwości histologicznej G1 było 34, G2 – 16, G3 – 3. Wielkość guza mierzona w centymetrach wynosiła od 3 do 37 cm (mediana 10 cm). Margines resekcji R0 uzyskano w 36 przypadkach, margines R1 – w 11, margines R2 – w 5. Charakterystykę analizowanej grupy przedstawiono w tabeli I.

### Rodzaje wykonywanych zabiegów resekcji fragmentów kości miednicy z oszczędzeniem kończyny

Aspekty techniki chirurgicznej

Tabela I. Charakterystyka analizowanych zmiennych

Płeć	
kobiety	24 (45,3%)
mężczyźni	29 (54,7%)
Wiek	
min.–maks.	17–71
mediana (IQR*)	42 (32–53)
Stopień złośliwości histologicznej G	
G1	34 (64,2%)
G2	16 (30,2%)
G3	3 (5,6%)
Margines resekcji R	
**BD	1 (1,9%)
R0	36 (67,9%)
R1	11 (20,8%)
R2	5 (9,4%)
Wielkość guza (cm)	
min.–maks.	3–37
mediana (IQR*)	10 (8–11)

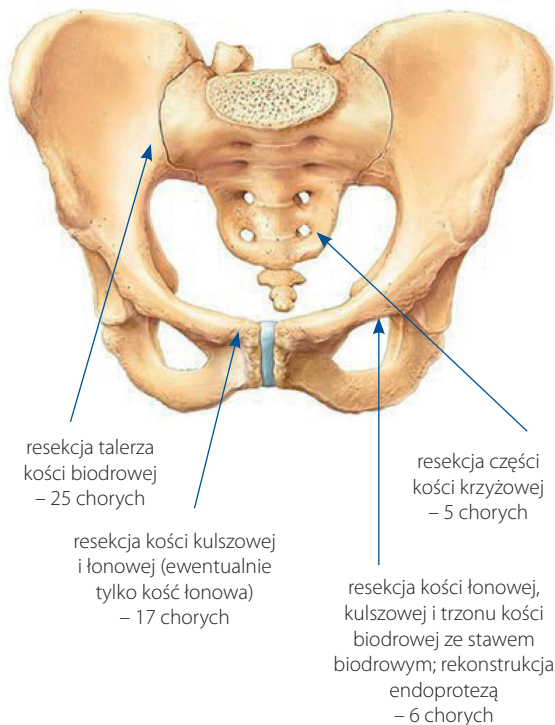
\*IQR – rozstęp międzykwartyłowy, n = 53; \*\* – brak danych

W analizowanej grupie 53 chorych wykonano następujące rodzaje resekcji: resekcje fragmentu lub całego talerza kości biodrowej u 25 chorych, resekcje kości kulszowej i łonowej lub tylko łonowej – u 17 chorych, resekcje stawu biodrowego z rekonstrukcją endoprotezą – u 6 chorych, resekcje części kości krzyżowej z zachowaniem stawów krzyżowo-biodrowych lub resekcje w okolicy któregoś ze stawów krzyżowo-biodrowych – u 5 chorych (ryc. 1).

Ułożenie pacjentów do operacji obejmowało pozycję ginekologiczną lub ułożenie na stronie przeciwnej do operowanej. Ułożenie pacjenta na boku daje swobodny dostęp do miednicy zarówno od wewnątrz, jak i z zewnątrz. Poza tym umożliwia kontrolę stawu biodrowego i daje możliwość wyznaczenia właściwego poziomu resekcji. Ponadto pozwala na lepszą kontrolę otrzewnej, tak aby w trakcie operacji – o ile jest to możliwe – nie otwierać jamy otrzewnowej, co zapobiega ewentualnym wszczepom nowotworu do jamy otrzewnej. Co więcej, ułożenie chorego na boku umożliwia przesunięcie się jamy otrzewnej na stronę przeciwną do operowanej. Chorzy operowani z powodu umiejscowienia nowotworu w kości krzyżowej byli operowani w ułożeniu na brzuchu.

### Analiza przeżyć i czynników wpływających na rokowanie chorych

W wyniku przeprowadzonej analizy stwierdzono, że 5- i 10-letnie przeżycia całkowite dla całej grupy (z 95% przedziałami ufności [*confidence interval* – CI]) wyniosły odpowiednio: 84% (72–95%) oraz 65% (47–83%). Zakres obserwacji w miesiącach

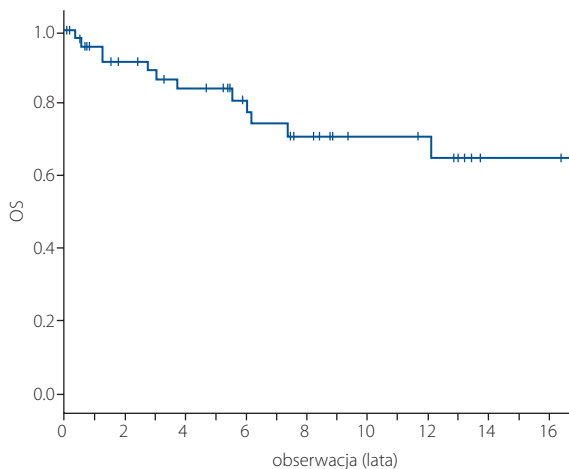


**Rycina 1.** Zakresy resekcji przy operacjach mięsaków kości miednicy z oszczędzeniem kończyny

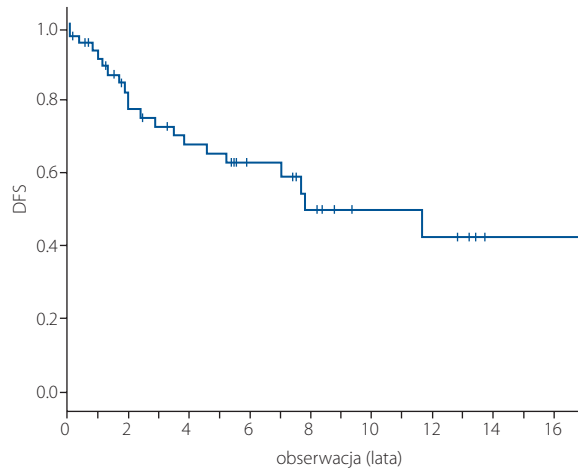
wyniósł: 0,689–356, mediana obserwacji 90 (95% CI: 57–124). Krzywą dla OS przedstawiono na rycinie 2.

Prawdopodobieństwa przeżyć wolnych od nawrotu choroby (DFS) 5- i 10-letnie (z 95% CI) wyniosły odpowiednio: 65% (50–80%) i 43% (23–63%). Krzywą dla DFS przedstawiono na rycinie 3.

W przeprowadzonej analizie jednoczynnikowej stwierdzono statystycznie istotny wpływ na OS i DFS ( $p < 0,1$ ) dwóch czynników: stopnia złośliwości histologicznej guza (czynnik G) i radykalizmu resekcji (czynnik R). Statystycznie istotny wpływ na OS stwierdzono dla stopnia złośliwości G1 ( $p = 0,011$ ) oraz zakresu resekcji R0 ( $p = 0,007$ ). Dla DFS stwierdzono wpływ tych samych czynników G1 i R0, wartości  $p$ , odpowiednio,



**Rycina 2.** Przeżycia (OS) dla całej grupy



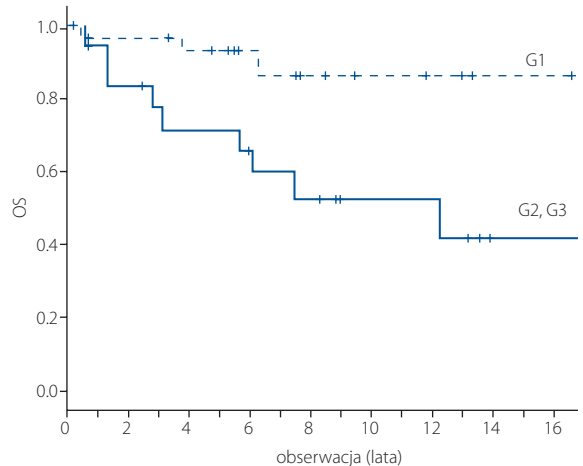
**Rycina 3.** Przeżycia bez wznowy (DFS) dla całej grupy

0,076 i 0,051. Wyniki analizy jednowariantowej przedstawiono na rycinach od 4 do 7.

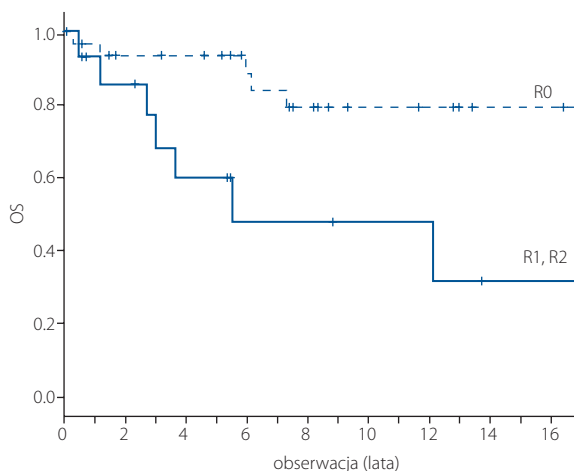
W analizie wielowariantowej Coxa stwierdzono, że jedynie radykalność (resekcja R0) wykonanego zabiegu ma wpływ na przeżycia i przeżycia bez wznowy. Ryzyko względne zgonu dla pacjentów z resekcją R0 stanowi 0,206 odpowiedniego ryzyka dla pacjentów z resekcją R1 i R2 (czyli chorzy z resekcją R0 mają ok. 5 razy mniejsze ryzyko zgonu w stosunku do chorych z resekcją R1 i R2). Natomiast ryzyko nawrotu choroby przy resekcji R0 wynosi 0,371 odpowiedniego ryzyka dla chorych z resekcją R1 i R2 (czyli chorzy z resekcją R0 mają ok. 3 razy mniejsze ryzyko nawrotu choroby w stosunku do chorych z resekcją R1 i R2). Wyniki analizy wieloczynnikowej przedstawiono w tabeli II.

### Powikłania

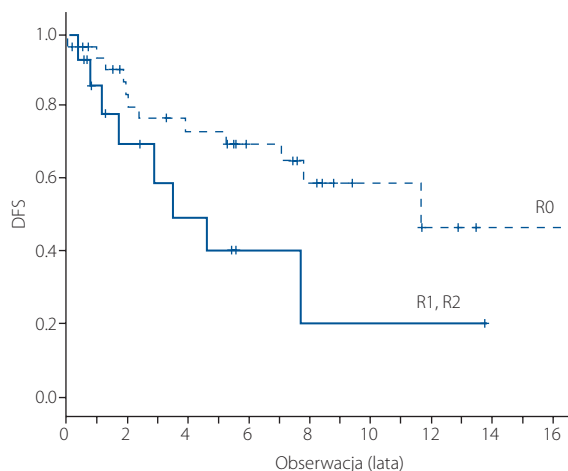
Żaden chory nie zmarł w ciągu 30 i 90 dni od daty zabiegu operacyjnego. U 53 operowanych stwierdzono następujące powikłania:



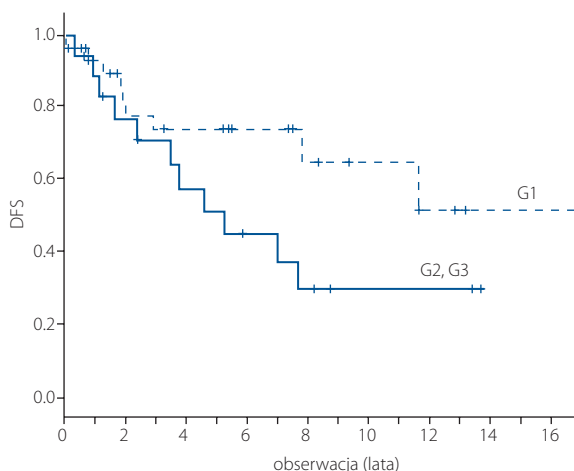
**Rycina 4.** Przeżycia (OS) w zależności od stopnia złośliwości histologicznej guza. G1 – niski stopień złośliwości histologicznej, G2 – średni stopień złośliwości histologicznej, G3 – wysoki stopień złośliwości histologicznej. Prawdopodobieństwa przeżyć (OS) 5- i 10-letnich w zależności od stopnia złośliwości histologicznej guza wyniosły odpowiednio: dla chorych ze stopniem G1: 94,6% i 85,6%, dla chorych ze stopniem G2 i G3: 71,6% i 52,3%



**Rycina 5.** Przeżycia (OS) w zależności od radykalności wykonanego zabiegu R. R0 – zabieg radykalny, mikroskopowo marginesy wolne od utkania nowotworowego, R1 – stwierdzenie mikroskopowo nieradykalnego marginesu, R2 – stwierdzenie makroskopowo nieradykalności zabiegu. Prawdopodobieństwa przeżyć (OS) 5- i 10-letnich w zależności od marginesu resekcji wyniosły odpowiednio: dla chorych z marginesem R0: 76% i 60%, dla chorych z marginesem R1 i R2: 40% i 20%



**Rycina 7.** Przeżycia (DFS) w zależności od radykalności wykonanego zabiegu R. R0 – zabieg radykalny, mikroskopowo marginesy wolne od utkania nowotworowego, R1 – stwierdzenie mikroskopowo nieradykalnego marginesu, R2 – stwierdzenie makroskopowo nieradykalności zabiegu. Prawdopodobieństwa przeżyć bez wznowy (DFS) 5- i 10-letnich w zależności od marginesu resekcji wyniosły odpowiednio: dla chorych z marginesem R0 75,2% i 60%, dla chorych z marginesem R1 i R2: 40% i 20%



**Rycina 6.** Przeżycia (DFS) w zależności od stopnia złośliwości histologicznej guza G. G1 – niski stopień złośliwości histologicznej, G2 – średni stopień złośliwości histologicznej, G3 – wysoki stopień złośliwości histologicznej. Prawdopodobieństwa przeżyć bez wznowy (DFS) 5- i 10-letnich w zależności od stopnia złośliwości histologicznej guza wyniosły odpowiednio: dla chorych ze stopniem G1: 75,7% i 65%, dla chorych ze stopniem G2 i G3: 52,9% i 31,2%

- 1 chory operowany z powodu przetoki pęcherza moczowego (15. doba od operacji),
- 1 chory operowany z powodu ropnia w ranie pooperacyjnej (10. doba od operacji),
- 4 chorych operowanych z powodu krwawienia z rany pooperacyjnej lub z powodu krwiaka (w przedziale 0. doba – 26. doba od operacji),
- 1 chora operowana z powodu zwichnięcia protezy stawu biodrowego (3. doba od operacji).

Ogółem stwierdzono powikłania wymagające interwencji chirurgicznej u 7 chorych (13%). Nie uwzględniano konieczności wykonywania punkcji z powodu gromadzenia się chłonki w ranie pooperacyjnej oraz sytuacji związanych z gorszą funkcją kończyny. Zabiegi ewakuacji chłonki z rany pooperacyjnej oraz konieczność rehabilitacji wynikają z charakteru przeprowadzonej operacji i są uwzględnione w postępowaniu rehabilitacyjnym.

## Dyskusja

W wyniku przeprowadzanej analizy statystycznej stwierdzono, że podstawowym czynnikiem, który wpływa na długość

**Tabela II.** Wyniki analizy wielowariantowej – parametry końcowego modelu regresji proporcjonalnego ryzyka Coxa

Zmienna zależna	Zmienne niezależne	Współczynnik beta	Błąd standardowy	Test Walda	p	Ryzyko względne	95% CI – granica	
							dolna	górna
ryzyko zgonu	pleć męska	1,111	0,675	2,711	0,100	3,037	0,809	11,397
OS	R0	-1,578	0,604	6,825	0,009	0,206	0,063	0,674
ryzyko nawrotu	pleć męska	0,783	0,478	2,685	0,101	2,189	0,858	5,588
DFS	R0	-0,992	0,475	4,355	0,037	0,371	0,146	0,941

czasu przeżycia (OS) i przeżycia bez wznowy (DFS) chorych na zlokalizowane ChSa miednicy jest margines resekcji. Chorzy, u których wykonano resekcję R0, mają większe prawdopodobieństwo przeżycia i przeżycia bez wznowy niż chorzy po resekcji R1 czy R2 – niezależnie od wielkości guza lub stopnia złośliwości histologicznej.

From, Klein, Melnyk i wsp. [12] w przeprowadzonej analizie 87 chorych stwierdzili, że radykalny margines R0 ma wpływ na przeżycia bez wznowy, natomiast nie wpływa na przeżycia całkowite. Należy mieć na uwadze, że analizowano przeżycia u chorych na ChSa w różnych lokalizacjach (kończyna górna, dolna, tułów i miednica). W przeprowadzonej analizie stwierdzono, że ze względu na lokalizację najgorzej rokują pacjenci chorzy na ChSa miednicy. Natomiast w całej grupie czynnikiem, który ma wpływ na przeżycia, jest stopień złośliwości guza (a także występowanie przerzutów) [14].

W analizowanej grupie 53 chorych na ChSa miednicy jedynie w analizie jednowariantowej stwierdzono, że stopień złośliwości histologicznej guza ma wpływ na przeżycia (OS) i przeżycia bez wznowy (DFS).

W innym opracowaniu [15] Chen, Yu, Peng i wsp. analizowali, czy u chorych na ChSa G1 margines resekcji (R1 vs. R0) wpływa na przeżycia całkowite lub wznowy. Z przeprowadzonej analizy wielośrodkowej wynikało, że przy stopi-

niu złośliwości G1 margines nieradykalny nie wpływa na prawdopodobieństwo wystąpienia wznowy. Jednak była to analiza wielośrodkowa, uwzględniająca głównie lokalizację kończynowe ChSa, a więc grupa chorych była niejednorodna. Wydaje się, że w przypadku lokalizacji miednicznej ChSa, niezależnie od stopnia złośliwości histologicznej, należy planować leczenie operacyjne tak, aby uzyskać mikroskopowo radykalny margines chirurgiczny.

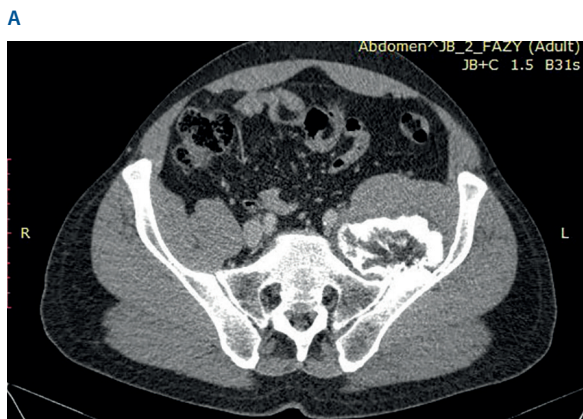
Z kolei inni autorzy – Tsuda, Evans, Stevenson i wsp. [16] – podają, że margines resekcji równy lub powyżej 1 mm zapewnia przeżycia pacjentów bez wznowy. Ale ich praca dotyczyła tylko chorych na wtórny ChSa powstałego na bazie wyrosła chrzęstno-kostnej. Poza tym była to analiza wielośrodkowa.

Natomiast analizowana grupa 53 pacjentów obejmuje chorych leczonych w jednym ośrodku (z wyjątkiem 1 pacjenta operowanego z powodu guza pierwotnego poza NIO-PIB), uwzględniono też jedną lokalizację (miednica), poza tym ok. 70% chorych było operowanych przez dwóch chirurgów jako głównych operatorów. Pod względem warunków, w jakich byli leczeni, jest to więc dość jednorodna grupa chorych.

Należy dodać, że w niniejszym opracowaniu nie rozgraniczono marginesu na mniejszy od 1 mm lub większy czy równy 1 mm (margines R0 został zdefiniowany jako wolny od utkania

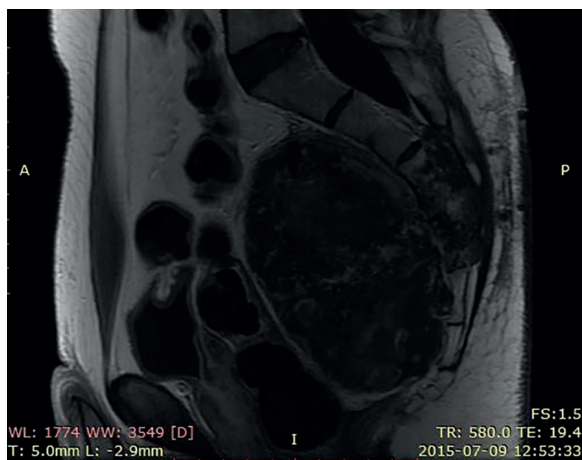


**Rycina 8.** Chora lat 69; resekcja lewego stawu biodrowego z rekonstrukcją endoprotezą – przed (A) i po operacji (B)

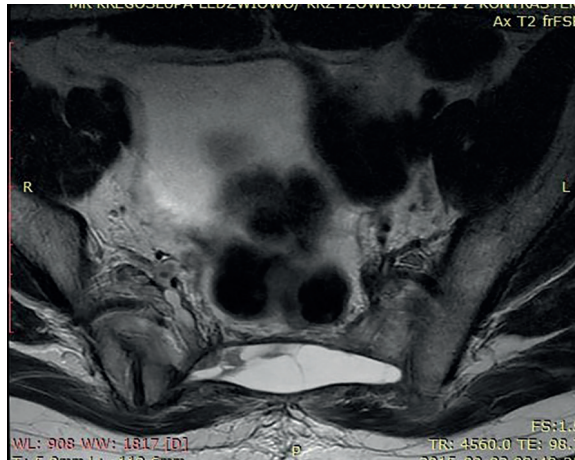


**Rycina 9.** Chory lat 41; *chondrosarcoma* talerza kości biodrowej lewej i stawu krzyżowo biodrowego lewego – tomografia komputerowa sprzed (A) i po operacji (B)

A



B



**Rycina 10.** Chory, lat 39; *chondrosarcoma* kości krzyżowej – badanie rezonansu magnetycznego przed (A) i po operacji (B)

nowotworowego – najmniejszy stanowi pseudotorebka guza, pod warunkiem, że jest nienaruszona).

Ponieważ analizowana grupa chorych (53 pacjentów po resekcjach kości miednicy z oszczędzeniem kończyny) jest jednorodna (czyli można było ocenić wpływ tych samych czynników na pacjentów w procesie leczenia), stąd wniosek, że wynik analizy wielowariantowej, iż najlepiej rokują chorzy po resekcji R0, jest bardzo prawdopodobny.

Do podobnych wniosków doszli Zoccali, Baldi, Attala i wsp. [5], którzy w swojej pracy wykazali, że margines R0 w leczeniu chirurgicznym chorych na ChSa miednicy jest najistotniejszym czynnikiem decydującym o rokowaniu, w odróżnieniu od chorych na ChSa kości długich, gdzie margines R1 u chorych na ACT (czyli ChSa G1) nie jest istotnym czynnikiem rokowniczym. Podobne wnioski wyciągnęli też autorzy innych opracowań [8, 9]. Nasza praca uwiarygadnia te rezultaty.

Przykłady badań obrazowych u chorych operowanych z powodu *chondrosarcoma* miednicy przed i po operacji przedstawiono na rycinach od 8 do 10.

## Wnioski

Na podstawie analizy jednowariantowej wykazano, że u 53 chorych operowanych z powodu *chondrosarcoma* kości miednicy z zachowaniem kończyny czynnikami, które wpływają na przeżycia (OS) i przeżycia bez wznowy (DFS) są: stopień złośliwości histologicznej guza (G) i margines resekcji (R). Najlepiej rokują chorzy z guzami w stopniu złośliwości histologicznej G1 i marginesem resekcji R0.

Analiza wielowariantowa wykazała, że czynnikiem mającym wpływ na przeżycia (OS) i przeżycia bez wznowy (DFS) jest margines resekcji (R). Najlepiej rokują chorzy z marginesem resekcji R0. Powodzenie leczenia z zachowaniem radykalnego marginesu zależy od właściwej kwalifikacji – przede wszystkim na podstawie badań obrazowych – oraz od techniki operacyjnej (wypracowanej na podstawie wieloletnich doświadczeń).

Można postawić tezę, że wpływ na powodzenie leczenia ma wieloletnie doświadczenie danego ośrodka podejmującego się tego typu zabiegów, czyli resekcji fragmentów kości miednicy z oszczędzeniem kończyny z dążeniem do zachowania radykalnego marginesu (R0).

**Konflikt interesów:** nie zgłoszono

## Andrzej Pieńkowski

Narodowy Instytut Onkologii im. Marii Skłodowskiej-Curie – Państwowy Instytut Badawczy  
Klinika Nowotworów Tkanek Miękkich, Kości i Czerniaków  
ul. Roentgena 5  
02-781 Warszawa  
e-mail: andrzej.pienkowski@pib-nio.pl

Otrzymano: 16 kwietnia 2021

Zaakceptowano: 1 lipca 2021

## Piśmiennictwo

1. Bovee JV, Flanagan AM, Lazar AJ. Bone tumors. In: Lokuhetty D, White V, Cree I. ed. WHO Classification of Tumours Editorial Board. Soft tissue and bone tumours. International Agency for Research on Cancer, Lyon 2020: 373–391.
2. Limaïem F, Davis D, Sticco K. Chondrosarcoma. In: StatPearls. StatPearls Publishing, Treasure Island 2020.
3. Ene R, Panti ZA, Nica M, et al. Chondrosarcoma of the pelvis - case report. Rom J Morphol Embryol. 2018; 59(3): 927–931, indexed in Pubmed: 30534835.
4. Anderson ME, Wu JS, Vargas SO. CORR® Tumor Board: Is the Width of a Surgical Margin Associated with the Outcome of Disease in Patients with Peripheral Chondrosarcoma of the Pelvis? A Multicenter Study. Clin Orthop Relat Res. 2019; 477(11): 2429–2431, doi: 10.1097/CORR.0000000000000983, indexed in Pubmed: 31567581.
5. Zoccali C, Baldi J, Attala D, et al. Intralesional vs. extralesional procedures for low-grade central chondrosarcoma: a systematic review of the literature. Arch Orthop Trauma Surg. 2018; 138(7): 929–937, doi: 10.1007/s00402-018-2930-0, indexed in Pubmed: 29633075.
6. Limaïem F, Davis D, Sticco K. Chondrosarcoma. StatPearls [Internet]. Treasure Island (FL): StatPearls Publishing. 2021, indexed in Pubmed: 30844159.
7. Zając A, Król SK, Rutkowski P, et al. Biological Heterogeneity of Chondrosarcoma: From (Epi) Genetics through Stemness and Deregulated Signaling to Immunophenotype. Cancers (Basel). 2021; 13(6), doi: 10.3390/cancers13061317, indexed in Pubmed: 33804155.

8. Pring ME, Weber KL, Unni KK, et al. Chondrosarcoma of the pelvis. A review of sixty-four cases. *J Bone Joint Surg Am.* 2001; 83(11): 1630–1642, indexed in Pubmed: 11701784.
9. Sheth D, Yasko A, Johnson M, et al. Chondrosarcoma of the pelvis: Prognostic factors for 67 patients treated with definitive surgery. *Cancer.* 1996; 78(4): 745–750, doi: 10.1002/(sici)1097-0142(19960815)78:4<745::aid-cnrc9>3.0.co;2-d.
10. Rutkowski P, Mazurkiewicz T, Krzakowski M, et al. Zalecenia postępowania diagnostyczno-terapeutycznego u chorych na pierwotne nowotwory złośliwe kości u dorosłych. *Nowotwory J Oncology.* 2011; 61(2): 159.
11. Greenspan A, Jundt G, Remagen W. Diagnostyka różnicowa w onkologii ortopedycznej; wyd. Medipage 2008: 231–238.
12. Kaplan EL, Meier P. Nonparametric Estimation from Incomplete Observations. *J Am Stat Assoc.* 1958; 53(282): 457–481, doi: 10.1080/01621459.1958.10501452.
13. Cox DR. Regression models and life tables. *J R Stat Soc B.* 1972; 34: 187–220.
14. Fromm J, Klein A, Baur-Melnyk A, et al. Survival and prognostic factors in conventional central chondrosarcoma. *BMC Cancer.* 2018; 18(1): 849, doi: 10.1186/s12885-018-4741-7, indexed in Pubmed: 30143018.
15. Chen X, Yu LJ, Peng HM, et al. Is intralesional resection suitable for central grade 1 chondrosarcoma: A systematic review and updated meta-analysis. *Eur J Surg Oncol.* 2017; 43(9): 1718–1726, doi: 10.1016/j.ejso.2017.05.022, indexed in Pubmed: 28666625.
16. Tsuda Y, Evans S, Stevenson JD, et al. Is the Width of a Surgical Margin Associated with the Outcome of Disease in Patients with Peripheral Chondrosarcoma of the Pelvis? A Multicenter Study. *Clin Orthop Relat Res.* 2019; 477(11): 2432–2440, doi: 10.1097/CORR.0000000000000926, indexed in Pubmed: 31453886.

# Static-junction craniospinal irradiation: verification of daily dose and long-term treatment results

Aleksandra Napieralska<sup>1</sup>, Michał Radwan<sup>2</sup>, Iwona Brąclik<sup>2</sup>, Sławomir Blamek<sup>1</sup>

<sup>1</sup>Radiotherapy Department, Maria Skłodowska-Curie National Research Institute of Oncology, Gliwice Branch, Gliwice, Poland

<sup>2</sup>Radiotherapy Planning Department, Maria Skłodowska-Curie National Research Institute of Oncology, Gliwice Branch, Gliwice, Poland

**Introduction.** The study was performed to evaluate the repeatability and effectiveness of the static-junctions image guided (SJIG) method of craniospinal irradiation.

**Material and methods.** An analysis of 40 treatment plans was performed. All treatment plans were reviewed with regard to the distances between isocentres between in every single field of each fraction during all treatment days. Based on that data, second (actually treated) plans were created. The planned and treated parameters were compared.

**Results.** The study group consisted of 40 patients irradiated in the craniospinal region. Data on 902 fractions and 1635 isocentres positions was collected. 1-, 2- and 5-year overall survival was 95%, 89% and 78%, respectively. Spine metastases were observed in regions which were covered with a homogenous dose during treatment.

**Conclusions.** SJIG is safe and produces very good long-term outcomes. Treatment planning and delivery is simple with good reproduction of the planned dose distribution during the actual treatment.

**Key words:** medulloblastoma, craniospinal irradiation, image guided radiotherapy, treatment planning

## Introduction

Craniospinal irradiation (CSI) is commonly used in the treatment of patients with primary central nervous system tumours which spread via cerebrospinal fluid [1, 2]. CSI is a very challenging technique due to the length and the complexity of the planning target volume (PTV) and radiosensitivity of the surrounding organs. Different approaches to this treatment technique have been developed so far, but no clear advantage of any of them is so far evident [3–18]. The analysis by SIOPE-BTG showed the benefit of modern radiotherapy techniques (intensity modulated radiotherapy – IMRT, volumetric arc therapy – VMAT or proton beam therapy – PBT), but standard (unmodulated) techniques of conformal therapy are still widely

used in many treatment centres, especially in low-income countries [6–8].

In this study we evaluated the reproducibility and the effectiveness of the static-junctions image guided (SJIG) method of craniospinal irradiation (CSI) with an emphasis on actual treatment delivery implementation, long-term treatment results and patterns of progression. This method of CSI could be useful in low-income countries with a lack of more advanced treatment techniques and also in countries in which proton beam treatment is not available. It could also be considered a paediatric treatment technique because the impact of a low dose was associated with dynamic techniques and an integral dose is still a matter of debate.

---

### Jak cytować / How to cite:

Napieralska A, Radwan M, Brąclik I, Blamek S. *Static-junction craniospinal irradiation: verification of daily dose and long-term treatment results.* NOWOTWORY J Oncol 2021; 71: 343–347.

## Material and methods

### Immobilization, imaging and treatment planning

A thermoplastic mask (Orfit by Stanley) was made individually for each patient. A computed tomography (CT) covering the whole spinal axis was performed with 3–5 mm slices. A fusion of the CT with a magnetic resonance of the brain was carried out for all the patients. Forty patients were treated, 35 in the supine position and 5 in the prone position.

All the plans were created in the Eclipse Advanced Treatment Planning Software from Varian Medical Systems with the pencil beam convolution (Eclipse PBC) or the analytical anisotropic algorithm (Eclipse AAA). All the retrospectively reviewed plans were created with the AA algorithm version 8.6. Each patient was irradiated with a 3D image-guided technique with static junctions between the fields (SJIG) – the field dimensions and isocenter positions were constant throughout the whole treatment.

The target volume consisted of GTV (gross tumour volume) after the subtotal resection in all cases. The clinical target volume (CTV) was defined as the intracranial content and thecal sac, including nerve roots. The PTV (planning target volume) was created by adding a 5 mm margin to the CTV. The dose was prescribed to obtain >95% of the prescribed dose in >98% of PTV.

For all the patients, a single treatment plan with static junctions between the fields was made. It consisted of 2–3 isocentres and 3–7 fields: two opposed lateral fields to treat the brain and a part of the cervical spine, and one or two adjoining posterior spinal fields to cover the rest of the spinal canal (the last one was tilted to match the beam divergence of the main spinal field). The first isocentre was located at the level of the cranial base, and treatment fields covered the brain and the upper part of the cervical spine. The second isocentre was located in the lower part of the thoracic spine (one posterior field, 180 degrees). The third was used in the case of taller patients or when the thoracic field did not acceptably cover the

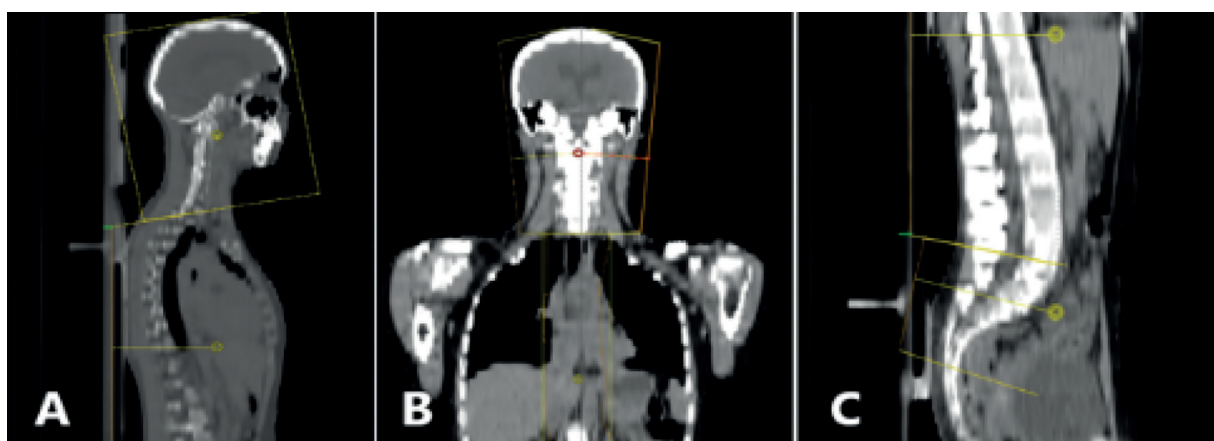
anterior part of the lumbosacral space. The number of spinal fields (and isocentres) depended strictly on the length of the PTV due to the limited maximum field size in the Varian system which is (with SSD of 100 cm) 40 x 40 cm at the isocentre. All the isocentres had the same vertical and lateral coordinates. Corrections in longitudinal direction during treatment were allowed only in the first isocentre position, corrections in lateral and vertical direction were allowed in all isocentres positions. The position of treatment fields between the first and the second isocentre (the first junction) was matched using the rotation of the collimator and treatment couch. The second junction (if necessary) was created using the treatment table rotation (90 degrees) and adjustment of the gantry rotation (fig. 1). This method eliminates overlapping or underdosage between the fields. All the treatment plans had dosimetric verification before the beginning of treatment.

### Treatment process

All the patients were treated on standard linear accelerators with energies of 6–20 MV. Verification of the patient's position was performed with the portal view images (PVI) – the earlier years of the study or with kilovoltage imaging (kV). To assure correct treatment delivery, the couch was moved in a longitudinal axis by a constant value derived from the treatment plan, all other shifts were corrected according to the results of imaging on the treatment machine.

### Review process

All the treatment plans were reviewed by the physician and the physicist with regard to the treatment couch movement (and the distance between isocentres) between every single field of each fraction during all the treatment days, based on the data collected during the treatment and saved in the oncology information system (Aria). The images (kV or PV) used to verify the patient's position during the treatment were audited for all patients. Distances between the positions of the isocentres were collected and checked against the planned distances. Each



**Figure 1.** The effect of collimation of treatment fields between the first and the second treatment field – the first junction: **A** – lateral view; **B** – frontal view. **C** – the effect of the changing of treatment table rotation between the first and second treatment field – the second junction (lateral view)



shift in the direction towards the head was noted as “+ value” and each shift in the direction towards the feet was noted as a negative value compared to the planned distance. Based on that data and the differences between the planned and the treated distances between the positions of isocentres, we created second (actually treated) plans. The planned (P) and treated (T) parameters as dose delivered to particular volume of the PTV (%), minimum and maximum dose, mean and median total dose, homogeneity index – HI (RTOG) were collected and compared.

### Study endpoints

Overall survival (OS) was evaluated using the Kaplan–Meier method. Progression-free survival was measured from the date of the end of treatment to the date of local or distant progression, or death. The date of death was obtained from the National Cancer Registry. Treatment plans were reviewed in patients with recurrence of the disease, in order to assess the exact location and dose delivered to the relapse site. Toxicity was evaluated based on the RTOG/EORTC criteria [19].

## Results

### Group characteristics

We performed a retrospective analysis of CSI treatment plans of 40 patients (27 male and 13 female) with brain tumours (22 medulloblastoma, 10 ependymoma, 5 germinoma, 2 primitive neuroectodermal tumours [PNET], 1 anaplastic oligodendroglioma) treated in our Institution between the years 2005 and 2014. The study group consisted of 14 children and

26 adults. The median age was 21 years at the time of diagnosis (range: 4–43). All the patients were treated with curative intent, including those with metastases in the spinal region, which were diagnosed in 4 patients. The mean spine volume was 129 cm<sup>3</sup> and the mean spine length was 57 cm.

### Fractionation and doses

Patients were irradiated with a fraction dose (fd) of 1.5–1.8 Gy to the spinal regions and 1.5–2.0 Gy to the brain. All but one received a two phase treatment: in the first phase, the brain and spine were irradiated, in the second, a boost was delivered only to the residual tumour or tumour bed. The median total dose (TD) in the first phase was 36 Gy and the median boost dose was 18 Gy. The PBC algorithm was used in the case of 21 patients, AAA in 19. The mean doses delivered to the organ at risk were within the range of 0.82–6.82Gy for the lenses, 25.33–55.68 Gy for the ears, 13.36–45.26 Gy for the parotids, 3.97–31.27 Gy for the thyroid, 1.26–20.23 Gy for the heart, 1.39–9.90 Gy for the lungs, 0.35–6.18 Gy for the breasts, 2.42–8.85 Gy for the liver, 0.69–14.65 Gy for the bowel, 0.47–3.88 Gy for the kidneys and 0.14–18.9 1Gy for the bladder. Data concerning the delivery of a total number of 902 fractions and 1635 isocentre positions was collected. The planned (P) and treated (T) parameters are presented in table I.

### Follow-up

During the median follow-up (FU) of 58 months, 10 patients died. One-, 2- and 5-year OS was 95%, 89% and 78%, respectively. Tumour relapsed in 16 patients – 13 in the brain, 1 in the brain

**Table I.** The dosimetric parameters obtained by comparing the original plans and reconstructed dose distribution

Parameter	% diff % in median dose (P/T)	% diff % in mean dose (P/T)	Range
D <sub>70%</sub>	-0.02%	-0.20%	-5.01% to +7.62%
D <sub>75%</sub>	-0.03%	-0.23%	-5.91% to +7.01%
D <sub>80%</sub>	-0.03%	-0.47%	-6.79% to +6.00%
D <sub>85%</sub>	-0.06%	-1.06%	-10.93% to +4.60%
D <sub>90%</sub>	0.00%	-1.22%	-11.93% to +3.54%
D <sub>95%</sub>	-0.01%	-1.84%	-16.27% to +3.49%
D <sub>98%</sub>	-0.06%	-2.43%	-25.36% to +3.89%
D <sub>2%</sub>	-0.10%	-2.55%	-27.75% to +3.21%
D <sub>min</sub>	-0.13%	-3.73%	-30.02% to +4.12%
D <sub>max</sub>	0.04%	2.40%	-3.03% to +26.71%
median D <sub>TD</sub>	0.00%	-	-4.21% to 8.47%
mean D <sub>TD</sub>	-	-0.01%	-3.67% to +9.77%
HI(P)	1.22	1.25	1.08 to 1.81
HI(T)	1.25	1.28	1.08 to 1.87
D <sub>max</sub> /D <sub>min</sub> (P)	1.34	1.41	1.13 to 2.10
D <sub>max</sub> /D <sub>min</sub> (T)	1.42	1.51	1.13 to 2.83
D <sub>max</sub> /D <sub>min</sub> (P/T)	0.18	0.11	-0.05% to 1.08%

% diff – (Dose planned–Dose treated)/Dose planned x 100%; Dose n – dose received by certain percentage of the volume of the PTV; range relates to all measured plans

and then in the spine, and 1 in the spine only; 1 patient was diagnosed with multiple bone metastases. Eight patients with relapse died due to the progression of the disease. One-, 2- and 5-year PFS was 89%, 76% and 54%, respectively. Patients with spine relapses had plans with HI of 1.234 (P), 1.245 (T) and 1.154 (P), 1.193 (T), respectively. Spine metastases were observed inside the treatment fields, in regions which were covered with a homogenous dose during treatment. No neurologic complications caused by CSI were diagnosed. No radiologic evidence of radiation-induced necrosis was observed.

## Conclusions

So far, this is the first study which evaluated CSI treatment planning techniques with regard to actual everyday treatment delivery implementation, the long-term treatment results and the pattern of progression [20–35]. The technique presented in our study is simple and can be easily implemented – even in departments with limited resources. In some countries, more sophisticated radiotherapy systems, even if potentially available, are not used due to their complexity and the time consuming planning and delivery involved [29–33]. One approach to expand the possibilities of the existing equipment is to install some kind of platform-independent expansions like the ring-based compensator IMRT system proposed by Van Schelt et al. [34]. The other is to refine the planning techniques used, as proposed in our paper to reduce workload during treatment planning and, thanks to the simple irradiation technique, also in-room time which allows for optimization of accelerator use without compromising the quality of the treatment.

Our research is not only a theoretical study dealing with the technical aspects of certain irradiation techniques. Our findings are backed both by dose distribution recalculations based on real-life, everyday position shifts, and by the clinical results of treatment. No symptoms of any spinal cord injury in our patients can be considered a strong confirmation of our theoretical assumptions; this is also supported by calculations of the dose distribution reflecting the real position of the patient.

A limitation of our study is its retrospective character, which makes it impossible to assess whether the positioning data reported in the system are indeed parameters during treatment delivery (if the data was correctly saved in the system) or e.g. the data on the isocenter position after the initial verification because not always the imaging was repeated after position correction. The data concerning dose delivered was re-checked in 6 patients, who, according to the calculations, received less than 80% of the planned doses. Half of them were planned with the PBC algorithm, half with AAA. In 3 patients “cold spots” were observed in the thoracic-lumbar junction, 2 in the cervical-thoracic junction and 1 in the lumbar part of the spine. The majority of patients were irradiated with good (>80% of the planned dose in 90% of the patients) or very good (>90% of the planned dose in 56% of the patients) accuracy. When comparing the groups: the group with less than <80%

of the planned dose delivered, the group with 80–90% of the planned dose delivered and the group >90% of the planned dose delivered, we observed that patients who had the best results were those with the largest mean and median length of the spine were: in the group <80%: mean and median were 63 and 67 cm, in the group 80–90%: mean and median was 86 cm, and in the group >90%: mean and median was equal 94 cm. The necessity of sedation of children did not influence the deviations observed in table I.

When discussing the drawbacks of the study, we should also mention the histopathological diagnosis of patients with ependymoma (which is, unless disseminated, no longer an indication for craniospinal irradiation) and 1 patient with PNET (which is no longer recognized according to the new WHO classification). This fact however does not influence the conclusions of the study aimed at the technical aspects of CSI.

SJIG is safe and produces very good long-term outcomes. Treatment planning and delivery is simple and less time consuming than the junction-shift techniques, with good reproduction of the planned dose distribution during actual treatment, assuming that image guidance is available and used on a daily basis.

**Conflict of interest:** none declared

## Aleksandra Napieralska

*Maria Skłodowska-Curie National Research Institute of Oncology  
Gliwice Branch  
Radiotherapy Department  
Wybrzeże Armii Krajowej 15  
44-101 Gliwice, Poland  
e-mail: olanapieralska@gmail.com*

*Received: 23 Apr 2021*

*Accepted: 15 Jun 2021*

## References

1. Athiyaman H, Mayilvaganan A, Singh D. A simple planning technique of craniospinal irradiation in the eclipse treatment planning system. *J Med Phys.* 2014; 39(4): 251–258, doi: 10.4103/0971-6203.144495, indexed in Pubmed: 25525314.
2. Jenkin D. The radiation treatment of medulloblastoma. *J Neurooncol.* 1996; 29(1): 45–54, doi: 10.1007/BF00165517, indexed in Pubmed: 8817415.
3. Wang Z, Jiang W, Feng Y, et al. A simple approach of three-isocenter IMRT planning for craniospinal irradiation. *Radiat Oncol.* 2013; 8: 217, doi: 10.1186/1748-717X-8-217, indexed in Pubmed: 24044521.
4. Zong-Wen S, Shuang-Yan Y, Feng-Lei Du, et al. Radiotherapy for Adult Medulloblastoma: Evaluation of Helical Tomotherapy, Volumetric Intensity Modulated Arc Therapy, and Three-Dimensional Conformal Radiotherapy and the Results of Helical Tomotherapy Therapy. *Biomed Res Int.* 2018; 2018: 9153496, doi: 10.1155/2018/9153496, indexed in Pubmed: 29750173.
5. Wang K, Meng H, Chen J, et al. Plan quality and robustness in field junction region for craniospinal irradiation with VMAT. *Phys Med.* 2018; 48: 21–26, doi: 10.1016/j.ejmp.2018.03.007, indexed in Pubmed: 29728225.
6. Seravalli E, Bosman M, Lassen-Ramshad Y, et al. Dosimetric comparison of five different techniques for craniospinal irradiation across 15 European centers: analysis on behalf of the SIOP-E-BTG (radiotherapy working group). *Acta Oncol.* 2018; 57(9): 1240–1249, doi: 10.1080/0284186X.2018.1465588, indexed in Pubmed: 29698060.

7. Sarkar B, Munshi A, Manikandan A, et al. A low gradient junction technique of craniospinal irradiation using volumetric-modulated arc therapy and its advantages over the conventional therapy. *Cancer Radiother.* 2018; 22(1): 62–72, doi: 10.1016/j.canrad.2017.07.047, indexed in Pubmed: 29195796.
8. Studenski MT, Shen X, Yu Y, et al. Intensity-modulated radiation therapy and volumetric-modulated arc therapy for adult craniospinal irradiation--a comparison with traditional techniques. *Med Dosim.* 2013; 38(1): 48–54, doi: 10.1016/j.meddos.2012.05.006, indexed in Pubmed: 22878118.
9. Ahmed SK, Kruse JJ, Bradley TB, et al. Clinical efficacy and safety of a highly conformal, supine, hybrid forward and inverse planned intensity modulated radiation therapy technique for craniospinal irradiation. *Acta Oncol.* 2018; 57(5): 629–636, doi: 10.1080/0284186X.2017.1400686, indexed in Pubmed: 29129125.
10. Srivastava R, Saini G, Sharma PK, et al. A technique to reduce low dose region for craniospinal irradiation (CSI) with RapidArc and its dosimetric comparison with 3D conformal technique (3DCRT). *J Cancer Res Ther.* 2015; 11(2): 488–491, doi: 10.4103/0973-1482.144556, indexed in Pubmed: 26148626.
11. Bandurska-Luque A, Piotrowski T, Skrobała A, et al. Prospective study on dosimetric comparison of helical tomotherapy and 3DCRT for craniospinal irradiation - A single institution experience. *Rep Pract Oncol Radiother.* 2015; 20(2): 145–152, doi: 10.1016/j.rpor.2014.12.002, indexed in Pubmed: 25859405.
12. Myers PA, Mavroidis P, Papanikolaou N, et al. Comparing conformal, arc radiotherapy and helical tomotherapy in craniospinal irradiation planning. *J Appl Clin Med Phys.* 2014; 15(5): 4724, doi: 10.1120/jacmp.v15i5.4724, indexed in Pubmed: 25207562.
13. Parker WA, Freeman CR. A simple technique for craniospinal radiotherapy in the supine position. *Radiother Oncol.* 2006; 78(2): 217–222, doi: 10.1016/j.radonc.2005.11.009, indexed in Pubmed: 16330119.
14. Hadley A, Ding GX. A single-gradient junction technique to replace multiple-junction shifts for craniospinal irradiation treatment. *Med Dosim.* 2014; 39(4): 314–319, doi: 10.1016/j.meddos.2014.05.004, indexed in Pubmed: 24913466.
15. Cao F, Ramaseshan R, Corns R, et al. A three-isocenter jagged-junction IMRT approach for craniospinal irradiation without beam edge matching for field junctions. *Int J Radiat Oncol Biol Phys.* 2012; 84(3): 648–654, doi: 10.1016/j.ijrobp.2012.01.010, indexed in Pubmed: 22436794.
16. Stoker JB, Grant J, Zhu XR, et al. Intensity modulated proton therapy for craniospinal irradiation: organ-at-risk exposure and a low-gradient junctioning technique. *Int J Radiat Oncol Biol Phys.* 2014; 90(3): 637–644, doi: 10.1016/j.ijrobp.2014.07.003, indexed in Pubmed: 25194667.
17. Parker W, Filion E, Roberge D, et al. Intensity-modulated radiotherapy for craniospinal irradiation: target volume considerations, dose constraints, and competing risks. *Int J Radiat Oncol Biol Phys.* 2007; 69(1): 251–257, doi: 10.1016/j.ijrobp.2007.04.052, indexed in Pubmed: 17707279.
18. Kusters JM, Louwe RJW, van Kollenburg PGM, et al. Optimal normal tissue sparing in craniospinal axis irradiation using IMRT with daily intrafractionally modulated junction(s). *Int J Radiat Oncol Biol Phys.* 2011; 81(5): 1405–1414, doi: 10.1016/j.ijrobp.2010.07.1987, indexed in Pubmed: 21300472.
19. Cox JD, Stetz J, Pajak TF. Toxicity criteria of the Radiation Therapy Oncology Group (RTOG) and the European Organization for Research and Treatment of Cancer (EORTC). *Int J Radiat Oncol Biol Phys.* 1995; 31(5): 1341–1346, doi: 10.1016/0360-3016(95)00060-C, indexed in Pubmed: 7713792.
20. Mah K, Danjoux CE, Manship S, et al. Computed tomographic simulation of craniospinal fields in pediatric patients: improved treatment accuracy and patient comfort. *Int J Radiat Oncol Biol Phys.* 1998; 41(5): 997–1003, doi: 10.1016/s0360-3016(98)00108-4, indexed in Pubmed: 9719108.
21. Phillips C, Willis D, Cramb J, et al. A modified technique for craniospinal irradiation in children designed to reduce acute and late radiation toxicity. *Australas Radiol.* 2004; 48(2): 188–194, doi: 10.1111/j.1440-1673.2004.01295.x, indexed in Pubmed: 15230753.
22. South M, Chiu JK, Teh BS, et al. Supine craniospinal irradiation using intra-fractional junction shifts and field-in-field dose shaping: early experience at Methodist Hospital. *Int J Radiat Oncol Biol Phys.* 2008; 71(2): 477–483, doi: 10.1016/j.ijrobp.2007.10.029, indexed in Pubmed: 18164864.
23. Hawkins RB. A simple method of radiation treatment of craniospinal fields with patient supine. *Int J Radiat Oncol Biol Phys.* 2001; 49(1): 261–264, doi: 10.1016/s0360-3016(00)01367-5, indexed in Pubmed: 11163523.
24. Christ G, Denninger D, Dohm OS, et al. Craniospinal radiotherapy in an advanced technique. *Strahlenther Onkol.* 2008; 184(10): 530–535, doi: 10.1007/s00066-008-1843-1, indexed in Pubmed: 19016043.
25. Strojnik A, Méndez I, Peterlin P. Reducing the dosimetric impact of positional errors in field junctions for craniospinal irradiation using VMAT. *Rep Pract Oncol Radiother.* 2016; 21(3): 232–239, doi: 10.1016/j.rpor.2016.03.002, indexed in Pubmed: 27601956.
26. Sharma DS, Gupta T, Jalali R, et al. High-precision radiotherapy for craniospinal irradiation: evaluation of three-dimensional conformal radiotherapy, intensity-modulated radiation therapy and helical TomoTherapy. *Br J Radiol.* 2009; 82(984): 1000–1009, doi: 10.1259/bjr/13776022, indexed in Pubmed: 19581313.
27. Lee YK, Brooks CJ, Bedford JL, et al. Development and evaluation of multiple isocentric volumetric modulated arc therapy technique for craniospinal axis radiotherapy planning. *Int J Radiat Oncol Biol Phys.* 2012; 82(2): 1006–1012, doi: 10.1016/j.ijrobp.2010.12.033, indexed in Pubmed: 21345612.
28. Grover S, Gudi S, Gandhi AK, et al. Radiation Oncology in India: Challenges and Opportunities. *Semin Radiat Oncol.* 2017; 27(2): 158–163, doi: 10.1016/j.semradonc.2016.11.007, indexed in Pubmed: 28325242.
29. Barton MB, Zubizarreta EH, Polo Rubio JA. Radiotherapy in small countries. *Cancer Epidemiol.* 2017; 50(Pt B): 257–259, doi: 10.1016/j.canep.2017.06.007, indexed in Pubmed: 29120833.
30. Zubizarreta EH, Fidarova E, Healy B, et al. Need for radiotherapy in low and middle income countries – the silent crisis continues. *Clin Oncol (R Coll Radiol).* 2015; 27(2): 107–114, doi: 10.1016/j.clon.2014.10.006, indexed in Pubmed: 25455407.
31. Zubizarreta E, Van Dyk J, Lievens Y. Analysis of Global Radiotherapy Needs and Costs by Geographic Region and Income Level. *Clin Oncol (R Coll Radiol).* 2017; 29(2): 84–92, doi: 10.1016/j.clon.2016.11.011, indexed in Pubmed: 27939337.
32. Donkor A, Luckett T, Aranda S, et al. Barriers and facilitators to implementation of cancer treatment and palliative care strategies in low- and middle-income countries: systematic review. *Int J Public Health.* 2018; 63(9): 1047–1057, doi: 10.1007/s00038-018-1142-2, indexed in Pubmed: 29974131.
33. Van Schelt J, Smith DL, Fong N, et al. A ring-based compensator IMRT system optimized for low- and middle-income countries: Design and treatment planning study. *Med Phys.* 2018; 45(7): 3275–3286, doi: 10.1002/mp.12985, indexed in Pubmed: 29777595.
34. Holmes JA, Chera BS, Brenner DJ, et al. Estimating the excess lifetime risk of radiation induced secondary malignancy (SMN) in pediatric patients treated with craniospinal irradiation (CSI): Conventional radiation therapy versus helical intensity modulated radiation therapy. *Pract Radiat Oncol.* 2017; 7(1): 35–41, doi: 10.1016/j.proro.2016.07.002, indexed in Pubmed: 27663930

# Hilar cholangiocarcinoma – the long-term results of radical and palliative treatment

Włodzimierz Otto<sup>1</sup>, Janusz Sierdziński<sup>2</sup>, Justyna Smaga<sup>1</sup>, Krzysztof Dudek<sup>1</sup>, Krzysztof Zieniewicz<sup>1</sup>

<sup>1</sup>Department of General, Transplant and Liver Surgery, University Medical Center, Medical University of Warsaw, Warsaw, Poland

<sup>2</sup>Department of Medical Informatics and Telemedicine, University Medical Center, Medical University of Warsaw, Warsaw, Poland

**Introduction.** Hilar cholangiocarcinoma (HC) is a tumor that requires a multidisciplinary approach and treatment. The 3- and 5-year survival rates of HC patients treated with surgery and palliative methods were evaluated in the study.

**Material and methods.** The study covered 368 patients treated between 2000–2014. Of them, 137 patients were categorized for surgery (RT group), and 231 for palliative treatment (PT group). The overall 3- and 5-year survival rates were determined by the log-rank test. The Cox hazard regression model revealed the relative prognostic factors.

**Results.** The 3- and 5-year survival rates accounted for 38% and 21% after surgery, but 13% and 0 after palliative treatment ( $p < 0.0001$ ). Radical tumor resection, negative lymph nodes, and early tumor T stage were the factors conducive to survival.

**Conclusions.** Surgery, if the radical tumor resection is possible, offers a chance for long-term survival. The effects of surgical treatment are of little consequence in the face of poor treatment outcomes of palliative patients, however.

**Key words:** hilar cholangiocarcinoma, Bismuth-Corlette typing, T-stage typing, hemihepatectomy, negative resection margin

## Introduction

Hilar cholangiocarcinoma (HC) is a tumor of the main lobar extrahepatic bile ducts, distal to segmental bile ducts and proximal to the cystic duct [1, 2]. Radical tumor resection that also covers the extrahepatic bile ducts and the unilateral part of the liver provides a chance to cure the disease, but selection of candidates remains challenging [5].

Studies on the results of HC treatment usually show the effects of surgery or the effects of palliative treatment in the particular groups of patients [3–6]. Few studies focus on an analysis of all patients admitted and treated at a multidisciplinary department of a single institution over a long period of time [7]. This prompted the presentation of own experience in the management of HC patients undergoing radical surgery and palliative care in the multidisciplinary HPB department of Medical University of Warsaw. The 3- and

5-year cumulative overall survival rates and factors conducive to the survival of the patients were the end-points of this study.

## Material and methods

The study covered a cohort of 368 patients (F 178, M 190, median age 58.3, range 23–94, SD +/-13.9 years) with Klatskin's tumors, who were transferred from public hospitals in the period of 2000–2014. Of them, 65% had already undergone bile duct stenting. Tumors were evaluated for radical surgery by using the T-stage classifications as assessed using CT, MRI and USG imagings [8–11, 13]. The presence of adenocarcinoma was confirmed in each case by the pathologist based on tissue biopsies and/or tissue material removed during surgery. The TNM clinical stage (UICC) was determined in patients who underwent surgery.

## Jak cytować / How to cite:

Otto W, Sierdziński J, Smaga J, Dudek K, Zieniewicz K. *Hilar cholangiocarcinoma – the long-term results of radical and palliative treatment*. NOWOTWORY J Oncol 2021; 71: 348–356.

### **Patients qualified for radical surgery**

The group consisted of 137 (37.2%) patients (F 63, M 74, median age 57.3 years, (range 23–78, SD +/-12.2). 87 patients (F 37, M 50, median age 57.3 years) were already prosththesized before the transfer. The tumor was of stage Bismuth-Corlette II, IIIA, and IIIB in 6, 81 and 50 patients, respectively. Tumor clinical stage of T1 was determined for 29 patients and T2 for 108. The extended right hemihepatectomy included the right liver lobe, the inferior part of segment IV, the hilar plate, and the entire caudate lobe. The extended left hemihepatectomy included the left liver lobe, the right paramedian sector of the hilar plate, and most of the caudate lobe. Six tumors of the Bismuth II type were excised locally. Lymph nodes of the celiac axis, common hepatic artery, and all lymphatic structures in the hepato-duodenal ligament were coupled with complete resection of the extrahepatic bile duct in all of the patients. A frozen-section analysis of the margins was used to guide resection. The biliary tract continuity was restored by the anastomosis of the remaining hepatic duct to the Roux-Y jejunal loop. The postoperative course was uncomplicated in 78 patients (57%). 14 patients (10.2%) died due to postoperative complications. The result of R0, R1, and R2 tumor resection was obtained in 100 (73%), 24 (17.5%), and 13 (9.5%) of the patients, respectively. The extent of carcinoma infiltration within the removed tissues was described in details by the pathologist in every patient. The TNM clinical stage was determined as T1N0M0 in 29 patients, T2N0M0 in 58 patients, and T3N1M0 in 50 patients. Adjuvant chemotherapy was applied only to 37 patients undergoing R1/R2 tumor resection. The details are presented in table I.

### **Patients having tumors clearly unresectable (Palliative A)**

The group consisted of 210 patients (57.3%, F 101, M 109, median age 59.9, range 26–94, SD +/-11.0 years). Of them, 66% were already prosththesized before the transfer. The tumor was of stage Bismuth-Corlette II, IIIB and IV in 5, 25, and 180 patients, respectively. Radiologic tests indicated clearly the tumor unresectability (clinical T3 stage). No distant metastases were found in any of the patients, however. Infiltration of the bile duct by cholangiocarcinoma was confirmed by the pathologist in specimens obtained by biopsy or biliary brushing during ERCP. Clinical advances of the tumor were not possible to be calculated (TxNxM0).

### **Patients having unresectable tumors, as found during laparotomy (Palliative B)**

In 21 patients (5.7%, F 14, M 7, median age 59.2, range 48–76, SD +/-14.2 years) imaging studies indicated the possibility of radical operation. Tumor was of stage Bismuth-Corlette IIIA in 8 patients, and IIIB in 13, and the clinical stage T2 was determined by radiologic tests. The operative exploration allowed to recognize excessive tumor involvement (T3 stage) and its unresectability. The reason for withdrawing them from radical

surgery was tumor involvement of the main trunk of the portal vein in 14 cases, involvement of the common hepatic artery in 4, and the tumor's extensive spread to the contralateral duct in 7 patients. Operations ended after collection of tissue specimens. All patients were treated by endoscopic stenting over the postoperative period. Postoperative complications were frequent. Pathologic diagnosis was obtained by examination of the specimens taken during the explorative operation. Perineural invasion and lymph nodes invasion of the tumor were present in all patients. No distant metastases were found. The TNM stage of T4N1M0 was determined in all patients.

### **Palliative care modalities**

The group of palliative patients consisted of 231 patients in total (63%, F 115, M 116, median age 58.9, range 26–94, SD +/-13.6 years). Endoscopic stenting of the bile duct tree was applied to all 231 patients. Depending on individual indications, plastic stents or different types of SEMSs prosthesis were inserted to provide effective bile drainage. The procedure was effective in 199 patients (86.1% out of 231 in this group), and uncomplicated in 145 (62.7%). 13 patients (5.6 %) died due to a failure in the procedure or serious biliary complications. In the follow-up period, plastic stents were usually changed every 2–4 months. Metal SEMS prostheses were targeted for permanent decompression of the biliary tree, however, more than 50% had intermittent cholangitis along with the treatment. Early complications also included infection, bleeding, pancreatitis, and often occlusion caused by sludge in both types of stents. Dislodgment happened in 14% and in 5% of the fully and partially covered SEMS prostheses. 76 of the patients (33%) received chemotherapy by using gemcitabine and platinum-based regimens, according to the oncologist's order. The details are presented in table II.

### **Statistical analysis**

Data were summarized with follow-up to December 31, 2019. Cumulative overall patient survival rates at 3 and 5 years were determined as percent of patients and calculated by the Kaplan–Meier method using the log-rank test with adjustment for the type of treatment. The Chi-square test was used to analyze categorical data. The Cox proportional hazard regression model was used to assess the relative prognostic factors influence on patient survival. Values of  $p < 0.05$  were considered significant.

### **Results**

14 out of 137 patients from the RT group (10.2%), and 13 out of 231 patients from the PT group (5.6%), died during treatment due to serious complications ( $p > 0.71$ ). The median survival time for the 368 patients participating in the study was 15.3 months, whereas the cumulative survival rates of 3- and 5-years were 27% and 11%, respectively. The median survival time of patients treated by surgery was 19.5 months (including patients with R0, R1, R2 resections of 24, 17, and 14

**Table I.** Demographic data, tumor features, procedures used and complications in patients treated by surgery

<b>Patients treated by surgery</b>						
Number of patients: 137 (37.2%); F 63, M 74, median age 57.3 (range 23–78, SD +/-12.2)						
Overall results of surgery: R0 – 100 (73%), R1 – 24 (17.5%), R2 – 13 (9.5%)						
Detail description of variables				Number of patients	Female	Male
endoscopic prosthesis procedure prior to referral		yes		87 (63%)	37	50
		no		50	26	24
<b>Right extended hemihepatectomy for Bismuth–Corlette type IIIA</b>						
effects of surgery	T-stage	TNM class.	No. of pts.	97	46	51
R0	T1	T1N0M0	16	73	36	37
	T2	T2N0M0	50			
		T3N1M0	7			
R1	T1	T1N0M0	none	16	6	10
	T2	T2N0M0				
		T3N1M0	16			
R2	T1	T1N0M0	none	8	4	4
	T2	T2N0M0				
		T3N1M0	8			
<b>Left extended hemihepatectomy for Bismuth–Corlette type IIIB</b>						
effects of surgery	T-stage	TNM class.	No. of pts.	34	12	22
R0	T1	T1N0M0	13	21	7	24
	T2	T2N0M0	5			
		T3N1M0	3			
R1	T1	T1N0M0	none	8	4	4
	T2	T2N0M0				
		T3N1M0	8			
R2	T1	T1N0M0	none	5	1	4
	T2	T2N0M0				
		T3N1M0	5			
<b>Local tumor resection for Bismuth–Corlette type II</b>						
effects of surgery	T-stage	TNM class.	No. of pts.	6	3	3
R0	T1	T1N0M0	6	6	3	3
<b>Results of pathologic examination</b>						
lymph nodes infiltration		yes		50	19	31
		no		87	44	43
liver parenchyma infiltration		yes		64	31	33
		no		73	32	42
perineural invasion		yes		33	13	20
		no		104	50	54
<b>Postoperative course and complications (Clavien–Dindo scale)</b>						
uncomplicated				78 (57%)	40	38
grade I				12	2	10
grade II				15	9	6
grade III				5	0	5
grade IV				13	5	8
grade V (death)				14 (10.2%)	7	7
<b>Adjuvant chemotherapy ( all R1 and R2 patients)</b>				<b>37 (27.7%)</b>	<b>15</b>	<b>22</b>

**Table II.** Demographic data, tumor features, procedures used and complications in patients treated by palliative methods

<b>Patients treated by palliative methods</b>							
No. of patients: 231 (63%); F 115, M 116, median age 59.9 (range 26–94, SD+/-11.6) years							
Detail description of variables				No. of patients	Female	Male	
endoscopic prosthesis procedure prior to referral				yes	140 (66%)	77	63
				no	70	24	46
<b>Palliative A: unequivocally not for resection</b>							
Bismuth–Corlette staging	T-stage	presumed TNM	No. of pts.	210	101	109	
Bismuth type II			5		1	4	
Bismuth type III/B	T3	T4NxM0	25	210	15	10	
Bismuth type IV			180		85	95	
<b>Palliative B: excessive tumor development, “unnecessary laparotomies”</b>							
Bismuth–Corlette staging	T-stage	confirmed TNM	No. of pts	21	14	7	
Bismuth type IIIA			8		3	5	
Bismuth type IIIB	T2	T4N1M0	13	21	11	2	
<b>Pathologic examination of tissue samples</b>							
lymph nodes infiltration				yes	21	14	7
liver parenchyma infiltration				not tested	not tested		
perineural invasion				yes	21	14	7
<b>Palliative A &amp; B: procedures used</b>							
metal stent replacement instead of existing plastic stents					114 (49%)	27	87
new stenting procedure due to jaundice by plastic / metal stents					96	69	27
explorative laparotomy; plastic or metal stents introduced after					21	14	7
<b>Palliative A &amp; B: complications after procedures (Clavien–Dindo scale)</b>							
uncomplicated					145 (69%)	80	65
grade I					24	3	21
grade II					17	10	7
grade III					25	8	17
grade IV					19	11	8
grade V (death)					13 (5.6%)	5	8
palliative A & B: adjuvant chemotherapy					76 (33%)	39	37

months, respectively), and for patients treated by palliative methods it was 13 months ( $p < 0.001$ ). Statistical values are shown in table III.

### The effect of R0 resection

The 3- and 5-year cumulative survival rates in the 137 patients treated by surgery were 38% and 21%, whereas in the 231 patients treated with palliative methods it was 13% and 0, respectively (log-rank test – 5.01,  $p < 0.0001$ ). On the other hand, in the 100 patients undergoing R0 resection it was 50% and 30%, but in the 37 patients undergoing R1/R2 resection it was 20.5% and 0, respectively (log-rank test – 3.15,  $p < 0.002$ ). No significant differences in the 3- and 5-year survival rates were found between patients undergoing R1 resection (survival rates accounting for 21% and 0%) and R2 resection (survival rates accounting for 11.5% and 0), (log-rank test – 0.60,  $p > 0.54$ ;

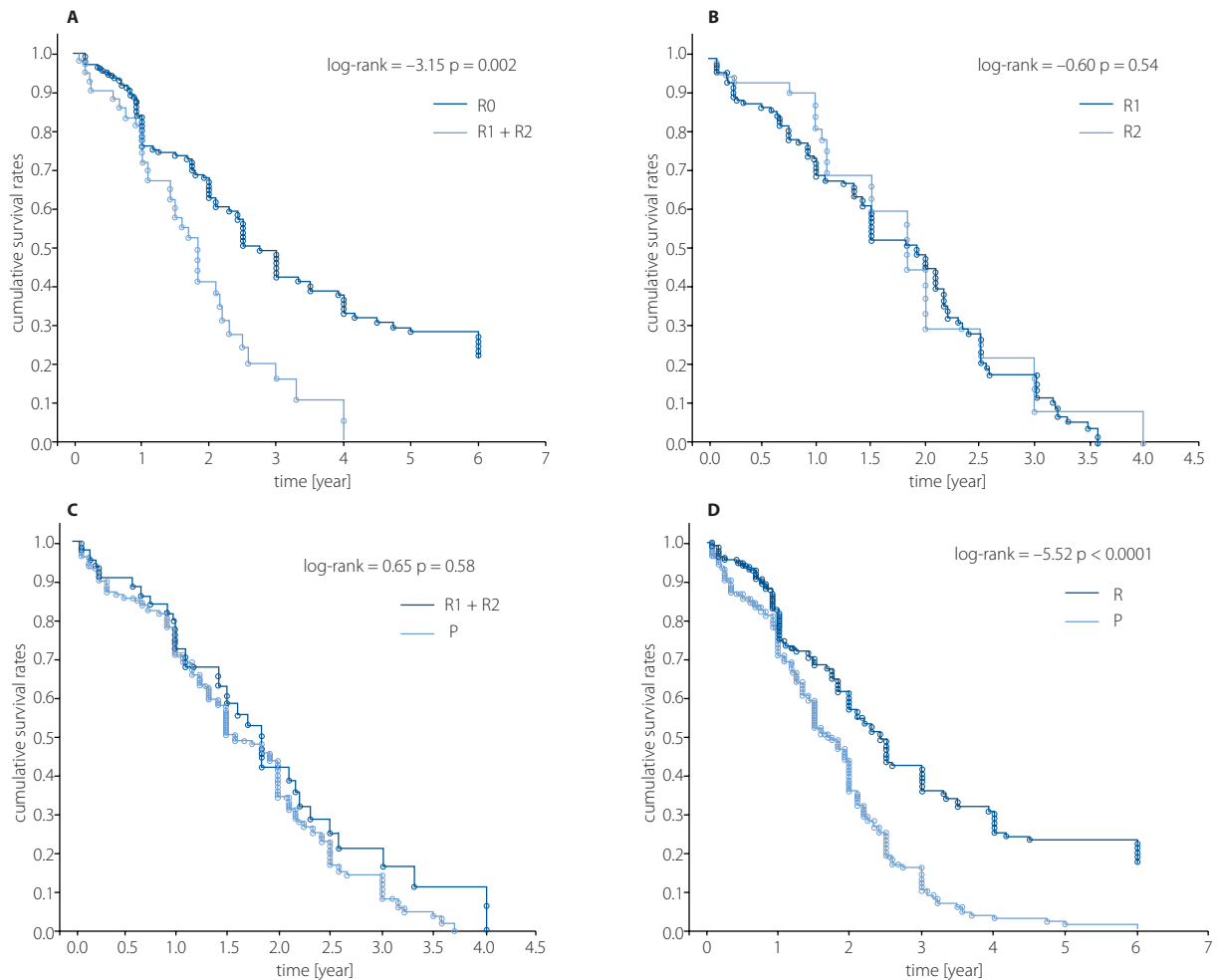
in between patients undergoing R1/R2 resection and those treated with palliative methods (log-rank test – 0.65,  $p > 0.58$ ); in between the palliative patients who received adjuvant chemotherapy and those who did not receive it (log-rank – 0.87,  $p > 0.28$ ) (fig. 1).

### The effect of T-stage

Patients categorized by T-stage classification were eligible for tumor resection while being in the T1 or T2 tumor stage. Resection R0 was achieved in 35 patients with T1 and 65 patients with T2 tumors, while R1 and R2 resection was achieved in 24 and 13 patients, all with T2 tumors. The median survival time of patients with T1 tumors was 29.1 months and of patients with T2 tumors – 15.5 months. On the other hand, all patients with T3 tumors were suitable only for palliative treatment, with a median survival time of 13 months. The median survival of all

**Table III.** Analysis of patient survival based on treatment modality

Dependent variables	Value 'z' for multiple comparisons; independent variable (grouping): treatment modality Kruskal-Wallis test: H (2, N = 368) – 31.27 p < 0.0001			Dependent variable	P value for multiple comparisons; independent variable (grouping): treatment modality Kruskal-Wallis test: H (2, N = 368) – 31.27 p < 0.0001		
	R0	R1 + R2	PT		R0	R1 + R2	PT
Survival time				Survival time			
R0			2.81	R0	0.014		0.0001
R1 + R2	2.81			R1 + R2	0.014		1.00
PT	5.56	0.85		PT	0.0001	1.00	



**Figure 1.** Kaplan–Meier survival estimate of patients with curatively intent surgeries and with patients treated with palliative methods. **A.** Survival time differed significantly between R0 and R1/R2 resection; **B.** No significant difference in survival time was found between resection R1 and R2; **C.** No significant difference in survival time was found between resection R1/R2 and palliative treatment; **D.** Survival time differed significantly between R0 resection and palliative treatment

368 patients that were categorized by T-stage was 14.7 months. Further analysis by multiple comparisons showed that the survival time of patients with stage T1 tumors was significantly longer than those with stage T2 ( $p < 0.015$ ), and T3 ( $p < 0.002$ ). No significant difference was found in the survival time of patients with T2 and T3 stage tumors ( $p < 1.0$ ), (tab. IV). The T-stage of a tumor corresponded clearly to its local growth and spread, as was confirmed by the pathologist in post-

-operative specimens that had been removed. Only patients determined as T1-stage possessed tumors in the early stage of development (T1N0M0), whereas in the T2 patients, tumors were more advanced (T2N0 and T3N1). Their survival time was shorter, and unfortunately, it did not differ significantly from the survival of palliative patients treated. The results indicate the dependence of long-term outcomes from the clinical T-stage



**Table IV.** Analysis of patient survival based on T-stage classification

Dependent variables	Value 'z' for multiple comparisons; independent variable (grouping): T-staging system Kruskal-Wallis test: H (3, N = 368) – 18.33 p = 0.0004			Dependent variable	P value for multiple comparisons; independent variable (grouping): T-staging system Kruskal-Wallis test: H (3, N = 368) – 18.33 p = 0.0004		
	T1-stage	T2-stage	T3-stage		T1-stage	T2-stage	T3-stage
Survival time				Survival time			
T1-stage		3.02	3.54	T1-stage		0.015	0.002
T2-stage	3.02		0.55	T2-stage	0.015		1.00
T3-stage	3.54	0.55		T3-stage	0.002	1.00	

**Table V.** Results of multivariate analysis using the Cox regression model for factors conducive to patient survival

Parameter	Chi-square	Pr > ChiSq	Hazard ratio
tumor resection R0 vs. R1/R2	14.79	<0.001	2.29
lymph nodes negative vs. involved	21.08	<0.001	2.27
tumor T1-stage vs. T2/T3	5.21	<0.02	1.55

of tumor development, but also lymph node involvement in the cancer mass.

### Prognostic factors

The analysis revealed that R0 tumor resection, the negative lymph nodes, and the tumor at T1-stage, are factors favorable for patients' survival ( $p < 0.001$  and  $0 < 0.02$ ). Consequently, the less advanced the tumor is, the easier it is to achieve radical resection and the better the long-term result (tab. V). The differences in the cumulative survival rates that would arise from the patients' sex, age, and postoperative complications or differences in the operative or endoscopic treatment modality were found to be statistically not significant.

### Discussion

The study demonstrated that R0 tumor resection offers a chance at long-term survival, however the procedure can be applied in only circa 30% of cases. In such patients, the 3- and 5-year cumulative survival rates were 50% and 30%, respectively, with a perioperative mortality of 10.2%. Although the resection was challenging in numerous cases, the postoperative complications were not frequent, and the postoperative mortality accounted for 10.2%, since only 14 patients died. The results corresponded to experience presented i.e. by van Gulik et al., Zhang et al., Baton, et al. and some others [19–24].

The study showed that the T-staging system served as a good indicator for postoperative prognosis. The oncologic radicalism has been achieved following the principles of liver surgery that are generally known and accepted [2, 7, 11–16, 21, 22]. A particular strength of the present study was that the diagnosis of hilum carcinoma was confirmed in all patients by positive histology or cytology. Therefore, the clinical stage of the patients could be classified according to UICC/AJCC system [7, 16, 18]. The pathologic examination of the operative spe-

cimens showed that all T1-stage patients should be classified as T1N0M0, whereas T2-stage patients as at least T2N0M0, but also as T2N1M0. This indicated a close correlation between the T-staging system, the multifactorial pTNM staging and the clinical stage of tumor development, which is obvious and confirmed by years of experience [13–17, 23–25]. Therefore, the median survival time of patients with T1 tumors was significantly longer than of patients with T2 tumors, regardless that the resection was R0 in each case ( $p < 0.015$ ). No significant difference was found, however, in the median survival time of patients with T2 tumors undergoing palliative resection and the T3 tumors, treated with palliative methods ( $p > 1.0$ ). In fact, all patients who underwent tumor resection, limited to the state of R1 and R2, were classified as T3N1M0 by the pathologist. The above data has suggested that patients without lymph node involvement have a better survival chance. Actually, the negative lymph nodes were found as one of the factors conducive to the survival of the patient in the multivariate analysis by using the Cox regression model in this study. The literature provides conflicting results regarding the association of lymph node status on survival, with some authors showing a clear effect [14, 22] and some showing none [7, 26]. Nonetheless, our results indicate the dependence of long-term outcomes from the clinical T-stage of tumor development, but also the lymph node involvement in the cancer mass. Consequently, the less advanced the tumor, the easier it is to achieve radical resection and the better the long-term outcome [4, 7, 13–17].

The effectiveness of the preoperative assessment has proven insufficient in over 15% of patients. In fact, they had an advanced cancer, which was confirmed during explorative laparotomy or the surgery had to be limited to the stage R1/R2 (all T4N1M0). The problem is generally known as "unnecessary laparotomies", and is mentioned as one of the causes of poor treatment results in HC patients. However, the study by

Jarnagin et al. [7], and Zhang et al. [20] reveal longer survival rates after palliative tumor resection. Also, Baton et al. [21] found that R1 hepatic resection with no other risk factors can offer better long-term survival. On the other hand, in a study by Seyama et al. [22], no difference in survival was seen between R0 resection with a margin <5 mm and R1 resection. Indeed, the 3- and 5-year cumulative survival rates were longer in R1 than R2 of patients, but, the difference was statistically irrelevant (log-rank test – 0.6,  $p > 0.54$ ). Moreover, survival rates of patients after a palliative R1/R2 resection and patients treated with endoscopic methods were statistically also irrelevant (log-rank test – 0.65,  $p > 0.58$ ). It was exactly one month longer than in patients treated with endoscopic palliative modalities. Stenting procedures were successful in 86.1% of unresectable patients. SEMS prostheses were generally preferred to plastic stents, however, in most advanced cases, plastic stents were considered sufficient. Complications were not numerous and hospital stay mortality concerned 5.6% of patients. Others estimate the success rate at 55% to 90% of the adequate endoscopic drainage for hilar tumors, also indicating a higher risk of cholangitis in such patients [27–29]. Surprisingly, and contrary to studies demonstrating the clear advantage of gemcitabine/cisplatin-based chemotherapy, we found no significant differences in the survival of patients who were treated this way (log-rank – 0.87,  $p > 0.28$ ) [24–26]. The results quoted above correspond to some other reports [7, 11, 18, 19, 30].

The positive effects of surgical treatment are obscured by the vast majority of patients presented with advanced locoregional disease. This is clearly demonstrated by the poor overall survival of the whole population that is accounted in months, despite the efforts and significant achievements in the treatment of non surgical patients [1, 4, 7, 8, 15, 22, 23]. The analysis showed that 231 patients were in the T3-stage of the tumor, denoting unilateral or contralateral portal vein involvement and homolateral or contralateral hepatic atrophy, that corresponded to clinical stage T4NxM0, according to UICC/AJCC classification [7, 16, 24–26]. The main goals for the palliation of patients with advanced hilar cholangiocarcinoma are decompression of the biliary system and control of tumor growth by chemo- radiotherapy [5, 11, 27, 28]. However, adjuvant treatment (radiotherapy, chemotherapy or a combination of both procedures) for locally advanced tumors, and especially for tumors with distant metastases, seems not to influence the oncological outcome in terms of disease-free survival and overall survival [7, 14, 22, 24]. Our modest results achieved in patients with palliative methods seem to confirm this experience. This is one of the most challenging malignancies of the liver and the biliary system. The overall survival of patients suffering from hilar cholangiocarcinoma is poor, in spite of progress in modern diagnostics and methods of treatment [7, 8, 15, 16, 18, 22]. The biological behavior of the tumor and its strategic location are the principal reasons for this state of affairs.

In Polish literature, there are no analyses of multicentre clinical studies concerning the diagnosis and treatment of the Klatskin tumor. Reports on the outcomes after radical and palliative surgical treatment are particularly lacking. Peripherical hepatico-jejunostomy is proposed by some authors as an alternative palliative surgical method of treatment in advanced cases [31, 32]. Most seem to rely on the implantation of plastic and metal stents, which in practice, was primarily used for palliation of the patients discussed in our study [33, 34]. Overall, the treatment results are poor; 5-year survival is defined as about 1% in all treated for CCA patients and up to 20%, if it is possible to treat patients by radical surgery [31–33]. The effectiveness of chemotherapy in the treatment of hilar carcinoma is low, however, it is proposed as an adjuvant or palliative in selected patients. Constant control observations, biochemical and imaging tests are recommended, depending on the clinical course [35, 36].

Polish experiences differ somewhat from the trends presented in many contemporary reports. Tumor resection is still the only potentially curative option for Klatskin tumor patients, although only a small percentage of patients are eligible for surgery. The side of the liver resection does not impact the perioperative and long term outcomes in patients undergoing curative-intent resection. A surgical strategy should be planned based on the possibility of achieving R0 resection with the confirmed negative margin of tissue by histopathologic test. The 5-year overall survival rates after radical tumor resection varied from 20% to even 40% [37, 38]. Radical operative treatment is proposed even for locally advanced tumor stages. The criteria for resectability include absence of liver metastases, absence of carcinomatosis, and absence of vascular invasion. Local tumor advancement plays a minor role in these considerations [39]. A critical assessment of the patient's preoperative imaging is necessary to determine tumor resectability. The advantage of T-stage over Bismuth-Corlette tumor classification for such purposes is stressed in many studies [40, 41]. The percentage recurrence is high. The problem is that we still lack accurate noninvasive biomarkers for the diagnosis and to estimate the prognosis while evaluating patients populations. So, definitive resection, combined with adjuvant therapy to reduce the risk of recurrence should be the standard approach for selected patients. Chemotherapy medications that are used are fluorouracil, gemcitabine, and cisplatin [39–42]. If surgery is not possible, in unresectable Klatskin tumors, the patients should be treated by radiotherapy and/or chemotherapy. Low-dose chemotherapy can make the tissue more sensitive to radiation, however, radiation therapy can be used with or without low-dose chemotherapy. Gemcitabine combined with cisplatin therapy has been recognized recently as a standard treatment for unresectable Klatskin tumors [39, 40]. In Germany, radiation therapy for Klatskin tumor is used after partial tumor resection. It is also used as the main treatment method for advanced stages of cancer [43]. Decompression of the biliary tract plays

an important role in the treatment process. Stents should be placed by percutaneous transhepatic USG or CT guided procedures instead of standard ERCP procedure to avoid possible intrahepatic infection. However, chemotherapy is not recommended as the neoadjuvant treatment since it can delay more effective therapy possibly even by months [39, 40, 42].

The results presented in the paper correspond, to a large extent, to results presented in recent professional literature. This is because the approach to the treatment has corresponded with changing and constantly modernizing treatment methods in the leading world HPB Centers. The large sample size and long study period are certainly strengths of this study, but the analysis may exhibit some bias characteristic for studies carried out over a long time period on a large sample of patients with a very specific type of disease. Thus, localization and the extent of the malignancy could be sources of bias, especially in patients with diseases in their advanced stage, since they were diagnosed and categorized mostly by evaluation and interpretation of radiologic images. The stage of classification was just presumed in some patients with advanced tumors, and this can be biased, since it was based on the results of cytology and radiologic images. Moreover, the causal-effect relationship between procedures and a patient's long-term outcome may have given rise to a small amount of bias in the interpretation of the results. However, as regarding treatment modalities, all procedures were performed by the same highly experienced specialists, according to the same operative procedures. Subsequently, any variations in performance of the procedure caused by the individual nature of a particular specialist, were too small to generate significant differences. Therefore, we believe that the study results can be generalized due to the considerable large number of patients included in the study, followed up on for a relatively long time, but with proper caution exercised due to its limitations and bias.

## Conclusions

Surgery, if radical tumor resection is possible, offers some chance for long-term survival. The effects of surgical treatment are of little consequence in the face of poor treatment outcomes of palliative patients, however. Unfortunately, the majority of hilar tumors are diagnosed in their advanced loco-regional stages. This state of affairs results from the biologic behavior of the tumor and its location.

## Acknowledgments

The results presented in the study are the summary of efforts and experiences of the team from the Department of General, Transplant & Liver Surgery, Medical University of Warsaw, in the field of treatment of hilar cholangiocarcinoma. The authors would like to show their gratitude to all surgeons and nurses of the Department for their commitment in caring for the patients during the course of this study. Ethical Approval: According to Polish, law ethical approval was not required.

**Conflict of interest:** none declared

**Janusz Sierdziński**

*Medical University of Warsaw*

*Department of Medical Informatics and Telemedicine*

*ul. Litewska 14/16*

*00-581 Warsaw, Poland*

*e-mail: jsierdzinski@wum.edu.pl*

*Received: 8 Aug 2021*

*Accepted: 14 Sep 2021*

## References

1. Sharma P, Yadav S. Demographics, tumor characteristics, treatment, and survival of patients with Klatskin tumors. *Ann Gastroenterol.* 2018; 31(2): 231–236, doi: 10.20524/aog.2018.0233, indexed in Pubmed: 29507471.
2. Bismuth H, Nakache R, Diamond T. Management strategies in resection for hilar cholangiocarcinoma. *Ann Surg.* 1992; 215(1): 31–38, doi: 10.1097/0000658-199201000-00005, indexed in Pubmed: 1309988.
3. Soares KC, Kamel I, Cosgrove DP, et al. Hilar cholangiocarcinoma: diagnosis, treatment options, and management. *Hepatobiliary Surg Nutr.* 2014; 3(1): 18–34.
4. Launois B, Reding R, Lebeau G, et al. Surgery for hilar cholangiocarcinoma: French experience in a collective survey of 552 extrahepatic bile duct cancers. *J Hepatobiliary Pancreat Surg.* 2000; 7(2): 128–134, doi: 10.1007/s005340050166, indexed in Pubmed: 10982604.
5. Singhal D, van Gulik TM, Gouma DJ. Palliative management of hilar cholangiocarcinoma. *Surg Oncol.* 2005; 14(2): 59–74, doi: 10.1016/j.suronc.2005.05.004, indexed in Pubmed: 16019208.
6. Connor S, Barron E, Redhead DN, et al. Palliation for suspected unresectable hilar cholangiocarcinoma. *Eur J Surg Oncol.* 2007; 33(3): 341–345, doi: 10.1016/j.ejso.2006.11.005, indexed in Pubmed: 17175127.
7. Jarnagin W, Winston C. Hilar cholangiocarcinoma: diagnosis and staging. *HPB (Oxford).* 2005; 7(4): 244–251, doi: 10.1080/13651820500372533, indexed in Pubmed: 18333200.
8. Choi JY, Kim MJ, Lee JM, et al. Magnetic resonance cholangiography: comparison of two- and three-dimensional sequences for assessment of malignant biliary obstruction. *Eur Radiol.* 2008; 18(1): 78–86, doi: 10.1007/s00330-007-0670-6, indexed in Pubmed: 18236046.
9. Strongin A, Singh H, Eloubeidi MA, et al. Role of endoscopic ultrasonography in the evaluation of extrahepatic cholangiocarcinoma. *Endosc Ultrasound.* 2013; 2(2): 71–76, doi: 10.4103/2303-9027.117690, indexed in Pubmed: 24949368.
10. Aloia TA, Charnsangavej C, Faria S, et al. High-resolution computed tomography accurately predicts resectability in hilar cholangiocarcinoma. *Am J Surg.* 2007; 193(6): 702–706, doi: 10.1016/j.amjsurg.2006.10.024, indexed in Pubmed: 17512280.
11. Cannon RM, Brock G, Buell JF. Surgical resection for hilar cholangiocarcinoma: experience improves resectability. *HPB (Oxford).* 2012; 14(2): 142–149, doi: 10.1111/j.1477-2574.2011.00419.x, indexed in Pubmed: 22221577.
12. de Jong MC, Marques H, Clary BM, et al. The impact of portal vein resection on outcomes for hilar cholangiocarcinoma: a multi-institutional analysis of 305 cases. *Cancer.* 2012; 118(19): 4737–4747, doi: 10.1002/cncr.27492, indexed in Pubmed: 22415526.
13. Washburn WK, Lewis WD, Jenkins RL. Aggressive surgical resection for cholangiocarcinoma. *Arch Surg.* 1995; 130(3): 270–276, doi: 10.1001/archsurg.1995.01430030040006, indexed in Pubmed: 7534059.
14. Nimura Y, Kamiya J, Kondo S, et al. Aggressive preoperative management and extended surgery for hilar cholangiocarcinoma: Nagoya experience. *J Hepatobiliary Pancreat Surg.* 2000; 7(2): 155–162, doi: 10.1007/s005340050170, indexed in Pubmed: 10982608.
15. Neuhaus P, Jonas S, Bechstein WO, et al. Extended resections for hilar cholangiocarcinoma. *Ann Surg.* 1999; 230(6): 808–18; discussion 819, doi: 10.1097/0000658-199912000-00010, indexed in Pubmed: 10615936.
16. Mansour J, Aloia T, Crane C, et al. Hilar Cholangiocarcinoma: expert consensus statement. *HPB.* 2015; 17(8): 691–699, doi: 10.1111/hpb.12450.
17. Cho MS, Kim SH, Park SW, et al. Surgical outcomes and predicting factors of curative resection in patients with hilar cholangiocarcinoma: 10-year single-institution experience. *J Gastrointest Surg.* 2012; 16(9): 1672–1679, doi: 10.1007/s11605-012-1960-0, indexed in Pubmed: 22798185.

18. Nuzzo G, Giuliani F, Ardito F, et al. Italian Chapter of the International Hepato-Pancreato-Biliary Association. Improvement in perioperative and long-term outcome after surgical treatment of hilar cholangiocarcinoma: results of an Italian multicenter analysis of 440 patients. *Arch Surg.* 2012; 147(1): 26–34, doi: 10.1001/archsurg.2011.771, indexed in Pubmed: 22250108.
19. van Gulik TM, Ruys AT, Busch ORC, et al. Extent of liver resection for hilar cholangiocarcinoma (Klatskin tumor): how much is enough? *Dig Surg.* 2011; 28(2): 141–147, doi: 10.1159/000323825, indexed in Pubmed: 21540600.
20. Zhang BH, Cheng QB, Luo XJ, et al. Surgical therapy for hilar cholangiocarcinoma: analysis of 198 cases. *Hepatobiliary Pancreat Dis Int.* 2006; 5(2): 278–282, indexed in Pubmed: 16698591.
21. Baton O, Azoulay D, Adam DV, et al. Major hepatectomy for hilar cholangiocarcinoma type 3 and 4: prognostic factors and longterm outcomes. *J Am Coll Surg.* 2007; 204(2): 250–260, doi: 10.1016/j.jamcollsurg.2006.10.028, indexed in Pubmed: 17254929.
22. Seyama Y, Kubota K, Sano K, et al. Long-term outcome of extended hemihepatectomy for hilar bile duct cancer with no mortality and high survival rate. *Ann Surg.* 2003; 238(1): 73–83, doi: 10.1097/01.SLA.0000074960.55004.72, indexed in Pubmed: 12832968.
23. Matull WR, Dhar DK, Ayaru L, et al. R0 but not R1/R2 resection is associated with better survival than palliative photodynamic therapy in biliary tract cancer. *Liver Int.* 2011; 31(1): 99–107, doi: 10.1111/j.1478-3231.2010.02345.x, indexed in Pubmed: 20846273.
24. Eckel F, Schmid RM, Eckel F, et al. Chemotherapy in advanced biliary tract carcinoma: a pooled analysis of clinical trials. *Br J Cancer.* 2007; 96(6): 896–902, doi: 10.1038/sj.bjc.6603648, indexed in Pubmed: 17325704.
25. Miao X, Pei D, Wen Yu, et al. Prognostic Value of Bismuth Typing and Modified T-stage in Hilar Cholangiocarcinoma. *Cancer Translational Medicine.* 2015; 1(1): 1, doi: 10.4103/2395-3977.151467.
26. Rea DJ, Munoz-Juarez M, Farnell MB, et al. Major hepatic resection for hilar cholangiocarcinoma: analysis of 46 patients. *Arch Surg.* 2004; 139(5): 514–23; discussion 523, doi: 10.1001/archsurg.139.5.514, indexed in Pubmed: 15136352.
27. Cassani LS, Chouhan J, Chan C, et al. Biliary Decompression in Perihilar Cholangiocarcinoma Improves Survival: A Single-Center Retrospective Analysis. *Dig Dis Sci.* 2019; 64(2): 561–569, doi: 10.1007/s10620-018-5277-z, indexed in Pubmed: 30238201.
28. Teng F, Xian YT, Lin J, et al. Comparison of Unilateral With Bilateral Metal Stenting for Malignant Hilar Biliary Obstruction. *Surg Laparosc Endosc Percutan Tech.* 2019; 29(1): 43–48, doi: 10.1097/SLE.0000000000000594, indexed in Pubmed: 30418421.
29. Mansfield SD, Barakat O, Charnley RM, et al. Management of hilar cholangiocarcinoma in the North of England: pathology, treatment, and outcome. *World J Gastroenterol.* 2005; 11(48): 7625–7630, doi: 10.3748/wjg.v11.i48.7625, indexed in Pubmed: 16437689.
30. Zheng-Rong L, Hai-Bo Y, Xin C, et al. Resection and drainage of hilar cholangiocarcinoma: an 11-year experience of a single center in mainland China. *Am Surg.* 2011; 77(5): 627–633, indexed in Pubmed: 21679599.
31. Szymańska D, Durczyński A, Strzelczyk J. Hepatico-jejunostomia obwodowa; alternatywna metoda leczenia paliatywnego nieresekcyjnych guzów wnęki Wątroby. *Doniesienie wstępne. Nowotwory J Oncology.* 2009; 70(2): 188–193.
32. Lampe P, Jabłońska B. Surgical treatment of cholangiocarcinoma. *Postępy Nauk Medycznych.* 2011; 1: 16–22.
33. Palczewski P, Cieszanowski A, Gołębiowski M. State of the art imagine of Klatskin tumor. *Polish J Radiology.* 2005; 70(2): 69–77.
34. Janczak D, Wierasko A, Kabziński P, et al. Implantation of plastic and metal stents to biliary tract in obstructive jaundice in material of Surgery Department of 4th Military Clinical Hospital in Wrocław. *Polim Med.* 2013; 43(1): 5–9, indexed in Pubmed: 23808190.
35. Jeziorski KG. Współczesne możliwości chemioterapii nowotworów złośliwych wątroby i dróg żółciowych zewnątrzwątrobowych. *Nowotwory J Oncology.* 2007; 52(1): 9–13.
36. Jassem J, Duchnowska R, Kawecki A, et al. Post-treatment surveillance in most common solid malignancies in adults. *Nowotwory J Oncology.* 2014; 64(5): 415–435, doi: 10.5603/NJO.2014.0070.
37. Jo HS, Kim DS, Yu YD, et al. Right-side versus left-side hepatectomy for the treatment of hilar cholangiocarcinoma: a comparative study. *World J Surg Oncol.* 2020; 18(1): 3, doi: 10.1186/s12957-019-1779-1, indexed in Pubmed: 31901228.
38. Lidsky ME, Jarnagin WR. Surgical management of hilar cholangiocarcinoma at Memorial Sloan Kettering Cancer Center. *Ann Gastroenterol Surg.* 2018; 2(4): 304–312, doi: 10.1002/ags3.12181, indexed in Pubmed: 30003193.
39. Nickloes T, Reed B, Mack LaMar O. Bile duct tumors: Treatment & management. *Medscape, Drugs & Diseases.* In: *General Surgery 2020.* Updated: Apr 20.
40. Dondossola D, Ghidini M, Grossi F, et al. Practical review for diagnosis and clinical management of perihilar cholangiocarcinoma. *World J Gastroenterol.* 2020; 26(25): 3542–3561, doi: 10.3748/wjg.v26.i25.3542, indexed in Pubmed: 32742125.
41. Mizuno T, Ebata T, Nagino M. Advanced hilar cholangiocarcinoma: An aggressive surgical approach for the treatment of advanced hilar cholangiocarcinoma: Perioperative management, extended procedures, and multidisciplinary approaches. *Surg Oncol.* 2020; 33: 201–206, doi: 10.1016/j.suronc.2019.07.002, indexed in Pubmed: 31301935.
42. Banales JM, Marin JJG, Lamarca A, et al. Cholangiocarcinoma 2020: the next horizon in mechanisms and management. *Nat Rev Gastroenterol Hepatol.* 2020; 17(9): 557–588, doi: 10.1038/s41575-020-0310-z, indexed in Pubmed: 32606456.
43. Ivanisova N, Solovey A. Klatskin tumor: treatment of bile duct cancer in Germany. *Booking Health GmbH > Diagnosis & treatment 2021.* <https://bookinghealth.com>.

# The scope of complementary and alternative medicine in Poland

Adrian Perdyan<sup>1</sup>, Magdalena Wasiukiewicz<sup>2</sup>, Piotr Szastok<sup>2</sup>, Jacek Jassem<sup>3</sup>

<sup>1</sup>International Research Agenda 3P Medicine Laboratory, Medical University of Gdansk, Gdansk, Poland

<sup>2</sup>Student Scientific Circle of Oncology & Radiotherapy, Medical University of Gdansk, Gdansk, Poland

<sup>3</sup>Department of Oncology & Radiotherapy, Medical University of Gdansk, Gdansk, Poland

**Introduction.** Complementary and alternative medicine (CAM) is widely used by patients. The most frequent CAM users are patients with cancer, but patients with other chronic diseases also utilize these methods.

**Materials and methods.** Data on the use of CAM were obtained from Google searches. For each specific search term, the first three Google pages were analyzed.

**Results.** The analysis included 91 CAM institutions matching the inclusion criteria. The most common anticancer services were intravenous vitamin C infusion, saltwater, intravenous infusion of glutathione, colon irrigation, an anticancer diet, bio-resonance, and intravenous ozone infusions. The most common non-cancer entities treated were rheumatic diseases, chronic fatigue syndrome, arterial hypertension, allergies, borreliosis, diabetes, atherosclerosis, and depression. Anticancer therapies were more expensive than those used for non-malignant diseases (medians 250 PLN and 170 PLN, respectively;  $p = 0.041$ ).

**Conclusions.** This study provides a comprehensive overview of CAM methods used in Poland. These data may facilitate social education and the development of preventive measures.

**Key words:** complementary medicine, alternative medicine, cancer, chronic diseases

## Introduction

Complementary and alternative medicine (CAM) includes complementary medicine, which claims to reinforce standard medical treatments, and alternative medicine, which refers to methods intended to replace standard medical treatments. CAM methods are widely used all over the world [1]. The most frequent CAM users are cancer patients, but patients with other chronic diseases (e.g., type 2 diabetes, arterial hypertension, depression, obesity, chronic pain, and allergies) also practice these methods [2–6]. Despite its potential harmful effects and the lack of evidence-based benefits, the usage of CAM has significantly increased in recent years [7]. In Western countries, up to 40–90% of cancer patients admit to using CAM methods,

and consistent growth has also been observed among patients with other chronic diseases [8]. Recent reports show that more than 70% of United States inhabitants have used CAM at least once in their lives [9]. In 2007, the total annual expenditure on CAM services in the United States was 34 billion USD – a 25% increase compared to 1997 [10]. In 2016, the reported yearly out-of-pocket spending on CAM services in the United States reached 58.5 billion USD [11, 12].

Meta-analyses and systematic reviews assessing the efficacy of CAM provide conflicting results [13]. Due to their low-quality methodology, most CAM studies do not allow for meaningful conclusions [14]. CAM phase III clinical trials are less likely than non-CAM clinical trials to report disease-related

## Jak cytować / How to cite:

Perdyan A, Wasiukiewicz M, Szastok P, Jassem J. *The scope of complementary and alternative medicine in Poland*. NOWOTWORY J Oncol 2021; 71: 357–372.

outcomes, be supported by pre-trial results, and meet their endpoints [15]. Notably, the anticancer treatment mechanisms of CAM methods are often attributed to a single, specific pathophysiological effect rather than multiple regulatory pathways or influences on different effectors. CAM compounds may also have several active components whose effects may be cell-determined or epigenetically determined. Consequently, CAM methods are largely scientifically unproven. Even though some preclinical studies and preliminary clinical studies have postulated anticancer effects, the clinical relevance of these findings is highly questionable [16].

Data on types of CAM methods and their applications are scarce. The purpose of this study was to assess the scope of CAM practices offered to patients in Poland, with a particular focus on anticancer therapies.

### Material and methods

In August 2020, we performed an Internet search using the Google Search web facility. The first three pages of search results were analyzed for each of the following search terms: "cancer treatment", "alternative medicine", "complementary medicine", "intravenous vitamin infusions in cancer treatment", "vitamin C in cancer treatment", "bioresonance therapy in cancer treatment", "whole-body hyperthermia in cancer treatment", "hyperthermia in cancer treatment", "saltwater in cancer treatment" and "colon irrigation in cancer treatment." Method specific search queries were selected based on their frequent use in CAM institutions found by general search terms. We only included articles that provided an institution with contact information given on its website, a list of methods used, and indications for their use.

All institutions were categorized as follows, according to the CAM methods used:

- anticancer therapies,
- supportive cancer therapies,
- anticancer and supportive cancer therapies,
- therapies for non-malignant diseases.

This subdivision into categories was performed independently by three individuals (AP, PS, and MW), and the final group assignment was based on their collective opinion. Additionally, all services were divided into those using drug substances (any substances that were ingested or injected into the body) or those using other methods. The following data were abstracted from website pages and included in the Excel database: name of the institution, city, type of institution, voivodeship, city population, contact information, website page, diseases treated, methods used, methods used for the treatment of cancer and other diseases, number of physicians employed and their medical specializations, type of service, service fees, and reference to E-published literature. Institutions without information about fees of CAM services available on the website (n = 30) were contacted by phone. For institutions that provided ranges of fees for consultations and procedures, the mean values were calcu-

lated. Institutions that set their consultation and procedure fees individually were not included in the analysis. A non-parametric (Mann-Whitney U) test for independent variables was used to compare treatment and consultation fees.

### Results

The screening identified a total of 115 institutions providing CAM services, 91 of which met the study's inclusion criteria and were further analyzed (fig. 1). 91% of CAM institutions were located in cities inhabited by over 100,000 people. Of

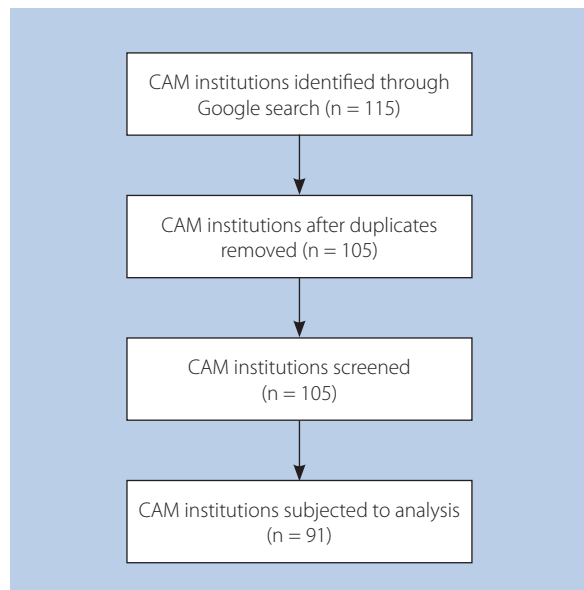


Figure 1. Flow chart of the inclusion of CAM institutions

Table I. Clinical entities treated in all CAM institutions (n = 91)

Disease	N	%
cancer	52	57%
anticancer therapy	37	41%
supportive cancer therapy	42	46%
rheumatic diseases	53	58%
chronic fatigue syndrome	51	56%
arterial hypertension	45	50%
allergies	45	49%
borreliosis	44	48%
atherosclerosis	43	47%
diabetes	43	47%
depression	42	46%
chronic infections	42	46%
migraine	40	44%
pain from various origins	39	43%
obesity	39	43%
hepatic diseases	37	41%
atopic dermatitis, psoriasis	36	40%

**Table 1. cont.** Clinical entities treated in all CAM institutions (n = 91)

Disease	n	%
asthma	35	39%
addictions	33	36%
immunity deficiency	31	34%
acne	31	34%
ulcerative colitis, Crohn disease	31	34%
candidiasis	30	33%
heavy metals or mushroom intoxication	30	33%
neurological disorders	29	32%
oxidative stress	29	32%
parasitic diseases	26	29%
hangover	25	28%
coronary artery disease	23	25%
multiple sclerosis	22	24%
autoimmune diseases	22	24%
bedsores, burns, ulcers	22	24%
ischemic stroke	21	23%
impotence	20	22%
cardiovascular diseases	19	21%
irritable bowel syndrome	19	21%
heart diseases	18	20%
gastric and duodenal ulcers	18	20%
Alzheimer's disease	16	18%
myocardial infarction	16	18%
pneumonia, bronchitis	15	17%
thyroid diseases	14	15%
chronic inflammation of the urethra and prostate	14	15%
intermittent claudication	13	14%
gout	13	14%
Parkinson's disease	13	14%
osteoporosis	12	13%
Hashimoto's disease	12	13%
sciatica	12	13%
chronic gastritis	11	12%
eye diseases	11	12%
pancreatic function disorders	11	12%
fibromyalgia	10	11%
thromboembolism	10	11%
autism	9	10%
endocrine disorders	9	10%
kidney diseases	9	10%
digestive system diseases	9	10%
herpes	8	8.8%
anemia	8	8.8%
tinnitus	8	8.8%

Disease	n	%
varicose veins	8	8.8%
food intolerances	7	7.7%
cataract	7	7.7%
viral hepatitis	7	7.7%
paralysis	6	6.6%
heart arrhythmia	6	6.6%
hemorrhoids	6	6.6%
colon dysfunction	6	6.6%
respiratory system diseases	6	6.6%
other	5	5.5%
deafness, hearing loss	5	5.5%
infertility	5	5.5%
inflammation of women reproductive organs	5	5.5%
chickenpox	4	4.4%
sterility	4	4.4%
human immunodeficiency virus infection/ acquired immune deficiency HIV/AIDS	4	4.4%
cerebral palsy	4	4.4%
chronic diseases	4	4.4%
neuropathies	3	3.3%
bedwetting	3	3.3%
bile ducts and gall bladder inflammation	3	3.3%
posture defects	2	2.2%
heart defects	2	2.2%
endometriosis	2	2.2%
cellulite, stretch marks, scars	2	2.2%
neuritis	2	2.2%
schizophrenia	2	2.2%
viral diseases	2	2.2%
sepsis	2	2.2%
chronic obstructive pulmonary disease	2	2.2%
attention deficit hyperactivity disorder	2	2.2%
acute and chronic inflammation of reproductive organs	2	2.2%
all diseases (bioresonance therapy)	2	2.2%
stupor	1	1.1%
anorexia	1	1.1%
bulimia	1	1.1%
blindness	1	1.1%
infectious myocarditis	1	1.1%
tooth decay	1	1.1%
hair loss	1	1.1%
seasickness	1	1.1%
tetanus	1	1.1%
retinopathy	1	1.1%



**Table I. cont.** Clinical entities treated in all CAM institutions (n = 91)

Disease	n	%
acidosis	1	1.1%
post-infection paralysis	1	1.1%
absorption disorders	1	1.1%
Huntington's disease	1	1.1%
age-related macular degeneration	1	1.1%

the 109 entities treated, the most common were rheumatic diseases (58%), cancer (57%), chronic fatigue syndrome (56%), arterial hypertension (50%), allergies (49%), borrelia (48%), type 2 diabetes (47%), atherosclerosis (47%), depression (46%), and chronic infections (46%) – table I. There were 61 and 73 institutions offering drug- and non-drug-based methods,

Disease	n	%
hypercholesterolemia	1	1.1%
polycystic ovary syndrome	1	1.1%
Down's syndrome	1	1.1%
shingles	1	1.1%
fungal sepsis	1	1.1%

respectively. A total of 70 methods were offered (18 drug- and 52 non-drug-based), the most common of which were intravenous vitamin C infusion (IVCI; 11.5%) and bioresonance (10.7%) – table II; supplementary tables I–XI. The mean number of methods used per individual CAM institution was 4.6 (range: 1–15), and the mean number of diseases or groups of

**Table II.** Practices used across all CAM institutions (n = 91)

Method	n	%
vitamin C intravenous infusion	47	52%
bioresonance	44	48%
vitamin intravenous infusion (other than vitamin C)	42	46%
ozone therapy – autotransfusion	32	35%
intravenous infusion of alpha-lipoic acid	24	26%
diet	19	21%
colon irrigation	19	21%
herbal medicine	13	14%
intravenous infusion of glutathione	13	14%
acupuncture	10	11%
massage	10	11%
ear candling	10	11%
chelation	9	10%
hyperthermia	7	7.7%
oxygen therapy	6	6.6%
medicinal leeches	6	6.6%
homeopathy	5	5.5%
iridology	5	5.5%
reflexology	5	5.5%
laser therapy	5	5.5%
energy medicine, chakra therapy	5	5.5%
quantum therapy	4	4.4%
ion detox – feet soaking in saltwater	4	4.4%
electrotherapy	4	4.4%
bubbles	3	3.3%
magnetotherapy	3	3.3%
hyperbaric chamber	3	3.3%
plasmotherapy – Rife's generator	3	3.3%
hypnosis	2	2.2%
psychotherapy	2	2.2%
reiki	2	2.2%

Method	n	%
moxibustion	2	2.2%
electromagnetic waves	2	2.2%
naturopathy	2	2.2%
matrix regenerating therapy	2	2.2%
coenzyme Q10 intravenous infusion	2	2.2%
essential oils	1	1.1%
physical therapy	1	1.1%
ganotherapy	1	1.1%
cryotherapy	1	1.1%
aromatherapy	1	1.1%
clairvoyance	1	1.1%
su jok	1	1.1%
collagen water	1	1.1%
choline intravenous infusion	1	1.1%
curcumin	1	1.1%
immunotherapy ( <i>thymostimulinum</i> )	1	1.1%
dimethyl sulfoxide	1	1.1%
peptide therapy	1	1.1%
artesanate	1	1.1%
oligonucleotide therapy	1	1.1%
dowsing	1	1.1%
acupressure	1	1.1%
taping	1	1.1%
bipolar bioresonance therapy	1	1.1%
revolutionary scanning regulatory thermography	1	1.1%
viofor magnetic field therapy	1	1.1%
kangen water	1	1.1%
aloes and propolis	1	1.1%
mistletoe	1	1.1%
vibroacoustic therapy	1	1.1%
hippotherapy (horse therapy)	1	1.1%





**Table II. cont.** Practices used across all CAM institutions (n = 91)

Method	n	%
Zenni's electrostimulation	1	1.1%
geopathic test	1	1.1%
Bach's therapy	1	1.1%
Schumann's platform	1	1.1%

diseases treated per individual CAM institution was 18.5 (range: 1–51). 41% of institutions offered anticancer treatment; 46% offered supportive cancer treatment; 32% offered anticancer and cancer-supportive treatment; and 42% offered non-cancer treatment. Drug-based and non-drug-based methods to treat cancer were used by 73% and 78% ( $p = 0.52$ ) of institutions, respectively. Anticancer therapy was used by 72% of institutions offering drug-based methods and 64% of institutions offering non-drug-based methods ( $p = 0.33$ ). Oxidative stress and hangover after alcohol use were more frequently treated with drug-based methods than with non-drug-based methods (46% vs. 26%;  $p = 0.02$  and 41% vs. 15%;  $p < 0.01$ , respectively), whereas the opposite was true for addiction (23% vs. 43%;  $p = 0.02$ ), sciatica (3.3% vs. 16%;  $p = 0.01$ ), allergies (38% vs. 59%;  $p = 0.01$ ), and parasitic diseases (18% vs. 36%;  $p = 0.02$ ) – supplementary table XII. The number of anticancer or sup-

Method	n	%
bioelectronics – beta examination	1	1.1%
fotostimulation	1	1.1%
biofeedback	1	1.1%
gemmotherapy	1	1.1%

portive cancer therapies provided by particular institutions varied between 1 and 13, with 48% of institutions providing only 1 method (tab. III). The most common anticancer therapy was IVCI (19%), followed by intravenous infusion of glutathione and intravenous infusions of ozone (6.0% each), colon irrigation and an anticancer diet (5.3% each), and bioresonance therapy (4.6%) – table IV. Only 35% of institutions reported the names (93 total) and specialties (36 total) of their employed physicians. There were no significant differences between cancer- and non-cancer-treating institutions regarding the employment of physicians (37% vs. 25%,  $p = 0.27$ ) or the frequency of drug-based and non-drug-based therapies (38% vs. 32%,  $p = 0.45$ ). The most common physician specialties were general surgery, internal medicine, family medicine, cardiology, and radiology (tab. V). The fees for consultations and procedures were provided by 77% and 90% of institutions, respectively. The mean

**Table III.** Number of cancer services offered by CAM institutions

Number of cancer services	Number of institutions	All institutions (n = 91)	Institutions providing cancer services (n = 52)
1	25	28%	48%
2	6	6.6%	12%
3	6	6.6%	12%
4	1	1.1%	1.9%
5	6	6.6%	12%
6	3	3.3%	5.8%
7	3	3.3%	5.8%
9	1	1.1%	1.9%
13	1	1.1%	1.9%

**Table IV.** Services offered by CAM institutions for cancer patients

Service	n = 52	%	Median fee per procedure (PLN)*
vitamin C intravenous infusion	28	19%	225
ozone therapy – autohemotransfusion	9	6.0%	173
infusion intravenous glutathione	9	6.0%	190
colon irrigation	8	5.3%	180
diet	8	5.3%	–
bioresonance	7	4.6%	243
ozone salt intravenous infusion	7	4.6%	175
whole-body hyperthermia	6	4.0%	1450

Service	n = 52	%	Median fee per procedure (PLN)*
alpha-lipoic acid intravenous infusion	6	4.0%	188
local hyperthermia	5	3.3%	550
superficial ozone therapy	5	3.3%	150
hyperbaric chamber	3	2.0%	170
vitamin B complex intravenous infusion	3	2.0%	235
bioenergotherapy	3	2.0%	–
aromatherapy	2	1.3%	–



**Table IV. cont.** Services offered by CAM institutions for cancer patients

Service	n = 52	%	Median fee per procedure (PLN)*
cryotherapy	2	1.3%	–
folic acid intravenous infusion	2	1.3%	–
ozone inhalation	2	1.3%	–
vitamin B <sub>17</sub> intravenous infusion	2	1.3%	–
oxygen therapy	2	1.3%	430
ozone therapy – nonspecific	2	1.3%	–
microbeam radiation therapy	2	1.3%	–
coenzyme Q10 intravenous infusion	2	1.3%	75
gonotherapy	1	0.7%	–
reiki	1	0.7%	–
reflexology	1	0.7%	–
vitamin intravenous infusions	1	0.7%	–
magnesium intravenous infusion	1	0.7%	–
choline	1	0.7%	–
cobalamin intravenous infusion	1	0.7%	–
vitamin A intravenous infusion	1	0.7%	–
vitamin D intravenous infusion	1	0.7%	–
curcumin	1	0.7%	–

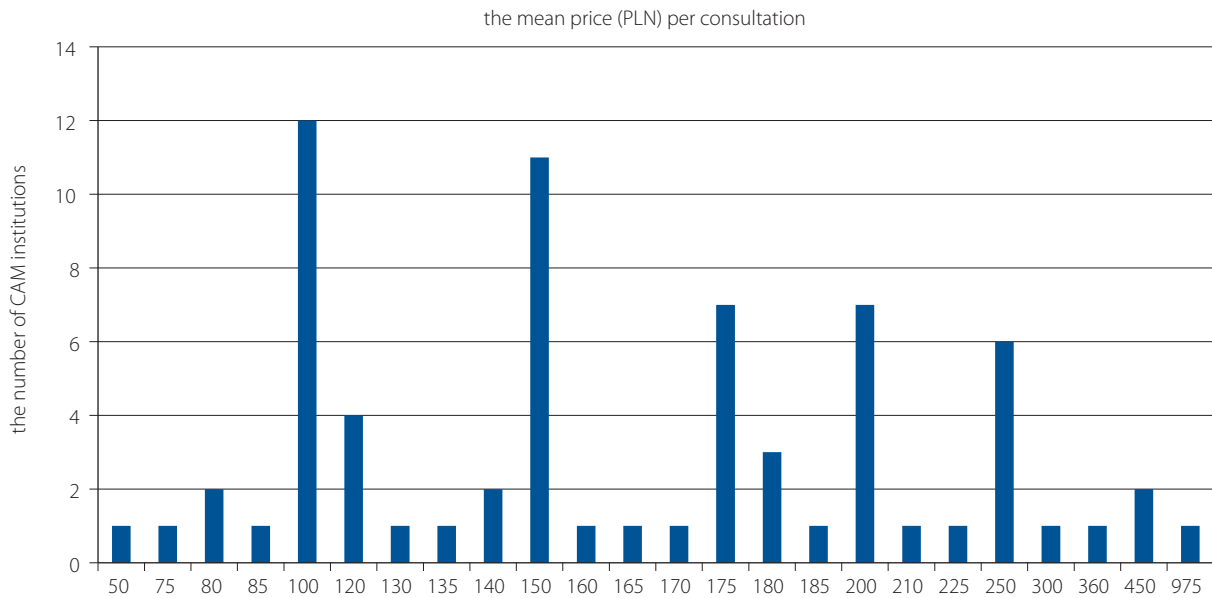
Service	n = 52	%	Median fee per procedure (PLN)*
chelation	1	0.7%	160
peptide therapy	1	0.7%	475
artesanate	1	0.7%	–
oligonucleotide therapy	1	0.7%	–
intravenous infusion of unknown composition	1	0.7%	–
feet reflexology	1	0.7%	100
head and neck reflexology	1	0.7%	100
kangen water	1	0.7%	–
mistletoe therapy	1	0.7%	–
herbal medicine	1	0.7%	–
vibroacoustic therapy	1	0.7%	–
plasmotherapy (Rifle's generator)	1	0.7%	–
larvae therapy	1	0.7%	350
rectal ozone therapy	1	0.7%	–
bioelectronics	1	0.7%	–
Zapper's biofeedback	1	0.7%	305

\*1PLN = 0.22 EUR

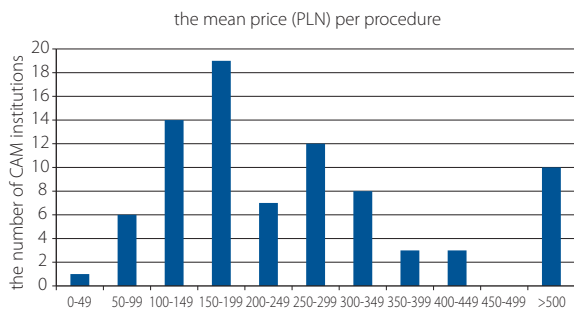
**Table V.** Medical specialties of physicians working in CAM institutions

Medical specialty (n = 84)	n	%
general surgery	10	12%
internal medicine	10	12%
family medicine	6	7%
cardiology	5	6%
radiology	4	5%
oncological surgery	3	4%
gynecology	3	4%
plastic surgery	3	4%
dermatology	3	4%
orthopaedics	3	4%
neurology	3	4%
ophthalmology	2	2%
pediatrics	2	2%
oncology	2	2%
esthetic medicine	2	2%
homeopathy	2	2%
emergency medicine	2	2%
urology	2	2%

Medical specialty (n = 84)	n	%
vascular surgery	1	1%
palliative medicine	1	1%
nuclear medicine	1	1%
infectious diseases	1	1%
osteopathy	1	1%
phlebology	1	1%
anesthesiology and intensive care	1	1%
hyperbaric medicine	1	1%
rheumatology	1	1%
andrology	1	1%
proctology	1	1%
Chinese medicine	1	1%
oncological radiotherapy	1	1%
environmental engineering	1	1%
geriatrics	1	1%
psychiatry	1	1%
endocrinology	1	1%



**Figure 2.** The mean price (PLN) per consultation in CAM institutions (n = 70)



**Figure 3.** The mean price (PLN) per procedure in CAM institutions (n = 83)

prices for consultations and procedures were 179.43 PLN (standard deviation 122 PLN) and 313 PLN (standard deviation 312 PLN), respectively (fig. 2 and 3). The median fees for cancer and non-cancer consultations were 150 PLN each (ranges: 50–975 PLN and 75–450 PLN, respectively;  $p = 0.95$ ), whereas the median fee for anticancer therapies was higher than that for non-anticancer therapies (medians: 250 PLN and 170 PLN, respectively,  $p = 0.041$ ; ranges: 90–1235 PLN and 45–1625 PLN, respectively). Only 15% of CAM institutions provided references to published articles when recommending particular services.

## Discussion

To the best of our knowledge, this is the first study to investigate the scope of CAM in Poland. Our analysis demonstrated a wide variety of methods for treating cancer and other chronic diseases. Both the number of methods (18 drug-based and 52 non-drug-based) and the number of treated entities (109) identified in our study are impressive. The vast majority of CAM institutions in Poland are located in large cities, making them easily accessible. Since there is no public funding for CAM services in Poland, all institutions subjected to this analysis were private.

The legal status of CAM in Poland is unregulated, and data on its prevalence are scarce. In the Public Opinion Research Center survey in 2011, 24% of people admitted that they or a close family member had used the CAM Public Opinion Research Center 2011 [17].

The popularity of CAM among cancer patients in Poland may have several reasons. One of them is the poor general assessment of public cancer care. A study conducted in 2011 on a representative sample of 1000 Poles revealed that only 18% of responders believed that the available cancer treatment in Poland was of a standard comparable to that of other EU countries [18]. The use of CAM may also result from anxiety and a lack of emotional and psychological support during treatment. Patients often feel alone in coping with the psychological impact of a cancer diagnosis. As opposed to conventional treatment, they view CAM as an effective, safe, and holistic approach. Furthermore, many patients view conventional medicine as an aggressive and isolated treatment (cancer disease similarly to depression in Poland is often stigmatized. In result patients end up alone with the disease) and are afraid of its toxicity [19]. Hence, despite a lack of evidence, alternative methods are frequently used in line to supplement standard treatment to increase overall efficacy and alleviate side effects. Interestingly, until recently, there was a relatively high level of CAM acceptance among Polish physicians. In a survey undertaken in 2008, 42% of physicians working in oncology departments had recommended at least one CAM method to their patients [20]. However, a more recent study showed a higher level of skepticism about the value of CAM, particularly among junior physicians [21].

The primary target of CAM is malignant diseases. A global survey of 61 studies indicated that the prevalence of CAM usage among cancer patients in the second decade of the

21st century varied from 16.5% to 93% (mean 51%) [22]. Cancer patients demonstrate an increased desire to use CAM, primarily due to their motivation to alleviate treatment-related side effects, boost immunity, and cure the disease [14, 22, 23]. In our study, 41% of CAM institutions offered anticancer treatment, 46% provided supportive cancer treatment, and 32% offered both anticancer and supportive cancer treatment. The high proportion of institutions providing cancer services in this study may be due to Internet search criteria focused on cancer treatment. In contrast, other CAM-managed diseases were identified unintentionally and may be underreported.

The most common CAM service across all diseases (offered by more than half of institutions) was IVCI. This method was popular among cancer patients. A recent Polish study indicated that the most frequent indications for IVCI therapy were its perceived effectiveness in acting as a potent anticancer agent, enhancing the chemosensitivity of cancer cells, and reducing the intensity of chemotherapy-related toxicities [24]. The widespread use of this method may also be attributed to its ease of access, efficient marketing, as well as common belief that vitamins are generally safe and non-toxic. Other relatively common methods used by cancer patients were saltwater, intravenous infusions of glutathione, colon irrigation, diet, and bioresonance. The most frequent methods used for non-cancer chronic diseases, depending on the diagnosis, included saltwater, bioresonance, IVCI, intravenous infusions of alpha-lipoic acid, intravenous infusion of vitamins other than vitamin C, and colon irrigation.

Several demographic predictors associated with CAM usage were previously identified, (e.g., young age/female sex, higher education, higher income, and history of CAM use). However, since the incidences of cancer and other chronic diseases increase with age, older populations are also frequent CAM users [22, 23].

To the best of our knowledge, our study is the first to analyze the costs of CAM services in Poland. The money spent on CAM services often deplete patients' finances; this is especially true for the elderly. The median costs per consultation and procedure were 150 PLN (33 EUR) and 175–245 PLN (39–54 EUR), respectively, which constitute 7.7% and 16% of the national average and retirement pension in Poland, respectively [25, 26]. Notably, most CAM treatments involve repeat visits, which significantly increases the cost of the service. In 2007, the costs of nutrition-based CAM for the top five causes of cancer-related death in the US per month ranged from 4.33 USD to 263 USD (median 27 USD) [27]. CAM-related expenses for cancer patients vary significantly across the world (e.g., Europe, US, Australia, New Zealand, Turkey), from 4 EUR up to 123 EUR per month [28].

In our study, only 35% of institutions reported the names and specialties of employed doctors. This may be due to the lack of relevant scientific evidence proving the beneficial ef-

fects of their practices or fear of possible legal consequences of CAM practices. The most common medical specialties of CAM practitioners were general surgery and internal medicine. Only 15% of CAM institutions supported their services with specific references to published articles on their websites, and these articles were often of low quality or reported only preclinical data.

Our study aimed to assess the general scope of the CAM phenomenon in Poland, including the methods and diseases managed by CAM, physicians' involvement in these practices, and the related costs. We recognize that this study has several limitations. Firstly, our analysis was based on an Internet search, which is not fully representative, as some CAM providers may not advertise their services. Secondly, we used a few specific search queries which could misrepresent the prevalence of certain methods. Thirdly, our study provides only a snapshot of the CAM market in Poland. This may likely be a subject with considerable fluctuation (e.g., related to the current COVID-19 pandemic). Due to its design, our study did not address factors associated with patients' willingness to use CAM in Poland and did not attempt to perform a profound and quantitative analysis of the topic or its social, demographic, or psychological background. We also did not measure patients' preferences or their level of satisfaction related to CAM usage. Finally, we did not address the clinical value of particular CAM methods, as this was beyond the scope of our investigation.

## Conclusions

Our study confirms the popularity of CAM in Poland and demonstrates the astonishing number of treated entities and the various CAM practices available to Polish patients. For the first time, we have also provided the cost of these services. These data may prompt future analyses of the medical and economic aspects of this phenomenon. Patients often conceal CAM use from their physicians. Health care professionals should discuss possible CAM use with every patient. It should be an open and nonjudgmental conversation so as to gain trust and encourage patients to share their experiences on CAM use. Patients should be counseled and redirected to evidence-based treatment options and life-style changes which are effective and will not interfere with conventional medicine. Oncologists, but also other medical specialists, should be aware of these recommendations, especially since the widespread use of CAM is prevalent among patients suffering from other chronic diseases.

## Acknowledgements

The study was conducted under the patronage of the Polish Cancer League.

We thank Agastya Patel for proofreading this article.

**Conflict of interest:** none declared

## Adrian Perdyan

Medical University of Gdansk

International Research Agenda 3P Medicine Laboratory

ul. Smoluchowskiego 17

80-214, Gdańsk, Poland

e-mail: [perdyan.adrian@gumed.edu.pl](mailto:perdyan.adrian@gumed.edu.pl)

Received: 16 Aug 2021

Accepted: 2 Nov 2021

## References

1. Carson JW, Treggiari MM, Mauer KM, et al. Complementary and Alternative Medicine Services at Pain Treatment Clinics: A National Survey of Pain Medicine Specialists in the United States. *J Altern Complement Med.* 2021; 27(4): 349–351, doi: 10.1089/acm.2020.0487, indexed in Pubmed: 33544018.
2. Adeniyi O, Washington L, Glenn CJ, et al. The use of complementary and alternative medicine among hypertensive and type 2 diabetic patients in Western Jamaica: A mixed methods study. *PLoS One.* 2021; 16(2): e0245163, doi: 10.1371/journal.pone.0245163, indexed in Pubmed: 33556053.
3. Li H, Kreiner JM, Wong AR, et al. Oral application of Chinese herbal medicine for allergic rhinitis: A systematic review and meta-analysis of randomized controlled trials. *Phytother Res.* 2021; 35(6): 3113–3129, doi: 10.1002/ptr.7037, indexed in Pubmed: 33533107.
4. Chiao YW, Livneh H, Guo HR, et al. Use of Chinese Herbal Medicines Is Related to a Reduction in Depression Risk Among Patients With Insomnia: A Matched Cohort Study. *Front Neurol.* 2020; 11: 583485, doi: 10.3389/fneur.2020.583485, indexed in Pubmed: 33551951.
5. Shirvani-Rad S, Tabatabaei-Malazy O, Mohseni S, et al. Probiotics as a Complementary Therapy for Management of Obesity: A Systematic Review. *Evid Based Complement Alternat Med.* 2021; 2021: 6688450, doi: 10.1155/2021/6688450, indexed in Pubmed: 33552218.
6. Akour A, Abuloha S, Mulakhudair AR, et al. Complementary and alternative medicine for urinary tract illnesses: A cross-sectional survey in Jordan. *Complement Ther Clin Pract.* 2021; 43: 101321, doi: 10.1016/j.ctcp.2021.101321, indexed in Pubmed: 33548746.
7. Lantos PM, Shapiro ED, Auwaerter PG, et al. Unorthodox alternative therapies marketed to treat Lyme disease. *Clin Infect Dis.* 2015; 60(12): 1776–1782, doi: 10.1093/cid/civ186, indexed in Pubmed: 25852124.
8. Huebner J, Prott FJ, Muecke R, et al. Prevention and Integrative Oncology of the German Cancer Society Working Group. Economic Evaluation of Complementary and Alternative Medicine in Oncology: Is There a Difference Compared to Conventional Medicine? *Med Princ Pract.* 2017; 26(1): 41–49, doi: 10.1159/000450645, indexed in Pubmed: 27607437.
9. Silvers WS, Bailey HK. Integrative approach to allergy and asthma using complementary and alternative medicine. *Ann Allergy Asthma Immunol.* 2014; 112(4): 280–285, doi: 10.1016/j.ana.2014.01.020, indexed in Pubmed: 24679731.
10. Mbizo J, Okafor A, Sutton MA, et al. Complementary and alternative medicine use among persons with multiple chronic conditions: results from the 2012 National Health Interview Survey. *BMC Complement Altern Med.* 2018; 18(1): 281, doi: 10.1186/s12906-018-2342-2, indexed in Pubmed: 30340577.
11. Lewith G, Stuart B, Chalder T, et al. Complementary and alternative healthcare use by participants in the PACE trial of treatments for chronic fatigue syndrome. *J Psychosom Res.* 2016; 87: 37–42, doi: 10.1016/j.jpsychores.2016.06.005, indexed in Pubmed: 27411750.
12. John GM, Hershman DL, Falci L, et al. Complementary and alternative medicine use among US cancer survivors. *J Cancer Surviv.* 2016; 10(5): 850–864, doi: 10.1007/s11764-016-0530-y, indexed in Pubmed: 26920872.
13. Calcagni N, Gana K, Quintard B. A systematic review of complementary and alternative medicine in oncology: Psychological and physical effects of manipulative and body-based practices. *PLoS One.* 2019; 14(10): e0223564, doi: 10.1371/journal.pone.0223564, indexed in Pubmed: 31622362.
14. Borm KJ, Schiller K, Asadpour R, et al. Complementary and Alternative Medicine in Radiotherapy: A Comprehensive Review. *Top Magn Reson Imaging.* 2020; 29(3): 149–156, doi: 10.1097/RMR.0000000000000244, indexed in Pubmed: 32568977.
15. Ludmir EB, Jethanandani A, Mainwaring W, et al. The Trials (and Tribulations) of Complementary and Alternative Medicine in Oncology. *J Natl Cancer Inst.* 2019; 111(12): 1358–1360, doi: 10.1093/jnci/djz117, indexed in Pubmed: 31165160.
16. Knecht K, Kinder D, Stockert A. Biologically-Based Complementary and Alternative Medicine (CAM) Use in Cancer Patients: The Good, the Bad, the Misunderstood. *Front Nutr.* 2019; 6: 196, doi: 10.3389/fnut.2019.00196, indexed in Pubmed: 32039227.
17. CBOS report BS/133/2011 in Horoscopes, predictions, talismans- that is magic around us. 8-11 September 2011. [https://www.cbos.pl/SPISKOM.POL/2011/K\\_133\\_11.PDF](https://www.cbos.pl/SPISKOM.POL/2011/K_133_11.PDF) (11.05.2021).
18. Jędrzejewski M, Thallinger C, Mrozik M, et al. Public perception of cancer care in Poland and Austria. *Oncologist.* 2015; 20(1): 28–36, doi: 10.1634/theoncologist.2014-0226, indexed in Pubmed: 25520325.
19. Scarton LA, Del Fiol G, Oakley-Girvan I, et al. Understanding cancer survivors' information needs and information-seeking behaviors for complementary and alternative medicine from short- to long-term survival: a mixed-methods study. *J Med Libr Assoc.* 2018; 106(1): 87–97, doi: 10.5195/jmla.2018.200, indexed in Pubmed: 29339938.
20. Duleba K, Wysocki M, Styczyński J. Physicians attitudes towards complementary and alternative medicine in patients with cancer: preliminary report from pediatric and oncology centers. *Med Wieku Rozwoj.* 2008; 12(4 Pt 2): 1148–1154, indexed in Pubmed: 19531841.
21. Olchowska-Kotala A, Barański J. Polish physicians' attitudes to complementary and alternative medicine. *Complement Ther Med.* 2016; 27: 51–57, doi: 10.1016/j.ctim.2016.05.004, indexed in Pubmed: 27515876.
22. Keene MR, Heslop IM, Sabesan SS, et al. Complementary and alternative medicine use in cancer: A systematic review. *Complement Ther Clin Pract.* 2019; 35: 33–47, doi: 10.1016/j.ctcp.2019.01.004, indexed in Pubmed: 31003679.
23. Puskulluoglu M, Uchańska B, Tomaszewski K, et al. Use of complementary and alternative medicine among Polish cancer patients. *Nowotwory. Journal of Oncology.* 2021; 71(5): 274–281, doi: 10.5603/njo.a2021.0051.
24. 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.
25. Emerytura 2412 zł (PLN) brutto, ile to netto? 2021 netto-brutto.eu. <https://netto-brutto.eu/emerytura/2412> (19.04.2021).
26. 5973 zł brutto ile to netto - umowa o pracę - wynagrodzenia.pl. <https://wynagrodzenia.pl/brutto-netto/umowa-o-prace/5973-brutto-ile-to-netto> (19.04.2021).
27. Alsawaf MA, Jatou A. Shopping for nutrition-based complementary and alternative medicine on the Internet: how much money might cancer patients be spending online? *J Cancer Educ.* 2007; 22(3): 174–176, doi: 10.1007/BF03174332, indexed in Pubmed: 17760524.
28. Aydin Avci I, Koç Z, Sağlam Z. Use of complementary and alternative medicine by patients with cancer in northern Turkey: analysis of cost and satisfaction. *J Clin Nurs.* 2012; 21(5-6): 677–688, doi: 10.1111/j.1365-2702.2011.03732.x, indexed in Pubmed: 21714820.

**Supplementary table I.** Practices used in the treatment of rheumatic diseases

Method	n	%
ozone therapy	21	21%
bioresonance	20	20%
vitamin C intravenous infusion	15	15%
systemic hyperthermia	6	6.1%
colon irrigation	5	5.1%
alpha-lipoic acid intravenous infusion	4	4.1%
hyperbaric chamber	3	3.1%
acupuncture	3	3.1%
vitamin intravenous infusion (other than vitamin C)	2	2.0%
intravenous infusion of glutathione	2	2.0%
medical leeches	2	2.0%
electromagnetic waves	2	2.0%
energy therapy	1	1.0%
diet	1	1.0%
reflexology	1	1.0%
chelation	1	1.0%
vibroacoustic therapy	1	1.0%
matrix regenerating therapy	1	1.0%
physiotherapy	1	1.0%
moxibustion	1	1.0%
massage	1	1.0%
viofor magnetic field therapy	1	1.0%
naturopathy	1	1.0%
ion detox – feet soaking in saltwater	1	1.0%
biofeedback	1	1.0%

**Supplementary table II.** Methods used in the treatment of chronic fatigue syndrome

Method	n	%
ozone therapy	14	23%
bioresonance	9	15%
vitamin intravenous infusion (other than vitamin C)	8	13%
intravenous infusion of glutathione	6	10%
colon irrigation	6	10%
alpha-lipoic acid intravenous infusion	3	5.0%
moxibustion	3	5.0%
systemic hyperthermia	2	3.3%
electromagnetic waves	2	3.3%
vitamin C intravenous infusion	1	1.7%
diet	1	1.7%
oxygen therapy	1	1.7%
herbal medicine	1	1.7%
biofeedback	1	1.7%
naturopathy	1	1.7%
ion detox – feet soaking in saltwater	1	1.7%

**Supplementary table III.** Methods used in the treatment of diabetes

Method	n	%
ozone therapy	21	24%
alpha-lipoic acid intravenous infusion	17	20%
vitamin C intravenous infusion	11	13%
bioresonance	11	13%
intravenous infusion of coenzyme Q10	5	5.8%
hyperbaric chamber	3	3.5%
chelation	3	3.5%
systemic hyperthermia	2	2.3%
vitamin intravenous infusion (other than vitamin C)	2	2.3%
oxygen therapy	2	2.3%
intravenous infusion of glutathione	1	1.2%
vibroacoustic therapy	1	1.2%
medical leeches	1	1.2%
physiotherapy	1	1.2%
fotostimulation	1	1.2%
massage	1	1.2%
viofor magnetic field therapy	1	1.2%
naturopathy	1	1.2%
electromagnetic waves	1	1.2%

**Supplementary table IV.** Methods used in the treatment of allergies

Method	n	%
bioresonance	24	38%
ozone therapy	12	19%
vitamin C intravenous infusion	6	9.5%
colon irrigation	6	9.5%
vitamin intravenous infusion (other than vitamin C)	2	3.2%
matrix regenerating therapy	2	3.2%
systemic hyperthermia	1	1.6%
reflexology	1	1.6%
chelation	1	1.6%
oxygen therapy	1	1.6%
kangen water	1	1.6%
herbal medicine	1	1.6%
medical leeches	1	1.6%
biofeedback	1	1.6%
naturopathy	1	1.6%
ion detox – feet soaking in saltwater	1	1.6%
electromagnetic waves	1	1.6%

**Supplementary table V.** Methods used in the treatment of borreliosis

Method	n	%
bioresonance	25	29%
ozone therapy	21	25%
vitamin C intravenous infusion	11	13%
systemic hyperthermia	4	4.7%
vitamin intravenous infusion (other than vitamin C)	4	4.7%
herbal medicine	4	4.7%
diet	3	3.5%
hyperbaric chamber	3	3.5%
alpha-lipoic acid intravenous infusion	2	2.4%
intravenous infusion of glutathione	1	1.2%
homeopathy	1	1.2%
physiotherapy	1	1.2%
fotostimulation	1	1.2%
massage	1	1.2%
viofor magnetic field therapy	1	1.2%
naturopathy	1	1.2%
electromagnetic waves	1	1.2%

**Supplementary table VI.** Methods used in the treatment of arterial hypertension

Method	n	%
vitamin C intravenous infusion	13	19%
ozone therapy	10	15%
colon irrigation	6	8.8%
bioresonance	4	5.9%
alpha-lipoic acid intravenous infusion	4	5.9%
systemic hyperthermia	3	4.4%
vitamin intravenous infusion (other than vitamin C)	3	4.4%
hyperbaric chamber	3	4.4%
medical leeches	3	4.4%
intravenous infusion of coenzyme Q10	3	4.4%
acupuncture	3	4.4%
chelation	2	2.9%
reflexology	1	1.5%
herbal medicine	1	1.5%
vibroacoustic therapy	1	1.5%
biofeedback	1	1.5%
hypnosis	1	1.5%
physiotherapy	1	1.5%
fotostimulation	1	1.5%
massage	1	1.5%
viofor magnetic field therapy	1	1.5%
naturopathy	1	1.5%
electromagnetic waves	1	1.5%

**Supplementary table VII.** Methods used in the treatment of depression

Method	n	%
bioresonance	16	23%
vitamin C intravenous infusion	10	15%
vitamin intravenous infusions (other than vitamin C)	7	10%
colon irrigation	7	10%
hyperbaric chamber	4	5.8%
diet	2	2.9%
ozone therapy	2	2.9%
alpha-lipoic acid intravenous infusion	2	2.9%
matrix regenerating therapy	2	2.9%
homeopathy	2	2.9%
electromagnetic waves	2	2.9%
systemic hyperthermia	1	1.4%
energy medicine	1	1.4%
reflexology	1	1.4%
intravenous infusion of glutathione	1	1.4%
chelation	1	1.4%
oxygen therapy	1	1.4%
medical leeches	1	1.4%
acupuncture	1	1.4%
hypnosis	1	1.4%
physiotherapy	1	1.4%
moxibustion	1	1.4%
massage	1	1.4%
naturopathy	1	1.4%

**Supplementary table VIII.** Methods used in the treatment of chronic infections

Method	n	%
vitamin C intravenous infusion	16	21%
bioresonance	16	21%
ozone therapy	15	19%
colon irrigation	7	9.0%
alpha-lipoic acid intravenous infusion	5	6.4%
intravenous infusion of glutathione	4	5.1%
vitamin intravenous infusion (other than vitamin C)	3	3.8%
oxygen therapy	2	2.6%
systemic hyperthermia	1	1.3%
diet	1	1.3%
reflexology	1	1.3%
herbal medicine	1	1.3%
matrix regenerating therapy	1	1.3%
intravenous infusion of coenzyme Q10	1	1.3%
acupuncture	1	1.3%
naturopathy	1	1.3%
ion detox – feet soaking in saltwater	1	1.3%
electromagnetic waves	1	1.3%

**Supplementary table IX.** Methods used in the treatment of atherosclerosis

Method	n	%
ozone therapy	17	22%
vitamin C	13	17%
alpha-lipoic acid intravenous infusion	11	14%
chelation	8	10%
bioresonance	6	7.8%
hyperbaric chamber	3	3.9%
intravenous infusion of glutathione	3	3.9%
colon irrigation	3	3.9%
intravenous infusion of coenzyme Q10	3	3.9%
medical leeches	2	2.6%
electromagnetic waves	2	2.6%
vitamin intravenous infusions (other than vitamin C)	2	2.6%
systemic hyperthermia	1	1.3%
oxygen therapy	1	1.3%
dimethyl sulfoxide	1	1.3%
naturopathy	1	1.3%

**Supplementary table X.** Diseases treated by intravenous vitamin C infusion

Diseases	n	%
anticancer therapy	28	11%
chronic infections	24	9.5%
supportive cancer therapy	18	7.1%
oxidative stress	18	7.1%
arterial hypertension	15	5.9%
heart diseases	14	5.5%
rheumatic diseases	13	5.1%
chronic fatigue syndrome	10	4.0%
diabetes	9	3.6%
immunity deficiency	9	3.6%
allergies	7	2.8%
borreliosis	6	2.4%
depression	6	2.4%
candidiasis	6	2.4%
atherosclerosis	5	2.0%
parasitic diseases	5	2.0%
viral hepatitis	5	2.0%
cardiovascular diseases	5	2.0%
pain from various origins	4	1.6%
cataract	4	1.6%
heavy metals or mushroom intoxication	4	1.6%
myocardial infarction	4	1.6%
heart arrhythmia	4	1.6%
chronic diseases	4	1.6%
asthma	3	1.2%
atopic dermatitis, psoriasis	3	1.2%
hepatic diseases	2	0.8%

Diseases	n	%
multiple sclerosis	2	0.8%
autoimmune diseases	2	0.8%
viral diseases	2	0.8%
Alzheimer's disease	2	0.8%
intermittent claudication	1	0.4%
migraine	1	0.4%
osteoporosis	1	0.4%
neuropathies	1	0.4%
sciatica	1	0.4%
impotence	1	0.4%
ulcerative colitis, Crohn disease	1	0.4%
thyroid diseases	1	0.4%
Parkinson's disease	1	0.4%
absorption disorders	1	0.4%

**Supplementary table XI.** Diseases treated by bioresonance

Diseases	n	%
allergies	25	6.9%
borreliosis	22	6.0%
addiction treatment	22	6.0%
pain from various origins	21	5.8%
chronic infections	21	5.8%
candidiasis	20	5.5%
parasitic diseases	15	4.1%
rheumatic diseases	13	3.6%
depression	12	3.3%
obesity	12	3.3%
migraine	11	3.0%
heavy metals or mushroom intoxication	11	3.0%
chronic fatigue syndrome	9	2.5%
diabetes	8	2.2%
asthma	7	1.9%
immunity deficiency	7	1.9%
ulcerative colitis, Crohn disease	7	1.9%
atopic dermatitis, psoriasis	7	1.9%
autoimmune diseases	6	1.6%
neurological disorders	6	1.6%
arterial hypertension	5	1.4%
hormonal diseases	5	1.4%
hepatic diseases	4	1.1%
sciatica	4	1.1%
multiple sclerosis	4	1.1%
gastric and duodenal ulcers	4	1.1%
anticancer therapy	4	1.1%
chronic diseases	4	1.1%
atherosclerosis	3	0.8%



**Supplementary table XI. cont.** Diseases treated by bioresonance Services offered by CAM institutions for cancer patients

Diseases	n	%	Diseases	n	%
osteoporosis	3	0.8%	attention deficit hyperactivity disorder	2	0.5%
ischemic stroke	3	0.8%	coronary artery disease	1	0.3%
chronic inflammation of the urethra and prostate	3	0.8%	neuropathies	1	0.3%
thyroid diseases	3	0.8%	chronic gastritis	1	0.3%
cardiovascular diseases	3	0.8%	herpetic lesions	1	0.3%
other (everything)	3	0.8%	anemia	1	0.3%
supportive cancer therapy	3	0.8%	pneumonia, bronchitis	1	0.3%
intermittent claudication	2	0.5%	autism	1	0.3%
acne	2	0.5%	chickenpox, shingles	1	0.3%
irritable bowel syndrome	2	0.5%	myocardial infarction	1	0.3%
infertility	2	0.5%	thromboembolism	1	0.3%
heart diseases	2	0.5%	kidney diseases	1	0.3%
eye diseases	2	0.5%	Parkinson's disease	1	0.3%
pancreatic function disorders	2	0.5%	absorption disorders	1	0.3%
bedsores, burns, ulcers	2	0.5%	inflammation of the reproductive organs	1	0.3%
viral hepatitis	2	0.5%	hemorrhoids	1	0.3%
digestive system diseases	2	0.5%	infertility	1	0.3%
viral diseases	2	0.5%	respiratory system diseases	1	0.3%
chronic obstructive pulmonary disease	2	0.5%	bile ducts and gall bladder inflammation	1	0.3%

**Supplementary table XII.** Frequency of drug-based and non-drug based methods in the treatment of non-cancer diseases

	Drug-based (n = 61)			Non-drug based (n = 73)		z-test	
	n	n	%	n	%	statistic	p
rheumatic diseases	53	37	61%	47	64%	0.444	0.6599
chronic fatigue syndrome	51	39	64%	42	58%	0.755	0.4533
arterial hypertension	45	33	54%	38	52%	0.236	0.8103
allergies	45	23	38%	43	59%	2.444	0.0147
borreliosis	44	28	46%	43	59%	1.502	0.1336
diabetes	43	35	57%	35	48%	1.089	0.2757
atherosclerosis	43	35	57%	37	51%	0.774	0.4413
depression	42	29	48%	37	51%	0.363	0.7188
chronic infections	42	27	44%	36	49%	0.584	0.5619
migraine	40	25	41%	37	51%	1.122	0.2627
obesity	39	24	39%	34	47%	0.841	0.4009
pain from various origins	39	23	38%	37	51%	1.505	0.1336
hepatic diseases	37	28	46%	30	41%	0.559	0.5755
atopic dermatitis, psoriasis	36	25	41%	33	45%	0.491	0.6214
asthma	35	24	39%	30	41%	0.206	0.8337
addiction	33	14	23%	31	43%	2.382	0.0173
acne	31	25	41%	26	36%	0.637	0.5222
immunity deficiency	31	17	28%	28	38%	1.28	0.2005
ulcerative colitis, Crohn disease	31	22	36%	28	38%	0.273	0.7872
candidiasis	30	15	25%	29	40%	1.858	0.0629
heavy metals or mushroom intoxication	30	21	34%	25	34%	0.022	0.984



**Supplementary table XII. cont.** Frequency of drug-based and non-drug based methods in the treatment of non-cancer diseases

	Drug-based (n = 61)			Non-drug based (n = 73)		z-test	
	n	n	%	n	%	statistic	p
oxidative stress	29	28	46%	19	26%	2.401	0.0164
neurological disorders	29	18	30%	29	40%	1.234	0.2187
parasitic diseases	26	11	18%	26	36%	2.267	0.0232
hangover	25	25	41%	11	15%	3.37	0.0008
coronary artery disease	23	19	31%	19	26%	0.655	0.5157
multiple sclerosis	22	18	30%	20	27%	0.27	0.7872
autoimmune diseases	22	17	28%	19	26%	0.24	0.8103
bedsores, burns, ulcers	22	15	25%	20	27%	0.368	0.7114
ischemic stroke	21	18	30%	19	26%	0.449	0.6527
impotence	20	16	26%	16	22%	0.583	0.5619
irritable bowel syndrome	19	8	13%	17	23%	1.505	0.131
cardiovascular diseases	19	13	21%	17	23%	0.273	0.7872
heart diseases	18	15	25%	14	19%	0.758	0.4473
gastric and duodenal ulcers	18	10	16%	17	23%	0.991	0.3222
Alzheimer's disease	16	15	25%	13	18%	0.962	0.3371
myocardial infarction	16	15	25%	12	16%	1.172	0.242
pneumonia, bronchitis	15	10	16%	15	21%	0.615	0.5419
chronic inflammation of the urethra and prostate	14	8	13%	14	19%	0.944	0.3472
thyroid diseases	14	9	15%	12	16%	0.267	0.7872
intermittent claudication	13	8	13%	10	14%	0.099	0.9203
gout	13	11	18%	13	18%	0.034	0.9761
Parkinson's disease	13	12	20%	12	16%	0.486	0.6241
osteoporosis	12	12	20%	9	12%	1.165	0.246
Hashimoto's disease	12	10	16%	11	15%	0.21	0.8337
sciatica	12	2	3.3%	12	16%	2.48	0.0131
chronic gastritis	11	6	9.8%	11	15%	0.906	0.3628
eye diseases	11	4	6.6%	11	15%	1.556	0.1188
pancreatic function disorders	11	8	13%	10	14%	0.099	0.9203
fibromyalgia	10	9	15%	9	12%	0.41	0.6818
thromboembolism	10	7	12%	9	12%	0.152	0.8808
autism	9	7	12%	8	11%	0.094	0.9283
endocrine disorders	9	3	4.9%	8	11%	1.269	0.2041
kidney diseases	9	6	9.8%	8	11%	0.212	0.8337
digestive system diseases	9	5	8.2%	9	12%	0.779	0.4354
herpes	8	5	8.2%	8	11%	0.538	0.5892
anemia	8	6	9.8%	7	9.6%	1.427	0.1527
varicose veins	8	5	8.2%	8	11%	0.538	0.5892
food intolerances	7	5	8.2%	7	9.6%	0.281	0.7795
cataract	7	7	12%	6	8.2%	0.634	0.5287
tinnitus	7	7	12%	6	8.2%	0.634	0.5287
viral hepatitis	7	5	8.2%	7	9.6%	0.281	0.7795



**Supplementary table XII. cont.** Frequency of drug-based and non-drug based methods in the treatment of non-cancer diseases

	Drug-based (n = 61)			Non-drug based (n = 73)		z-test	
	n	n	%	n	%	statistic	p
paralysis	6	1	1.6%	6	8.2%	1.705	0.0891
heart arrhythmia	6	5	8.2%	4	5.5%	0.626	0.5287
hemorrhoids	6	3	4.9%	6	8.2%	0.76	0.4473
colon dysfunction	6	1	1.6%	6	8.2%	1.705	0.0891
respiratory system diseases	6	4	6.6%	6	8.2%	0.365	0.7188
deafness, hearing loss	5	5	8.2%	5	6.0%	0.296	0.7642
inflammation of female reproductive organs	5	3	4.90%	5	6.8%	0.47	0.6384
infertility	5	2	3.3%	5	6.8%	0.925	0.3524
sterility	4	2	3.3%	3	4.1%	0.253	0.8026
chickenpox	4	2	3.3%	4	5.5%	0.613	0.5419
human immunodeficiency virus infection/ AIDS	4	3	4.9%	3	4.1%	0.225	0.8181
cerebral palsy	4	4	6.6%	4	5.5%	0.262	0.7949
chronic diseases	4	2	3.3%	3	4.1%	0.253	0.8026
neuropathies	3	2	3.3%	3	4.1%	0.253	0.8026
bedwetting	3	0	0.0%	3	4.1%	1.601	0.1096
bile ducts and gall bladder inflammation	3	2	3.3%	3	4.1%	0.253	0.8026
posture defects	2	1	1.6%	2	2.7%	0.429	0.6672
heart defects	2	1	1.6%	2	2.7%	0.429	0.6672
endometriosis	2	1	1.6%	2	2.7%	0.429	0.6672
cellulite, stretch marks, scars	2	2	3.3%	1	1.4%	0.744	0.4593
acute and chronic inflammation of reproductive organs	2	2	3.3%	2	2.7%	0.183	0.8572
neuritis	2	2	3.3%	1	1.4%	0.744	0.4593
schizophrenia	2	2	3.3%	1	1.4%	0.744	0.4593
viral diseases	2	2	3.3%	2	2.7%	0.183	0.8572
sepsis	2	1	1.6%	2	2.7%	0.429	0.6672
all diseases (bioresonance therapy)	2	1	1.6%	2	2.7%	0.429	0.6672
chronic obstructive pulmonary disease	2	1	1.6%	2	2.7%	0.429	0.6672
attention deficit hyperactivity disorder	2	0	0.0%	2	2.7%		
stupor	1	1	1.6%	0	0.0%	1.098	0.2713
anorexia	1	0	0.0%	1	1.4%	0.744	0.4593
bulimia	1	0	0.0%	1	1.4%	0.744	0.4593
blindness	1	0	0.0%	1	1.4%	0.744	0.4593
fungal sepsis	1	1	1.6%	1	1.4%	0.128	0.8966
infectious myocarditis	1	1	1.6%	1	1.4%	0.128	0.8966
tooth decay	1	1	1.6%	1	1.4%	0.128	0.8966
hair loss	1	1	1.6%	1	1.4%	0.128	0.8966
shingles	1	1	1.6%	0	0.0%	1.098	0.2713
seasickness	1	1	1.6%	0	0.0%	1.098	0.2713
tetanus	1	1	1.6%	0	0.0%	1.098	0.2713
retinopathy	1	1	1.6%	1	1.4%	0.128	0.8966



**Supplementary table XII. cont.** Frequency of drug-based and non-drug based methods in the treatment of non-cancer diseases

	Drug-based (n = 61)			Non-drug based (n = 73)		z-test	
	n	n	%	n	%	statistic	p
acidosis	1	1	1.6%	1	1.4%	0.128	0.8966
post-infection paralysis	1	1	1.6%	0	0.0%	1.098	0.2713
absorption disorders	1	1	1.6%	1	1.4%	0.128	0.8966
Huntington's disease	1	1	1.6%	1	1.4%	0.128	0.8966
age-related macular degeneration	1	1	1.6%	1	1.4%	0.128	0.8966
hypercholesterolemia	1	1	1.6%	1	1.4%	0.128	0.8966
polycystic ovary syndrome	1	1	1.6%	1	1.4%	0.128	0.8966
Down's syndrome	1	0	0.0%	1	1.4%	0.744	0.4593

# Ryzyko powikłań po mastektomii, rekonstrukcji piersi i radioterapii w zależności od techniki rekonstrukcyjnej

Anna Niwińska

*Klinika Nowotworów Piersi i Chirurgii Rekonstrukcyjnej, Narodowy Instytut Onkologii – Państwowy Instytut Badawczy, Warszawa*

Postępy w technikach rekonstrukcyjnych obserwowane w ostatnich latach zmieniły standardy postępowania z chorymi na raka piersi. Obecnie, każda chora w I, II i III stopniu klinicznego zaawansowania, z wyjątkiem zapalnego raka piersi, ma możliwość odtworzenia piersi. Radioterapia zwiększa ryzyko powikłań po zabiegach rekonstrukcyjnych. Dokonano przeglądu piśmiennictwa dotyczącego typów rekonstrukcji piersi i radioterapii w aspekcie ryzyka powikłań, aby wyselekcjonować najbezpieczniejszą metodę odtwórczą piersi. Wyniki wskazują na rekonstrukcję natychmiastową z tkanek własnych jako najmniej obciążoną powikłaniami u pacjentek napromienianych. Codzienna praktyka kliniczna potwierdza jednak różnorodność stosowanych metod rekonstrukcji z radioterapią, gdyż – poza udokumentowanymi działaniami niepożądanymi – każda z metod rekonstrukcyjnych ma swoje zalety i wady.

**Słowa kluczowe:** rak piersi, rekonstrukcja piersi, użycie implantu, rekonstrukcja prepektoralna

## Wstęp

Przed laty kandydatkami do rekonstrukcji natychmiastowej po mastektomii podskórnej były chore we wczesnych stadiach raka piersi, kiedy istniało duże prawdopodobieństwo, że nie będzie konieczne przeprowadzenie radioterapii uzupełniającej. Dotyczyło to takich sytuacji klinicznych, gdy nie było możliwości wykonania leczenia oszczędzającego (liczne podejrzone mikrozwapnienia, rak piersi wieloogniskowy, rozległy rak przedinwazyjny). Pacjentki w bardziej zaawansowanych stadiach choroby były poddawane rekonstrukcjom odroczone, zwykle po upływie co najmniej 1 roku od zakończenia napromieniania [1]. Ostatnie lata przyniosły jednak znaczące zmiany w podejściu do rekonstrukcji piersi po mastektomii.

Po pierwsze, według wytycznych postępowania towarzystw naukowych i paneli ekspertów wiodących konferencji, każda kobieta po mastektomii powinna mieć możliwość zrekonstruowania piersi. Przy czym natychmiastowa rekonstrukcja, wykonana jednocześnie z operacją onkologiczną, może

być przeprowadzona u chorych w I, II i III stopniu klinicznego zaawansowania, z wyjątkiem zapalnego raka piersi [2–4]. To oznacza, że znaczna część chorych po mastektomii i natychmiastowej rekonstrukcji będzie wymagała napromieniania uzupełniającego.

Po drugie, wraz z unowocześnieniem technik rekonstrukcyjnych w postaci wprowadzenia do użytku siatek syntetycznych i bezkomórkowych macierzy skórnych pochodzenia zwierzęcego, obecnie obserwuje się znaczący wzrost natychmiastowych rekonstrukcji implantami, szczególnie zakładanymi pod skórę (rekonstrukcje prepektoralne), i spadek liczby rekonstrukcji z wykorzystaniem tkanek własnych [5–12]. W niektórych ośrodkach europejskich (Szwajcaria, Niemcy) odsetek rekonstrukcji prepektoralnych wynosi 65–80% i więcej (Szwecja, Austria) [5]. To nowe podejście w stosunku do chorych, które wymagają radioterapii oraz krótkie obserwacje po rekonstrukcji według nowych technik z napromienianiem, stanowią wyzwanie dla radioterapeutów i skłaniają do uporząd-

## Jak cytować / How to cite:

Niwińska A. *The risk of reconstruction failure following a mastectomy, breast reconstruction and radiotherapy depending on the reconstruction technique. NOWOTWORY J Oncol* 2021; 71: 373–382.

kowania wiedzy na ten temat oraz opracowania optymalnej strategii postępowania.

Celem pracy jest przegląd piśmiennictwa dotyczącego rodzajów i częstości powikłań u chorych na raka piersi po różnych typach rekonstrukcji piersi i radioterapii.

## Podstawowe definicje związane z rekonstrukcją piersi

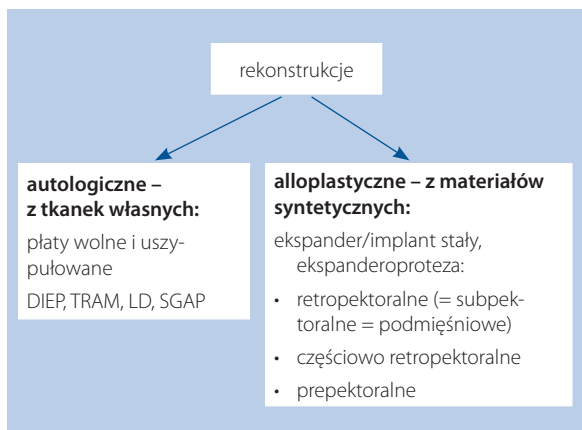
Zabiegi rekonstrukcji piersi można podzielić ze względu na rodzaj zastosowanego materiału oraz ze względu na czas jej wykonania względem zasadniczego zabiegu onkologicznego (ryc. 1 i 2). Pod względem zastosowanego materiału, rekonstrukcje dzieli się na autologiczne – z tkanek własnych i alloplastyczne – z materiałów syntetycznych. Do rekonstrukcji autologicznych, wykorzystuje się płaty skórno-mięśniowe uszypułowane lub wolne, wymagające zespołów mikronaczyniowych. Najczęściej stosuje się płat perforatorowy DIEP (*deep inferior epigastric artery perforator free flap*), z mięśnia prostego brzucha TRAM (*transverse rectus abdominis musculocutaneous pedicled flap*), z mięśnia najszerzego grzbietu LD (*latissimus dorsi musculocutaneous pedicled flap*) i płat pośladkowy SGAP (*gluteal musculocutaneous free flap*) [13–18]. Rodzajem rekon-

strukcji autologicznych są też zabiegi przeszczepu tkanki tłuszczowej (*autologous fat grafting*).

Rekonstrukcje alloplastyczne polegają na wszczepieniu implantu (protezy). Może to być implant stały (proteza stała), ekspander lub ekspanderoproteza. Ekspander służy do rozciągnięcia tkanek przed wszczepieniem ostatecznej protezy piersi, zatem wymaga wymiany na implant stały po uprzednim wypełnieniu i rozciągnięciu skóry oraz mięśnia piersiowego większego. Implant stały może być wszczepiony pod mięsień piersiowy i zębaty przedni (rekonstrukcja postpektoralna, retropektoralna, podmięśniowa), pod mięsień piersiowy na mięśniu zębatym przednim (rekonstrukcja częściowo postpektoralna, podmięśniowa) lub pod skórę – na mięśniu piersiowym (rekonstrukcja prepektoralna). W większości przypadków rekonstrukcji częściowo postpektoralnej i we wszystkich przypadkach rekonstrukcji prepektoralnej implant osłania się siatką syntetyczną (*synthetic mesh* – SM) lub bezkomórkową macierzą skórną pochodzenia zwierzęcego (*acellular dermal matrix* – ADM).

Pod względem czasu pomiędzy operacją onkologiczną (mastektomia różnego typu) a rekonstrukcją piersi zabiegi dzielimy na natychmiastowe (jednoczasowe z operacją onkologiczną) i odroczone. Rekonstrukcja natychmiastowa jest wykonywana jednocześnie z operacją onkologiczną. Jeśli od razu wszczepia się implant stały (proteza, ekspanderoproteza), taką rekonstrukcję nazywa się natychmiastową jednoetapową (*immediate breast reconstruction*). Jeżeli natomiast w pierwszym etapie po mastektomii zakłada się ekspander, a po kilku tygodniach, po rozprężeniu ekspander zmienia się na stałą protezę lub wykonuje rekonstrukcję autologiczną, to taki zabieg nazywa się rekonstrukcją natychmiastową dwuetapową (*delayed immediate breast reconstruction*).

Rekonstrukcje odroczone (*delayed breast reconstruction*) wykonuje się kilka miesięcy lub lat po pierwotnej operacji onkologicznej. Nie wiadomo, jaki jest optymalny czas między zakończeniem radioterapii a terminem rekonstrukcji odroczonej [19], ale wydaje się, że powinien on wynosić co najmniej 12 miesięcy [1].



Rycina 1. Rodzaje rekonstrukcji piersi pod względem zastosowanego materiału



Rycina 2. Rodzaje rekonstrukcji pod względem czasu od operacji onkologicznej

## Rodzaj i odsetek powikłań po rekonstrukcji i radioterapii

Po rekonstrukcji piersi bez radioterapii i z radioterapią może dojść do powikłań, takich jak krwiak, surowiczak, zakażenie, martwica tłuszczowa, martwica skóry, przemieszczenie ekspandera, odslonięcie ekspandera, pęknięcie ekspandera, zwłóknienie wokół protezy/ekspandera, utrata implantu, zwłóknienie płata skórno-mięśniowego, utrata płata skórno-mięśniowego. W literaturze, aby przedstawić ryzyko powikłań po rekonstrukcji piersi z radioterapią/ bez radioterapii podaje się ryzyko powikłań ogółem oraz ryzyko poważnych powikłań. Do powikłań ogółem zalicza się co najmniej jedno powikłanie [20]. Powikłanie poważne definiuje się jako takie, które wymaga hospitalizacji i/lub operacji. Najgroźniejszym poważnym powikłaniem (*reconstruction failure*) jest utrata ekspandera/protezy (*implant loss*) lub martwica i utrata płata skórno-mięśniowego [20].

Radioterapia zwiększa ryzyko powikłań [1, 13, 14, 20–33]. W literaturze odsetek niepowodzeń po rekonstrukcji piersi i radioterapii wynosi 6–62,6% [30]. W pierwszej pracy dotyczącej radioterapii po natychmiastowej rekonstrukcji implantem, po 10 latach obserwacji, ryzyko powikłań ogółem wynosiło 52,5% po radioterapii i 10% bez radioterapii, a zwłóknienie torebki zaobserwowano u 32,5% po napromienieniu vs. 0% bez niego [34]. Analizy opublikowane w następnych latach potwierdzają, że radioterapia zwiększa ryzyko powikłań do 55% [17–25] i ryzyko utraty implantu do 4,8%–33% [20, 22–24, 35–38].

W tabeli I przedstawiono rodzaje i ryzyko powikłań po poszczególnych typach rekonstrukcji z radioterapią.

## Rekonstrukcje piersi alloplastyczne (z wykorzystaniem implantów) z radioterapią

W metaanalizie Pu i wsp. [39], na podstawie analizy 15 badań, obliczono odsetek powikłań po natychmiastowej, jednoetapowej rekonstrukcji implantem bez radioterapii i po radioterapii (odpowiednio 4245 i 1069 chorych). Wykazano, że radioterapia zwiększa ryzyko komplikacji ogółem ponad trzykrotnie (współczynnik ryzyka [*odds ratio* – OR] = 3,45), utraty protezy ponad dwukrotnie (OR = 2,6) i zwłóknienia torebki wokół implantu ponad pięciokrotnie (OR = 5,3). Ponadto, radioterapia zmniejszała satysfakcję z zabiegu po radioterapii czterokrotnie w stosunku do chorych nie napromienianych (OR = 0,28) [39].

W metaanalizie Hong i wsp. [40] obejmującej grupę 6757 chorych, 13 spośród 19 badań dotyczyło natychmiastowej rekonstrukcji dwuetapowej (ekspander → radioterapia → wymiana na implant stały). Wykazano w niej, że radioterapia zwiększała ryzyko komplikacji ogółem ponad dwukrotnie (OR = 2,52), utraty implantu ponad dwukrotnie (OR = 2,57), zwłóknienia torebki wokół implantu prawie sześciokrotnie (OR = 5,99), a to wiązało się ze zmniejszeniem satysfakcji chorej (OR = 0,29) oraz gorszym efektem estetycznym (OR = 0,25) [40].

W metaanalizie Ricci i wsp. [23] porównano powikłania po rekonstrukcji natychmiastowej z radioterapią na ekspander oraz rekonstrukcji natychmiastowej z radioterapią na im-

plant stały. Na podstawie analizy losów u 2348 chorych z 20 badań wykazano wysokie ryzyko powikłań w obu grupach. W grupie chorych po rekonstrukcji i radioterapii na ekspander stwierdzono więcej przypadków utraty implantu (20% po radioterapii na ekspander vs. 13,4% po radioterapii na implant stały, ryzyko względne [*relative risk* – RR] = 2,33). Natomiast po rekonstrukcji i radioterapii na implant stały zaobserwowano więcej zwłóknień torebki wokół implantu (49,4% po radioterapii na implant stały vs. 24% po radioterapii na ekspander) [23].

## Rekonstrukcje piersi alloplastyczne prepektoralne vs. subpektoralne – bez radioterapii i z radioterapią

Według niektórych prac, u chorych bez radioterapii, rekonstrukcja natychmiastowa prepektoralna jest porównywalna z subpektoralną pod względem odsetka komplikacji ogółem, utraty implantu, martwicy brodawki/skóry, złego gojenia ran i infekcji [6, 41]. W metaanalizie Li i wsp. [41] ryzyko utraty implantu po operacjach prepektoralnych i subpektoralnych bez radioterapii wynosiło odpowiednio 4,2% i 4,5%. W metaanalizie Abbate i wsp. [42] około 80% spośród 4040 chorych nie było napromienianych. Stwierdzono statystycznie znamienne różnice w odsetku martwicy skóry (3,3% vs. 5,9%,  $p < 0,01$ ) i zwłóknienia wokół implantu (4,2% vs. 7,6%,  $p < 0,01$ ) na korzyść operacji prepektoralnych. Poza tym, odsetki powikłań w grupie rekonstrukcji prepektoralnych i subpektoralnych były porównywalne. Należy zaznaczyć, że odsetki powikłań po rekonstrukcjach bez radioterapii nie przekraczały 10%.

Radioterapia zwiększała odsetek powikłań, przy czym ryzyko było różne w zależności od typu rekonstrukcji [11, 43–45]. W badaniu prospektywnym oceniającym ryzyko powikłań po radioterapii u chorych po rekonstrukcji prepektoralnej z radioterapią i bez radioterapii wykazano, że grupa pacjentek po napromienianiu miała siedmiokrotnie wyższe ryzyko komplikacji ogółem (OR = 7,11) i pięciokrotnie wyższe ryzyko utraty implantu (OR = 5,09) w stosunku do pacjentek nie napromienianych [45]. W pracy Sinnot i wsp. [10] przeanalizowano odsetki powikłań po rekonstrukcjach prepektoralnych i subpektoralnych bez radioterapii i z radioterapią. Stwierdzono wyższy odsetek powikłań po radioterapii. W grupie 274 chorych po rekonstrukcji prepektoralnej i radioterapii zaobserwowano 16% zwłóknień wokół implantu, a w grupie 100 chorych po rekonstrukcji subpektoralnej i radioterapii ten odsetek wynosił 52% [10]. W pracy Thuman i wsp. [11] ryzyko utraty implantu po rekonstrukcji prepektoralnej i radioterapii wynosiło 4,5%, a po rekonstrukcji podmięśniowej i radioterapii – 14,9%.

Wyniki wskazują, że u chorych po rekonstrukcji natychmiastowej alloplastycznej z radioterapią, niezależnie od jej typu (prepektoralna vs. subpektoralna) ryzyko powikłań jest wysokie, ale wydaje się, że rekonstrukcja prepektoralna jest bardziej bezpieczna [8, 10, 11]. Aby potwierdzić większe bezpieczeństwo rekonstrukcji prepektoralnej z radioterapią nad subpektoralną z radioterapią konieczna jest dłuższa obserwacja chorych po

**Tabela I.** Ryzyko utraty implantu/całkowitej martwicy płuca (*reconstruction failure*) u chorych napromienianych w zależności od typu rekonstrukcji

Pojedyncze prace oryginalne i metaanalizy	Liczba chorych napromienianych	Typ rekonstrukcji z radioterapią, sekwencja leczenia	Odsetek utraty implantu/płuca
Tanos G. [51]	114	natychmiastowe: • TE/I -> RT • AR -> RT	37% 0
Chetta M.D. [52]	4781	natychmiastowe: • TE/I -> RT • AR -> RT odroczone: • RT -> TE/I • RT -> AR	27% 4% 37% 5%
Jagsi R. [53]	2247 (482 RT)	natychmiastowe: • TE/I -> RT • AR -> RT	18,7% 1%
Manyam B.V. [54]	204	natychmiastowe: • AR -> RT • TE/I -> RT odroczone: • RT -> AR • RT -> TE/I	4,4% 22% 7% 56%
Reinders F.C.J. [55]	109	natychmiastowe: • TE/I -> RT • AR -> RT	21,3% 0
Naoum G.E. [56]	1286 (407 RT)	natychmiastowe: • TE -> RT -> I • I -> RT	9,1% 2,9%
Thuman J.M. [11]	44 141	natychmiastowe: • TE/I -> RT prepektoralne subpektoralne	4,5% 14,9%
metaanaliza Ricci J.A. [23]	1479 869	natychmiastowe: • TE -> RT -> I • TE -> I -> RT	20% 13,4%
metaanaliza Heiman A.J. [58]	729 868	natychmiastowe: • AR -> RT odroczone: • RT -> AR	0,9% 2,4%
metaanaliza Hershenhouse K.S. [57]	1927 1546	natychmiastowe: • AR -> RT odroczone: • RT -> AR	1% 1,8%
metaanaliza O'Donnell J.P.M. [48]	1914	natychmiastowe: • TE -> RT -> I • TE -> I -> RT • TE -> RT -> AR • AR -> RT odroczone: • RT -> AR • RT -> TE -> I	OR = 1 OR = 0,42 OR = 0,27 OR = 0,1 OR = 0,16 OR = 0,74

TE – ekspander; I – implant stały; AR – rekonstrukcja z tkanek własnych; RT – radioterapia; OR – współczynnik ryzyka; TE/I -> RT – najpierw rekonstrukcja natychmiastowa ekspander/implant, potem radioterapia; AR -> RT – najpierw rekonstrukcja natychmiastowa z tkanek własnych, potem radioterapia; RT -> TE/I – radioterapia w trakcie pierwotnego leczenia onkologicznego potem rekonstrukcja odroczonego implantem; RT -> AR – radioterapia w trakcie pierwotnego leczenia onkologicznego potem rekonstrukcja odroczone z tkanek własnych; TE -> RT -> I – rekonstrukcja natychmiastowa 2-etapowa z radioterapią na ekspander, potem wymiana na implant stały; TE -> RT -> AR – rekonstrukcja natychmiastowa 2-etapowa z radioterapią na ekspander, a w drugim etapie rekonstrukcja z tkanek własnych; I -> RT – rekonstrukcja natychmiastowa 1-etapowa z radioterapią na implant stały

rekonstrukcjach prepektoralnych, gdyż w większości publikacji mediana czasu obserwacji wynosi około 2 lat.

### Rekonstrukcje piersi alloplastyczne z radioterapią vs. autologiczne z radioterapią

Rekonstrukcje piersi z wykorzystaniem protez w połączeniu z radioterapią dają więcej powikłań niż rekonstrukcje tkankami

własnymi w połączeniu z radioterapią [1, 13, 44–56]. W metaanalizie Barry'ego [47], na podstawie 11 badań i 1105 chorych porównano różne typy rekonstrukcji piersi (natychmiastowe i odroczone, implantami i autologiczne) bez radioterapii i z radioterapią. U chorych po natychmiastowej rekonstrukcji protezą/ekspanderem bez radioterapii odsetek powikłań ogółem wynosił 21%, a u pacjentek po radioterapii – 52%. U chorych



napromienianych natychmiastowa rekonstrukcja tkankami własnymi była pięć razy bezpieczniejsza niż rekonstrukcja alloplastyczna (OR = 0,21). W grupie chorych po rekonstrukcji z tkanek własnych, rekonstrukcja natychmiastowa autologiczna z radioterapią i rekonstrukcja odroczone autologiczna po uprzedniej radioterapii były porównywalne pod względem powikłań (OR = 0,87) [47]. W metaanalizie O'Donnell i wsp. [48], na podstawie 16 badań i 2322 rekonstrukcji starano się odpowiedzieć na pytanie: „Jaki jest optymalny typ rekonstrukcji piersi u pacjentek, które muszą być napromieniane – szczególnie w odniesieniu do najpoważniejszych powikłań?”. Przeanalizowano 6 grup chorych:

- po natychmiastowej rekonstrukcji autologicznej i radioterapii (*immediate breast reconstruction*),
- po natychmiastowej rekonstrukcji ekspanderem, radioterapii i wszczępieniu implantu stałego (*delayed immediate breast reconstruction*),
- po natychmiastowej rekonstrukcji ekspanderem, wymianie na implant stały i radioterapii (*delayed immediate breast reconstruction*),
- po natychmiastowej rekonstrukcji ekspanderem, radioterapii i ostatecznej rekonstrukcji z tkanek własnych (*delayed immediate breast reconstruction*),
- po 2 rodzajach operacji odroczonej po uprzednio przebytej radioterapii: z tkanek własnych (*delayed autologous breast reconstruction*) i po wszczępieniu ekspandera a następnie protezy stałej (*delayed alloplastic breast reconstruction*).

Najlepszą procedurą, która zapobiegała lub zmniejszała ryzyko najpoważniejszych powikłań (*reconstruction failure*) u chorych napromienianych, była rekonstrukcja natychmiastowa autologiczna. Ta metoda była lepsza od wszystkich sposobów rekonstrukcji implantami. Natomiast spośród rekonstrukcji alloplastycznych najkorzystniejsza z punktu widzenia powikłań była procedura radioterapii na implant stały. W tych przypadkach stwierdzano trzykrotnie mniej komplikacji ogółem (OR = 0,35), ale ponad dwukrotnie więcej zwłóknień wokół implantu (OR = 2,58). Najgorsze wyniki zaobserwowano u chorych, które przebyły radioterapię w trakcie pierwotnego leczenia onkologicznego, a następnie zostały poddane rekonstrukcji odroczonej implantem. W podsumowaniu autorzy pracy stwierdzili, że natychmiastowa rekonstrukcja tkankami własnymi u chorych, które mają być napromieniane, jest najlepszym wyborem z punktu widzenia powikłań, chociaż wybór metody rekonstrukcji zależy od pacjentki, chirurga i możliwości technicznych instytucji. Jeśli chora, która wymaga radioterapii, nie godzi się na rekonstrukcję z tkanek własnych i wybiera wyłącznie rekonstrukcję implantem, to powinno się jej proponować rekonstrukcję natychmiastową, a nie odroczonej [48].

W badaniu Jagsi i wsp. [53] porównano odsetek komplikacji po 2 latach obserwacji u 2247 chorych po rekonstrukcji natychmiastowej implantem z radioterapią i bez radioterapii oraz po rekonstrukcji natychmiastowej tkankami własnymi z radioterapią i bez radioterapii. W pracy wykazano, że odsetek co najmniej

1 komplikacji, poważnych komplikacji i utraty ekspandera był znacznie wyższy u chorych poddanych radioterapii w stosunku do nienapromienianych – niezależnie od techniki rekonstrukcji. Jednocześnie wykazano, że w grupie chorych napromienianych odsetek niepowodzeń był znacznie wyższy po rekonstrukcji implantem z radioterapią w stosunku do rekonstrukcji tkankami własnymi z radioterapią [53]. Ryzyko utraty implantu u chorych napromienianych wynosiło 18,7%, a płała skórno-mięśniowego – 1%. Podobnie, w innych pracach wykazano wysoki odsetek utraty implantu (18,7–37%) po rekonstrukcjach natychmiastowych alloplastycznych i radioterapii oraz niski odsetek utraty płała skórno-mięśniowego (0–4,4%) po rekonstrukcjach natychmiastowych autologicznych i radioterapii [51, 52, 54–56].

W pracy Chetty i wsp. [52], na podstawie analizy 4781 napromienianych chorych, odsetek rekonstrukcji implantami w stosunku do rekonstrukcji autologicznych w latach 2009–2012 wynosił 80%. Ryzyko utraty implantu/płała po rekonstrukcjach natychmiastowych alloplastycznych i natychmiastowych autologicznych wynosiło odpowiednio 27% i 4%, a po rekonstrukcjach odroczonej implantami i tkankami własnymi – odpowiednio 37% i 5%. Autorzy podsumowali, że u chorych wymagających napromieniania, rekonstrukcja implantami, jako najbardziej rozpowszechniona metoda odtwarzania piersi, jest obciążona ryzykiem poważnych powikłań [52].

### **Rekonstrukcje autologiczne natychmiastowe z radioterapią i odroczone (po radioterapii)**

Badania wskazują, że nie ma znaczących różnic w odsetku powikłań po rekonstrukcjach autologicznych natychmiastowych i odroczonej [1, 57, 58]. W metaanalizie Hershenhouse'a i wsp. [57] opartej na 44 badaniach, przeanalizowano losy 1927 chorych po rekonstrukcjach natychmiastowych z tkanek własnych z radioterapią i 1546 rekonstrukcji odroczonej z tkanek własnych po radioterapii. Oceniano odsetki powikłań:

- wczesnych: martwicy tłuszczowej, zakrzepicy, surowiczaka, krwiaka, zakażeń, rozejścia się brzegów rany, utraty płała;
- późnych: zwłóknienia, znacznej asymetrii, hiperpigmentacji, zmniejszenia objętości płała skórno-mięśniowego.

Wykazano porównywalny odsetek powikłań z wyjątkiem ryzyka surowiczaków, które obserwowano częściej po rekonstrukcji odroczonej (2,6% po rekonstrukcji natychmiastowej i 10,5% po rekonstrukcji odroczonej,  $p = 0,04$ ). Obydwie metody uznano za porównywalne pod względem ryzyka powikłań, a ryzyko utraty płała w obu grupach było mniejsze niż 2%.

W metaanalizie Heimana i wsp. [58] również porównywano odsetki powikłań po rekonstrukcjach z tkanek własnych: natychmiastowych z radioterapią (729 chorych) i odroczonej z radioterapią (868 chorych). Wykazano, że ryzyko całkowitej (2,4% vs. 0,9%,  $p = 0,004$ ) lub częściowej utraty płała (4,6% vs. 1,9%,  $p = 0,01$ ) było wyższe po rekonstrukcji odroczonej, a infekcji – po natychmiastowej. Ryzyka wszystkich innych komplikacji były porównywalne. Autorzy wyciągnęli wniosek, że natychmiastowa rekonstrukcja wolnym płatem jest ko-

rzystniejsza dla przeżycia tkanek niż rekonstrukcja odroczone, dlatego ta powinna być proponowana chorym wymagającym radioterapii [58].

### Ocena satysfakcji pacjentek po rekonstrukcjach różnego typu

Kwestionariusze BREAST-Q i BODY-Q umożliwiają pacjentkom ocenę satysfakcji po rekonstrukcji piersi, zadowolenia z życia psychosocjalnego, życia seksualnego, ocenę fizycznego wyglądu piersi, wyglądu miejsca pobrania płata skórno-mięśniowego (donora) i satysfakcji ogółem. W 6 pracach [53, 55, 59–62] zbadano satysfakcję chorych w aspekcie jakości życia i efektu estetycznego po różnego typu rekonstrukcjach piersi. We wszystkich stwierdzono lepsze wyniki w opinii pacjentek po rekonstrukcjach z tkanek własnych.

### Najlepszy typ rekonstrukcji piersi u chorych napromienianych pod względem ryzyka powikłań – wyniki analiz

Powyżej przedstawione analizy wskazują, że z punktu widzenia ryzyka powikłań, najkorzystniejsza dla chorej wymagającej radioterapii jest rekonstrukcja z tkanek własnych wykonana jednocześnie z operacją onkologiczną. Na drugim miejscu pod względem ryzyka powikłań jest rekonstrukcja z tkanek własnych odroczone, czyli wykonana kilka miesięcy/lat po zakończeniu pierwotnego leczenia onkologicznego z radioterapią. Znacznie więcej powikłań daje natychmiastowa rekonstrukcja alloplastyczna z radioterapią na implant stały, a jeszcze mniej korzystna wydaje się natychmiastowa rekonstrukcja alloplastyczna z radioterapią na ekspander (daje mniej zwłóknień, ale wyższe ryzyko utraty implantu niż przy radioterapii na implant stały). Operacje prepektoralne z radioterapią dają nieco mniej powikłań niż rekonstrukcje subpektoralne z radioterapią. Najwyższe ryzyko powikłań obserwuje się po rekonstrukcjach odroczonej implantami, dlatego nie zaleca się tej metody u chorych na raka piersi po uprzedniej radioterapii.

W tabelach I i II przedstawiono ryzyko niepowodzenia rekonstrukcji, definiowanej jako utrata implantu/płata skórno-mięśniowego (*reconstruction failure* – RF), w zależności od typu rekonstrukcji piersi u chorych poddanych radioterapii. Odsetek RF po rekonstrukcji natychmiastowej z tkanek własnych i radioterapii wynosi 0–4,4%, po rekonstrukcji odroczonej z tkanek własnych (po uprzednim napromienianiu), 1,8–7%, po rekonstrukcji natychmiastowej ekspanderem/implantem i radioterapii 4,5–37%, a po rekonstrukcji odro-

czonej ekspanderem/implantem (po uprzednim napromienianiu) – 37–56%.

### Dlaczego praktyka kliniczna różni się od wyników badań? Zalety i wady rekonstrukcji autologicznych i alloplastycznych

W 2021 roku panel ekspertów włoskich opublikował aktualne dane dotyczące rekonstrukcji piersi i radioterapii (Italian Expert Delphi Consensus Statement) [19]. Potwierdził, że u chorych wymagających radioterapii najmniej komplikacji oraz lepszy efekt kosmetyczny obserwuje się po natychmiastowej rekonstrukcji tkankami własnymi. Jednakże to rekonstrukcja implantami, 1- lub 2-etapowa, jest na świecie najszerzej stosowaną metodą w tej grupie chorych [19].

Dlaczego w ośrodkach onkologicznych w większości przypadków wykonuje się rekonstrukcję implantami, jeśli jest planowana radioterapia, pomimo dowodów naukowych na mniejsze ryzyko powikłań po rekonstrukcjach autologicznych, zwłaszcza, że operacje z tkanek własnych ulegają istotnej ewolucji wraz z postęпами mikrochirurgii umożliwiającej dalsze zmniejszenie odsetka komplikacji w miejscu pobrania tkanek i w terenie rekonstrukcji [15]? Wydaje się, że o ile odsetek powikłań stanowi niezwykle ważny aspekt przy podejmowaniu decyzji o typie zabiegu rekonstrukcyjnego, to ostateczna decyzja zależy także od innych czynników: preferencji chirurga odnośnie do techniki leczenia, preferencji pacjentki co do metody i akceptacji ewentualnego wyższego ryzyka dla wybranej metody, możliwości wykonania skomplikowanych operacji plastycznych w danym ośrodku onkologicznym (zespolenia mikronaczyniowe) oraz innych zalet i wad poszczególnych metod rekonstrukcyjnych. W tabeli III porównano korzyści i wady rekonstrukcji z wykorzystaniem tkanek własnych i implantów.

Zaletą rekonstrukcji autologicznej jest: naturalna konsystencja piersi, naturalny kontur i fałd podsutkowy, naturalna pozycja kompleksu otoczka-brodawka, mniej powikłań i większa satysfakcja chorej z wykonanego zabiegu z radioterapią [13, 14, 53, 59, 63]. Wadą jest to, że operacja autologiczna jest:

- bardziej rozległa,
- trudniejsza technicznie,
- często wieloetapowa,
- bardziej bolesna,
- wymaga zespołu chirurgicznego wykonującego zespolenia mikronaczyniowe,
- wiąże się z dłuższym czasem powrotu do zdrowia,

**Tabela II.** Podsumowanie ryzyka *reconstruction failure* na podstawie publikacji przedstawionych w tabeli I [11, 23, 48, 51–58]

Typ rekonstrukcji piersi z radioterapią	Odsetek utraty implantu/płata
rekonstrukcja natychmiastowa z tkanek własnych (następnie radioterapia)	0–4,4%
rekonstrukcja odroczone z tkanek własnych (po uprzedniej radioterapii)	1,8–7%
rekonstrukcja natychmiastowa implantem 1- lub 2-etapowa (następnie radioterapia na ekspander lub implant stały)	4,5–37%
rekonstrukcja odroczone implantem 1- lub 2-etapowa (po uprzedniej radioterapii)	37–56%

**Tabela III.** Porównanie natychmiastowych rekonstrukcji piersi z tkanek własnych (autologicznych) i z materiałów syntetycznych (alloplastycznych)

	Rekonstrukcje autologiczne	Rekonstrukcje alloplastyczne
zalety	<ul style="list-style-type: none"> <li>zachowanie naturalnej konsystencji piersi,</li> <li>naturalnego konturu, fałdu podsutkowego i pozycji kompleksu otoczka-brodawka,</li> <li>z czasem mniej widoczne blizny,</li> <li>większa satysfakcja chorej z wykonanego zabiegu w przypadku radioterapii,</li> <li>redukcja nadmiaru tkanki tłuszczowej z powłok brzusznych (TRAM) – miejsca dawczego,</li> <li>mniejszy odsetek powikłań po radioterapii</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>zabieg łatwiejszy technicznie,</li> <li>nie wymaga umiejętności wykonania zespożeń mikronaczyniowych,</li> <li>krótszy czas leczenia,</li> <li>krótszy czas powrotu do zdrowia,</li> <li>mniej dolegliwości,</li> <li>natychmiastowy efekt leczenia w odbiorze pacjentki,</li> <li>mniejsze koszty leczenia,</li> <li>w przypadku utraty implantu możliwość wykonania operacji z tkanek własnych jako operacji ratującej</li> </ul>
wady	<ul style="list-style-type: none"> <li>operacja bardziej rozległa, trudniejsza technicznie często wieloetapowa,</li> <li>wymaga umiejętności wykonywania zespożeń mikronaczyniowych,</li> <li>operacja bardziej bolesna,</li> <li>może dać powikłania w miejscu pobrania tkanek i miejscu rekonstrukcji,</li> <li>dłuższa hospitalizacja i czas powrotu do zdrowia,</li> <li>droższa niż rekonstrukcja implantem,</li> <li>w przypadku niepowodzenia brak możliwości wykonania operacji ratującej z tkanek własnych</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>znacząco większy odsetek powikłań po radioterapii,</li> <li>nienaturalny wygląd piersi,</li> <li>gorszy efekt estetyczny po radioterapii w stosunku do rekonstrukcji autologicznych z radioterapią,</li> <li>mniejsza satysfakcja chorej z wykonanego zabiegu z radioterapią</li> </ul>

- może dać powikłania w miejscu pobrania tkanek i miejscu rekonstrukcji,
- jest procedurą droższą niż rekonstrukcja implantem; w przypadku niepowodzenia rekonstrukcji nie można wykonać operacji ratującej z tkanek własnych [15, 31, 33, 60]. W przeciwieństwie do rekonstrukcji z tkanek własnych, największymi korzyściami z zastosowania protez są:

- krótszy czas leczenia,
- mniej dolegliwości,
- natychmiastowy efekt leczenia w odbiorze pacjentki,
- mniejsze koszty leczenia,
- możliwość wykonania operacji z tkanek własnych jako operacji ratującej po utracie protezy [13, 16, 49].

W 2019 roku po panelu ekspertów z 20 krajów Oncoplastic Breast Consortium (OPBC) [64] opublikowano najważniejsze zagadnienia wymagające pilnego rozwiązania w zakresie chirurgii onkoplastycznej piersi z radioterapią. Eksperci uważają, że obecnie decyzja o typie operacji znacznie bardziej zależy od lekarza niż od pacjentki. Dlatego należy przeprowadzić badania nad wartością poszczególnych metod rekonstrukcji z radioterapią z punktu widzenia oczekiwań i odczuć pacjentek. Wyniki tych badań mogą pomóc w wyborze najbardziej korzystnych dla chorych zasad postępowania. Ponadto, obecnie prowadzone są badania kliniczne z randomizacją: Primary Radiotherapy And DIEP flap Reconstruction Trial PRADA, DBCG RT Recon Trial, badania PREPEC OPBC-02, które mają rozwiązać przedstawione problemy dotyczące rekonstrukcji piersi i radioterapii [65].

## Podsumowanie

Na podstawie przedstawionego przeglądu piśmiennictwa rekonstrukcja piersi natychmiastowa tkankami własnymi z radioterapią daje mniej powikłań i lepszą jakość życia niż rekonstrukcja natychmiastowa implantem (prepektoralna i retropektoralna) z radioterapią. Dlatego rekonstrukcje natychmiastowe

autologiczne powinny być jedną z opcji operacji odtwórczych w wyselekcjonowanych ośrodkach onkologicznych. Indywidualny wybór metody odtwórczej piersi pozostaje nadal przedmiotem dyskusji, gdyż każda z metod rekonstrukcyjnych ma swoje wady i zalety.

Bardzo krótki czas obserwacji chorych po rekonstrukcji piersi według nowych technik i względnie wysoki odsetek niepowodzeń po rekonstrukcjach z radioterapią powodują, że każda pacjentka decydująca się na odtworzenie piersi, wymagająca napromieniania, powinna zostać poinformowana na początku leczenia onkologicznego o zaletach, wadach i odsetkach powikłań poszczególnych technik odtwórczych.

Powyższy przegląd piśmiennictwa i konkluzje odnoszą się wyłącznie do rekonstrukcji piersi u chorych poddanych radioterapii. U chorych na raka piersi, które nie wymagają napromieniania uzupełniającego, wskazania do poszczególnych technik rekonstrukcyjnych i odsetki powikłań różnią się od przedstawionych.

**Konflikt interesów:** nie zgłoszono

**Anna Niwińska**

Narodowy Instytut Onkologii – Państwowy Instytut Badawczy  
Klinika Nowotworów Piersi i Chirurgii Rekonstrukcyjnej  
ul. Roentgena 5  
02-781 Warszawa  
e-mail: annaniwinska@gmail.com

Otrzymano: 20 września 2021

Zaakceptowano: 22 września 2021

## Piśmiennictwo

1. Sekiguchi K, Kawamori J, Yamauchi H. Breast reconstruction and post-mastectomy radiotherapy: complications by type and timing and other problems in radiation oncology. *Breast Cancer*. 2017; 24(4): 511–520, doi: 10.1007/s12282-017-0754-3, indexed in Pubmed: 28108966.

2. Cardoso F, Kyriakides S, Ohno S, et al. ESMO Guidelines Committee. Electronic address: clinicalguidelines@esmo.org. Early breast cancer: ESMO Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up. *Ann Oncol*. 2019; 30(8): 1194–1220, doi: 10.1093/annonc/mdz173, indexed in Pubmed: 31161190.
3. Burstein HJ, Curigliano G, Loibl S, et al. Members of the St. Gallen International Consensus Panel on the Primary Therapy of Early Breast Cancer 2019. Estimating the benefits of therapy for early-stage breast cancer: the St. Gallen International Consensus Guidelines for the primary therapy of early breast cancer 2019. *Ann Oncol*. 2019; 30(10): 1541–1557, doi: 10.1093/annonc/mdz235, indexed in Pubmed: 31373601.
4. Jassem J, Krzakowski M, Bobek-Billewicz B, et al. Breast cancer. *Oncol Clin Pract*. 2020; 16(5): 207–260, doi: 10.5603/OCP.2020.0038.
5. Kappos EA, Weber WP, de Boniface J, et al. Immediate Breast Reconstruction. *Breast Care (Basel)*. 2020; 15(2): 188–191, doi: 10.1159/000505176, indexed in Pubmed: 32398989.
6. Wagner RD, Braun TL, Zhu H, et al. A systematic review of complications in prepectoral breast reconstruction. *J Plast Reconstr Aesthet Surg*. 2019; 72(7): 1051–1059, doi: 10.1016/j.bjps.2019.04.005, indexed in Pubmed: 31076195.
7. Vidya R, Berna G, Sbitany H, et al. Prepectoral implant-based breast reconstruction: a joint consensus guide from UK, European and USA breast and plastic reconstructive surgeons. *Ecanermedicalsience*. 2019; 13: 927, doi: 10.3332/ecancer.2019.927, indexed in Pubmed: 31281424.
8. Sbitany H, Gomez-Sanchez C, Piper M, et al. Prepectoral Breast Reconstruction in the Setting of Postmastectomy Radiation Therapy: An Assessment of Clinical Outcomes and Benefits. *Plast Reconstr Surg*. 2019; 143(1): 10–20, doi: 10.1097/PRS.00000000000005140, indexed in Pubmed: 30589770.
9. Seth AK, Hirsch EM, Fine NA, et al. Utility of acellular dermis-assisted breast reconstruction in the setting of radiation: a comparative analysis. *Plast Reconstr Surg*. 2012; 130(4): 750–758, doi: 10.1097/PRS.0b013e318262f009, indexed in Pubmed: 23018687.
10. Sinnott CJ, Persing SM, Pronovost M, et al. Impact of Postmastectomy Radiation Therapy in Prepectoral Versus Subpectoral Implant-Based Breast Reconstruction. *Ann Surg Oncol*. 2018; 25(10): 2899–2908, doi: 10.1245/s10434-018-6602-7, indexed in Pubmed: 29978367.
11. Thuman JM, Worbowitz N, Jain A, et al. Impact of Radiation on Implant-Based Breast Reconstruction in Prepectoral Versus Submuscular Planes. *Ann Plast Surg*. 2021; 86(6S Suppl 5): S560–S566, doi: 10.1097/SAP.00000000000002882, indexed in Pubmed: 34100813.
12. Yun JH, Diaz R, Orman AG. Breast Reconstruction and Radiation Therapy. *Cancer Control*. 2018; 25(1): 1073274818795489, doi: 10.1177/1073274818795489, indexed in Pubmed: 30132338.
13. Wilkins EG, Hamill JB, Kim HM, et al. Complications in Postmastectomy Breast Reconstruction: One-year Outcomes of the Mastectomy Reconstruction Outcomes Consortium (MROC) Study. *Ann Surg*. 2018; 267(1): 164–170, doi: 10.1097/SLA.0000000000002033, indexed in Pubmed: 27906762.
14. Cooke AL, Diaz-Abele J, Hayakawa T, et al. Radiation Therapy Versus No Radiation Therapy to the Neo-breast Following Skin-Sparing Mastectomy and Immediate Autologous Free Flap Reconstruction for Breast Cancer: Patient-Reported and Surgical Outcomes at 1 Year-A Mastectomy Reconstruction Outcomes Consortium (MROC) Substudy. *Int J Radiat Oncol Biol Phys*. 2017; 99(1): 165–172, doi: 10.1016/j.ijrobp.2017.05.001, indexed in Pubmed: 28816143.
15. Kaidar-Person O, Hermann N, Poortmans P, et al. A multidisciplinary approach for autologous breast reconstruction: A narrative (re)view for better management. *Radiother Oncol*. 2021; 157: 263–271, doi: 10.1016/j.radonc.2021.01.036, indexed in Pubmed: 33582192.
16. Towpik E. Postmastectomy breast reconstruction: 15 years of experiences of the warsaw cancer Center. *Nowotwory Journal Of Oncology*. 2000; 50(5): 529–535.
17. Mazur S, Nagadowska M, Chmielewski R, et al. Postoperative complications and risk of recurrence after skin sparing mastectomy and immediate reconstruction with autologous tissues: 9-year experience. *Nowotwory Journal of Oncology*. 2009; 59(6): 436–441.
18. Maciejewski A, Dobrut M, Szumniak R, et al. The use of perforator free flaps (DIEP, SGAP) in bilateral breast reconstruction after different types of mastectomy. Cases presentation. *Nowotwory Journal of Oncology*. 2009; 59(4): 274–279.
19. Meattini I, Becherini C, Bernini M, et al. Breast reconstruction and radiation therapy: An Italian expert Delphi consensus statements and critical review. *Cancer Treat Rev*. 2021; 99: 102236, doi: 10.1016/j.ctrv.2021.102236, indexed in Pubmed: 34126314.
20. Chen JJ, von Eyben R, Gutkin PM, et al. Development of a Classification Tree to Predict Implant-Based Reconstruction Failure with or without Postmastectomy Radiation Therapy for Breast Cancer. *Ann Surg Oncol*. 2021; 28(3): 1669–1679, doi: 10.1245/s10434-020-09068-3, indexed in Pubmed: 32875465.
21. Muresan H, Lam G, Cooper BT, et al. Impact of Evolving Radiation Therapy Techniques on Implant-Based Breast Reconstruction. *Plast Reconstr Surg*. 2017; 139(6): 1232e–1239e, doi: 10.1097/PRS.00000000000003341, indexed in Pubmed: 28538549.
22. Anker CJ, Hymas RV, Ahluwalia R, et al. The Effect of Radiation on Complication Rates and Patient Satisfaction in Breast Reconstruction using Temporary Tissue Expanders and Permanent Implants. *Breast J*. 2015; 21(3): 233–240, doi: 10.1111/tbj.12395, indexed in Pubmed: 25772601.
23. Ricci JA, Epstein S, Momoh AO, et al. A meta-analysis of implant-based breast reconstruction and timing of adjuvant radiation therapy. *J Surg Res*. 2017; 218: 108–116, doi: 10.1016/j.jss.2017.05.072, indexed in Pubmed: 28985836.
24. Fowble B, Park C, Wang F, et al. Rates of Reconstruction Failure in Patients Undergoing Immediate Reconstruction With Tissue Expanders and/or Implants and Postmastectomy Radiation Therapy. *Int J Radiat Oncol Biol Phys*. 2015; 92(3): 634–641, doi: 10.1016/j.ijrobp.2015.02.031, indexed in Pubmed: 25936815.
25. Nahabedian MY, Tsangaris T, Momen B, et al. Infectious complications following breast reconstruction with expanders and implants. *Plast Reconstr Surg*. 2003; 112(2): 467–476, doi: 10.1097/01.PRS.0000070727.02992.54, indexed in Pubmed: 12900604.
26. Christante D, Pommier SJ, Diggins BS, et al. Using complications associated with postmastectomy radiation and immediate breast reconstruction to improve surgical decision making. *Arch Surg*. 2010; 145(9): 873–878, doi: 10.1001/archsurg.2010.170, indexed in Pubmed: 20855758.
27. Chang DW, Barnea Y, Robb GL. Effects of an autologous flap combined with an implant for breast reconstruction: an evaluation of 1000 consecutive reconstructions of previously irradiated breasts. *Plast Reconstr Surg*. 2008; 122(2): 356–362, doi: 10.1097/PRS.0b013e31817d6303, indexed in Pubmed: 18626350.
28. Ascherman JA, Hanasono MM, Newman MI, et al. Implant reconstruction in breast cancer patients treated with radiation therapy. *Plast Reconstr Surg*. 2006; 117(2): 359–365, doi: 10.1097/01.prs.00000201478.64877.87, indexed in Pubmed: 16462313.
29. Vieira RA, Ribeiro LM, Carrara GF, et al. Effectiveness and Safety of Implant-Based Breast Reconstruction in Locally Advanced Breast Carcinoma: A Matched Case-Control Study. *Breast Care (Basel)*. 2019; 14(4): 200–210, doi: 10.1159/000496429, indexed in Pubmed: 31558894.
30. Billig J, Jagasi R, Qi Ji, et al. Should Immediate Autologous Breast Reconstruction Be Considered in Women Who Require Postmastectomy Radiation Therapy? A Prospective Analysis of Outcomes. *Plast Reconstr Surg*. 2017; 139(6): 1279–1288, doi: 10.1097/PRS.00000000000003331, indexed in Pubmed: 28198770.
31. Rochlin DH, Jeong AR, Goldberg L, et al. Postmastectomy radiation therapy and immediate autologous breast reconstruction: integrating perspectives from surgical oncology, radiation oncology, and plastic and reconstructive surgery. *J Surg Oncol*. 2015; 111(3): 251–257, doi: 10.1002/jso.23804, indexed in Pubmed: 25339608.
32. Spear SL, Ducic I, Low M, et al. The effect of radiation on pedicled TRAM flap breast reconstruction: outcomes and implications. *Plast Reconstr Surg*. 2005; 115(1): 84–95, indexed in Pubmed: 15622237.
33. Kelley BP, Ahmed R, Kidwell KM, et al. A systematic review of morbidity associated with autologous breast reconstruction before and after exposure to radiotherapy: are current practices ideal? *Ann Surg Oncol*. 2014; 21(5): 1732–1738, doi: 10.1245/s10434-014-3494-z, indexed in Pubmed: 24473643.
34. Spear SL, Onyewu C. Staged breast reconstruction with saline-filled implants in the irradiated breast: recent trends and therapeutic implications. *Plast Reconstr Surg*. 2000; 105(3): 930–942, doi: 10.1097/00006534-200003000-00016, indexed in Pubmed: 10724252.
35. Nava MB, Pennati AE, Lozza L, et al. Outcome of different timings of radiotherapy in implant-based breast reconstructions. *Plast Reconstr Surg*. 2011; 128(2): 353–359, doi: 10.1097/PRS.0b013e31821e6c10, indexed in Pubmed: 21788827.
36. Cordeiro PG, Albornoz CR, McCormick B, et al. What Is the Optimum Timing of Postmastectomy Radiotherapy in Two-Stage Prosthetic Reconstruction: Radiation to the Tissue Expander or Permanent Implant? *Plast Reconstr Surg*. 2015; 135(6): 1509–1517, doi: 10.1097/PRS.0000000000001278, indexed in Pubmed: 25742523.
37. Ho AL, Bovill ES, Macadam SA, et al. Postmastectomy radiation therapy after immediate two-stage tissue expander/implant breast reconstruction

- tion: a University of British Columbia perspective. *Plast Reconstr Surg.* 2014; 134(1): 1e–110e, doi: 10.1097/PRS.0000000000000292, indexed in Pubmed: 25028850.
38. Anderson PR, Freedman G, Nicolaou N, et al. Postmastectomy chest wall radiation to a temporary tissue expander or permanent breast implant—is there a difference in complication rates? *Int J Radiat Oncol Biol Phys.* 2009; 74(1): 81–85, doi: 10.1016/j.ijrobp.2008.06.1940, indexed in Pubmed: 18823714.
  39. Pu Y, Mao TC, Zhang YM, et al. The role of postmastectomy radiation therapy in patients with immediate prosthetic breast reconstruction: A meta-analysis. *Medicine (Baltimore).* 2018; 97(6): e9548, doi: 10.1097/MD.00000000000009548, indexed in Pubmed: 29419662.
  40. Hong WJ, Zhang GY, Chen CL, et al. The Effect of Previous Irradiation for Patients With Prosthetic Breast Reconstruction: A Meta-Analysis. *Aesthet Surg J.* 2021; 41(7): NP748–NP757, doi: 10.1093/asj/sjaa372, indexed in Pubmed: 33621335.
  41. Li L, Su Y, Xiu B, et al. Comparison of prepectoral and subpectoral breast reconstruction after mastectomies: A systematic review and meta-analysis. *Eur J Surg Oncol.* 2019; 45(9): 1542–1550, doi: 10.1016/j.ejso.2019.05.015, indexed in Pubmed: 31256950.
  42. Abbate O, Rosado N, Sobti N, et al. Meta-analysis of prepectoral implant-based breast reconstruction: guide to patient selection and current outcomes. *Breast Cancer Res Treat.* 2020; 182(3): 543–554, doi: 10.1007/s10549-020-05722-2, indexed in Pubmed: 32514624.
  43. Nahabedian MY, Cocilovo C. Two-Stage Prosthetic Breast Reconstruction: A Comparison Between Prepectoral and Partial Subpectoral Techniques. *Plast Reconstr Surg.* 2017; 140(6S Prepectoral Breast Reconstruction): 225–305, doi: 10.1097/PRS.00000000000004047, indexed in Pubmed: 29166344.
  44. Patel AA, Arquette CP, Yesantharao PS, et al. Examining the Effects of Postmastectomy Radiation Therapy in Prepectoral Versus Subpectoral Autologous Breast Reconstruction. *Ann Plast Surg.* 2021; 86(5S Suppl 3): S390–S394, doi: 10.1097/SAP.0000000000002762, indexed in Pubmed: 33976068.
  45. Dave RV, Vucicevic A, Barrett E, et al. Risk factors for complications and implant loss after prepectoral implant-based immediate breast reconstruction: medium-term outcomes in a prospective cohort. *Br J Surg.* 2021; 108(5): 534–541, doi: 10.1002/bjs.11964, indexed in Pubmed: 34043774.
  46. Chung SY, Chang JS, Shin KH, et al. Impact of radiation dose on complications among women with breast cancer who underwent breast reconstruction and post-mastectomy radiotherapy: A multi-institutional validation study. *Breast.* 2021; 56: 7–13, doi: 10.1016/j.breast.2021.01.003, indexed in Pubmed: 33517043.
  47. Barry M, Kell MR. Radiotherapy and breast reconstruction: a meta-analysis. *Breast Cancer Res Treat.* 2011; 127(1): 15–22, doi: 10.1007/s10549-011-1401-x, indexed in Pubmed: 21336948.
  48. O'Donnell JPM, Murphy D, Ryan ÉJ, et al. Optimal reconstructive strategies in the setting of post-mastectomy radiotherapy - A systematic review and network meta-analysis. *Eur J Surg Oncol.* 2021 [Epub ahead of print], doi: 10.1016/j.ejso.2021.07.001, indexed in Pubmed: 34301444.
  49. Huang Y, Sanz J, Rodriguez N, et al. Effects of radiation on toxicity, complications, revision surgery and aesthetic outcomes in breast reconstruction: An argument about timing and techniques. *J Plast Reconstr Aesthet Surg.* 2021 [Epub ahead of print], doi: 10.1016/j.bjps.2021.05.027, indexed in Pubmed: 34229955.
  50. Kim DY, Park E, Heo CY, et al. Hypofractionated versus conventional fractionated radiotherapy for breast cancer in patients with reconstructed breast: Toxicity analysis. *Breast.* 2021; 55: 37–44, doi: 10.1016/j.breast.2020.11.020, indexed in Pubmed: 33316582.
  51. Tanos G, Prouskaia E, Chow W, et al. Locally Advanced Breast Cancer: Autologous Versus Implant-based Reconstruction. *Plast Reconstr Surg Glob Open.* 2016; 4(2): e622, doi: 10.1097/GOX.0000000000000598, indexed in Pubmed: 27014551.
  52. Chetta MD, Aliu O, Zhong L, et al. Reconstruction of the Irradiated Breast: A National Claims-Based Assessment of Postoperative Morbidity. *Plast Reconstr Surg.* 2017; 139(4): 783–792, doi: 10.1097/PRS.00000000000003168, indexed in Pubmed: 28002254.
  53. Jagsi R, Momoh AO, Qi Ji, et al. Impact of Radiotherapy on Complications and Patient-Reported Outcomes After Breast Reconstruction. *J Natl Cancer Inst.* 2018; 110(2), doi: 10.1093/jnci/djx148, indexed in Pubmed: 28954300.
  54. Manyam BV, Shah C, Woody NM, et al. Long-Term Outcomes After Autologous or Tissue Expander/Implant-Based Breast Reconstruction and Postmastectomy Radiation for Breast Cancer. *Pract Radiat Oncol.* 2019; 9(6): e497–e505, doi: 10.1016/j.prro.2019.06.008, indexed in Pubmed: 31238166.
  55. Reinders FCJ, Young-Afat DA, Batenburg MCT, et al. Higher reconstruction failure and less patient-reported satisfaction after post mastectomy radiotherapy with immediate implant-based breast reconstruction compared to immediate autologous breast reconstruction. *Breast Cancer.* 2020; 27(3): 435–444, doi: 10.1007/s12282-019-01036-4, indexed in Pubmed: 31858435.
  56. Naoum GE, Salama L, Niemierko A, et al. Single Stage Direct-to-Implant Breast Reconstruction Has Lower Complication Rates Than Tissue Expander and Implant and Comparable Rates to Autologous Reconstruction in Patients Receiving Postmastectomy Radiation. *Int J Radiat Oncol Biol Phys.* 2020; 106(3): 514–524, doi: 10.1016/j.ijrobp.2019.11.008, indexed in Pubmed: 31756414.
  57. Hershenhouse KS, Bick K, Shauly O, et al. „Systematic review and meta-analysis of immediate versus delayed autologous breast reconstruction in the setting of post-mastectomy adjuvant radiation therapy“. *J Plast Reconstr Aesthet Surg.* 2021; 74(5): 931–944, doi: 10.1016/j.bjps.2020.11.027, indexed in Pubmed: 33423976.
  58. Heiman AJ, Gabbireddy SR, Kotamarti VS, et al. A Meta-Analysis of Autologous Microsurgical Breast Reconstruction and Timing of Adjuvant Radiation Therapy. *J Reconstr Microsurg.* 2021; 37(4): 336–345, doi: 10.1055/s-0040-1716846, indexed in Pubmed: 32957153.
  59. Santosa KB, Qi Ji, Kim HM, et al. Long-term Patient-Reported Outcomes in Postmastectomy Breast Reconstruction. *JAMA Surg.* 2018; 153(10): 891–899, doi: 10.1001/jamasurg.2018.1677, indexed in Pubmed: 29926096.
  60. Miseré RMI, van Kuijk SMJ, Claassens EL, et al. Breast-related and body-related quality of life following autologous breast reconstruction is superior to implant-based breast reconstruction - A long-term follow-up study. *Breast.* 2021; 59: 176–182, doi: 10.1016/j.breast.2021.07.003, indexed in Pubmed: 34271290.
  61. Nelson JA, Allen RJ, Polanco T, et al. Long-term Patient-reported Outcomes Following Postmastectomy Breast Reconstruction: An 8-year Examination of 3268 Patients. *Ann Surg.* 2019; 270(3): 473–483, doi: 10.1097/SLA.0000000000003467, indexed in Pubmed: 31356276.
  62. Toyserkani NM, Jørgensen MG, Tabatabaieifar S, et al. Autologous versus implant-based breast reconstruction: A systematic review and meta-analysis of Breast-Q patient-reported outcomes. *J Plast Reconstr Aesthet Surg.* 2020; 73(2): 278–285, doi: 10.1016/j.bjps.2019.09.040, indexed in Pubmed: 31711862.
  63. Craig ES, Lentz R, Srinivasa D, et al. Three-dimensional Analysis of How Radiation Affects Deep Inferior Epigastric Perforator (DIEP) Flap Volume, Projection, and Position in Breast Cancer Reconstruction. *Ann Plast Surg.* 2018; 81(2): 235–239, doi: 10.1097/SAP.0000000000001462, indexed in Pubmed: 29794501.
  64. Weber WP, Morrow M, Boniface Jde, et al. Oncoplastic Breast Consortium. Knowledge gaps in oncoplastic breast surgery. *Lancet Oncol.* 2020; 21(8): e375–e385, doi: 10.1016/S1470-2045(20)30084-X, indexed in Pubmed: 32758475.
  65. Kaidar-Person O, Offersen BV, Boersma LJ, et al. A multidisciplinary view of mastectomy and breast reconstruction: Understanding the challenges. *Breast.* 2021; 56: 42–52, doi: 10.1016/j.breast.2021.02.004, indexed in Pubmed: 33610903.

# The effect of physical activity on sex hormone levels in women. Implications for breast cancer risk

Kinga Słojewska

*Faculty of Health Sciences, Department of Environmental Health, Doctoral School of Medical and Health Sciences,  
Jagiellonian University Collegium Medicum, Krakow, Poland*

Breast cancer is the most commonly diagnosed neoplastic disease in women, which leads to a significant deterioration in the quality of life and a reduction in the ability of women to function normally in everyday life. The main risk factor for breast cancer in both premenopausal and postmenopausal women is exposure to high levels of endogenous estrogen. It takes many years for neoplasia to develop, but lowering estrogen levels has been observed to reduce the risk of both a new diagnosis and recurrence of breast cancer. Observational studies have found that exercise reduces the level of bioavailable sex hormones, and thus may reduce the risk of developing breast cancer. Currently available evidence clearly shows that adequate levels of physical activity are associated with a 25–30% reduction in the average risk of breast cancer in women and play a role in its treatment. This review summarizes the data available in the literature on the effect of physical activity on the level of sex hormones in women, while presenting the biological mechanisms underlying the relationship between physical activity and the development of breast cancer. This issue requires further research, but already now, extensive educational campaigns are needed which can be aimed at young women to inform them on the possibility of significantly reducing their risk of breast cancer by introducing physical activity into their everyday lives.

**Key words:** exercise, gonadal steroid hormones, estrogen, risk factors, breast cancer

## Physical activity and sex hormone levels

The results of many observational and experimental studies confirm that there is a relationship between lifestyle and the occurrence of many diseases, including cancer, and their prognosis [1, 2]. The American Cancer Society's recommendations for a healthy lifestyle include a healthy eating pattern, at least 150 to 300 minutes of moderate-intensity exercise per week, limiting sedentary behavior, maintaining a healthy body weight and avoiding drinking alcohol [3]. Among women, one of the most common cancers is breast cancer and in 2020 it accounted for 25.4% of all newly diagnosed cancers. [4, 5].

## Breast cancer risk factors

There are a few modifiable factors that influence the risk of breast cancer, including: being overweight or obese [6], improper

diet and alcohol consumption [7], lack of physical activity [8] and prolonged exposure to steroid hormones [9]. Non-modifiable or less modifiable risk factors include: age, reproductive factors [10], such as early age of first menstruation, late age of menopause, late age of first term pregnancy, infertility [11, 12], as well as a family history of breast cancer [13].

## The role of sex hormones in the development of breast cancer

As the risk of breast cancer in women increases with early first menstruation and late menopause, estrogen and progesterone are believed to play a major role in breast carcinogenesis [14]. Endogenous sex hormones, especially estrogens, appear to be involved in cancer initiation, promotion and progression

---

### Jak cytować / How to cite:

Słojewska K. *The effect of physical activity on sex hormone levels in women. Implications for breast cancer risk.* NOWOTWORY J Oncol 2021; 71: 383–390.

[12, 15], therefore long-term exposure to high hormone levels is considered one of the major risk factors. The role of progesterone in the development of breast cancer is less clear-cut, but there is evidence that progesterone may augment the mitogenic effects of estradiol [16].

It is also considered that progesterone has an antiproliferative effect on breast cells in premenopausal women. The results of research on animal models indicate that progesterone contributes to the proliferation of the endothelial gland and sensitizes cellular cancer cells to growth factors [17–19]. The results of the Million Women Study survey show that women who used progesterone combined with estrogen as hormone replacement therapy had a significantly higher risk of breast cancer compared with women taking only estrogen [20]. There are also epidemiological data indicating the protective action of progesterone in the development of breast cancer [18, 20].

In addition, sex hormone binding globulin (SHBG) is also considered to play a role in breast carcinogenesis. It regulates the bioavailability of estradiol and testosterone [22], inhibits cell growth and counteracts apoptosis in breast cancer cells that have estrogen receptors (ER+) [23].

### **Biological mechanisms**

Current evidence indicates that physical activity is associated with a 25–30% reduction of the average breast cancer risk in women [1, 24]. Underlying biologic mechanisms mediating the association between physical activity and breast cancer are not fully understood, but there are several likely biological mechanisms at play. It is assumed that physical exercise can lead to a reduction in breast cancer risk through both hormonal and non-hormonal mechanisms. Physical activity reduces the level of biologically available sex hormones, which can lead to a reduction in the risk of tumors associated with hormones, including breast cancer. Physical exercise also affects glucose metabolism, reducing the concentration of other hormones and growth factors, including insulin and insulin-like growth factor (IGF-1) [25, 26]. Inter-population variation in ovarian steroid levels and exposure to estrogens throughout life is associated with a variation of breast cancer risk. The causes of such variation are differences in physical activity and energy expenditure [27].

In the prevention of breast cancer, body weight control is particularly important. Physical activity helps to reduce the total body weight and intra-abdominal fat. In addition, it strengthens immunological functions, inhibiting tumors, increases the number of macrophages, NK cells and cytokines, and also regulates the activity of free radical inhibitors and increases the concentration of biogenic antioxidants [28].

### **Physical activity and the level of hormones in women before menopause**

To date, several studies on breast cancer have examined healthy premenopausal women [29]. However, it is suspected that

the hormonal exposition before menopause has an impact on the risk of incidence of breast cancer after menopause [30, 31], and the risk of breast cancer increases with an early first menstruation and late menopause [14]. This suggests that the exposure to high concentrations of sex hormones during this period can play an important role in the initiation and development of breast cancer.

### **Moderate physical activity**

The physical activity in adulthood is associated with a reduced risk of breast cancer, even with a moderate level of physical activity, including occupational physical activity [32, 33]. In a study of young women with premenstrual syndrome, it was observed that the level of estradiol and progesterone decreased by 23.9% and 41.2% respectively when compared to the control group after a series of 3-month aerobic training [34]. The risk of breast cancer is also smaller in women who have practiced recreational physical activity before, as well as among women who were more active than their peers at the age of 10–12 [35].

### **Physical activity combined with a caloric deficit**

Exercise interventions that are accompanied by the energy deficit, lead to changes in the circulation of estrogens in women before menopause [36]. Research results show that moderate aerobic physical activity in combination with calorie limitation may result in a significant reduction in exposure to estrogens and progesterone and transient increase in SHBG [37]. In one study, young women before menopause perform moderate aerobic exercises for 16 weeks after 150 minutes for week, but without changing weight. Sex hormone or SHBG levels have not changed significantly. However, the reason for the lack of the expected effect could be slight changes in body composition. Perhaps a longer exercise intervention would have had different results. It is also possible that the detection of changes would be possible when collecting samples to analyze closer to the ovulation date when the estradiol level is higher. [38].

However, there is also evidence that work-related energy expenditure does not have to lead to a negative energy balance to cause inhibiting reproductive functions in women. Even in women whose body weight does not change as a result of intensive training, there may be disorders in cycles [36, 39, 40]. In addition, in meta-analyses of randomized control trials on the impact of physical activity on the level of sex hormones in women, it was observed that a decrease in total estradiol was associated with weight loss after intervention; a drop in free estradiol was not associated with weight loss. This result suggests that physical activity without associated weight loss, can also lead to the suppression of estradiol levels in women [41].

It also assumes that a certain level of activity is needed to induce a protective effect in relation to breast cancer. The relationship between training load and ovarian function was observed and it suggests that the hormonal response also

depends on the type and intensity of the workout. In addition, the amount of the energy deficit is linearly related to the overall frequency of the occurrence of menstruation disorders [42, 43].

### **The role of estrogen metabolites in carcinogenesis**

Estrogen metabolites can initiate the carcinogenesis process, which is why they are considered as breast cancer risk markers. In many studies, it was found that a higher 2-OHE1 ratio to 16-OHE1 is associated with a reduced risk of breast cancer [44, 45]. In addition, women before menopause, who declared a higher level of physical activity, had a higher ratio of the estradiol metabolites 2-OHE1 and 16-OHE1 than women who declared that they exercised less [46]. However, in some studies, improving oxygen capacity ( $V_{O_{2max}}$ ) and slight changes in the composition of the body did not have a significant impact on estrogen metabolites [47, 48].

### **Physical activity and the level of sex hormones in women taking part in high intensity training**

Physical activity can cause hypomenorrhoea and amenorrhoea, which is observed in 6–79% of women-athletes [49, 50]. It can also cause anovulatory cycles and/or a reduction of sex hormone concentrations without affecting the regularity of the cycles. Nutrition disorders, irregular menstruation, and bone loss are part of the clinical condition called “triad of women-athletes” [51]. Insufficient calorie consumption in relation to energy expenditure during exercise leads to energy deficiency and stimulates compensation mechanisms, such as weight loss or energy saving, causing inhibiting reproductive functions, including a reduced level of estrogen [52]. The intensity of exercises is the decisive factor. In many studies, participants who intensively trained, suffered significant dips in estrogen and progesterone levels, sometimes leading to the lack of menstruation. [53, 54].

In 70% of officers’ training participants who had regular menstruation, as a result of training menstruation became more irregular. The levels of the tested hormones, including estradiol, decreased after training, but did not differ between participants with normal menstruation and those with irregular menstruation [55].

### **The effect of physical activity on women at increased risk of breast cancer and breast cancer survivors**

Physical activity, both before diagnosis of primary breast cancer and after diagnosis, has a beneficial effect on the survival of women [56]. There was an inverse relationship between increased levels of physical activity after diagnosis and all-cause mortality and death from breast cancer, as well as a higher risk of death among women who had decreased levels of physical activity after diagnosis. Women who increased their physical activity after diagnosis had a 45% lower risk of death compared to inactive women both before and after diagnosis

[57, 58]. Observational studies have also shown that women with breast cancer who are overweight or who gain weight after diagnosis are at a higher risk of breast cancer recurrence and death compared to women who are not overweight [59].

The results of meta-analyses of prospective cohort studies confirm that adequate physical activity may be an important intervention to reduce the number of deaths and recurrences of breast cancer in women [60, 61].

There is also growing evidence of the active role of adipose tissue in tumor initiation and growth. The local production of estrogen in the tumor is believed to stimulate the growth of hormone-dependent breast cancer. In addition, estrogen metabolism is regulated differently in the adipose tissue of women with or without cancer. In one study, the concentration of estradiol in breast adipose tissue was lower in women with cancer than in the control group, while the levels of serum hormones did not differ [62].

A 6-month lifestyle intervention was performed in overweight or obese women who were at high risk of breast cancer and included dietary modification and exercise. As a result of the intervention, a reduction in obesity was accompanied by a reduction in serum estrogen levels. However, statistically significant decreases in serum estradiol and estrone levels were not detected in the period of active adipose tissue loss, but instead 3 months after the intervention, in the period of body weight stabilization [63].

Studies have also shown that in healthy premenopausal women at high risk of breast cancer, the levels of estradiol and progesterone decrease or remain unchanged due to exercise [64].

### **Lifestyle and the risk of breast cancer**

#### **Habitual physical activity**

Habitual physical activity includes daily physical activity, work, housework, childcare, walking and exercise, and according to research results, it is significantly related to the concentration of estradiol in saliva. In women with low habitual physical activity, mean estradiol levels are 21% higher than in the group of highly active women and almost 18% higher than in women with moderate activity [27] [65]. Also, seasonal increases in the intensity of physical work by Polish women living in the countryside may be associated with a decrease in the level of progesterone by almost 25% [39]. It has also been observed that postmenopausal women who have never used hormone replacement therapy had a reduced risk of exercise-related breast cancer. These results suggest that daily, moderate-intensity physical activity, such as walking, may protect against breast cancer [66].

#### **Healthy lifestyle**

In a study assessing the relationship of a healthy lifestyle, which included smoking, diet, and physical activity, a signifi-



cant inverse relationship was found between a healthy lifestyle, assessed using validated questionnaires, and the chance of developing breast cancer. This relationship was significant in postmenopausal women, but no relationship was found in the group of premenopausal women [67].

### **Metabolic profile**

Low serum HDL-C cholesterol is associated with increased levels of free, biologically active estradiol throughout the menstrual cycle. Moreover, it was observed that women with high BMI ( $\geq 23.6$  kg/m<sup>2</sup>) and relatively high serum LDL/HDL-C ratio ( $\geq 2.08$ ) were exposed to significantly higher levels of free estradiol than other women [68]. For this reason, HDL-C levels may be a biomarker of breast cancer risk, especially useful in overweight and obese women.

### **Tea and coffee consumption**

Catechins and theaflavins are the main ingredients of tea. It inhibit aromatase, an enzyme that catalyzes the conversion of androgens to estrogens, and as a result, estradiol production may be reduced in women of childbearing age who consume large amounts of tea. According to studies, women with a higher average daily intake of black tea have lower salivary estradiol levels compared to women who drink less black tea [69]. Coffee ingredients also exhibit estrogenic activity. Many studies have noted the potential uses of coffee in the treatment and prevention of cancer. Derivatives of cinnamic acid, terpenoids, and alkaloids contained in coffee, by inducing apoptosis, have a cytotoxic effect on breast cancer cells [70, 71].

### **Birth weight and adult body composition**

In a study of young healthy women with regular menstrual cycles, it was shown that low birth weight (<3.530 g) combined with a large adult waist circumference (>84 cm) was associated with a 33% increase in free estradiol levels throughout the menstrual cycle compared with women of higher birth weight with the same waist circumference in adulthood. These results confirm that birth weight, which is a marker of pre-fetal conditions, in combination with energy availability and metabolism during growth and development, affect estrogen levels in the premenopausal period [72].

### **Regular sleep**

Increased exposure to light at night, for example due to night shift work or shorter sleep times, can suppress melatonin production, which in turn can increase sex hormone levels. It was shown that the average level of estradiol in women who slept regularly was 60% lower compared to women with greater variability in their sleep schedule. These results suggest that sleep variability is significantly correlated with estradiol levels, while sleep duration does not show a statistically significant relationship [73, 74]. High estradiol levels may also be associated with poorer sleep quality [75].

### **Sedentary lifestyle**

The role of a sedentary lifestyle in estrogen metabolism has yet to be established, but existing evidence suggests that prolonged time spent sitting may lead to negative metabolic consequences, including increased central obesity and higher levels of endogenous estrogen [76, 77].

### **Physical activity before menarche**

The date of the menarche is to some extent a modifiable feature. Studies have shown that competitive sport between the ages of 13–16 was associated with a later first menstruation compared to girls who did not exercise at that age. [78]. A meta-analysis of studies conducted on a group of athletes and people not practicing sports showed that in people practicing sports professionally in adolescence, the first menstruation occurred on average more than 1 year later compared to people not practicing sports [79].

### **Physical activity and hormone level in postmenopausal women**

Menopause occurs, on average, around the age of 50 and is characterized by numerous hormonal changes. The postmenopausal period is associated with estrogen deficiency [80] and an increase in androgens [81]. There is also a reduction in urinary excretion of progesterone metabolites [82, 83]. These changes can lead to a rapid loss of muscle strength and bone mineral density, reduced aerobic capacity and weight gain. There is also an increased risk of developing a number of chronic diseases, including breast cancer [84].

The regulatory effect of exercise on women's hormone metabolism varies between pre- and postmenopausal women, and the mechanisms responsible for the protective effects of exercise are not yet well understood. It is believed that physical activity may lower the levels of circulating parent estrogens, estradiol and estrone [85]. In a study evaluating the relationship between physical activity and a sedentary lifestyle and postmenopausal estrogen metabolite levels, higher mean activity was significantly associated with lower urine estrogen levels and selected estrogen metabolites, while longer sitting time was significantly associated with higher estrogen levels and their metabolites [85].

Epidemiological studies compared hormone levels in women diagnosed with breast cancer to healthy controls. The results of these studies suggest that postmenopausal women with breast cancer had higher levels of estradiol and estrone than healthy postmenopausal women [86].

### **The role of adipose tissue in the formation of estrogens**

In postmenopausal women, endogenous estrogen formation occurs mainly in adipose tissue by aromatizing the adrenal androgens to estrone – the main circulating estrogen – which is then metabolized [87]. There is convincing evidence that

obesity, resulting in higher endogenous estrogen levels than in lean women, increases the risk of breast cancer in postmenopausal women [88, 89]. This mechanism is biologically insignificant in the premenopausal period, when the ovaries are the main source of estrogen, and estrogen levels are many times higher than in the postmenopausal period.

In healthy, overweight, and obese postmenopausal women, higher levels of estrogens and androgens and lower concentrations of SHBG have been observed compared with lower body weight women [90, 91]. It also seems that the relationship of body mass index (BMI) with breast cancer risk is largely limited to ER1/PR1-dependent tumors. With the increase in body weight in the postmenopausal period, a significantly increased risk of hormone-dependent ER1/PR1 breast tumors was observed [92].

Moreover, excess adipose tissue, especially abdominal fat, is positively correlated with insulin resistance. Prolonged hyperinsulinemia reduces the level of bioavailable sex-hormone-binding globulin (SHBG) and increases the levels of circulating estrogens and androgens, which may further contribute to the formation of neoplasms [90, 93].

The authors of a meta-analysis of prospective observational studies estimated that in postmenopausal women, with an increase in body mass index (BMI) by 5 kg/m<sup>2</sup>, the risk of developing breast cancer increases by 12% [94]. Abdominal obesity as assessed as waist to hip circumference ratio (WHR) also shows a strong positive correlation with the risk of postmenopausal breast cancer [95].

In the analysis of the anthropometric measurements, including measurements of estrogen and serum estrogen metabolite levels, strong positive associations were found between the present BMI and estrogens in postmenopausal women who do not use hormone replacement therapy [96].

### Women's knowledge about breast cancer prevention

The credibility of messages promoting physical activity as a factor preventing heart disease and breast cancer was tested depending on the level of physical activity reported by participants. According to the surveyed women, it is easier to prevent and control heart disease than breast cancer. Moreover, physically active women are more susceptible to messages and prophylactic actions concerning the influence of physical activity on the prevention of breast cancer, compared to women who do not exercise. For this reason, innovative ways of reaching people who are not interested in physical activity need to be found [97].

### Conclusions

Although the mechanism underlying the relationship between exercise and breast cancer risk remains unclear, the majority of randomized controlled trials conducted in healthy women showed a marked decrease in estradiol and proge-

sterone induced by exercise. To date, evidence suggests that higher levels of endogenous estrogen are associated with an increased risk of breast cancer in both premenopausal and postmenopausal women; therefore, exercise contributes to reducing the risk of breast cancer and plays a key role in breast cancer management.

In summary, exercise decreases circulating sex hormones and reduces breast tumor growth by promoting changes in apoptosis and cell proliferation, and is therefore a safe intervention with undeniable benefits for women – regardless of the status of menopause and exercise-induced weight loss.

Current recommendations for physical activity include 150 to 300 minutes of moderate-intensity physical activity per week, or 75 to 150 minutes of high-intensity physical activity and some muscle-strengthening activity for at least 2 days a week [3]. Based on the available literature, a comprehensive and multidisciplinary approach is recommended that should include physical activity, weight control, a high fruit and vegetable intake, and a reduced dietary fat intake.

The process of carcinogenesis and the subsequent development of human neoplasia takes many years, so educational campaigns are needed to inform young women about the risk of breast cancer and how they can reduce it in the future. Prevention programs are also needed to motivate women to engage in health protective behaviors, including physical activity, to reduce their risk of breast cancer. It may be helpful to find innovative ways to target people who are not interested in physical activity [97].

**Conflict of interest:** none declared

#### Kinga Słojewska

Jagiellonian University Collegium Medicum  
Doctoral School of Medical and Health Sciences  
Faculty of Health Sciences  
Department of Environmental Health  
ul. Skawińska 8  
31-066 Kraków, Poland  
e-mail: kinga.slojewska@doctoral.uj.edu.pl

Received: 13 Aug 2021

Accepted: 12 Oct 2021

### References

1. Friedenreich CM. The role of physical activity in breast cancer etiology. *Semin Oncol.* 2010; 37(3): 297–302, doi: 10.1053/j.seminocol.2010.05.008, indexed in Pubmed: 20709211.
2. Lee IM, Shiroma EJ, Lobelo F, et al. Lancet Physical Activity Series Working Group. Effect of physical inactivity on major non-communicable diseases worldwide: an analysis of burden of disease and life expectancy. *Lancet.* 2012; 380(9838): 219–229, doi: 10.1016/S0140-6736(12)61031-9, indexed in Pubmed: 22818936.
3. Rock CL, Thomson C, Gansler T, et al. American Cancer Society guideline for diet and physical activity for cancer prevention. *CA Cancer J Clin.* 2020; 70(4): 245–271, doi: 10.3322/caac.21591, indexed in Pubmed: 32515498.
4. Sung H, Ferlay J, Siegel RL, et al. Global Cancer Statistics 2020: GLOBOCAN Estimates of Incidence and Mortality Worldwide for 36 Cancers in 185 Countries. *CA Cancer J Clin.* 2021; 71(3): 209–249, doi: 10.3322/caac.21660, indexed in Pubmed: 33538338.

5. Ferlay J, Colombet M, Soerjomataram I, et al. Cancer statistics for the year 2020: An overview. *Int J Cancer*. 2021 [Epub ahead of print], doi: 10.1002/ijc.33588, indexed in Pubmed: 33818764.
6. Lauby-Secretan B, Scocciati C, Loomis D, et al. International Agency for Research on Cancer Handbook Working Group. Body Fatness and Cancer—Viewpoint of the IARC Working Group. *N Engl J Med*. 2016; 375(8): 794–798, doi: 10.1056/NEJMs1606602, indexed in Pubmed: 27557308.
7. Key J, Hodgson S, Omar RZ, et al. Meta-analysis of studies of alcohol and breast cancer with consideration of the methodological issues. *Cancer Causes Control*. 2006; 17(6): 759–770, doi: 10.1007/s10552-006-0011-0, indexed in Pubmed: 16783604.
8. Godinho-Mota JC, Gonçalves LV, Mota JF, et al. Sedentary Behavior and Alcohol Consumption Increase Breast Cancer Risk Regardless of Menopausal Status: A Case-Control Study. *Nutrients*. 2019; 11(8), doi: 10.3390/nu11081871, indexed in Pubmed: 31408930.
9. Eliassen AH, Missmer SA, Tworoger SS, et al. Endogenous steroid hormone concentrations and risk of breast cancer among premenopausal women. *J Natl Cancer Inst*. 2006; 98(19): 1406–1415, doi: 10.1093/jnci/djj376, indexed in Pubmed: 17018787.
10. Kelsey JL, Gammon MD, John EM. Reproductive factors and breast cancer. *Epidemiol Rev*. 1993; 15(1): 36–47, doi: 10.1093/oxfordjournals.epirev.a036115, indexed in Pubmed: 8405211.
11. Armstrong K, Eisen A, Weber B. Assessing the risk of breast cancer. *N Engl J Med*. 2000; 342(8): 564–571, doi: 10.1056/NEJM200002243420807, indexed in Pubmed: 10684916.
12. Pike MC, Krailo MD, Henderson BE, et al. Hormonal risk factors, breast tissue age and the age-incidence of breast cancer. *Nature*. 1983; 303(5920): 767–770, doi: 10.1038/303767a0, indexed in Pubmed: 6866078.
13. Kamińska M, Ciszewski T, Łopacka-Szatan K, et al. Breast cancer risk factors. *Prz Menopauzalny*. 2015; 14(3): 196–202, doi: 10.5114/pm.2015.54346, indexed in Pubmed: 26528110.
14. McPherson K, Steel CM, Dixon JM. ABC of breast diseases. Breast cancer—epidemiology, risk factors, and genetics. *BMJ*. 2000; 321(7261): 624–628, doi: 10.1136/bmj.321.7261.624, indexed in Pubmed: 10977847.
15. Russo J, Russo IH. Toward a physiological approach to breast cancer prevention. *Cancer epidemiology, biomarkers & prevention: a publication of the American Association for Cancer Research, cosponsored by the American Society of Preventive Oncology*. 1994; 3(4): 353–364.
16. Lange CA, Yee D. Progesterone and breast cancer. *Women's Health (Lond)*. 2008; 4(2): 151–162, doi: 10.2217/17455057.4.2.151, indexed in Pubmed: 19072517.
17. Ismail PM, Amato P, Soyak SM, et al. Progesterone involvement in breast development and tumorigenesis—as revealed by progesterone receptor „knockout” and „knockin” mouse models. *Steroids*. 2003; 68(10-13): 779–787, doi: 10.1016/s0039-128x(03)00133-8, indexed in Pubmed: 14667968.
18. Micheli A, Muti P, Secreto G, et al. Endogenous sex hormones and subsequent breast cancer in premenopausal women. *Int J Cancer*. 2004; 112(2): 312–318, doi: 10.1002/ijc.20403, indexed in Pubmed: 15352045.
19. Kossman DA, Williams NI, Domchek SM, et al. Exercise lowers estrogen and progesterone levels in premenopausal women at high risk of breast cancer. *J Appl Physiol* (1985). 2011; 111(6): 1687–1693, doi: 10.1152/jappphysiol.00319.2011, indexed in Pubmed: 21903887.
20. Green J, Reeves GK, Floud S, et al. Million Women Study Collaborators, Million Women Study Collaborators, Million Women Study Collaborators, Million Women Study Collaborators, Million Women Study Collaborators, Million Women Study Collaborators, Million Women Study Collaborators. Breast cancer and hormone-replacement therapy in the Million Women Study. *Lancet*. 2003; 362(9382): 419–427, doi: 10.1016/s0140-6736(03)14065-2, indexed in Pubmed: 12927427.
21. Kaaks R, Berrino F, Key T, et al. Serum sex steroids in premenopausal women and breast cancer risk within the European Prospective Investigation into Cancer and Nutrition (EPIC). *J Natl Cancer Inst*. 2005; 97(10): 755–765, doi: 10.1093/jnci/dji132, indexed in Pubmed: 15900045.
22. Knochenhauer ES, Boots LR, Potter HD, et al. Differential binding of estradiol and testosterone to SHBG. Relation to circulating estradiol levels. *J Reprod Med*. 1998; 43(8): 665–670, indexed in Pubmed: 9749416.
23. Fortunati N, Catalano MG. Sex hormone-binding globulin (SHBG) and estradiol cross-talk in breast cancer cells. *Horm Metab Res*. 2006; 38(4): 236–240, doi: 10.1055/s-2006-925337, indexed in Pubmed: 16700004.
24. Lynch BM, Neilson HK, Friedenreich CM. Physical activity and breast cancer prevention. *Recent Results Cancer Res*. 2011; 186: 13–42, doi: 10.1007/978-3-642-04231-7\_2, indexed in Pubmed: 21113759.
25. McTiernan A. Mechanisms linking physical activity with cancer. *Nat Rev Cancer*. 2008; 8(3): 205–211, doi: 10.1038/nrc2325, indexed in Pubmed: 18235448.
26. Yu H, Rohan T. Role of the insulin-like growth factor family in cancer development and progression. *J Natl Cancer Inst*. 2000; 92(18): 1472–1489, doi: 10.1093/jnci/92.18.1472, indexed in Pubmed: 10995803.
27. Jasienska G, Ziolkiewicz A, Thune I, et al. Habitual physical activity and estradiol levels in women of reproductive age. *Eur J Cancer Prev*. 2006; 15(5): 439–445, doi: 10.1097/00008469-200610000-00009, indexed in Pubmed: 16912573.
28. Friedenreich CM, Orenstein MR. Physical activity and cancer prevention: etiologic evidence and biological mechanisms. *J Nutr*. 2002; 132(11 Suppl): 3456S–3464S, doi: 10.1093/jn/132.11.3456S, indexed in Pubmed: 12421870.
29. Samavat H, Kurzer MS. Estrogen metabolism and breast cancer. *Cancer Lett*. 2015; 356(2 Pt A): 231–243, doi: 10.1016/j.canlet.2014.04.018, indexed in Pubmed: 24784887.
30. Kabuto M, Akiba S, Stevens RG, et al. A prospective study of estradiol and breast cancer in Japanese women. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev*. 2000; 9(6): 575–579, indexed in Pubmed: 10868691.
31. Key TJ, Appleby PN, Reeves GK, et al. Endogenous Hormones and Breast Cancer Collaborative Group. Sex hormones and risk of breast cancer in premenopausal women: a collaborative reanalysis of individual participant data from seven prospective studies. *Lancet Oncol*. 2013; 14(10): 1009–1019, doi: 10.1016/S1470-2045(13)70301-2, indexed in Pubmed: 23890780.
32. De Souza MJ, Miller BE, Loucks AB, et al. High frequency of luteal phase deficiency and anovulation in recreational women runners: blunted elevation in follicle-stimulating hormone observed during luteal-follicular transition. *J Clin Endocrinol Metab*. 1998; 83(12): 4220–4232, doi: 10.1210/jcem.83.12.5334, indexed in Pubmed: 9851755.
33. Thune I, Brenn T, Lund E, et al. Physical activity and the risk of breast cancer. *N Engl J Med*. 1997; 336(18): 1269–1275, doi: 10.1056/NEJM199705013361801, indexed in Pubmed: 9113929.
34. El-Lithy A, El-Mazny A, Sabbour A, et al. Effect of aerobic exercise on premenstrual symptoms, haematological and hormonal parameters in young women. *J Obstet Gynaecol*. 2015; 35(4): 389–392, doi: 10.3109/01443615.2014.960823, indexed in Pubmed: 25279689.
35. Verloop J, Rookus MA, van der Kooy K, et al. Physical activity and breast cancer risk in women aged 20–54 years. *J Natl Cancer Inst*. 2000; 92(2): 128–135, doi: 10.1093/jnci/92.2.128, indexed in Pubmed: 10639514.
36. Bullen BA, Skrinar GS, Beitins IZ, et al. Induction of menstrual disorders by strenuous exercise in untrained women. *N Engl J Med*. 1985; 312(21): 1349–1353, doi: 10.1056/NEJM198505233122103, indexed in Pubmed: 3990734.
37. Williams NI, Reed JL, Leidy HJ, et al. Estrogen and progesterone exposure is reduced in response to energy deficiency in women aged 25–40 years. *Hum Reprod*. 2010; 25(9): 2328–2339, doi: 10.1093/humrep/deq172, indexed in Pubmed: 20605898.
38. Smith AJ, Phipps WR, Arikawa AY, et al. Effects of aerobic exercise on premenopausal sex hormone levels: results of the WISER study, a randomized clinical trial in healthy, sedentary, eumenorrheic women. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev*. 2011; 20(6): 1098–1106, doi: 10.1158/1055-9965.EPI-10-1219, indexed in Pubmed: 21467231.
39. Jasienska G, Ellison PT. Energetic factors and seasonal changes in ovarian function in women from rural Poland. *Am J Hum Biol*. 2004; 16(5): 563–580, doi: 10.1002/ajhb.20063, indexed in Pubmed: 15368604.
40. Jasienska G, Ellison PT. Physical work causes suppression of ovarian function in women. *Proc Biol Sci*. 1998; 265(1408): 1847–1851, doi: 10.1098/rspb.1998.0511, indexed in Pubmed: 9802241.
41. Ennou-Idrissi K, Maunsell E, Diorio C. Effect of physical activity on sex hormones in women: a systematic review and meta-analysis of randomized controlled trials. *Breast Cancer Res*. 2015; 17(1): 139, doi: 10.1186/s13058-015-0647-3, indexed in Pubmed: 26541144.
42. Williams NI, Leidy HJ, Hill BR, et al. Magnitude of daily energy deficit predicts frequency but not severity of menstrual disturbances associated with exercise and caloric restriction. *Am J Physiol Endocrinol Metab*. 2015; 308(1): E29–E39, doi: 10.1152/ajpendo.00386.2013, indexed in Pubmed: 25352438.
43. Lieberman JL, DE Souza MJ, Wagstaff DA, et al. Menstrual Disruption with Exercise Is Not Linked to an Energy Availability Threshold. *Med Sci Sports Exerc*. 2018; 50(3): 551–561, doi: 10.1249/MSS.0000000000001451, indexed in Pubmed: 29023359.
44. Kabat GC, Chang CJ, Sparano JA, et al. Urinary estrogen metabolites and breast cancer: a case-control study. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev*. 1997; 6(7): 505–509, indexed in Pubmed: 9232337.
45. Campbell KL, Westerlind KC, Harber VJ, et al. Associations between aerobic fitness and estrogen metabolites in premenopausal women. *Med Sci Sports Exerc*. 2005; 37(4): 585–592, doi: 10.1249/01.mss.0000158185.23595.24, indexed in Pubmed: 15809556.

46. Bentz AT, Schneider CM, Westerlind KC. The relationship between physical activity and 2-hydroxyestrone, 16alpha-hydroxyestrone, and the 2/16 ratio in premenopausal women (United States). *Cancer Causes Control*. 2005; 16(4): 455–461, doi: 10.1007/s10552-004-6256-6, indexed in Pubmed: 15953988.
47. Pasagian-Macaulay A, Meilahn EN, Bradlow HL, et al. Urinary markers of estrogen metabolism 2- and 16 alpha-hydroxylation in premenopausal women. *Steroids*. 1996; 61(8): 461–467, doi: 10.1016/0039-128x(96)00089-x, indexed in Pubmed: 8870165.
48. Campbell KL, Westerlind KC, Harber VJ, et al. Effects of aerobic exercise training on estrogen metabolism in premenopausal women: a randomized controlled trial. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev*. 2007; 16(4): 731–739, doi: 10.1158/1055-9965.EPI-06-0784, indexed in Pubmed: 17416764.
49. Speroff L, Glass RH. *Clinical Gynecologic Endocrinology and Infertility* 6th ed. Lippincott Williams & Wilkins 1999.
50. Powell L. Too much of a good thing: female athlete triad. *Mo Med*. 2011; 108(3): 176–178, indexed in Pubmed: 21736076.
51. Horn E, Gergen N, McGarry KA. The female athlete triad. *R I Med J* (2013). 2014; 97(11): 18–21, indexed in Pubmed: 25365814.
52. De Souza MJ, Hontscharuk R, Olmsted M, et al. Physiological aspects and clinical sequelae of energy deficiency and hypoestrogenism in exercising women. *Hum Reprod Update*. 2004; 10(5): 433–448, doi: 10.1093/humupd/dmh033, indexed in Pubmed: 15231760.
53. Morris FL, Wark JD. An effective, economic way of monitoring menstrual cycle hormones in at risk female athletes. *Med Sci Sports Exerc*. 2001; 33(1): 9–14, doi: 10.1097/00005768-200101000-00003, indexed in Pubmed: 11194117.
54. Morris FL, Payne WR, Wark JD. Prospective decrease in progesterone concentrations in female lightweight rowers during the competition season compared with the off season: a controlled study examining weight loss and intensive exercise. *Br J Sports Med*. 1999; 33(6): 417–422, doi: 10.1136/bjism.33.6.417, indexed in Pubmed: 10597853.
55. Cho GJ, Han SW, Shin JH, et al. Effects of intensive training on menstrual function and certain serum hormones and peptides related to the female reproductive system. *Medicine (Baltimore)*. 2017; 96(21): e6876, doi: 10.1097/MD.0000000000006876, indexed in Pubmed: 28538378.
56. Diet, nutrition, physical activity and breast cancer. American Institute for Cancer Research 2018. <http://www.wcrf.org/sites/default/files/Prostate-Cancer-2014-Report.pdf> and <http://www.aicr.org/continuous-update-project/reports/breast-cancer-report-2017.pdf> and <http://www.aicr.org/continuous-update-project/reports/breast-cancer-report-2017.pdf>
57. Borch KB, Braaten T, Lund E, et al. Physical activity before and after breast cancer diagnosis and survival - the Norwegian women and cancer cohort study. *BMC Cancer*. 2015; 15: 967, doi: 10.1186/s12885-015-1971-9, indexed in Pubmed: 26672980.
58. Irwin ML, Smith AW, McTiernan A, et al. Influence of pre- and postdiagnosis physical activity on mortality in breast cancer survivors: the health, eating, activity, and lifestyle study. *J Clin Oncol*. 2008; 26(24): 3958–3964, doi: 10.1200/JCO.2007.15.9822, indexed in Pubmed: 18711185.
59. Chlebowski RT, Aiello E, McTiernan A. Weight loss in breast cancer patient management. *J Clin Oncol*. 2002; 20(4): 1128–1143, doi: 10.1200/JCO.2002.20.4.1128, indexed in Pubmed: 11844838.
60. Lahart IM, Metsios GS, Nevill AM, et al. Physical activity, risk of death and recurrence in breast cancer survivors: A systematic review and meta-analysis of epidemiological studies. *Acta Oncol*. 2015; 54(5): 635–654, doi: 10.3109/0284186X.2014.998275, indexed in Pubmed: 25752971.
61. Biganzoli E, Desmedt C, Demicheli R. Does Physical Activity Have an Impact on Recurrence Dynamics in Early Breast Cancer Patients? *J Clin Med*. 2021; 10(4), doi: 10.3390/jcm10040831, indexed in Pubmed: 33670615.
62. Savolainen-Peltonen H, Vihma V, Leidenius M, et al. Breast Adipose Tissue Estrogen Metabolism in Postmenopausal Women With or Without Breast Cancer. *J Clin Endocrinol Metab*. 2014; 99(12): E2661–E2667, doi: 10.1210/jc.2014-2550.
63. Stone SA, Han CJ, Senn T, et al. Sex Hormones in Women With Elevated Breast Cancer Risk Undergoing Weight Loss. *West J Nurs Res*. 2019; 41(11): 1602–1622, doi: 10.1177/0193945918820672, indexed in Pubmed: 30616442.
64. Kossman DA, Williams NJ, Domchek SM, et al. Exercise lowers estrogen and progesterone levels in premenopausal women at high risk of breast cancer. *J Appl Physiol* (1985). 2011; 111(6): 1687–1693, doi: 10.1152/jappphysiol.00319.2011, indexed in Pubmed: 21903887.
65. Jasienska G, Ziolkiewicz A, Thune I, et al. Habitual physical activity and estradiol levels in women of reproductive age. *Eur J Cancer Prev*. 2006; 15(5): 439–445, doi: 10.1097/00008469-200610000-00009, indexed in Pubmed: 16912573.
66. Howard RA, Leitzmann MF, Linet MS, et al. Physical activity and breast cancer risk among pre- and postmenopausal women in the U.S. Radiologic Technologists cohort. *Cancer Causes Control*. 2009; 20(3): 323–333, doi: 10.1007/s10552-008-9246-2, indexed in Pubmed: 18941914.
67. Ghosn B, Benisi-Kohansal S, Ebrahimpour-Koujan S, et al. Association between healthy lifestyle score and breast cancer. *Nutr J*. 2020; 19(1): 4, doi: 10.1186/s12937-020-0520-9, indexed in Pubmed: 31937325.
68. Furberg AS, Jasienska G, Bjurstam N, et al. Metabolic and hormonal profiles: HDL cholesterol as a plausible biomarker of breast cancer risk. The Norwegian EBBA Study. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev*. 2005; 14(1): 33–40, indexed in Pubmed: 15668473.
69. Kapiszewska M, Miskiewicz M, Ellison PT, et al. High tea consumption diminishes salivary 17beta-estradiol concentration in Polish women. *Br J Nutr*. 2006; 95(5): 989–995, doi: 10.1079/bjn20061755, indexed in Pubmed: 16611391.
70. Rosendahl AH, Perks CM, Zeng Li, et al. Caffeine and Caffeic Acid Inhibit Growth and Modify Estrogen Receptor and Insulin-like Growth Factor I Receptor Levels in Human Breast Cancer. *Clin Cancer Res*. 2015; 21(8): 1877–1887, doi: 10.1158/1078-0432.CCR-14-1748, indexed in Pubmed: 25691730.
71. Kiyama R. Estrogenic Activity of Coffee Constituents. *Nutrients*. 2019; 11(6), doi: 10.3390/nu11061401, indexed in Pubmed: 31234352.
72. Finstad SE, Emaus A, Potischman N, et al. Influence of birth weight and adult body composition on 17beta-estradiol levels in young women. *Cancer Causes Control*. 2009; 20(2): 233–242, doi: 10.1007/s10552-008-9238-2, indexed in Pubmed: 18853264.
73. Kloss JD, Perlis ML, Zamzow JA, et al. Sleep, sleep disturbance, and fertility in women. *Sleep Med Rev*. 2015; 22: 78–87, doi: 10.1016/j.smrv.2014.10.005, indexed in Pubmed: 25458772.
74. Merklinger-Gruchala A, Ellison PT, Lipson SF, et al. Low estradiol levels in women of reproductive age having low sleep variation. *Eur J Cancer Prev*. 2008; 17(5): 467–472, doi: 10.1097/CEJ.0b013e3282f75f67, indexed in Pubmed: 18714190.
75. Sowers MF, Zheng H, Kravitz HM, et al. Sex steroid hormone profiles are related to sleep measures from polysomnography and the Pittsburgh Sleep Quality Index. *Sleep*. 2008; 31(10): 1339–1349, indexed in Pubmed: 18853931.
76. Healy GN, Matthews CE, Dunstan DW, et al. Sedentary time and cardio-metabolic biomarkers in US adults: NHANES 2003–06. *Eur Heart J*. 2011; 32(5): 590–597, doi: 10.1093/eurheartj/ehq451, indexed in Pubmed: 21224291.
77. Lynch BM. Sedentary behavior and cancer: a systematic review of the literature and proposed biological mechanisms. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev*. 2010; 19(11): 2691–2709, doi: 10.1158/1055-9965.EPI-10-0815, indexed in Pubmed: 20833969.
78. Ravi S, Kujala UM, Tammelin TH, et al. Adolescent Sport Participation and Age at Menarche in Relation to Midlife Body Composition, Bone Mineral Density, Fitness, and Physical Activity. *J Clin Med*. 2020; 9(12), doi: 10.3390/jcm9123797, indexed in Pubmed: 33255351.
79. Calthorpe L, Brage S, Ong KK. Systematic review and meta-analysis of the association between childhood physical activity and age at menarche. *Acta Paediatr*. 2019; 108(6): 1008–1015, doi: 10.1111/apa.14711, indexed in Pubmed: 30588652.
80. Al-Azzawi F, Palacios S. Hormonal changes during menopause. *Maturitas*. 2009; 63(2): 135–137, doi: 10.1016/j.maturitas.2009.03.009, indexed in Pubmed: 19372016.
81. Bertone-Johnson ER, Tworoger SS, Hankinson SE. Recreational physical activity and steroid hormone levels in postmenopausal women. *Am J Epidemiol*. 2009; 170(9): 1095–1104, doi: 10.1093/aje/kwp254, indexed in Pubmed: 19783585.
82. Santoro N, Brown JR, Adel T, et al. Characterization of reproductive hormonal dynamics in the perimenopause. *J Clin Endocrinol Metab*. 1996; 81(4): 1495–1501, doi: 10.1210/jcem.81.4.8636357, indexed in Pubmed: 8636357.
83. Robles Gil MC, Timón R, Toribio AF, et al. Effects of aerobic exercise on urinary estrogens and progestagens in pre and postmenopausal women. *Eur J Appl Physiol*. 2012; 112(1): 357–364, doi: 10.1007/s00421-011-1982-4, indexed in Pubmed: 21559948.
84. Key TJ, Appleby PN, Reeves GK, et al. Endogenous Hormones and Breast Cancer Collaborative Group. Circulating sex hormones and breast cancer risk factors in postmenopausal women: reanalysis of 13 studies. *Br J Cancer*. 2011; 105(5): 709–722, doi: 10.1038/bjc.2011.254, indexed in Pubmed: 21772329.
85. Dallal CM, Brinton LA, Matthews CE, et al. Association of Active and Sedentary Behaviors with Postmenopausal Estrogen Meta-

- bolism. *Med Sci Sports Exerc.* 2016; 48(3): 439–448, doi: 10.1249/MSS.0000000000000790, indexed in Pubmed: 26460631.
86. Dallal CM, Tice JA, Buist DSM, et al. B~FIT Research Group. Estrogen metabolism and breast cancer risk among postmenopausal women: a case-cohort study within B~FIT. *Carcinogenesis.* 2014;35(2): 346–355, doi: 10.1093/carcin/bgt367, indexed in Pubmed: 24213602.
  87. Zhu BT, Conney AH. Functional role of estrogen metabolism in target cells: review and perspectives. *Carcinogenesis.* 1998; 19(1): 1–27, doi: 10.1093/carcin/19.1.1, indexed in Pubmed: 9472688.
  88. Neilson HK, Friedenreich CM, Brockton NT, et al. Physical activity and postmenopausal breast cancer: proposed biologic mechanisms and areas for future research. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev.* 2009; 18(1): 11–27, doi: 10.1158/1055-9965.EPI-08-0756, indexed in Pubmed: 19124476.
  89. van Kruijsdijk RCM, van der Wall E, Visseren FLJ. Obesity and cancer: the role of dysfunctional adipose tissue. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev.* 2009; 18(10): 2569–2578, doi: 10.1158/1055-9965.EPI-09-0372, indexed in Pubmed: 19755644.
  90. CAULEY J, GUTAI J, KULLER L, et al. THE EPIDEMIOLOGY OF SERUM SEX HORMONES IN POSTMENOPAUSAL WOMEN. *American Journal of Epidemiology.* 1989; 129(6): 1120–1131, doi: 10.1093/oxfordjournals.aje.a115234.
  91. Lukanova A, Lundin E, Zeleniuch-Jacquotte A, et al. Body mass index, circulating levels of sex-steroid hormones, IGF-I and IGF-binding protein-3: a cross-sectional study in healthy women. *Eur J Endocrinol.* 2004; 150(2): 161–171, doi: 10.1530/eje.0.1500161, indexed in Pubmed: 14763914.
  92. Enger SM, Ross RK, Paganini-Hill A, et al. Body size, physical activity, and breast cancer hormone receptor status: results from two case-control studies. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev.* 2000; 9(7): 681–687, indexed in Pubmed: 10919738.
  93. Key TJ, Appleby PN, Reeves GK, et al. Endogenous Hormones Breast Cancer Collaborative Group. Body mass index, serum sex hormones, and breast cancer risk in postmenopausal women. *J Natl Cancer Inst.* 2003; 95(16): 1218–1226, doi: 10.1093/jnci/djg022, indexed in Pubmed: 12928347.
  94. Renehan A, Tyson M, Egger M, et al. Body-mass index and incidence of cancer: a systematic review and meta-analysis of prospective observational studies. *The Lancet.* 2008; 371(9612): 569–578, doi: 10.1016/S0140-6736(08)60269-x.
  95. Aune D, Rosenblatt DAN, Chan D, et al. Anthropometric factors and endometrial cancer risk: a systematic review and dose–response meta-analysis of prospective studies. *Annals of Oncology.* 2015; 26(8): 1635–1648, doi: 10.1093/annonc/mdv142.
  96. Oh H, Coburn SB, Matthews CE, et al. Anthropometric measures and serum estrogen metabolism in postmenopausal women: the Women’s Health Initiative Observational Study. *Breast Cancer Res.* 2017; 19(1): 28, doi: 10.1186/s13058-017-0810-0, indexed in Pubmed: 28284224.
  97. Berry TR, Jones KE, Courneya KS, et al. Believability of messages about preventing breast cancer and heart disease through physical activity. *BMC Psychol.* 2018; 6(1): 2, doi: 10.1186/s40359-018-0213-8, indexed in Pubmed: 29347973.

# Management of hepatocellular carcinoma with novel immunotherapeutic agents and prospects for the future

Katarzyna Szklener<sup>1</sup>, Michał Piwoński<sup>2</sup>, Klaudia Żak<sup>2</sup>, Julita Szarpak<sup>2</sup>, Sylwiusz Niedobyłski<sup>2</sup>, Paweł Stanicki<sup>3</sup>, Sebastian Szklener<sup>4</sup>, Sławomir Mańdziuk<sup>1</sup>

<sup>1</sup>Department of Clinical Oncology and Chemotherapy, Medical University of Lublin, Lublin, Poland

<sup>2</sup>Student Scientific Association at the Department of Clinical Oncology and Chemotherapy, Medical University of Lublin, Lublin, Poland

<sup>3</sup>Student Scientific Association at the Department of Epidemiology and Clinical Research Methodology, Medical University of Lublin, Lublin, Poland

<sup>4</sup>Department of Neurology, Medical University of Lublin, Lublin, Poland

The most frequent type of primary liver cancer is hepatocellular carcinoma (HCC). Although HCC is not the most frequent cancer, it is characterized by high mortality – the 5-year survival rate is 6,9%. In recent decades there was only one molecule available in treatment (sorafenib). However, in the past few years there have been advances in treatment. Nowadays, new generation tyrosine kinase inhibitors, check point inhibitors and anti-angiogenesis drugs are available. All those studies were analyzed outcome in context of monotherapy or combined therapies. In this review we made an attempt to compare results from different studies. Even though, many studies are undergoing final stages of clinical trials, it seems that combined therapies should be the next step in treatment advances.

**Key words:** hepatocellular carcinoma, targeted therapy, immunotherapy

## Introduction

Hepatocellular carcinoma (HCC) is the most frequent type of primary liver cancer. Globally, each year approximately 750,000 new cases are diagnosed, so it constitutes 7% of all neoplasms [1]. Although HCC is not the most frequent cancer, it is characterized by high mortality – the 5 year survival rate is only 6,9% [2]. Cirrhosis is the most important risk factor and is observed in 70–90% of patients [3].

Other factors are hepatitis B virus (HBV) infection, hepatitis C virus (HCV) infection, alcoholism and aflatoxin B1. While the exposition of HBV infection in high incidence areas appears in at least 50% cases of HCC, HCV infection is more common in lower incidence HCC areas like Eastern Europe and North America [4, 5]. It has also been suggested that non-alcoholic fatty liver disease (NAFLD), occurring as a consequence of obesity and diabetes, can be the cause of an increasing number of HCC cases [6].

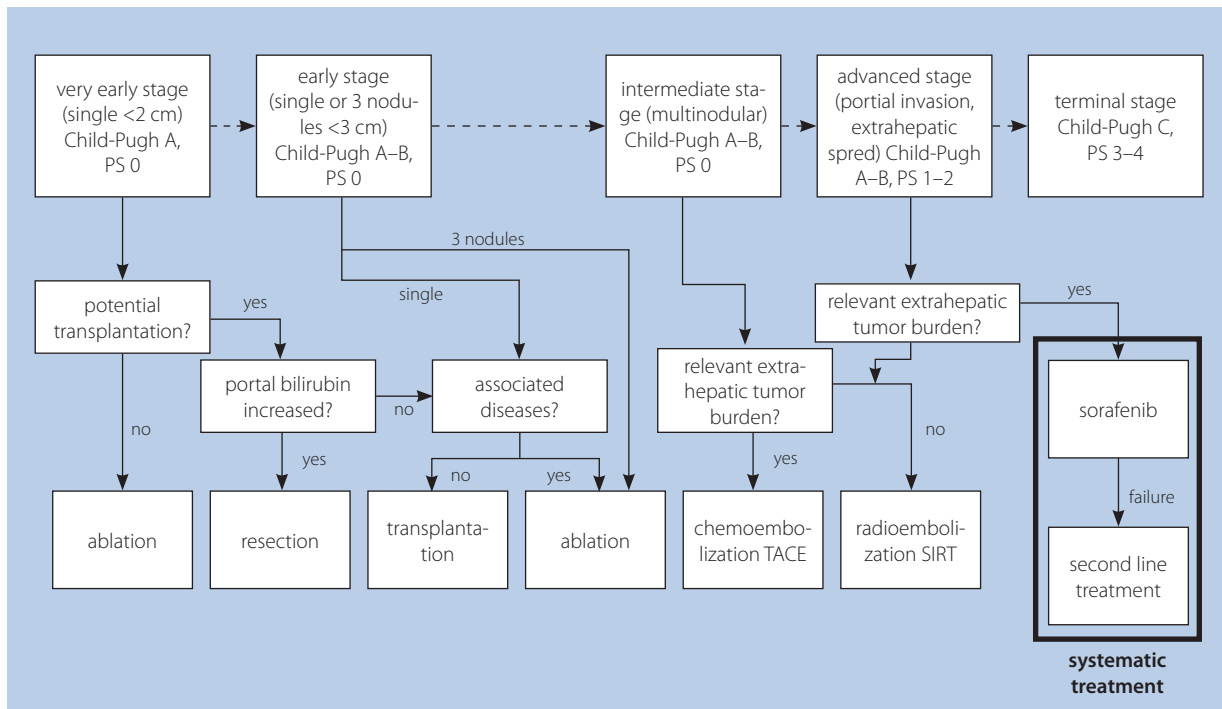
The most widely used staging system for HCC is the Barcelona Clinic Liver Cancer algorithm (fig. 1). Cancer is classified as an early-stage when patients have single liver tumors or as many as 3 nodules measuring 3 cm or less. They are treated by resection, transplantation or ablation. Intermediate-stage cancer concerns greater tumor burden confined to the liver without any symptoms and chemoembolization can be a beneficial treatment method. Advanced-stage cancer is when HCC symptoms are present and/or extrahepatic cancer and/or vascular invasion is/are diagnosed. The treatment of choice is the kinase inhibitor sorafenib [7].

## The use of multi-kinase inhibitors and anti-angiogenic drugs in first-line treatment

Sorafenib has been used in HCC treatment for more than a decade. It is also used in renal cell carcinoma (RCC) and dif-

### Jak cytować / How to cite:

Szklener K, Piwoński M, Żak K, Szarpak J, Niedobyłski S, Stanicki P, Szklener S, Mańdziuk S. *Management of hepatocellular carcinoma with novel immunotherapeutic agents and prospects for the future. NOWOTWORY J Oncol* 2021; 71: 391–400.



**Figure 1.** Barcelona Clinic Liver Cancer (BCLC) for HCC and available treatment strategies. In advanced stages, SIRT can be offered, if patients have no prognostically relevant tumor burden. Systemic therapy with sorafenib as a treatment by choice is recommended. In case of failure (clinical progression or intolerable toxicity), second-line treatment should be introduced [7]

ferentiated thyroid cancer (DTC) [8]. The mechanism of action is based on the inhibition of the vascular endothelial growth factor receptor, the platelet-derived growth factor receptor (PDGFR) angiogenesis through targeting the mitogen-activated protein kinases/extracellular signal-regulated kinases (MAPK/ERK) pathway and receptor tyrosine kinases [9]. The role of sorafenib in HCC treatment is still being analyzed. The multicenter, double-blind, placebo-controlled trial of J.M. Llovet et al. focused on the differences in treatment of advanced HCC by sorafenib (at a dose of 400 mg twice daily) and placebo. They found that the median overall survival (OS) rate was 10.7 months in the sorafenib group, and 7.9 months in the placebo group with no significant difference in the median time in symptomatic progression. The median time in radiologic progression was 2.7 months longer in the sorafenib group [10]. A similar result was presented by J. Bruix et al. as they found that sorafenib improved median OS and the disease control rate (DCR) compared to the control group [11]. Another study showed that the efficacy of hepatic arterial infusion chemotherapy (HAIC) with cisplatin followed by sorafenib does not improve the survival rate in comparison with sorafenib alone; the median OS period in the HAIC group was 10 months and in the sorafenib group 15.2 months [12].

Lenvatinib is another drug used as a first-line treatment of HCC. Its mechanism is based on an inhibition of multiple receptor tyrosine kinases, including the vascular endothelial growth factor receptor 1 (VEGFR1), the vascular endothelial growth factor receptor 2 (VEGFR2) and the vascular endothelial

growth factor receptor 3 (VEGFR3). It also impacts on angiogenesis, tumor growth and cancer progression by fibroblast growth factor receptors: FGFR1, FGFR2, FGFR3, FGFR4 and the platelet derived growth factor receptor alpha (PDGFR $\alpha$ ) inhibition. Although there is no comprehensive comparison of both drugs in terms of OS, lenvatinib is considered as an alternative for sorafenib as there is significant improvement in OS (lenvatinib – 13.6 [95% CI: 12.1–14.9] months vs. sorafenib – 12.3 [95% CI: 0.4–13.9] months), longer progression-free survival (PFS) (7.4 [95% CI: 6.9–8.8] vs. 3.7 [95% CI: 3.6–4.6]) and time to progression (TTP) (8.9 [95% CI: 7.4–9.2] vs. 3.7 [95% CI: 3.6–5.4]) [13].

### Second-line treatment

It is estimated that up to one-third of patients with advanced HCC qualify for second-line therapy. The necessity to change treatment options results from the failure of first-line therapeutics due to their high toxicity, disease progression or resistance to therapy of primary or adaptive mechanisms [14]. A study by Fung et al. on 730 Canadian patients showed that only 13.1% of patients would qualify for second-line treatment with regorafenib, cabozantinib or ramucirumab after using strict eligibility criteria (SEC). In turn, applying modified eligibility criteria (MEC) increased the size of the group under therapeutic treatment by more than half, reaching 31.7% [15]. Tivantinib, brivanib, and everolimus were considered promising candidates for inclusion as second-line systemic therapy for HCC. Unfortunately, in the third phase of clinical trials, they did not

show any significant benefit in terms of OS compared to the placebo [16–18].

### **Regorafenib**

Until recently, patients treated with sorafenib who had not yet completed therapy due to progression or tolerance, could not count on any alternative form of systemic treatment. Bruix et al. (2016) published the results of their RESORCE study. They proved the effectiveness of using regorafenib as a second-line treatment in patients previously treated with sorafenib [19]. Regorafenib is an orally administered inhibitor of a set of multiple kinases responsible for angiogenesis (including vascular endothelial growth factor receptors 1–3 (VEGFR 1–3), tyrosine kinase with immunoglobulin-like and epidermal growth factor-like domains 2 (TIE2), fibroblast growth factor receptors 1–2 (FGFRs 1–2), the formation of metastases [VEGFR 2–3, PDGFR]) or the development of tumor immunity (colony-stimulating factor-1 receptor [CSF-1R]). These processes play a crucial role in the development of cancer and its progression [20]. In addition to second-line treatment, it is also used in therapy of refractory metastatic colorectal cancer (mCRC) and advanced gastrointestinal stromal tumors (GIST) [20, 21].

### **Cabozantinib**

Cabozantinib is an orally administered tyrosine kinase inhibitor [TKI]. Its scope of action includes antagonistic effects against VEGFR 2, MET, KIT, RET, and AXL [22]. The MET tyrosine kinase receptor is the receptor for the hepatocyte growth factor (HGF). Their cooperation in a physiologically developing organism is important for processes such as the proper proliferation of cells or their motility [23]. However, in the case of HCC, melanoma, pancreatic, prostate, or ovarian tumors this mechanism is used by the tumor for its own benefit including growth and spread [22, 24]. HGF and MET antagonism, in turn, results in inhibition of tumor growth [25]. It is also believed that targeted MET and HGF therapies can overcome the barrier of HCC resistance to sorafenib treatment [26].

Based on the phase 3 results of the CELESTIAL study, cabozantinib was included in second-line standard of care for patients who had previously received sorafenib and had progressed. Abou-Alfa et al. conducted a randomized double-blinded trial including 707 patients with advanced HCC. The group was divided in a 2:1 ratio and the majority of patients received cabozantinib orally while the rest of the group received placebo. The initial dose was 60 mg and was decreased successively to 40 mg and 20 mg if necessary due to adverse events. The primary endpoint was OS while the secondary end points were PFS and objective ORR. Cabozantinib significantly increased the median of OS compared to placebo (respectively 10.2 months for cabozantinib and 8.0 months for placebo; HR 0.76; 95% CI: 0.63–0.92;  $p = 0.005$ ). The median PFS was 5.2 months for cabozantinib and 1.9 months for placebo (HR 0.44; 95% CI: 0.36–0.52;  $p < 0.001$ ). Among the adverse events during therapy, the most

frequent were palmar-plantar erythrodysesthesia (17% with cabozantinib and 0% in the placebo group), hypertension (16% and 2%, respectively), increased aspartate aminotransferase level (12% and 7%, respectively), fatigue (10% and 4%), and diarrhea (10% and 2% respectively) [27].

### **Ramucirumab**

Ramucirumab is a recombinant human IgG1 monoclonal antibody that impairs angiogenesis which is essential for tumor development due to its VEGFR 2 antagonistic activity [28]. In a randomized double-blinded third phase REACH trial by Zhu et al., the efficacy of ramucirumab compared to a placebo was determined in patients with advanced HCC who had previously received sorafenib treatment. Initially there was no significant improvement in OS in ramucirumab-treated patients compared to placebo. Median OS of ramucirumab was 9.2 months vs 7.6 months with placebo administration (95% CI: 0.717–1.046;  $p = 0.1391$ ) [29]. However, subsequent data analysis showed that ramucirumab significantly improved the OS score in patients with  $\alpha$ -fetoprotein (AFP)  $\geq 400$  ng/mL [30]. The REACH II study included patients with advanced HCC (AFP values  $\geq 400$  ng/mL) and Child-Pugh class A liver disease treated only with sorafenib. 197 out of 292 subjects received ramucirumab therapy at a dose of 8 mg/kg intravenously every 14 days while 95 of them received placebo. The results showed that the median OS of ramucirumab treated patients was 8.5 months vs 7.3 months in the placebo group (HR of 0.71 [95% CI: 0.53–0.95]) while the PFS for ramucirumab was 2.8 months vs. 1.6 months for placebo ( $p < 0.0001$ ). The most common adverse effects included hypertension (13% with ramucirumab vs. 5% with placebo), hyponatremia (6% vs. 0%, respectively), and increased aspartate aminotransferase (3% vs. 5%, respectively) [31].

### **Immunotherapeutic agents**

One of the major problems in tumor management is their ability to escape from the immune system's range of action. Immunoevasion, which is a key aspect of immune evasion, is based on tumor-immune system interactions and Darwinian selection leading to decreased immunogenicity of the neoplastic cells. This in turn makes them invulnerable to the immune response. Attempts have been made to counteract those effects with immunotherapy. Experimental immunotherapy consists of two approaches: inducement of a new immune response and enhancement of the existing one [32]. Strategies of the *de novo* response stimulation include the usage of antigen targeting antibodies coupled with the immune cells, e.g. anti glypican 3 antibodies [33] and anti  $\alpha$ -fetoprotein antibodies [34] conjugated with T cells or NK cells. Other examples are adoptive cell therapy using the chimeric antigen receptor expressing T cells (CAR-T cells) [35], cytokine induced killer cells (CIK cells) [36] or natural killer cells (NK cells) [37] and vaccine therapies with dendritic cell vaccines [38] or peptide vaccines [39].



The reinforcement of the existing immune response is based mainly on the pre-existing reactivity to neoplastic cells impeded by the microenvironmental components of the immune-edited tumor. One of the techniques aims at immune-inhibitory cytokines such as transforming growth factor beta (TGF- $\beta$ ) secreted by the neoplasm. The most relevant approach though, nowadays, is connected with the inhibition of immune checkpoints which is crucial in cancer immune evasion processes [40, 41].

Programmed death receptor 1 (PD1) is a surface protein expressed mainly by Tc lymphocytes but also by Th lymphocytes, Treg lymphocytes, B lymphocytes, NK cells, and some myeloid cells [32,33] which binds with its ligand PD-L1 (programmed cell death ligand 1). This triggers the metabolic cascade resulting in the inhibition of immune response by increasing the number and activity of Treg cells [42], inactivation of CD28 and downregulation of TCR in Tc cells [43] or their apoptosis [42, 44]. There are a number of clinical trials of PD1 inhibitors.

### **Nivolumab**

Nivolumab is used for the treatment of patients with confirmed HCC and previously unsuccessfully treated with sorafenib. This indication was approved by the U.S. FDA in 2014 under accelerated approval due to its high efficacy and manageable safety profile demonstrated in CheckMate 040 open-label non-comparative phase 1/2 dose escalation and expansion trial in advanced HCC [45]. During both dose-escalation ( $n = 48$ ) and dose-expansion ( $n = 214$ ) phases (3 mg/kg), nivolumab showed acceptable tolerability. Although 46 of the dose-escalation patients (96%) discontinued treatment, 42 cases (88%) were due to disease progression. In the dose-expansion phase, the objective response (assessed using RECIST 1.1) was 20% (95% CI: 15–26) and in the dose-escalation phase it turned out to be 15% (95% CI: 6–28). The median OS rate was about two months longer (16.39 months) compared with sorafenib-treated patients (14.69 months). CheckMate 459, a phase III study on nivolumab in HCC (NCT02576509) is already in progress and results have not been published yet [46].

### **Camrelizumab**

Camrelizumab is a humanized high-affinity IgG<sub>4</sub>-kappa antibody PD-1 inhibitor used for the treatment of various neoplasms [47]. It has already received its first conditional approval in China for relapsed or refractory classical Hodgkin's lymphoma treatment in patients after receiving at least two systemic chemotherapies. Its safety and efficacy in patients with pre-treated advanced HCC was evaluated in a multicenter open-label parallel-group and randomized phase 2 clinical trial [48]. The objective of the partial response evaluated by blinded independent central review (BICR) according to RECIST 1.1 was achieved in 32 of 217 patients (14.7%; 95% CI: 10.3–20.2). The 6-month OS probability was 74.4% (95% CI: 68–79.7), the 12-month OS was 55.9% (95% CI: 48.9–62.2) and the median

OS turned out to be 13.8 months (95% CI: 11.5–16.6). The rate of treatment-related adverse events was relatively low and manageable (grade 3 or 4 in 22% of patients). Phase III studies on camrelizumab in HCC (NCT03605706) and other malignancies such as non-small-cell lung carcinoma (NSCLC), gastric / oesophageal cancer, nasopharyngeal carcinoma are pending or ongoing [49].

### **Pembrolizumab**

Pembrolizumab is a humanized monoclonal IgG4 kappa antibody that acts as a PD1 inhibitor indicated for a variety of neoplasms besides HCC, such as melanomas, NSCLCs, head and neck squamous cell carcinomas (HNSCCs), several type of lymphomas and others. The usage of pembrolizumab in HCC was approved by the FDA under accelerated approval based on tumor response rate and durability of the response shown in the KEYNOTE-240 study [50]. KEYNOTE-224 is a single-arm non-randomized multicenter open-label phase 2 trial [51] on 104 patients after disease progression, on or after sorafenib therapy and who had measurable disease and Child-Pugh class A liver impairment. 18 of the 104 patients displayed an objective response (17%; 95% CI: 11–26) including 1 complete and 17 partial responses. Treatment-related adverse events of grade 3 or worse were reported in 27 (26%) participants and grade 4 and grade 5 events affected 1 patient each. The results of further assessment in phase III trial KEYNOTE-240 were consistent with those of KEYNOTE-224, although OS and PFS measurements did not reach their co-primary endpoints and statistical significance per specified criteria. There are a number of trials studying other PD-1 inhibitors such as sintilimab (NCT03794440) [52], or tislelizumab (NCT03412773) [53]. Meta-analysis by Voutsadakis carried out with trials of selected PD-1 inhibitors showed no dissimilarities in effectiveness with other systemic therapies for HCC [54].

### **Durvalumab**

Durvalumab is a monoclonal human immunoglobulin G1 kappa. The safety and efficacy of this PD-L1 inhibitor in relation to HCC was assessed in phase 1/2, a multicenter open-label study in patients with advanced solid tumors (NCT01693562). Grade 3–4 treatment-related adverse events occurred in 20% of patients and antitumor activity measured in ORR was calculated to be 10.3% (95% CI: 2.9–24.2) with a median OS of 13.2 months (95% CI: 6.3–21.1) [55].

Cytotoxic T-lymphocyte-associated protein 4 (CTLA4) is another receptor that acts as an important immune checkpoint that through various mechanisms (e.g. inhibition of cytotoxic T lymphocytes, dendritic cells, activation of regulatory T cells etc. [56, 57]) contributes to the tumor immune evasion. The only CTLA4-inhibitor tested on HCC patients was tremelimumab – the results of the phase I trial displayed a partial response rate of 17.6% without major safety concerns [58]. HIMALAYA, a phase III study on tremelimumab in HCC (NCT03298451), is

already in progress as well [59]. Other immune checkpoints potentially relevant in HCC therapy (and oncology in general) are TGF-beta (e.g. NIS793 with PD-1 inhibitor spartalizumab – NCT02947165) [60], T-cell immunoglobulin and mucin-domain containing-3 (TIM-3) (e.g. anti-TIM-3 and PD-1 – NCT03680508) [61] or lymphocyte activation gene 3 (LAG-3) (e.g. relatlimab and nivolumab – NCT01968109) [62].

### **Tremelimumab**

As for other immunotherapeutics, with regards to worth mentioning is the combination of tremelimumab which is a human monoclonal antibody anti-CTLA-4 with ablative therapies that tend to induce peripheral immune responses [63–65]. According to a clinical trial by Duffy et al., in 19 patients who underwent tremelimumab administration and subtotal radio-frequency ablation or chemoablation, a confirmed partial response was observed in five subjects (26.3%; 95% CI: 9.1–51.2). Those patients received the infusion at two dose levels (3.5 and 10 mg/kg *i.v.*) given every 4 weeks for a total of 6 doses followed by 3-monthly administrations until the fulfillment of off-treatment criteria. In the study group, the median PFS was 7.4 months (95% CI: 4.7–19.4 months) and OS – 12.3 months (95% CI: 9.3–15.4 months) [66]. What is more, tremelimumab shows a significant activity in patients with HCC and chronic HCV infection and these conjectures were confirmed both in the study mentioned above [66], but also in the results of the clinical trial of Sangro et al. In the second case given, no ablative treatment was used and also the drug dose was different – 15 mg/kg *i.v.* every 90 days until progression or toxicity occurrence. Median TTP was 6.48 months (95% CI: 3.95–9.14) and a significant drop in the viral load provoked by the anti-HCV increased immune response was confirmed [58].

### **Combined therapies**

Studies are underway to show the efficacy of a combination of anti-cancer drugs in the treatment of HCC. Combinations of anti-angiogenesis drugs with inhibitors of immune checkpoints (PD-1, PD-L1) used primarily in the treatment of lung cancer are being tested.

### **Atezolizumab and bevacizumab**

In recent months, anti-PD-L1 activity has gained prominence in HCC treatment due to its anti-proliferative activity. The aim of the GO30140 study was to investigate the significance of atezolizumab (anti-PD-L1) alone and in combination with bevacizumab (anti-VEGF) in unresectable HCC. In a group of patients receiving the combined therapy of atezolizumab (1200 mg) and bevacizumab (15 mg/kg) with a median follow-up of 12.4 months, a confirmed objective response was observed in 37 (36%; 95% CI: 26–46) out of 104 patients; while for PFS, with a median follow-up of 6.6 months, it was 5.6 months (95% CI: 3.6–7.4). In the group receiving only atezolizumab in monotherapy, the median PFS was 3.4 months (1.9–5.2;

hazard ratio 0.55; 80% CI: 0.40–0.74;  $p = 0.011$ ) [67]. Hack et al. compared also the HR for death – 0.58 (95% CI: 0.42–0.79;  $p < 0.001$ ), OS at 12 months being 67.2% (95% CI: 61.3–73.1) vs. 54.6% (95% CI: 45.2–64.0) and PFS – 6.8 months (95% CI: 5.7–8.3) vs. 4.3 months (95% CI: 4.0–5.6); this was in atezolizumab plus bevacizumab and sorafenib-receiving groups with unresectable HCC with no prior systemic treatment. The results showed significantly better OS and PFS outcomes in atezolizumab + bevacizumab than sorafenib-receiving patients. According to the NCT04102098 study results, the PFS (in months) in the atezolizumab and bevacizumab group was even longer – 6.8 (5.7–8.3) [68].

### **Nivolumab and ipilimumab**

As for other immunotherapeutic possibilities, there is much more to discover. In a Checkmate 040 randomized clinical trial in group A (obtaining nivolumab 1 mg/kg with ipilimumab 3 mg/kg every 3 weeks [4 doses] and then followed by nivolumab 240 mg every 2 weeks), the objective response rate (ORR) was 32% (95% CI: 20–47). In group B (obtaining nivolumab 1 mg/kg with ipilimumab 3 mg/kg every 3 weeks (4 doses)) ORR was 27% (95% CI: 15–41) and in group C (with nivolumab 3 mg/kg every 2 weeks plus ipilimumab 1 mg/kg administration every 6 weeks) – 29% (95% CI: 17–43). In groups B and C, the median duration of response was, respectively: 15.2 months (4.2–29.9+) and 21.7 months (2.8–32.7+) while in group A it was not reached until the end of the study period and this therapeutic pattern was approved in the US concerning the results and the good safety profile [69].

### **Tremelimumab and durvalumab**

According to the results of the NCT02519348 clinical trial, tremelimumab (anti-CTLA-4 antibody) administered in a single dose of 300 mg combined with durvalumab (anti-PD-L1) in a dose of 1500 mg showed promising clinical activity and tolerance in patients with HCC with median OS of 18.73 months (10.78–27.27) and median ORR of 24% (95% CI: 14.9–35.3) with an acceptable safety profile. Tremelimumab-durvalumab combination remains evaluated in a phase III trial (HIMALAYA, NCT03298451) [70].

### **Ramucirumab and durvalumab**

A 25-center study led by Bang [71] investigated the effectiveness of combined therapy with ramucirumab (IgG1, anti-VEGFR2) and durvalumab (IgG1, anti-PD-L1). The research subjects consisted of 28 patients diagnosed with HCC who had already been treated before. In the course of the study it was possible to obtain a partial tumor response to treatment in 3 out of 28 patients, of which two showed high PD-L1 expression. In contrast, 24 patients experienced treatment-related adverse events (TRAE). The most common were diarrhea ( $n = 8$ ), fatigue ( $n = 6$ ) and increased blood pressure ( $n = 4$ ). Two patients died during the study due to complications: acute hepatitis

(TRAE) and acute respiratory distress syndrome (considered unrelated to treatment). It was assessed that the side effects of the combination of these two drugs do not go beyond the known complications of using each of them separately.

### ***Pembrolizumab and lenvatinib***

The effectiveness of the combination of pembrolizumab (anti-PD-1 antibodies) and lenvatinib (inhibitor of VEGFR1, VEGFR2 and VEGFR3 kinases) was investigated by Finn et al. [72]. A total of 100 patients received the combination of pembrolizumab and lenvatinib for an average of 7.5 months. Treatment efficacy was measured by the Modified Solid Tumor Response Criteria (mRECIST). The objective response rate (ORR) was 46.0% (95% CI: 36.0–56.3). The median duration of response (DOR) was 8.6 months (95% CI: 6.9 months to not estimable [NE]), the time to respond (TTR) – 1.9 months and PFS – 9.3 months (95% CI: 5.6–9.7 months). Median OS was 22 months (95% CI: 20.4 months to NE). The shrinkage of the tumor size was observed in 89% of the subjects. Almost all patients (99%) experienced side effects and the vast majority (95%) reported more than one. The most common ones were: hypertension (36%), diarrhea (35%), fatigue (30%), decreased appetite (28%) and hypothyroidism (25%). 13 patients died during the course of study while 3 of the deaths were considered treatment-related. This study also did not find any side effects that would be different from those of the two drugs administered alone.

While in the above study the combination of pembrolizumab and lenvatinib is used as the first-line treatment, there are isolated reports of patients successfully treated with combination therapy after using sorafenib [73] or pembrolizumab as monotherapy [74]. Not to mention the promising results of studies testing the effectiveness of this treatment in the therapy of endometrial cancer [75, 76], stomach [77] or kidney [78].

### ***Avelumab and axitinib***

Another variant of combination therapy is the combination of avelumab (anti-PD-L1 immunoglobulin) and axitinib (a selective VEGFR kinase inhibitor). This therapy has been shown to be effective in the treatment of kidney cancer [79, 80].

A study by Masatoshi Kudo et al. [81] involved 22 HCC patients who were administered these two drugs. A reduction in tumor size was noted (according to mRECIST) in 16 patients and ORR was 31.8% (95% CI: 13.9–54.9). Side effects such as hypertension (50% of the respondents), hypothyroidism (31.8%), and hand-foot syndrome (22.7%) were observed.

### ***Bevacizumab and erlotinib***

An alternative version of combination therapy is the combination of a VEGFR inhibitor with a drug that inhibits EGFR tyrosine kinase. A study verifying the effectiveness of such treatment was carried out by M. B. Thomas et al. [82]. 90 subjects with advanced HCC were randomized into two groups and treated with a combination of bevacizumab (anti-VEGFR immuno-

globulin) and erlotinib (n = 45) or sorafenib in monotherapy (n = 45). The median OS was identical for both treatments and reached 8.5 months (95% CI: 7.00–13.9 for bevacizumab+erlotinib vs. 95% CI: 5.69–12.2 for sorafenib). However, the duration of event free survival (EFS) favored the combination treatment (median – 4.37 months, 95% CI: 2.99–7.36) over monotherapy (median – 2.76 months, 95% CI: 1.84–4.80). Side effects were more frequent in the sorafenib group but also in this group the treatment was discontinued much more often due to the occurrence of serious complications.

The researchers, led by Liyun He, also came to similar conclusions. Their study included 342 patients with HCC and showed that bevacizumab and erlotinib therapy is as effective as sorafenib therapy and is associated with lower toxicity and better tolerance by patients [83]. However, this combined therapy does not show significant efficacy in second-line treatment [84] or treatment of residual disease [85]. Table I shows sorafenib and second-line treatment options.

## **Discussions**

Multi-kinase inhibitors and anti-angiogenic drugs have been the most commonly applied therapeutic options in HCC treatment, including sorafenib, as the treatment by choice in advanced HCC. Unfortunately, these options present certain disadvantages. Their high toxicity and frequent cases of disease progression as well as possible therapy-tolerance development cause a high number of failures in HCC therapy.

Among the drugs that can be used in HCC therapy after unsuccessful first-line treatment are lenvatinib, regorafenib, and cabozantinib, while tivantinib, brivanib, and everolimus were rejected in this regard. Regorafenib has proven effectiveness after previous treatment with sorafenib failure due to progression or in tolerance. Cabozantinib, in turn, is effective to some degree in patients with tumor progression.

However, disadvantages and limitations of therapy cause a pressing need for development of innovative therapeutic strategies in HCC treatment. Among the others, some immunotherapeutic agents are highly prospective.

A relatively high number of clinical trials and some meta-analyses involved PD-1 inhibitors of immune checkpoints (PD-1, PD-L1), including nivolumab, camrelizumab, pembrolizumab, durvalumab, and tremelimumab. Existing data concerning immunotherapy indicate various efficacy, but good tolerance of most of the agents and their generally acceptable safety profile. So far, clinical trials of nivolumab show a longer median survival rate than in sorafenib groups, making the immunotherapeutic agents both a possible alternative for sorafenib and a therapeutic option for second-line treatment. Camrelizumab research, in turn, indicates a median survival rate shorter compared to nivolumab, but without serious adverse effects during the therapy.

Another group of therapies involve combinations of anti-angiogenesis drugs with inhibitors of immune checkpoints

**Table I.** Overall response rate (ORR), overall survival (OS), time to progression (TTP) / progression-free survival (PFS) – sorafenib and second-line treatment options

	ORR	Median OS (months)	Median TTP / PFS (months)	Citation
sorafenib		10.7 (vs. 7.9 placebo)	2.7 (TTP)	[10, 11]
		10.0 (vs. 15.2 sorafenib + cisplatin)	3.9 (TTP)	[12]
cabozantinib		10.2 (vs. 8.0 placebo)	5.2 (PFS)	[27]
ramucirumab		9.2 (vs. 7.6 placebo)		[29]
		8.5 (vs. 7.3 placebo)	2.8 (PFS)	[31]
nivolumab		16.39 (vs. 15.69)		[45, 46]
camrelizumab		13.8		[49]
durvalumab		13.2		[55]
tremelimumab		12.3	7.4 (PFS)	[66]
atezolizumab + bevacizumab			5.6 (PFS)	[63]
atezolizumab + bevacizumab			6.8 (PFS)	[64]
nivolumab + ipilimumab	27–32%			[65]
tremelimumab + durvalumab	24%	18.73		[66]
pembrolizumab + lenvatinib	46%			[68]
avelumab + axitinib	31.8%			[77]
bevacizumab + erlotinib		8.5		[78]

effective against lung cancer. Among them nivolumab and ipilimumab, tremelimumab and durvalumab, as well as ramucirumab and durvalumab combinations are characterized by at least an acceptable safety profile and tolerance, while neither the combinations of pembrolizumab with lenvatinib, nor ramucirumab with durvalumab show other side effects than the drugs used alone. Some of the combinations, including avelumab and axitinib have proven efficacy in tumor size reduction, while, bevacizumab and erlotinib combine treatment present duration of EFS better than monotherapy.

## Conclusions

The promising results of cancer immunotherapy may offer new hope for patients diagnosed with HCC. In those with advanced cancer, some immunotherapeutic agents may be a safe and an effective alternative for chemotherapy; alternatively they can constitute medications to be applied as a part of second-line treatment after the failure of previous options mentioned earlier. Particularly good results have already been achieved in combined therapy clinical trials.

A serious weakness of the studies existing so far is that they are often based on isolated reports or have other crucial limitations. Only a few immunotherapeutic agents have been already approved or are undergoing the final stages of clinical trials, while others remain highly experimental. Research projects aiming to gain more clinical data concerning the efficacy and safety of both drugs used in monotherapies or in combined therapies are already underway.

**Conflict of interest:** none declared

**Katarzyna Szkleener**

*Medical University of Lublin*

*Department of Clinical Oncology and Chemotherapy*

*ul. Jaczewskiego 8*

*20-090 Lublin, Poland*

*e-mail: katarzyna.szkleener@op.pl*

*Received: 14 Aug 2021*

*Accepted: 11 Nov 2021*

## References

- Jemal A, Bray F, Center MM, et al. Global cancer statistics. *CA Cancer J Clin.* 2011; 61(2): 69–90, doi: 10.3322/caac.20107, indexed in Pubmed: 21296855.
- Ozakyol A. Global Epidemiology of Hepatocellular Carcinoma (HCC Epidemiology). *J Gastrointest Cancer.* 2017; 48(3): 238–240, doi: 10.1007/s12029-017-9959-0, indexed in Pubmed: 28626852.
- El-Serag HB, Rudolph KL. Hepatocellular carcinoma: epidemiology and molecular carcinogenesis. *Gastroenterology.* 2007; 132(7): 2557–2576, doi: 10.1053/j.gastro.2007.04.061, indexed in Pubmed: 17570226.
- Petruzzello A. Epidemiology of Hepatitis B Virus (HBV) and Hepatitis C Virus (HCV) Related Hepatocellular Carcinoma. *Open Virol J.* 2018; 12: 26–32, doi: 10.2174/1874357901812010026, indexed in Pubmed: 29541276.
- Perz JF, Armstrong GL, Farrington LA, et al. The contributions of hepatitis B virus and hepatitis C virus infections to cirrhosis and primary liver cancer worldwide. *J Hepatol.* 2006; 45(4): 529–538, doi: 10.1016/j.jhep.2006.05.013, indexed in Pubmed: 16879891.
- Margini C, Dufour JF. The story of HCC in NAFLD: from epidemiology, across pathogenesis, to prevention and treatment. *Liver Int.* 2016; 36(3): 317–324, doi: 10.1111/liv.13031, indexed in Pubmed: 26601627.
- Bruix J, Reig M, Sherman M. Evidence-Based Diagnosis, Staging, and Treatment of Patients With Hepatocellular Carcinoma. *Gastroenterology.* 2016; 150(4): 835–853, doi: 10.1053/j.gastro.2015.12.041, indexed in Pubmed: 26795574.

8. Escudier B, Worden F, Kudo M. Sorafenib: key lessons from over 10 years of experience. *Expert Rev Anticancer Ther.* 2019; 19(2): 177–189, doi: 10.1080/14737140.2019.1559058, indexed in Pubmed: 30575405.
9. Abdelgalil AA, Alkahtani HM, Al-Jenoobi FI. Sorafenib. *Profiles Drug Subst Excip Relat Methodol.* 2019; 44: 239–266, doi: 10.1016/bs.podrm.2018.11.003, indexed in Pubmed: 31029219.
10. Llovet JM, Ricci S, Mazzaferro V, et al. SHARP Investigators Study Group. Sorafenib in advanced hepatocellular carcinoma. *N Engl J Med.* 2008; 359(4): 378–390, doi: 10.1056/NEJMoa0708857, indexed in Pubmed: 18650514.
11. Bruix J, Raoul JL, Sherman M, et al. Efficacy and safety of sorafenib in patients with advanced hepatocellular carcinoma: subanalyses of a phase III trial. *J Hepatol.* 2012; 57(4): 821–829, doi: 10.1016/j.jhep.2012.06.014, indexed in Pubmed: 22727733.
12. Kondo M, Morimoto M, Kobayashi S, et al. Randomized, phase II trial of sequential hepatic arterial infusion chemotherapy and sorafenib versus sorafenib alone as initial therapy for advanced hepatocellular carcinoma: SCOOP-2 trial. *BMC Cancer.* 2019; 19(1): 954, doi: 10.1186/s12885-019-6198-8, indexed in Pubmed: 31615466.
13. Al-Salama ZT, Syed YY, Scott LJ, Lenvatinib: A Review in Hepatocellular Carcinoma. *Drugs.* 2019; 79(6): 665–674, doi: 10.1007/s40265-019-01116-x, indexed in Pubmed: 30993651.
14. Rimassa L, Wörns MA. Navigating the new landscape of second-line treatment in advanced hepatocellular carcinoma. *Liver Int.* 2020; 40(8): 1800–1811, doi: 10.1111/liv.14533, indexed in Pubmed: 32432830.
15. Fung A, Tam V, Meyers D, et al. Real world eligibility for cabozantinib (C), regorafenib (Reg), and ramucirumab (Ram) in hepatocellular carcinoma (HCC) patients after sorafenib (S). *J Clin Oncol.* 2019; 37(4\_suppl): 422–422, doi: 10.1200/jco.2019.37.4\_suppl.422.
16. Rimassa L, Assenat E, Peck-Radosavljevic M, et al. Tivantinib for second-line treatment of MET-high, advanced hepatocellular carcinoma (METIV-HCC): a final analysis of a phase 3, randomised, placebo-controlled study. *Lancet Oncol.* 2018; 19(5): 682–693, doi: 10.1016/S1470-2045(18)30146-3, indexed in Pubmed: 29625879.
17. Llovet JM, Decaens T, Raoul JL, et al. Brivanib in patients with advanced hepatocellular carcinoma who were intolerant to sorafenib or for whom sorafenib failed: results from the randomized phase III BRISK-PS study. *J Clin Oncol.* 2013; 31(28): 3509–3516, doi: 10.1200/JCO.2012.47.3009, indexed in Pubmed: 23980090.
18. Zhu AX, Kudo M, Assenat E, et al. Effect of everolimus on survival in advanced hepatocellular carcinoma after failure of sorafenib: the EVOLVE-1 randomized clinical trial. *JAMA.* 2014; 312(1): 57–67, doi: 10.1001/jama.2014.7189, indexed in Pubmed: 25058218.
19. Bruix J, Qin S, Merle P, et al. Regorafenib for patients with hepatocellular carcinoma who progressed on sorafenib treatment (RESORCE): a randomised, double-blind, placebo-controlled, phase 3 trial. *The Lancet.* 2017; 389(10064): 56–66, doi: 10.1016/s0140-6736(16)32453-9.
20. Grothey A, Blay JY, Pavlakos N, et al. Evolving role of regorafenib for the treatment of advanced cancers. *Cancer Treat Rev.* 2020; 86: 101993, doi: 10.1016/j.ctrv.2020.101993, indexed in Pubmed: 32199197.
21. Abou-Elkacem L, Arns S, Brix G, et al. Regorafenib inhibits growth, angiogenesis, and metastasis in a highly aggressive, orthotopic colon cancer model. *Mol Cancer Ther.* 2013; 12(7): 1322–1331, doi: 10.1158/1535-7163.MCT-12-1162, indexed in Pubmed: 23619301.
22. Yakes FM, Chen J, Tan J, et al. Cabozantinib (XL184), a novel MET and VEGFR2 inhibitor, simultaneously suppresses metastasis, angiogenesis, and tumor growth. *Mol Cancer Ther.* 2011; 10(12): 2298–2308, doi: 10.1158/1535-7163.MCT-11-0264, indexed in Pubmed: 21926191.
23. Birchmeier C, Birchmeier W, Gherardi E, et al. Met, metastasis, motility and more. *Nat Rev Mol Cell Biol.* 2003; 4(12): 915–925, doi: 10.1038/nrm1261, indexed in Pubmed: 14685170.
24. Michieli P, Mazzone M, Basilico C, et al. Targeting the tumor and its microenvironment by a dual-function decoy Met receptor. *Cancer Cell.* 2004; 6(1): 61–73, doi: 10.1016/j.ccr.2004.05.032, indexed in Pubmed: 15261142.
25. Abounader R, Lal B, Luddy C, et al. In vivo targeting of SF/HGF and c-met expression via U1snRNA/ribozymes inhibits glioma growth and angiogenesis and promotes apoptosis. *FASEB J.* 2002; 16(1): 108–110, doi: 10.1096/fj.01-0421fje, indexed in Pubmed: 11729097.
26. Firtina Karagonlar Z, Koc D, Iscan E, et al. Elevated hepatocyte growth factor expression as an autocrine c-Met activation mechanism in acquired resistance to sorafenib in hepatocellular carcinoma cells. *Cancer Sci.* 2016; 107(4): 407–416, doi: 10.1111/cas.12891, indexed in Pubmed: 26790028.
27. Abou-Alfa GK, Meyer T, Cheng AL, et al. Cabozantinib in Patients with Advanced and Progressing Hepatocellular Carcinoma. *N Engl J Med.* 2018; 379(1): 54–63, doi: 10.1056/NEJMoa1717002, indexed in Pubmed: 29972759.
28. Spratlin JL, Cohen RB, Eadens M, et al. Phase I pharmacologic and biologic study of ramucirumab (IMC-1121B), a fully human immunoglobulin G1 monoclonal antibody targeting the vascular endothelial growth factor receptor-2. *J Clin Oncol.* 2010; 28(5): 780–787, doi: 10.1200/JCO.2009.23.7537, indexed in Pubmed: 20048182.
29. Zhu AX, Park JOH, Ryou BY, et al. REACH Trial Investigators. Ramucirumab versus placebo as second-line treatment in patients with advanced hepatocellular carcinoma following first-line therapy with sorafenib (REACH): a randomised, double-blind, multicentre, phase 3 trial. *Lancet Oncol.* 2015; 16(7): 859–870, doi: 10.1016/S1470-2045(15)00050-9, indexed in Pubmed: 26095784.
30. Zhu A, Ryou BY, Yen CJ, et al. Ramucirumab (RAM) as second-line treatment in patients (pts) with advanced hepatocellular carcinoma (HCC): Analysis of patients with elevated  $\alpha$ -fetoprotein (AFP) from the randomized phase III REACH study. *J Clin Oncol.* 2015; 33(3\_suppl): 232–232, doi: 10.1200/jco.2015.33.3\_suppl.232.
31. Zhu AX, Kang YK, Yen CJ, et al. REACH-2 study investigators. Ramucirumab after sorafenib in patients with advanced hepatocellular carcinoma and increased  $\alpha$ -fetoprotein concentrations (REACH-2): a randomised, double-blind, placebo-controlled, phase 3 trial. *Lancet Oncol.* 2019; 20(2): 282–296, doi: 10.1016/S1470-2045(18)30937-9, indexed in Pubmed: 30665869.
32. Johnston MP, Khakoo SI. Immunotherapy for hepatocellular carcinoma: Current and future. *World J Gastroenterol.* 2019; 25(24): 2977–2989, doi: 10.3748/wjg.v25.i24.2977, indexed in Pubmed: 31293335.
33. Ishiguro T, Sano Y, Komatsu SI, et al. An anti-glypican 3/CD3 bispecific T cell-redirecting antibody for treatment of solid tumors. *Sci Transl Med.* 2017; 9(410), doi: 10.1126/scitranslmed.aal4291, indexed in Pubmed: 28978751.
34. Takahashi Y, Ohta T, Mai M. Angiogenesis of AFP producing gastric carcinoma: correlation with frequent liver metastasis and its inhibition by anti-AFP antibody. *Oncol Rep.* 2004; 11(4): 809–813, indexed in Pubmed: 15010877.
35. Ghassemi S, Milone MC. Manufacturing Chimeric Antigen Receptor (CAR) T Cells for Adoptive Immunotherapy. *J Vis Exp.* 2019(154), doi: 10.3791/59949, indexed in Pubmed: 31904011.
36. Mata-Molanes JJ, Sureda González M, Valenzuela Jiménez B, et al. Cancer Immunotherapy with Cytokine-Induced Killer Cells. *Target Oncol.* 2017; 12(3): 289–299, doi: 10.1007/s11523-017-0489-2, indexed in Pubmed: 28474278.
37. Bagheri Y, Barati A, Aghebati-Maleki A, et al. Current progress in cancer immunotherapy based on natural killer cells. *Cell Biol Int.* 2021; 45(1): 2–17, doi: 10.1002/cbin.11465, indexed in Pubmed: 32910474.
38. Calmeiro J, Carrascal MA, Tavares AR, et al. Dendritic Cell Vaccines for Cancer Immunotherapy: The Role of Human Conventional Type 1 Dendritic Cells. *Pharmaceutics.* 2020; 12(2), doi: 10.3390/pharmaceutics12020158, indexed in Pubmed: 32075343.
39. Slingluff C. The Present and Future of Peptide Vaccines for Cancer. *The Cancer Journal.* 2011; 17(5): 343–350, doi: 10.1097/ppo.0b013e-318233e5b2.
40. Nguyen LT, Ohashi PS. Clinical blockade of PD1 and LAG3—potential mechanisms of action. *Nat Rev Immunol.* 2015; 15(1): 45–56, doi: 10.1038/nri3790, indexed in Pubmed: 25534622.
41. Hato T, Goyal L, Gretten TF, et al. Immune checkpoint blockade in hepatocellular carcinoma: current progress and future directions. *Hepatology.* 2014; 60(5): 1776–1782, doi: 10.1002/hep.27246, indexed in Pubmed: 24912948.
42. Fife BT, Pauken KE. The role of the PD-1 pathway in autoimmunity and peripheral tolerance. *Ann N Y Acad Sci.* 2011; 1217: 45–59, doi: 10.1111/j.1749-6632.2010.05919.x, indexed in Pubmed: 21276005.
43. Hui E, Cheung J, Zhu J, et al. T cell costimulatory receptor CD28 is a primary target for PD-1-mediated inhibition. *Science.* 2017; 355(6332): 1428–1433, doi: 10.1126/science.aaf1292, indexed in Pubmed: 28280247.
44. Han Y, Liu D, Li L. PD-1/PD-L1 pathway: current researches in cancer. *Am J Cancer Res.* 2020; 10(3): 727–742, indexed in Pubmed: 32266087.
45. El-Khoueiry A, Sangro B, Yau T, et al. Nivolumab in patients with advanced hepatocellular carcinoma (CheckMate 040): an open-label, non-comparative, phase 1/2 dose escalation and expansion trial. *The Lancet.* 2017; 389(10088): 2492–2502, doi: 10.1016/s0140-6736(17)31046-2.
46. Bristol-Myers Squibb. A Randomized, Multi-center Phase III Study of Nivolumab Versus Sorafenib as First-Line Treatment in Patients With Advanced Hepatocellular Carcinoma (CheckMate 459: CHECKPOINT Pathway and nivolumab Clinical Trial Evaluation 459). Report No.:

- NCT02576509. <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT02576509> (10.05.2021).
47. Mo H, Huang J, Xu J, et al. Safety, anti-tumour activity, and pharmacokinetics of fixed-dose SHR-1210, an anti-PD-1 antibody in advanced solid tumours: a dose-escalation, phase 1 study. *Br J Cancer*. 2018; 119(5): 538–545, doi: 10.1038/s41416-018-0100-3, indexed in Pubmed: 29755117.
  48. Qin S, Ren Z, Meng Z, et al. Camrelizumab in patients with previously treated advanced hepatocellular carcinoma: a multicentre, open-label, parallel-group, randomised, phase 2 trial. *Lancet Oncol*. 2020; 21(4): 571–580, doi: 10.1016/S1470-2045(20)30011-5, indexed in Pubmed: 32112738.
  49. Jiangsu HengRui Medicine Co., Ltd. A Phase III, Multicentered, Randomized, Double-blinded, Parallel Controlled Study to Evaluate Camrelizumab (PD-1 Antibody) in Combination With FOLFOX4 Regimen Versus Placebo in Combination With FOLFOX4 Regime in First-Line Therapy in Subjects With Advanced Hepatocellular Carcinoma (HCC). Report No.: NCT03605706. <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT03605706> (10.05.2021).
  50. Finn RS, Ryoo BY, Merle P, et al. KEYNOTE-240 investigators. Pembrolizumab As Second-Line Therapy in Patients With Advanced Hepatocellular Carcinoma in KEYNOTE-240: A Randomized, Double-Blind, Phase III Trial. *J Clin Oncol*. 2020; 38(3): 193–202, doi: 10.1200/JCO.19.01307, indexed in Pubmed: 31790344.
  51. Zhu AX, Finn RS, Edeline J, et al. KEYNOTE-224 investigators. Pembrolizumab in patients with advanced hepatocellular carcinoma previously treated with sorafenib (KEYNOTE-224): a non-randomised, open-label phase 2 trial. *Lancet Oncol*. 2018; 19(7): 940–952, doi: 10.1016/S1470-2045(18)30351-6, indexed in Pubmed: 29875066.
  52. Innovent Biologics (Suzhou) Co. Ltd. A Randomized, Open-label Multi-center Study to Evaluate the Efficacy and Safety of the Combination of Sintilimab and IBI305 Compared to Sorafenib in the First-Line Treatment of Patients With Advanced Hepatocellular Carcinoma. (ORIENT-32). Report No.: NCT03794440. <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT03794440> (10.05.2021).
  53. BeiGene. RATIONALE-301: A Randomized, Open-label, Multicenter Phase 3 Study to Compare the Efficacy and Safety of BGB-A317 Versus Sorafenib as First-Line Treatment in Patients With Unresectable Hepatocellular Carcinoma. Report No.: NCT03412773. <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT03412773> (10.05.2021).
  54. Voutsadakis IA. PD-1 inhibitors monotherapy in hepatocellular carcinoma: Meta-analysis and systematic review. *Hepatobiliary Pancreat Dis Int*. 2019; 18(6): 505–510, doi: 10.1016/j.hbpd.2019.09.007, indexed in Pubmed: 31551142.
  55. Wainberg Z, Segal N, Jaeger D, et al. Safety and clinical activity of durvalumab monotherapy in patients with hepatocellular carcinoma (HCC). *J Clin Oncol*. 2017; 35(15\_suppl): 4071–4071, doi: 10.1200/jco.2017.35.15\_suppl.4071.
  56. Kroemer G, Zitvogel L, Krummel MF, et al. CD28 and CTLA-4 have opposing effects on the response of T cells to stimulation. *J Exp Med*. 1995; 182(2): 459–465, doi: 10.1084/jem.182.2.459, indexed in Pubmed: 7543139.
  57. Chen J, Ganguly A, Mucsi AD, et al. Strong adhesion by regulatory T cells induces dendritic cell cytoskeletal polarization and contact-dependent lethargy. *J Exp Med*. 2017; 214(2): 327–338, doi: 10.1084/jem.20160620, indexed in Pubmed: 28082358.
  58. Sangro B, Gomez-Martin C, de la Mata M, et al. A clinical trial of CTLA-4 blockade with tremelimumab in patients with hepatocellular carcinoma and chronic hepatitis C. *J Hepatol*. 2013; 59(1): 81–88, doi: 10.1016/j.jhep.2013.02.022, indexed in Pubmed: 23466307.
  59. AstraZeneca. A Randomized, Open-label, Multi-center Phase III Study of Durvalumab and Tremelimumab as First-line Treatment in Patients With Advanced Hepatocellular Carcinoma [Internet]. Report No.: NCT03298451. <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT03298451> (10.05.2021).
  60. Novartis Pharmaceuticals. A Phase I/Ib, Open-label, Multi-center Dose Escalation Study of NIS793 in Combination With PDR001 in Adult Patients With Advanced Malignancies. Report No.: NCT02947165. <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT02947165> (10.05.2021).
  61. University of Hawaii. Phase II Study of TSR-022 in Combination With TSR-042 for the Treatment of Advanced Hepatocellular Carcinoma. Report No.: NCT03680508. <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT03680508> (10.05.2021).
  62. Bristol-Myers Squibb. A Phase I/2a Dose Escalation and Cohort Expansion Study of the Safety, Tolerability, and Efficacy of Anti-LAG-3 Monoclonal Antibody (BMS-986016) Administered Alone and in Combination With Anti-PD-1 Monoclonal Antibody (Nivolumab, BMS-936558) in Advanced Solid Tumors. Report No.: NCT01968109. <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT01968109> (10.05.2021).
  63. Nobuoka D, Motomura Y, Shirakawa H, et al. Radiofrequency ablation for hepatocellular carcinoma induces glypican-3 peptide-specific cytotoxic T lymphocytes. *Int J Oncol*. 2012; 40(1): 63–70, doi: 10.3892/ijo.2011.1202, indexed in Pubmed: 21922136.
  64. Zerbini A, Pilli M, Laccabue D, et al. Radiofrequency thermal ablation for hepatocellular carcinoma stimulates autologous NK-cell response. *Gastroenterology*. 2010; 138(5): 1931–1942, doi: 10.1053/j.gastro.2009.12.051, indexed in Pubmed: 20060829.
  65. Hansler J, Wisniewski TT, Schuppan D, et al. Activation and dramatically increased cytolytic activity of tumor specific T lymphocytes after radio-frequency ablation in patients with hepatocellular carcinoma and colorectal liver metastases. *World J Gastroenterol*. 2006; 12(23): 3716–3721, doi: 10.3748/wjg.v12.i23.3716, indexed in Pubmed: 16773688.
  66. Duffy AG, Ulahannan SV, Makrova-Rusher O, et al. Tremelimumab in combination with ablation in patients with advanced hepatocellular carcinoma. *J Hepatol*. 2017; 66(3): 545–551, doi: 10.1016/j.jhep.2016.10.029, indexed in Pubmed: 27816492.
  67. Lee MS, Ryoo BY, Hsu CH, et al. GO30140 investigators. Atezolizumab with or without bevacizumab in unresectable hepatocellular carcinoma (GO30140): an open-label, multicentre, phase 1b study. *Lancet Oncol*. 2020; 21(6): 808–820, doi: 10.1016/S1470-2045(20)30156-X, indexed in Pubmed: 32502443.
  68. Hack SP, Spahn J, Chen M, et al. Imbrave 050: a Phase III trial of atezolizumab plus bevacizumab in high-risk hepatocellular carcinoma after curative resection or ablation. *Future Oncol*. 2020; 16(15): 975–989, doi: 10.2217/fo-2020-0162, indexed in Pubmed: 32352320.
  69. Yau T, Kang YK, Kim TY, et al. Efficacy and Safety of Nivolumab Plus Ipilimumab in Patients With Advanced Hepatocellular Carcinoma Previously Treated With Sorafenib: The CheckMate 040 Randomized Clinical Trial. *JAMA Oncol*. 2020; 6(11): e204564, doi: 10.1001/jamaoncol.2020.4564, indexed in Pubmed: 33001135.
  70. Imfinzi plus tremelimumab demonstrated promising clinical activity and tolerability in patients with advanced liver cancer. <https://www.astrazeneca.com/media-centre/press-releases/2020/imfinzi-plus-tremelimumab-demonstrated-promising-clinical-activity-and-tolerability-in-patients-with-advanced-liver-cancer.html> (01.03.2021).
  71. Bang YJ, Golan T, Dahan L, et al. Ramucirumab and durvalumab for previously treated, advanced non-small-cell lung cancer, gastric/gastro-oesophageal junction adenocarcinoma, or hepatocellular carcinoma: An open-label, phase Ia/b study (JVDJ). *Eur J Cancer*. 2020; 137: 272–284, doi: 10.1016/j.ejca.2020.06.007, indexed in Pubmed: 32827847.
  72. Finn RS, Ikeda M, Zhu AX, et al. Phase Ib Study of Lenvatinib Plus Pembrolizumab in Patients With Unresectable Hepatocellular Carcinoma. *J Clin Oncol*. 2020; 38(26): 2960–2970, doi: 10.1200/JCO.20.00808, indexed in Pubmed: 32716739.
  73. Schulte N, Li M, Zhan T, et al. Response of advanced HCC to pembrolizumab and lenvatinib combination therapy despite monotherapy failure. *Z Gastroenterol*. 2020; 58(8): 773–777, doi: 10.1055/a-1190-5681, indexed in Pubmed: 32785913.
  74. Liu Z, Li X, He X, et al. Complete response to the combination of Lenvatinib and Pembrolizumab in an advanced hepatocellular carcinoma patient: a case report. *BMC Cancer*. 2019; 19(1): 1062, doi: 10.1186/s12885-019-6287-8, indexed in Pubmed: 31703571.
  75. Makker V, Taylor MH, Aghajanian C, et al. Lenvatinib Plus Pembrolizumab in Patients With Advanced Endometrial Cancer. *J Clin Oncol*. 2020; 38(26): 2981–2992, doi: 10.1200/JCO.19.02627, indexed in Pubmed: 32167863.
  76. Makker V, Rasco D, Vogelzang NJ, et al. Lenvatinib plus pembrolizumab in patients with advanced endometrial cancer: an interim analysis of a multicentre, open-label, single-arm, phase 2 trial. *Lancet Oncol*. 2019; 20(5): 711–718, doi: 10.1016/S1470-2045(19)30020-8, indexed in Pubmed: 30922731.
  77. Kawazoe A, Fukuoka S, Nakamura Y, et al. Lenvatinib plus pembrolizumab in patients with advanced gastric cancer in the first-line or second-line setting (EPOC1706): an open-label, single-arm, phase 2 trial. *Lancet Oncol*. 2020; 21(8): 1057–1065, doi: 10.1016/S1470-2045(20)30271-0, indexed in Pubmed: 32589866.
  78. Motzer R, Alekseev B, Rha SY, et al. CLEAR Trial Investigators. Lenvatinib plus Pembrolizumab or Everolimus for Advanced Renal Cell Carcinoma. *N Engl J Med*. 2021; 384(14): 1289–1300, doi: 10.1056/NEJMoa2035716, indexed in Pubmed: 33616314.
  79. Choueiri TK, Motzer RJ, Rini BI, et al. Updated efficacy results from the JAVELIN Renal 101 trial: first-line avelumab plus axitinib versus

- sunitinib in patients with advanced renal cell carcinoma. *Ann Oncol.* 2020; 31(8): 1030–1039, doi: 10.1016/j.annonc.2020.04.010, indexed in Pubmed: 32339648.
80. Motzer RJ, Penkov K, Haanen J, et al. Avelumab plus Axitinib versus Sunitinib for Advanced Renal-Cell Carcinoma. *N Engl J Med.* 2019; 380(12): 1103–1115, doi: 10.1056/NEJMoa1816047, indexed in Pubmed: 30779531.
  81. Kudo M, Motomura K, Wada Y, et al. First-line avelumab + axitinib in patients with advanced hepatocellular carcinoma: Results from a phase 1b trial (VEGF Liver 100). *J Clin Oncol.* 2019; 37(15\_suppl): 4072–4072, doi: 10.1200/jco.2019.37.15\_suppl.4072.
  82. Thomas MB, Garrett-Mayer E, Anis M, et al. A Randomized Phase II Open-Label Multi-Institution Study of the Combination of Bevacizumab and Erlotinib Compared to Sorafenib in the First-Line Treatment of Patients with Advanced Hepatocellular Carcinoma. *Oncology.* 2018; 94(6): 329–339, doi: 10.1159/000485384, indexed in Pubmed: 29719302.
  83. He L, Deng H, Lei J, et al. Efficacy of bevacizumab combined with erlotinib for advanced hepatocellular carcinoma: a single-arm meta-analysis based on prospective studies. *BMC Cancer.* 2019; 19(1): 276, doi: 10.1186/s12885-019-5487-6, indexed in Pubmed: 30922256.
  84. Kaseb AO, Morris JS, Iwasaki M, et al. Phase II trial of bevacizumab and erlotinib as a second-line therapy for advanced hepatocellular carcinoma. *Onco Targets Ther.* 2016; 9: 773–780, doi: 10.2147/OTT.S91977, indexed in Pubmed: 26929648.
  85. Yau T, Wong H, Chan P, et al. Phase II study of bevacizumab and erlotinib in the treatment of advanced hepatocellular carcinoma patients with sorafenib-refractory disease. *Invest New Drugs.* 2012; 30(6): 2384–2390, doi: 10.1007/s10637-012-9808-8, indexed in Pubmed: 22402942.

## Legal aspects of teleservices in oncology

Justyna Esthera Król-Całkowska<sup>1</sup>, Janusz Jaroszyński<sup>2</sup>

<sup>1</sup>Department of European and International Law, Faculty of Law and Administration, Łazarski University, Warsaw, Poland

<sup>2</sup>Department of Administrative Procedure, Faculty of Law and Administration, Maria Curie-Skłodowska University of Lublin, Lublin, Poland

The use of teleinformatic tools and other means of communication in specialist care, including oncological care, is completely admissible and in accordance with currently binding law. Key legal acts on principles of providing health services, including the Act on the Profession of Doctor and Dentist and the Act on Medical Activity, allow adjudicating on a patient's health status and providing all activities of a health service nature with the use of teleinformatic means and other communication systems. No organizational standards on teleconsultations in specialist care have been established to date, imposing *per analogiam* use of the regulations on organizational standards of teleservices in primary health care. However, such a solution should be considered temporary and imprecise, therefore the regulation dedicated to providing teleconsultations within specialist care, including its specificity areas, is essential. Simultaneously, it is necessary to eliminate the use of announcements and guidelines of the National Health Fund which refer to the admissibility of teleconsultations as a binding legal form. Announcements, guidelines, recommendations and positions may only serve as advice for proceeding with special care and this should be eventually reflected in the current law.

**Key words:** telemedicine, teleconsultation, distance services, teleoncology, e-health

### Introduction

Telemedicine is one of the novel forms to provide health services, replacing on many levels classic diagnostic and therapeutic process involving physician's and patient's personal contact. In the literature there are many terms defining telemedicine. In the 90s, P.F. Granade, J.H. Sander [1], among others, attempted to define telemedicine, being the first authors to refer to the issue of responsibility for damages related to health services "at a distance". According to the WHO, telemedicine is "the delivery of health care services, where distance is a critical factor, by all health care professionals using information and communication technologies (ICT) for the exchange of valid information for diagnosis, treatment and prevention of disease and injuries, research and evaluation, and for the continuing education of health care providers, all in the interests of advancing the health of individuals and their communities" [2].

Communication from the Commission to the European Parliament defines telemedicine as "the provision of healthcare services, through use of ICT, in situations where the health professional and the patient (or two health professionals) are not in the same location. It involves secure transmission of medical data and information, through text, sound, images or other forms needed for the prevention, diagnosis, treatment and follow-up of patients" [3]. Furthermore, the communication emphasizes that advantages of ICT use in health care include, among others, specialist care access improvement in areas with hindered access to health care or with insufficient number of specialists. In case of numerous services, including for example teleradiology, teleconsultations may contribute to waiting lists reduction, resource use optimization and efficiency gain [4].

Telemedicine is undoubtedly immanent component of e-health concept which involves the use of technologies for medicine in the health sector. There is no doubt that telemedi-

---

#### Jak cytować / How to cite:

Król-Całkowska JE, Jaroszyński J. *Legal aspects of teleservices in oncology*. NOWOTWORY J Oncol 2021; 71: 401–406.



cine tools have been supporting both the process of diagnosis and consultation, and the process of monitoring the state of health of chronically ill patients for many years [5–8].

## Material and methods

The materials used in this paper are the provisions of Polish law directly referring to providing health services with the use of ICT or other means of communication. The additional material comprised content of current Polish Court Case Law as well as positions grounded in the doctrine. The authors used method of analysis for reviewing and interpreting binding provisions, positions of the doctrine and judicature.

The main objective of the paper is to assess the admissibility of teleinformatic communication means or other means of communication (ICT) used to initiate and continue health services in oncology, including the diagnosis, treatment and monitoring of patients' health. An additional objective is to analyze the scope of duties of medical professionals performing health services "at a distance".

## Admissibility of health services with the use of information and communications technology

Before the act from 09.10.2015 on the amendment of the act on information systems in health care (...) came into force on 12.12.2015, only single legal regulations and documents on ethics and medical deontology referred to the use of ICT for health services [9]. Direct admissibility of the use of teleinformatic tools in the treatment process was foreseen by the Medical Code of Ethics whose art. 9 states that a physician can only initiate treatment after examining the patient, excluding cases in which medical advice can only be provided at a distance [10]. Even though the Medical Code of Ethics is not a normative act but a set of ethical principles, the literature emphasizes that "ethical norms can be incorporated by the legal acts into the binding legal system. The Act on Medical Chambers made such incorporated of the Medical Code of Ethics' norms. The norms of this code specified the content of legal norms included in the Act on Medical Chambers (...)" [11]. Therefore, applying the provisions of the Medical Code of Ethics in the context of providing health services that exclude personal contact with a patient is justified in exceptional cases whose assessment depends each time on a physician's individual decision. Although telemedicine was the subject of residual legal regulations, these issues were analyzed in literature from the last decade, among others, in the context of teleconsultations in cases of severe poisoning, cardiac rehabilitation and also the monitoring of health status in diabetic patient [12–14].

According to revised art. 42 section 2 of the Act on the Profession of Doctor and Dentist of 5.12.1996 "a physician adjudicates on the health state of a particular person after examination of this person performed in-person or examining this person performed with the use of teleinformatic systems or communication systems" [15]. The term "a physician adju-

dicates" should be identified twofold. Firstly, this term refers to the possibility of performing an assessment of the state of health, to diagnose, which constitutes a formal statement on health status and the potential need for treatment. Secondly, the above term stands for issuing an opinion or a certificate in the form of a document – i.e. "adjudication" in the material sense [16].

Before the revision of the Act on the Profession of Doctor and Dentist (...) [15] provisions, there were statements in judicature claiming that the use of telemedicine tools should not be identified with health care services. The Voivodship Administrative Court in Krakow, in a judgement from 23.06.2015, emphasized that [17]:

"telemedicine services provided with the use of the Internet are in fact provision of advice, lectures, constitute recommendations on performing exercises, their assessment and monitoring, as well as consultations in health education. These activities cannot be deemed as medical care (...)". Taking into consideration the current wording of art. 42 section 1 of the Act on the Profession of Doctor and Dentist it should be deemed that the use of teleinformatic means during the provision of health services unquestionably constitutes executing a form of medical care activity whose purpose can be diagnosis, treatment, monitoring process, as well as constant monitoring of a patient.

When analyzing providing health services "at a distance", the difference between the notions: "personal contact" and "direct contact" should be emphasized. The ICT used by a physician to contact a patient does not prevent direct contact, but only personal contact understood as physical people meeting at the same place and time. Proper comprehension of the notion of "direct contact" has a major impact pursuant to, among others, the Act of 25.06.1999 on cash social insurance benefits in the event of sickness and maternity [18]. According to art. 55 section 4 point 1 of the act cited above "deciding on temporary incapacity for work due to illness, hospitalization (...) or on the need to provide care to an ill family member follows a direct examination of the state of health of the insured person or ill family member".

Direct examination cannot be identified with personal examination performed as a result of initiating physical contact of a physician with a patient, but only with the need for a health state assessment, e.g. remotely or with the use of ICT. An exception that allows the use of teleinformatic means in the patient's health state decision process, determines art. 11 section 1 of the Mental Health Protection Act [19] which states that "decision on the state of health of a person with mental disorders, opinion or referral to another physician or psychologist or healthcare entity may only be issued by a physician based on a previous personal examination of this person". The literal wording of art. 11 section 1 of the Mental Health Protection Act results in necessary requires an obligatory personal examination in order to assess the patient's state of health or issue referral to further treatment.

General ICT use admissibility is foreseen by art. 3 section 1 of the Act on Medical Activity of 15.04.2011 stating that “medical activity involves providing medical services. These services may be provided through teleinformatic systems or communication systems” [20]. It should be mentioned that the wording of art. 2 section 1 point 10 of the Act on Medical Activity defines the notion of health services as “(...) activities aimed to maintain, rescue, regain or improve health, and all other medical activities related to the process of medical treatment or separate regulations on the principles for performing these activities” [20]. The definition indicates that health services are any activities performed by medical professionals aimed at enhancing, sustaining or improving health regardless of the specificity, scope and specialization of provided services.

Undoubtedly health services “at a distance” gained popularity during the COVID-19 pandemic, nevertheless this form of delivering services was already present before the epidemiological threat manifested. For the purpose of this paper, delivering health services “at a distance” is identified with the televisit which should be clearly distinguished from teleadvice. The latter should be identified with a service provided through teleinformatic systems or other communication systems due to suspicion of, or infection with SARS-CoV-2 or a COVID-19 case. According to no longer binding art. 7 section 4 of the COVID Act [21]: “a physician’s and dentist’s (...) may provide health services in relation to COVID-19 prevention through teleinformatic systems provided by a unit subordinated to the minister competent for matters of health, appropriate in the field of information systems in health care, further called ‘teleadvice’ (...)”. All services provided by healthcare professionals using ICT, which are related to other health problems, should be cataloged as a televisit, i.e. health services provided without personal contact between the medical personnel and the patient.

It should be emphasized that all legal regulations referring to providing health services using ICT concern publicly funded services. The above, however, does not exclude proper application of these regulations to commercially provided services. Currently, the law refers directly to ICT means used for providing primary health care services as well as certain specialist services.

In March 2020, the Central Office of the National Health Fund (NHF) issued an announcement indicating possible “execution and settlement of specialist advice provided under the contracts for providing health care services within outpatient specialist services with the use of teleinformatic systems or other communication systems” excluding services listed in appendix 1a and c to the resolution of 31.12.2019 no 182/2019/DSOZ of the President of the National Health Fund on specifying the conditions of conclusion and implementation of the contracts for providing outpatient specialist services [22]. At the same time the announcement emphasized that televisits can be provided “only in a situation when a health

state assessment and scope of the necessary activities to be provided for a patient does not require the personal presence of healthcare professionals” [23]. It should be emphasized that appendix no 1a to the resolution no 182/2019/DSOZ of the President of the NHF enumerates, among others, services within oncology which are provided by specialist clinics, including, among others, gynecologic oncology clinic, oncology clinic, chemotherapy clinic and radiotherapy clinic [22].

Considering the above, it should be deemed that the NHF announcements of March 2020 excluded possible use of ICT tools for provision of outpatient oncological services. At the same time, no legal regulations allowing providing health services with the use of ICT were established as the above-mentioned art. 42 section 1 of the Act on the Profession of Doctor and Dentist [15] and art. 3 section 1 of the Act on Medical Activity [20], both allowing providing health services “at a distance”, were still in force.

The issue of providing remote services was also referred to by the announcements of the NHF which allowed ICT use in home parenteral nutrition and home enteral nutrition when it concerns:

1. previously planned follow-up visits,
2. patients in a stable state [23].

On 24.03.2020, the National Health Fund also issued an announcement on the execution and settlement of health tele-services in the form of hospital treatment – drug programs and chemotherapy hospital treatment [23]. The announcement emphasized that teleconsultation is only possible in patients continuing treatment, in line with the specified therapeutic plan, accordingly to the current patient’s clinical state. According to recommendations included in the announcement, follow-up visits for patients in a stable state may be performed by phone consultation with the use of teleinformatic systems or other communication systems. A patient’s medical record should include appropriate notation on the way the service was provided. Furthermore, the provider is obliged to report on data in line with the provisions of the regulation on principles of settlement for services of a given type. Subsequent updates of the ICD-9 dictionary include reporting codes with their effective dates – i.e. code 89.0099 – medical advice through teleinformatic systems or communication systems (since 1.03.2020) and code 94.483 – a consultation with the use of teleinformatic systems (since 17.03.2020).

Since 17.04.2020, providing advice and visits with the use of teleinformatic systems or other communication systems was approved in home hospice care, provided that such form does not constitute a risk to the patient’s health [23]. According to the announcement of the Central Office of the NHF of 17.03.2020, remote services can be provided within:

- the order no 45/2018/DSOZ of the President of the NHF of 30.05.2018 on specifying conditions of conclusion and implementation of contracts in care and nursing allowance within long term care,

- long term home care for mechanically ventilated patients,
- long term home care for mechanically ventilated children,
- long term home nursing care,
- the order no 74/2018/DSOZ of the President of the NHF of 31.07.2018 on specifying conditions of conclusion and implementation of contracts in palliative and hospice care,
- home hospice services,
- pediatric home hospice services.

It should be emphasized that all NHF announcements on ICT admissibility were issued due to the need to minimize risk of COVID-19 infection transmission through limiting personal contact with patients. Therefore, communication refers to exceptional situations and does not apply to treatment processes provided in conditions unrelated to the COVID-19 pandemic.

It should be noted that the announcements issued by the NHF are not normative in nature and therefore are only an indication of proceedings whose eventual application treatment depends on the decision of the health care entity. Obligatory proceedings were included in the legal acts on ICT use in the process of providing health care services.

When analyzing the law on ICT use in health care services, it is necessary to indicate the regulation of the Minister of Health of 6.04.2020 amending the regulation on guaranteed services in outpatient specialist care [24], under which the possible use of teleinformatic systems or communication systems in providing services by dialysis unit physicians was added. The list of services which can be provided with the use of teleinformatic systems include, among others, peritoneal dialysis, dialysis with 24-hour care and hemodiafiltration (HDF).

On 9.04.2021, the regulation amended the regulation on guaranteed services in outpatient specialist care came into force [25] allowing the use of teleinformatic systems in diagnostics and monitoring in complex oncological care in patients with colorectal cancer. ICT tools can also be used for cooperation with the colorectal cancer treatment center which guarantees: the possibility to schedule or reschedule routine checkups and to utilize specialist consultations or advice.

### **Organizational standards of televisits**

Although the pandemic led to the increased use of televisits, only limited provisions of the law referring to implementation and reporting standards for such visits were established. It should be emphasized that the Act on Medical Activity includes authorization for the Minister of Health to issue organizational standards in particular fields of medicine or in the case of the implementation of precisely specified services. According to art. 22 section 5 of the Act on Medical Activity [20]: "the minister competent for health issues can specify, through a regulation, health care organizational standards in chosen fields of medicine or in specified medical entities, following the need to ensure appropriate quality of health services". Organizational standards issued in the form of a regulation are strictly bin-

ding and mandatory as a result of their normative character. A medical entity is obliged to apply organizational standards in health care in providing health services, if they were issued based on art. 22 section 5 for the field of medicine covered by the scope of health services provided in this medical entity, or for the type of medical activity performed.

Until now, standards of proceedings in providing services within telemedicine were specified in the regulation of the Minister of Health on organizational standards in radiology and diagnostic imaging performed with the use of teleinformatic systems [26]. On 29.08.2020, organizational standards for a primary health care televisit came into force [27]. Based on art. 22 section 5 of the Act on Medical Activity [20], however, no provisions for the televisit within specialist health care were established. Taking into consideration the lack of provisions directly dedicated to televisits within specialist health care, the authors indicate that it is necessary to apply the provisions pertaining to the televisit in primary health care to specialist teleconsultation.

Organizational standards refer to formal aspects related to the implementation of the televisit and these are undoubtedly common for primary and specialist health care services. The common denominator applies to: principles concerning qualification to distant services, a mode in which a televisit is performed, verification of a patient's identity, cancellation of the appointment as well as medical entity's responsibility for the damage related to delivered service.

When analyzing the fundamental principles for implementation of the televisit, it is necessary to indicate the need to confirm the patient's identity in line with the principles specified in art. 50 section 2–2b of the Act on Healthcare Benefits Financed from Public Funds. The patient's identity can be confirmed by presenting an identity card, passport, driving license, school card or with the use of electronic document by presenting the document on the screen of the mobile device to the person confirming identity, or based on data transferred by the patient through the teleinformatic systems used to deliver the service. A patient may confirm his identity and declare eligibility for health care services through the electronic patient health account created as a result of personally confirmed identification or by the use of electronic identification means issued in the electronic identification system.

Another issue concerns verification of eligibility to health care services financed from public funds. In the case of "at a distance" services, verbal verification of eligibility to services is possible through a patient's verbal statement during the televisit. According to art. 50 section 7 of the Act on Health Care Services Financed from Public Funds [28], a patient should make the following statement: "I am entitled to use health care services financed from public funds". Information on a patient's statement of eligibility to services financed from public funds should be reported in the individual medical record which should also include annotations, among others, on:

- the fact that the service was provided through teleinformatic systems or other communication systems,
- the fact that the patient was informed about the limitations related to teleconsultation,
- indication that providing a service through teleconsultation does not constitute a risk to the patient's health and the scope of the performed activities does not require the physical presence of medical personnel,
- postponement of an examination (for example diagnostic) with an explanation stating that it applies to a patient in a stable state in whom no need for such an examination was determined,
- informing a patient on the need to report to the physician or emergency room in person in case of a deterioration in their state of health or a change in the nature of the reported ailment,
- visit cancellation due to inability to connect with a patient despite 3 attempts to connect at intervals no shorter than 5 minutes,
- giving instructions on the use of the e-prescription and e-referral service, performing activities comprising provided health services, including the determination that a televisit is sufficient for the health problem that is the subject of the visit or informing the patient on the need to provide health service in personal contact with a doctor.

It should be emphasized that one of the changes introduced into the organizational standards of a televisit in primary health care [29] was limiting remote services provided to children under the age of 6, with the exclusion of routine services resulting from previously initiated treatment. Using the analogy on formal aspects of providing remote services in primary care and specialist care, it should be acknowledged that teleoncology services should only apply to patients aged 6 and older, excluding cases in which the televisit aims at monitoring the treatment plan or initiating routine activities affecting the quality of implemented procedure.

At the same time, in line with analogy to the regulation of 5.03.2021 [27], a teleservice in specialist care should not be provided in cases where:

- a patient or a patient's statutory representative does not consent to service "at a distance",
- the medical visit aims at obtaining a certificate (a document),
- a visit concerns a chronically ill patient experiencing worsening or changing symptoms.

It should be stressed that the entity providing the televisit is obliged to keep medical records in line with the principles specified in the regulations on type, scope and format of medical records and method of their processing [30] and archive it for the period of time indicated in art. 29 section 1 points 1–4 of the Act on Patients' Rights and Patients' Spokesman Rights [31], depending on the type of produced document. As a side note, it is worth reiterating that recording audio and vision during

teleadvice does not replace a medical record whose scope and management was specified in the regulation indicated above.

## Conclusions

The research papers developed several years ago already emphasized that the use of teleinformatic means in the process of treatment directly impacts the inclusion of financial and organizational efficiency criteria, hence a reduction in the health care cost [32, 33]. The papers published during the pandemic indicate the significant role of telemedicine in the reduction of SARS-CoV-2 transmission and the increased safety of the oncological patient [34]. At the same time, numerous authors indicate that teleoncology, which developed during the pandemic, will soon be introduced into the everyday clinical practice scheme [35]. The literature emphasizes that ICT tools provide a source of preliminary selection of oncological patients, including identifying those for whom visits "at a distance" may be more beneficial due to the limited need for physical examination [36, 37].

The authors engaged in the area of teleoncology indicate not only the positive aspects of ICT tool implementation for diagnostics and consultations, but also the drawbacks resulting from the use of this solution [38]. Among the negative aspects, the researchers indicate the unstable regulatory situation, problems related to settlement of services and the risk of diagnostic errors due to the lack of personal contact with the patient.

Taking into consideration the analysis of the regulatory environment of telemedicine in Poland, it should be emphasized that the use of ICT in specialist care, including oncology, is completely admissible and in accordance with currently binding law. It is becoming crucial that both the Act on Medical Activity and the Act on the Profession of Doctor and Dentist allow for assessing patients' state of health and providing any activities characterized as health services within the meaning of art. 2 section 1 point 10 of the Act on Medical Activity [20] with the use of teleinformatic means and other communication systems.

At the same time, it should be stressed that until now no organizational standards for televisits within specialist care were established, which necessitates the application of the provisions referring to organizational standards in teleservices within primary health care in this respect. This solution, however, should be deemed temporary and imprecise. The authors indicate that the regulation dedicated to providing televisits within specialist care, including its specificity areas, is necessary. Simultaneously, it is essential to eliminate the use of announcements and guidelines as a binding legal form. Announcements, guidelines, recommendations and positions may only serve as advice for proceeding, which should be eventually reflected in the current law. Regardless of the announcements on the admissibility of televisits within oncology issued by the NHF, such activities are completely justified and

in accordance with the provisions on the general principles of providing health care services.

In conclusion, it should be reiterated that services with the use of ICT in oncology are admissible in light of the law and thereby can be provided with the use of such tools in every case where the patient's health state and the specificity of the service allow replacing personal contact with remote contact. Furthermore, the use of ICT tools may lead to a reduction in the number of patients waiting lists for consultation.

**Conflict of interest:** none declared

### Janusz Jaroszyński

Maria Curie-Skłodowska University of Lublin

Department of Administrative Procedure

Faculty of Law and Administration

pl. Marii Curie-Skłodowskiej 5

20-031 Lublin, Poland

e-mail: janusz\_jaroszynski@tlen.pl

Received: 29 Jun 2021

Accepted: 14 Jul 2021

### References

1. Granade PF, Sander JH. Implementing Telemedicine Nationwide: Analyzing the Legal Issue. *Defense Counsel*. 1996; 63: 67–73.
2. WHO. Telemedicine. Opportunities and development in Member States. Report on the Second Global Survey on eHealth Global Observatory for eHealth Series, Vol.2. 2010. [http://www.who.int/goe/publications/goe\\_telemedicine\\_2010.pdf](http://www.who.int/goe/publications/goe_telemedicine_2010.pdf) (23.06.2021).
3. Komunikat Komisji do Parlamentu europejskiego, Rady, Europejskiego komitetu ekonomiczno-społecznego oraz Komitetu regionów w sprawie korzyści telemedycyny dla pacjentów, systemów opieki zdrowotnej i społeczeństwa. <https://eur-lex.europa.eu/legal-content/PL/TXT/?uri=CELEX%3A52008DC0689> (23.06.2021).
4. Sarnacka E. Telemedycyna i e-Recepta – nowe wyzwania legislacyjne. In: Sobczak J, Reshef M, ed. *Nowe procedury medyczne a prawo*. Toruń 2016: 268.
5. Piotrowicz E, Jasionowska A, Banaszak-Bednarczyk M, et al. ECG telemonitoring during home-based cardiac rehabilitation in heart failure patients. *J Telemed Telecare*. 2012; 18(4): 193–197, doi: 10.1258/jtt.2012.111005, indexed in Pubmed: 22604276.
6. Kurka N, Bobinger T, Kallmünzer B, et al. Reliability and limitations of automated arrhythmia detection in telemetric monitoring after stroke. *Stroke*. 2015; 46(2): 560–563, doi: 10.1161/STROKEAHA.114.007892, indexed in Pubmed: 25538198.
7. Paré G, Moqadem K, Pineau G, et al. Clinical effects of home telemonitoring in the context of diabetes, asthma, heart failure and hypertension: a systematic review. *J Med Internet Res*. 2010; 12(2): e21, doi: 10.2196/jmir.1357, indexed in Pubmed: 20554500.
8. Piotrowicz R, Krzesiński P, Balsam P, et al. Telemedicine solutions in cardiology: a joint expert opinion by the Information Technology and Telemedicine Committee of the Polish Cardiac Society, the Section of Noninvasive Electrocardiology and Telemedicine of the Polish Cardiac Society, and the Clinical Research Committee of the Polish Academy of Sciences (short version, 2021). *Kardiol Pol*. 2021; 79(2): 227–241, doi: 10.33963/KP.15824, indexed in Pubmed: 33635031.
9. Ustawa z dnia 9.10.2015 r., o zmianie ustawy o systemie informacji w ochronie zdrowia oraz niektórych innych ustaw, DzU 2015 r., poz. 1991 ze zm.
10. Kodeks etyki lekarskiej. <https://nil.org.pl/dokumenty/kodeks-etyki-lekarskiej> (23.06.2021).
11. Safjan M. *Prawo wobec medycyny i technologii. Zbiór orzeczeń z komentarzami*. Warszawa 2011.
12. Zajdel R, Krakowiak A, Zajdel J. Analiza podstaw legalności telekonsultacji i telediagnostyki w codziennej praktyce klinicznej. Czy wolno konsultować przez telefon? cz. 1. *Medycyna Pracy*. 2010; 61(4): 449–455.
13. Ades P, Pashkow F, Fletcher G, et al. A controlled trial of cardiac rehabilitation in the home setting using electrocardiographic and voice transtelephonic monitoring. *Am Heart J*. 2000; 139(3): 543–548, doi: 10.1016/S0002-8703(00)90100-5, indexed in Pubmed: 10689271.
14. Jaana M, Paré G. Home telemonitoring of patients with diabetes: a systematic assessment of observed effects. *J Eval Clin Pract*. 2007; 13(2): 242–253, doi: 10.1111/j.1365-2753.2006.00686.x, indexed in Pubmed: 17378871.
15. Ustawa o zawodach lekarza i lekarza dentystry z 5.12.1996 r., (tj. Dz.U. 2021 r., poz. 790).
16. Głanowski G. Telemedycyna w świetle ustawy o zawodach lekarza i lekarza dentystry. *Monitor Prawniczy*. 2015; 18: 978–981.
17. Wyrok WSA w Krakowie z 23.06.2015 r., sygn., I SA/Kr 721/15, LEX nr 1813436.
18. Ustawa z 25.06.1999 r., o świadczeniach pieniężnych z ubezpieczenia społecznego w razie choroby i macierzyństwa, (tj. Dz.U. 2020 r., poz. 870).
19. Ustawa o ochronie zdrowia psychicznego z 19.08.1994 r., (tj. Dz.U. 2020 r., poz. 685).
20. Ustawa o działalności leczniczej z 15.04.2011 r., (tj. Dz.U. 2021 r., poz. 711).
21. Ustawa z 02.03.2020 r., o szczególnych rozwiązaniach związanych z zapobieganiem, przeciwdziałaniem i zwalczaniem COVID-19, innych chorób zakaźnych oraz wywołanych nimi sytuacji kryzysowych, (tj. Dz.U. 2020 r., poz. 1842, ze zm.).
22. Zarządzenie nr 182/2019/DSOZ Prezesa NFZ z 31.12.2019 r. w sprawie określenia warunków zawierania i realizacji umów o udzielanie świadczeń opieki zdrowotnej w rodzaju ambulatoryjna opieka specjalistyczna (NFZ poz. 182 ze zm.).
23. Komunikat NFZ z dnia 24.03.2020 r. <https://www.nfz.gov.pl/aktualnosci/aktualnosci-centrali/komunikat-dla-swadczeniodawcow,7662.html> (23.06.2021).
24. Rozporządzenie Ministra Zdrowia z 6.04.2020 r., zmieniające rozporządzenie w sprawie świadczeń gwarantowanych z zakresu ambulatoryjnej opieki specjalistycznej, (Dz.U. 2020 r., poz. 612).
25. Rozporządzenie Ministra Zdrowia zmieniające rozporządzenie w sprawie świadczeń gwarantowanych z zakresu ambulatoryjnej opieki specjalistycznej z 11.03.2021 r., (Dz.U. 2021 r., poz. 543).
26. Rozporządzenie Ministra Zdrowia z 11.04.2019 r., w sprawie standardów organizacyjnych opieki zdrowotnej w dziedzinie radiologii i diagnostyki obrazowej wykonywanej za pośrednictwem systemów teleinformatycznych, (Dz.U. 2019 r., poz. 834).
27. Rozporządzenie Ministra Zdrowia z 12.08.2020 r., w sprawie standardu organizacyjnego teleporady w ramach podstawowej opieki zdrowotnej, (Dz.U. 2020 r., poz. 1395, ze zm.).
28. Ustawa o świadczeniach opieki zdrowotnej finansowanych ze środków publicznych z 17.08.2004 r., (tj. Dz.U. 2020 r., poz. 1398, ze zm.).
29. Rozporządzenie Ministra Zdrowia z 05.03.2021 r., zmieniające rozporządzenie w sprawie standardu organizacyjnego teleporady w podstawowej opiece zdrowotnej, Dz.U. 2021 r., poz. 427.
30. Rozporządzenie Ministra Zdrowia z 6.04.2020 r., w sprawie rodzajów, zakresu i wzorów dokumentacji medycznej oraz sposobu jej przetwarzania Dz.U. poz. 666 ze zm.
31. Ustawa o prawach pacjenta i Rzeczniku Praw Pacjenta z 6.11.2008 r., Dz.U. 2020 r., poz. 849.
32. Noel HC, Vogel DC, Erdos JJ, et al. Home telemedicine reduce costs. *Telemedicine and e-Health*. 2004; 10: 170–183.
33. Spradley P. Telemedicine: the law is the limit. *Tulane Journal of Technology and Intellectual Property*. 2011; 12: 307–333.
34. Baum N. Telemedicine Use In Oncology Practices. *ONCOLOGY*. 2020(3407): 280–282, doi: 10.46883/onc.2020.3407.0280.
35. Shirke MM, Shaikh SA, Harky A. Implications of Telemedicine in Oncology during the COVID-19 Pandemic. *Acta Biomed*. 2020; 91(3): e2020022, doi: 10.23750/abm.v91i3.9849, indexed in Pubmed: 32921719.
36. Liu R, Sundaresan T, Reed ME, et al. Telehealth in Oncology During the COVID-19 Outbreak: Bringing the House Call Back Virtually. *JCO Oncol Pract*. 2020; 16(6): 289–293, doi: 10.1200/OP.20.00199, indexed in Pubmed: 32364826.
37. Wherton J, Shaw S, Papoutsis C, et al. Guidance on the introduction and use of video consultations during COVID-19: important lessons from qualitative research. *BMJ Leader*. 2020; 4(3): 120–123, doi: 10.1136/leader-2020-000262.
38. Maroongroge S, Smith B, Bloom ES, et al. Telemedicine for Radiation Oncology in a Post-COVID World. *Int J Radiat Oncol Biol Phys*. 2020; 108(2): 407–410, doi: 10.1016/j.ijrobp.2020.06.040, indexed in Pubmed: 32890522.

## Systems for grading the strength of recommendations in clinical practice guidelines in oncology

Anna Rychert, Dominik Roman Dziurda, Magdalena Koperny, Magdalena Maria Krasztel,  
Katarzyna Joanna Kędzior, Wojciech Wysoczański, Roman Topór-Mądry

*Agency for Health Technology Assessment and Tariff System, Warsaw, Poland*

**Introduction.** In order to improve the applicability of clinical practice guidelines, their authors assign recommendations with grades denoting the degree of conviction regarding their practical application. Nevertheless even within one branch of medicine, significant differences between the grading systems arise.

**Material and methods.** To identify these systems, websites of societies and institutions publishing oncology guidelines were searched. Only high-quality, regularly updated guidelines were included.

**Results.** Five systems were analysed – all incorporate quality of evidence and strength of recommendation, but vary in the methods of their assessment and structure of the scales.

**Discussion.** The described systems depend on the review of data, the quality of which supports the ascribed strength. Systems differ with regard to the methods of assessing the quality, quantity and consistency of evidence, potentially leading to assigning different grades of strength to recommendations based on the same studies.

**Conclusions.** The introduction of unified grading systems across each branch of medicine could aid the development of unambiguous recommendations that are easy to introduce within the healthcare system.

**Key words:** grading system, guidelines, recommendation, quality of evidence, strength of recommendation

### Introduction

Increasingly often, decisions concerning diagnostics and treatment in contemporary medicine are made in accordance with the paradigm of evidence-based medicine (EBM). However, due to the increasing number of clinical studies conducted and published, as well as the need to adapt the quality and effectiveness of health care to changing conditions, it has become necessary to systematize the gathered knowledge and make it more accessible. Various documents such as clinical practice guidelines (sets of recommendations) or healthcare standards are being developed in response to these needs.

In this work, the significance of the “strength of recommendation” parameter in the practical implementation of guidelines is thoroughly discussed. As the clinical practice guidelines

employ varied methods of characterizing the strength of recommendation, the aim of this work is to present the grading systems most frequently used in the area of oncology. This study does not exhaust the broad subject of methodology of clinical practice guideline development, but it does constitute a review of the most popular grading systems used in oncology guidelines.

### Clinical practice guidelines

According to the definition by the American Institute of Medicine, clinical practice guidelines (CPGs) constitute a summary of scientific evidence “that are informed by a systematic review and an assessment of the benefits and harms of alternative care options” [1]. The CPGs are not only aimed at facilitating

---

#### Jak cytować / How to cite:

Rychert A, Dziurda DR, Koperny M, Krasztel MM, Kędzior KJ, Wysoczański W, Topór-Mądry R. *Systems for grading the strength of recommendations in clinical practice guidelines in oncology*. NOWOTWORY J Oncol 2021; 71: 407–416.

the decisions made in specific clinical situations, but they also influence the effectiveness and quality of diagnosis and therapy. The keynote of the guideline development process lies in the strict relationship between the recommendations and the gathered evidence. The process itself consists of many stages, is systematized, consistent with specific quality criteria, and based on a systematic review of literature. In addition to that it involves an assessment of quality and selection of the scientific evidence that will serve as a basis for development of recommendations [2].

From the perspective of the user of such recommendations, proper interpretation of the degree of trust in their content and confidence in the rationale for their application are of key importance. Therefore, methodologically correct guidelines for clinical practice should transparently present methods for the development and assessment of recommendations, as well as the logical connection between alternative care options and health results, plus an appraisal of the quality of evidence and strength of recommendations [1].

### Quality of evidence and strength of recommendation

While determining the extent of authors' acceptance for the content of the recommendation (the strength of recommendation), four components are taken into consideration: the quality of scientific evidence (for a single study), the quality of overall evidence gathered, the strength of intervention and the benefit-risk balance. It is a complex process, which makes it necessary to distinguish between the following concepts:

- **The quality of evidence for a single study** referring to the impact of the methodological structure of a clinical trial upon the uncertainty of estimation of intervention results for a specific endpoint in a specific population in a single study.
- **The quality of evidence** describing the quality of the overall evidence gathered on the clinical profile of the intervention in relation to the defined endpoint. It defines the degree of certainty that the available scientific evidence reflects the true dimensions and direction of effects in the context of the target healthcare system's conditions. It is also referred to as strength, certainty or level of evidence.
- **The strength of intervention** refers to the effectiveness of the intervention; it illustrates the magnitude of the achievable effect of the new intervention in comparison to other available options in the population subject to the recommendation.
- **The balance of benefits and harms** – a description of magnitude of benefits in relation to damages/side effects/threats associated with a given intervention.

In the context provided above, **the strength of recommendation** defines the degree of authors' conviction that the content of the recommendation should be applied in clinical practice taken the conditions of the target healthcare system.

The process for determining the strength of recommendations is based on quality of evidence, absolute and relative strength of intervention and the degree of consensus with regard to implementation in clinical practice.

Appraisal of evidence, or description of the degree of certainty that conclusions based on the collected evidence are reliable, constitutes one of the most significant factors, though not the only one, necessary to determine the ascribed strength of recommendation. It is based on the type of clinical trials included in the overall evidence. In accordance with the hierarchy of scientific evidence applied by the World Health Organization, systematic reviews and meta-analyses of RCTs are considered to be of the highest quality, while descriptive studies and expert opinions – of the lowest [3]. In this regard, it is key to appraise the internal and external reliability of the studies by considering other factors that may influence the quality of evidence, such as the risk of bias or inaccurate estimation of effects [4]. These factors – assessed using approved tools (i.a. AMSTAR2, RoB 2.0) – may result in lowering or raising the preliminary quality score determined by the study type. Hence the established quality of gathered scientific evidence, serving as a basis for recommendations, is known as the quality of evidence.

While clinical effectiveness of a given intervention, considering the uncertainty of study results, should be the main factor determining the strength of recommendation [5], the authors, when assigning the strength to each of the recommendations, consider various interrelated factors, such as:

- quality of evidence justifying the recommendation,
- strength of intervention,
- applicability of the evidence to the target clinical conditions,
- certainty in relation to basic risk (the occurrence of a given outcome (event) when a standard procedure is applied).

However, this process also accounts for various other aspects, such as uncertainty in relation to the values and preferences of patients and the significance of the effects of a given intervention – patients' expectations and objectives in terms of quality of life, or experience with the illness – as well as social equality and justice, costs, available resources, acceptability of recommendations and possibilities of utilising alternative treatments. In order to determine the strength of recommendation, it is necessary to provide a full and transparent summary of all the indicated components and to identify the potential effects of the CPGs' implementation. Among the desirable effects, health improvement significant to the patient or cost reduction are of the greatest importance. Whereas, the unfavourable effects include, i.e. adverse effects, a significant increase in organisational or cost burden resulting from application of the procedure compliant with the guideline [6].

The systems for grading strength of recommendation in diagnostics and therapy therefore combine two aspects: the quality of evidence, based on the objective and precise process

of appraisal of the research methodology, and the authors' certainty regarding the presence of reasonable grounds to apply the guideline in practice.

In general, evidence of high quality should result in strong recommendations. However, considering the balance of favourable and unfavourable effects of the intervention, or possible differences between the settings and conditions in the trials and those under consideration, as well as other factors, a recommendation might be assigned a much lower strength. As a result, recommendations may be weak despite a reliable estimation of the clinical effect, or strong despite the poor quality of the estimations, the reason being the need (or even the necessity) to consider prerequisites other than analytical data when developing the guidelines [6].

Due to the multitude of factors which should be considered in the process of recommendation assessment, a risk of discrepancies in the systems employed in various guidelines arises. Such situations may lead to a substantial weakening of the CPGs' implementation potential. Therefore, most organisations utilise commonly known appraisal systems or develop their own methodologies for grading the strength of recommendation to ensure its reliability. The common feature of all these documents lies in the transparency of factors considered during their development, relying upon the EBM principles and utilising systematic reviews of evidence as a basis.

## Material and methods

The review of the systems for grading recommendations has been prepared on the basis of selected CPGs developed worldwide by oncology societies and governmental organisations. The thematic scope has been limited due to the legal conditions in Poland, which state that the Minister of Health announces, in the form of a notification, the guidelines for the diagnostic and therapeutic procedure regarding cancer treatment. Additionally, most oncology guidelines treat the process holistically – from prevention and screening to rehabilitation and follow-up – and include recommendations addressed to service providers, patients and their caregivers.

In order to identify the applied grading systems, a review was conducted involving 11 websites of science societies and organisations publishing oncology recommendations. Selection was conducted considering the societies recognized by clinical experts in Poland, which systematically publish new guidelines and update the older ones based on the most recent scientific evidence and global trends, as well as publish the methodology of guideline development. The documents analysed had to be of high quality as characterised by the AGREE II instrument (Appraisal of Guidelines for Research and Evaluation II) [7]. Only systems published in English were included. Systems based solely on appraisal of research quality were excluded.

In the case of each of the systems included in this study, the methodology was described as presented in handbooks for authors and "Guidelines for guidelines" documents. After-

wards, the factors considered when defining and determining the strength of recommendations in the individual systems were compared.

## Results

The analysis took into consideration the grading systems applied by the following groups of methodologists, scientific societies and organisations:

- Grading of Recommendations Assessment, Development and Evaluation (GRADE),
- National Comprehensive Cancer Network (NCCN),
- National Institute for Health and Clinical Excellence (NICE),
- European Society for Medical Oncology (ESMO),
- Scottish Intercollegiate Guidelines Network (SIGN).

### ***Grading of Recommendations Assessment, Development and Evaluation***

Grading of Recommendations Assessment, Development and Evaluation (GRADE) offers a transparent and organised process for developing and presenting summaries of scientific evidence for the purpose of:

- preparation of systematic reviews,
- determination of healthcare standards,
- development of CPGs [8].

One of the main objectives of the GRADE group was to eliminate misunderstandings caused by different methods of appraising evidence and classifying recommendations used in healthcare. For this purpose a transparent approach to assess the quality of evidence and strength of recommendation was developed, which includes some strictly defined criteria for estimation of the strength of recommendation, as presented in table I.

To facilitate the development of recommendations, the authors of GRADE propose to categorise the quality of evidence gathered for a given endpoint using four grades: high, moderate, low and very low. It should be kept in mind that these are not purely quantitative; they also involve some quality-based decisions (fig. 1), which require experience not only in conducting systematic reviews and analysis of scientific evidence, but also clinical knowledge concerning a given health problem. The preliminary grade of quality of evidence may be either high or low, depending on the design of the studies informing the recommendation.

In order to facilitate the interpretation and application of recommendations, the GRADE introduced a descriptive four-step designation of quality of evidence (certainty of effect estimation) and a two-step designation of strength of recommendation, recognising two grades: strong or weak (conditional). Although the division into separate grades requires arbitrary decisions, GRADE assumes that this approach has more merits than detriments; among other things, it provides precise instructions for patients, physicians and healthcare system managers. As a result, recommendations can be classified as presented in table II.

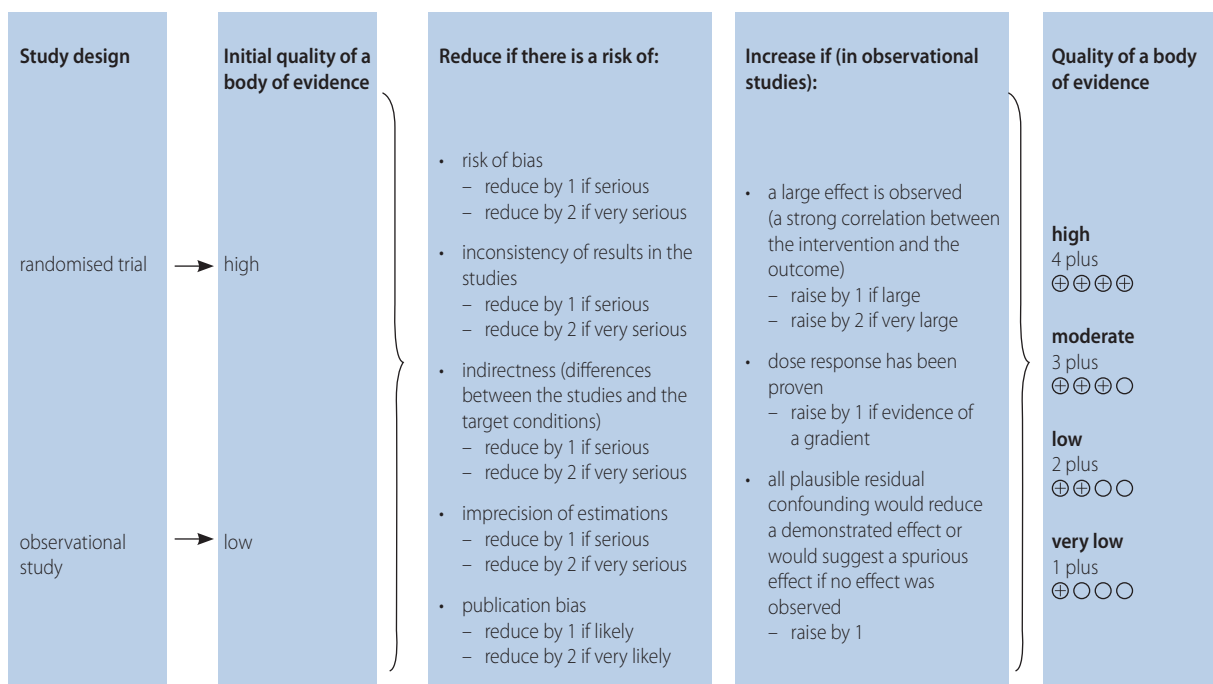


**Table I.** The criteria that contribute to the strength of a recommendation according to GRADE

Domain	Comment
balance between desirable and undesirable outcomes (trade-offs) taking into account: <ul style="list-style-type: none"> <li>• best estimates of the magnitude of effects on desirable and undesirable outcomes</li> <li>• importance of outcomes (estimated typical values and preferences)</li> </ul>	the larger the differences between the desirable and undesirable consequences, the more likely a strong recommendation is warranted. The smaller the net benefit and the lower certainty for that benefit, the more likely a weak recommendation is warranted
confidence in the magnitude of estimates of the effect of the interventions on important outcomes (overall quality of evidence for outcomes)	the higher the quality of evidence, the more likely a strong recommendation is warranted
confidence in values and preferences and their variability	the greater the variability in values and preferences, or uncertainty about typical values and preferences, the more likely a weak recommendation is warranted
resource use	the higher the costs of an intervention (the more resources consumed), the less likely a strong recommendation is warranted

The term "outcome" is used in accordance with the original source, although it does not fully correspond to the differentiation between terms "outcome" and "endpoint" employed in this work

Source: Andrews J.C. et al. (2013). *GRADE guidelines: 15. Going from evidence to recommendation – determinants of a recommendation's direction and strength*



**Figure 1.** The GRADE approach to rating the quality of a body of evidence – factors influencing the appraisal of quality of evidence

Source: Table compiled based on Leśniak W. (2015). *Od danych naukowych do praktycznych zaleceń – tworzenie wytycznych według metodologii GRADE*, and Balslem H. (2011). *GRADE guidelines: 3. Rating the quality of evidence*

Basically, a **strong** recommendation means that the authors are convinced that beneficial (adverse) effects of the intervention substantially outweigh the adverse (beneficial) effects; evidence in this regard (of appropriately high quality) is available. A **weak (conditional, optional)** recommendation means that while the evidence weighs in favour/against the intervention, the authors are not convinced of the significant advantage (disadvantage) of the intervention, either due to insignificant differences in effects, lack of data or low quality of data. In general, high-quality evidence should provide strong recommendations; however, other factors, such as cost effectiveness or opinions of patients may lead to a weak recommen-

ation. Also, in the case of low quality of evidence, additional factors may justify increasing the strength [8].

It should be underlined that the strength of a recommendation is not equivalent to high priority of such recommendation [8], which is particularly true when more than one recommendation is developed in order to consider co-morbidities or ethnic origin.

The main advantages of the GRADE system include:

- a clear grading of quality of evidence and strength of recommendation,
- a straightforward evaluation of significance of effects of alternative interventions,

**Table II.** Description of quality of evidence and strength of recommendation according to GRADE

Quality of evidence	
high	we are very confident that the true effect lies close to that of the estimate of the effect
moderate	we are moderately confident in the effect estimate: the true effect is likely to be close to the estimate of the effect, but there is a possibility that it is substantially different
low	our confidence in the effect estimate is limited: the true effect may be substantially different from the estimate of the effect
very low	we have very little confidence in the effect estimate: the true effect is likely to be substantially different from the estimate of effect
Strength of recommendation	
strong recommendation	in favour of the intervention
	against the intervention
weak recommendation	in favour of the intervention
	against the intervention

Source: Guyatt G. et al. (2013). *GRADE guidelines: 11. Making an overall rating of confidence in effect estimates for a single outcome and for all outcomes*, and Andrews J.C. et al. (2013). *GRADE guidelines: 15. Going from evidence to recommendation – determinants of a recommendation's direction and strength*

- comprehensive criteria for lowering and raising the grades of evidence quality,
- a transparent process of moving from evidence to recommendations,
- recognition of values and preferences of stakeholders,
- an explicit, pragmatic interpretation of strong and weak recommendations for both clinicians, patients and decision-makers.

Due to its comprehensiveness and clarity, the GRADE methodology is presently recognised as a standard for the guideline development process. It is used by the World Health Organisation, the Guidelines International Network, scientific societies, state agencies responsible for guideline development and HTA, e.g., in the United States, Canada, Belgium, and Germany.

The GRADE methodology is mainly applicable for evaluation of drug technologies, as well as surgery or radiotherapy procedures. It may be used for evaluation of other non-drug technologies; however, certain limitations should be expected during evaluation of quality of evidence. When defining the key questions in the assessment of quality of evidence for diagnostic technologies, it is necessary to differentiate clearly between selection of endpoints referring to accuracy of the diagnostic test and results which are of significance to the patients [11]. Moreover, to warrant reliability of evaluation, clear and accurate definition of the assessment criteria, and analysts' experience in application of GRADE methodology are of key significance, since they might cause discrepancies in the interpretation of data and lead to diversified grades with little coherence between individual analysts [12].

### **National Comprehensive Cancer Network**

National Comprehensive Cancer Network (NCCN) is a non-profit organisation dedicated to improving the quality, effectiveness and efficiency of healthcare. Its CPGs are aimed at facilitating the decision-making processes in cancer care [13].

According to NCCN, a significant diversity of clinical study types in oncology – from big RCT trials to small retrospective studies – has made it necessary to place greater attention on the experience and opinion of specialists and clinical experts, and take them into account in the course of evaluating scientific evidence. To do so, the NCCN develops its recommendations based on the critical assessment of evidence, combined with the expertise and consensus of a multidisciplinary expert panel, especially in situations where high-quality evidence is lacking. Additionally, since most interventions in cancer treatment have adverse effects, the panel is obliged to evaluate them with attention to efficacy, utility, safety and toxicity [14].

The NCCN categories for recommendations (tab. III), which serve to denominate the strength of recommendation, are determined on the basis of quality of scientific evidence (single studies and overall evidence) and the stance (consensus) of the panel with regard to validity of the intervention. The panel consensus is determined based on voting on incorporating the recommendation. A uniform consensus, allowing the recommendation to be categorised as category 1 or 2A, requires the support of at least 85% of panel members. Consensus leading to the recognition of a recommendation as category 2B requires at least 50% of votes to support the recommendation. On the other hand, recommendations which are associated with substantial differences in opinions with regard to their validity must obtain at least 25% of votes to be included in the guidelines as category 3 [14]. All NCCN recommendations are considered appropriate and the guidelines do not indicate the interventions which in authors' opinions should not be used in the clinical practice, e.g. due to poor balance of benefits and harms.

Some of the documents developed by the NCCN, apart from the categories of recommendation, also classify interventions in terms of the categories of preference (tab. III). The scale has been developed, firstly – to describe institutional preferences and those of the panel, thus providing users with information on which recommendations are considered to be

**Table III.** NCCN categories for recommendations and categories of preference

NCCN categories for recommendations	
category 1	based on high-level evidence, there is uniform NCCN consensus that the intervention is appropriate
category 2A	based upon lower-level evidence, there is uniform NCCN consensus that the intervention is appropriate
category 2B	based upon lower-level evidence, there is NCCN consensus that the intervention is appropriate
category 3	based upon any level of evidence, there is major NCCN disagreement that the intervention is appropriate
NCCN categories of preference	
preferred intervention	interventions that are based on superior efficacy, safety, and evidence; and, when appropriate, affordability
other recommended intervention	other interventions that may be somewhat less efficacious, more toxic, or based on less mature data; or significantly less affordable for similar outcomes
useful in certain circumstances	other interventions that may be used for select patient populations (defined with recommendation)

Source: The National Comprehensive Cancer Network. *Development and Update of the NCCN Guidelines*®

of choice; secondly – to describe the scope of the recommended interventions, which address various clinical situations and preferences of patients [14]. However, the NCCN methodology fails to transparently specify how the values and preferences of patients are taken into account during recommendation development.

Undoubtedly, the NCCN guideline process allows for a quick development of detailed recommendations on complex health problems such as neoplasms. However, the factors that allow the guidelines to be kept up-to-date are also their main limitation, with the documents lacking formal and transparent review and assessment of available trials. Thus, Wayant [15] suggests that, while panel members determine the quality of evidence in some fields, in order to enhance the objectivism, applicability and comparability of the NCCN guidelines, the GRADE approach should be adopted. At the same time, the recommendations include only a limited description of the assessed efficacy, safety, quality and consistency of evidence, and financial impact, which are additionally ascribed solely to the systemic therapy.

### **National Institute for Health and Clinical Excellence**

National Institute for Health and Clinical Excellence (NICE) is a British agency responsible, among other things, for publishing guidance in four areas:

- use of both new and existing health technologies by the National Health Service (NHS),
- clinical practice (diagnosis and treatment),
- promotion of health and prophylaxis,
- social care.

The process of development of CPGs published by NICE is mainly informed by the appraisal of intervention's efficacy and cost effectiveness, considering existing circumstances, clinical conditions and patient preferences. Depending on the assessment of these factors, the recommendations can be ascribed a different level of authors' conviction regarding their strength (validity) – some of them can be established on

the basis of evidence of higher quality and greater certainty as to the positive effect of the treatment. As a result, NICE guidelines can be ascribed one of three grades of strength of recommendation [16]:

- interventions which must be applied (or must not be applied),
- interventions which should be applied (or should not be applied),
- interventions which can be applied.

According to the NICE methodology, the guidelines are considered to be "strong" if most experts and patients would choose this specific intervention – mostly due to the positive effects of therapy outweighing the adverse ones in relation to the cost effectiveness of a given intervention. However, if the balance of benefits and harms is not that clear, and many patients would not choose a given intervention, although some could decide to do so, the recommendation will be a weak one [16] (tab. IV).

The grading system applied by the NICE, based on the development of recommendations using the appropriate verbs (particularly modal verbs) and grammatical forms, is distinguished by its simplicity and ease of use; still, it only defines the degree of authors' certainty with regard to the application of the intervention. The NICE recommendations do not refer directly to the quality of evidence gathered, although, all of the scientific evidence identified is assessed using the GRADE methodology, and the results of this process are published in an annex to the guidelines [16]. At the same time, despite being very straightforward in its form, one needs to remember that every language is characterized by ambiguity, so the recommendations may not be considered that unequivocal to their user.

### **European Society for Medical Oncology**

European Society for Medical Oncology (ESMO) publishes its guidelines with the aim of enhancing the quality and effectiveness of cancer care. The system for grading recommendations adopted in the ESMO guidelines is based on the Infectious Di-

**Table IV.** Examples of strength of recommendation designation used by the NICE

Examples of recommendations with different strength of recommendation	
<b>recommendations on interventions which must or must not be applied:</b>	
<ul style="list-style-type: none"> <li>provide treatment without undue delay for people who have lung cancer that is suitable for radical treatment or chemotherapy, or who need radiotherapy or ablative treatment for relief of symptoms</li> </ul>	
<b>recommendations on interventions which should or should not be applied:</b>	
<ul style="list-style-type: none"> <li>offer surgery to people with rectal cancer (cT1–T2, cN1–N2, M0, or cT3–T4, any cN, M0) who have a resectable tumour</li> </ul>	
<b>recommendations on interventions which could be applied:</b>	
<ul style="list-style-type: none"> <li>consider daily aspirin, to be taken for more than 2 years, to prevent colorectal cancer in people with Lynch syndrome</li> </ul>	

seases Society of America-United States Public Health Service Grading System [17]. Determination of the quality of evidence and strength of recommendation is mandatory for every statement, but the methodology does not require a systematic review; instead, it allows for the recommendations to be based on both the evidence gathered in a non-systematic review and expert opinions.

The quality of evidence (referred to by ESMO as the level of evidence) points to the quality of research reports collected (e.g., clinical studies, case / control studies, expert opinions), answering a clinical question and more specifically the number of included studies, their sample size, methodology, risk of bias and heterogeneity. According to ESMO, the strength of recommendation (known as grade of recommendation) considers both the quality of evidence and the significance / magnitude of the effect of the intervention (tab. V). This grade may be either positive (a recommended procedure) or negative (a non-recommended procedure). In order to avoid any interpretation difficulties, every recommendation must be expressed as a positive statement and assigned a strength of recommendation (indicating whether the procedure is to be applied or not). Negative statements are not to be used when formulating the recommendations.

While simplicity is definitely an advantage of the grading system used by ESMO, the limitations of this methodology

must be underlined – firstly, there is no obligation to hold a systematic review, thus the recommendations are formulated on the basis of subjectively selected studies, as well as expert knowledge and experience. Secondly, appraisal of the quality of scientific evidence is limited to determination of the study type and, possibly, assessment of the risk of bias (although the tools or criteria applied for this purpose have not been defined). Additionally, the ESMO methodology fails to include any formal procedure of patient involvement or collecting information on patient preferences [18].

### **Scottish Intercollegiate Guidelines Network**

Scottish Intercollegiate Guidelines Network (SIGN) main objective of the SIGN is to improve healthcare by limiting the diversity in both clinical practice and the effects of diagnostic and therapeutic procedures. To achieve this, SIGN develops and disseminates the CPGs describing effective interventions based on current scientific evidence. Methods used by SIGN are founded on the GRADE methodology (especially, the appraisal of quality of evidence and strength of recommendation) and follow the quality standards for CPGs described in AGREE II instrument [7]. In order to develop recommendations in accordance with the EBM paradigm, that are both implementable and take into account the patient opinions, SIGN uses the Evidence-to-Decision framework grounded in GRADE [19].

**Table V.** The ESMO grading of recommendations

Levels of evidence	
I	evidence from at least one large randomised, controlled trial of good methodological quality (low potential for bias) or meta-analyses well-constructed randomised trials without heterogeneity
II	small randomised trials or large randomised trials with a suspicion of bias (lower methodological quality) or meta-analyses of such trials or trials with demonstrated heterogeneity
III	prospective cohort studies
IV	retrospective cohort studies or case-control studies
V	studies without a control group, case reports, expert opinions
Grades of recommendation	
A	strong evidence for efficacy with a substantial clinical benefit, strongly recommended
B	strong or moderate evidence for efficacy but with limited clinical benefit, generally recommended
C	insufficient evidence for efficacy or benefit does not outweigh the risk or the disadvantages (adverse events, costs, etc.), optional
D	moderate evidence against efficacy or for adverse outcome, generally not recommended
E	strong evidence against efficacy or for adverse outcome, never recommended

Source: The ESMO Guidelines Committee. (2020). *Standard Operating Procedures (SOPs) for Authors and templates for ESMO Clinical Practice Guidelines (CPGs) and ESMO-MCBS Scores*

As the guidelines are developed on the basis of consistent evidence, the ultimate wording of the recommendations is usually reached by informal consensus. When this cannot be reached, the evidence is interpreted by an independent supervision team involving external experts, leading to assigning strength to the recommendations, which can be either “strong” or “conditional”.

A strong recommendation is made when:

- the evidence is of high quality,
- estimates of the effects of the intervention are precise (that is, there is certainty that the effects will be achieved in practice),
- the intervention assessed has a limited number of negative factors,
- there is a high level of acceptance of the intervention among patients [19].

A recommendation is conditional if:

- the evidence is of low quality,
- there are doubts with regard to the magnitude of the effect that can be achieved in practice,
- the benefits and harms of the therapy must be balanced out,
- the acceptance of the intervention varies among patients [19].

Nevertheless, the particular quality of evidence does not automatically lead to a particular strength of recommendation. High-quality evidence should be associated with strong recommendations, but a consideration of the applicability of published

evidence to the target population, its relevance to the NHS and patients, and the balance of benefits and harms may lead to a much lower strength being assigned. Similarly, under some circumstances, when evidence is of lower-quality, but the intervention is characterized by low risk of harm and the problem is sufficiently significant, a strong recommendation can be justified [19]. Where equality, justice and co-morbidities should be accounted for, the authors may prepare several recommendations answering that particular question – one for each subpopulation. Regardless of the circumstances, the ultimate recommendation strength must be specified using one of the grades presented in table VI.

The strong correlation between the SIGN guidelines and requirements of the public payer (the guidelines translate directly to the conditions of provision of benefits) is one of the main factors that determine their high applicability and treatment effects. That said, it is also possibly the main limitation to the guidelines; by assessing the impact of the recommendations on the budget, they may marginalise the significance of the intervention for the target population and their impact on the patient’s quality of life [20].

## Discussion

As presented above, the common characteristics of all grading systems include:

- transparency of determinants influencing the strength of recommendation,

**Table VI.** The SIGN grading for recommendations

The levels of evidence	
1 <sup>++</sup>	high-quality meta-analyses, systematic reviews of RCTs, or RCTs with a very low risk of bias
1 <sup>+</sup>	well-conducted meta-analyses, systematic reviews or RCTs with a low risk of bias
1 <sup>-</sup>	meta-analyses, systematic reviews, or RCTs with a high risk of bias
2 <sup>++</sup>	high-quality systematic reviews of case-control studies or cohort studies. high-quality case-control studies or cohort studies with a very low risk of confounding or bias and a high probability that the relationship is causal
2 <sup>+</sup>	well-conducted case-control or cohort studies with a low risk of confounding or bias and a moderate probability that the relationship is causal
2 <sup>-</sup>	case-control or cohort studies with high risk of confounding or bias and a significant risk that the relationship is not causal
3	non-analytic studies, e.g. case reports, case series
4	expert opinion

Forms of recommendation	
Judgement	Recommendation
undesirable consequences clearly outweigh desirable consequences	strong recommendation against
undesirable consequences probably outweigh desirable consequences	conditional recommendation against
balance between desirable and undesirable consequences is closely balanced or uncertain	research is recommended and, possibly, a conditional recommendation for use in clinical studies
desired consequences probably outweigh undesirable consequences	conditional recommendation for
desirable consequences clearly outweigh undesirable consequences	strong recommendation for

Good-practice points
recommended best-practice based on the clinical experience of the guideline development group

Source: SIGN (2019). SIGN 50: a guideline developer’s handbook

- following the EBM principles,
- being informed by a thorough review of evidence.

Thus, the basic aspects influencing the strength of recommendation are the quality of body of evidence, consistency of results, the type and magnitude of the effects, as well as the level of authors' certainty towards the effect. The approaches vary in terms of the recognition of the authors' support for recommendations and the conditions of the local health-care system, which is of particular significance in the case of guidelines developed by state agencies. Table VII presents a summary of the factors that can determine the strength of recommendation, as considered in the analysed grading systems.

To add to the confusion, the same designations used in the grading systems may refer to different aspects – for instance, in some guidelines, letters of the alphabet refer to the quality of evidence, in others – to the strength of the recommendation. Additionally, the grading systems also differ in the number of grades in a scale, e.g. quality of evidence scale may vary – from four grades (according to GRADE) to eight (according to SIGN). Regardless of the above, the highest grade is commonly assigned to meta-analyses and RCTs, which constitute the highest methodological standard for original studies. Discrepancies between the recommendations formulated by different groups and the assigned strength of recommendation are related to additional factors and use of varying scales to grade the quality of evidence. As a result, on the basis of the same study, different authors may develop recommendations which will vary in terms of strength.

## Conclusions

The role of CPGs is to verify the quality of the most recent scientific evidence and to assess the benefits and harms of a given

diagnostic and treatment process (the strengths of individual interventions), instead of imposing a universal approach to patient care, like clinical care standards would.

However, the increasing number of guidelines published impedes proper interpretation and comparison of these documents. The number of available grading systems requires the user to have a thorough knowledge of the methods of their development and factors influencing the recommendations to ensure informed decisions on his(her) part.

The diversity of systems used to grade the strength of recommendation and describe the quality of evidence makes it difficult to compare recommendations developed by different authors – even within one branch of medicine. At the same time, guideline users may have doubts as to the meaning of the applied grades of strength of recommendation. They may believe that the assigned grading refers to the significance of the recommendation, and not to the certainty of the evidence informing it.

To tackle these uncertainties and create a transparent and unambiguous set of recommendations within each healthcare system, it would be advisable to introduce a unified grading system for all the guidelines across each branch of medicine. This would account for the key factors in the target healthcare settings.

## Acknowledgements

The authors are grateful to Małgorzata Bała and Wiktoria Leśniak (Jagiellonian University Collegium Medicum) as well as Piotr Szymański (Central Clinical Hospital of the Ministry of Interior and Administration in Warsaw) for critically reading the manuscript. We thank Edyta Florka, Katarzyna Just, Magdalena Kutkowska and Katarzyna Sejbuk-Rozbicka (AOTMiT) for their assistance in collecting data.

**Table VII.** Factors considered in determination of strength of recommendation by various groups developing guidelines

Factors that determine the strength of recommendation		Organisation				
		GRADE	NCCN	NICE	ESMO	SIGN
quality of body of evidence	study design	+	+	+	+	+
	number of studies / sample size	–	+	–	+	–
	quality of evidence	+	risk of bias	+	risk of bias	+
	consistency of the results	+	+	+	+	+
assessment of effectiveness of the intervention		+	+	+	+	+
balance of benefits and harms / positive or negative effect of the intervention		+	+	+	+	+
degree of the group support for the recommendation		–	+	–	–	–
unanimous consensus of the guideline development group		+	–	+	+	+
level of certainty of the authors of a positive impact of the intervention		+	+	+	+	+
cost effectiveness		+	–	+	–	+
conditions of the target healthcare system		+	–	+	–	+
patients' acceptance of the intervention		+	–	+	–	+

**Conflict of interest:** none declared

**Anna Rychert**

Agency for Health Technology Assessment and Tariff System

ul. Przeskok 2

00-032 Warszawa, Poland

e-mail: a.rychert@aotmit.gov.pl

Received: 8 Oct 2021

Accepted: 2 Nov 2021

## References

1. Graham R, Mancher M, Wolman DM, et al. (ed.). *Clinical Practice Guidelines We Can Trust*. Washington (DC): National Academies Press (US) 2011. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK209539/> (2.12.2020).
2. Leśniak W, Bała M, Jaeschke R, et al. Od danych naukowych do praktycznych zaleceń – tworzenie wytycznych według metodologii GRADE. *Polish Archives of Internal Medicine*. 2015; 125(Special Issue): 26–41, doi: 10.20452/pamw.3232.
3. Jaeschke R, Guyatt G, Cook C. POWAP – czyli praktyka medyczna oparta na wiarygodnych i aktualnych publikacjach. *Ewaluacja Badań Medycznych – Evidence Based Medicine (EBM)*. Medycyna Praktyczna 1999.
4. Koperny M, Maciorowska K, Leśniak W, et al. Clinical guidelines development process in Poland. *Przeegl Epidemiol*. 2017; 71(4): 647–659, indexed in Pubmed: 29417792.
5. Gronseth GS, Cox J, Gloss D et al. *Clinical Practice Guideline Process Manual*. 2017 Edition. [https://tools.aan.com/siteassets/home-page/policy-and-guidelines/guidelines/about-guidelines/17guidelineprocman\\_pg.pdf](https://tools.aan.com/siteassets/home-page/policy-and-guidelines/guidelines/about-guidelines/17guidelineprocman_pg.pdf) (2.12.2020).
6. Szczeklik A, Gajewski P. *Interna Szczeklika–Podręcznik chorób wewnętrznych*. Medycyna Praktyczna, Kraków 2014: 2575–2600.
7. Brouwers MC, Kho ME, Browman GP, et al. AGREE Next Steps Consortium, AGREE Next Steps Consortium, AGREE Next Steps Consortium. AGREE II: advancing guideline development, reporting and evaluation in health care. *CMAJ*. 2010; 182(18): E839–E842, doi: 10.1503/cmaj.090449, indexed in Pubmed: 20603348.
8. Guyatt G, Oxman AD, Akl EA, et al. GRADE guidelines: 1. Introduction- GRADE evidence profiles and summary of findings tables. *J Clin Epidemiol*. 2011; 64(4): 383–394, doi: 10.1016/j.jclinepi.2010.04.026, indexed in Pubmed: 21195583.
9. Guyatt G, Oxman AD, Sultan S, et al. GRADE guidelines: 11. Making an overall rating of confidence in effect estimates for a single outcome and for all outcomes. *J Clin Epidemiol*. 2013; 66(2): 151–157, doi: 10.1016/j.jclinepi.2012.01.006, indexed in Pubmed: 22542023.
10. Andrews JC, Schünemann HJ, Oxman AD, et al. GRADE guidelines: 15. Going from evidence to recommendation-determinants of a recommendation's direction and strength. *J Clin Epidemiol*. 2013; 66(7): 726–735, doi: 10.1016/j.jclinepi.2013.02.003, indexed in Pubmed: 23570745.
11. Gopalakrishna G, Mustafa RA, Davenport C, et al. Applying Grading of Recommendations Assessment, Development and Evaluation (GRADE) to diagnostic tests was challenging but doable. *J Clin Epidemiol*. 2014; 67(7): 760–768, doi: 10.1016/j.jclinepi.2014.01.006, indexed in Pubmed: 24725643.
12. Hartling L, Fernandes RM, Seida J, et al. From the trenches: a cross-sectional study applying the GRADE tool in systematic reviews of healthcare interventions. *PLoS One*. 2012; 7(4): e34697, doi: 10.1371/journal.pone.0034697, indexed in Pubmed: 22496843.
13. The National Comprehensive Cancer Network. (b.d.). About the NCCN Clinical Practice Guidelines in Oncology (NCCN Guidelines®). <https://www.nccn.org/professionals/default.aspx> (2.12.2020).
14. The National Comprehensive Cancer Network. (b.d.). Development and Update of the NCCN Guidelines®. <https://www.nccn.org/professionals/development.aspx> (2.12.2020).
15. Wayant C, Cooper C, Turner D, et al. Evaluation of the NCCN guidelines using the RIGHT Statement and AGREE-II instrument: a cross-sectional review. *BMJ Evid Based Med*. 2019; 24(6): 219–226, doi: 10.1136/bmjebm-2018-111153, indexed in Pubmed: 30904829.
16. The National Institute for Health and Clinical Excellence. *Developing NICE guidelines: the manual*, 2018. <https://www.nice.org.uk/process/pmg20/resources/developing-nice-guidelines-the-manual-pdf-72286708700869> (2.12.2020).
17. European Society for Medical Oncology (ESMO). *SOPs/Instructions for Authors and templated for standard ESMO Clinical Practice Guidelines (CPGs) and ESMO-MCBS Scores*, 2020. <https://www.esmo.org/content/download/77789/1426712/file/ESMO-Clinical-Practice-Guidelines-Standard-Operating-Procedures.pdf> (31.11.2020).
18. Pentheroudakis G, Cardoso F, Arnold D, et al. ESMO Guidelines Committee. The ESMO guideline strategy: an identity statement and reflections on improvement. *Ann Oncol*. 2015; 26 Suppl 5: v1–v7, doi: 10.1093/annonc/mdv299, indexed in Pubmed: 26314771.
19. Scottish Intercollegiate Guidelines Network (SIGN). *SIGN 50: a guideline developer's handbook*. Edinburgh: SIGN 2019; (SIGN publication no. 50). [https://www.sign.ac.uk/assets/sign50\\_2019.pdf](https://www.sign.ac.uk/assets/sign50_2019.pdf) (31.11.2020).
20. McSweeney LA, Wilson JA, Wilkes S, et al. Is Scottish Intercollegiate Guidelines Network guidance for GP management of tonsillitis suitable? A qualitative study. *Fam Pract*. 2018; 35(5): 633–637, doi: 10.1093/fampra/cmy017, indexed in Pubmed: 29590327.

## The heart as a rare colorectal cancer metastases location

Dawid Sigorski<sup>1, 2</sup>, Małgorzata Muzolf<sup>3</sup>, Patryk Jancewicz<sup>4</sup>, Paweł Różanowski<sup>5</sup>

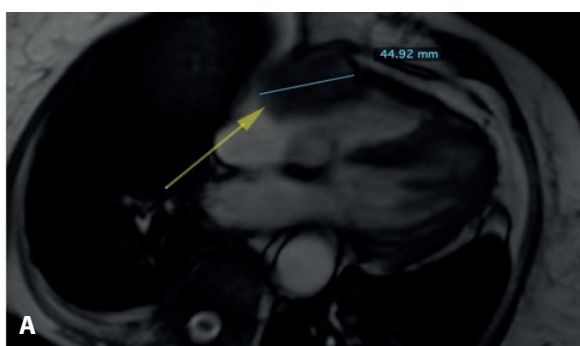
<sup>1</sup>Department of Oncology, Faculty of Medicine, Collegium Medicum, University of Warmia and Mazury in Olsztyn, Poland

<sup>2</sup>Department of Oncology and Immuno-Oncology, The Ministry of the Interior and Administration Hospital with Warmia and Mazury Oncology Centre, Olsztyn, Poland

<sup>3</sup>Department of Internal Medicine, The Ministry of the Interior and Administration Hospital with Warmia and Mazury Oncology Center, Olsztyn, Poland

<sup>4</sup>Department of Diagnostic Imaging, Regional Specialist Hospital in Olsztyn, Olsztyn, Poland

<sup>5</sup>Department of Clinical Oncology and Immuno-Oncology, Greater Poland Cancer Centre, Poznan, Poland



**Figure 1. A.** MRI: tumor mass with no signs of fat suppression seems strongly connected with the lateral and inferior wall of the right atrium, **B.** ECHO: right atrium tumor mass 50 x 28 mm connected with the lateral wall of the atrium

The most common cardiac primary tumor is the left atrial myxoma. Secondary malignant tumors of the heart are 40–100 times more common than the primary and originate from the lungs, breast, or kidney [1, 2]. A 72-year-old woman with disseminated adenocarcinoma of the colon was admitted to the hospital. An initial hemicolectomy and ablation of liver metastases was performed. Control CT performed after 3 months showed further progression in the liver and new mass in the right atrium. She was referred to 5FU-based chemotherapy. She had no symptoms except nausea. The lab test including Troponin and NT-proBNP were in normal ranges except for the elevated CEA. The ECG was normal. Two-dimensional echocardiography (supp. video) performed routinely before chemotherapy showed a rounded mass adjacent to the wall of the right atrium. Despite chemotherapy, no regression of the cardiac tumor was observed in the echocardiography and the

MRI (fig. 1). Only a few cases of colon cancer with right atrium cardiac metastases have been described in the literature. Due to the increasing incidence of malignant neoplasms, metastases to the heart will be more common. Imaging diagnostics is aimed at diagnosing and assessing the advancement of the disease.

*Supp. video: Echocardiography of the right atrium mass – see on [www.nowotwory.edu.pl](http://www.nowotwory.edu.pl)*

### References

1. Akinseye OA, Ardeshtna DR, Teshome MK, et al. Right ventricular metastasis from unclassified Renal Cell Carcinoma. *Caspian J Intern Med.* 2019; 10(2): 235–238, doi: 10.22088/cjim.10.2.235, indexed in Pubmed: 31363405.
2. Nomoto N, Tani T, Konda T, et al. Primary and metastatic cardiac tumors: echocardiographic diagnosis, treatment and prognosis in a 15-years single center study. *J Cardiothorac Surg.* 2017; 12(1): 103, doi: 10.1186/s13019-017-0672-7, indexed in Pubmed: 29183343.

### Jak cytować / How to cite:

Sigorski D, Muzolf M, Jancewicz P, Różanowski P. *The heart as a rare colorectal cancer metastases location.* *NOWOTWORY J Oncol* 2021; 71: 417.



## A change in the approach to pancreatic head cancer resection?

Marek Olakowski

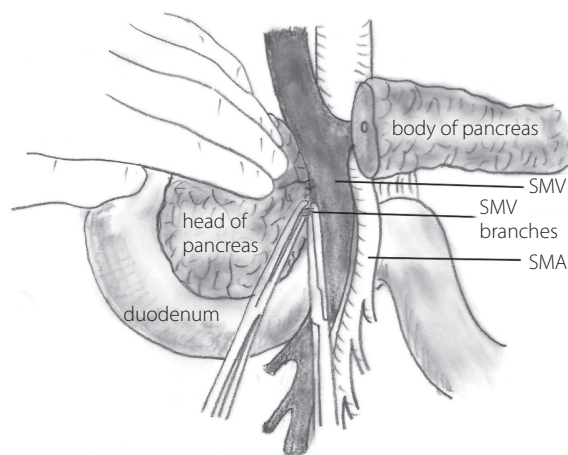
*Department of Gastrointestinal Surgery, Medical University of Silesia, Katowice, Poland*

In recent years, we have seen an improvement in the outcome of pancreatic cancer treatment. This is due to a change in the approach to both adjuvant and surgical treatment. Recent advances in systemic treatment, such as the use of FOLFIRINOX regimens (5-fluorouracil, leucovorin, irinotecan, oxaliplatin) and gemcitabine plus nab-paclitaxel, as well as the optimization of local treatment, e.g., stereotactic body radiation therapy (SBRT), have led to an increase in the proportion of patients where a resection is possible. This is especially true for the subgroup of patients with borderline resectable tumors [1].

Moreover, modifications have been made to surgical treatment. These are due to the fact that the status of the mesenteric head resection margin (R0-none vs. R1-present tumor cells in the resection margin) is a strong predictor of survival after resection of pancreatic head adenocarcinoma (PHC) [2].

Therefore, a more radical approach has been proposed for the final stage of the pancreatoduodenectomy (PD) performed for PHC. In classical PD, the final stage of the resection part of the procedure (fig. 1) is to ligate and cut the small vessels running between the pancreatic uncinatum process and the superior mesenteric vein (SMV) and the superior mesenteric artery (SMA). Elements of connective tissue, lymph nodes, and nerve plexuses in this area that may be infiltrated by cancer cells are also removed. However, the cutting plane between the pancreas and the mesenteric vessels follows the right edge of the SMV and portal vein [3].

The final stage of PHC resection, performed as described above, is currently controversial for many surgeons. There have been opinions that guiding the cutting plane on the right side of the SMV and portal vein does not allow a complete resection



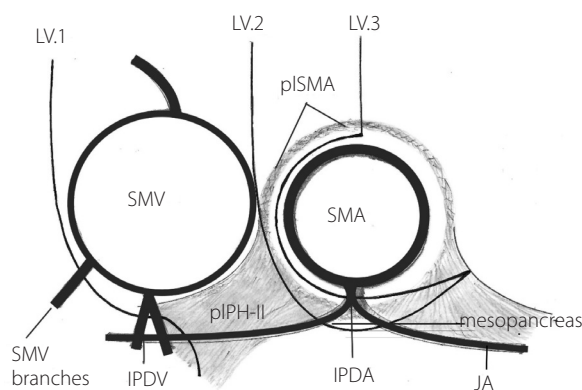
**Figure 1.** The final step of the dissection requires isolation, division, and ligation of the vascular supply and retroperitoneal attachments at the head of the pancreas. The venous tributaries to the superior mesenteric vein (SMV) are readily identified by retracting the pancreatic head gently to the right and the vein to the left. SMA – superior mesenteric artery [3] (author's modification)

of the tissues located in the space between the left edge of the pancreatic head and the SMA, called the mesopancreas. This space contains fatty tissue, nerve plexuses and ganglia, blood and lymph vessels, and lymph nodes. Moreover, this space has no fibrous capsule or fascia, making it invisible and very difficult to identify during surgery [4].

In 2015, Japanese surgeons proposed that the extent of mesopancreas excision should be divided into 3 levels depending on the type of tumor (fig. 2). In the first, the preparation plane is on the right side of the SMV. The nerve plexuses around the

### Jak cytować / How to cite:

Olakowski M. *A change in the approach to pancreatic head cancer resection?* NOWOTWORY J Oncol 2021; 71: 418–419.



**Figure 2.** The anatomy and concept of systematic mesopancreas dissection using the supracolic anterior approach [5]. The dissection lines of each dissection level are indicated (own modification). LV.1 – level 1: simple mesopancreas division without lymph node (LN) dissection; LV.2 – level 2: *en bloc* LNs dissection in the mesopancreas by the central vessel ligation technique; LV.3 – level 3: *en bloc* mesopancreas resection with right hemicircumferential pI-SMA dissection for invasive pancreatic head tumor; IPDA – Inferior pancreaticoduodenal artery; IPDV – inferior pancreaticoduodenal vein; JA – jejunal artery; pI-SMA – nerve plexus around the SMA; pIPH-II – second nerve plexuses of the pancreas head; SMA – superior mesenteric artery; SMV – superior mesenteric vein

SMA (pI-SMA), the small arterial and venous branches running to the intestine and the entire mesojejunum are preserved. The indication for level 1 resection is that no lymph nodes need to be resected, which is the case for tumors of low malignancy (carcinoma in situ, pancreatic metastases or tumor cysts). At level 2, the mesopancreas is excised in its entirety together with the lymph nodes, plexuses and ganglion (pIPH-I) located on the right side of the visceral trunk (VT), with the inferior pancreaticoduodenal artery ligated at the outlet. The line of preparation is on the right side of the SMA, but its periarterial nerve plexus is left intact (pIPH-II). The indications for resection at level II are tumors of the papilla of Vater, the distal bile duct, and the duodenum. At level 3, the preparation plane of the SMA is moved even further to the left, so that *en bloc* with the entire mesopancreas, the periarterial nerve plexus (pIPH-II) on its right side is additionally removed in an area of approximately 180 degrees of vessel circumference. This plane of resection is dedicated to ductal carcinoma of the pancreas or locally advanced bile duct cancer [5].

Recently, many surgeons have introduced several advanced modifications of the PD technique in order to improve the distant results of PHC treatment by shifting the pancreatic cut-off to the SMA-VT axis, e.g., “artery first”, “processus uncinatus first”, triangle operation, periarterial divestment [6].

Whether shifting the cutting plane from the right side of the superior mesenteric vein to the SMA-VT axis improves the distant results of PHC treatment will be seen in the future after randomized clinical trials have been completed. This does not change the fact that, despite significant advances in multimodal treatment, the search for the optimal technique for PHC resection is still needed.

**Conflict of interest:** none declared

**Marek Olakowski**  
 Medical University of Silesia  
 Department of Gastrointestinal Surgery  
 ul. Medyków 14  
 40-752 Katowice, Poland  
 e-mail: olakom@me.com

Received: 12 Sep 2021

Accepted: 24 Sep 2021

## References

1. Piątek M, Nawrocki S. Locally advanced pancreatic cancer — new therapeutic challenges. *Nowotwory. Journal of Oncology*. 2016; 66(4): 312–316, doi: 10.5603/njo.2016.0059.
2. Maeda S, Moore AM, Yohanathan L, et al. Impact of resection margin status on survival in pancreatic cancer patients after neoadjuvant treatment and pancreaticoduodenectomy. *Surgery*. 2020; 167(5): 803–811, doi: 10.1016/j.surg.2019.12.008, indexed in Pubmed: 31992444.
3. Warshaw AL, Thayer SP. Pancreaticoduodenectomy. *J Gastrointest Surg*. 2004; 8(6): 733–741, doi: 10.1016/j.gassur.2004.03.005, indexed in Pubmed: 15358336.
4. Gockel I, Domeyer M, Wolloscheck T, et al. Resection of the mesopancreas (RMP): a new surgical classification of a known anatomical space. *World J Surg Oncol*. 2007; 5: 44, doi: 10.1186/1477-7819-5-44, indexed in Pubmed: 17459163.
5. Inoue Y, Saiura A, Yoshioka R, et al. Pancreatoduodenectomy With Systematic Mesopancreas Dissection Using a Supracolic Anterior Artery-first Approach. *Ann Surg*. 2015; 262(6): 1092–1101, doi: 10.1097/SLA.0000000000001065, indexed in Pubmed: 25587814.
6. Wei K, Hackert T. Surgical Treatment of Pancreatic Ductal Adenocarcinoma. *Cancers (Basel)*. 2021; 13(8), doi: 10.3390/cancers13081971, indexed in Pubmed: 33923884.

## Fakomatozy – znaczenie badań genetycznych dla personalizacji postępowania klinicznego (część 1.)

Anna Kofla-Dłubacz<sup>1</sup>, Andrzej Stawarski<sup>1</sup>, Tomasz Pytrus<sup>1</sup>, Justyna Gil<sup>2</sup>

<sup>1</sup>II Katedra i Klinika Pediatrii, Gastroenterologii i Żywienia, Wydział Lekarski, Uniwersytet Medyczny we Wrocławiu, Wrocław

<sup>2</sup>Katedra i Zakład Genetyki, Wydział Lekarski, Uniwersytet Medyczny we Wrocławiu, Wrocław

Genetycznie uwarunkowane zaburzenia rozwoju tkanek, które wywodzą się z ekto-, endo- i mezodermy i powstają na wczesnym etapie życia płodowego, zwane fakomatozami, stanowią liczną grupę schorzeń predysponujących do rozwoju nowotworów. Wczesna diagnostyka obejmująca identyfikację mutacji oraz ocenę kliniczną umożliwia objęcie pacjentów z potwierdzonym rozpoznaniem wielospecjalistyczną opieką. Dzięki temu można poprawić długoterminowe rokowanie oraz jakość życia chorych. Do najczęstszych fakomatoz należą: nerwiakowłóknikowość typu 1 i 2 oraz schwannomatoza.

**Słowa kluczowe:** fakomatozy, schorzenia nerwowo-skróne, nerwiakowłóknikowość 1, nerwiakowłóknikowość 2

### Wstęp

Fakomatozy, zwane również schorzeniami nerwowo-skrórnymi, stanowią heterogenną grupę uwarunkowanych genetycznie zaburzeń rozwojowych tkanek pochodzących z trzech listków zarodkowych: ekto-, endo- i mezodermy. Objawiają się zmianami w skórze, układzie nerwowym i naczyniowym. Fakomatozy wiążą się ze znaczącym wzrostem ryzyka rozwoju nowotworów [1]. Opieka nad chorym z rozpoznaną fakomatozą obejmuje wielospecjalistyczny nadzór ze szczególnym uwzględnieniem wczesnego wykrywania zmian nowotworowych. Do najczęstszych fakomatoz należą neurofibromatozy (nerwiakowłóknikowość typu 1 i 2) oraz rzadziej opisywane jednostki chorobowe, takie jak zespoły: Sturge’a i Webera, von Hippel’a i Lindau, Klippel’a i Trenaunaya, Gorlina i Goltza, Schimmelpennina, Feuersteina i Mimsa, oraz zespół ataksja–teleangiektazja, stwardnienie guzowate i choroba Rendu, Oslera i Webera.

### Neurofibromatozy

Według historycznej klasyfikacji (Carey i wsp.) z 1986 r. wyróżniano:

- neurofibromatozę typu 1 (NF1),
  - neurofibromatozę typu 2 (NF2) – akustyczną,
  - neurofibromatozę typu 3 (NF3) – segmentową,
  - neurofibromatozę typu 4 (NF4) – rodzinną,
  - neurofibromatozę typu 5 (NF5) – o fenotypie Noonan [2].
- Obecnie do grupy neurofibromatoz zaliczane są nerwiakowłóknikowość typu 1, 2 oraz schwannomatoza, z czego nerwiakowłóknikowość typu 1 stanowi 96% wszystkich rozpoznań [1].

### Nerwiakowłóknikowość typu 1

Nerwiakowłóknikowość typu 1 (NF1, MIM #162200), zwana również historycznie chorobą von Recklinghausena (od nazwiska Friedricha Daniela von Recklinghausena, który w 1882 r. opisał dwa przypadki symptomatologicznie odpowiadające NF1), jest schorzeniem dziedzicznym autosomalnie dominującym występującym z częstością 1 na 3000 w skali ogólnoswiatowej [2].

Objawy kliniczne obejmują zmiany skórne, kostne oraz naczyniowe, ze szczególnym uwzględnieniem tendencji do tworzenia łagodnych i złośliwych guzów nowotworowych.

#### Jak cytować / How to cite:

Kofla-Dłubacz A, Stawarski A, Pytrus T, Gil J. *Phacomatoses, genetic testing for personalisation of clinical management (part 1.)*. NOWOTWORY J Oncol 2021; 71: 420–426.

Zaburzenia pigmentacji stanowią objaw patognomoniczny dla NF1, jednak ich nasilenie może różnić się znacznie pomiędzy pacjentami, nawet w obrębie tej samej rodziny. Do zmian typowych należą plamy *café au lait* oraz nadmierna pigmentacja pach i pachwin (*freckling in axillary and inguinal regions*). Plamy *café au lait* występują u 95–99% pacjentów z NF1 [1]. Często obecne są już przy urodzeniu, a ich liczba i wielkość wzrasta wraz z wiekiem. Stwierdzenie więcej niż 6 plam o średnicy przekraczającej 0,5 cm przed okresem dojrzewania lub powyżej 1,5 cm po okresie dojrzewania jest jednym z kryteriów diagnostycznych NF1 ustalonych na konferencji The National Institute of Health (NIH) w 1988 r., które do dziś stanowią wytyczne rozpoznawania neurofibromatozy [3, 4]. W badaniu histopatologicznym zmian barwnikowych stwierdza się hiperpigmentację warstwy podstawnej naskórka z obecnością makromelanosomów [1]. Zmiany te nie mają charakteru nowotworowego, jednak stanowią widoczny defekt kosmetyczny, który wpływa na obniżenie jakości życia pacjentów.

### Nerwiakowłókniaki

Nerwiakowłókniaki występują u 60% pacjentów z NF1 [1]. Są łagodnymi guzami nowotworowymi wywodzącymi się z osłonek nerwów obwodowych, które mogą ulec transformacji złośliwej. Proliferyją z komórek Schwanna, komórek nabłonkowych, jak również z makrofagów, mastocytów, fibroblastów, perycytów. Wyróżniamy:

- nerwiakowłókniaki skórne (*cutaneous neurofibromas*),
- nerwiakowłókniaki podskórne/wewnętrzne (*subcutaneous/internal neurofibromas*),
- nerwiakowłókniaki splotowate (*plexiform neurofibroms*).

Nerwiakowłókniaki skórne mają postać miękkich, czasem bolesnych i swędzących, narośli w kolorze skóry bądź fioletowym, mogą być pojedyncze lub liczne i obejmować znaczną część powierzchni ciała. Poza skórą nerwiakowłókniaki mogą rozwijać się wzdłuż korzeni grzbietowych rdzenia kręgowego, czy wyrastać ze splotów nerwowych. Rozrastając się i grupując (tzw. nerwiakowłókniaki splotowate – *plexiform neurofibromas* [PN]), mogą uciskać sąsiadujące struktury anatomiczne i prowadzić do deficytów neurologicznych, zniekształcenia struktur kostnych oraz zmian strukturalnych i czynnościowych narządów wewnętrznych.

Mogą przekształcić się w nowotwór – *malignant peripheral nerve sheath tumor* (MPNST). Ryzyko wystąpienia MPNST u pacjentów z NF1 jest 1000 razy większe w porównaniu z populacją ogólną [5, 6]. Podstawy molekularne transformacji nerwiakowłókniaków splotowatych (PN) w MPNST nie zostały jednoznacznie wyjaśnione, ale wykazano, że wpływa na nią dysregulacja szlaku sygnałowego RAS/MAPK (*mitogen-activated protein kinase*) i PI3K-AKT-mTOR [7, 8]. Komórki Schwanna zgromadzone w masie guza stymulowane są do złośliwej proliferacji przez czynniki wzrostu wydzielane z otaczających komórek: mastocytów, makrofagów, fibroblastów. Uraz okolicy

guza – wpływając na migrację mastocytów – może sprzyjać transformacji nowotworowej [7].

Formą przednowotworową przemiany PN w MPNST jest nerwiakowłókniak atypowy (*atypical neurofibroma* – ANF) [5, 6]. Podstawową formą leczenia ANF oraz MPNST jest resekcja chirurgiczna. MPNST rozwija się u 8–13% pacjentów i stanowi główną przyczynę zgonów w przebiegu NF1 [7, 9]. Leczenie chirurgiczne z dużym marginesem pola wokół guza nie zapobiega w pełni wznowie miejscowej, która występuje u 25–37% chorych [10]. Leczenie farmakologiczne MPNST nie jest efektywne. Stosowanie doksorubicyny, etopozydu i ifosfamidu w wybranych grupach pacjentów może być jednak skuteczne w ograniczeniu progresji choroby w postaciach przerzutowych i nieoperacyjnych [11]. Inhibitory szlaku mTOR, które są w trakcie badań, wydają się obiecujące [12]. Nie wykazano skuteczności innych stosowanych w ramach badań klinicznych leków: inhibitorów kinazy tyrozynowej, erlotynibu, sorafenibu [13].

### Guzy nieneurofibromatyczne

Pacjenci z NF1 mają podwyższone w stosunku do populacyjnego ryzyko rozwoju guzów mózgu. Guzy mózgu występujące u chorych z NF1 to najczęściej gwałtowne nerwu wzrokowego (15–20% pacjentów), gwałtowne pnia mózgu, międzymózgowia i mózdzku [14].

Gwiaździatek włosowatokomórkowy (*astrocytoma pilocyticum*) jest guzem o małej złośliwości (I wg WHO) i może ulec samoistnej remisji u chorych z NF1. U pacjentów w okresie rozwoju mogą występować również tzw. *unidentified bright objects* (UBO), zmiany o charakterze nienowotworowym w obrębie mózgowia, które powstają i zanikają w sposób dynamiczny. Ich występowanie może wpływać na obserwowane u pacjentów zaburzenia zachowania o typie ADHD, upośledzenie umysłowe czy epilepsję [15].

Wśród guzów o lokalizacji innej niż ośrodkowy układ nerwowy wymienić należy: guzy endokrynne, w tym guz chromochłonny nadnercza (*pheochromocytoma*) spotykany u 5% pacjentów z NF1 w stosunku do poniżej 1% w populacji ogólnej [1]. Charakterystycznymi objawami guza chromochłonnego są nadciśnienie tętnicze, zaburzenia rytmu serca, nagłe zaczerwienienie twarzy (*flushing*).

Zmiany nowotworowe mogą lokalizować się również w przewodzie pokarmowym. Nowotwory podścieliskowe przewodu pokarmowego – *gastro-intestinal stromal tumors* (GIST) występują u ok. 20% pacjentów z NF1 [16]. Mają pochodzenie mezenchymalne, wywodzą się z komórek Cajala. Często małe, długo bezobjawowe, wykrywane są w trakcie badań endoskopowych oraz obrazowych jamy brzusznej. Guzy endokrynne przewodu pokarmowego, które mogą wystąpić w przebiegu NF1 to m.in.: somatostatynoma, gastrinoma [16].

W dzieciństwie może pojawić się również nielimfocytarna białaczka wieku dziecięcego, guz Wilmsa czy *rhabdomyosarcoma*, których ryzyko wystąpienia jest 20-krotnie wyższe u pacjentów z NF1 w porównaniu z populacją ogólną [1].

Objawy oczne obejmują hamartomatyczne guzki Lisha, które wywodzą się z komórek barwnikowych, fibroblastów i mastocytów, przyjmując kształt charakterystycznych nierówności tęczówki w odcieniach brązu [2]. Zmiany te nie wpływają na ostrość widzenia i występują u ponad 90% dorosłych chorych (liczba ich rośnie z wiekiem). Poważną manifestacją NF1 są glejaki nerwu wzrokowego (nowotwory przedniego odcinka drogi wzrokowej). Objawiają się zanikiem nerwu wzrokowego i postępującą utratą wzroku, a także wytrzeszczem, oczopląsem (tzw. *see-saw nystagmus*) oraz symptomami, które wynikają ze wzmożonego ciśnienia śródczaszkowego. Glejaki nerwu wzrokowego występują u około 15% pacjentów z NF1, a współistnienie guza z NF1 stwierdza się w 50% wszystkich zachorowań na ten typ nowotworu [14]. Histologicznie najczęściej jest to gwiaździak włosatokomórkowy. Jego lokalizacja ogranicza możliwość chirurgicznej interwencji. Wśród innych objawów ocznych spotykanych w przebiegu NF1 wymienić należy znamiona naczyń i wrodzoną jaskrę [17].

Objawy z układu kostnego obejmują skoliozę, głównie odcinka szyjno-piersiowego, stawy rzekome kości długich oraz dysplazje kostne. Wzrost pacjentów może być obniżony z powodu deformacji kostnych, a złamania kostne są częste. Mechanizm rozwoju tych zmian nie został poznany, jednak obserwowano u pacjentów z NF1 niewystarczające poziomy witaminy D<sub>3</sub> i mniejszą gęstość kości w porównaniu z populacją ogólną [1, 18]. Zmiany opisywane w układzie sercowo-naczyniowym to między innymi: zwężenia w zakresie pnia płucnego, tętnic mózgowych i nerkowych, które mogą prowadzić do nadciśnienia, zawałów mięśnia sercowego, nieydolności serca.

Leczenie nowotworów rozpoznawanych w przebiegu neurofibromatozy typu 1 odbywa się według protokołów terapeutycznych dla postaci niezwiązanych z NF.

### **Kryteria diagnostyczne nerwiakowłóknikowości typu 1**

Aby stwierdzić nerwiakowłóknikowość typu 1, muszą być obecne co najmniej dwa objawy [18]:

- sześć lub więcej zmian skórnych typu *café au lait* o średnicy większej niż 5 mm u dziecka przed okresem dojrzewania i większej niż 15 mm po okresie dojrzewania,
- wzmożona pigmentacja pach i pachwin,
- glejak nerwu wzrokowego,
- dwa lub więcej nerwiakowłókników lub jeden nerwiakowłóknik splotowaty,
- krewny pierwszego stopnia z nerwiakowłóknikowością typu 1,
- dwa lub więcej guzki Lisha (barwnikowe guzki hamartomatyczne siatkówki) widoczne w badaniu lampą szczelinową,
- charakterystyczne zmiany kostne (dysplazja kości klinowej, ścieńczenie kory kości długich z pseudoartrozą lub bez).

### **Podłoże genetyczne NF1**

Warianty patogenne genu NF1 stanowią podstawę molekularną rozwoju nerwiakowłóknikowości typu 1. Gen *NF1* zlokalizowany na długim ramieniu chromosomu 17 (*locus* q11.2) koduje 2818-aminokwasowe białko cytoplazmatyczne, o masie od 320 kDa – neurofibrominę 1 (NF1, MIM \*613113) [19]. Gen ten zawiera 61 egzonów, z czego 5 podlega alternatywnemu splicingowi (9a, 10a-2, 23a, 43 i 48a), który prowadzi do powstawania różnych izoform neurofibrominy. Znanych jest pięć izoform białka, a ich ekspresja jest charakterystyczna dla określonych komórek i/lub tkanek [20]. Neurofibromina jest wielofunkcyjnym białkiem zaangażowanym w liczne szlaki sygnałowe i reguluje szereg procesów komórkowych oraz odgrywa znaczącą rolę w embriogenezie [21]. Obecność neurofibrominy wykrywana jest w większości komórek ciała, ale największa jej ekspresja obserwowana jest w komórkach układu nerwowego, astrocytach, oligodendrocytach i komórkach Schwanna [20].

Główna funkcja neurofibrominy sprowadza się do negatywnej regulacji szlaku Ras, na zasadzie sprzężenia zwrotnego ujemnego poprzez aktywację GTPazy (*GTPase activating protein* – GAP). Regulacja GAP polega na przyspieszeniu hydrolizy GTP (guanozyno-5'-trifosforanu) związanego z *Ras* do GDP (guanozyno-5'-difosforanu) – poprzez zwiększenie wewnętrznej aktywności GTPazy (*Ras*), „Przełącza” to aktywną formę protoonkogenu *Ras* do formy nieaktywnej [19]. Białka szlaku Ras kodowane są przez geny *HRAS*, *KRAS* i *NRAS*, a ich produkty białkowe odgrywają kluczową rolę w procesach komórkowych, takich jak: apoptoza, cykl komórkowy, proliferacja, różnicowanie lub migracja komórek [20]. W związku z pełnioną funkcją NF1 zaklasyfikowano do grupy genów supresorowych (antyonkogenu). Brak funkcjonalnego białka *NF1* (NF1-/-) prowadzi do zaburzenia homeostazy komórkowej oraz do braku kontroli nad aktywnością ścieżki Ras, a w konsekwencji do niekontrolowanej proliferacji. To z kolei może przyczynić się do rozpoczęcia procesu transformacji nowotworowej. Za aktywność katalityczną *NF1* odpowiada centralna część białka, tzw. domena związana z GAP (*GAP-related domain* – GRD) [22].

Heterozygotyczna mutacja genu *NF1* odpowiada za około 95% przypadków neurofibromatozy typu 1, a sposób dziedziczenia jest autosomalnie dominujący. W około połowie przypadków zmiana patogenna jest dziedziczona od jednego z rodziców, natomiast w pozostałych 50% powstaje *de novo* [23]. Gen *NF1* ma największy potencjał mutageny wśród ludzkich genów i do chwili obecnej znanych jest ponad 2600 patogennych jego wariantów [23]. Choroba w wieku dorosłym ma całkowitą penetrację, natomiast obserwowane jest bardzo szerokie spektrum jej ekspresji (objawy kliniczne, fenotyp).

Poza kilkoma wyjątkami, nie ma danych, które wskazują na korelację pomiędzy typem mutacji a przebiegiem klinicznym NF1 (korelacja genotyp–fenotyp). Zresztą przebieg NF1 jest niezwykle zróżnicowany, nie tylko wśród członków tej samej rodziny (posiadających tę samą mutację), ale nawet dotyczy

pojedynczego pacjenta w różnych okresach jego życia. Pierwszy wyjątek stanowi grupa pacjentów z dużą delecją, obejmującą gen *NF1* oraz regiony przyległe. Fenotyp charakteryzuje się cięższą formą w porównaniu z pacjentami z mutacjami w obrębie genu. Obserwowane są cechy dymorficzne twarzy, przerost somatyczny, zaburzenia poznawcze, ADHD oraz wczesne pojawienie się dużej liczby nerwiakowłókniaków skórnych [24]. Kolejnym przypadkiem jest delecja 3 par zasad w egzonie 17 (c.2970-2972 delAAT), która wiąże się z łagodniejszym przebiegiem choroby. Obserwuje się charakterystyczne cechy barwnikowe, ale nie występują skórne i splotowate nerwiakowłókniaki [25]. Ostatnim przykładem korelacji genotyp–fenotyp jest pojawienie się w kilku wariantów zmiany sensu (*missense*), które przyczyniają się do podstawienia innych aminokwasów w miejsce argininy w kodonie 1809. U tych pacjentów obserwuje się plamy *café au lait*, trudności w uczeniu się, niski wzrost i zwężenie płuc, jednak nie ma nerwiakowłókniaków skórnych oraz klinicznie widocznych nerwiakowłókniaków splotowatych [26].

Istnieje również forma NF1, która obejmuje jedynie niektóre części ciała. Jest to tzw. forma segmentowa/segmentalna. Mutacje *NF1* ograniczają się wyłącznie do obszarów ciała objętych symptomami choroby. W związku z tym nie stwierdza się mutacji konstytucyjnej w limfocytach czy fibroblastach, a jedynie w komórkach z segmentu objętego chorobą. Najczęściej taka forma wynika z pojawienia się mutacji *de novo* w trakcie embriogenezy (mozaicyzm) i zazwyczaj nie dotyczy komórek płciowych (brak ryzyka przekazania choroby). Jest to choroba bardzo trudna do zdiagnozowania [27].

### Testy genetyczne

Podstawą rozpoznania NF1 jest diagnoza kliniczna. Jednak testy genetyczne, które umożliwiają identyfikację zmiany w obrębie genu *NF1*, zyskują coraz większe znaczenie, szczególnie dla pacjentów z podejrzeniem choroby, ale niespełniających wymaganych kryteriów klinicznych.

Rekomendowaną metodą jest analiza sekwencji genomowego DNA (gDNA) lub tylko sekwencji kodującej (cDNA), którą przeprowadza się łącznie z analizą rearanżacji (mikrodelecji pojedynczych egzonów) i/lub delecji całego genu *NF1* [28]. Takie podejście pozwala zidentyfikować 95% patogennych wariantów *NF1* u osób spełniających kryteria diagnostyczne NIH (amerykańskich Narodowych Instytutów Zdrowia). Warianty patogenne występują w całym genie *NF1* (brak tzw. „punktów gorących” – *hot spot*). Ich różnorodność obejmuje m.in. substytucje pojedynczych nukleotydów, małe insercje i delecje (które zarówno nie zmieniają, jak i zmieniają ramkę odczytu) oraz fakt, że około 22–30% mutacji wpływa na *splicing*. Toteż metody analizy cDNA wydają się być bardziej wartościowe pod kątem diagnostycznym [28, 29]. W przypadku podejrzenia klinicznego fenotypu mikrodelecji identyfikację delecji genu *NF1* można przeprowadzić za pomocą badań: FISH (z użyciem sondy specyficznej), MLPA, qPCR lub wykonać badanie

porównawczej hybrydyzacji genomowej do mikromacierzy (*array comparative genomic hybridization* – aCGH). Przyczyną utraty genu *NF1* mogą być aberracje chromosomowe, które wykrywane są w badaniu cytogenetycznym (najczęściej translokacje lub inwersje chromosomu 17 z punktem złamania q11.2). Aberracje chromosomowe są odpowiedzialne za NF1 u mniej niż 1% osób dotkniętych chorobą [28].

Zastosowanie różnych algorytmów pozwala zidentyfikować zmiany ze zróżnicowanym odsetkiem skuteczności [28]:

- klasyczne badanie cytogenetyczne – zmiana wykrywana u około 1% pacjentów,
- analiza delecji całego genu lub części genu *NF1* – około 10%,
- analiza mutacji gDNA – 60–90%,
- algorytm złożony z analizy cDNA, gDNA oraz analizy rearanżacji/delecji genu *NF1* – powyżej 95%.

Warto również nadmienić, że ostatnie lata przyniosły ogromny rozwój w badaniach genetycznych i coraz łatwiej jest o dostęp do platform sekwencjonowania następnej generacji NGS (*next-generation sequencing*), które pozwalają na szybką diagnostykę. Aktualnie wiele firm oferuje panele genowe do analizy różnych neurofibromatoz co oznacza, że jednocześnie przeprowadza się sekwencjonowanie kilku genów o kluczowym znaczeniu np. *NF1*, *NF2*, *SMARCB1*, *SPRED1*, *VHL*, *TSC1* czy *TSC2*.

### Poradnictwo genetyczne

Identyfikacja patogennego wariantu genu *NF1* jest niezwykle istotna dla osób w wieku prokreacyjnym, gdyż umożliwia udzielenie porady prokreacyjnej i rodzinnej – możliwa jest diagnostyka prenatalna i preimplantacyjna. Każdy nosiciel uszkodzonego genu ma 50% ryzyko jego przekazania potomstwu. Natomiast jeśli u dziecka z poprzedniej ciąży rozpoznano NF1 oraz stwierdzono obecność mutacji genu *NF1*, ale nie stwierdzono tej zmiany u rodziców, to ryzyko urodzenia kolejnego dziecka z chorobą jest niskie [30]. Nie można, jednak wykluczyć istnienia mozaicyzmu germinального u jednego z rodziców (mutacja obecna tylko w komórkach płciowych). Wtedy ryzyko urodzenia chorego dziecka znacznie wzrasta. Prenatalne testy molekularne można wykonać na DNA wyizolowanym z kosmków trofoblastu lub amniocytów.

Poradnictwo genetyczne ma kluczowe znaczenie dla par, które decydują się wykonać badania prenatalne w kierunku NF1 ze względu na szerokie spektrum objawów oraz zmienną ekspresję choroby [30]. Średnia długość życia pacjentów z NF1 jest o około 8 lat krótsza niż w populacji ogólnej, szczególnie ze względu na rozwój nowotworów złośliwych oraz waskulopatii [28].

### Nerwiakowłókniakowość typu 2

Nerwiakowłókniakowość typu 2 (MIM #101000) jest chorobą dziedziczną autosomalnie dominującą i występuje z częstością 1:25 000–50 000 [31]. W 50% przypadków występuje

rodzinnie, kolejne 50% to mutacje *de novo*. Obserwuje się częsty mozaicyzm, który wpływa na objawy kliniczne choroby.

Neurofibromatoza typu 2, podobnie jak NF1, jest stanem predysponującym do rozwoju nowotworów. W obrazie klinicznym dominują objawy związane z tworzeniem guzów o charakterze *schwannoma* (nerwiaki osłonkowe) w obrębie nerwów czaszkowych, rdzeniowych i obwodowych, *meningioma* (oponiaki), które mogą lokalizować się wewnątrzczaszkowo i wewnątrzkręgowo oraz *ependymoma* (wyściółczaki).

Obustronny nerwiak części przedsionkowej nerwu słuchowego (*vestibular schwannoma*) jest patognomoniczny dla neurofibromatozy typu 2 i występuje u 90% pacjentów [1]. Szumy uszne, postępująca pozaślimakowa utrata słuchu, zawroty głowy oraz zaburzenia równowagi są dominującymi objawami występującymi u pacjentów. W późnym okresie choroby mogą wystąpić nudności i wymioty. Nerwiak nerwu przedsionkowego w przebiegu NF2 różni się od nerwiaków występujących sporadycznie z poliklonalnym rozrostem wydzielającym się z odrębnych linii nowotworowych komórek, które prezentują odrębny typ mutacji NF2. Daje to obraz zrakowatości w badaniach radiologicznych [32]. Powiększanie się masy guza prowadzi do postępującej utraty słuchu, przy znacznym rozroście może uciskać pień mózgu oraz dawać objawy związane z zajęciem nerwów twarzowych. Leczenie chirurgiczne będące podstawą terapii, jest technicznie trudne, a liczba nawrotów częstsza niż w postaci sporadycznej – wynosi 44% vs. 1,3% [1]. Zwiększone ryzyko transformacji złośliwej w przypadku *schwannoma* związanych z NF2 w odpowiedzi na radioterapię ogranicza możliwość stosowania tego typu leczenia [1]. W ramach chemioterapii podejmuje się próby stosowania bewacyzumabu, który jest inhibitorem naczyniowo-śródbłonkowego czynnika wzrostu (VEGF) [33].

Nerwiaki osłonkowe pozostałych nerwów czaszkowych i obwodowych prowadzą do wystąpienia niedowładów, m.in.: niedowładu mięśni mimicznych twarzy (porażenie Bella), zezą oraz zaburzeń czucia. U dzieci można zaobserwować objawy typu polio z zajęciem kończyn dolnych [31]. Guzy śródczaszkowe, czyli oponiak, glejak, wyściółczak, mogą dawać objawy ogniskowe, drgawki, bóle głowy, nadmierną senność, wymioty wraz ze wzrostem ciśnienia śródczaszkowego – efekt masy. Oponiaki (*meningiomas*) występują u około 50% pacjentów z NF2, w dużej części już w dzieciństwie, kiedy współistnienie oponiaków i NF2 stwierdza się u około 20% [1]. Wyściółczaki (*ependymomas*) występują stosunkowo rzadko na tle innych typów nowotworów w NF2, lokalizują się głównie śródrdzeniowo w odcinku szyjnym i tworzą charakterystyczne korale (*string of pearl*) w obrazie radiologicznym [1].

Nerwiaki nerwów czaszkowych i oponiaki opisywane są u około 50% pacjentów, nerwiaki nerwów rdzeniowych i pni obwodowych – u 40% chorych [1]. Podczas gdy oponiaki znacznie pogarszają rokowanie i stanowią częstą przyczynę

zgonów wśród pacjentów z neurofibromatozą, wyściółczaki długo pozostają bezobjawowe i wykrywane są podczas badań okresowych u osób obciążonych chorobą.

Zaburzenia widzenia u pacjentów z NF2 wynikają z obecności oponiaków osłonek nerwów wzrokowych, guzów o typie *hamartoma* nabłonka barwnikowego siatkówki oraz zaćmy podtorebkowej tylnej. Natomiast zmiany skórne o charakterze nerwiakowłókniaków są rzadsze niż w NF1, a ich cechą charakterystyczną są wyrastające włoski. Nerwiakowłókniaki podskórne, podobnie jak plamy *café au lait*, nie są liczne, bądź mogą w ogóle nie występować.

### **Kryteria diagnostyczne nerwiakowłókniakowości typu 2 – kryteria Manchester**

Kryteria główne:

- obustronny guz nerwu VIII (wykazany w badaniach obrazowych – MR/TK lub potwierdzony histologicznie),
- krewny pierwszego stopnia z nerwiakowłókniakowatością typu 2 i jednostronnym guzem nerwu VIII,
- krewny pierwszego stopnia z nerwiakowłókniakowatością typu 2 oraz stwierdzenie dwóch z następujących zmian: nerwiakowłókniaki, oponiaki, nerwiaki osłonkowe, glejaki, młodzieńcze, tylne podtorebkowe zmętnienie soczewki.

Kryteria dodatkowe:

- jednostronny guz nerwu VIII i którykolwiek z wymienionych: oponiak, glejak, nerwiakowłókniak, nerwiak osłonkowy, tylne podtorebkowe zmętnienie soczewki,
- mnogie oponiaki (dwa lub więcej) i jednostronny guz nerwu VIII lub którykolwiek z wymienionych: glejak, nerwiakowłókniak, nerwiak osłonkowy, zaćma [1].

### **Podłoże genetyczne nerwiakowłókniakowości typu 2**

Gen *NF2* zlokalizowany jest na długim ramieniu chromosomu 22 (locus q12.2), koduje białko merlinę (inne nazwy: schwannomina, neurofibromina 2, MIM \*607379) zbudowane z 595 aminokwasów o masie 70 kDa. Gen zawiera 17 egzonów, w tym jeden ulegający alternatywnemu splicingowi. Znanych jest co najmniej 8 różnych izoform białka [34]. Merlina to akronim od *moezin-ezrin-radixin-like protein*, ponieważ białko to wykazuje wysoką homologię do rodziny białek 4.1 związanych z cytoszkieletem. Merlina jest zaangażowana w tworzenie podbłonowego cytoszkieletu komórkowego, łączy włókna aktyny z błoną komórkową lub glikoproteinami błonowymi. Podobnie jak *NF1* gen *NF2* jest genem supresorowym, a jego funkcją jest hamowanie proliferacji komórkowej (negatywny regulator wzrostu), osłabianie adhezji i migracji, które są charakterystyczne dla procesów nowotworzenia. Merlina ulega ekspresji w wielu tkankach, a szczególnie w neuronach oraz komórkach Schwanna [35].

Podłoże genetyczne *NF2* stanowią patogenne zmiany genu *NF2*. *NF2* jest dziedziczona autosomalnie dominująco i charakteryzuje się pełną penetracją. Około 50% osób z *NF2*

ma chorego rodzica, a u kolejnych 50% choroba rozwija się w wyniku obecności wariantu patogennego powstałego *de novo*. W NF2 często obserwowany jest mozaicyzm, który dotyczy 30–60% przypadków z mutacją *de novo*. Oznacza to, że tylko część komórek pacjenta ma patogenną zmianę, a część – prawidłową formę genu (oba allele typu dzikiego) [36]. W związku z tym w standardowych testach genetycznych taka zmiana może pozostać niezidentyfikowana. Postać mozaikowa wiąże się z łagodniejszym przebiegiem choroby i może ograniczać się tylko do pewnych obszarów ciała. Ryzyko przekazania zmiany potomstwu w takim przypadku jest niższe niż 50%. Zależy ono od liczby komórek rozrodczych z patogenną zmianą. Jeśli jednak zmiana zostanie przekazana potomstwu, to obserwowany będzie cięższy fenotyp niż u rodzica – ze względu na to, że dziecko ma mutacje we wszystkich komórkach ciała [36–38]. Zmianę mozaikową można wykryć analizując DNA z guza. Jeśli taka sama zmiana zostanie znaleziona w dwóch guzach, można w dalszej kolejności przebadac potomstwo pacjenta pod kątem nosicielstwa tej zmiany genetycznej [37]. Podobnie jak w NF1 po zidentyfikowaniu patogennego wariantu NF2 w rodzinie możliwe są badania prenatalne oraz testy genetyczne przed implantacją.

W odniesieniu do korelacji genotyp–fenotyp stwierdzono, że pacjenci z NF2 z konstytucyjnymi mutacjami nonsensowymi (przedwczesne wystąpienie kodonu stop) lub mutacjami zmiany ramki odczytu (które prowadzą do skrócenia produktu białkowego), chorują ciężiej w porównaniu z osobami z mutacjami zmiany sensu (*missense*) (produkt białkowy o prawidłowej długości) oraz z osobami z delecją genu (brak produktu białkowego) [39]. Ponadto na różnicowany fenotyp wpływają mutacje w miejscach splicingowych. Pacjenci z mutacjami w obszarze 5' charakteryzują się cięższym przebiegiem choroby w porównaniu z osobami z mutacjami w obszarze 3'. Ponadto typ mutacji wpływa również na relatywne ryzyko śmierci. Z kolei pacjenci z mutacjami typu zmiany sensu mają niższe ryzyko śmierci w porównaniu z chorymi ze zmianami typu *nonsense* czy przesunięciem ramki odczytu [38].

### Testy genetyczne

Podobnie jak w przypadku NF1, podejście diagnostyczne ukierunkowane na rozpoznanie zmiany leżącej u podstaw NF2 może być wieloetapowe. W zależności od fenotypu można przeprowadzić analizę sekwencji pojedynczego genu lub panelu kilku kluczowych genów, albo zastosować aCGH, sekwencjonowanie egzomu, macierze egzomowe czy sekwencjonowanie genomu [40].

### Diagnostyka różnicowa

Podczas różnicowania fakomatoz należy uwzględnić zespoły fenotypowo zbliżone do nerwiakowłóknikowości, w przebiegu których występują charakterystyczne zmiany skórne oraz tendencja do rozrostu nowotworowego.

Zespół Legiusa jest schorzeniem genetycznym dziedziczonym autosomalnie dominująco. Charakteryzuje się zaburzeniami pigmentacji skóry bez cech towarzyszących jak NF1. Trudności we wczesnym ustaleniu właściwego rozpoznania wynikają z podobieństwa obu schorzeń i zróżnicowanej osobniczo ekspresji cech fenotypowych NF1. W przebiegu zespołu Legiusa manifestacja skórna obejmuje plamy typu *cafe au lait* (co najmniej sześć), których liczba zwiększa się wraz z wiekiem, oraz wzmożoną pigmentację pach i pachwin. Mogą także występować: makrocefalia, niski wzrost, deformacje klatki piersiowej, deficyty funkcji poznawczych, ADHD oraz opóźnienie rozwoju. Nie spotyka się natomiast typowych dla NF1 nerwiakowłókników, guzków Lischa i glejaków drogi wzrokowej. Właściwe różnicowanie zespołu Legiusa z nerwiakowłóknikowością 1 jest niezwykle istotne z uwagi na różnice w rokowaniu, które w zespole Legiusa jest znacząco lepsze w porównaniu z NF1 [40, 41]. Podstawę genetyczną zespołu Legiusa stanowią mutacje genu *SPRED1* zlokalizowanego na długim ramieniu chromosomu 15 (locus q13.2). Podobnie jak w NF1 białko SPRED1 jest negatywnym regulatorem szlaku RAS-MAPK [41, 42].

Wśród innych schorzeń, które wymagają różnicowania z neurofibromatozą 1, i w przebiegu których występują zmiany skórne typu *cafe au lait*, wymienić należy:

- *constitutional mismatch repair deficiency* (geny z grupy *mismatch repair* – MMR, *MLH1*, *MSH2*, *MSH6*, *PMS1*),
- liczne, rodzinne plamy typu *cafe au lait* (*multiple familial café au lait spots*),
- zespoły:
  - McCune i Albrighta (gen *GNAS*),
  - Noonan (geny *PTPN11*, *SOS1*, *RAF1*, *KRAS*),
  - Noonan z licznymi zmianami soczewicowatymi (geny *PTPN11*, *RAF1*),
- mnogie łagodne guzy nowotworowe, w tym guzy o typie *hamartoma* w zespołach:
  - Proteusza (gen *AKT1*),
  - Cowden (geny *PTEN*, *KLLN*, *WWP1*),
  - licznych orbitalnych zmian o typie *neurofibroma*.

Osoby z podejrzeniem tych schorzeń wymagają diagnostyki genetycznej, a w razie potwierdzenia rozpoznania całą rodzinę trzeba objąć poradnictwem genetycznym.

Od 15 czerwca 2020 r. w Polsce, zgodnie z rozporządzeniem ministra zdrowia, wdrożono program pilotażowy w zakresie koordynowanej opieki medycznej nad chorymi z neurofibromatozami oraz pokrewnymi im rasopatiami. Celem programu jest poprawa efektywności diagnostyki i leczenia oraz wczesne wykrywanie problemów zdrowotnych charakterystycznych dla tej grupy pacjentów. Pacjenci włączeni do programu otrzymują kompleksową opiekę zespołu lekarzy specjalistów, m.in. neurologów, psychiatrów, endokrynologów, otolaryngologów, chirurgów, ortopedów i innych – w zależności od indywidualnych potrzeb.



**Konflikt interesów:** nie zgłoszono

**Anna Kofla-Dłubacz**

Uniwersytet Medyczny we Wrocławiu

Wydział Lekarski

II Katedra i Klinika Pediatrii, Gastroenterologii i Żywienia

ul. M. Curie-Skłodowskiej 50/52

55-369 Wrocław

e-mail: anna.kofla-dlubacz@umed.wroc.pl

Otrzymało: 19 maja 2021

Zaakceptowano: 18 października 2021

## Piśmiennictwo

1. Kresak JL, Walsh M. Neurofibromatosis: A Review of NF1, NF2, and Schwannomatosis. *J Pediatr Genet.* 2016; 5(2): 98–104, doi: 10.1055/s-0036-1579766, indexed in Pubmed: 27617150.
2. Antônio JR, Goloni-Bertollo EM, Trídico LA. Neurofibromatosis: chronological history and current issues. *An Bras Dermatol.* 2013; 88(3): 329–343, doi: 10.1590/abd1806-4841.20132125, indexed in Pubmed: 23793209.
3. Neurofibromatosis. *Archives of Neurology.* 1988; 45(5): 575, doi: 10.1001/archneur.1988.00520290115023.
4. DeBella K, Szudek J, Friedman JM. Use of the national institutes of health criteria for diagnosis of neurofibromatosis 1 in children. *Pediatrics.* 2000; 105(3 Pt 1): 608–614, doi: 10.1542/peds.105.3.608, indexed in Pubmed: 10699117.
5. Korfhage J, Lombard DB. Malignant eriheral nerve sheath tumors: From eigenome to bedside. *Mol Cancer Res.* 2019; 17(7): 1417–1428, doi: 10.1158/1541-7786.MCR-19-0147, indexed in Pubmed: 31023785.
6. Seminog OO, Goldacre MJ. Risk of benign tumours of nervous system, and of malignant neoplasms, in people with neurofibromatosis: population-based record-linkage study. *Br J Cancer.* 2013; 108(1): 193–198, doi: 10.1038/bjc.2012.535, indexed in Pubmed: 23257896.
7. Park GH, Lee SJ, Yim H, et al. TAGLN expression is upregulated in NF1-associated malignant peripheral nerve sheath tumors by hypomethylation in its promoter and subpromoter regions. *Oncol Rep.* 2014; 32(4): 1347–1354, doi: 10.3892/or.2014.3379, indexed in Pubmed: 25109740.
8. Katz D, Lazar A, Lev D. Malignant peripheral nerve sheath tumour (MPNST): the clinical implications of cellular signalling pathways. *Expert Rev Mol Med.* 2009; 11: e30, doi: 10.1017/S1462399409001227, indexed in Pubmed: 19835664.
9. Evans DGR, Baser ME, McGaughan J, et al. Malignant peripheral nerve sheath tumours in neurofibromatosis 1. *J Med Genet.* 2002; 39(5): 311–314, doi: 10.1136/jmg.39.5.311, indexed in Pubmed: 12011145.
10. Watson KL, Al Sanna GA, Kivlin CM, et al. Patterns of recurrence and survival in sporadic, neurofibromatosis Type 1-associated, and radiation-associated malignant peripheral nerve sheath tumors. *J Neurosurg.* 2017; 126(1): 319–329, doi: 10.3171/2015.12.JNS152443, indexed in Pubmed: 27035165.
11. Higham CS, Steinberg SM, Dombi E, et al. SARC006: Phase II Trial of Chemotherapy in Sporadic and Neurofibromatosis Type 1 Associated Chemotherapy-Naive Malignant Peripheral Nerve Sheath Tumors. *Sarcoma.* 2017; 2017: 8685638, doi: 10.1155/2017/8685638, indexed in Pubmed: 29138631.
12. Patwardhan PP, Surriga O, Beckman MJ, et al. Sustained inhibition of receptor tyrosine kinases and macrophage depletion by PLX3397 and rapamycin as a potential new approach for the treatment of MPNSTs. *Clin Cancer Res.* 2014; 20(12): 3146–3158, doi: 10.1158/1078-0432.CCR-13-2576, indexed in Pubmed: 24718867.
13. D'Adamo DR, Dickson MA, Keohan ML, et al. A Phase II Trial of Sorafenib and Dacarbazine for Leiomyosarcoma, Synovial Sarcoma, and Malignant Peripheral Nerve Sheath Tumors. *Oncologist.* 2019; 24(6): 857–863, doi: 10.1634/theoncologist.2018-0160, indexed in Pubmed: 30126857.
14. Hirbe A, Gutmann D. Neurofibromatosis type 1: a multidisciplinary approach to care. *The Lancet Neurology.* 2014; 13(8): 834–843, doi: 10.1016/s1474-4422(14)70063-8.
15. Bergqvist C, Servy A, Valeyrie-Allanore L, et al. NF France Network. Neurofibromatosis 1 French national guidelines based on an extensive literature review since 1966. *Orphanet J Rare Dis.* 2020; 15(1): 37, doi: 10.1186/s13023-020-1310-3, indexed in Pubmed: 32014052.
16. Agaimy A, Vassos N, Croner RS. Gastrointestinal manifestations of neurofibromatosis type 1 (Recklinghausen's disease): clinicopathological spectrum with pathogenetic considerations. *Int J Clin Exp Pathol.* 2012; 5(9): 852–862, indexed in Pubmed: 23119102.
17. Liu S, Ran Li, Qi D, et al. Neovascular glaucoma in a pediatric patient with neurofibromatosis type 1: a case report. *BMC Ophthalmol.* 2020; 20(1): 168, doi: 10.1186/s12886-020-01438-5, indexed in Pubmed: 32345252.
18. Ferner RE, Huson SM, Thomas N, et al. Guidelines for the diagnosis and management of individuals with neurofibromatosis 1. *J Med Genet.* 2007; 44(2): 81–88, doi: 10.1136/jmg.2006.045906, indexed in Pubmed: 17105749.
19. Bergoug M, Doudeau M, Godin F, et al. Neurofibromin Structure, Functions and Regulation. *Cells.* 2020; 9(11), doi: 10.3390/cells9112365, indexed in Pubmed: 33121128.
20. Trovó-Marqui AB, Tajara EH. Neurofibromin: a general outlook. *Clin Genet.* 2006; 70(1): 1–13, doi: 10.1111/j.1399-0004.2006.00639.x, indexed in Pubmed: 16813595.
21. Abramowicz A, Gos M. Neurofibromin in neurofibromatosis type 1 - mutations in NF1 gene as a cause of disease. *Dev Period Med.* 2014; 18(3): 297–306, indexed in Pubmed: 25182393.
22. Scheffzek K, Welti S. Neurofibromin: Protein Domains and Functional Characteristics. *Neurofibromatosis Type 1.* 2012: 305–326, doi: 10.1007/978-3-642-32864-0\_20.
23. Pacot L, Burin des Roziers C, Laurendeau I, et al. One Mutation may Conceal Another. *Genes (Basel).* 2019; 10(9), doi: 10.3390/genes10090633, indexed in Pubmed: 31443423.
24. Mautner VF, Kluwe L, Friedrich RE, et al. Clinical characterisation of 29 neurofibromatosis type-1 patients with molecularly ascertained 1.4 Mb type-1 NF1 deletions. *J Med Genet.* 2010; 47(9): 623–630, doi: 10.1136/jmg.2009.075937, indexed in Pubmed: 20543202.
25. Upadhyaya M, Huson SM, Davies M, et al. An absence of cutaneous neurofibromas associated with a 3-bp inframe deletion in exon 17 of the NF1 gene (c.2970-2972 delAAT): evidence of a clinically significant NF1 genotype-phenotype correlation. *Am J Hum Genet.* 2007; 80(1): 140–151, doi: 10.1086/510781, indexed in Pubmed: 17160901.
26. Rojnueangnit K, Games A, Sharp A, et al. High Incidence of Noonan Syndrome Features Including Short Stature and Pulmonic Stenosis in Patients carrying NF1 Missense Mutations Affecting p.Arg1809: Genotype-Phenotype Correlation. *Hum Mutat.* 2015; 36(11): 1052–1063, doi: 10.1002/humu.22832, indexed in Pubmed: 26178382.
27. Freret ME, Anastasaki C, Gutmann DH. Independent mutations underlie café-au-lait macule development in a woman with segmental NF1. *Neurol Genet.* 2018; 4(4): e261, doi: 10.1212/NXG.0000000000000261, indexed in Pubmed: 30065955.
28. Friedman J. Neurofibromatosis 1 Synonyms: NF1, Von Recklinghausen Disease, Von Recklinghausen's Neurofibromatosis. In: Adam MP, Ardinger HH, Pagon RA, et al. ed. *GeneReviews*. University of Washington, Seattle 1993–2021.
29. Morbidoni V, Baschiera E, Forzan M, et al. Hybrid Minigene Assay: An Efficient Tool to Characterize mRNA Splicing Profiles of Variants. *Cancers (Basel).* 2021; 13(5), doi: 10.3390/cancers13050999, indexed in Pubmed: 33673681.
30. Radtke HB, Sebold CD, Allison C, et al. Neurofibromatosis type 1 in genetic counseling practice: recommendations of the National Society of Genetic Counselors. *J Genet Couns.* 2007; 16(4): 387–407, doi: 10.1007/s10897-007-9101-8, indexed in Pubmed: 17636453.
31. Evans DG. Neurofibromatosis type 2 (NF2): a clinical and molecular review. *Orphanet J Rare Dis.* 2009; 4: 16, doi: 10.1186/1750-1172-4-16, indexed in Pubmed: 19545378.
32. Dewan R, Pemov A, Kim HJ, et al. Evidence of polyclonality in neurofibromatosis type 2-associated multilobulated vestibular schwannomas. *Neuro Oncol.* 2015; 17(4): 566–573, doi: 10.1093/neuonc/nou317, indexed in Pubmed: 25452392.
33. Plotkin SR, Duda DG, Muzikansky A, et al. Multicenter, Prospective, Phase II and Biomarker Study of High-Dose Bevacizumab as Induction Therapy in Patients With Neurofibromatosis Type 2 and Progressive Vestibular Schwannoma. *J Clin Oncol.* 2019; 37(35): 3446–3454, doi: 10.1200/JCO.19.01367, indexed in Pubmed: 31626572.
34. Chang LS, Akhmet'yeva EM, Wu Y, et al. Multiple transcription initiation sites, alternative splicing, and differential polyadenylation contribute to the complexity of human neurofibromatosis 2 transcripts. *Genomics.* 2002; 79(1): 63–76, doi: 10.1006/geno.2001.6672, indexed in Pubmed: 11827459.
35. Mindos T, Dun XP, North K, et al. Merlin controls the repair capacity of Schwann cells after injury by regulating Hippo/YAP activity. *J Cell*

- Biol. 2017; 216(2): 495–510, doi: 10.1083/jcb.201606052, indexed in Pubmed: 28137778.
36. Evans DG, Ramsden RT, Shenton A, et al. Mosaicism in neurofibromatosis type 2: an update of risk based on uni/bilaterality of vestibular schwannoma at presentation and sensitive mutation analysis including multiple ligation-dependent probe amplification. *J Med Genet.* 2007; 44(7): 424–428, doi: 10.1136/jmg.2006.047753, indexed in Pubmed: 17307835.
37. Evans DG, Sainio M, Baser ME. Neurofibromatosis type 2. *J Med Genet.* 2000; 37(12): 897–904, doi: 10.1136/jmg.37.12.897, indexed in Pubmed: 11106352.
38. Evans DGR, Baser ME, O'Reilly B, et al. Management of the patient and family with neurofibromatosis 2: a consensus conference statement. *Br J Neurosurg.* 2005; 19(1): 5–12, doi: 10.1080/02688690500081206, indexed in Pubmed: 16147576.
39. Selvanathan SK, Shenton A, Ferner R, et al. Further genotype–phenotype correlations in neurofibromatosis 2. *Clin Genet.* 2010; 77(2): 163–170, doi: 10.1111/j.1399-0004.2009.01315.x, indexed in Pubmed: 19968670.
40. Evans DG. Neurofibromatosis 2. In: Adam MP, Ardinger HH, Pagon RA, et al. ed. *GeneReviews*®. University of Washington, Seattle 1993–2021.
41. Denayer E, Legius E. Legius Syndrome and its Relationship with Neurofibromatosis Type 1. *Acta Dermato Venereologica.* 2020; 100(7): adv00093–167, doi: 10.2340/00015555-3429.
42. Brems H, Chmara M, Sahbatou M, et al. Germline loss-of-function mutations in SPRED1 cause a neurofibromatosis 1-like phenotype. *Nat Genet.* 2007; 39(9): 1120–1126, doi: 10.1038/ng2113, indexed in Pubmed: 17704776.

## Jak prawidłowo zapisywać daty?

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

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

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

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

<sup>4</sup>Klinika Chirurgii Ogólnej, Onkologicznej i Naczyniowej, 5. Wojskowy Szpital Kliniczny z Polikliniką w Krakowie, Kraków

Jedni miesiące piszą słownie, inni używają cyfr rzymskich lub arabskich. Jedni stawiają kropki przy liczebnikach porządkowych, inni nie. A gdy dzień zapisujemy cyfrą, to powinniśmy zrobić to tak: 02.11.2021 czy tak: 2.11.2021?

### Trzy najpopularniejsze sposoby

W języku polskim najpierw piszemy dzień, potem miesiąc, a na końcu rok. Tę samą datę prawidłowo można zapisać tak:

- 15.11.2021
- 15 XI 2021
- 15 listopada 2021

(można dopisać na końcu „r.” lub „roku”).

Normy zapisu technicznego pozwalają nam odwrócić kolejność. Zapis: 2021.12.06 jest dopuszczalny, ale tylko w zapisie maszynowym, automatycznym (np. bazy danych).

### Zapis przy użyciu cyfr arabskich

- Najpopularniejsza w polszczyźnie forma zapisywania dat.
- Poszczególne człony oddzielamy kropkami bez spacji.
- Gdy dzień ma tylko jedną cyfrę, nie stawiamy przed nią zera – piszemy 1.12.2021 a nie 01.12.2021 (to błąd). Wyjątkiem są różne formularze urzędowe, które wymagają uzupełnienia dwóch kratak przeznaczonych na zapisanie dnia.
- Nie musimy na końcu pisać słownie „roku” czy skrótu „r.” – ale oczywiście możemy.

### Zapis przy użyciu cyfr rzymskich

- Dzień i rok zapisujemy cyframi arabskimi, a miesiąc – rzymskimi.

- Poszczególne człony oddzielamy spacjami, a nie kropkami.
- Gdy dzień ma tylko jedną cyfrę, też nie stawiamy przed nią zera – piszemy 1.12.2021 a nie 01.12.2021. Wyjątkiem są różne formularze urzędowe, które wymagają uzupełnienia dwóch kratak przeznaczonych na zapisanie dnia.

### Zapis cyfrowo-słowny

- Dzień i rok piszemy cyframi arabskimi, a miesiąc słownie.
- Miesiąc zapisujemy w dopełniaczu – czyli 1 (dzień którego miesiąca?) grudnia, 25 lutego, 3 maja. Nigdy nie piszemy np. „15 listopada” – to przecież nie listopad jest piętnasty, tylko chodzi właśnie o piętnasty dzień listopada.
- Po liczebniku porządkowym, który określa dzień, nie stawiamy kropki (to błąd) [1].
- Jeśli miesiąc zapisujemy słownie, po dacie warto dodać słowo „roku” – bez skrótu.

### Z kropką czy bez – po liczebnikach porządkowych

Wiele osób po liczebnikach porządkowych zawsze pisze kropkę. Niepotrzebnie! To naleciałość z języka niemieckiego. W języku polskim najczęściej nie musimy tej kropki stawiać.

- Z reguły bez kropki – gdy z kontekstu wiadomo, że chodzi o liczebnik porządkowy.
- Czasem z kropką – gdy z kontekstu nie jest jasne, czy np. 3 oznacza „trzeci” czy „trzy”. Wówczas, by czytelnik nie miał wątpliwości, warto tę kropkę jednak postawić.

### Jak zapisać „od do”

Zakres dat, czyli, że coś trwało „od do” zapisujemy tak:

---

#### Jak cytować / How to cite:

Wysocki WM, Wrzesień A, Piekot T. *Jak prawidłowo zapisywać daty*. Biuletyn PTO NOWOTWORY 2021; 6: 520–521.

### Czy można zaczynać od daty?

Wielu autorów przestrzega zalecenia „Nie zaczynaj zdania od daty, ponieważ nie jest to eleganckiel”. Niestety, to mit! Zdania nie powinniśmy zaczynać od liczebnika głównego (źle: 9 badanych pacjentów sygnalizowało poprawę stanu zdrowia; dobrze: Dziewięcioro badanych pacjentów...). Zasada ta związana jest z dążeniem do precyzji i usuwaniem wieloznaczności na początku zdania. A datę przecież każdy rozpoznaje na pierwszy rzut oka. Nie musimy więc jej unikać (dobrze: 12 września 2022 przeprowadzono kolejne badanie) [3].

- 6–14 sierpnia. Dni oddzielamy półpauzą (dłuższą kreską) bez spacji,
- czasem też tak: 6–14.08.2021 (r. *lub* roku),
- od 6 do 14 sierpnia.

Gdy coś trwało dzień po dniu, możemy zapisać to też tak: 7 i 8 lipca (tak jest czytelniej, niż w przypadku zapisu 7–8 lipca).

### Najczęstsze błędy

Błędem jest dodawanie do daty:

- skrótu „r” bez odstępu (źle: 12.12.2021r.). Zapis ten pojawia się u osób, które obawiają się, że „r” przerzuci się do następ-

nej linii tekstu, gdy data pojawi się na końcu wiersza. W takiej sytuacji trzeba jednak postawić tzw. twardą spację (CTRL+SHIFT+SPACJA) [2].

- końcówek (źle: rezultaty pojawiły się 10-ego dnia od rozpoczęcia eksperymentu badania). Łącznika (krótkiej kreski) używamy tylko wtedy, kiedy chcemy połączyć liczbę z innym słowem (np. 10-lecie).

**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*

### Piśmiennictwo

1. Markowski A. Wielki słownik poprawnej polszczyzny PWN. Wydawnictwo Naukowe PWN, Warszawa 2004.
2. <https://www.funduszeuropejskie.gov.pl/strony/o-funduszach/promocja/prosto-o-funduszach-europejskich-1/prosty-jezyk-na-weso/#Edytorska%20prowizorka>.
3. <https://sjp.pwn.pl/poradnia/haslo/zapis-cyfrowy-na-poczatku-zdania;13692.html>.

### Afiliacja ma znaczenie

Dla każdego autora pracy naukowej powinno być ważne, żeby jego afiliacja była prawidłowo zapisana. Dlaczego?

Prawidłowo zapisana afiliacja:

- zapewnia właściwe indeksowanie publikacji i ułatwia jej wyszukiwanie w bazach danych,
- zwiększa cytowalność artykułu,
- ma znaczenie podczas oceny dorobku pracownika naukowego oraz jednostki naukowej.

Na stronach internetowych poszczególnych instytucji naukowych można znaleźć dokładne wytyczne, jak należy zapisywać ich afiliacje. Warto z tego korzystać.

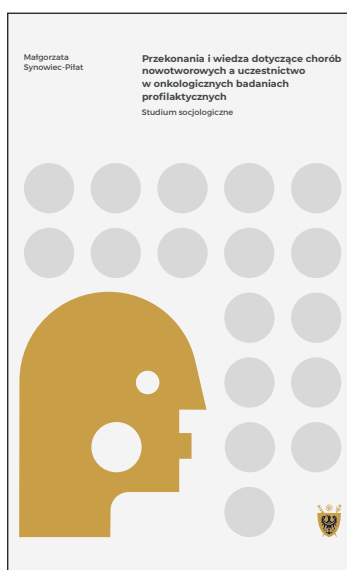
## Przekonania i wiedza dotyczące chorób nowotworowych a uczestnictwo w onkologicznych badaniach profilaktycznych

Autorka porusza problemy ważne w kontekście profilaktyki choroby nowotworowej, postrzeganej w kategoriach jednej z najbardziej traumatycznych w świadomości społecznej. Książka ta wypełnia lukę w refleksji i empirycznej eksploracji społeczno-kulturowych uwarunkowań zachowań zdrowotnych.

Autorka łączy trzy wymiary analityczne: teoretyczny, metodologiczny i empiryczny, tworząc interesujący projekt przedstawiania sfery życia indywidualnego i społecznego z punktu widzenia zdrowia i choroby. Wszystkie te części są dobrze ze sobą powiązane. Charakterystyka procesu powstawania i rozwoju nowotworu jest wstępem do krytycznej dyskusji na temat stosowanej w Polsce profilaktyki nowotworów oraz rozważań dotyczących nowych strategii walki z rakiem w oparciu o paradygmat socjologiczny i ekologiczny. Dla teoretycznych oraz empirycznych analiz opisanych w książce kluczowe są przekonania zdrowotne jako wytwór kultury danej grupy czy zbiorowości społecznej.

Autorka zaprojektowała i przeprowadziła w ciągu 6 lat porównawcze badania ankietowe na próbie 1808 mieszkańców Wrocławia. Zastługą Małgorzaty Synowiec-Piłat jest propozycja ramy metodologicznej i empirycznej do pomiaru przekonań na temat chorób nowotworowych. Skale wyróżnione na podstawie analizy czynnikowej dotyczą funkcjonowania chorego na nowotwór, poziomu otwartości społeczeństwa na komunikację z chorymi na nowotwory, etiologii i leczenia chorób nowotworowych oraz oceny jakości i dostępności onkologicznych usług medycznych. Niezwykle ważną okazała się skala do badania poziomu wiedzy potocznej na temat nowotworów.

Badania empiryczne stanowią przykład badań ilościowych, o mocnej podstawie teoretycznej, rzetelnie przeprowadzonych



i przynoszących potwierdzenie wielu hipotez teoretycznych wynikających z przyjętego modelu. Autorka potwierdziła istnienie rozlicznych zależności pomiędzy poszczególnymi wymiarami badanych przekonań, co określiła mianem *spiralii fatalizmu nowotworowego*. Potwierdziła również zależność pomiędzy uczestnictwem respondentów w onkologicznych badaniach profilaktycznych a zmiennymi społeczno-demograficznymi i rodzinną historią raka oraz przekonaniami dotyczącymi subiektywnego stopnia zagrożenia chorobą nowotworową i poziomem przekonań dotyczących chorób nowotworowych. Synowiec-Piłat sygnalizuje różne perspektywy i różne rozłożenie akcentów w rozważaniach na temat fatalistycznych

przekonań dotyczących chorób nowotworowych, ich uwarunkowań oraz wpływu tychże przekonań na uczestnictwo w onkologicznych badaniach profilaktycznych. Ponadto autorka stara się przedstawić, w wyznaczonym przez siebie zakresie, praktyczne wskazówki dla onkologicznej polityki zdrowotnej w projektowaniu programów i kampanii społecznych. Jest to lektura obowiązkowa nie tylko dla teoretyków tematu, ale także dla onkologów.

Z recenzji wydawniczej dr hab. Marioli Bieńko,  
prof. Uniwersytetu Warszawskiego

**Przekonania i wiedza dotyczące chorób nowotworowych a uczestnictwo w onkologicznych badaniach profilaktycznych. Studium socjologiczne**

Małgorzata Synowiec-Piłat  
Uniwersytet Medyczny im. Piastów Śląskich we Wrocławiu,  
Wrocław 2020

## V Kongres Onkologii Polskiej

W dniach 20–23 października 2021 r. we Wrocławiu odbył się Kongres Onkologii Polskiej zorganizowany przez Polskie Towarzystwo Onkologiczne. Była to już piąta edycja tego wydarzenia naukowego. Pierwszy Kongres Onkologii Polskiej odbył się 19 lat temu.

Tematem przewodnim tegorocznego spotkania była kompleksowa i koordynowana opieka onkologiczna. Został on wybrany na podstawie rekomendacji zawartych w:

- Europejskiej Strategii Walki z Rakiem (*Strengthening Europe in the fight against cancer, Going further, faster*),
- Narodowej Strategii Onkologicznej,
- europejskim przewodniku poprawy jakości w kompleksowej walce z rakiem (*European Guide on Quality Improvement in Comprehensive Cancer Control*).

Podczas ceremonii otwarcia, Zarząd Główny PTO uhonorował czterech wybitnych polskich onkologów złotymi odznaczeniami Polskiego Towarzystwa Onkologicznego za zasługi dla polskiej onkologii. Laureaci to:

- prof. dr hab. Andrzej Kułakowski,
- prof. dr hab. Stanisław Góźdz,
- prof. dr hab. Bogusław Maciejewski,
- prof. dr hab. Marian Reinfuss.

Są to osoby, które od lat należą do najważniejszych postaci kształtujących obraz onkologii w naszym kraju. Zarząd PTO wybierając kandydatów do odznaczeń, kierował się ich

naukowym dorobkiem, a także zaangażowaniem i pasją, jaką przez lata poświęcali rozpowszechnianiu naukowych zdobyczy wśród społeczności onkologów. Ich indywidualny dorobek stanowi jednocześnie sukces całego środowiska onkologicznego, pozostając wielką wartością polskiej medycyny. Wykłady inauguracyjne podczas ceremonii otwarcia wygłosili prof. Andrzej Kułakowski oraz prof. Bogusław Maciejewski. Program merytoryczny kongresu powstał we współpracy z towarzystwami naukowymi, co zapewniło multidyscyplinarny charakter imprezy. Łącznie odbyło się 60 sesji edukacyjnych – w tym blisko 160 wykładów, które poprowadziło 175 wykładowców. W kongresie wzięli udział eksperci z wiodących ośrodków onkologicznych ze Stanów Zjednoczonych i Europy. Immunoterapii – jednej z innowacyjnych metod leczenia w onkologii – została poświęcona sesja międzynarodowa. Prof. Mariusz Wąsik z filadelfijskiego Fox Chase Cancer Center wygłosił wykład *Patogeneza nowotworów jako podstawa ich nowoczesnej diagnostyki i terapii*. Przekonywał, że zrozumienie biologii nowotworów jest podstawą postępu w ich leczeniu. Z kolei prof. Hossein Borghaei z Fox Chase Cancer Center wystąpił z wykładem dotyczącym wykorzystania bispecyficznych przeciwciał aktywujących endogenne limfocyty T do zwalczania komórek nowotworowych. Natomiast prof. Nicola Gökbüget z Universitätsklinikum Frankfurt wyjaśniła, jaki jest efekt zastosowania przeciwciał bispecyficznych w nowotwo-

Zdjęcia: Archiwum PTO



**Zdjęcie 1.** Prof. Maria Werner-Wąsik z Jefferson University w Filadelfii i dr hab. Adam Maciejczyk, Prezes PTO



**Zdjęcie 2.** Rozmowy podczas kongresu

rach wywodzących się z komórek limfoidalnych, a prof. Isabella C. Glitza Oliva z University of Texas MD Anderson Cancer Center mówiła o immunoterapii komórkowej czerniaka i innych schorzeń nowotworowych. Głos w sesji międzynarodowej zabrał także prof. Gerald P. Linette z University of Pennsylvania, który przedstawił zasady stosowania i próby kliniczne szczepionek przeciwnowotworowych.

Zainteresowaniem cieszyła się sesja systemowa poświęcona Krajowej Sieci Onkologicznej (KSO) oraz *Policy Paper* dla ochrony zdrowia na lata 2021–2027. Jak wskazał podczas sesji prof. Piotr Czauderna, nowe *Policy Paper* zakłada wdrożenie mechanizmów płacenia za jakość i efekty zdrowotne, w tym premiowanie wykonanych usług zgodnie ze standardami. Odejście od modelu płacenia za zrealizowane świadczenia bez kontroli ich jakości potwierdził Łukasz Senddecki, prezes Dolnośląskiego Oddziału Narodowego Funduszu Zdrowia (NFZ). Z kolei dr hab. Adam Maciejczyk podkreślił, że dla sprawnej

koordynacji opieki potrzebna jest dobra komunikacja z pacjentem. W tym celu w ramach pilotażu KSO zatrudniono dodatkowych koordynatorów, uruchomiono różne kanały komunikacji, w tym infolinię onkologiczną. Wiceminister zdrowia Sławomir Gadomski zapowiedział, że projekt ustawy o Krajowej Sieci Onkologicznej będzie skierowany do konsultacji publicznych.

Kongres odbył się pod patronatem honorowym Prezydenta Rzeczypospolitej, a w skład Komitetu Honorowego weszli: Wojewoda Dolnośląski, Marszałek Województwa Dolnośląskiego i Prezydent Wrocławia. Patronat medialny nad wydarzeniem objęły: portal politykazdrowotna.com, Puls Medycyny, Medonet i Onkologia.Pro.

Wszystkie wykłady zostały nagrane i dostępne będą na stronie [www.pto.med.pl](http://www.pto.med.pl).

Nikola Jennek  
Dyrektor ds. relacji zewnętrznych PTO



## Z kalendarium Zarządu PTO

wrzesień–październik 2021

### **Wybrano nowego Prezesa-Elekta Polskiego Towarzystwa Onkologicznego**

22 października 2021 r. odbyło się Nadzwyczajne Walne Zgromadzenie Członków Polskiego Towarzystwa Onkologicznego, podczas którego wybrano nowego Przewodniczącego-Elekta. Jest nim prof. dr hab. n. med. Piotr Rutkowski.

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

### **Podziękowania dla prof. Macieja Krzakowskiego**

Prof. dr hab. n. med. Maciej Krzakowski, kierownik Kliniki Nowotworów Płuca i Klatki Piersiowej Narodowego Instytutu Onkologii, podjął decyzję o rezygnacji z przewodniczenia Krajowej Rady ds. Onkologii. Przewodniczącym rady został wraz z jej powołaniem w 2015 r. i pełnił tę funkcję nieprzerwanie przez 6 ostatnich lat.

Źródło: [www.pib-nio.pl](http://www.pib-nio.pl)

### **Prezes PTO został Przewodniczącym Krajowej Rady ds. Onkologii**

Dr hab. n. med. Adam Maciejczyk został powołany przez Ministra Zdrowia na stanowisko Przewodniczącego Krajowej Rady ds. Onkologii. Wcześniej funkcję tę sprawował przez 6 lat prof. dr hab. Maciej Krzakowski. Krajowa Rada ds. Onkologii jest organem opiniotwórczo-doradczym przy Ministrze Zdrowia. Jej zadania obejmują monitorowanie realizacji Narodowej Strategii Onkologicznej na lata 2020–2030 oraz występowanie do Ministra Zdrowia z wnioskami dotyczącymi zapobiegania nowotworom oraz działań zwiększających efektywność opieki onkologicznej.

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

### **Znani onkolodzy odznaczeni przez PTO**

Zarząd Główny Polskiego Towarzystwa Onkologicznego odznaczył czterech wybitnych polskich onkologów złotymi odznaczeniami Polskiego Towarzystwa Onkologicznego za zasługi dla polskiej onkologii. Odznaczenie to jest dowodem wielkiego uznania dla ich wieloletniej pracy i działalności. Laureaci to: prof. dr hab. Andrzej Kułakowski, prof. dr hab. Stanisław Gózdź, prof. dr hab. Bogusław Maciejewski oraz prof. dr hab. Marian Reinfuss.

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

### **Dolnośląskie Centrum Onkologii jako pierwszy szpital w Polsce uzyskało międzynarodową certyfikację iPAAC**

Trzyletnie przygotowania usprawniły diagnostykę i zwiększyły skuteczność leczenia onkologicznego pacjentów. DCO otrzymało Certyfikat Ogólny – jako Kompleksowe Centrum Onkologii oraz dwa Certyfikaty Szczegółowe – dla Centrum Leczenia Raka Jelita Grubego i Trzustki. iPAAC to inicjatywa dotycząca europejskiej Sieci Kompleksowej Opieki Onkologicznej, której podstawowym celem jest rozwinięcie innowacyjnego podejścia do współczesnych wyzwań zwalczania nowotworów. Projekt łączy 44 partnerów (ministerstwa zdrowia, eksperckie jednostki nominowane oraz jednostki współpracujące w dziedzinie zdrowia) z 24 krajów europejskich. Ich działania są koordynowane przez Narodowy Instytut Zdrowia Publicznego ze Słowenii, a certyfikacją iPAAC zajmuje się Niemieckie Towarzystwo Onkologiczne. DCO jako pierwszy ośrodek w Polsce podjęło starania o certyfikat iPAAC i przez trzy lata pracowało nad poprawą procedur i jakości leczenia pacjentów.

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

### **Wywiady i artykuły**

#### **Co zajmuje światową i polską onkologię w 2021 r.: doniesienia z kongresów PTOK, ASCO i ESMO**

Możliwości uzyskania lepszego rokowania chorych na nowotwory należy szukać przede wszystkim w zespołowym postępowaniu wielospecjalistycznym – wskazuje prof. Maciej Krzakowski. Po pierwsze, należy identyfikować czynniki predykcyjne korzyści terapeutycznych i wskazywać grupy chorych z największymi szansami odpowiedzi na leczenie. Znaczenie predykcyjne mogą mieć czynniki genetyczne lub molekularne oraz uwarunkowania kliniczne. Drugi kierunek polega na umiejętnym łączeniu nowoczesnych metod leczenia systemowego z postępowaniem chirurgicznym lub radioterapią o założeniu radykalnym.

Źródło: Puls Medycyny

#### **Narodowy Instytut Onkologii im. Marii Skłodowskiej-Curie – PIB Oddział w Krakowie obchodzi 70-lecie powstania**

Początki placówki sięgają marca 1951 r., kiedy na mocy rozporządzenia Rady Ministrów utworzono Instytut Onkologiczny



im. Marii Skłodowskiej-Curie, którego celem była działalność naukowo-badawcza. Było to 30 lat po tym, jak Maria Skłodowska-Curie otrzymała po raz drugi Nagrodę Nobla w dziedzinie chemii za odkrycie polonu i radu oraz za zbadanie metalicznego radu i jego związków chemicznych.

Źródło: <https://naukawpolsce.pap.pl/>

### Liderzy Zmian w Ochronie Zdrowia

Tytuł Lidera Zmian otrzymało m.in. Dolnośląskie Centrum Onkologii we Wrocławiu za opracowanie i wdrożenie standardów leczenia pacjentów onkologicznych. Ministerstwo Zdrowia pracuje nad Krajową Siecią Onkologiczną, a wrocławskie centrum brało udział w pilotażu, który miał pomóc wypracować rozwiązania, które będą stosowane w całym kraju.

Źródło: [Prawo.pl](http://Prawo.pl)

### Jak zbudować efektywny system zarządzania jakością w ochronie zdrowia – doświadczenia polskiej onkologii

Wprowadzenie jakości do systemu, gdzie jest jeszcze obecnie szereg dodatkowych problemów związanych z pandemią, to oczywiście jest duże wyzwanie. Z drugiej strony nie mamy wyjścia, musimy dbać o jakość dla pacjenta, ale także dzięki temu będziemy w stanie przyciągnąć nowych lekarzy i pielęgniarki do pracy w Polsce. Za poprawą jakości pracy idzie poprawa jakości usługi medycznej. (...) Tylko poprzez poprawę organizacji możemy się odpowiednio przygotować na racjonalne wydatkowanie dodatkowych środków, których bezwzględnie onkologia potrzebuje. Jestem za porządkowaniem systemu, nawet jeśli początkowo będzie to sprawiało pewne trudności. (...) Korzyści dla pacjentów jest bardzo dużo, wymieniając tylko kilka, jak szybsza możliwość umówienia się na wizytę, lepsza komunikacja, krótsze terminy oczekiwania na wyniki badań, rosnąca dokładność w realizacji diagnostyki – np. dzięki wprowadzeniu *checklist* z badaniami, które koniecznie muszą być wykonane przed podjęciem decyzji terapeutycznej. Jakość wymaga stałego monitorowania, nowoczesnych technologii, cały czas trzeba szkolić się i poprawiać.

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

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

- W dniach 2–4.09.2021 odbył się w Poznaniu XXVII Zjazd Polskiego Towarzystwa Chirurgii Onkologicznej, w którym

udział wzięli członkowie Zarządu Głównego PTO. Podczas ceremonii otwarcia głos zabrał Przewodniczący PTO, dr hab. Adam Maciejczyk.

- W dniach 7–9.09.2021 miało miejsce Forum Ochrony Zdrowia w ramach XXX Forum Ekonomicznego w Karpaczu. W panelu *Onkologia – profilaktyka, diagnostyka, terapia* wziął udział Przewodniczący PTO, dr hab. Adam Maciejczyk. Podkreślił, że największym wyzwaniem jest zapewnienie pacjentom dostępu do dobrej jakościowej opieki onkologicznej.
- 17.09.2021 European Academy of Clinical Leadership zorganizowała webinar *Clinical Leadership in Europe*. Wzięli w nim udział członkowie Zarządu Głównego PTO.
- 22.09.2021 odbyła się ogólnopolska konferencja Zmiany w Ochronie Zdrowia *Transformacja systemu – jakość i bezpieczeństwo* zorganizowana przez Wolters Kluwer Polska oraz Instytut Zarządzania w Ochronie Zdrowia Uczelni Łązarskiego. W dyskusji o transformacji w kierunku *value based healthcare* (VBHC) wziął udział Przewodniczący PTO, dr hab. Adam Maciejczyk.
- 9.10.2021 odbyła się konferencja *Warsaw Skin Cancer*. Przewodniczącym Komitetu Naukowego i Organizacyjnego był prof. dr hab. n. med. Piotr Rutkowski.
- 18.10.2021 r. odbyło się XVII Forum Rynku Zdrowia, w ramach którego zorganizowano panel *Onkologia – sieć problemów do rozwiązania* z udziałem Przewodniczącego PTO, dr hab. Adama Maciejczyka.
- W dniach 20–23.10.2021 miał miejsce V Kongres Onkologii Polskiej zorganizowany przez Polskie Towarzystwo Onkologiczne.
- 25.10.2021 odbył się kongres *Zdrowie Polaków 2021*. Wykład *Reforma opieki onkologicznej – założenia Krajowej Sieci Onkologicznej* wygłosił Przewodniczący PTO, dr hab. Adam Maciejczyk.
- 27.10.2021 zorganizowano VII posiedzenie Komitetu Sterującego do spraw monitorowania programu pilotażowego opieki nad świadczeniobiorcą w ramach sieci onkologicznej.
- 29.10.2021 odbyło się pierwsze posiedzenie Krajowej Rady ds. Onkologii z nowym Przewodniczącym. Tematem posiedzenia była Krajowa Sieć Onkologiczna.

### Overall survival benefit with tebentafusp in metastatic uveal melanoma

Nathan P., Hassel J., Rutkowski P. i wsp.

*N. Engl. J. Med.*, 2021; 385: 1196–1206

Czerniak błony naczyniowej gałki ocznej różni się od czerniaka skóry, charakteryzuje się niską częstością występowania mutacji i rocznym całkowitym przeżyciem około 50% w chorobie rozsianej. Mało jest danych dotyczących poprawy całkowitego przeżycia po zastosowaniu leczenia systemowego. Tebentafusp jest dwuswoistym białkiem składającym się z receptora limfocytów T o zwiększonym powinowactwie połączonego z przeciwciałem anti-CD3, które może skierować komórki T na docelowe komórki z obecnością glikoproteiny 100.

**Metody.** W otwartym badaniu III fazy przydzielono losowo nieleczonych wcześniej HLA-A\*02:01-dodatnich chorych na czerniaka błony naczyniowej gałki ocznej, w stosunku 2:1, do leczenia tebentafuspem (grupa z tebentafuspem) lub do leczenia lekiem wybranym przez badacza: pembrolizumab, ipilimumab lub dakarbazyna (grupa kontrolna). Chorych stratyfikowano w zależności od stężenia dehydrogenazy mleczanowej. Pierwszorzędownym punktem końcowym był całkowity czas przeżycia.

**Wyniki.** Łącznie 378 chorych zostało losowo przydzielonych do grupy leczonej tebentafuspem (252 chorych) lub do grupy kontrolnej (126 chorych). Udział rocznych przeżyć całkowitych wyniósł 73% w grupie z tebentafuspem i 59% w grupie kontrolnej (współczynnik ryzyka zgonu 0,51; 95% przedział ufności [confidence interval – CI]: 0,37–0,71;  $p < 0,001$ ) w grupie zgodnej z intencją leczenia. Udział przeżyć wolnych od progresji był również znacząco wyższy w grupie z tebentafuspem niż w grupie kontrolnej (31% vs. 19% w 6. miesiącu; współczynnik ryzyka progresji choroby lub zgonu 0,73; 95% CI: 0,58–0,94;  $p = 0,01$ ). Najczęstszymi działaniami niepożądanymi związanymi z leczeniem w grupie z tebentafuspem były zdarzenia zależne od cytokin (z powodu aktywacji komórek T) i skórne działania niepożądane (związane z obecnością glikoproteiny 100 na melanocytach), w tym wysypka (83%), gorączka (76%), świąd (69%). Częstość i ciężkość wymienionych działań niepożądanych spadała po pierwszych trzech lub czterech dawkach leku i rzadko prowadziły one do zaprzestania podawania leku (2%). Nie zaobserwowano zgonów związanych z leczeniem.

**Wnioski.** Leczenie tebentafuspem wiązało się z dłuższym czasem całkowitego przeżycia u uprzednio nieleczonych chorych na czerniaka błony naczyniowej gałki ocznej w porównaniu z chorymi z grupy kontrolnej.

### Teclistamab, a B-cell maturation antigen × CD3 bispecific antibody, in patients with relapsed or refractory multiple myeloma (MajesTEC-1): a multicentre, open-label, single-arm, phase 1 study

Usmani S., Garfall A., van de Donk N. i wsp.

*Lancet*, 2021; 398: 665–674

Potrzebne jest nowoczesne leczenie nawrotowego i opornego szpiczaka plazmocytozowego, a antygen dojrzewania komórek B (BCMA) jest dobrze poznanym punktem uchwytu leczenia celowanego. Teklistamab jest podwójnie swoistym przeciwciałem, które wiąże BCMA i CD3, aby nakierować komórki T na komórki szpiczaka plazmocytozowego. Celem badania MajesTEC-1 była ocena bezpieczeństwa, tolerancji i skuteczności teklistamabu u chorych na nawrotowego i opornego szpiczaka plazmocytozowego.

**Metody.** Do otwartego jednoramiennego badania I fazy włączano chorych na nawrotowego lub opornego szpiczaka plazmocytozowego lub chorych, którzy nie tolerowali dostępnego leczenia. Teklistamab był podawany dożylnie (zakres 0,3–19,2 µg/kg [co 2 tygodnie] lub 19,2–720 µg/kg [co tydzień]) albo podskórnie (zakres 80–3000 µg/kg [co tydzień]) ze zwiększaniem dawki do 38,4 µg/kg lub do wyższych dawek. Pierwszorzędownym punktem końcowym było określenie odpowiedniej dawki do badania II fazy i ocena bezpieczeństwa oraz tolerancji leczenia teklistamabem. Bezpieczeństwo oceniono u wszystkich chorych, którzy otrzymali przynajmniej jedną dawkę teklistamabu. Skuteczność poddano ocenie u chorych, w przypadku których możliwa była ocena odpowiedzi (np. u chorych, którzy otrzymali przynajmniej jedną dawkę teklistamabu i u których przeprowadzono przynajmniej jedną ocenę odpowiedzi po leczeniu).

**Wyniki.** Od 8 czerwca 2017 roku do 29 marca 2021 roku spośród 219 chorych poddanych badaniom przesiewowym 157 zostało włączonych do badania (średnia liczba linii leczenia wynosiła 6) i otrzymało przynajmniej jedną dawkę teklistamabu (dożylnie  $n = 84$ ; podskórnie  $n = 73$ ). Dawkę zalecaną do badania II fazy: 1500 µg/kg podskórnie raz w tygodniu, po dawkach wzrastających 60 µg/kg i 300 µg/kg, otrzymało 40 chorych (mediana obserwacji 6,1 miesiąca, IQR 3,6–8,2). Nie zaobserwowano toksyczności ograniczającej dawkę do badania II fazy. Wśród 40 chorych, którzy przyjęli dawkę zalecaną do badania II fazy, najczęstszym działaniem niepożądanym był zespół uwalniania cytokin (28 chorych [70%], wszyscy w stopniu 1. lub 2.) i neutropenia (26 [65%], w tym 16 [40%]

w stopniu 3. lub 4.). Udział odpowiedzi u chorych, u których można było ocenić odpowiedź leczonych dawką zalecaną do badania II fazy (n = 40) wyniósł 65% (95% CI: 48–79); u 58% chorych uzyskano co najmniej bardzo dobrą częściową odpowiedź. Mediana czasu trwania odpowiedzi dla dawki zalecanej do badania II fazy nie została osiągnięta. Po obserwacji, której mediana wyniosła 7,1 miesiąca (IQR 5,1–9,1) 22 spośród 26 chorych (85%) żyło i kontynuowano leczenie. Przy dawce zalecanej do badania II fazy ekspozycja na teklistamab utrzymywała się powyżej docelowych stężeń oraz obserwowano stałą aktywację limfocytów T.

**Wnioski.** Teklistamab jest nowoczesnym lekiem, który może być stosowany u chorych na nawrotowego i opornego szpiczaka plazmocytozy. W dawce zalecanej do badania II fazy wykazywał obiecującą skuteczność, z trwałymi odpowiedziami, które pogłębiały się z czasem, oraz był dobrze tolerowany, co uzasadnia dalsze badania kliniczne z tym lekiem.

### **Pembrolizumab plus chemotherapy versus chemotherapy alone for first-line treatment of advanced oesophageal cancer (KEYNOTE-590): a randomised, placebo-controlled, phase 3 study**

Sun J., Shen L., MD, Shah M. i wsp.

*Lancet*, 2021; 398: 759–771

Pierwsza linia leczenia zaawansowanego raka przełyku jest aktualnie ograniczona do chemioterapii zawierającej fluoropirymidynę z pochodnymi platyny. Oceniono aktywność przeciwnowotworową pembrolizumabu z chemioterapią, porównując to połączenie z wyłączną chemioterapią w pierwszej linii leczenia zaawansowanego raka przełyku lub połączenia przełykowo-żołądkowego typu 1. według klasyfikacji Siewerta.

**Metody.** W 168 ośrodkach medycznych w 26 krajach przeprowadzono podwójnie zaślepienie badanie III fazy z grupą kontrolną z użyciem placebo. Upřednio nieleczonych chorych (powyżej 18. r.ż.) na potwierdzonego histopatologicznie lub cytologicznie, miejscowo zaawansowanego, nieoperacyjnego lub rozlanego raka przełyku lub połączenia przełykowo-żołądkowego typu 1. według klasyfikacji Siewerta (niezależnie od ekspresji PD-L1), z mierzalną chorobą według kryteriów RECIST 1.1, w stanie ogólnym ocenionym za pomocą skali ECOG jako 0–1, przydzielano losowo w stosunku 1:1 do leczenia pembrolizumabem (w dawce 200 mg) lub placebo, w połączeniu z chemioterapią (5-fluorouracyl i cisplatyna), podawanych dożylnie co 3 tygodnie, do 35 cykli. Randomizacja była stratyfikowana według obszaru geograficznego, typu histologicznego i stanu ogólnego. Badanie było zaślepienie dla chorych, badaczy i pozostałego personelu, również w zakresie ekspresji PD-L1. Pierwszorzędnym punktem końcowym był całkowity czas przeżycia chorych na płaskonabłonkowego raka przełyku z PD-L1 *combined positive score* (CPS) co najmniej 10 oraz całkowity czas przeżycia i czas wolny od progresji u cho-

rych na płaskonabłonkowego raka przełyku z PD-L1 CPS co najmniej 10 i u wszystkich chorych przydzielonych do leczenia.

**Wyniki.** Od 25 lipca 2017 do 3 czerwca 2019 roku spośród 1020 chorych włączonych do badania, 749 przydzielono losowo do stosowania pembrolizumabu z chemioterapią (n = 373 [50%]) lub do grupy otrzymującej placebo w połączeniu z chemioterapią (n = 376 [50%]). W pierwszej analizie (mediana czasu obserwacji 22,6 miesiąca) całkowity czas przeżycia był dłuższy w ramieniu z pembrolizumabem i chemioterapią w porównaniu z grupą stosującą placebo z chemioterapią w grupie chorych na płaskonabłonkowego raka przełyku z PD-L1 CPS co najmniej 10 (mediana 13,9 miesiąca vs. 8,8 miesiąca; współczynnik ryzyka 0,57 [95% CI: 0,43–0,75]; p < 0,0001), w grupie chorych na płaskonabłonkowego raka przełyku (12,6 miesiąca vs. 9,8 miesiąca; 0,72 [0,60–0,88]; p = 0,0006), w grupie z PD-L1 CPS co najmniej 10 (13,5 miesiąca vs. 9,4 miesiąca; 0,62 [0,49–0,78]; p < 0,0001) i u wszystkich chorych przydzielonych do leczenia (12,4 miesiąca vs. 9,8 miesiąca; 0,73 [0,62–0,86]; p < 0,0001). Czas wolny od progresji był również dłuższy w ramieniu leczonym pembrolizumabem i chemioterapią w grupie chorych na płaskonabłonkowego raka przełyku (6,3 miesiąca vs. 5,8 miesiąca; 0,65 [0,54–0,78]; p < 0,0001), w grupie z PD-L1 CPS co najmniej 10 (7,5 miesiąca vs. 5,5 miesiąca; 0,51 [0,41–0,65]; p < 0,0001) i u wszystkich chorych przydzielonych do leczenia (6,3 miesiąca vs. 5,8 miesiąca; 0,65 [0,55–0,76]; p < 0,0001). Działania niepożądane związane z leczeniem co najmniej 3. stopnia zaobserwowano u 266 chorych (76%) otrzymujących pembrolizumab z chemioterapią w porównaniu z 250 (68%) w grupie otrzymującej placebo z chemioterapią.

**Wnioski.** Dołączenie pembrolizumabu do chemioterapii wydłużyło całkowity czas przeżycia u chorych na wcześniej nieleczonego, zaawansowanego, płaskonabłonkowego raka przełyku z PD-L1 CPS co najmniej 10 oraz całkowity czas przeżycia i czas wolny od progresji choroby u chorych na płaskonabłonkowego raka przełyku, w grupie z PD-L1 CPS co najmniej 10 oraz u wszystkich chorych przydzielonych do leczenia, niezależnie od rozpoznania histopatologicznego, w porównaniu z placebo z chemioterapią, przy akceptowalnym profilu bezpieczeństwa.

### **Dose escalation of subcutaneous epcoritamab in patients with relapsed or refractory B-cell non-Hodgkin lymphoma: an open-label, phase 1/2 study**

Hutchings M., Mous R., Clausen M.R. i wsp.

*Lancet*, 2021; 398: 1157–1169

Chorzy na nawrotowego lub opornego na leczenie chłoniaka nieziarnicznego z limfocytów B mają niewiele możliwości leczenia. Celem badania było określenie bezpieczeństwa i zalecaniej dawki epcoritamabu, nowego dwuswoistego przeciwciała skierowanego przeciwko CD3 i CD20, indukującego aktywność

cytotoksyczną za pośrednictwem limfocytów T przeciwko złośliwym limfocytom B CD20+.

**Metody.** Do części badania, która polegała na zwiększaniu dawki leku, włączono dorosłych chorych na nawrotowego lub opornego na leczenie chłoniaka nieziarniczego CD20+ z limfocytów B w dziesięciu ośrodkach, w czterech krajach (Danii, Holandii, Wielkiej Brytanii i Hiszpanii). Chorzy otrzymywali dawki podstawowe i pośrednie, a następnie pełne dawki epkoritamabu podawanego podskórnie w 28-dniowych cyklach; w każdej kolejnej grupie zwiększano dawkę podstawową, pośrednią lub pełną (0,0128–60 mg). Głównym celem było określenie maksymalnej tolerowanej dawki i zalecanej dawki do badania II fazy. Oceniono również bezpieczeństwo, aktywność przeciwnowotworową, farmakokinetykę i biomarkery immunologiczne.

**Wyniki.** Od czerwca 2018 roku do lipca 2020 roku włączono do badania 73 chorych, spośród których u 68 przeprowadzono eskalację do pełnych dawek (0,0128–60 mg) epkoritamabu podskórnie. Nie zaobserwowano efektów toksycznych ograniczających dawkę i nie osiągnięto maksymalnej tolerowanej dawki. Pełna dawka 48 mg została uznana za zalecaną do badania II fazy. Wszystkich 68 chorych otrzymało co najmniej jedną dawkę epkoritamabu i zostało włączonych do analiz bezpieczeństwa. Częstymi zdarzeniami niepożądanymi była gorączka (47 chorych [69%] – głównie związana z zespołem uwalniania cytokin, 40 chorych [59%], wszystkie stopnie 1. lub 2.) i odczyny w miejscu wstrzyknięcia (32 [47%]; 31 stopień 1.). Nie wystąpiły zdarzenia stopnia 3. lub wyższego. Nie przerwano leczenia z powodu zdarzeń niepożądanych związanych z leczeniem. Nie zanotowano zgonów związanych z leczeniem. Całkowity udział odpowiedzi u chorych na nawrotowego lub opornego na leczenie rozlanego chłoniaka z dużych komórek B wyniósł 68% (95% CI: 45–86), przy czym 45% osiągnęło całkowitą odpowiedź po podaniu pełnych dawek 12–60 mg. Przy dawce 48 mg całkowity udział odpowiedzi wyniósł 88% (47–100), przy czym 38% osiągnęło całkowitą odpowiedź. Udział wszystkich odpowiedzi wśród chorych na nawrotowego lub opornego na leczenie chłoniaka grudkowego wyniósł 90% (55–100), przy czym u 50% uzyskano całkowitą odpowiedź przy pełnych dawkach 0,76–48 mg. Epkoritamab indukował silne i utrzymujące się zmniejszenie liczby limfocytów B oraz aktywację i ekspansję limfocytów T CD4+ i CD8+, przy niewielkim wzroście stężenia cytokin.

**Wnioski.** Prowadzenie trwających badań II i III fazy dotyczących zastosowania epkoritamabu podawanego podskórnie u chorych na nawrotowego lub opornego na leczenie chłoniaka nieziarniczego z limfocytów B jest uzasadnione.

## Lutetium-177-PSMA-617 for metastatic castration-resistant prostate cancer

Sartor O., de Bono J., Chi K.N. i wsp.

*N. Engl. J. Med.*, 2021; 385: 1091–1103

Pomimo ostatnich postępów w leczeniu raka gruczołu krokowego opornego na kastrację jest złe. W tej grupie chorych często stwierdza się wysoką ekspresję swoistego dla gruczołu krokowego antygenu błonowego (PSMA). Lutet-177 (<sup>177</sup>Lu)-PSMA-617 to radioligand, który dostarcza promieniowanie cząstek beta do komórek z ekspresją PSMA i otaczającego mikrośrodowiska.

**Metody.** Przeprowadzono otwarte badanie III fazy oceniające skuteczność <sup>177</sup>Lu-PSMA-617 u chorych na rozlanego opornego na kastrację raka gruczołu krokowego, wcześniej leczonych co najmniej jednym inhibitorem receptora androgenowego, jednym lub dwoma schematami zawierającymi taksany, z dodatnim wynikiem badania PET z wykorzystaniem znakowanego galem PSMA (<sup>68</sup>Ga-labeled PSMA-11). Chorych przydzielano losowo (w stosunku 2:1) do otrzymywania <sup>177</sup>Lu-PSMA-617 (7,4 GBq co 6 tygodni przez cztery do sześciu cykli) wraz ze standardową opieką zgodną z protokołem lub wyłącznie do standardowej opieki. Standardowa opieka objęta protokołem wykluczała chemioterapię, immunoterapię, leczenie radem (<sup>223</sup>Ra) i leki eksperymentalne. Alternatywnymi pierwszorzędowymi punktami końcowymi były: oparte na obrazowaniu przeżycie wolne od progresji i przeżycie całkowite, dla których współczynnik ryzyka wyniósł odpowiednio 0,67 i 0,73. Kluczowymi drugorzędowymi punktami końcowymi były: obiektywna odpowiedź na leczenie, kontrola choroby i czas do wystąpienia objawowych zdarzeń kosztnych. Jako zdarzenia niepożądane w trakcie leczenia przyjęto te, które wystąpiły nie później niż 30 dni po ostatniej dawce leku i przed kolejnym leczeniem przeciwnowotworowym.

**Wyniki.** Od czerwca 2018 roku do połowy października 2019 roku spośród 1179 chorych, którzy wzięli udział w badaniach przesiewowych, 831 przydzielono losowo do leczenia. Wyjściowa charakterystyka chorych była zrównoważona pomiędzy grupami. Mediana obserwacji wyniosła 20,9 miesiąca. Stosowanie <sup>177</sup>Lu-PSMA-617 wraz z opieką standardową znacząco wydłużyło czas wolny od progresji ocenianej w badaniach obrazowych (mediana 8,7 vs. 3,4 miesiąca; współczynnik ryzyka progresji lub zgonu 0,40; 99,2% przedział ufności [CI] 0,29–0,57; p < 0,001) oraz całkowity czas przeżycia (mediana 15,3 vs. 11,3 miesiące; współczynnik ryzyka zgonu 0,62; 95% CI: 0,52–0,74; p < 0,001). Wszystkie kluczowe drugorzędowe punkty końcowe wykazały znamienne korzyść z zastosowania <sup>177</sup>Lu-PSMA-617.

Częstość występowania zdarzeń niepożądanych stopnia 3. lub wyższego była wyższa w grupie leczonej  $^{177}\text{Lu}$ -PSMA-617 (52,7% w porównaniu z 38,0% w grupie kontrolnej), ale jakość życia nie uległa pogorszeniu.

**Wnioski.** Dołączenie leczenia radioligandem  $^{177}\text{Lu}$ -PSMA-617 do standardowej opieki wydłużyło czas wolny od progresji i czas całkowitego przeżycia u chorych na rozlanego PSMA-dodatniego raka gruczołu krokowego opornego na kastrację.

### MRI-targeted or standard biopsy in prostate cancer screening

Eklund M., Jäderling F., Discacciati A. i wsp.

*N. Engl. J. Med.*, 2021; 385: 908–920

Nadrozpozniwalność raka gruczołu krokowego stanowi istotny problem badań przesiewowych. Obrazowanie metodą rezonansu magnetycznego (MRI) z celowaną biopsją stara się sprostać temu wyzwaniu, ale wyniki zastosowania tego badania w ramach powszechnych badań przesiewowych w kierunku wykrycia raka gruczołu krokowego są nieznane.

**Metody.** Przeprowadzono badanie populacyjne typu *non-inferiority*, do którego zaproszono mężczyzn w wieku 50–74 lat z ogólnej populacji. Mężczyzn ze stężeniem antygenu swoistego dla gruczołu krokowego (*prostate-specific antigen* – PSA) 3 ng/ml lub wyższym przydzielano losowo, w stosunku 2:3, do wykonania standardowej biopsji (grupa biopsji standardowej) lub do wykonania MRI z celowaną i standardową biopsją, jeśli wyniki MRI sugerowały obecność raka gruczołu krokowego (grupa biopsji eksperymentalnej). Pierwszorzędownym punktem końcowym był udział mężczyzn, u których rozpoznano klinicznie istotnego raka (Gleason  $\geq 7$ ). Kluczowym, drugorzędowym punktem końcowym było wykrycie klinicznie nieistotnych nowotworów (6 punktów w skali Gleasona).

**Wyniki.** Spośród 12 750 włączonych do badania mężczyzn, 1532 zakwalifikowano do biopsji (stężenie PSA 3 ng/ml lub więcej), w tym 603 przydzielono do biopsji standardowej, a 929 do biopsji eksperymentalnej. Klinicznie istotny nowotwór rozpoznano u 192 mężczyzn (21%) w grupie biopsji eksperymentalnej w porównaniu z 106 mężczyznami (18%) w grupie z biopsją standardową (95% przedział ufności [CI]:  $-1$ – $7$ ;  $p < 0,001$  dla *non-inferiority*). Odsetek nowotworów klinicznie nieistotnych był mniejszy w grupie, w której wykonywano biopsję eksperymentalną niż w grupie z biopsją standardową (4% [41 mężczyzn] vs. 12% [73 mężczyzn]; różnica  $-8$  punktów procentowych; 95% CI: od  $-11$  do  $-5$ ).

**Wnioski.** Obrazowanie metodą rezonansu magnetycznego z celowaną i standardową biopsją u mężczyzn z podejrzeniem raka gruczołu krokowego w badaniu MRI nie jest gorszą metodą diagnostyczną w porównaniu ze standardową biopsją (zarówno pod względem wykrywania istotnego klinicznie nowotworu, jak i mniejszej wykrywalności klinicznie nieistotnego raka).

### Adjuvant atezolizumab after adjuvant chemotherapy in resected stage IB–IIIA non-small-cell lung cancer (IMpower010): a randomised, multicentre, open-label, phase 3 trial

Felip E., Altorki N., Zhou C. i wsp.

*Lancet*, 2021; 398: 1344–1357

Nowe strategie leczenia uzupełniającego doszczętny zabieg operacyjny u chorych na wczesnego niedrobnokomórkowego raka płuca (NSCLC) mogą się wiązać z poprawą wyników. Porównano uzupełniające leczenie atezolizumabem z najlepszą opieką podtrzymującą u chorych po uzupełniającej chemioterapii z zastosowaniem pochodnych platyny.

**Metody.** Wieloośrodkowe otwarte badanie III fazy IMpower010 przeprowadzono w 227 ośrodkach w 22 krajach. Do badania włączano chorych na NSCLC, powyżej 18. rż, w stopniu zaawansowania IB (guzy powyżej 4 cm) – IIIA według Union Internationale Contre le Cancer i American Joint Committee on Cancer (7 edycja), po doszczętnym zabiegu operacyjnym. Chorych przydzielono losowo (1:1) do uzupełniającego leczenia atezolizumabem (1200 mg co 21 dni, do 16 cykli albo do jednego roku leczenia) lub do najlepszej opieki podtrzymującej (obserwacja i regularne obrazowanie w celu wykrycia nawrotu choroby) po uzupełniającej chemioterapii (1–4 cykli). Pierwszorzędownym punktem końcowym było przeżycie wolne od choroby u chorych z ekspresją PD-L1 co najmniej 1%, u wszystkich chorych w stopniu zaawansowania II–IIIA oraz w grupie zgodnej z intencją leczenia (stopień zaawansowania IB–IIIA). Bezpieczeństwo oceniono u wszystkich chorych losowo przydzielonych do leczenia atezolizumabem lub do najlepszej opieki podtrzymującej.

**Wyniki.** Od 7 października 2015 roku do 19 września 2018 roku 1280 chorych po doszczętnym zabiegu operacyjnym włączono do badania. Spośród 1269 chorych, którzy przeszli uzupełniającą chemioterapię, 1005 przydzielono losowo do leczenia atezolizumabem ( $n = 507$ ) lub do najlepszej opieki podtrzymującej ( $n = 498$ ); 495 chorych z obu grup poddano leczeniu. Po medianie obserwacji 32,2 miesiąca (IQR 27,4–38,3) leczenie atezolizumabem wydłużyło czas wolny od choroby w grupie chorych w stopniu zaawansowania II–IIIA w porównaniu z najlepszą opieką podtrzymującą, zarówno wśród chorych w stopniu zaawansowania II–IIIA z ekspresją PD-L1 co najmniej 1% (hazard względny [*hazard ratio* – HR] 0,66; 95% CI: 0,50–0,88;  $p = 0,0039$ ), jak i u wszystkich chorych w stopniu zaawansowania II–IIIA (0,79; 0,64–0,96;  $p = 0,020$ ). W grupie zgodnej z intencją leczenia, HR przeżycia wolnego od choroby wyniósł 0,81 (0,67–0,99;  $p = 0,040$ ). Działania niepożądane związane z leczeniem atezolizumabem w stopniu 3. i 4. zaobserwowano u 53 spośród 495 chorych (11%), a w stopniu 5. u 4 chorych (1%).

**Wnioski.** W badaniu IMpower010 atezolizumab podawany po uzupełniającej chemioterapii wydłużył czas wolny od choroby

u chorych po doszczętnym usunięciu NSCLC w stopniu II–IIIa w porównaniu z najlepszą opieką podtrzymującą, z większą korzyścią u chorych z ekspresją PD-L1 co najmniej 1%, bez żadnych nowych obserwacji w zakresie działań niepożądanych. Atezolizumab po uzupełniającej chemioterapii stanowi korzystną możliwość leczenia u chorych na wczesnego NSCLC po zabiegu operacyjnym.

*Magdalena Drózka  
Anna Kaczmarczyk  
Anna Kowalczyk  
Ewa Szutowicz-Zielińska*

---

## Otwarty dostęp do Biuletynu PTO *Nowotwory*

Szanowni Państwo, Drodzy Czytelnicy, Członkowie Polskiego Towarzystwa Onkologicznego oraz innych stowarzyszeń grupujących przedstawicieli specjalności onkologicznych,

z radością informujemy, że od 1 stycznia 2022 r. na stronie pisma ([www.nowotwory.edu.pl](http://www.nowotwory.edu.pl)) dostęp do zasobów polskojęzycznej wersji pisma ***Nowotwory. Journal Of Oncology***, które ukazuje się drukiem pod tytułem ***Nowotwory – Biuletyn Polskiego Towarzystwa Onkologicznego***, **zostanie otwarty dla wszystkich**. Jednocześnie pismo nie będzie od 2022 r. rozsyłane w wersji papierowej do członków odnośnych Towarzystw – z wyjątkiem tych osób, które zdecydują się dodatkowo opłacić wersję drukowaną (poprzez wydawcę).

Na internetowej stronie pisma dostępne będą wszystkie bieżące oraz archiwalne artykuły w formie gotowych do pobrania plików .pdf w formacie identycznym z wersją drukowaną.

Jednocześnie nadal dostęp do głównego, anglojęzycznego wydania pisma ***Nowotwory. Journal of Oncology***, pozostanie całkowicie otwarty dla wszystkich na dotychczasowych zasadach – bez żadnych ograniczeń.

Przypominamy, że pismo ***Nowotwory. Journal of Oncology*** obecnie ma 100 punktów na liście czasopism naukowych Ministerstwa Edukacji i Nauki.

Zachęcamy do składania manuskryptów poprzez system dostępny na naszej stronie.

Szczegółowe wytyczne dla autorów i wymagania dotyczące manuskryptów opisano w zakładce *Guidelines for Authors*.

**Zachęcamy także do wykorzystania całkowicie otwartego dostępu do archiwum czasopisma *Nowotwory. Journal of Oncology* i cytowania w Państwa pracach składanych w innych pismach odnośnych artykułów, które w ostatnich latach ukazały się na naszych łamach.**

To niezbędny warunek, aby pismo mogło dalej się rozwijać i dalej piąć się w górę w listach rankingowych czasopism naukowych. To także niezbędny warunek dołączenia *Nowotworów* do największych międzynarodowych repozytoriów medycznych i bibliograficznych baz danych.

---

## ***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)

---