

Biuletyn Polskiego Towarzystwa Onkologicznego

Nowotwory



Dose estimation in patients treated with radiotherapy for SARS-COVID disease based on EPID measurement

K. Ślosarek, T. Rutkowski, A. Gądek, Ł. Sroka, Ł. Dolla, R. Rutkowski, J. Jaroszewicz

Sexual health in breast cancer patients in Poland

J. Kufel-Grabowska, M. Lachowicz, M. Bartoszkiewicz, R. Ramlau, D. Maliszewski, K. Łukaszuk

How to manage radiation-induced dermatitis?

D. Kiprian, A. Szykut-Badaczewska, A. Gradzińska, J. Czuwara, L. Rudnicka

Zalecenia Polskiej Grupy Mięsakowej w odniesieniu do postępowania diagnostyczno-terapeutycznego oraz kontroli u chorych na neurofibromatozę typu 1 (NF1) oraz związanego z nią złośliwego nowotworu osłonek nerwów obwodowych

P. Rutkowski, A. Raciborska, A. Szumera-Ciećkiewicz, P. Sobczuk, M. Spatek, H. Kosela-Paterczyk, I. Ługowska, K. Biłska, M. Gos, J. Ryś, E. Chmielik, A. Tysarowski, K. Zaborowski, M. Oczko-Wojciechowska, P. Castaneda-Wysocka, D. Makuła, M. Zdzienicki, M. Ziętek, P. Fonrobert, K. Dolecki, M. Dedecjus, A. M. Czarnecka

90 lat
od otwarcia
Instytutu Radowego

Biuletyn Polskiego Towarzystwa Onkologicznego

Nowotwory

Redaktor Naczelny

Wojciech M. WYSOCKI

Redaktorzy Działów

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

Rada Redakcyjna

M. Baum (Wielka Brytania)
L. Cataliotti (Włochy)
M. Dębiec-Rychter (Belgia)
R. Duchnowska
R. Dziadziuszko
A. Eggermont (Francja)
K. Herman
S. Grodecka-Gazdecka
H. zur Hausen (Niemcy)
J. Jassem
A. Jeziorski
A. Kawecki
M. Krawczyk
M. Krzakowski
J. Kuźdzał
M. Litwiniuk
A. Maciejczyk
B. Maciejewski
S. Mrowiec
A. Nasierowska-Guttmejer
Z.I. Nowecki

J. Overgaard (Dania)
J. Piekarski
W. Polkowski
J. Reguła
R. Rosell (Hiszpania)
B. Sas-Korczyńska
M.I. Saunders (Wielka Brytania)
J.A. Siedlecki
E. Sierko
K. Skłodowski
I.E. Smith (Wielka Brytania)
H.D. Suit (Kanada)
R. Suwiński
I. Tannock (Kanada)
A. Turrisi (USA)
C.J.H. van de Velde (Holandia)
J.B. Vermorken (Belgia)
J. Walewski
M. Wojtukiewicz
P. Wysocki

Redaktor Honorowy

Edward TOWPIK

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



21-0502.002.001

Spis treści

Artykuły oryginalne / Original articles

Dose estimation in patients treated with radiotherapy for SARS-COVID disease based on EPID measurement77

Krzysztof Śłosarek, Tomasz Rutkowski, Adam Gądek, Łukasz Sroka, Łukasz Dolla, Roman Rutkowski, Jerzy Jaroszewicz

Sexual health in breast cancer patients in Poland 84

Joanna Kufel-Grabowska, Milena Lachowicz, Mikołaj Bartoszkiewicz, Rodryg Ramlau, Daniel Maliszewski, Krzysztof Łukaszuk

Artykuły przeglądowe / Review articles

The dose no longer plays a paramount role in radiotherapy (oncology), but time apparently does 90

Bogusław Maciejewski, Krzysztof Składowski

How to manage radiation-induced dermatitis? 96

Dorota Kiprian, Agata Szykut-Badaczewska, Agnieszka Gradzińska, Joanna Czuwara, Lidia Rudnicka

Selected platinum complexes in standard and modern anti-cancer therapies 106

Anna Kopacz-Bednarska, Teodora Król

Wytyczne i rekomendacje / Guidelines and recommendations

Zalecenia Polskiej Grupy Mięsakowej w odniesieniu do postępowania diagnostyczno-terapeutycznego oraz kontroli u chorych na neurofibromatozę typu 1 (NF1) oraz związanego z nią złośliwego nowotworu osłonek nerwów obwodowych 116

Piotr Rutkowski, Anna Raciborska, Anna Szumera-Ciećkiewicz, Paweł Sobczuk, Mateusz Spalek, Hanna Kosela-Paterczyk, Iwona Ługowska, Katarzyna Bilka, Monika Gos, Janusz Ryś, Ewa Chmielik, Andrzej Tysarowski, Konrad Zaborowski, Małgorzata Oczko-Wojciechowska, Patrycja Castaneda-Wysocka, Donata Makuła, Marcin Zdzienicki, Marcin Ziętek, Piotr Fonrobert, Kamil Dolecki, Marek Dedecjus, Anna M. Czarnecka

Obrazy w onkologii / Pictures in oncology

Synchronous cervical and ovarian cancer detected with ¹⁸F-FDG PET/CT examination. 140

Kamila Kaźmierczak, Witold Cholewiński, Anna Filipczuk, Błażej Nowakowski

An extrapleural solitary fibrous tumor with low metastatic potential in a young female 141

Przemysław J. Cuber, Tomasz Wojewoda, Wojciech M. Wysocki

Genetyka i onkologia / Genetics and oncology

Selected syndromes of hamartomatous polyposis of the gastrointestinal tract – clinical and genetic aspects. 142

Tomasz Pytrus, Karolina Pesz, Anna Kofla-Dłubacz, Andrzej Stawarski, Justyna Gil

Artykuł redakcyjny na zaproszenie / Invited editorial

Complementary and alternative therapies in oncology 146

Joanna Kufel-Grabowska, Mikołaj Bartoszkiewicz

List do Redakcji / Letter to the Editor

Does the culture of science publishing need to change from the *status quo* principle of “trust me”?..... 148

Jaime A. Teixeira da Silva

Doniesienia zjazdowe / Reports after conferences

Programy lekowe w onkologii: rekomendacje zmian 150

Jacek Jassem, Maciej Krzakowski, Joanna Chorostowska, Renata Duchnowska, Marcin Czech, Rafał Dziadziuszko, Iwona Hus, Tomasz Kubiowski, Piotr Potemski, Barbara Radecka, Piotr Rutkowski, Piotr Wysocki, Jan M. Zaucha, Krzysztof Jakubiak

Kronika / Chronicle

Z kalendarium Zarządu PTO (styczeń – luty 2022) 154

Journal Club 156

Komunikaty 161



**Narodowy
Instytut
Onkologii**
im. Marii Skłodowskiej-Curie
Państwowy Instytut Badawczy



Nowotwory

Journal of Oncology

Best Original Paper Award 2021

Z radością informujemy, że główną nagrodę w drugiej edycji konkursu *Best Original Paper Award* na najlepszą pracę oryginalną opublikowaną w 2021 roku w czasopiśmie *Nowotwory. Journal of Oncology* zdobyli:

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

autorzy artykułu:

***„Long-term results of randomized studies on the use
of a gentamicin-collagen sponge in rectal cancer
— depending on the length of time between
the completion of radiotherapy and the surgery”***

(NOWOTWORY J Oncol 2021; 71: 139–145)

Dose estimation in patients treated with radiotherapy for SARS-COVID disease based on EPID measurement

Krzysztof Śłosarek^{1,2}, Tomasz Rutkowski¹, Adam Gądek¹, Łukasz Sroka¹, Łukasz Dolla¹, Roman Rutkowski^{1,2}, Jerzy Jaroszewicz³

¹National Research Institute of Oncology, Gliwice Branch, Gliwice, Poland

²Varian Medical Systems, Warsaw, Poland

³Department of Infectious Diseases and Hepatology, Medical University of Silesia, Katowice, Poland

Introduction. COVID radiotherapy requires performance of all radiotherapy (RT) procedures during one site visit due to the infectious nature of the disease. The aim of the study was to develop methods of estimating the delivered dose based on electronic portal image device (EPID) signal during treatment.

Material and methods. Electronic portal image device signal was measured as a function of the phantom dose. The dose in 14 COVID patients was estimated for two X6MV beams.

Results. The method allows to estimate dose in phantom with uncertainty of 12%. In this case, a systematic error was reported. Therefore, coefficients for clinical data were calculated and used to determine the dose in patients. The mean difference between the dose calculated and the dose measured for the 14 patients was 1%, but the uncertainty of this method was estimated as $\pm 6\%$

Conclusions. The proposed method may be useful in clinical practice as *in vivo* method. However, due to high uncertainty, it should be dedicated to the detection of “big” errors.

Key words: SARS-COVID, EPID, fluence map, QA, *in vivo* dosimetry

Introduction

In December 2020, the National Research Institute of Oncology in Poland, Gliwice Branch, began the irradiation of SARS-COVID patients [1, 2]. A dose of 1 Gy was scheduled to the lung volume. This was part of a II phase study performed on 14 patients hospitalized between December 2020 and April 2021 due to severe viral pneumonia over the course of COVID-19 in the Department of Infectious Diseases and Hepatology, Medical University of Silesia, Bytom, Poland. There were 5 females and 9 men with a median age of 66 years (range 49–78). All of them required continuous oxygen supplementation. Inclusion criteria consisted of COVID-19 infection confirmed by polymerase

chain reaction (PCR), age ≥ 18 years, Zubrod score ≤ 3 points, clinical and radiological (radiography [RTG] or high resolution computed tomography [HRCT]) signs of viral pneumonia, severe COVID-19 – stage 3 according to national guidelines with $SpO_2 < 90\%$ and the need for oxygen supplementation the ability for providing of concise consent. Among the exclusion criteria were acute respiratory distress syndrome (ARDS), the need for invasive or mechanical ventilation, pregnancy, any thorax malignancy in the last 5 years, contraindication for medical transport for low dose radiotherapy (LDRT) procedure, cognitive impairment and therapy with another experimental therapies. The study was conducted according to the guideli-

Jak cytować / How to cite:

Śłosarek K, Rutkowski T, Gądek A, Sroka Ł, Dolla Ł, Rutkowski R, Jaroszewicz J. Dose estimation in patients treated with radiotherapy for SARS-COVID disease based on EPID measurement. *NOWOTWORY J Oncol* 2022; 72: 67–73.

nes of the Declaration of Helsinki, and approved by the Ethics Committee of the Maria Skłodowska-Curie National Research Institute of Oncology, Gliwice Branch, Poland; all participants gave written informed consent. RT administered at LDRT modulates the inflammatory response. This anti-inflammatory action of LDRT includes various mechanisms including the induction of apoptosis in immune cells, decreasing levels of some proinflammatory cytokines, inhibiting leukocyte recruitment and the reducing function of macrophages (Arenas). This feature of LDRT was discovered and clinically utilized in the first half of the 20th century prior to the era of antibiotics in the treatment of a wide range of inflammatory and infectious diseases such as sinusitis, arthritis, gas gangrene, carbuncles, inner ear infections, including pneumonia (Calabrese) [22, 23]. Due to the above facts, the concept of utilizing LDRT as a suppressor of COVID-19 related pneumonia was raised.

The radiotherapy linear accelerator TrueBeam manufactured by Varian equipped with a 1200 EPID was used. As the TPS treatment planning system ECLIPSE (Varian), version 16.1, was used. During the irradiation/treatment of SARS-COVID patients, it was presumed that the following assumptions should be followed:

- the duration of the procedure should be minimized,
- the number of persons in direct contact with the patient should be minimal,
- all Radiotherapy Trials Quality Assurance (RT QA) requirements must be met.

This must be done during a one-off radiotherapy session. An important part of the RT QA procedures is the full control of the delivered dose. This task is difficult to accomplish because the standard "treatment planning" does not exist here. The patient has no stabilization and no 3DCT imaging. All procedures of "treatment planning" and QA are carried out in a treatment room. An irradiation technique should be simple.

Two opposite fields with multi-leaf collimators (MLC) were selected. The irradiation time of the 1 Gy dose was calculated for a depth of half of the AP dimension. For a beam angle 0° and 180°, a dose of 0.5 Gy was planned. This procedure is also used for palliative cases. The main question of this study was: Is it possible to verify the delivered dose during a single session?

The fluence map obtained with EPID was tested to measure the dose in real time [3–5], repeated treatment [6–9], point dose measurement [10] and dose distribution [11–14]. Fluence maps were also used to verify the correct operation of the MLC [15–18] or compatibility with the planned dose distribution [19]. EPID can be used as a dose meter in *in vivo* dosimetry [20, 21]. For this purpose, cone-beam computed tomography (CBCT) and EPIDs are excellent tools. A 3D image is obtained with CBCT and an EPID is used to acquire a fluence map during a therapeutic session to estimate a dose. The aim of the study was to develop a method of measuring the dose during a therapeutic session using the EPID.

Material and methods

Irradiation is carried out by two opposite X-6MV fields. A 1 Gy dose is defined at a point at a depth of ½ of the AP dimension in the geometric center of the right field beam (right lung). The irradiation time was calculated for this depth using the Eclipse Irreg module [1, 2]. These calculations do not take into account tissue density and are based only on dose depth, beam specification and source to surface distance (SSD) dimensions. In the case, the calculated dose may be overstated as the density of the lung tissue is less than the density of water. After a therapeutic session a CBCT is acquired. It is used to calculate the 3D distribution of the dose for the previously calculated irradiation time. During irradiation a fluence map is measured by an EPID. This signal can be correlated with the dose (fig. 1).

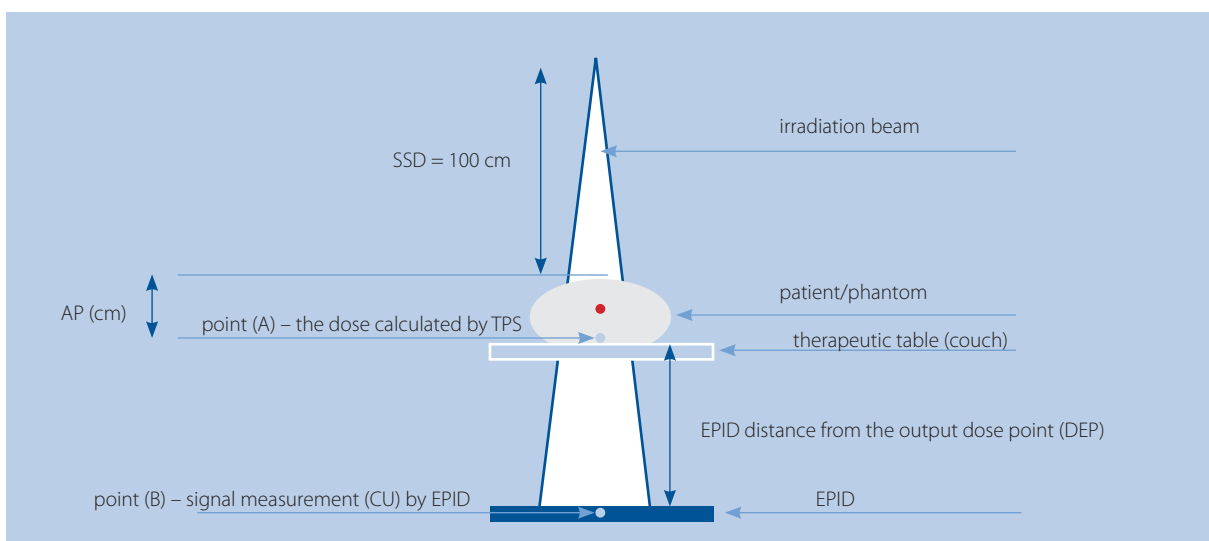


Figure 1. Patient dose estimation diagram based on EPID signal measurement. Knowing the patient's AP dimension, the distance of the output dose point from the EPID can be calculated

If "A" is selected close to the exit of the beam, then the output dose takes into account the absorption of radiation. The radiation absorption through the couch can be omitted and the output dose can be correlated at "A" with the EPID signal "B". The higher the dose at "A", the greater measured signal. EPID calibration should be carried out to correlate signal (CU) and radiation dose (Gy) dependency.

The next step is to determine the dependence of the signal of dose on the distance between "A" and "B". It is assumed that the greater this distance, the smaller the measured signal if the dose at "A" is constant. Measurements were made for SSD = 90, 100 and 110 cm. The position of the EPID was set at 160 cm. The phantom is 20 cm thick, changing the SSD changes the distance between "A" and "B"; DEP – distance EPID point "A". These distances are: 50, 40 and 30 cm for SSD: 90, 100 and 110 cm. At a depth of 1/2 AP of the phantom, the following doses were defined: 0.5, 1.0 and 1.5 Gy, for a 10 x 10 cm beam. The dose at "A", "A1" and "A2" are due to different effective depths because the CIRS (Computerized Imaging Reference Systems, Inc., IMRT Thorax Phantom Model 002LFC) measurement phantom has a heterogeneous density (fig. 2).

The calculated doses at "A", "A1" and "A2" will take dependencies into account. In order to confirm the dose calculation model based on the EPID, a "blank test" was performed.

This method was used for 14 patients with SARS-COVID. Images (MV, kV) were taken to determine the AP dimension and define the irradiated volume by determining the MLC shape. Based on the AP dimension and the shape of fields, the irradiation time was calculated for 1 Gy using the Irreg module. The middle of the AP dimension was situated in the middle of the left lung beam. The Irreg module calculates irradiation time based on the depth for 1 g/cm³ density for the defined dimension of the field. After irradiation, a CBCT imaging was performed to determine the density and to define treated volumes and critical organs. The shape of the irradiation fields was copied onto the acquired 3DCBCT. 3D radiation dose distribution calculations were performed using the ECLIPSE Acuros

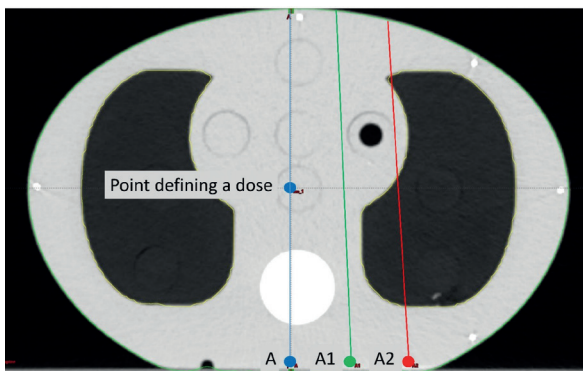


Figure 2. Phantom and points "A", "A1" and "A2" location for which the doses used for EPID calibration as a function of distance were calculated. Equivalent depths should be 21.5 cm, 19.3 cm and 12.1 cm respectively for points "A", "A1" and "A2". The difference in these depths is related to the densities through which the beam's "radius" passes

algorithm v 16.1 [1, 2]. Dose output points were selected for field 0° and 180°. Four points were obtained to compare the measured and calculated doses. These points were selected in the homogeneous dose volume. These single measurement points can be subject to great uncertainty, therefore average values, from four points, were analyzed.

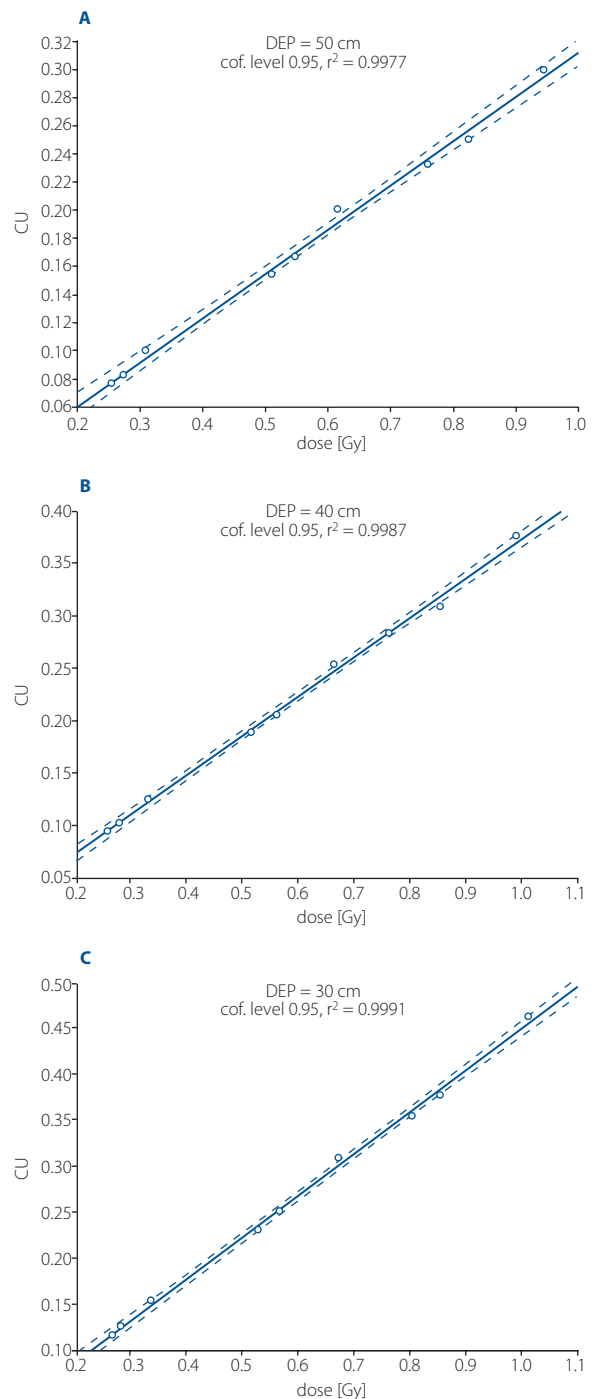


Figure 3. Relationship between the EPID signal (CU) and the output dose for different therapeutic table distances from the EPID: A 50 cm, B 40 cm and C 30 cm. The straight directional coefficient depends on the DEP, and the correlation coefficients for all DEP are above 0.99

To assess the conformity of the calculated and measured values, non-parametric tests such as the Wilcoxon signed-rank test were used, taking a p value less than 0.05 as the level of statistical significance.

Results

The dependence of the EPID value on the value of the output dose was measured. In the dose range from 0.15 Gy to 0.9 Gy, a linear relationship ($r^2 = 0.99$) was found between the output dose (phantom) and the signal value (EPID–CU). The next stage involved measuring the EPID signal at a distance from the position of the therapeutic table for different output dose values. Figure 3 shows the results of the EPID signal dependency on different distances from the therapeutic table and different output doses.

The measurements showed a linear relationship of 0.95 confidence for a correlation coefficient above 0.99. On this basis, a directional factor “K” could be determined for the DEP dependency (EPID distance from the output dose):

$$\text{Dose [Gy]} = \text{CU} \times \text{K}(\text{DEP}) \quad [1]$$

The calculations showed the following values of the coefficient “K”: 3.2106 for DEP = 50 cm, 2.6871 for DEP = 40 cm, 2.2304 for DEP = 30 cm. These dependencies describe an exponential function:

$$\text{K}(\text{DEP}) = a \times \exp(b \times \text{DEP}) \quad [2]$$

The least squared method was used to calculate coefficients “a” and “b”, which were equal to: 1.2932 and 0.0182. The correlation coefficient of the match was above 0.99.

The sets of “K” coefficients obtained from the measurements were then compared:

$$\text{K}(\text{DEP}) = \text{dose [Gy]} \text{ outlet} / \text{CU (measured)} \quad [3]$$

and contrasted with the “K” factor calculated from formula [2], for the calculated coefficients “a” and “b”. The Wilcoxon test was used to compare the results, which did not show statistically significant differences between them ($p > 0.05$).

A blank evaluation of the output dose was performed, based on the CU measurement, to validate the developed model. The dose should have been estimated at the defined point (fig. 2). The EPID signal was read as described before. Since the dose was defined in the middle of the AP dimension of the phantom, it was necessary to introduce a relationship between the point of its definition and the point of the output dose. The % depth dose (%DD) value was used for the equivalent depth and read from the dose distribution. This approach is consistent with the actual dose estimation conditions for treated patients. The results of the comparison are presented in table I.

The mean dose differences – measured and calculated for “A”, “A1” and “A2” were: 0.75% for SSD = 100 cm, 1.97% for SSD = 110 cm, and 1.22% for SSD = 90 cm. Doses were compared using the Wilcoxon test. No differences were reported between them, which would have been statistically significant ($p = 0.5165$). It can be assumed that it is possible to estimate the dose (in a phantom) based on EPID signal measurements. Table I shows that the maximum difference between the calculated and measured doses was 5.56%, and it was found that the method of estimating the dose based on EPID was subject to uncertainty of 12% ($\pm 5.56\%$).

The developed method was used to estimate the dose received by irradiated SARS-COVID patients. Figure 4 shows the points that were selected to estimate the dose and the geometry of the measurement.

Table II shows the results of the measured EPID dose for one of the patients. The results, for all patients, indicate that all measured doses were lower than the calculated average of 12%. Only 4 out of 14 measurements were within the uncertainty level (<12%). The Wilcoxon test showed statistically

Table I. Doses calculated by the treatment planning system and estimated based on the EPID signal measurement. Model validation conditions on the measurement phantom for geometry is similar to the patient’s irradiation conditions

SSD [cm]	Measurement point	CU read from EPID	DEP [cm]	Measured output dose [Gy]	% of output dose	Measured dose [Gy]	Dose [Gy] calculated by TPS	% Diff.
100	A	0.1446	40	0.3887	53.6	0.73	0.75	-3.30%
100	A1	0.1539	40	0.4137	56.3	0.73	0.75	-2.02%
100	A2	0.1876	40	0.5043	63.7	0.79	0.75	5.56%
110	A	0.4713	30	1.0562	54.9	1.92	2	-3.76%
110	A1	0.5046	30	1.1308	58.5	1.93	2	-3.34%
110	A2	0.6136	30	1.3750	67.4	2.04	2	2.06%
90	A	0.1945	50	0.6272	52.0	1.21	1.25	-3.50%
90	A1	0.2093	50	0.6750	55.3	1.22	1.25	-2.29%
90	A2	0.2449	50	0.7898	63.8	1.24	1.25	-0.96%

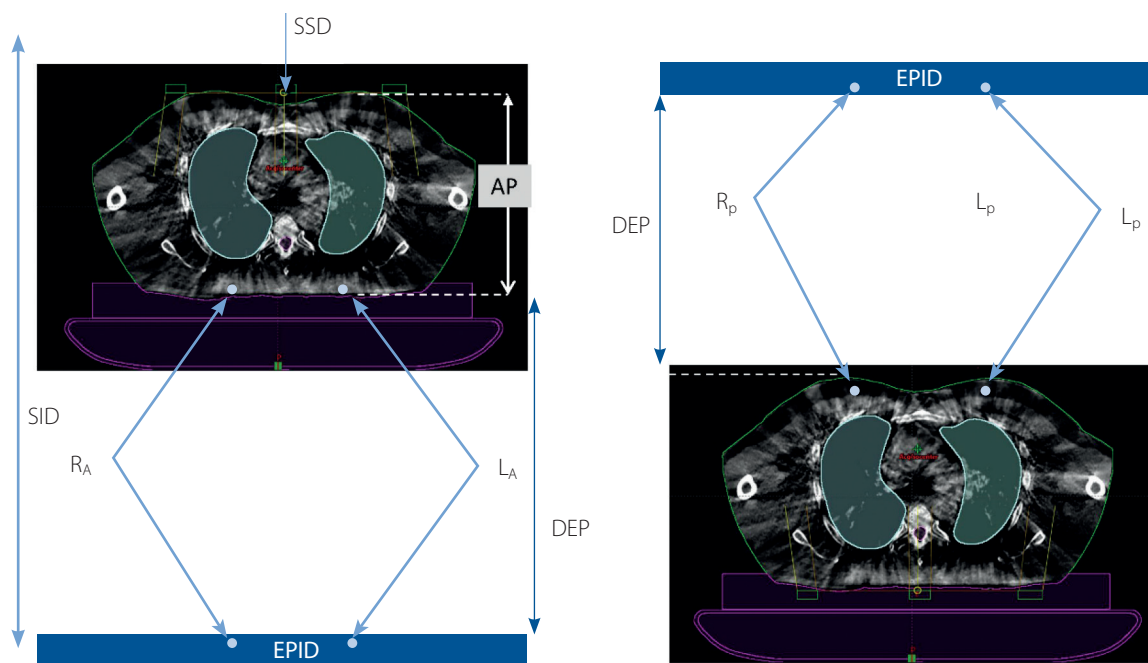


Figure 4. Geometry for measuring the CU value on the basis of which the dose is calculated. SSD = 100 cm, for each irradiation field, and SID (EPID setting) = 160 cm (or 150 cm). DEP depends on the AP dimension of the patient

Table II. The comparison of measured (EPID) and calculated (TPS) doses. %Δ is the mean difference for the four measuring points: R_A , L_A , R_P and L_P , calculated as: $100\% \times (EPID_{dose} - TPS_{dose}) / TPS_{dose}$.

Beam angle [deg]	Measurement point	Fluence [CU]	Dose measured by EPID [Gy]	Dose [Gy] calculated by TPS	Mean %Δ	AP [cm] Patient's dimension	DEP [cm]	EPID Vertical position - SID [cm]
0	R_A	0.1774	0.332193	0.3423	7.14%	29.66	20.34	150
	L_A	0.1573	0.294554	0.3376			20.34	
180	R_P	0.1623	0.303917	0.337			20.34	
	L_P	0.1544	0.289124	0.298246			20.34	

significant differences ($p < 0.05$) between the set of calculated and measured doses. Shifting the result of this measurement in one direction indicates a systematic error.

The measured dose was lower than planned for all studied patients. The geometry of the dose measurement using a phantom is different than in the case of patient irradiation e.g., patient dimensions vs phantom dimension. The EPID calibration was performed for a 10 x 10 cm beam, the actual dimension of the irradiation beam was 22 x 25 cm.

The dose output was correlated with the EPID signal for the relationship received from the clinical data using the same method as the phantom. The coefficients "a" and "b" from formula 2 were recalculated and values were obtained: $a = 1.4405$ and $b = 0.0191$. Based on these coefficient values, differences between the measured and calculated dose were found to be below 6% (except for one patient). This value falls within the uncertainty of the method estimated at $\pm 6\%$. The mean difference for all patients between the calculated and measured doses was less than 1% (tab. III).

The Wilcoxon's statistical tests did not show statistically significant differences between the sets of calculated and measured doses ($p = 0.8937$).

Discussion

With regard to clinical dosimetry, in order to calculate the right dose for patients a method needs to be developed. This path determines all necessary factors that are used in clinical practice. It is necessary to explain why the described method allowed for dose estimation in the phantom model based on the EPID signal and showed a systematic error in the calculated dose when used in the patient model.

Figure 5 shows the relationship between the calculated dose and the EPID signal measured under phantom and patient. It can be seen that the r^2 factor has different values, which indicates a greater dispersion of measuring points in clinical conditions. This shows that in clinical practice the uncertainty of the described method is greater. Not all phenomena associated with patient irradiation were included in the phantom model.

Table III. Mean values (points R_{A, L_A, R_B, L_B}) of the calculated and measured doses. The differences between them are much smaller than in the case of calculations based on the coefficients obtained from phantom measurements

Patient	Mean measured dose [Gy] by EPID	Mean calculated dose [Gy] by TPS	Mean % Δ
1	0.3542	0.3475	2.36%
2	0.3875	0.3700	-4.50%
3	0.3100	0.2913	-5.92%
4	0.2695	0.2560	-4.18%
5	0.2325	0.2407	4.25%
6	0.3825	0.3912	2.44%
7	0.3115	0.3082	0.13%
8	0.3288	0.3463	5.43%
9	0.3775	0.3780	0.27%
10	0.3528	0.3306	-6.00%
11	0.2032	0.2296	13.25%
12	0.3014	0.2946	-2.22%
13	0.2709	0.2825	5.15%
14	0.3514	0.3551	1.34%

The selection of the CU point from the fluence map is highly uncertain and coordinates do not fully match the position of the output dose. Beam divergence is not taken into account. Phantom measurements are made for a 10 x 10 cm beam field. By correcting the field size – the output factor from TPS, the difference between the 10 x 10 cm and 25 x 25 cm field amounting to 6% – the consistency between the doses would improve, reducing the mean difference from 12% to 9%. There is also a diffused radiation issue. The performed phantom measurements allow for the determination of coefficients that can be used to calculate the dose in a patient. It needs to be remembered that there is more than 12% uncertainty, and the result is only for evaluating whether a big mistake was made. Despite the differences in the measurement geometry, the developed method of correlating the CU signal with the dose for clinical data was applied. When deciding to use an EPID in estimating the dose, the described procedure seems justified. Measurements need to be done on a phantom to prepare a method. For the “first” patients, the values calculated for a phantom should be used, taking into account the uncertainty of 12%. It is an estimate of the dose the patient receives rather than its accurate measurement. As the number of patients increases, the factors used in this method can be derived from clinical data. This method makes it possible to estimate the dose with a measurement uncertainty of 6%.

When IMRT, VMAT were not used in RT, *in vivo* dosimetry was widely utilized [21]. The question arises: should we use the presented method? Direct contact with the patient during

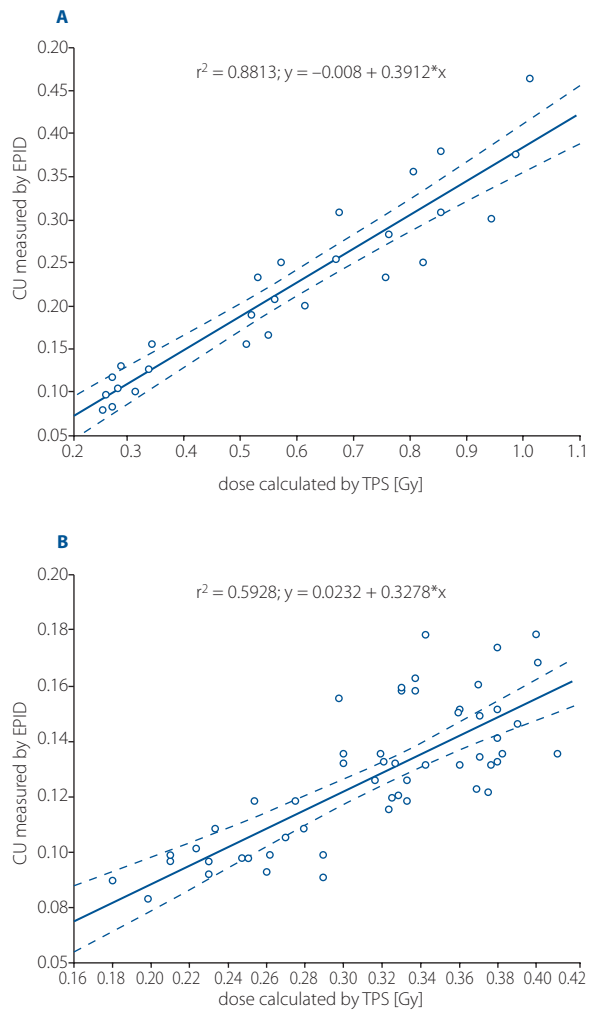


Figure 5. Relationship between the outlet dose calculated by TPS and the signal measured by the EPID for a phantom (A) and treated patients (B). It can be seen that there are differences between the directional coefficients of the two straight lines and a greater dispersion of the measurement points in clinical conditions

an irradiation session is minimized, the presence of physicist measurements does not seem to be justified. The instruments and meters used for these measurements would require sterilization due to special COVID treatment conditions. The delivery of a dose of 1 Gy should not induce negative radiation effects. The dose verification is an additional procedure. The proposed method of using an EPID does not compromise the irradiation process. This is the only method that can be used without extending the irradiation session time.

Electronic portal image device as a dose measurement system was studied [3, 10, 12]. Publications show the possibilities of EPID in dose estimation [3, 21]. Based on dynamic techniques [4, 7, 8], the comparison of fluence maps is an optimal way of assessing the calculated dose and its real distribution. This comparison is not about one point, but the matrix of points. Measuring a matrix (a fluence map) reduces measurement uncertainty. There is no commercial solution that would estimate patient’s volume dose based on a fluence map. The

proposed method is burdened with uncertainty of 12%, but it is possible to use it in clinical conditions for estimating “big errors”. For SARS-COVID patients, information about the received dose of radiation is useful. Further work will be carried out in the direction of using a larger number of points for reading the signal.

Conclusions

The method of dose estimation based on EPID signal measurement allows for its application in clinical practice only under certain conditions. It must be prepared in advance using phantom measurements and validated by the measurement data of real patients. Its uncertainty is within 12% and it should be treated as a method of detecting a “gross” dosimetry error.

Conflict of interest: none declared

Roman Rutkowski

National Research Institute of Oncology
Gliwice Branch

Wybrzeże Armii Krajowej 14

44-101 Gliwice, Poland

e-mail: roman.rutkowski@io.gliwice.pl

Received: 26 Aug 2021

Accepted: 20 Jan 2022

References

- Sroka Ł, Gądek A, Dolla Ł, et al. Przeciwwzrostowe napromienianie płuc chorych na COVID-19. *Inżynier i Fizyk Medyczny*. 2021; 10(2).
- Ślosarek K, Gądek A, Sroka Ł, et al. Lung volume irradiation procedures in patients with pneumonia during COVID-19 infection – physical aspects of treatment planning and dosimetry. *Nowotwory. Journal of Oncology*. 2021; 71(4): 238–242, doi: 10.5603/njo.2021.0042.
- van Elmpt W, McDermott L, Nijsten S, et al. A literature review of electronic portal imaging for radiotherapy dosimetry. *Radiother Oncol*. 2008; 88(3): 289–309, doi: 10.1016/j.radonc.2008.07.008, indexed in Pubmed: 18706727.
- Celi S, Costa E, Wessels C, et al. EPID based in vivo dosimetry system: clinical experience and results. *J Appl Clin Med Phys*. 2016; 17(3): 262–276, doi: 10.1120/jacmp.v17i3.6070, indexed in Pubmed: 27167283.
- van Elmpt W, Nijsten S, Mijnheer B, et al. The next step in patient-specific QA: 3D dose verification of conformal and intensity-modulated RT based on EPID dosimetry and Monte Carlo dose calculations. *Radiother Oncol*. 2008; 86(1): 86–92, doi: 10.1016/j.radonc.2007.11.007, indexed in Pubmed: 18054102.
- Klimas A, Grządziel A, Plaza D, et al. EPID – a useful interfraction QC tool. *Polish Journal of Medical Physics and Engineering*. 2019; 25(4): 221–228, doi: 10.2478/pjmpe-2019-0029.
- Kruszyna-Mochalska M. EPID-based daily verification of reproducibility of patients' irradiation with IMRT plans. *Rep Pract Oncol Radiother*. 2018; 23(5): 309–314, doi: 10.1016/j.rpor.2018.05.003, indexed in Pubmed: 30108458.
- Ślosarek K, Plaza D, Nas A, et al. Portal dosimetry in radiotherapy repeatability evaluation. *J Appl Clin Med Phys*. 2021; 22(1): 156–164, doi: 10.1002/acm2.13123, indexed in Pubmed: 33314643.
- van Elmpt W, Petit S, De Ruyscher D, et al. 3D dose delivery verification using repeated cone-beam imaging and EPID dosimetry for stereotactic body radiotherapy of non-small cell lung cancer. *Radiother Oncol*. 2010; 94(2): 188–194, doi: 10.1016/j.radonc.2009.12.024, indexed in Pubmed: 20083317.
- Ślosarek K, Szlag M, Bekman B, et al. EPID in vivo dosimetry in RapidArc technique. *Rep Pract Oncol Radiother*. 2010; 15(1): 8–14, doi: 10.1016/j.rpor.2010.01.003, indexed in Pubmed: 24376916.
- McDermott LN, Wendling M, Nijkamp J, et al. 3D in vivo dose verification of entire hypo-fractionated IMRT treatments using an EPID and cone-beam CT. *Radiother Oncol*. 2008; 86(1): 35–42, doi: 10.1016/j.radonc.2007.11.010, indexed in Pubmed: 18061692.
- Miri N, Keller P, Zwan BJ, et al. EPID-based dosimetry to verify IMRT planar dose distribution for the aS1200 EPID and FFF beams. *J Appl Clin Med Phys*. 2016; 17(6): 292–304, doi: 10.1120/jacmp.v17i6.6336, indexed in Pubmed: 27929502.
- Wendling M, Louwe RJW, McDermott LN, et al. Accurate two-dimensional IMRT verification using a back-projection EPID dosimetry method. *Med Phys*. 2006; 33(2): 259–273, doi: 10.1118/1.2147744, indexed in Pubmed: 16532930.
- van Zijtveld M, Dirx MLP, de Boer HCJ, et al. 3D dose reconstruction for clinical evaluation of IMRT pretreatment verification with an EPID. *Radiother Oncol*. 2007; 82(2): 201–207, doi: 10.1016/j.radonc.2006.12.010, indexed in Pubmed: 17287039.
- Lim SB, Zwan BJ, Lee D, et al. A novel quality assurance procedure for trajectory log validation using phantom-less real-time latency corrected EPID images. *J Appl Clin Med Phys*. 2021; 22(3): 176–185, doi: 10.1002/acm2.13202, indexed in Pubmed: 33634952.
- Alves VG, Ahmed M, Aliotta E, et al. An error detection method for real-time EPID-based treatment delivery quality assurance. *Med Phys*. 2021; 48(2): 569–578, doi: 10.1002/mp.14633, indexed in Pubmed: 33314247.
- McCowan PM, Rickey DW, Rowshanfarzad P, et al. An investigation of gantry angle data accuracy for cine-mode EPID images acquired during arc IMRT. *J Appl Clin Med Phys*. 2014; 15(1): 4507, doi: 10.1120/jacmp.v15i1.4507, indexed in Pubmed: 24423849.
- Defoor DL, Vazquez-Quino LA, Mavroidis P, et al. Anatomy-based, patient-specific VMAT QA using EPID or MLC log files. *J Appl Clin Med Phys*. 2015; 16(3): 5283, doi: 10.1120/jacmp.v16i3.5283, indexed in Pubmed: 26103490.
- van Zijtveld M, Dirx MLP, de Boer HCJ, et al. Dosimetric pre-treatment verification of IMRT using an EPID; clinical experience. *Radiother Oncol*. 2006; 81(2): 168–175, doi: 10.1016/j.radonc.2006.09.008, indexed in Pubmed: 17055604.
- Grządziel A, Smolińska B, Rutkowski R, et al. EPID dosimetry – configuration and pre-treatment IMRT verification. *Reports of Practical Oncology & Radiotherapy*. 2007; 12(6): 307–312, doi: 10.1016/s1507-1367(10)60069-7.
- Essers M, Mijnheer B. In vivo dosimetry during external photon beam radiotherapy. *Int J Radiat Biol*. 1999; 43(2): 245–259, doi: 10.1016/s0360-3016(98)00341-1.
- Calabrese EJ, Dhawan G. How radiotherapy was historically used to treat pneumonia: could it be useful today? *Yale J Biol Med*. 2013; 86(4): 555–570, indexed in Pubmed: 24348219.
- Arenas M, Sabater S, Hernández V, et al. Anti-inflammatory effects of low-dose radiotherapy. Indications, dose, and radiobiological mechanisms involved. *Strahlenther Onkol*. 2012; 188(11): 975–981, doi: 10.1007/s00066-012-0170-8, indexed in Pubmed: 22907572.

Sexual health in breast cancer patients in Poland

Joanna Kufel-Grabowska¹, Milena Lachowicz², Mikołaj Bartoszkiewicz³, Rodryg Ramlau⁴, Daniel Maliszewski, Krzysztof Łukaszuk^{5, 6}

¹Department of Oncology, Poznan University of Medical Sciences, Poznan, Poland

²Department of Oncology and Radiotherapy, Medical University of Gdansk, Gdansk, Poland

³Department of Immunobiology, Poznan University of Medical Sciences, Poznan, Poland

⁴Department of Oncology, Poznan University of Medical Science, Poznan, Poland

⁵Department of Obstetrics and Gynecological Nursing, Faculty of Health Sciences, Medical University of Gdansk, Gdansk, Poland

⁶INVICTA Fertility and Reproductive Center, Gdansk, Poland

Introduction. Breast cancer is the most common malignancy among women in Poland and in the world, with a mortality rate second only to that of lung cancer. Breasts are one of the most important symbols of femininity and sexuality. Cancer surgery, but also systemic therapy (chemotherapy and hormone therapy) cause a change in the perception of one's body. The aim of the survey proposed by us was to assess interest in sex by breast cancer patients during and after oncological treatment, as well as to identify ways to improve the quality of patients' sex lives.

Materials and methods. The proposed survey consisted of 3 parts: the first part included questions about the demographic, in the second part there were the author's questions about sexual dysfunction (12 questions), in the third part there was the Female Sexual Function Index (FSFI) form assessing the sexual functioning of women. The questionnaires were made available online from October 13, 2020 to December 20, 2020 through the social networks of patient organizations involved in breast cancer care. 287 women diagnosed with breast cancer were included in the survey.

Results. Before the disease almost all patients were sexually active and had a partner (95.5%; n = 274); at the time of filling the questionnaire only slightly more than half of the patients remained sexually active (57.1%; n = 164). About 30.7% (n = 88) stated that the disease was the main reason for not being sexually active. More than 60% of patients (60.9%; n = 137) used products to improve the comfort of sexual intercourse, mainly lubricants (39.7%; n = 114). Only about 1/3 of the patients (32.1%; n = 92) were satisfied with their sex life, 48.1% (n = 138) stated they were not satisfied with their sex life, 19.9% (n = 57) did not answer this question. The main reasons for lack of satisfaction with sex life included: decreased libido (65.9%; n = 189), vaginal dryness (55.1%; n = 158). The mean score of forms filled out by the respondents was 24.50 in FSFI form.

Conclusions. Assessment of sexual dysfunction in patients with breast cancer should be performed on a routine basis before treatment and regularly during treatment.

Key words: breast cancer, sexual health, FSFI, chemotherapy

Introduction

Breast cancer is the most common malignancy among women in Poland and in the world, with a mortality rate second only to that of lung cancer [1]. The increasing incidence concerns

patients of all age groups, resulting in younger, sexually active women struggling with cancer and the negative effects of oncological therapy. Among the most common are a significant reduction in sex hormone levels, and the following:

Jak cytować / How to cite:

Kufel-Grabowska J, Lachowicz M, Bartoszkiewicz M, Ramlau R, Maliszewski D, Łukaszuk K. *Sexual health in breast cancer patients in Poland*. NOWOTWORY J Oncol 2022; 72: 74–79.

- mood deterioration,
- vaginal dryness,
- decreased libido or painful sexual intercourse.

Breasts are one of the most important symbols of femininity and sexuality. Cancer surgery, but also systemic therapy (chemotherapy and hormone therapy) cause a change in the perception of one's body [2–4].

It is emphasized in the literature that the negative effects of breast cancer and cancer therapy affect patients of reproductive age to a greater extent than those after menopause [5]. Breast cancer in women of reproductive age has a negative impact on many spheres of a woman's life that do not affect postmenopausal patients: premature cessation of ovarian function, a rapid decline in the level of sex hormones and the appearance of all the symptoms of menopause, cytostatic-induced infertility, disruption of the family model, interruption of the continuity of work during the greatest period of a woman's life [6–8].

The course of cancer in the young tends to be more aggressive, biological subtypes with higher malignancy are more often diagnosed, as well as cancers diagnosed at higher stages due to their unusual course and diagnostic difficulties, for example, pregnant or postpartum patients. Cancer treatment of young women is more intensive and sometimes prolonged, may last for years, and frequently occurs at the time of greatest sexual activity [9].

Sexual dysfunction is a serious complication of oncological therapy that affects the quality of patients' lives [10]. They should be diagnosed and regularly evaluated during anticancer treatment, and the patient should receive support from specialists (gynecologists, sexologists, psychologists).

Aim of study

The aim of the survey proposed by us was to assess the interest in sex by breast cancer patients during and after oncological treatment as well as to identify ways to improve the quality of patients' sex lives.

Material and methods

The proposed survey consisted of 3 parts: the first part included questions about the demographic data of respondents (10 questions – age, place of residence, education, employment, year of breast cancer diagnosis, place of treatment, type of surgical and systemic treatment, children), in the second part there were the author's questions about sexual dysfunction (12 questions), in the third part there was the Female Sexual Function Index (FSFI) form assessing the sexual functioning of women.

The questionnaires were made available online from October 13, 2020 to December 20, 2020 through the social networks of patient organizations involved in breast cancer care. The FSFI questionnaire was available in Polish.

Statistics

The analysis was performed using IBM SPSS Statistics 26. The significance level was adopted as 0.05. In the analysis, the Spearman correlation coefficient was counted for numerical, ordinal, and binary data (due to the lack of normal distribution in the data). For the remaining data, the values of statistics for the chi square test for independence of data were counted. In order to make the correlations more detailed, the z-test was used to compare the structure indexes (percentages).

Ethics

Personal data was not processed, the survey was fully anonymous and voluntary. The anonymous survey does not have to be submitted to the opinion of the institutional review board, which was confirmed by the institutional review board at the Poznan University of Medical Science in Poland.

Results

Participants

A total of 287 women diagnosed with breast cancer were included in the survey. The mean age for the entire group was 41.42 years, the median age was 41 years, 199 (72.89%) constituted women 20–45 years old, the remaining respondents (n = 74; 27.11%) were from 46–64 years old.

More than 1/3 of respondents came from cities with a population over 250 thousand (36.6%, n = 105), then from cities with population up to 50 thousand (17.8%, n = 51) and from villages (17.4%, n = 50); 15.7% (n = 45) of respondents came from cities with population between 50 thousand and 100 thousand, 12.5% (n = 36) from cities with population between 100 thousand and 250 thousand.

More than half of the respondents were employed (52.3%, n = 150), almost 1/3 were on sick leave (31.7%, n = 91), and 7.3% of the patients (n = 21) were on pension, then 5.9% of the respondents (n = 17) were unemployed and 2.8% of the patients (n = 8) were on maternity leave. The vast majority of patients declared higher education (66.0%, n = 192), more than 1/4 secondary education (28.6%, n = 82) and 4.2% vocational education (n = 12).

In the majority of patients (77.7%), cancer was diagnosed in the last 4 years: for 19.9% (n = 57) in 2020, for 28.9% (n = 83) in 2019, and for 17.8% (n = 51) in 2018, and for 11.1% (n = 32) in 2017. The diagnosis of breast cancer in 2016–2014 was declared by less than 10% of patients (2016 – 7.7%, n = 22; 2015 – 4.2%, n = 12; 2014 – 3.8%, n = 11). The vast majority of patients (83.6%; n = 240) had children.

More than half of the patients (62.0%, n = 178) were treated in cancer centers, 16.7% (n = 48) in multispecialty hospitals, 14.6% (n = 42) in university hospitals – and the smallest group of patients was treated in specialty clinics – 6.6% (n = 19). 42.9% (n = 123) of patients underwent a mastectomy with reconstruction, 22.3% (n = 64) underwent breast-conserving treatment, and 34.8% (n = 100) underwent a mastectomy.

More than ¾ of patients (76.6%; n = 220) were undergoing systemic treatment (56.4% under hormone therapy, 20.2% under chemotherapy or immunotherapy); 81.2% of respondents had received systemic treatment in the past (72.1% chemotherapy, 9.1% hormone therapy).

Sexual activity

Before the disease, almost all patients were sexually active and had a partner (95.5%; n = 274), at the time of filling the questionnaire only slightly more than half of the patients remained sexually active (57.1%; n = 164), 95.5% (n = 274) had a partner.

About 30.7% (n = 88) stated that the disease was the main reason for not being sexually active, 2.1% (n = 6) did not have a partner, 0.3% (n = 1) never liked sex, 10.5% (n = 30) mentioned other reasons for not being sexually active (vaginal pain and dryness, decreased libido, fear of infection during treatment, fear and dislike of partner, dislike of their body, loss of regular partner due to disease) (tab. I).

More than 60% of patients (60.9%; n = 137) used products to improve the comfort of sexual intercourse, mainly lubricants (39.7%; n = 114), vaginal globules (19.9%; n = 57), rarely estrogen creams (1.4%; n = 4). Respondents were asked why they would like to be sexually active: 88.5% (n = 254) would like to feel pleasure from sexual activity, 43.9% (n = 126) would like to please their partner, 12.2% (n = 35) would like to have a child.

Satisfaction with sex life

Only about 1/3 of the patients (32.1%; n = 92) were satisfied with their sex life, 48.1% (n = 138) stated they were not satisfied with their sex life, 19.9% (n = 57) did not answer this question. The main reasons for lack of satisfaction with sex life included: decreased libido (65.9%; n = 189), vaginal dryness (55.1%; n = 158), lack or loss of sexual desire (43.2%; n = 124), problem with acceptance of own body (36.2%; n = 104), not feeling pleasure during intercourse (34.1%; n = 98), reluctance and lack of sexual pleasure (32.1%; n = 92), pain during intercourse (31.4%; n = 90), lower sense of attraction to sexual partner (28.6%; n = 82), orgasmic disturbance (21.6%; n = 62), sense of frustration (14.6%; n = 42), as well as partner leaving due to breast cancer, partner's reluctance to have intercourse, fear of acceptance from partner, shame of undressing due to failed reconstruction, shoulder and mastectomy site pain, recurrent infections, menopause (tab. II).

Table II. Reasons for lack of satisfaction with sex life

Do any of the following problems apply to you?	frequency	percent
pain during intercourse (dyspareunia)	90	31.4%
reluctance or lack of sexual pleasure	92	32.1%
lack or loss of sexual desire	124	43.2%
lack of pleasure during intercourse	98	34.1%
orgasmic disturbances	62	21.6%
decreased libido	189	65.9%
lubrication disorder (vaginal dryness)	158	55.1%
lower sense of attraction to a sexual partner	82	28.6%
problems with acceptance of one's body	104	36.2%
depression	31	10.8%
feelings of frustration	42	14.6%
none of the above applies to me	24	8.4%
other	14	4.9%

Support from medical staff

The vast majority of respondents (98.3%; n = 282) reported that they did not receive any information from medical staff about possible sexual dysfunction related to cancer or treatment, or methods to support sexual problems related to the disease (96.5%; n = 277).

The Female Sexual Functioning Index form

The Female Sexual Functioning Index (FSFI) is a self-report measure of sexual functioning that has been validated on a clinically diagnosed sample of women with female sexual arousal disorder. The present investigation extended the validation of the FSFI to include women with a breast cancer diagnosis. The form is a standardized, validated, and recognized form regarding aspects of a woman's sexual sphere.

The advantage of this form is the possibility to compare the obtained results with literature data. The assessment concerns 6 domains: desire, excitement, lubrication, orgasm, sexual satisfaction, and pain related to sexuality. The assessment covers the past 4 weeks. The outcome refers to sexual functioning ranging from 2 to 36 points. A value of 26 points or less indicates the presence of significantly clinical sexual dysfunction [11].

The mean score for the surveyed population was 24.5, and the lowest mean scores were obtained for questions on the

Table I. Discontinuation of sexual activity

If NO, what is the reason that you are not currently sexually active? (if you are, please skip this question)	frequency	percent to total (n = 287)	percent to inactive (n = 123)
I do not have a partner	6	2.1%	4.9%
I have not been sexually active due to my disease	88	30.7%	71.5%
I have never enjoyed sex	1	0.3%	0.8%
other	30	10.5%	24.4%

desire domain (3.67), followed by the pain (4.04) and orgasm (4.09) domains.

Women after a mastectomy with reconstruction + BCT obtained significantly higher results in the overall assessment of sexual functioning than women after reconstruction only. Women after a mastectomy with reconstruction + BCT obtained significantly higher results in the lubrication domain ($p = 0.013$) and in the domain of pain related sexuality ($p = 0.008$) than in women after a mastectomy. In the case of other domains, there are no significant differences in the obtained results.

Discussion

Cancer treatment

Breast cancer is the most common malignancy among women in Poland and in the world, the increasing incidence concerns patients of all age groups. The increasing overall survival of breast cancer patients is associated with modern diagnostic methods and increasingly effective therapies. Perioperative treatment (pre- and postoperative) protects patients from cancer recurrence, but affects their quality of life.

Chemotherapy causes changes in a woman's appearance, loss of hair, eyelashes, eyebrows, change in shape and color of nails and many others. However, its effect is limited mainly to the time of treatment, while later complications of chemotherapy are much rarer (cardiotoxicity, nephrotoxicity, inhibition of ovarian function) [12]. The mentioned changes in the patient's appearance are not without influence on self-esteem, the woman's sense of beauty and aesthetics. For many women, especially the younger ones, good looks, an attractive appearance and beauty are extremely important [13, 14]. Lack of self-acceptance may lead to depression, withdrawal from partner and social relations, and further to a feeling of loneliness, rejection or social exclusion. Shame, sadness, sometimes anger or resignation, which may appear when looking in the mirror during everyday care or social interaction, also significantly affect the patient's psyche and lower self-esteem. Therefore, an important part of the therapy is also taking care of the patient's psychological comfort. The patient should feel attractive and self-confident regardless of the undesirable side effects of the treatment.

Menopause caused by chemotherapy depends on the drugs used, the time of their use and, above all, the patient's age. In very young women (about 35 years of age) it may be temporary, whereas in slightly older women it may occur even a few years earlier than natural menopause and carry all the consequences of premature cessation of ovarian function [15]. Natural menopause is a process that takes several years, occurs in a gradual manner, while idiopathic menopause occurs abruptly, almost overnight, and causes significantly increased prolapse symptoms, worsening the well-being of patients and reducing their quality of life, as well as leading to infertility, destroying women's maternity plans [16]. Among

the respondents, 57.1% remained sexually active despite oncological treatment, and 12.2% of the respondents indicated the desire to have offspring as one of the most important reasons for sexual activity. Taking care to preserve the fertility of breast cancer patients prior to anticancer treatment should be a standard component of breast cancer care. The awareness of having frozen oocytes or embryos and the possibility of using them for *in vitro* fertilization after completion of cancer therapy significantly improves the quality of life of breast cancer patients and offers hope for a return to full activity [17].

The vast majority of breast cancers, approximately 80%, are hormone-dependent cancers that express estrogen and/or progesterone receptors in the nuclei of tumor cells and require long-term (5–10 years) adjuvant hormonal therapy.

Premenopausal patients may receive tamoxifen as monotherapy or a gonadoliberin analog in combination with tamoxifen or an aromatase inhibitor. Tamoxifen is a selective modulator of the estrogen receptor, stimulating its effects in the bones or endometrium and inhibiting its effects in the mammary gland. Tamoxifen monotherapy does not reduce blood estrogen levels and does not induce menopause in patients of reproductive age. Aromatase inhibitors, by inhibiting aromatization of androgens to estrogens, reduce the production of sex hormones in adipose tissue, which is the largest source of estrogens in postmenopausal women. They can be used as monotherapy in postmenopausal women or in combination with a gonadoliberin analog in premenopausal women. Studies show that extending hormone therapy to 10 years in patients with the highest risk of cancer recurrence, reduces this risk, but this is not without impact on the patients' quality of life [12].

The effects of chemotherapy are most troublesome and visible during the therapy, late complications occur with varying severity and do not affect all patients. On the other hand, the long-term use of hormone therapy causes permanent and burdensome changes in the well-being and functioning of the body, which also affects the sexual sphere of women [18]. The study was performed among conscious women, almost all patients had at least secondary education (28.6% secondary; 66.9% higher), half of them were professionally active (52.3%). The respondents were treated in highly specialized centers (oncology centers, university hospitals and multi-specialty hospitals). About $\frac{2}{3}$ of the patients (64.8%) were from cities with a population of more than 50,000. Despite the fact that the effects of systemic treatment are long-lasting and predictable, the vast majority of patients (98.3%) were not informed by medical personnel about the possibility of a deterioration in the quality of their sex life, nor about methods of assisting sexual dysfunction (96.5%).

In a study conducted by Usher et al., 68% of patients stated that they would like to receive information about sexual dysfunction, but only 41% received it [19]. Almost half of the respondents (47.7%) who took part in our study independently

sought methods to improve the comfort of sexual intercourse, which indicates the great need of women for support from medical personnel.

An open and frank conversation about the problems, disease, and thus clear communication on the part of the medical staff should constitute an important support during therapy. It should be an fundamental point, an element of properly conducted sexual rehabilitation.

The sexual dysfunction of breast cancer patients are often perceived as negative effects of systemic treatment (chemotherapy and hormone therapy), but the problem is much more complex. Surgical treatment changes the appearance of a woman with breast cancer, which affects both the perception of herself and her partner, thereby potentially affecting their mutual relationships.

An extremely important psychological aspect of the treatment process is the feeling of attractiveness to the partner, which undoubtedly has an impact on the quality of sexual life. It is strongly related to the female psyche and acceptance of her body, often changed as a result of treatment [20]. This was also shown in our study. Patients after a mastectomy with reconstruction and after breast conserving surgeries had higher scores in the FSFI than those after a mastectomy without reconstruction. Patients with breast after breast surgery had less pain related to intercourse and less vaginal dryness.

Among the respondents, 34.8% had a mastectomy, i.e. removal of the entire breast, while the remaining patients had either a breast-conserving operation (22.3%) or a mastectomy with simultaneous reconstruction (42.9%), where the woman has never had to face life without the breast, one of the most important symbols of female sexuality. In a study conducted by Collins et al., patients with T1–T3 tumors undergoing breast-conserving treatment had a better perception of their bodies than those undergoing mastectomy with reconstruction. This was not the case for patients with greater local disease severity (T4). Patients with T2 tumors perceived their bodies better after mastectomy than those after mastectomy with reconstruction.

The Female Sexual Functioning Index form

The mean score of forms filled out by the respondents was 24.50, which indicates clinically significant sexual dysfunction and correlates with the data obtained by Blouett et al. where the mean total score of the form was 25.14 [20]. These results differ from those obtained in the control population reported in the literature: in the study by Rosen et al., where 30.5 ± 5.3 was obtained; and in the study by Wiegel et al. 30.75 ± 4.8 [21]. Both the study population and Blouett's study were dominated by young breast cancer patients. In both studies, the greatest problems were found with the feeling of desire and the feeling of orgasm. Both of these domains are closely related to each other, but also have a huge psychological basis [21].

Sexual dysfunction – the main part of the survey

Young women of reproductive age participated in this study, with a mean age of 41.42. Most studies on the quality of life of patients focus on postmenopausal women, who account for over 90% of all breast cancer cases. However, the deterioration of sexual quality of life is much less expressed in this group than in patients of reproductive age, which is also confirmed by the study conducted by Blouett et al. [20]. This study included patients under 35 years of age, about half of them declared dissatisfaction with sexual activity. Similar results were obtained by analyzing data from a questionnaire, where almost 73% were women aged 20–45 years. Before beginning therapy, 95.5% of patients had a partner and exactly the same number of women were sexually active; at the time of filling the questionnaire, only 57.1% of patients remained sexually active, still 95.5% had a partner. Almost 1/3 (30.7%) of the patients indicated cancer as the main reason for not being sexually active, another 10% mentioned decreased libido, vaginal dryness, or dislike of their own bodies, without directly linking the reason to cancer or cancer therapy.

Only 32.1% remained satisfied with their sex life. The main reasons for dissatisfaction were: decrease of libido, vaginal dryness, loss of sexual needs, lack of pleasure during sexual intercourse, problems with acceptance of own body, depression.

Among the respondents, women after a mastectomy with reconstruction obtained significantly higher results in the lubrication domain than women after a mastectomy. Women after a mastectomy with reconstruction obtained significantly higher results in the domain of pain related sexuality than women after mastectomy. In the case of the remaining domains (desire, excitement, orgasm, sexual satisfaction) there were no significant differences in the obtained results.

Summary

The study included women undergoing active systemic treatment, 56.4% on hormone therapy, 12.2% on chemotherapy. The FSFI test is a useful diagnostic tool for sexual dysfunction occurring in a woman in the past four weeks. The author's questions in the main part of the survey are an interesting source of information on sexual activity and the sex life satisfaction of patients during oncological treatment. Almost all of the women declared having a partner (95.5%), and 69.7% were satisfied with the emotional relationship between them, thus the reasons for the discontinuation of sexual activity in as many as 38.4% of the patients should be considered as follows: decrease of libido, problems with body acclimatization and physical changes making intercourse difficult. These results do not correlate with the results of the FSFI test, where the biggest problem for patients seemed to be achieving orgasm and pain during sexual activity.

Conclusions

Breast cancer diagnosis, surgical and systemic therapy can worsen the quality of a patient's sex life. From the very begin-

ning of the treatment, preventive measures should be implemented to reduce the impact of the therapy on the patients' sex life. Currently, there are many treatment options available to improve libido in women with breast cancer. One should remember about an individual approach for each patient. Correct communication is also extremely important, i.e. the way of talking to the patient and her partner. Medical staff should be open to discussions about the sexuality of patients treated for breast cancer and be careful and empathetic about these topics. This is why:

- Patients should be informed by medical personnel about the possibility of sexual dysfunction during breast cancer treatment.
- Patients should be informed by medical personnel about the possibility of oncofertility counselling before the therapy.
- Patients should receive appropriate support from medical staff in improving the quality of their sex lives.
Recommendations for physical sexual dysfunction:
 - moisturizers (lubricants),
 - anti-inflammatory agents,
 - vaginally administered estrogen,
 - relaxation exercises for the vaginal muscles.
 Psychological and sexual support:
 - psychotherapy,
 - sexual rehabilitation,
 - psychotherapy for the partner.

Conflict of interest: none declared

Mikołaj Bartoszkiewicz

Poznan University of Medical Sciences

Department of Immunobiology

ul. Rokietnicka 8

60-806 Poznan, Poland

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

Received: 7 Sep 2021

Accepted: 2 Feb 2022

References

1. Coughlin SS. Epidemiology of Breast Cancer in Women. *Adv Exp Med Biol.* 2019; 1152: 9–29, doi: 10.1007/978-3-030-20301-6_2, indexed in Pubmed: 31456177.
2. Rosenberg SM, Partridge AH. Management of breast cancer in very young women. *Breast.* 2015; 24 Suppl 2: S154–S158, doi: 10.1016/j.breast.2015.07.036, indexed in Pubmed: 26255745.
3. Jankowitz RC, McGuire KP, Davidson NE. Optimal systemic therapy for premenopausal women with hormone receptor-positive breast cancer. *Breast.* 2013; 22 Suppl 2: S165–S170, doi: 10.1016/j.breast.2013.07.032, indexed in Pubmed: 24074781.
4. Mathew A, Davidson NE. Adjuvant endocrine therapy for premenopausal women with hormone-responsive breast cancer. *Breast.* 2015; 24 Suppl 2: S120–S125, doi: 10.1016/j.breast.2015.07.027, indexed in Pubmed: 26255743.
5. Stamatakis M, Stefanaki C, Xiromeritis K, et al. Breast cancer in reproductive age. The new plaque or just myth? *Surg Oncol.* 2011; 20(4): e169–e174, doi: 10.1016/j.suronc.2011.05.004, indexed in Pubmed: 21680175.
6. Radecka B, Litwiniuk M. Breast cancer in young women. *Ginekol Pol.* 2016; 87(9): 659–663, doi: 10.5603/GP.2016.0062, indexed in Pubmed: 27723074.
7. Kufel-Grabowska J, Jędrzejczak P, Bartoszkiewicz M, et al. Strategies and results of oncofertility counseling in young breast cancer patients. *Nowotwory. Journal of Oncology.* 2021; 71(5): 263–266, doi: 10.5603/njo.2021.0053.
8. Anastasiadi Z, Lianos GD, Ignatiadou E, et al. Breast cancer in young women: an overview. *Updates Surg.* 2017; 69(3): 313–317, doi: 10.1007/s13304-017-0424-1, indexed in Pubmed: 28260181.
9. Dizon DS. Quality of life after breast cancer: survivorship and sexuality. *Breast J.* 2009; 15(5): 500–504, doi: 10.1111/j.1524-4741.2009.00766.x, indexed in Pubmed: 19614908.
10. Słowik AJ, Jabłoński MJ, Michałowska-Kaczmarczyk AM, et al. Evaluation of quality of life in women with breast cancer, with particular emphasis on sexual satisfaction, future perspectives and body image, depending on the method of surgery. *Psychiatr Pol.* 2017; 51(5): 871–888, doi: 10.12740/PP/OnlineFirst/63787, indexed in Pubmed: 29289967.
11. Shien T, Iwata H. Adjuvant and neoadjuvant therapy for breast cancer. *Jpn J Clin Oncol.* 2020; 50(3): 225–229, doi: 10.1093/jjco/hyz213, indexed in Pubmed: 32147701.
12. Howard-Anderson J, Ganz PA, Bower JE, et al. Quality of life, fertility concerns, and behavioral health outcomes in younger breast cancer survivors: a systematic review. *J Natl Cancer Inst.* 2012; 104(5): 386–405, doi: 10.1093/jnci/djr541, indexed in Pubmed: 22271773.
13. Campbell-Enns H, Woodgate R. The psychosocial experiences of women with breast cancer across the lifespan: a systematic review protocol. *JBI Database System Rev Implement Rep.* 2015; 13(1): 112–121, doi: 10.11124/jbisrir-2015-1795, indexed in Pubmed: 26447012.
14. Knobf MT. „Coming to grips” with chemotherapy-induced premature menopause. *Health Care Women Int.* 2008; 29(4): 384–399, doi: 10.1080/07399330701876562, indexed in Pubmed: 18389434.
15. Vincent AJ. Management of menopause in women with breast cancer. *Climacteric.* 2015; 18(5): 690–701, doi: 10.3109/13697137.2014.996749, indexed in Pubmed: 25536007.
16. Sonigo C, Grynberg M, Bringer S, et al. Oncofertilité et cancer du sein. *Bull Cancer.* 2019; 106(12): S43–S52, doi: 10.1016/s0007-4551(20)30047-3, indexed in Pubmed: 32008738.
17. Lindert O, Skrzypulec-Plinta V, Plinta R, et al. Use of hormone therapy in gynaecological oncology and therapy of breast cancer. *Menopausal Rev.* 2010; 14(2): 78–83.
18. Ussher JM, Perz J, Gilbert E. Information needs associated with changes to sexual well-being after breast cancer. *J Adv Nurs.* 2013; 69(2): 327–337, doi: 10.1111/j.1365-2648.2012.06010.x, indexed in Pubmed: 22500731.
19. Munhoz AM, Gemperli R, Filassi JR. Effects of breast cancer surgery and surgical side effects on body image over time. *Breast Cancer Res Treat.* 2011; 126(1): 261–2; author reply 263, doi: 10.1007/s10549-010-1266-4, indexed in Pubmed: 21110083.
20. Blouet A, Zinger M, Capitain O, et al. Sexual quality of life evaluation after treatment among women with breast cancer under 35 years old. *Support Care Cancer.* 2019; 27(3): 879–885, doi: 10.1007/s00520-018-4374-z, indexed in Pubmed: 30116944.
21. Wiegel M, Meston C, Rosen R. The female sexual function index (FSFI): cross-validation and development of clinical cutoff scores. *J Sex Marital Ther.* 2005; 31(1): 1–20, doi: 10.1080/00926230590475206, indexed in Pubmed: 15841702.

The dose no longer plays a paramount role in radiotherapy (oncology), but time apparently does

Bogusław Maciejewski¹, Krzysztof Skłodowski²

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

²Radiotherapy and Chemotherapy Clinic I, Maria Skłodowska-Curie National Research Institute of Oncology, Gliwice Branch, Gliwice, Poland

Overall 80 clinical data sets (head and neck, breast, lung and prostate) have been selected from the literature (about 10,000 patients) to analyze and compare the importance of the total dose (D) vs. overall therapy time (OTT). There was no correlation between local tumor control (LTC) and dose used as a single parameter. On the contrary, for tumors (larynx and cervix cancer) treated with a constant TCD₅₀ ± 5%, any extension of the ORT resulted in a significant decrease of the LTC by about 1.5–2% per each one day extension of the ORT. Dose intensity (DI) expressed by the number of gray per unit of time (day) strongly correlated with the LTC, which significantly increases when the DI becomes larger than 7 Gy/day. The results lead to a final conclusion that suggests inverse order of the planned treatment parameters, i.e. TIME plays the primary role in treatment and the DOSE (and its fractionation) is a consequence of the primary choice.

Key words: total dose, overall therapy time, dose intensity

Introduction

Over the past years, the final diagnosis of malignant solid tumors has been continuously widened by various prognostic and predictive parameters, including histological type, stage and localization, molecular, genetic, hormonal and kinetics factors or parameters. This has resulted in an increasing variety of tumor geno- and phenotypes, even within the same histological type, stage and localization.

The choice of a proper and optimal combined therapeutic strategy for a given tumor has become more and more individualized, but it may raise some doubts and uncertainties. This situation also applies to radiotherapy.

Through the last decades, new sophisticated and precise accelerators, techniques and dose fractionation schedules have entered the market and daily radiotherapy practice. Since the early years of radiotherapy, despite all these novel biological, clinical and technological options and solutions, the total

dose invariably has remained of paramount importance and is still the first parameter chosen in the radiotherapy planning.

Is the TOTAL DOSE really the leading parameter and the most important factor which determines treatment efficacy (permanent local tumor control is not always equivalent to the patient's curability)? Is it proven with no doubts or is it only a unequivocally accepted paradigm or custom? The present review tries to answer this question.

Material and methods

Among many widely recognized studies on radiotherapy for various tumor types, four important cancers have been chosen i.e. head and neck [1–6, 24], breast [7–16], lung [18–21] and prostate [23–24]. It is obvious that such studies include various clinical factors and a variety of combined treatment strategies. Therefore, from numerous important papers published in leading journals, data sets were selected which comply with the following criteria:

Jak cytować / How to cite:

Maciejewski B, Skłodowski K. *The dose no longer plays a paramount role in radiotherapy (oncology), but time apparently does.* NOWOTWORY J Oncol 2022; 7(2), 80–85.

- radiotherapy was the primary or the only treatment modality,
- at least a 3-year local tumor control follow-up (in some data sets it was even 5- or 10-years, e.g. breast and prostate),
- all fractionation parameters and irradiation methods were reported in details,
- epithelial or adenocarcinomas only.

Altogether, 75 data sets (10,000 cases) were selected (tab. I), among which 15 were treated with conventional fractionation, 23 with altered, and 32 with stereotactic hypofractionated radiotherapy.

Even though the individual TNM stage was considered, the tumor data sets were arbitrarily subdivided into two groups: early and advanced. Fractionation schemes concerned conventional, altered (accelerated, hyperfractionated or hybrid) and stereotactic hypofractionated radiosurgery.

Table I. Data sets characteristic

Tumour	Fraction		
	conventional	altered	stereo hypofx
head and neck	4	3	4
breast	3	5	8
lung (NSCLC)	5	3	2
prostate	3	2	8
overall	15	23	32

The first step of the analysis was focused on the relationship between minimum 3-year local tumor control (LTC) and a given TOTAL DOSE only. In the next, the data sets have been used to estimate TCD₅₀ values (total dose producing 50% LTC). Only cases which received such TCD₅₀ doses were chosen, and at least the 3-year LTC rates were related to the overall radiotherapy time (ORT).

Finally, using fractionation parameters characterizing individual data sets, dose intensity (DI) values were calculating using the following simple formula: $DI = TD/ORT$ [1], representing the number of g rays delivered in the unit of time (Gy/day).

Once again, the 3-year LTC were related to a given Gy/day values. This part of the analysis is important because it illustrates the biological/clinical power (LTC) of the delivered irradiation independently on the number and size of dose per fraction. For example, doses of 60 Gy in 30 fractions in 42 days, 70 Gy in 35 fractions in 49 days, and 80 Gy in 40 fractions given in 56 days characterize the same DI value of 1.43 Gy/day, whereas, i.e. 20 Gy given in 10 days the DI equals 2.0 Gy/day, compared with the DI of 10 Gy/day if 20 Gy is delivered in 2 days.

Results

Total dose

An analysis of the relationship between the total dose (Gy) and at least 3-year local tumor control (LTC) for four different cancer localizations (fig. 1A–D) did not reveal any correlation

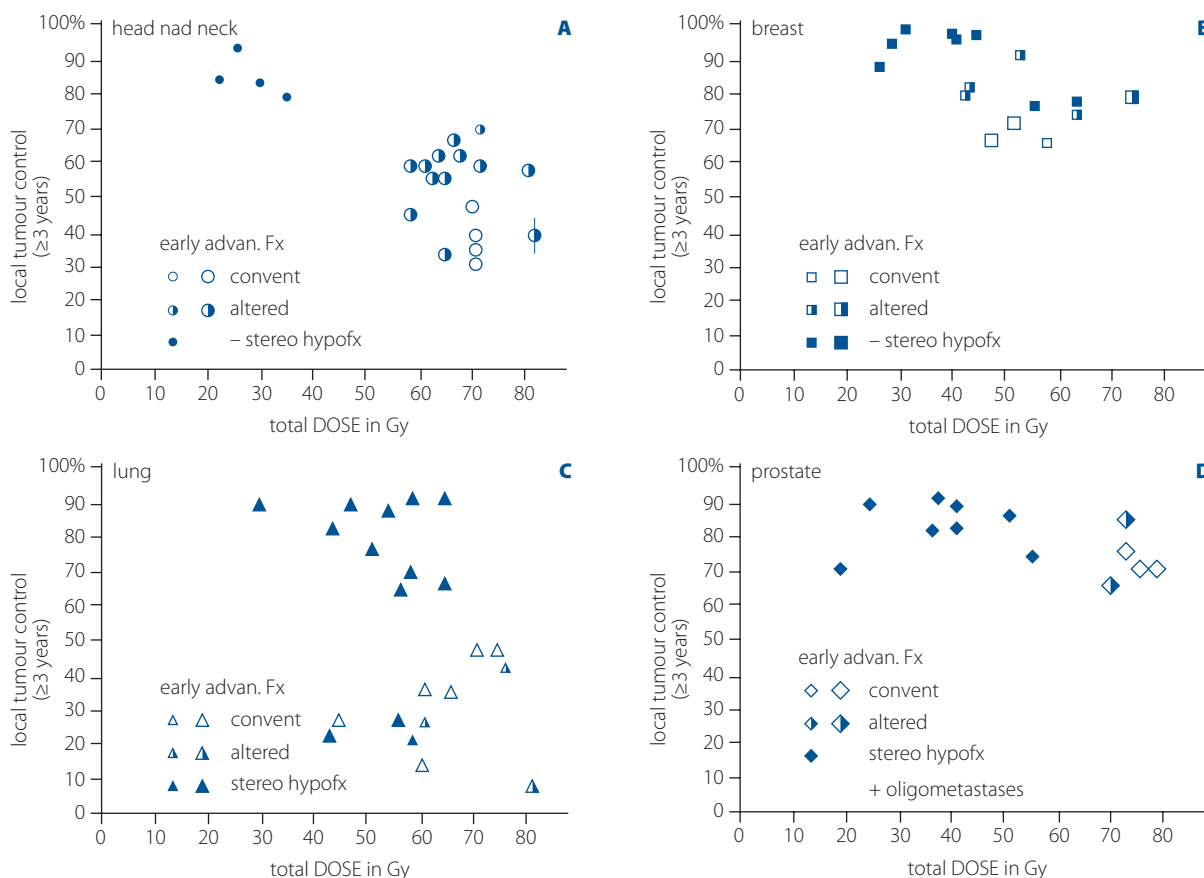


Figure 1. Local tumour control – total relationship (A–D) (A – head and neck, B – breast, C – lung, D – prostate)

of the LTC with total doses – irrespective of the dose fractionation. However, high or even very high LTC occurred when stereotactic hypofractionated radiosurgery (SHRS) was used, although this is characterized by much lower total physical doses. It mainly concerns prostate cancer (fig. 1D) but not necessarily the lung cancer data sets (fig. 1C), because the SHRS produced low (<50%) for some cases or very high LTC for others. Subsequently, it is difficult to accept total dose as a primary and major or even meaningful single parameter determining the final efficacy of fractionated radiotherapy. It sounds logical because even within the same cancer type and localization, individual tumors are clinically and biologically highly heterogeneous, including their radiosensitivity as well. Thus, some fractionation schedules could be highly effective for one tumor type but not for others, and the choice of total dose as a primary parameter in the tailoring of radiotherapy planning for individual patients seems in decisive enough.

Overall radiotherapy or treatment (combined) time (ORT or OTT)

Reviewing the literature in the field of the dose-time-effect relationship, it is difficult to select studies which include as many homogenous groups of cancer cases as possible regarding tumor type, localization, and stage of disease treated with radiotherapy alone, which used total doses in the narrow range, but given in a relatively wide range of the overall radiotherapy time (ORT). Such a study allows for an estimation of the TCD_{50} , i.e., the dose producing 50% of at least 3-year local tumor control (LTC₅₀), and therefore the ORT remains the only variable. Among many published papers, two studies have been found which fulfilled all the criteria mentioned earlier, and therefore were selected for the present analysis. The first one, published in 1983, concerned supraglottic cancer patients, all in the stage T3–4N0 [4, 24] and a second [17] was published in 1992 regarding cervix cancer cases in stage III where radiotherapy was the only treatment and the ORT was the only variable.

The raw data from these three studies have been used to estimate the TCD_{50} values, which was 85 ± 7 Gy for cervix cancer and 61 ± 5 Gy for supraglottic cancer. Next, only cases which received these estimated TCD_{50} doses $\pm 5\%$ were selected, and at least 3-year LTC₅₀ values were calculated and the LTC₅₀ vs. ORT curves were estimated (fig. 2). For constant TCD_{50} values, the LTC values significantly depended on the ORT. For cervix cancer, an extension of the ORT from 30 to 70 days results in a significant decrease of the LTC from 90% to 35%, which gives a loss of about 1% of the LTC by one day extension of the ORT. For supraglottic cancer, the decrease of the LTC with extension of the OTT was even steeper, resulting in a reduction of the LTC by about 2.5% per each one extra day of the ORT.

These results convincingly suggest that time as a single parameter has a much higher prognostic and predictive power than the dose. However, it does not discredit (compromise) the

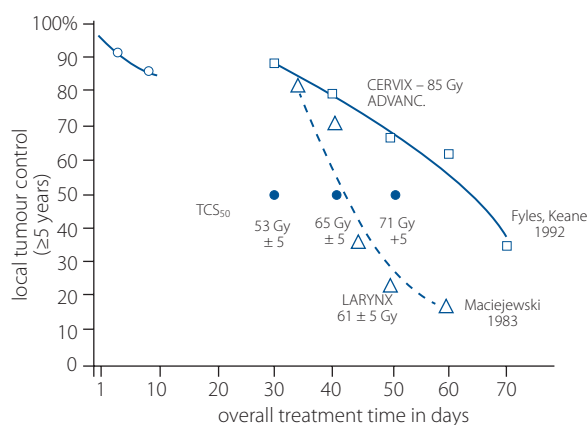


Figure 2. Local tumour control (LTC) – Dose Intensity (DI) relationship for four cancer types

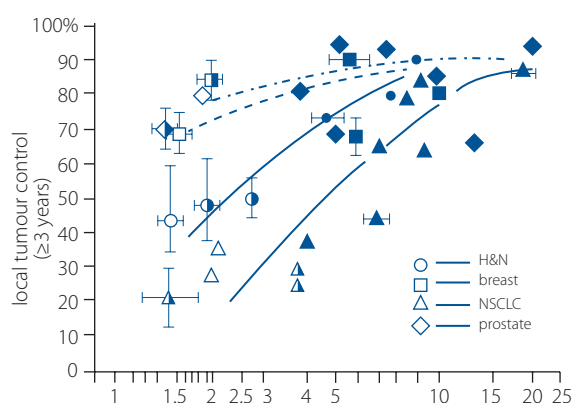


Figure 3. Local tumour control (LTC) – dose intensity (DI) relationship for four cancer types

importance of the prescribed total dose, but it does show that the ORT is more important – “the shorter the better”.

A very short ORT which generally characterizes stereotactic hypofractionated radiotherapy (left top on fig. 2) strongly correlates with unexpectedly high probability of the LTC; it is not possible to separate the ORT or OTT (for combined treatment modalities) from the dose. They depend one on one another and the Dose-intensity factor (DI) quantitatively expresses such a relationship. Figure 3 clearly shows that the LTC continuously improves with increasing the DI for all four analyzed tumor types and the LTC above 70% can be predicted if the DI gets higher than 5–6 Gy/day.

The paramount importance of TIME as a factor has a key and universal meaning, not only for radiotherapy as a sole treatment but also for combined therapy which is used more and more frequently. In the contrary to radiotherapy time (ORT), overall therapy time (OTT) is measured from the first to the last day of combined treatment modalities. Therefore any unnecessary breaks or delays between therapeutic modalities could significantly decrease preliminarily the predicted clinical efficacy of such a strategy.

Recently, the importance of TIME has been the major focus of the published study on intraoperative radiotherapy

(IORT) during conservative surgery for early advanced breast cancer patients in stage T1–2N0M0 with at least one risk factor, combined with postoperative chemotherapy and radiotherapy [17]. Two options of combined therapy were used. In the first, adjuvant chemotherapy was primarily used, followed by so-called delayed RT, whereas in the second, concurrent chemo-radiation was applied where OTT was about 4-times shorter (56 days vs. at least 235 days). As a consequence, overall DI for the first option was about 0.49 Gy/d compared with 2.25 Gy/d for the second one (tab. II). For the concurrent CHT-RT, the HR (hazard ratio) factor was 0.07, what means that this option, due to shortening the OTT, correlated with a decreased risk of local recurrence by 93% ($1 - HR = 1 - 0.07 = 0.93$), whereas in the first option, the HR for the delayed RT reached the highest value of 14.28. If the delayed time of the RT was longer than 20 days above an average of 60 days ($HR = 1.02$) than the risk of local recurrence increased by about 49% ($HR = 1.02^{20} = 1.485 \sim 49\%$). Therefore the clinical efficacy of the intraoperative IORT was in fact neglected and thereafter its use occurs unnecessary. This example clearly illustrates the leading prognostic power of the time factor. It becomes even more evident for the SHRS. In that modality the ORT is significantly shortened to 1–10 days, resulting in a tremendous increase of the DI, being in the range of 6–20 Gy/day. As a consequence, much lower total doses of 1×20 Gy or 3×18 Gy produce very high LTC (85–95%) of various tumors (fig. 2A–D, fig. 3) what not necessarily always means patient's permanent cure.

Discussion

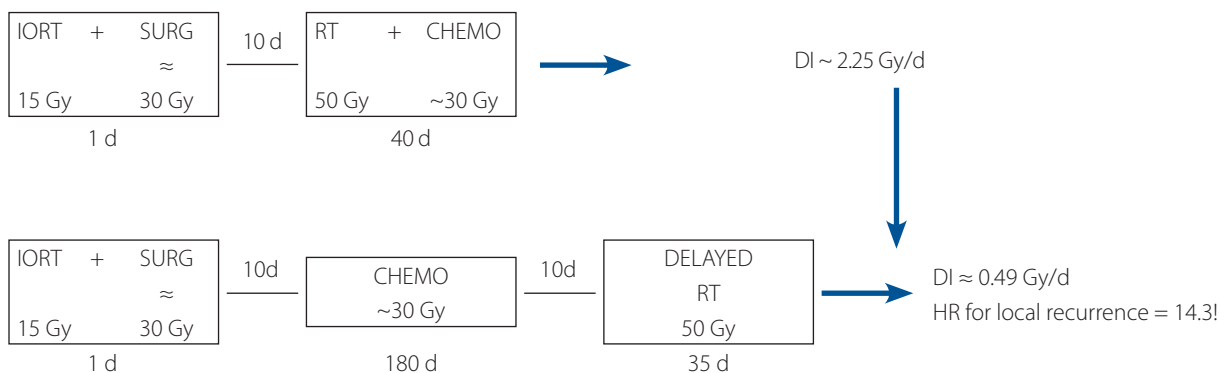
Despite and contrary to the gathered experience over the last few decades and many well documented studies, the first

decision in radiotherapy planning immutably still concentrates on the choice of total dose (TD), followed by the choice of dose per fraction, overall radiotherapy time (ORT) and the optimal 3D technique of irradiation. In the case of combined therapy, the same steps are applied and not necessarily enough attention is paid to the duration of intermodality breaks.

Thus, the ORT or OTT may differ and even be prolonged whereas the total dose does not change. The clinical consequence of such a situation is that the cell kill power of the prescribed dose significantly decreases (fig. 2 and fig. 4).

In H&N cancers, any dose escalation beyond 83 Gy, even if hyperfractionated does not significantly yield any LTC improvement [1, 3, 4, 24]. For locally advanced tumors, concurrent chemo-radiation is an optimal solution and chemo-shots during continued daily irradiation can be considered as "cell-kill boosts" resulting in LTC improvement [1–5, 24]. Even though H&N cancers are not best suited to the SHRS [20, 26], for selected early advanced small tumors, mainly localized in the midface region, it is highly effective; 24 Gy in 2 fractions or 5 fractions of 3 Gy produce about 80–85% 3-year LTC. It seems that SHRS could be feasible and a reasonable and effective option for local tumor recurrences [20, 22]. This is convincing evidence that the therapeutic power of the time factor is advantageous to the effect of the dose.

For breast cancer, the use of RT is the object of extensive discussion [7–16]. In principle, the discussion is focused on early breast cancer with or without conservative surgery. The number of the individual tumor's characteristics is continuously growing. In one recent Int J Radiat Oncol Biol Phys issue, Francis et al. [16] used as an example the case of pT1cpN0(i+) cM0, multifocal, dose margins, pleomorphic calcification, high grade Ki >50, oncotype DX24, BRCA1 and BRCA2 positive breast



If RT is delayed after IORT by more than 60 days.
 e.g. by 80 days HR of recurrence or distant meta
 increases by $HR = 1.02^{(80-60)} = 1.485 = 48.5\%$!

Effect of the IORT is completely lost!

Figure 4. Two options of the IORT – conservative surgery combined adjuvant chemo- and radiotherapy for early breast cancer

cancer and the authors have raised the question to three independent experts – what would you do? Would you recommend post-op radiotherapy or not? There were no unanimous answer, with many ranging from – “yes, of course” to “not necessarily”, suggesting that the risk of complications may outweigh the benefits. In 2021 Rodin et al. [7] have convincingly pointed out, based on the results of three independent trials [12–14], that standard fractionation for breast cancer is no longer standard. These trials have documented strong evidence to support stereotactic hypofractionation as optimal irradiation of early-stage breast cancers regardless of its characteristics. Various hypofractionated schedules, ranging from 26 Gy in 5 fractions to 54 Gy in 3 fractions produced high 80–95% 6–8-year local tumor control. The present review clearly supports these results (fig. 2 and 3) and simultaneously show the prognostic advantage of the time factor over the total dose.

Finally, De Paula et al. [8] and Mutter et al. [9] recommended a hypofractionated regimen of 38.5 Gy delivered in 10 fractions in the ORT of 12 days as a highly effective standard option for patients with early-stage breast cancer, which significantly shortens the ORT from about 5 weeks to only 1.5 week.

A similar conclusion concerns non-small-cell lung cancer [18–21]. Even in the 70s Fletcher [24] pointed out that using conventional fractions of 1.8–2.0 Gy, a total dose of 100 Gy or higher might be required for local control of most NSC lung cancer, but such high doses would not be achievable without excessive toxicity. Stereotactic hypofractionated radiotherapy (SHRT) has been recognized and recommended mainly by Timmerman et al. [20] and Tateisi et al. [21] as the most favorable alternative, but it remains limited for early stage and small tumors (T1–2N0M0) and also as a postoperative treatment. Various fractionation schedules were tested ranging from 45 Gy in 3 fractions in 6 days to even 60 Gy in 3 fractions in 6 days which resulted in unexpectedly high 3–5 year LTC – from 75% to even more than 85% (fig. 1C and fig. 3). Such a high LTC corresponds with a DI higher than 7 Gy/day, which convincingly although indirectly suggests favorable and advantageous prognostic power of the time over the total dose.

Undoubtedly, prostate cancer has become a major candidate for the SHRT [22, 23, 26], and 46 Gy in 5 fractions or 40 Gy in 3 fractions in 6 days produces high, over 80% 5-year biochemical no evidence of disease (BNED). Therefore, such schedules seem to be serious challengers to conventional 78 Gy in 39 fractions in 55 days.

If combined therapy is planned instead of radiotherapy alone, the prognostic priority of time factors remain. This means that each treatment modality should be completed at the shortest OTT possible and concurrent chemo-radiation is much more effective than the sequential option due to the shortened OTT.

If each therapeutic modality, part of the combined treatment, complies with treatment time rigour, then intermodality intervals (breaks) have a key-impact on the overall effectiveness of such a therapeutic strategy. Any delays longer than required

or permissible significantly reduce overall DI, which leads to lower probability of local tumor control (LTC). A convincing example of such a risk is the use of the IORT during conservative surgery for early breast cancer combined with postoperative radiotherapy or chemoradiation [17]. If the RT was delayed after postop. chemotherapy, than a one day extension of the interval between the IORT used at the beginning of the treatment and postoperative adjuvant RT delayed above 60 days resulted in an increase of local recurrence risk by 2% per each day of the intertreatment interval. A consequence of the delayed IORT-RT interval to 80 days instead of 60 days was that the risk of local recurrence increased by 42.5%. This may strongly suggest that in fact the use of the IORT was ineffective, and likely unnecessary because the efficacy of the IORT dose was reduced almost to zero. This study strongly suggests that the OTT of the combined treatment modality becomes a paramount prognostic factor; even if each modality is planned as highly effective, any protraction of its duration over the planned limit, and any unnecessary lengthened intermodality breaks are likely to ruin the preliminary expected clinical efficacy.

Conclusions

Despite the custom of planning the dose as the first prognostic parameter, the time of radiotherapy or whole therapy plays a paramount role. Therefore the OTT (ORT) should be primarily chosen as the first parameter and the planned modality (radiotherapy) should be tailored thereafter one after another, in such a way that their duration and any intermodality breaks are as short as possible. This leads to an inverse order of the treatment parameters planning, that means the time to be the first one and followed by the dose and its fractionation.

Conflict of interest: none declared

Bogusław Maciejewski

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

Div. Research Programmes

Wybrzeże Armii Krajowej 15

44-102 Gliwice, Poland

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

Received: 3 Nov 2021

Accepted: 1 Jan 2022

References

1. Withers HR, Taylor JM, Maciejewski B. The hazard of accelerated tumor clonogen repopulation during radiotherapy. *Acta Oncol.* 1988; 27(2): 131–146. doi: 10.3109/02841868809090333, indexed in Pubmed: 3390344.
2. Dragun AE. Altered fractionation schedules. In: Perez and Brady Principles and Practice of radiation oncology 7th ed. Wolters Kluwer, Philadelphia 2018: 308–328.
3. Bourhis J, Audry H, Overgaard J, et al. Meta-analysis of conventional versus altered fractionated radiotherapy in head and neck squamous cell carcinoma (HNSCC): Final analysis. *International Journal of Radiation Oncology*Biolog*Physic.* 2004; 60(1): S190–S191, doi: 10.1016/j.ijrobp.2004.06.126.
4. Maciejewski B, Preuss-Bayer G, Trott KR. The influence of the number of fractions and of overall treatment time on local control and late

- complication rate in squamous cell carcinoma of the larynx. *Int J Radiat Oncol Biol Phys.* 1983; 9(3): 321–328, doi: 10.1016/0360-3016(83)90290-0, indexed in Pubmed: 6841183.
5. Elicin O, Brolese EK, Bojaxhiu B, et al. The prognostic impact of daytime and seasonality of radiotherapy on head and neck cancer. *Radiother Oncol.* 2021; 158: 293–299, doi: 10.1016/j.radonc.2021.04.004.
 6. Pignon JP, le Maître A, Maillard E, et al. MACH-NC Collaborative Group. Meta-analysis of chemotherapy in head and neck cancer (MACH-NC): an update on 93 randomised trials and 17,346 patients. *Radiother Oncol.* 2009; 92(1): 4–14, doi: 10.1016/j.radonc.2009.04.014, indexed in Pubmed: 19446902.
 7. Rodin D, Strauss JB, R Bellon J., Standard Fractionation for Breast Cancer is No Longer Standard. *Int J Radiat Oncol Biol Phys.* 2021; 110(4): 925–927, doi: 10.1016/j.ijrobp.2021.01.024, indexed in Pubmed: 34171243.
 8. de Paula U, D'Angelillo RM, Andrulli AD, et al. Long-Term Outcomes of Once-Daily Accelerated Partial-Breast Irradiation With Tomotherapy: Results of a Phase 2 Trial. *Int J Radiat Oncol Biol Phys.* 2021; 109(3): 678–687, doi: 10.1016/j.ijrobp.2020.10.009, indexed in Pubmed: 33098960.
 9. Mutter RW, Hepel JT. Accelerated Partial Breast Radiation: Information on Dose, Volume, Fractionation, and Efficacy from Randomized Trials. *Int J Radiat Oncol Biol Phys.* 2020; 108(5): 1123–1128, doi: 10.1016/j.ijrobp.2020.06.064, indexed in Pubmed: 33220220.
 10. Goyal S, Buchholz T, Haffty BG. Breast cancer. Early stage. In: Haffty BG, ed. *Perez and Brady, Principles and Practice of radiation oncology.* Wolters Kluwer, Philadelphia 2018: 1269–1378.
 11. Ratosa I, Chirilă ME, Steinacher M, et al. Hypofractionated radiation therapy for breast cancer: Preferences amongst radiation oncologists in Europe - Results from an international survey. *Radiother Oncol.* 2021; 155: 17–26, doi: 10.1016/j.radonc.2020.10.008, indexed in Pubmed: 33065187.
 12. Offersen BV, Alsner J, Nielsen HM, et al. Danish Breast Cancer Group Radiation Therapy Committee. Hypofractionated Versus Standard Fractionated Radiotherapy in Patients With Early Breast Cancer or Ductal Carcinoma In Situ in a Randomized Phase III Trial: The DBCG HYPO Trial. *J Clin Oncol.* 2020; 38(31): 3615–3625, doi: 10.1200/JCO.20.01363, indexed in Pubmed: 32910709.
 13. Murray Brunt A, Haviland JS, Wheatley DA, et al. FAST-Forward Trial Management Group. Hypofractionated breast radiotherapy for 1 week versus 3 weeks (FAST-Forward): 5-year efficacy and late normal tissue effects results from a multicentre, non-inferiority, randomised, phase 3 trial. *Lancet.* 2020; 395(10237): 1613–1626, doi: 10.1016/S0140-6736(20)30932-6, indexed in Pubmed: 32580883.
 14. Wang SL, Fang H, Hu C, et al. Hypofractionated Versus Conventional Fractionated Radiotherapy After Breast-Conserving Surgery in the Modern Treatment Era: A Multicenter, Randomized Controlled Trial From China. *J Clin Oncol.* 2020; 38(31): 3604–3614, doi: 10.1200/JCO.20.01024, indexed in Pubmed: 32780661.
 15. Bentzen SM, Agrawal RK, Aird EGA, et al. START Trialists' Group, START Trialists' Group. The UK Standardisation of Breast Radiotherapy (START) Trial B of radiotherapy hypofractionation for treatment of early breast cancer: a randomised trial. *Lancet.* 2008; 371(9618): 1098–1107, doi: 10.1016/S0140-6736(08)60348-7, indexed in Pubmed: 18355913.
 16. Francis DM, Brower JV. Post-Mastectomy Radiation After Immediate Reconstruction for Multifocal Early-Stage Breast Cancer; to Irradiate or Not? *Int J Radiat Oncol Biol Phys.* 2020; 108(5): 1129–1130, doi: 10.1016/j.ijrobp.2019.11.413, indexed in Pubmed: 33220221.
 17. Celejewska A, Maciejewski B, Wydmański J, et al. The efficacy of IORT (intraoperative radiotherapy) for early advanced breast cancer depending on the time delay of external beam irradiation (EXRT) post conservative breast surgery (CBS). Nowotwory. *Journal of Oncology.* 2021; 71(3): 133–138, doi: 10.5603/njo.a2021.0019.
 18. Finazzi T, Haasbeek CJA, Spoelstra FOB, et al. Clinical Outcomes of Stereotactic MR-Guided Adaptive Radiation Therapy for High-Risk Lung Tumors. *Int J Radiat Oncol Biol Phys.* 2020; 107(2): 270–278, doi: 10.1016/j.ijrobp.2020.02.025, indexed in Pubmed: 32105742.
 19. Postoperative radiotherapy in non-small-cell lung cancer: systematic review and meta-analysis of individual patient data from nine randomised controlled trials. PORT Meta-analysis Trialists Group. *Lancet.* 1998; 352(9124): 257–263, indexed in Pubmed: 9690404.
 20. Timmerman R, Paulus R, Galvin J, et al. Stereotactic body radiation therapy for inoperable early stage lung cancer. *JAMA.* 2010; 303(11): 1070–1076, doi: 10.1001/jama.2010.261, indexed in Pubmed: 20233825.
 21. Tateishi Y, Takeda A, Horita N, et al. Stereotactic Body Radiation Therapy With a High Maximum Dose Improves Local Control, Cancer-Specific Death, and Overall Survival in Peripheral Early-Stage Non-Small Cell Lung Cancer. *Int J Radiat Oncol Biol Phys.* 2021; 111(1): 143–151, doi: 10.1016/j.ijrobp.2021.04.014, indexed in Pubmed: 33891980.
 22. Nagar H, Spratt DE. Prostate SBRT Dose Escalation (9 Gy × 5, 13.3 Gy × 3, 24 Gy × 1): Are We Making Progress? *Int J Radiat Oncol Biol Phys.* 2021; 111(1): 110–112, doi: 10.1016/j.ijrobp.2021.05.013, indexed in Pubmed: 34348105.
 23. Folkert MR, Zelefsky MJ, Hannan R, et al. A Multi-Institutional Phase 2 Trial of High-Dose SABR for Prostate Cancer Using Rectal Spacer. *Int J Radiat Oncol Biol Phys.* 2021; 111(1): 101–109, doi: 10.1016/j.ijrobp.2021.03.025, indexed in Pubmed: 33753140.
 24. Fletcher GH, Fletcher GH. Clinical dose-response curves of human malignant epithelial tumours. *Br J Radiol.* 1973; 46(541): 1–12, doi: 10.1259/0007-1285-46-541-1, indexed in Pubmed: 4630323.
 25. Fyles A, Keane T, Barton M, et al. The effect of treatment duration in the local control of cervix cancer. *Radiother Oncol.* 1992; 25(4): 273–279, doi: 10.1016/0167-8140(92)90247-r.
 26. De Salles AAF, Gorgulho AA, Agazaryan N. Shaped beam radiosurgery. *State of the art.* Springer-Verlag, Berlin 2011: 1–305.

How to manage radiation-induced dermatitis?

Dorota Kiprian¹, Agata Szykut-Badaczewska², Agnieszka Gradzińska², Joanna Czuwara², Lidia Rudnicka²

¹Department of Head & Neck Cancer, Maria Skłodowska-Curie National Research Institute of Oncology, Warsaw, Poland

²Department of Dermatology, Medical University of Warsaw, Warsaw, Poland

Radiotherapy is one of the treatment methods available for cancer patients. More than half of all cancer patients treated with radiotherapy will experience radiodermatitis during their treatment. There are two commonly used scales to evaluate clinical manifestations: Common Terminology Criteria for Adverse Events (CTCAE) and the Radiation Therapy Oncology Group (RTOG) scale. According to them, the severity of radiation dermatitis ranges from mild erythema to moist desquamation and ulceration. Prevention methods for radiation dermatitis include proper skin hygiene, the use of topical corticosteroids, other non-corticosteroid agents and systemic drugs. Treatment of radiation dermatitis is guided by the severity of skin damage. In grade 1 it can be limited to moisturising the irritated skin field but in more severe reactions (grade 2–4) the use of dressing is essential. There is still a need to investigate new products, techniques or novel approaches to minimize, prevent or treat radiation dermatitis in patients undergoing radiotherapy.

Key words: radiation dermatitis, radiodermatitis, acute skin toxicity, radiotherapy

Introduction

More than half of all patients treated for cancer will receive some form of radiation therapy (RT). Irradiation affects not only the cancer cells but also normal tissues, often resulting in significant side effects during and after the completion of therapy [1–5]. Radiodermatitis is a side effect of radiation therapy. Radiation reactions apply to any tissue that is in the irradiated volume due to the topography. The tissues that are always in the volume to be treated include the skin. Skin complications arise after both irradiation and systemic treatment, i.e. chemotherapy or treatment directed at molecular disorders.

Radiodermatitis occurs only in irradiated volume. [1]. Radiodermatitis can occur as an early side effect during the actual treatment period or some months after the radiotherapy is completed. Skin changes can be experienced by 72–95% of patients undergoing radiotherapy and radiation dermatitis (RD) is the most common adverse reaction in the

sites of radiation [2, 6, 7]. The severity of early skin radiation reactions depends on both the irradiation technique, the treatment regimens, i.e. a combination of systemic treatment, the fractional dose as well as the total dose, and also to a large extent, the individual predispositions of the patient. Late changes in the skin and subcutaneous tissue are most often manifested in the form of fibrosis, atrophy of the subcutaneous tissue and telangiectasia.

At present, due to the use of modern radiation techniques, fibrosis and telangiectasia are very rarely seen. All these clinical symptoms of radiation dermatitis are associated with discomfort, burning of the skin and also very often with pain. The described symptoms have a negative impact on the patient's quality of life. Radiodermatitis ranges from mild to severe and may be acute or chronic [8–10]. This review will discuss the risk factors, pathophysiology, clinical manifestations, prevention and treatment of radiation dermatitis.

Jak cytować / How to cite:

Kiprian D, Szykut-Badaczewska A, Gradzińska A, Czuwara J, Rudnicka L. *How to manage radiation-induced dermatitis?* NOWOTWORY J Oncol 2022; 72: 86–95.

Risk factors

The factors that may influence the response of the patient's skin to RT have been grouped into two categories: host factors that depend on the patient's biological characteristics and treatment-related factors. These factors may place the patient at increased risk of dermatitis and should be considered at the baseline skin assessment. The risk factors of developing radiodermatitis are summarised in table I. Patient-related factors:

- age,
- sun exposure,
- smoking,
- nutritional status, body mass index (BMI) >25,
- inflammatory skin disease – atopic eczema with sensitive skin,
- autoimmune diseases – sclerodermia, lupus erythematosus, rheumatoid arthritis.

Different body areas have different sensitivity to radiation. The most sensitive skin regions of the body are the anterior of the neck, face, extremities, chest and abdomen [11]. Skin folds are also susceptible to develop severe radiodermatitis due to a phenomenon called the “bolus effect”. These areas are more likely to receive a higher dose of radiation and more prone to bacterial contamination and secondary infection [12]. Elderly, obese (BMI \geq 25) patients and smokers are more prone to radiodermatitis [13–15]. Ex-smokers are also at higher risk of severe skin reactions, probably because of vessel changes [13]. In patients who have undergone breast reconstruction after surgical procedures, the skin is thought to be more suscepti-

ble to burns. This is due to the sensory and thermoregulatory changes that develop after surgery [16]. There are a few congenital diseases which can adversely influence the severity of radiodermatitis. Patients with pre-existing conditions, for example systemic lupus erythematosus [17] or ataxia telangiectasia [18], may experience increased frequency of severe forms of radiodermatitis.

Treatment-related factors

Treatment-related factors such as dose per fraction, total dose and radiotherapy techniques are very important and can influence the severity of skin reaction. The surface area exposed and the radiotherapy techniques used have an impact on developing radiodermatitis. Treatment delivered with a higher dose per fraction >2 Gy or a higher total dose means the skin area in question is at risk of developing severe radiodermatitis [19]. The use of bolus or lower energy beams has an impact on the skin's reaction. The total doses of radiation required to induce skin injury are summarised in table II.

New techniques such as intensity modulated radiotherapy (IMRT) can reduce the dose for skin and healthy tissue which is associated with a decrease in the severity of radiodermatitis compared with 3D conformal conventional radiation therapy [20]. Radiotherapy combined with chemotherapy or immunotherapy as well as anticancer therapies with EGFR inhibitors can be a factor as regards increased severity of radiodermatitis [21]. Some chemotherapeutic agents (for examples paclitaxel and docetaxel) can be a radiosensitizer. Combining treatment with radiotherapy: concomitant chemoradiotherapy, especially for head and neck cancers or gynaecological cancers, can lead to more severe skin reaction. Patients with advanced head and neck cancer who are referred for induction chemotherapy with 5-fluorouracil followed by chemoradiotherapy can develop more severe radiodermatitis [22]. Some systemic treatment can sensitize skin cells for irradiation. It can be given before, simultaneous or after irradiation. The mechanism of these drugs is very similar to irradiation. It is a reason of more severe side effects. Radiation dermatitis which occurs in patients receiving cetu-

Table I. Risk factors for radiodermatitis development

Category	Risk factor
intrinsic	advanced age [7, 87]
	BMI \geq 25 [13, 14, 88]
	chronic sun exposure [14]
	comorbidities (e.g. SLE) [17]
	female sex [7, 88]
	location (skin folds) [12]
	poor nutritional status [87]
	previous breast reconstruction/implants [16]
	radiosensitive disorders (ataxia telangiectasia) [18]
	smoking [13, 87, 89].
extrinsic	concurrent chemotherapy [13, 22]
	dose rate [90, 91]
	dosing schedule [90, 91]
	EGFR inhibitors [21]
	radiosensitizers (e.g. paclitaxel, docetaxel) [22]
	radiation quality [20, 92, 93]
	total radiation dose [90]

Table II. Dose-dependent acute skin changes with localized radiation dose [10, 11, 32]

Skin reaction	Radiation dose (Gy)	Onset
early transient erythema [32]	2	<24 hours
permanent epilation [11]	7	3 weeks
definite erythema [10]	12–20	2–3 weeks
hyperpigmentation [32]	\geq 20	2–4 weeks
dry desquamation [10]	20–25	3–4 weeks
moist desquamation [10, 32]	30–40/45–60	\geq 4 weeks
ulceration [10]	>40	\geq 6 weeks
dermal atrophy/necrosis [10]	>45	months
complete hair loss [32]	>55	2 months

ximab concomitantly with radiotherapy for locally advanced head and neck cancer have different pathophysiological and clinical characteristics. Bernier et al. proposed a new classification of radiodermatitis that takes into account the side effects of cetuximab on the skin of the entire body and the irradiated area.

Pathophysiology

Modern radiotherapy techniques is delivered mostly from accelerators which generate photons. The newest conformal radiotherapy treatment, especially of the head and neck regions or for children, uses protons beams [23]. Radiation therapy using high energy radiation kills cancer cells via free radicals. Free radicals are damaging deoxyribonucleic acid (DNA) and the cells are killed through the mechanism of apoptosis. This way is called a direct mechanism. In 1906 Bergonie and Tricondeau [24] stated that any cells which are actively dividing are more radiosensitive than mature, non-dividing cells. This occurs not only in cancer cells, but also in healthy tissues. It is the reason why basal keratinocytes and hair follicle stem cells are the primary target for radiation, but also the activity of melanocytes is affected by radiation energy [25]. Radiation activates various cellular signalling pathways leading to activation and expression of many cytokines, vascular injury and activation in coagulation cascade [26]. Increased levels of IL-1 and TNF- α stimulate the production of metalloproteinases causing degradation of dermal matrix components and a disruption of the epidermal basal cell layer [27–30]. A vascular response occurs with extra-capillary cell injury and capillary dilation [31, 32]. Irradiation via free radicals changes the mitotic activity in the germinal cells of the epidermis [11, 33]. Free radical production is a very important mechanism for cancer treatment. It leads to cancer cell death and side effects not only for skin, but also for oral and gastrointestinal mucosa [11]. Free radicals also activate a cascade of pro inflammatory cytokines and cytokine TGF- β in the irradiated cells. It leads to death of the epidermal basal cell in indirect way.

Clinical manifestations

The first early skin changes occur within 1–4 weeks from the beginning of radiotherapy and persist during the treatment period [32]. The first clinical manifestations of radiodermatitis occur in the form of erythema (I grade according to the EORTC/RTOG scale), then dry exfoliation (II grade according to the EORTC/RTOG scale) appears; the next phase is wet exfoliation (III grade according to the EORTC/RTOG scale). Sometimes there are severe skin lesions in the form of ulcers (IV grade according to the EORTC/RTOG scale). The phase of wet exfoliation and ulceration (severity of reaction III and IV) is often accompanied by bacterial and fungal infection (tab. III) [35]. All these clinical symptoms of radiation dermatitis are associated with discomfort, burning of the skin and very often also with pain. The described symptoms have a negative impact on the patient's quality of life. Late changes in the skin and subcutaneous tissue are most often manifested in the form of fibrosis, atrophy of the subcutaneous tissue and telangiectasia. At present, due to the use of modern radiation techniques, fibrosis and telangiectasia are very rarely see. According to CTCAE version 4.0 [34], the severity of radiodermatitis can be graded on a scale of 0–5, and in RTOG 0–4. (tab. III, tab. IV). In both scales, grade 0 means no changes. In grade 1 changes occurs as an erythema (fig. 1). Erythema starts as a result of capillary dilatation and oedema in the dermis. Both these mechanism due to increased vascularity and obstruction [31, 36]. Erythema is dose dependent and can be asymptomatic. The erythema manifestation depends on a balance between pro-inflammatory and anti-inflammatory processes. [27]. Other skin changes that may be seen in grade 1 include: epilation and dyspigmentation [8]. Grade 2 appears very often in the forth or fifth week of treatment [33] as a dry desquamation. Dry desquamation can occur as a pruritus, an increase in melanin pigmentation or scaling – grade 2 (fig. 2) [33]. When the total dose of irradiation becomes higher than 50 Gy, the moist desquamation phase occurs. It happens mostly in the fifth week of treatment. [25].

Table III. Classification of radiodermatitis

	0	1	2	3	4	5
CTCAE [34]	none	faint erythema or dry desquamation	moderate to brisk erythema; patchy moist desquamation, mostly confined to skin folds and creases; moderate edema	moist desquamation other than skin folds and creases; bleeding induced by minor trauma or abrasion	skin necrosis or ulceration of full thickness dermis; spontaneous bleeding from involved site	death
RTOG [35]	none	erythema; dry desquamation; epilation	bright erythema; moist desquamation; edema	confluent moist desquamation; pitting edema	ulceration, hemorrhage, necrosis	

Table IV. Radiodermatitis score NCI classification

Radiation dermatitis NCI Common Terminology Criteria for Adverse Events (version 4.03)				
grade 1 (mild)	grade 2 (moderate)	grade 3 (severe)	grade 4 (life-threatening)	grade 5
faint erythema or dry desquamation	moderate to risk erythema; patchy moist desquamation, mostly confined to skin folds and creases; moderate edema	moist desquamation in areas other than skin folds and creases; bleeding induced by minor trauma or abrasion	life-threatening consequences; skin necrosis or ulceration of full thickness dermis; spontaneous bleeding from involved site; skin graft indicated	death



Figure 1. Faint erythema and dry desquamation (grade 1 RD)



Figure 3. Grade 3 RD with moist desquamation and persistent erythema



Figure 2. Grade 2 RD with moderate erythema and desquamation



Figure 4. Moderate erythema with moist desquamation, spontaneous bleeding and bacterial infection (grade 4 RD)

Grade 3 changes consist of confluent moist desquamation (fig. 3), pitting and oedema may also be present. Grade 4 dermatitis is characterized by ulcers, haemorrhage, and skin necrosis (fig. 4). In most cases, the radiodermatitis is mild to moderate but about 20–25% of patients experience severe reactions [37, 38]. In the absence of infection, radiodermatitis is self-limiting and will resolve in 2–3 weeks with complete

healing within 1 to 3 months [39, 40]. The reepithelization of the denuded skin usually begins within 10 days [33]. Seldom acute radiation skin changes become consequential-late changes. These can lead to chronic wounds and skin necrosis [8]. Patients who underwent radiation therapy have skin hypersensitivity to UVA and UVB radiation. It lingers in varying degrees of severity over the rest of the patient's life.

The management of radiodermatitis

A lot of research has been carried out due to the serious problem of skin changes occurring after irradiation, as well as after systemic treatment. Thanks to this we can now assess the effectiveness of various methods of prevention and treatment of skin reactions [41–44]. Despite great commitment and the emergence of new publications every year, the unambiguous best practices for the so-called "golden standard" have still not been agreed upon. There are some products in the world with proven anti-inflammatory effectiveness in the prevention and treatment phase. In practice, each cancer centre has its own methods of preventing and treating skin radiodermatitis.

General skin care recommendation

1. Everyday cleansing is recommended. The use of a delicate washing gel, with a unique composition and a pH close to 5, delays the appearance of symptoms associated with radiation reactions. It helps to remove epidermal cell fragments formed in the course of radiation therapy, which subsequently has a positive effect on maintaining the natural protective barrier of the skin. It is recommended at the onset of radiotherapy and after its completion. The way irradiated skin is cleaned is very important. It should be done by hand with warm water. The skin should afterwards be dried with a paper towel. Hydration of the skin. Apply an emulsion or emollient cream with a delicate consistency and unique composition including ceramides that can moisturise the skin with hyaluronic acid; due to its strong hygroscopic properties this produces a moisturising effect due to water retention in the stratum corneum. The cream should be applied two to three times per day after radiotherapy and one hour before irradiation. Natural, soft clothes are recommended, synthetic clothes should be avoided.
2. For shaving, an electric razor should be used.
3. All products which contain alcohol should be avoided e.g. *eau de toilette*, perfume.

Protection and treatment

Management of skin care for patients during radiotherapy remains controversial. Recommendations of the so-called "golden standard" for preventing and treating radiodermatitis have not been fully agreed upon. We can find recommendations which are implemented for different countries or even institutions. A study published in the United Kingdom showed that different advice is given to patients by radiotherapy departments. There is no consensus on how to manage radiodermatitis [41]. It remains a problem for all patients who receive radiotherapy throughout the world. Prevention is management of skin which is irradiated to postpone or prolonged a time when radiodermatitis in III EORTC/RTOG grade occurs. Many radiotherapy departments advise cleaning irradiated skin. Roy et al. [45] and Campbell et al. [46] showed

that washing irradiated skin during the course of irradiation for breast cancer is not associated with increased skin toxicity and should not be discouraged. In fact, cleaning reduces bacterial load and the risk of secondary infection [8]. Also Wesbury et al. [47] advises to maintain normal hair washing during cranial radiotherapy. The use of delicate washing gels, with a unique composition and with a pH close to 5, delays the appearance of symptoms associated with radiation reactions. It helps to remove epidermal cell fragments formed over the course of the radiation therapy; this has a positive effect on maintaining the natural protective barrier of the skin. It is recommended from the first days of radiotherapy and after its completion. The use of antiperspirants or deodorants remains controversial despite the results of a few trials [48–50] showing no evidence as regards increasing skin reaction. To prevent severe, acute and late skin toxicity that optimises the treatment plan, the use of intensity-modulated radiotherapy (IMRT) has the potential to reduce the severity of skin reaction. Intensity-modulated radiotherapy techniques are a highly conformal therapy that modulates the intensity of the radiotherapy delivered at a high dose of irradiation to the tumour target with significant sparing of the surrounding healthy skin [42, 43]. Some authors suggest that irradiated skin should not be exposed to sun light for many months or even years [44]. The use of sun block with very high SPF 50 protection is recommended for patients.

Topical corticosteroids

There are few products in the world with proven anti-inflammatory effectiveness in the prevention and treatment phase. Topical corticosteroids are known for their anti-inflammatory effectiveness in the way they inhibit the pro inflammatory cytokines IL-6 cascade which is stimulated by free radicals [8]. They play a huge role in prevention and treatment of radiodermatitis with variable results. The results of a study (n = 176) conducted by Miller et al. [51] showed that patients receiving daily 0.1% of mometasone furoate (MF) during radiotherapy notice less acute skin toxicity than the patients receiving placebo. They reported less itching, irritation, burning and discomfort. Another study published by Hindley et al. [52] in a double-blind study demonstrated that 0.1% of mometasone furoate not only reduces radiodermatitis when applied during and after radiotherapy, but it also has a beneficial effect on quality of life. Boström et al. [53] showed that a combination of 0.1% mometasone furoate with emollient cream treatment significantly decreased acute radiodermatitis. The outcome of another trial [54] for just 20 patients showed statistically significantly better results at preventing radiodermatitis in patients receiving prednisolone with neomycin compared to patients in the control group. Meghrajani et al. [55] in the publication showed benefits of preventive use of 1% hydrocortisone in women with breast cancer (n = 50). Omidvari et al. [56] and Schmuth et al. [57] reported that prophylactic use of topical corticosteroids (betamethasone 0.1% and 0.1% methylprednisolone respectively)

during irradiation in patients treated for breast cancer delays the occurrence of acute radiodermatitis.

Other topical agents

There are some products in the world with proven anti-inflammatory effectiveness in the prevention and treatment phase. Turmeric oil – a mixture of turmerones which together with other fats form the protective barrier on the surface of the skin by sealing the outer skin layer, has an antioxidant effect, preventing microbial contamination. The basic mechanism of turmeric oil is associated with its chemopreventive and antimutagenic activity.

Palatty et al. [58] published the outcome of a random study in 50 patients treated for head and neck cancer during 7 weeks. All patients underwent 7 week irradiation. The experimental group receiving turmeric oil based cream from the first day of treatment. The control group received mineral baby oil for irradiated skin. The study showed a statistically significant decrease in the severity of radiodermatitis in the experimental group compared to the baby oil group. Liguori et al. [59] conducted a study on 134 patients undergoing irradiation. Patients were randomized into two groups. The experimental group received 0.2% hyaluronic acid cream. The control group received a placebo. The hyaluronic cream or placebo were applied to the skin twice daily at the start of radiation. The outcome of this study showed a statistically significant improvement in delaying severe skin reaction in the experimental group. The duration of intensity of radiodermatitis was statistically shorter in the group using the hyaluronic cream [59]. It is likely that hyaluronic acid, due to its strong hygroscopic properties, provides a moisturising effect as a result of water retention in the stratum corneum.

Another randomized trial [60] on breast cancer patients, showed a statistically significant higher rate of radiodermatitis grade ≥ 2 in the group using the hyaluronic gel comparing to the group of patients receiving petrolatum-based cream. This negative outcome is probably the effect of the gel formula of the hyaluronic product. The products used for protection should have an emollient formula. In 2016 Ben-David et al. [61] in his II phase, prospective, double-blind randomized trial showed that patients treated with melatonin-containing emulsion experienced significantly reduced radiodermatitis compared to patients receiving a placebo. Emulsions containing trolamine are sometimes used in clinical practice, because trolamine is believed to have radioprotective properties as a result of macrophage cell stimulation and removing necrotic tissue, promoting fibroblast proliferation, reducing vascular alterations, restoring CD34 expression, promoting epithelial cell proliferation and decreasing IL-1 expression and collagen secretion [8]. However, the radioprotective properties were not yet confirmed in the clinical studies [62–64].

D-panthenol is a substance that is a natural component of the skin, and necessary for its normal functioning. It has a to-

ning effect, strongly moisturises, makes the skin soft and elastic, soothes irritations, supports the regeneration of any damaged to the epidermis and prevents peeling of the skin. In a study [65] on 86 laryngeal and breast cancer patients undergoing radiotherapy, a dexpanthenol cream (Bepanthen – Roche) was applied on irradiated skin. The study did not show any clinically important benefits of using Bepanthen cream for skin reactions [65]. Silver sulfadiazine cream was investigated by Hemati et al. [66] in 102 women receiving RT for breast cancer. Silver sulfadiazine cream reduced the severity of radiation-induced skin injury compared with general skin care alone.

A new double-blind, placebo-controlled study [67] on 47 patients showed the effectiveness of boron-based gel in reduction of radiodermatitis. An interesting preclinical test with vasoconstrictors was performed on rats by Fahl [68]. All tested adrenergic vasoconstrictors (epinephrine, norepinephrine, or phenylephrine) applied before irradiation gave 80–100% prevention from increased risk of radiation dermatitis. Further preclinical and clinical studies assessing their effectiveness and safety are needed. Evidence from a limited number of trials does not support the use of aloe vera [69, 70], sucralfate [13, 71], calendula [72], tocopherol [73]. From the first day of irradiation, the skin loses its natural protective layer. The natural biological barrier is also disturbed, which in turn exposes the skin to bacteria, fungi and viruses causing inflammation and dehydration. Very promising in the prevention and management of radiodermatitis is STRATA-XRT – a silicone based film which forms a gel dressing. This product was under investigation in 197 patients treated with irradiation for head and neck cancer. It was a single blind randomised controlled study comparing the use of silicone film and 10% glycerine cream as a comparator. The outcome of this study showed that STRATA HRT is effective for preventing, delaying and reducing the severity of radiation-induced dermatitis. Another very interesting product is ectoine, which seems to be a natural skin protectant. Ectoine functions as a superior moisturiser with long term efficacy. Some other agents appear promising (e.i. pentoxiphiline [74], sylimarin [75]) but more long-term studies assessing their effect on irritated skin are essential.

Treatment

After the second or third week of radiotherapy, when erythema occurs, a smooth emollient should be used [25]. Some authors suggest the use of non-scented, hydrophilic, lanolin-free cream [9, 76–78]. It is better to use some forms of creams or ointments than lotions for dry desquamation [8]. The emulsion should include: shea butter. The basic mechanism of shea butter action is similar to all vegetable oils. It creates a protective barrier on the surface of the skin (occlusive layer, the so-called film), which directly reduces water loss through the skin. In addition, it reduces the destabilization of the homeostasis of the stratum corneum, and thus the remaining layers of the skin. Additionally, emulsion which contains glycerin, moisturises

and improves the condition of the skin, collecting water and binding it to the epidermis.

The management of more severe skin reactions with moist confluent desquamation (grade 3) requires more intensive treatment to prevent secondary bacterial and fungal infection

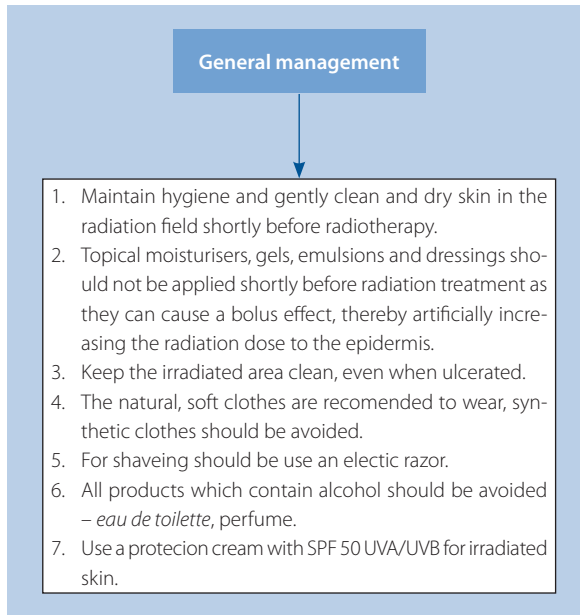


Figure 5. General management approaches

[37, 39]. The use of micro-silver (micronized silver) helps to protect burned, exfoliated skin against bacterial and fungal infections to which it is exposed. A microsilver is remaining on the surface and accumulating mainly in its micro cavities. Micro-silver is added to cosmetics in order to maintain its proper functioning; secondary microbial contamination (both during storage and use, as well as after application to irradiated skin) may increase the risk of adverse effects related to the excessive growth of microorganisms on the surface of irradiated skin. Micro-silver can be use as a dressing. Dressings may protect irradiated skin from bacterial contamination or absorb fluids from oozing weeping wounds. The use of dressings in the treatment of moist desquamation is based upon the observation that a moist environment promotes the rate of re-epithelization and increases the speed of wound healing [80]. Other benefits include simplifying wound care and pain control [8, 33]. Hydrogel (with or without moisturising cream) and hydrocolloid dressings have been used in the management of moist desquamation in order to promote a moist environment for reepithelization [8, 33]. Dressings should be changed 1 to 3 times daily or less often, depending on the dressing type and drainage needed [33]. Diggelmann et al. [81] investigated the clinical efficacy of Mepilex Lite dressings in reducing radiation-induced erythema in 24 women with breast cancer. Those dressings significantly reduced the severity of radiation-

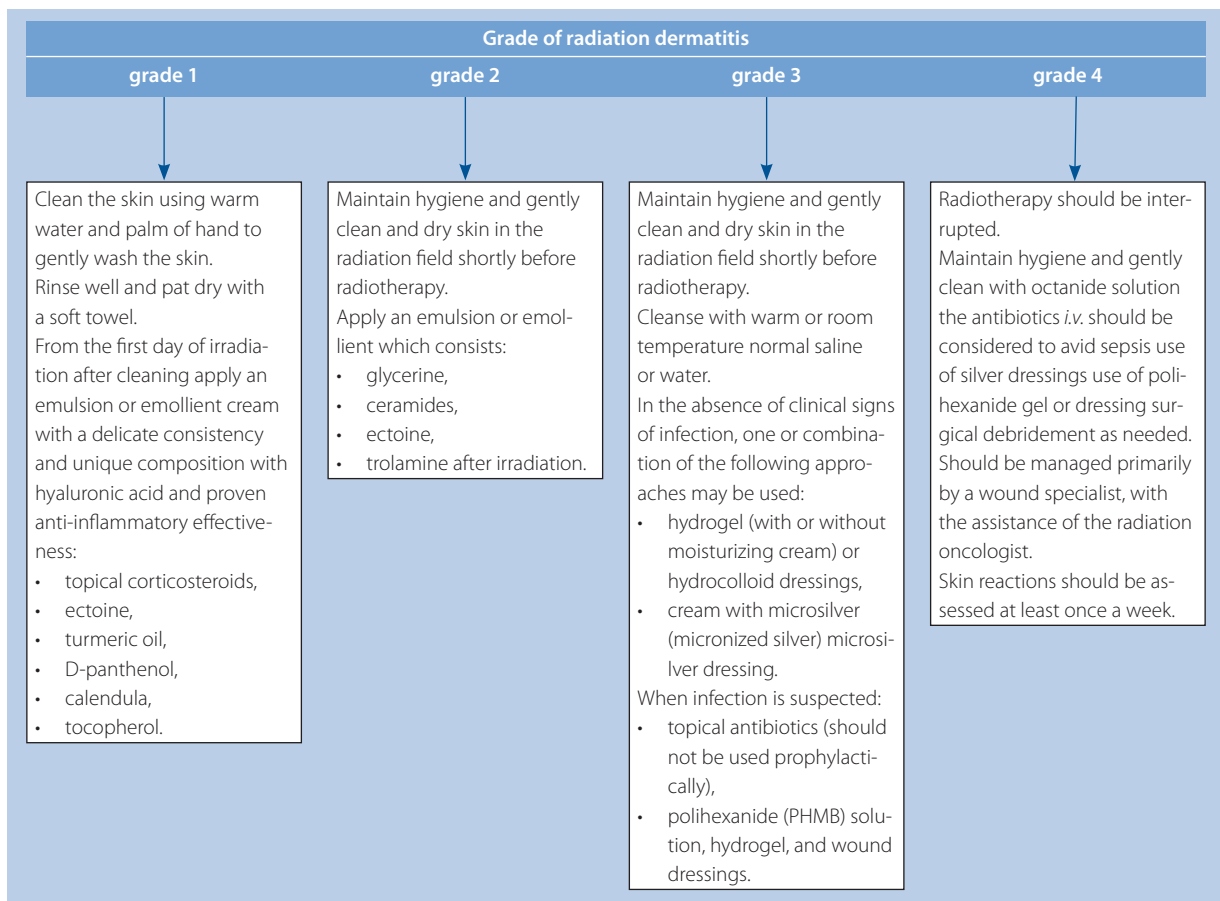


Figure 6. How to manage radiation dermatitis – algorithm

-induced erythema compared with the standard aqueous cream [81]. The results of the study conducted by Vuong et al. [12] suggest that silver leaf nylon dressing is effective in reducing radiodermatitis because of its antibacterial properties. Polihexanide (PHMB) is available as a solution, a hydrogel and in wound dressings [83]. It is well tolerated [84], anti-septically effective against MRSA and VRE (vancomycin-resistant *Enterococcus*) [85–86], can be used for wound irrigation and is suitable as an antiseptic for critically colonized and infected wounds and moist desquamation. The worst skin side effects are radiodermatitis which occurs as a skin necrosis and ulceration. Thanks to new radiotherapy techniques this complication is very rare. When it occurs, radiotherapy should be interrupted [37]. Possible treatment methods include use of silver dressings and surgical debridement sometimes with full-thickness skin grafts [87, 88]. The use of polihexanide PHMB dressing and gel is very promising in the treatment of grade 4 radiodermatitis. The use of Polihexanide gel or dressing is recommended as a therapeutic option for acute wounds, chronic ulcers and second-degree burns due to its analgesic effect and treatment of wound infections, including promoting wound healing [89]. Therefore, PHMB may be considered the first choice agent for infected chronic wounds and burn wounds (gel, dressing). Off-label use of low-intensity heliumlaser (HPLT) has shown to be effective in some patients with chronic ulcerations after RT [90]. There are case reports of patients with IV radiodermatitis in which mesenchymal stem cells injected into and around the wound after the excision of necrotic skin promoted wound healing [91].

Conclusions

Radiodermatitis is a very common side effect of anticancer treatment. This is a huge problem not only for oncologists and dermatologists, but also for GPs. Despite the great commitment and the emergence of new publications every year, a set of unambiguous best practices for the so-called “golden standard” have still not been agreed upon. There are few products in the world with proven anti-inflammatory effectiveness in the prevention and treatment phase. In practice, each cancer centre has its own methods of preventing and treating skin radiodermatitis. There is a need to process recommendations for the management of radiodermatitis.

We can propose an algorithm – “How to manage radiation induce dermatitis” (fig. 5, fig. 6).

Conflict of interest: none declared

Dorota Kiprian

*Maria Skłodowska-Curie Research Institute of Oncology
Department of Head & Neck Cancer
ul. Roentgena 5
02-781 Warszawa, Poland
e-mail: dorota.kiprian@pib-nio.pl*

Received: 4 Nov 2021

Accepted: 2 Feb 2022

References

- Seité S, Bensadoun RJ, Mazer JM. Prevention and treatment of acute and chronic radiodermatitis. *Breast Cancer* (Dove Med Press). 2017; 9: 551–557, doi: 10.2147/BCTT.S149752, indexed in Pubmed: 29138594.
- Hickok JT, Morrow GR, Roscoe JA, et al. Occurrence, severity, and longitudinal course of twelve common symptoms in 1129 consecutive patients during radiotherapy for cancer. *J Pain Symptom Manage.* 2005; 30(5): 433–442, doi: 10.1016/j.jpainsymman.2005.04.012, indexed in Pubmed: 16310617.
- Hickok JT, Roscoe JA, Morrow GR, et al. Frequency, severity, clinical course, and correlates of fatigue in 372 patients during 5 weeks of radiotherapy for cancer. *Cancer.* 2005; 104(8): 1772–1778, doi: 10.1002/cncr.21364, indexed in Pubmed: 16116608.
- Huang HY, Wilkie DJ, Schubert MM, et al. Symptom profile of nasopharyngeal cancer patients during radiation therapy. *Cancer Pract.* 2000; 8(6): 274–281, doi: 10.1046/j.1523-5394.2000.86007.x, indexed in Pubmed: 11898144.
- Rose-Ped AM, Bellm LA, Epstein JB, et al. Complications of radiation therapy for head and neck cancers. The patient’s perspective. *Cancer Nurs.* 2002; 25(6): 461–7; quiz 468, doi: 10.1097/00002820-200212000-00010, indexed in Pubmed: 12464838.
- Primavera G, Carrera M, Berardesca E, et al. A double-blind, vehicle-controlled clinical study to evaluate the efficacy of MAS065D (XClair), a hyaluronic acid-based formulation, in the management of radiation-induced dermatitis. *Cutan Ocul Toxicol.* 2006; 25(3): 165–171, doi: 10.1080/15569520600860009, indexed in Pubmed: 16980242.
- Porock D. Factors influencing the severity of radiation skin and oral mucosal reactions: development of a conceptual framework. *Eur J Cancer Care (Engl).* 2002; 11(1): 33–43, indexed in Pubmed: 11966833.
- Hymes SR, Strom EA, Fife C. Radiation dermatitis: clinical presentation, pathophysiology, and treatment 2006. *J Am Acad Dermatol.* 2006; 54(1): 28–46, doi: 10.1016/j.jaad.2005.08.054, indexed in Pubmed: 16384753.
- Bolderston A, Lloyd NS, Wong RKS, et al. Supportive Care Guidelines Group of Cancer Care Ontario Program in Evidence-Based Care. The prevention and management of acute skin reactions related to radiation therapy: a systematic review and practice guideline. *Support Care Cancer.* 2006; 14(8): 802–817, doi: 10.1007/s00520-006-0063-4, indexed in Pubmed: 16758176.
- Ryan JL. Ionizing radiation: the good, the bad, and the ugly. *J Invest Dermatol.* 2012; 132(3 Pt 2): 985–993, doi: 10.1038/jid.2011.411, indexed in Pubmed: 22217743.
- Brown KR, Rzcudlo E. Acute and chronic radiation injury. *J Vasc Surg.* 2011; 53(1 Suppl): 15S–21S, doi: 10.1016/j.jvsv.2010.06.175, indexed in Pubmed: 20843630.
- Vuong Tê, Franco E, Lehnert S, et al. Silver leaf nylon dressing to prevent radiation dermatitis in patients undergoing chemotherapy and external beam radiotherapy to the perineum. *Int J Radiat Oncol Biol Phys.* 2004; 59(3): 809–814, doi: 10.1016/j.ijrobp.2003.11.031, indexed in Pubmed: 15183484.
- Wells M, Macmillan M, Raab G, et al. Does aqueous or sucralfate cream affect the severity of erythematous radiation skin reactions? A randomised controlled trial. *Radiother Oncol.* 2004; 73(2): 153–162, doi: 10.1016/j.radonc.2004.07.032, indexed in Pubmed: 15542162.
- Twardella D, Popanda O, Helmbold I, et al. Personal characteristics, therapy modalities and individual DNA repair capacity as predictive factors of acute skin toxicity in an unselected cohort of breast cancer patients receiving radiotherapy. *Radiotherapy and Oncology.* 2003; 69(2): 145–153, doi: 10.1016/s0167-8140(03)00166-x.
- Welsh J, Thomas J, Shah D, et al. Obesity increases the risk of chest wall pain from thoracic stereotactic body radiation therapy. *Int J Radiat Oncol Biol Phys.* 2011; 81(1): 91–96, doi: 10.1016/j.ijrobp.2010.04.022, indexed in Pubmed: 20542388.
- Delfino S, Brunetti B, Toto V, et al. Burn after breast reconstruction. *Burns.* 2008; 34(6): 873–877, doi: 10.1016/j.burns.2007.11.004, indexed in Pubmed: 18378093.
- Ross JG, Hussey DH, Mayr NA, et al. Acute and late reactions to radiation therapy in patients with collagen vascular diseases. *Cancer.* 1993; 71(11): 3744–3752, doi: 10.1002/1097-0142(19930601)71:11<3744::aid-cncr2820711144>3.0.co;2-c, indexed in Pubmed: 8490925.
- Tammaing RYJ, Dolsma WV, Leeuw JA, et al. Chemo- and radio-sensitivity testing in a patient with ataxia telangiectasia and Hodgkin disease. *Pediatr Hematol Oncol.* 2002; 19(3): 163–171, doi: 10.1080/088800102753541314, indexed in Pubmed: 11936729.

19. Dörr W. Skin and other reactions to radiotherapy—clinical presentation and radiobiology of skin reactions. *Front Radiat Ther Oncol*. 2006; 39: 96–101, doi: 10.1159/000090854, indexed in Pubmed: 16394673.
20. Fernando IN, Ford HT, Powles TJ, et al. Factors affecting acute skin toxicity in patients having breast irradiation after conservative surgery: a prospective study of treatment practice at the Royal Marsden Hospital. *Clin Oncol (R Coll Radiol)*. 1996; 8(4): 226–233, doi: 10.1016/s0936-6555(05)80657-0, indexed in Pubmed: 8871000.
21. Tejwani A, Wu S, Jia Y, et al. Increased risk of high-grade dermatologic toxicities with radiation plus epidermal growth factor receptor inhibitor therapy. *Cancer*. 2009; 115(6): 1286–1299, doi: 10.1002/cncr.24120, indexed in Pubmed: 19170238.
22. Poggi MM, Coleman CN, Mitchell JB, et al. Radiation and chemotherapy sensitizers and protectors. *Crit Rev Oncol Hematol*. 1990; 10(3): 225–252, doi: 10.1016/1040-8428(90)90033-o, indexed in Pubmed: 2257086.
23. Warde P. Radiotherapy: practical applications and clinical aspects. *Medicine*. 2008; 36(1): 15–18, doi: 10.1016/j.mpmed.2007.10.009.
24. Bergonie JTL. De quelques resultats de la radiotherapie et essai de fixation dune technique rationnelle. *Cr Acad Sci*. 1906; 143: 983–985.
25. Bray FN, Simmons BJ, Wolfson AH, et al. Acute and Chronic Cutaneous Reactions to Ionizing Radiation Therapy. *Dermatol Ther (Heidelb)*. 2016; 6(2): 185–206, doi: 10.1007/s13555-016-0120-y, indexed in Pubmed: 27250839.
26. Stone HB, Coleman CN, Anscher MS, et al. Effects of radiation on normal tissue: consequences and mechanisms. *Lancet Oncol*. 2003; 4(9): 529–536, doi: 10.1016/s1470-2045(03)01191-4, indexed in Pubmed: 12965273.
27. Müller K, Meineke V. Radiation-induced alterations in cytokine production by skin cells. *Exp Hematol*. 2007; 35(4 Suppl 1): 96–104, doi: 10.1016/j.exphem.2007.01.017, indexed in Pubmed: 17379094.
28. Janko M, Ontiveros F, Fitzgerald TJ, et al. IL-1 generated subsequent to radiation-induced tissue injury contributes to the pathogenesis of radiodermatitis. *Radiat Res*. 2012; 178(3): 166–172, doi: 10.1667/rr3097.1, indexed in Pubmed: 22856653.
29. Simonen P, Hamilton C, Ferguson S, et al. Do inflammatory processes contribute to radiation induced erythema observed in the skin of humans? *Radiother Oncol*. 1998; 46(1): 73–82, doi: 10.1016/s0167-8140(97)00115-1, indexed in Pubmed: 9488130.
30. Heissig B, Rafii S, Akiyama H, et al. Low-dose irradiation promotes tissue revascularization through VEGF release from mast cells and MMP-9-mediated progenitor cell mobilization. *J Exp Med*. 2005; 202(6): 739–750, doi: 10.1084/jem.20050959, indexed in Pubmed: 16157686.
31. Denham JW, Hauer-Jensen M. The radiotherapeutic injury—a complex 'wound'. *Radiother Oncol*. 2002; 63(2): 129–145, doi: 10.1016/s0167-8140(02)00060-9, indexed in Pubmed: 12063002.
32. McQuestion M. Evidence-based skin care management in radiation therapy: clinical update. *Semin Oncol Nurs*. 2011; 27(2): e1–17, doi: 10.1016/j.soncn.2011.02.009, indexed in Pubmed: 21514477.
33. Mendelsohn FA, Divino CM, Reis ED, et al. Wound care after radiation therapy. *Adv Skin Wound Care*. 2002; 15(5): 216–224, doi: 10.1097/00129334-200209000-00007, indexed in Pubmed: 12368711.
34. SERVICES USDOHAH: Common Terminology Criteria for Adverse Events (CTCAE). National Institutes of Health 2009.
35. 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.
36. Ratliff C. Impaired skin integrity related to radiation therapy. *J Entero-stomal Ther*. 1990; 17(5): 193–198, indexed in Pubmed: 2212243.
37. Bernier J, Bonner J, Vermorken JB, et al. Consensus guidelines for the management of radiation dermatitis and coexisting acne-like rash in patients receiving radiotherapy plus EGFR inhibitors for the treatment of squamous cell carcinoma of the head and neck. *Ann Oncol*. 2008; 19(1): 142–149, doi: 10.1093/annonc/mdm400, indexed in Pubmed: 17785763.
38. Bonner JA, Harari PM, Giralt J, et al. Radiotherapy plus cetuximab for locoregionally advanced head and neck cancer: 5-year survival data from a phase 3 randomised trial, and relation between cetuximab-induced rash and survival. *Lancet Oncol*. 2010; 11(1): 21–28, doi: 10.1016/S1470-2045(09)70311-0, indexed in Pubmed: 19897418.
39. Wong RKS, Bensadoun RJ, Boers-Doets CB, et al. Clinical practice guidelines for the prevention and treatment of acute and late radiation reactions from the MASCC Skin Toxicity Study Group. *Support Care Cancer*. 2013; 21(10): 2933–2948, doi: 10.1007/s00520-013-1896-2, indexed in Pubmed: 23942595.
40. Hymes SR, Strom EA, Fife C. Radiation dermatitis: clinical presentation, pathophysiology, and treatment 2006. *J Am Acad Dermatol*. 2006; 54(1): 28–46, doi: 10.1016/j.jaad.2005.08.054, indexed in Pubmed: 16384753.
41. Lavery BA. Skin care during radiotherapy: a survey of UK practice. *Clin Oncol (R Coll Radiol)*. 1995; 7(3): 184–187, doi: 10.1016/s0936-6555(05)80513-8, indexed in Pubmed: 7547522.
42. Thomas SJ, Hoole ACF. The effect of optimization on surface dose in intensity modulated radiotherapy (IMRT). *Phys Med Biol*. 2004; 49(21): 4919–4928, doi: 10.1088/0031-9155/49/21/005, indexed in Pubmed: 15584527.
43. Lee N, Chuang C, Quivey JM, et al. Skin toxicity due to intensity-modulated radiotherapy for head-and-neck carcinoma. *Int J Radiat Oncol Biol Phys*. 2002; 53(3): 630–637, doi: 10.1016/s0360-3016(02)02756-6, indexed in Pubmed: 12062606.
44. Vincent C, Dębowska R, Eris I. Care of the skin post radiotherapy. *Contemporary Oncology/Współczesna Onkologia*. 2007; 11(4): 223–226.
45. Roy I, Fortin A, Larochelle M. The impact of skin washing with water and soap during breast irradiation: a randomized study. *Radiother Oncol*. 2001; 58(3): 333–339, doi: 10.1016/s0167-8140(00)00322-4, indexed in Pubmed: 11230896.
46. Campbell IR, Illingworth MH. Can patients wash during radiotherapy to the breast or chest wall? A randomized controlled trial. *Clin Oncol (R Coll Radiol)*. 1992; 4(2): 78–82, doi: 10.1016/s0936-6555(05)80971-9, indexed in Pubmed: 1554631.
47. Westbury C, Hines F, Hawkes E, et al. Advice on hair and scalp care during cranial radiotherapy: a prospective randomized trial. *Radiother Oncol*. 2000; 54(2): 109–116, doi: 10.1016/s0167-8140(99)00146-2, indexed in Pubmed: 10699472.
48. Watson LC, Gies D, Thompson E, et al. Randomized control trial: evaluating aluminum-based antiperspirant use, axilla skin toxicity, and reported quality of life in women receiving external beam radiotherapy for treatment of Stage 0, I, and II breast cancer. *Int J Radiat Oncol Biol Phys*. 2012; 83(1): e29–e34, doi: 10.1016/j.ijrobp.2011.12.006, indexed in Pubmed: 22516385.
49. Théberge V, Harel F, Dagnault A. Use of axillary deodorant and effect on acute skin toxicity during radiotherapy for breast cancer: a prospective randomized noninferiority trial. *Int J Radiat Oncol Biol Phys*. 2009; 75(4): 1048–1052, doi: 10.1016/j.ijrobp.2008.12.046, indexed in Pubmed: 19327906.
50. Lewis L, Carson S, Bydder S, et al. Evaluating the effects of aluminum-containing and non-aluminum containing deodorants on axillary skin toxicity during radiation therapy for breast cancer: a 3-armed randomized controlled trial. *Int J Radiat Oncol Biol Phys*. 2014; 90(4): 765–771, doi: 10.1016/j.ijrobp.2014.06.054, indexed in Pubmed: 25194668.
51. Miller RC, Schwartz DJ, Sloan JA, et al. Mometasone furoate effect on acute skin toxicity in breast cancer patients receiving radiotherapy: a phase III double-blind, randomized trial from the North Central Cancer Treatment Group N06C4. *Int J Radiat Oncol Biol Phys*. 2011; 79(5): 1460–1466, doi: 10.1016/j.ijrobp.2010.01.031, indexed in Pubmed: 20800381.
52. Hindley A, Zain Z, Wood L, et al. Mometasone furoate cream reduces acute radiation dermatitis in patients receiving breast radiation therapy: results of a randomized trial. *Int J Radiat Oncol Biol Phys*. 2014; 90(4): 748–755, doi: 10.1016/j.ijrobp.2014.06.033, indexed in Pubmed: 25585779.
53. Boström A, Lindman H, Swartling C, et al. Potent corticosteroid cream (mometasone furoate) significantly reduces acute radiation dermatitis: results from a double-blind, randomized study. *Radiother Oncol*. 2001; 59(3): 257–265, doi: 10.1016/s0167-8140(01)00327-9, indexed in Pubmed: 11369066.
54. HALNAN KE. The effect of corticosteroids on the radiation skin reaction. A random trial to assess the value of local application of prednisolone and neomycin ointment after x-ray treatment of basal cell carcinoma. *Br J Radiol*. 1962; 35: 403–408, doi: 10.1259/0007-1285-35-414-403, indexed in Pubmed: 13903972.
55. Meghrajani CF, Co HS, Arcillas JG, et al. A randomized, double-blind trial on the use of 1% hydrocortisone cream for the prevention of acute radiation dermatitis. *Expert Rev Clin Pharmacol*. 2016; 9(3): 483–491, doi: 10.1586/17512433.2016.1126506, indexed in Pubmed: 26619355.
56. Omidvari S, Saboori H, Mohammadpanah M, et al. Topical betamethasone for prevention of radiation dermatitis. *Indian J Dermatol Venereol Leprol*. 2007; 73(3): 209, doi: 10.4103/0378-6323.32755, indexed in Pubmed: 17561562.
57. Schmutz M, Wimmer MA, Hofer S, et al. Topical corticosteroid therapy for acute radiation dermatitis: a prospective, randomized, double-blind

- study. *Br J Dermatol.* 2002; 146(6): 983–991, doi: 10.1046/j.1365-2133.2002.04751.x, indexed in Pubmed: 12072066.
58. Palatty PL, Azmidah A, Rao S, et al. Topical application of a sandal wood oil and turmeric based cream prevents radiodermatitis in head and neck cancer patients undergoing external beam radiotherapy: a pilot study. *Br J Radiol.* 2014; 87(1038): 20130490, doi: 10.1259/bjr.20130490, indexed in Pubmed: 24694358.
 59. Liguori V, Guillemain C, Pesce GF, et al. Double-blind, randomized clinical study comparing hyaluronic acid cream to placebo in patients treated with radiotherapy. *Radiother Oncol.* 1997; 42(2): 155–161, doi: 10.1016/s0167-8140(96)01882-8, indexed in Pubmed: 9106924.
 60. Pinnix C, Perkins GH, Strom EA, et al. Topical hyaluronic acid vs. standard of care for the prevention of radiation dermatitis after adjuvant radiotherapy for breast cancer: single-blind randomized phase III clinical trial. *Int J Radiat Oncol Biol Phys.* 2012; 83(4): 1089–1094, doi: 10.1016/j.ijrobp.2011.09.021, indexed in Pubmed: 22172912.
 61. Ben-David MA, Elkayam R, Gelernter I, et al. Melatonin for Prevention of Breast Radiation Dermatitis: A Phase II, Prospective, Double-Blind Randomized Trial. *Isr Med Assoc J.* 2016; 18(3-4): 188–192, indexed in Pubmed: 27228641.
 62. Fenig E, Brenner B, Katz A, et al. Topical Biafine and Lipiderm for the prevention of radiation dermatitis: a randomized prospective trial. *Oncol Rep.* 2001; 8(2): 305–309, indexed in Pubmed: 11182045.
 63. Gosselin TK, Schneider SM, Plambeck MA, et al. A prospective randomized, placebo-controlled skin care study in women diagnosed with breast cancer undergoing radiation therapy. *Oncol Nurs Forum.* 2010; 37(5): 619–626, doi: 10.1188/10.ONF.619-626, indexed in Pubmed: 20797953.
 64. Pommier P, Gomez F, Sunyach MP, et al. Phase III randomized trial of Calendula officinalis compared with trolamine for the prevention of acute dermatitis during irradiation for breast cancer. *J Clin Oncol.* 2004; 22(8): 1447–1453, doi: 10.1200/JCO.2004.07.063, indexed in Pubmed: 15084618.
 65. Lokkevik E, Skovlund E, Reitan JB, et al. Skin treatment with bepantren cream versus no cream during radiotherapy—a randomized controlled trial. *Acta Oncol.* 1996; 35(8): 1021–1026, doi: 10.3109/02841869609100721, indexed in Pubmed: 9023388.
 66. Hemati S, Asnaashari O, Sarvzadeh M, et al. Topical silver sulfadiazine for the prevention of acute dermatitis during irradiation for breast cancer. *Support Care Cancer.* 2012; 20(8): 1613–1618, doi: 10.1007/s00520-011-1250-5, indexed in Pubmed: 22006502.
 67. Aysan E, Idiz UO, Elmas L, et al. Effects of Boron-Based Gel on Radiation-Induced Dermatitis in Breast Cancer: A Double-Blind, Placebo-Controlled Trial. *J Invest Surg.* 2017; 30(3): 187–192, doi: 10.1080/08941939.2016.1232449, indexed in Pubmed: 27700210.
 68. Fahl WE. Complete prevention of radiation-induced dermatitis using topical adrenergic vasoconstrictors. *Arch Dermatol Res.* 2016; 308(10): 751–757, doi: 10.1007/s00403-016-1691-2, indexed in Pubmed: 27704205.
 69. Hoopfer D, Holloway C, Gabos Z, et al. Three-Arm Randomized Phase III Trial: Quality Aloe and Placebo Cream Versus Powder as Skin Treatment During Breast Cancer Radiation Therapy. *Clin Breast Cancer.* 2015; 15(3): 181–90.e1, doi: 10.1016/j.clbc.2014.12.006, indexed in Pubmed: 25619686.
 70. Heggie S, Bryant GP, Tripcony L, et al. A Phase III study on the efficacy of topical aloe vera gel on irradiated breast tissue. *Cancer Nurs.* 2002; 25(6): 442–451, doi: 10.1097/00002820-200212000-00007, indexed in Pubmed: 12464836.
 71. Falkowski S, Trouillas P, Duroux JL, et al. Radiodermatitis prevention with sucralfate in breast cancer: fundamental and clinical studies. *Support Care Cancer.* 2011; 19(1): 57–65, doi: 10.1007/s00520-009-0788-y, indexed in Pubmed: 19998046.
 72. Sharp L, Finnilä K, Johansson H, et al. No differences between Calendula cream and aqueous cream in the prevention of acute radiation skin reactions—results from a randomised blinded trial. *Eur J Oncol Nurs.* 2013; 17(4): 429–435, doi: 10.1016/j.ejon.2012.11.003, indexed in Pubmed: 23245940.
 73. Dirier A, Akmansu M, Bora H, et al. The effect of vitamin E on acute skin reaction caused by radiotherapy. *Clin Exp Dermatol.* 2007; 32(5): 571–573, doi: 10.1111/j.1365-2230.2007.02452.x, indexed in Pubmed: 17535282.
 74. Aygenc E, Celikkanat S, Kaymakci M, et al. Prophylactic effect of pentoxifylline on radiotherapy complications: a clinical study. *Otolaryngol Head Neck Surg.* 2004; 130(3): 351–356, doi: 10.1016/j.otohns.2003.08.015, indexed in Pubmed: 15054378.
 75. Becker-Schiebe M, Mengs U, Schaefer M, et al. Topical use of a silymarin-based preparation to prevent radiodermatitis: results of a prospective study in breast cancer patients. *Strahlenther Onkol.* 2011; 187(8): 485–491, doi: 10.1007/s00066-011-2204-z, indexed in Pubmed: 21786113.
 76. Melo AM, Alves DS, Pereira AKT, et al. A new perspective in the treatment of radiodermatitis. *Indian J Cancer.* 2015; 52(4): 544–545, doi: 10.4103/0019-509X.178421, indexed in Pubmed: 26960471.
 77. Harper JL, Franklin LE, Jenrette JM, et al. Skin toxicity during breast irradiation: pathophysiology and management. *South Med J.* 2004; 97(10): 989–993, doi: 10.1097/01.SMJ.0000140866.97278.87, indexed in Pubmed: 15558927.
 78. Sekiguchi K, Ogita M, Akahane K, et al. Randomized, prospective assessment of moisturizer efficacy for the treatment of radiation dermatitis following radiotherapy after breast-conserving surgery. *Jpn J Clin Oncol.* 2015; 45(12): 1146–1153, doi: 10.1093/jcco/hyv155, indexed in Pubmed: 26491204.
 79. Bazire L, Fromantin I, Diallo A, et al. Hydrosorb® versus control (water based spray) in the management of radio-induced skin toxicity: Results of multicentre controlled randomized trial. *Radiother Oncol.* 2015; 117(2): 229–233, doi: 10.1016/j.radonc.2015.08.028, indexed in Pubmed: 26328937.
 80. WINTER GD. Formation of the scab and the rate of epithelization of superficial wounds in the skin of the young domestic pig. *Nature.* 1962; 193: 293–294, doi: 10.1038/193293a0, indexed in Pubmed: 14007593.
 81. Diggelmann KV, Zytkovicz AE, Tuaine JM, et al. Mepilex Lite dressings for the management of radiation-induced erythema: a systematic inpatient controlled clinical trial. *Br J Radiol.* 2010; 83(995): 971–978, doi: 10.1259/bjr/62011713, indexed in Pubmed: 20647511.
 82. Duncan W, MacDougall RH, Kerr GR, et al. Adverse effect of treatment gaps in the outcome of radiotherapy for laryngeal cancer. *Radiother Oncol.* 1996; 41(3): 203–207, doi: 10.1016/s0167-8140(96)01838-5, indexed in Pubmed: 9027934.
 83. Eberlein T, Assadian O. Clinical use of polihexanide on acute and chronic wounds for antiseptics and decontamination. *Skin Pharmacol Physiol.* 2010; 23 Suppl: 45–51, doi: 10.1159/000318267, indexed in Pubmed: 20829662.
 84. Harati K, Kiefer J, Behr B, et al. The use of Prontosan® Wound Gel X in partial and full thickness burns requiring split thickness skin grafts – an interim analysis. *Ann Burns Fire Disasters.* 2015; 27: 292–296.
 85. Shah C. Polyhexamethylene biguanide (PHMB) treated wound dressings and vancomycin-resistant enterococci (VRE). *Man-aging Infect Control.* 2007; 7: 26–34.
 86. Kirker KR, Fisher ST, James GA, et al. Efficacy of Polyhexamethylene Biguanide-containing Antimicrobial Foam Dressing Against MRSA Relative to Standard Foam Dressing. *Wounds.* 2009; 21(9): 229–233, indexed in Pubmed: 25903814.
 87. Robertson C, Robertson AG, Hendry JH, et al. Similar decreases in local tumor control are calculated for treatment protraction and for interruptions in the radiotherapy of carcinoma of the larynx in four centers. *Int J Radiat Oncol Biol Phys.* 1998; 40(2): 319–329, doi: 10.1016/s0360-3016(97)00716-5, indexed in Pubmed: 9457816.
 88. Wound Healing and Management Node Group. Evidence summary: polyhexamethylene biguanide (PHMB) wound dressings. *Wound Pract Res.* 2013; 21: 82–85.
 89. Bey E, Prat M, Duhamel P, et al. Emerging therapy for improving wound repair of severe radiation burns using local bone marrow-derived stem cell administrations. *Wound Repair Regen.* 2010; 18(1): 50–58, doi: 10.1111/j.1524-475X.2009.00562.x, indexed in Pubmed: 20082681.
 90. Lataillade JJ, Doucet C, Bey E, et al. New approach to radiation burn treatment by dosimetry-guided surgery combined with autologous mesenchymal stem cell therapy. *Regen Med.* 2007; 2(5): 785–794, doi: 10.2217/17460751.2.5.785, indexed in Pubmed: 17907931.

Selected platinum complexes in standard and modern anti-cancer therapies

Anna Kopacz-Bednarska, Teodora Król

Department of Medical Biology, Institute of Biology, Jan Kochanowski University, Kielce, Poland

The constantly observed increase in the number of cancer cases inspires research aimed at searching for new compounds with anti-cancer potential. In recent years, much research has focused on platinum complexes, especially their anti-cancer properties. Platinum derivatives are characterized by high cytotoxic activity against many types of cancer cells. However, among the numerous developed complexes, only cisplatin, carboplatin and oxaliplatin have found wide application in chemotherapeutic treatment. Nedaplatin, lobaplatin and heptaplatin have also gained recognition, and have been implemented in oncological therapy in Japan, China and Korea. Some of the platinum complexes are still at the stage of pre-clinical and clinical trials. The aim of the research conducted today is to search for platinum compounds that show high pharmacological effectiveness, with clearly limited side effects. In future therapeutic strategies, the possibility of using platinum complexes in conjunction with other chemotherapeutic compounds is being considered, which may contribute to increasing the efficacy of anti-cancer therapy.

Key words: cisplatin, platinum complexes, anticancer drugs, chemotherapy

Introduction

According to the National Cancer Registry, cancer diseases, along with cardiovascular diseases, are the most common cause of death in Poland [1, 2]. Literature data show that the number of patients with neoplastic diseases may systematically increase, and cancer may become the main cause of premature deaths, for both women and men [3]. The most frequent cases of cancer are lung, ovarian, cervical, prostate, testicular, stomach and colon cancers. In addition to many currently used methods of treating oncological diseases, it is important to implement appropriate preventive measures in everyday life, which would significantly slow down the processes of carcinogenesis.

The etiology of neoplastic diseases is complex and multifaceted, conditioned by both external (environmental) and internal factors [4]. It has been shown that some behavioral and

psychosocial factors (including stress and depression) as well as genetic predispositions may contribute to the development and progression of neoplastic diseases [5–7]. An improper diet, low physical activity and chronic stress are more and more often mentioned as some of the basic indicators influencing the development of the carcinogenesis process [5–7, 8, 9].

Despite the wide range of preventive tests implemented, the development of diagnostic techniques and the constantly growing public awareness, it has still not been possible to find appropriate therapeutic methods that would effectively combat all types of cancer. In recent years, special attention has been paid to the side effects of treatment, resulting from the high toxicity of the cytostatics used [10, 11]. It was also noticed that the problem of cancer cells resistance to the drugs used is becoming more and more frequent [12, 13]. Numerous metal compounds, including platinum and its derivatives, play

Jak cytować / How to cite:

Kopacz-Bednarska A, Król T. *Selected platinum complexes in standard and modern anti-cancer therapies*. NOWOTWORY J Oncol 2022; 72: 96–105.

an important role in the treatment of neoplastic diseases. Currently, some platinum complexes are used effectively in the chemotherapy of malignant neoplasms. However, there are still some platinum derivatives whose anti-tumor activity is not yet sufficiently known and described.

The aim of this study is to explain the most important mechanisms of action of the selected platinum compounds, their potential therapeutic properties, and to determine the role of new platinum complexes that would be characterized by low toxicity over a broad spectrum of anti-tumor activity.

Platinum complexes in anti-cancer therapy

Due to the multidirectional scope of action of platinum, platinum drugs are now quite widely used in the treatment of cancer. One of them is the platinum compound (II) called cisplatin. It was introduced to clinical practice at the earliest, in the literature it is described as a first-generation platinum drug. The confirmation of the anti-cancer effect of cisplatin has resulted in the search for other platinum complexes, effective in anti-cancer therapy, but with limited side effects [14]. In recent years, a number of *in vitro* and *in vivo* studies have been conducted to determine the potential anti-tumor properties of cisplatin analogues. Of these, only carboplatin and oxaliplatin are used in oncological therapy, and a number of others (picoplatin, phenanthriplatin, satraplatin, adamplatin, oxoplatin, ethacraplatin, lipoplatin, BBR3464) are still at the experimental or clinical trial stage (tab. I). The mechanisms underlying the anti-tumor activity of the new platinum (II) and (IV) complexes are still insufficiently elucidated. It is known, however, that platinum compounds are characterized by quite diverse therapeutic effects, which may result from a different chemical structure, geometric isomerism and the degree of oxidation of platinum [15].

Cisplatin – a first-generation platinum drug

Cisplatin was first synthesized by Alfred Werner in 1845, and its chemical structure was described in 1893. In 1965, Barnett Rosenberg showed that platinum complexes generated during electrolysis significantly weaken the multiplication of *Escherichia coli* bacteria [14, 16]. This discovery became the basis for further research aimed at determining the inhibitory effect of cisplatin on the proliferation of cancer cells. It was then revealed that the compound can effectively inhibit cell division of murine sarcoma and L1210 leukemia [16]. In clinical practice, cisplatin was first used in 1971, while 7 years later this compound was approved by the Food and Drug Administration (FDA) and became an available drug with an anti-cancer effect [17–19]. Currently, cisplatin is used with great effectiveness in the treatment of breast, ovarian, cervical, prostate, testicular, esophagus, stomach, head and neck cancer, multiple myeloma, melanoma, non-Hodgkin's lymphoma and cell lung cancer [17, 18, 20].

The drug can be used both as monotherapy and in combination therapy with radiotherapy, taxoids (paclitaxel and docetaxel), doxorubicin, 5-fluorouracil, leucovorin and gemcitabine. The combined effects of cisplatin and other compounds in the treatment of various types of cancer are still undergoing numerous experimental and clinical evaluations [21–23]. Cisplatin has been shown to be highly effective in the treatment of neoplastic diseases, but at the same time it has been found to be highly toxic to normal cells. Side effects are multi-organ, include cardiotoxicity, ototoxicity, myelosuppressive and immunosuppressive activity [17, 24–26]. Moreover, cisplatin is a highly nephrotoxic drug leading to the development of acute renal failure, which may significantly impede dosing of the drug and limit its use [17, 27, 28].

Cisplatin is a cytostatic, belonging to the group of drugs with an alkylating effect [13]. It has pro-apoptotic [20, 29–31] and antiproliferative [20, 32, 33] properties, which allows it to be used in the treatment of many types of malignant neoplasms. However, it is important to remember about the factors influencing the effectiveness of cisplatin treatment, such as: the diverse biological response of cancer cells, various sensitivity and resistance to the drug. Neoplastic cell resistance to cisplatin may lead to disease recurrences, sometimes shortly after chemotherapy has been completed.

The mechanisms underlying platinum resistance are complex and are currently not fully understood. This process is multifactorial in nature. In general, several signals are activated simultaneously, which weaken the effectiveness of the therapy [33]. This is a key problem in overcoming the resistance of cancer cells to cisplatin. Therefore, it is extremely important to conduct research that will allow an explanation of the interaction between the factors, responsible for both the sensitivity and resistance, of cancer cells to the action of platinum complexes.

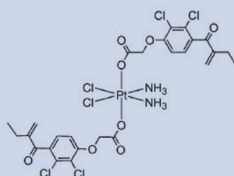

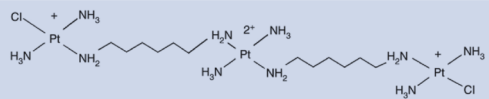
Cisplatin analogues currently used in cancer chemotherapy

The available literature shows that cisplatin is a long-used anticancer drug showing high toxicity and numerous dose-dependent side effects [17, 32–36]. In addition, acquired resistance to this drug has been found [33–35]. These data inspired the search for new compounds with cisplatin-like properties but with high therapeutic efficacy and limited adverse effects on normal cells. The platinum derivatives, carboplatin and oxaliplatin, turned out to be drugs with a broad spectrum of antitumor activity, with low toxicity and reduced acquired resistance. In addition to carboplatin and oxaliplatin, which have been approved and introduced in medicine, the platinum complexes such as nedaplatin, lobaplatin and heptaplatin are also gaining recognition. To date, only a few Asian countries have obtained consent to use these compounds in oncological therapy (tab. I).

Table I. Selected platinum complexes in contemporary and future therapeutic strategies [18, 36, 37, 71, 77, 96]. Current status as of July 2021

Platinum complex	Molecular formula	Structure	Clinical or experimental status
PLATINUM COMPLEXES (II)			
cisplatin platinol	cis-dichlorodiammine platinum $Pt(NH_3)_2Cl_2$		The drug was approved by the FDA. It has been used in medicine since 1978.
carboplatin paraplatin	cis-diammine(1.1-cyclobutanedicarboxylato) platinum $[C_4H_6(CO_2)_2]Pt(NH_3)_2$		The drug was approved by the FDA. It has been used in medicine since 1989.
oxaliplatin eloxatin	(trans-R,R-cyclohexane-1.2-diammine) oxalatoplatinum [SP-4-2-(1R-trans)]-(1.2-cyclohexanediamine-N,N') [ethanedioata(2--)-O,O']platinum (DACH)PtCl ₂ $C_8H_{14}N_2O_4Pt$		The drug was approved by the FDA. It has been used in Europe since 1999 and in the USA since 2002.
nedaplatin aqupla	cis-diammine(glycolato)platinum $C_2H_8N_2O_3Pt$		The drug has been used in Japan since 1995. It is still the subject of numerous clinical trials.
lobaplatin D-19466	1,2-diammino-1-methyl-cyclobutane-platinum-lactate $C_9H_{18}N_2O_3Pt$		The drug has been used in China since 2004. It is still the subject of numerous clinical trials..
heptaplatin SKI-2053R sunpla	cis-malonato[(4R,5R)-4.5-bis(aminomethyl)-2-isopropyl-1.3-dioxolane]platinum $C_{11}H_{22}N_2O_6Pt$		The drug has been used in Korea since 2005..
picoplatin AMD473 JM473 ZD0473	cis-diammine-dichloro (2-methylpyridine)platinum $C_6H_{10}Cl_2N_2Pt$		The compound is in clinical trials.
phenanthriplatin	(SP-4-3)-diamminechlorido(phenanthridine) platinum nitrate, cis-Pt(NH3)2(phenanthridine)Cl][NO ₃ cis-[Pt(NH3)2Cl(phenanthridine)] ⁺ $C_{13}H_{15}ClN_4O_3Pt$		The compound is at the stage of experimental research..
PLATINUM COMPLEXES (IV)			
satraplatin JM216	bis-acetato-amminedichloro (cyclohexylamine) platinum $C_{10}H_{22}Cl_2N_2O_4Pt$		The compound is in clinical trials.
adamplatin LA-12	trans-[PtCl ₂ (CH ₃ COO) ₂](NH ₃) (1-adamantylamine)] $C_{14}H_{26}Cl_2N_2O_4Pt$		The compound is at the stage of experimental research.
oxoplatin	cis-diammine-dichlorido-trans-dihydroxy-platinum $Cl_2H_8N_2O_2Pt$ $Pt(NH_3)_2Cl_2(OH)_2$		The compound is at the stage of experimental research.

Table I. cont. Selected platinum complexes in contemporary and future therapeutic strategies [18, 36, 37, 71, 77, 96]. Current status as of July 2021

Platinum complex		Molecular formula	Structure	Clinical or experimental status
	ethacraplatin	cis,cis,trans-diamminodichloridobis (ethacrynato)platinum		The compound is at the stage of experimental research.
PLATINUM COMPLEX PACKED IN LIPOSOMES	lipoplatin liposomal cisplatin	encapsulated cis-diammine-dichloroplatinum(II)		The compound is in clinical trials.
TRI-NUCLEAR PLATINUM COMPLEX	BBR3464 triplatin tetranitrate	$((\text{trans-PtCl}(\text{NH}_3)_2)_2-\text{trans-Pt}(\text{NH}_3)_2(\text{NH}_2(\text{CH}_2)_6\text{NH}_2)_2)\text{NO}_3)_4$ $\text{C}_{12}\text{H}_{50}\text{Cl}_2\text{N}_{14}\text{O}_{12}\text{Pt}_3$		The compound is in clinical trials.

Carboplatin

Carboplatin is a second generation platinum compound with a structure similar to cisplatin. In the structure of carboplatin, instead of chlorine atoms, there is a 1.1-cyclobutyl dicarboxylic anion [36–38]. After penetrating the cell membrane, this compound is hydrolyzed to active forms, this process is much slower than the hydrolysis of cisplatin, therefore carboplatin may be better tolerated by patients. Through covalent bonds with N7 purine atoms, it forms adducts with DNA analogous to cisplatin, so that the mechanism of its biological activity is similar to that of cisplatin [25, 39]. The binding of carboplatin to the DNA of neoplastic cells leads to changes in the nucleic acid structure and inhibition of the replication process. This results in the induction of apoptosis and determines the cytotoxic properties of the compound [40]. The kinetics of carboplatin binding to DNA, however, is much slower than that of cisplatin. The slow hydrolysis of carboplatin shows, depending on the type of cancer, reduced effectiveness of the therapeutic effect compared to the effect of cisplatin [18, 41]. Literature data show that in order to obtain a cytotoxic effect similar to cisplatin, it is necessary to use up to 10 times higher doses of carboplatin [42]. Currently, carboplatin is used in the treatment of ovarian cancer of epithelial origin and non-small-cell lung cancer, and it is also administered in multi-drug therapy in the case of insufficient tolerance of the organism to cisplatin treatment [43]. The use of carboplatin in combination with taxoids and vincristine has also been suggested in the treatment of malignant tumors of the testicle, head and neck, cervical and breast cancer, and malignant glioma [39, 44–46]. Despite the lower pharmacological efficacy of carboplatin, a positive aspect of its use is its reduced systemic toxicity, especially its nephrotoxicity. On the other hand, an adverse effect demonstrated with carboplatin therapy is bone marrow dysfunction [47].

Oxaliplatin

Oxaliplatin is a platinum drug of the 3rd generation, the structure of which incorporates, in place of the amine ligands, a 1,2-diaminocyclohexane (DACH) group, which determines the cytotoxic activity of this complex [48]. This drug inhibits DNA repair processes, leading to inhibition of the cell cycle and increasing the sensitivity of cancer cells to signals from the apoptotic pathway [49]. Oxaliplatin exhibits a biological effect similar to first and second generation platinum drugs, consisting in the formation of specific adducts with DNA, interfering with replication and transcription of the deoxyribonucleic acid double helix [50]. As a result of oxaliplatin biotransformation, a secondary metabolite other than for cisplatin and carboplatin (trans-diaminocyclohexane-dihydroxy-platinum (III)) is formed, which may result in a different pharmacokinetic profile of the drug and various toxic effects [43, 48]. Oxaliplatin has been shown to have a relatively low activity in monotherapy, so it is most often administered in combination with other chemotherapeutic compounds (e.g., fluorouracil, irinotecan, leucovorin, ifosfamide, etoposide and gemcitabine) [48, 51]. Currently, this drug is used mainly in the multi-drug therapy of testicular, stomach and pancreatic cancer, breast cancer, non-Hodgkin's lymphoma and neoplasms showing resistance to cisplatin and carboplatin [37]. High efficacy in the treatment of advanced and platinum-resistant cancers of the colon has been demonstrated after combining oxaliplatin with 5-fluorouracil and leucovorin [52]. Currently, oxaliplatin is successfully used in the treatment of gastric cancer, however, clinical trials are still being conducted to evaluate the effectiveness of oxaliplatin therapy in combination, among others with S-1 (a prodrug of 5-fluorouracil) [53, 54]. Oxaliplatin, like other platinum drugs, can also cause side effects. Chelation of extracellular Ca^{2+} ion may disrupt the function of sodium channels and induce acute or chronic peripheral neuropathy [42, 51].

Nedaplatin

Nedaplatin is a cisplatin analogue, a second-generation drug developed in 1983 in Japan. Like cisplatin and carboplatin, its chemical structure has two amine ligands and additionally a glycolic acid dianion [55]. Nedaplatin undergoes hydrolysis, which leads to the formation of a pharmacologically active secondary metabolite (cis-diaminadihydroxyplatin (II)), analogous to cisplatin and carboplatin, capable of forming coordination bonds with DNA bases [43]. This compound is characterized by a reduced nephrotoxic effect and therapeutic effectiveness similar to carboplatin [55]. Nedaplatin has a beneficial effect on squamous cells in lung cancer, head and neck cancers. This drug can be used in patients with recurrent changes of cervical and ovarian cancer after treatment with cisplatin [56]. Nedaplatin can also be used in patients with hypersensitivity reactions to carboplatin therapy [57]. In clinical trials, nedaplatin has been shown to be highly effective pharmacologically in combination with radiotherapy, paclitaxel and irinotecan [58–60]. In combination therapy, its high effectiveness has also been found in the treatment of malignant urological tumors [61].

Lobaplatin

In turn, lobaplatin is a third generation platinum drug. In China, this drug has been approved for the treatment of advanced breast cancer, small-cell lung cancer and chronic myeloid leukemia [62, 63]. According to the literature, lobaplatin is also effective in the treatment of malignant neoplasms of the ovary, cervix, large intestine and stomach [64, 65]. It has been observed that in the treatment of gastric cancer, the antitumor effect of lobaplatin may enhance its combined effect with paclitaxel [62]. It is possible that paclitaxel enhances the effect of lobaplatin and reduces drug resistance by inhibiting the PI3K/Akt pathway also in lung cancer cells [66]. Increased sensitivity of cancer cells to radiation and to the pro-apoptotic activity of lobaplatin was revealed in its cumulative action with radiotherapy [67]. The preliminary results of *in vitro* and *in vivo* studies show that lobaplatin may have antitumor efficacy higher than carboplatin, with limited nephro-, neuro- and ototoxicity [68]. Nevertheless, a side effect limiting the use of the drug is the found thrombocytopenia [69].

Heptaplatin

Heptaplatin is a 3rd generation platinum complex with a slight undesirable nephrotoxic effect. It was assumed that the mechanism of its therapeutic action was similar to that of cisplatin and oxaliplatin [70]. In Korea, this drug has been approved for the treatment of advanced stomach tumors [71]. A wide spectrum of anti-tumor activity of heptaplatin was observed in phase I and II clinical trials against gastric, head and neck cancer cells, also in combination therapy with 5-fluorouracil and leucovorin [72–74]. Heptaplatin has also been shown to be effective in the treatment of L1210 cisplatin-resistant leu-

kemia cells [72]. Presumably, the activity of the drug may be partly related to the decreased expression of metallothioneins as a result of heptaplatin action [72].

However, the exact mechanisms of the biological actions of heptaplatin have not yet been fully elucidated.

Therapeutic strategies for new platinum complexes

Since the treatment of neoplastic diseases with classic platinum drugs, apart from their high efficiency, is burdened with many side effects, the search for new platinum complexes, analogous to cisplatin but with low toxicity, is still being sought. Promising platinum compounds at the stage of clinical trials include, among others: picoplatin and phenanthriplatin.

Picoplatin

A new generation of platinum (II) compounds with significant anti-cancer potential is picoplatin. The mechanism of action of picoplatin is similar to that of cisplatin. It consists in creating specific bonds with DNA, although the resulting adducts show greater selectivity of action [37]. The 2-methylpyridine group present in the chemical structure of the compound slows down its intracellular hydrolysis and binding to DNA, which may possibly affect the profile of pharmacological activity and reduced toxicity of the complex [75]. Picoplatin has been shown to be highly effective in treating ovarian and lung cancer that are resistant to cisplatin and carboplatin treatment [76]. This compound was subjected to phase II and III clinical trials, in which the antitumor activity of picoplatin in the treatment of small-cell lung cancer was assessed. In contrast, phase I clinical trials focused on the efficacy of picoplatin in monotherapy in non-haematological malignancies and in combination with 5-fluorouracil and leucovorin in the treatment of colorectal cancer. Phase I studies also focused on the combination of picoplatin and docetaxel in the treatment of hormone refractory prostate cancer and the cumulative effect with liposomal doxorubicin in the treatment of lymphoma and small intestine cancer [77].

Phenanthriplatin

A monofunctional platinum (II) complex, implemented to overcome the mechanisms of cancer cell resistance, is phenanthriplatin, which contains a phenanthridine ligand in its structure. This complex, by means of covalent bonds, with high efficiency, forms adducts with DNA, a result of which means it strongly inhibits the transcription process [19]. Presumably, the DNA-binding profile of phenanthriplatin is different from that of cisplatin, which influences its different biological activity [78]. Although the mechanism of action of phenanthriplatin has not been fully established, it has been observed that this compound may act on cancer cells with greater efficiency than cisplatin and oxaliplatin [79]. The interaction of the complex with organic cation transporters (OCT) contributes to the strong effect of phenanthriplatin on tumor cells, which may

suggest that OCT overexpressing tumor cells (e.g. colon cancer) are particularly sensitive to the therapeutic effect of this compound [80]. Moreover, the increased cytotoxic activity of the complex may result from increased cellular uptake [79]. Phenanthriplatin-induced cell death may also result from impaired ribosome biogenesis and increased activation of the L11 ribosomal protein, which, by inhibiting Mdm2 binding to p53, triggers an apoptotic signal [81]. Phenanthriplatin inhibits the mechanisms related to the development of cellular resistance, therefore it may be effective in cancer cells resistant to cisplatin therapy [79, 80]. The beneficial effect of phenanthriplatin has been demonstrated, among others, by on small-cell lung cancer lines [78, 82, 83]. However, in preliminary analyses of clinical trials, significant adverse effects caused by phenanthriplatin were observed, therefore the assessment of its cytotoxic properties is still based on ongoing experimental studies.

Platinum (IV) complexes in anti-cancer therapy

In order to change the biological and chemical properties and improve the pharmacokinetic effects of platinum drugs, the degree of platinum oxidation was modified. In addition to platinum (II) compounds, platinum (IV) compounds have been synthesized. The literature data show that changing the geometry of the molecule from polar to octahedral results in the production of compounds with specific pharmacological properties [15]. Platinum (IV) derivatives are defined as prodrugs which, when reduced to Pt (II) forms, are only activated inside the cell [84]. Platinum (IV) compounds are characterized by increased kinetic activity, lipophilicity and stability, relatively low toxicity and increased activity against drug-resistant cells [85]. The advantage of platinum (IV) complexes is the possibility of their oral use, which can significantly facilitate the form of therapy and improve the quality of life of patients [85].

Satraplatin

Satraplatin is an example of a platinum (IV) complex. It is an analog of carboplatin containing two acetyl groups in its chemical structure, this largely contributes to the increased lipophilicity of the compound and its bioavailability [43]. Increased intracellular biotransformation of satraplatin leads to the formation of the active metabolite $(JM118, PtCl_2 [NH_3] [cha])$ [37, 61]. The spectrum of anti-cancer activity of this drug includes platinum-resistant cancer cells of the cervix, prostate, ovary and lungs [61]. The clinical trials performed included the I, II and III phase of the assessment of the antitumor effect in the treatment of prostate cancer, both as monotherapy and in combination with prednisone. In turn, the effect of co-administration of satraplatin with erlotinib and paclitaxel was assessed in relation to breast and lung cancer. Phase I studies also assessed the efficacy of satraplatin in combination with docetaxel and paclitaxel in the treatment of advanced solid tumors. Detailed studies are currently underway to determine the effect of satraplatin in the treatment of patients with high-risk prostate cancer [77].

Adamplatin

An analog of satraplatin with an equally high lipophilicity is adamplatin (IV). This compound is characterized by a broad spectrum of activity, through increased accumulation inside cells, strong inhibition of DNA polymerization and impaired repair of DNA structure damage [15]. Increased cellular uptake of the complex also influences the anti-cancer effect of adamplatin [86]. In addition, sulfur-containing compounds may play a less important role in the mechanisms of cell resistance to adamplatin than to cisplatin. Significant cytotoxic activity of adamplatin was found in *in vitro* studies against colon cancer cells, leukemia and ovaries, as well as cell lines resistant to cisplatin therapy [84]. Currently, adamplatin has not been implemented in clinical trials.

Oxoplatin

Another platinum (IV) compound with potential anti-cancer properties is oxoplatin. This complex was first synthesized in 1927 by Chugaev and Khlopin [85]. Oxoplatin is activated inside the cell in the presence of ascorbic acid and hydrogen chloride, therefore, oral administration of the compound can significantly accelerate and enhance its biological activity [87]. The increased distribution of this complex in the blood helps to quickly reach the target site of action. The *in vitro* studies conducted so far show that oxoplatin has a prolonged therapeutic effect and higher pharmacokinetic activity than cisplatin. It has also been found that it inhibits the growth of neoplastic tumors more than cisplatin and may weaken the process of distant metastases [85]. The cytotoxic properties of oxoplatin have been observed *in vitro* in neoplastic cells of the pancreas, colon, prostate and stomach [85, 88]. However, the mechanism of action of this compound has, as yet, not been fully determined.

Ethacraplatin

So far, the spectrum of the biological and pharmacotherapeutic effects of ethacraplatin (IV) on cancer cells is unexplained. Ethacraplatin is a cisplatin molecule linked to two ethacrynic acid ligands and has the ability to inhibit the activity of glutathione transferase (GST) [89]. This mechanism of action accelerates the formation of adducts with DNA, promotes damage, reduces cellular resistance and thus enhances the pro-apoptotic properties of the complex. However, ethacraplatin is characterized by antitumor activity with a relatively short duration of action [90]. Therefore, work is currently underway to develop encapsulated ethacraplatin, which will increase the amount of the preparation directly in neoplastic tissues, which may contribute to the improvement of therapeutic efficacy in platinum-resistant cells [89].

Liposomal platinum complexes

In order to reduce the nephrotoxicity of platinum complexes and increase their antitumor activity, drug carriers have been

designed, e.g. liposomes. To date, two liposomal CDDP compounds have been developed: SPI-077 and lipoplatin [61, 91].

The SPI-077 preparation was characterized by an extended half-life and a fairly good tolerance of the organism, but it showed a relatively low therapeutic activity observed in phase I and II clinical trials. The insufficient therapeutic effect of SPI-077 was most likely due to the limited release of cisplatin from liposomes inside the tumors [92].

Lipoplatin

Clinical trials are currently underway to assess the therapeutic properties of lipoplatin. Lipoplatin nanoparticles with a diameter of 110 nm, covered with a polymer coating, consist of a lipid envelope and a central core composed of a cisplatin molecule. The lipid layer consists of: cholesterol, phosphatidylcholine, soybeans, dipalmitoylphosphatidylglycerol and methoxypolyethyleneglycol conjugated with distearylphosphatidylethanolamine [91, 93, 94]. The lipid layer of nanoparticles facilitates their transport to cancer cells by endocytosis [95]. The mechanism of action of lipoplatin is based on the increased accumulation of cisplatin molecules in the tissues of primary tumors and metastatic sites. On the other hand, the accumulation of the drug in neighbouring healthy cells was many times lower [92, 95]. This is because the drug can penetrate the blood vessel endothelium directly within the neoplastic lesions [93]. By releasing the cisplatin molecule, lipoplatin activates the mitochondrial apoptotic pathway [95]. The liposomal form of cisplatin reduces systemic toxicity and enhances the anti-cancer effect by targeting the drug directly into the tumor [94]. To date, phase I and II clinical trials have been conducted to assess the anti-tumor effect of liposomal cisplatin as monotherapy in the treatment of osteosarcoma and phase III of the treatment of pancreatic cancer in combination with fluorouracil and gemcitabine. The phase I clinical trials also concerned the efficacy of lipoplatin in patients with pleural malignancies after verteporfin therapy. The research evaluating the effects of liposomal cisplatin in the treatment of advanced and refractory solid tumors (phase I) and breast, prostate and skin cancer (phase II) are still ongoing [77].

Multi-core platinum complexes

New therapeutic possibilities are also created by platinum multi-core complexes, which have been developed to increase the platinum-to-DNA binding capacity. Among them, one can distinguish two- and three-core complexes containing at least two platinum atoms in their structure [96]. The BBR3464 gained the greatest recognition among multi-core complexes.

BBR3464

In the chemical structure of the compound, based on the structure of cisplatin, there are two monofunctional groups [trans-PtCl(NH₃)₂]platinum, linked by platinum tetra-amine (trans-Pt(NH₃)₂(NH₂(CH₂)₆NH₂)₂)²⁺ [97]. The unique structure

of BBR3464 ensures increased cellular uptake and enhanced DNA binding resulting from the appropriate electrostatic interaction and the formation of hydrogen bonds [97, 98]. BBR3464 adducts formed from DNA differ significantly from those created as a result of fusion with cisplatin, which may provide a higher therapeutic activity of the complex [98]. This compound is characterized by a prolonged pharmacological effect, which results in the inhibition of the growth of neoplastic tumors even after the end of therapy. This may indicate that the mechanism of action of BBR3464 on cell cycle disorders is different from that of cisplatin [97, 99]. *In vitro* and *in vivo* studies have demonstrated the high efficacy of BBR3464 in cisplatin sensitive and resistant tumors, as well as in cells with a mutation of the p53 oncosuppressive gene [99]. Proapoptotic properties of BBR3464 have been observed against ovarian cancer cells and malignant melanoma [97, 100]. In preclinical studies, the cytotoxic activity of BBR3464 was noted at concentrations several times lower than in cisplatin [75]. However, in a clinical evaluation, the antitumor activity of the complex was diversified, depending on the type of neoplastic cells. BBR3464's inadequate efficacy in some cancers, including gastric cancer may result from the increased metabolic degradation of the compound, which leads to the development of a more appropriate pharmacokinetic profile [97]. To date, BBR3464 has undergone phase II clinical trials to determine its cytotoxic effect against adenocarcinoma of the pancreas and small-cell lung cancer [77].

Conclusions

The discovery and approval of cisplatin for the treatment of cancer at the turn of the 20th century was of great importance for modern oncological medicine. Currently, cisplatin is one of the basic cytostatics used in the treatment of neoplastic diseases, both as monotherapy and in multi-drug therapy in combination with other anticancer compounds. Understanding the broad spectrum of anti-cancer activity of cisplatin has contributed to the search for new platinum complexes showing high therapeutic efficacy, with limited side effects, and the possibility of overcoming platinum resistance. The unique properties of the new platinum complexes may contribute to their wider use in anti-cancer therapy in the future.

Conflict of interest: none declared

Anna Kopacz-Bednarska

Jan Kochanowski University

Institute of Biology

Department of Medical Biology

ul. Uniwersytecka 7

25-406 Kielce, Poland

e-mail: anna.kopacz-bednarska@ujk.edu.pl

Received: 16 Aug 2021

Accepted: 4 Jan 2022

References

1. Wojciechowska U, Czaderny K, Ciuba A. Cancer in Poland in 2016. Polish National Cancer Registry Department of Epidemiology and Cancer Prevention. 2018; 1–98.
2. Didkowska J, Wojciechowska U, Czaderny K. Cancer in Poland in 2017. Polish National Cancer Registry Department of Epidemiology and Cancer Prevention. 2019; 1–96.
3. Strzelecki Z. Prognozy rozwoju chorób nowotworowych w Polsce. In: Potrykowska A, Strzelecki Z, Szymborski J. et al. ed. Zachorowalność i umieralność na nowotwory a sytuacja demograficzna Polski. Zakład Wydawnictw Statystycznych, Warszawa 2014: 7–17.
4. Wiszniewska M, Lipinska-Ojrzanowska A, Witkowska A, et al. Occupational cancers – Epidemiology and certification. *Medycyna Pracy*. 2017, doi: 10.13075/mp.5893.00620.
5. Moreno-Smith M, Lutgendorf SK, Sood AK. Impact of stress on cancer metastasis. *Future Oncol*. 2010; 6(12): 1863–1881, doi: 10.2217/fon.10.142, indexed in Pubmed: 21142861.
6. Soung N, Kim B. Psychological stress and cancer. *J Anal Sci Technol*. 2015; 6(1), doi: 10.1186/s40543-015-0070-5.
7. Dai S, Mo Y, Wang Y, et al. Chronic Stress Promotes Cancer Development. *Front Oncol*. 2020; 10: 1492, doi: 10.3389/fonc.2020.01492, indexed in Pubmed: 32974180.
8. Key TJ, Schatzkin A, Willett WC, et al. Diet, nutrition and the prevention of cancer. *Public Health Nutr*. 2004; 7(1A): 187–200, doi: 10.1079/phn2003588, indexed in Pubmed: 14972060.
9. Tandon M, Siddique RA, Singh NK, et al. Anti-cancer diet: reviewing the role of nutrition in cancer prevention. *Curr Top Nutraceut Res*. 2008; 6(2): 67–82.
10. Nurgali K, Jagoe RT, Abalo R. Editorial: Adverse Effects of Cancer Chemotherapy: Anything New to Improve Tolerance and Reduce Sequelae? *Front Pharmacol*. 2018; 9: 245, doi: 10.3389/fphar.2018.00245, indexed in Pubmed: 29623040.
11. Schirrmacher V. From chemotherapy to biological therapy: A review of novel concepts to reduce the side effects of systemic cancer treatment (Review). *Int J Oncol*. 2019; 54(2): 407–419, doi: 10.3892/ijo.2018.4661, indexed in Pubmed: 30570109.
12. Wang X, Zhang H, Chen X. Drug resistance and combating drug resistance in cancer. *Cancer Drug Resist*. 2019; 2: 141–160, doi: 10.20517/cdr.2019.10, indexed in Pubmed: 34322663.
13. Bukowski K, Kciuk M, Kontek R. Mechanisms of Multidrug Resistance in Cancer Chemotherapy. *Int J Mol Sci*. 2020; 21(9), doi: 10.3390/ijms21093233, indexed in Pubmed: 32370233.
14. Dai Z, Wang Z. Photoactivatable Platinum-Based Anticancer Drugs: Mode of Photoactivation and Mechanism of Action. *Molecules*. 2020; 25(21), doi: 10.3390/molecules25215167, indexed in Pubmed: 33171980.
15. Śliwińska-Hill U, Szumelda M. Biologiczne podstawy terapii przeciwnowotworowej z zastosowaniem leków platynowych. Oddziaływanie z cytochromem c. *Nowotwory. Journal of Oncology*. 2016; 66(2): 136–150, doi: 10.5603/njo.2016.0023.
16. Makovec T. Cisplatin and beyond: molecular mechanisms of action and drug resistance development in cancer chemotherapy. *Radiol Oncol*. 2019; 53(2): 148–158, doi: 10.2478/raon-2019-0018, indexed in Pubmed: 30956230.
17. Florea AM, Büsselberg D. Cisplatin as an anti-tumor drug: cellular mechanisms of activity, drug resistance and induced side effects. *Cancers (Basel)*. 2011; 3(1): 1351–1371, doi: 10.3390/cancers3011351, indexed in Pubmed: 24212665.
18. Tchounwou PB, Dasari S, Noubissi FK, et al. Cisplatin in cancer therapy: molecular mechanisms of action. *Eur J Pharmacol*. 2014; 740: 364–378, doi: 10.1016/j.ejphar.2014.07.025, indexed in Pubmed: 25058905.
19. Gregory MT, Park GaY, Johnstone TC, et al. Understanding and improving platinum anticancer drugs—phenanthriplatin. *Anticancer Res*. 2014; 34(1): 471–476, indexed in Pubmed: 24403503.
20. Velma V, Dasari SR, Tchounwou PB. Low Doses of Cisplatin Induce Gene Alterations, Cell Cycle Arrest, and Apoptosis in Human Proliferating Leukemia Cells. *Biomark Insights*. 2016; 11: 113–121, doi: 10.4137/BMI.S39445, indexed in Pubmed: 27594783.
21. Konac E, Varol N, Kiliccioglu I, et al. Synergistic effects of cisplatin and proteasome inhibitor bortezomib on human bladder cancer cells. *Oncol Lett*. 2015; 10(1): 560–564, doi: 10.3892/ol.2015.3250, indexed in Pubmed: 26171069.
22. Perkhof L, Berger AW, Beutler AK, et al. Nal-IRI with 5-fluorouracil (5-FU) and leucovorin or gemcitabine plus cisplatin in advanced biliary tract cancer - the NIFE trial (AIO-YMO HEP-0315) an open label, non-comparative, randomized, multicenter phase II study. *BMC Cancer*. 2019; 19(1): 990, doi: 10.1186/s12885-019-6142-y, indexed in Pubmed: 31646981.
23. Yeku O, Russo AL, Lee H, et al. A phase 2 study of combined chemo-immunotherapy with cisplatin-pembrolizumab and radiation for unresectable vulvar squamous cell carcinoma. *J Transl Med*. 2020; 18(1): 350, doi: 10.1186/s12967-020-02523-5, indexed in Pubmed: 32928237.
24. Ciarimboli G, Ciarimboli G. Membrane transporters as mediators of Cisplatin effects and side effects. *Scientifica (Cairo)*. 2012; 2012(1): 473829–550, doi: 10.6064/2012/473829, indexed in Pubmed: 24278698.
25. Łacko A, Hudziec P, Mazur G. Porównanie parametrów farmakologicznych i klinicznych cisplatyny i karboplatyny w leczeniu guzów litych. *Nowotwory J Oncol*. 2000; 50(6): 609.
26. Aldossary S. Review on Pharmacology of Cisplatin: Clinical Use, Toxicity and Mechanism of Resistance of Cisplatin. *Biomed Pharmacol J*. 2019; 12(1): 07–15, doi: 10.13005/bpj/1608.
27. Pabla N, Dong Z. Cisplatin nephrotoxicity: mechanisms and renoprotective strategies. *Kidney Int*. 2008; 73(9): 994–1007, doi: 10.1038/sj.ki.5002786, indexed in Pubmed: 18272962.
28. Volarevic V, Djokovic B, Jankovic MG, et al. Molecular mechanisms of cisplatin-induced nephrotoxicity: a balance on the knife edge between renoprotection and tumor toxicity. *J Biomed Sci*. 2019; 26(1): 25, doi: 10.1186/s12929-019-0518-9, indexed in Pubmed: 30866950.
29. Park MS, De Leon M, Devarajan P. Cisplatin induces apoptosis in LLC-PK1 cells via activation of mitochondrial pathways. *J Am Soc Nephrol*. 2002; 13(4): 858–865, doi: 10.1681/ASN.V134858, indexed in Pubmed: 11912244.
30. Jiang M, Yi X, Hsu S, et al. Role of p53 in cisplatin-induced tubular cell apoptosis: dependence on p53 transcriptional activity. *Am J Physiol Renal Physiol*. 2004; 287(6): F1140–F1147, doi: 10.1152/ajprenal.00262.2004, indexed in Pubmed: 15315938.
31. Rathinam R, Ghosh S, Neumann WL, et al. Cisplatin-induced apoptosis in auditory, renal, and neuronal cells is associated with nitration and downregulation of LMO4. *Cell Death Discov*. 2015; 1, doi: 10.1038/cddiscovery.2015.52, indexed in Pubmed: 26925255.
32. Wang P, Cui J, Wen J, et al. Cisplatin induces HepG2 cell cycle arrest through targeting specific long noncoding RNAs and the p53 signaling pathway. *Oncol Lett*. 2016; 12(6): 4605–4612, doi: 10.3892/ol.2016.5288, indexed in Pubmed: 28105167.
33. Galluzzi L, Senovilla L, Vitale I, et al. Molecular mechanisms of cisplatin resistance. *Oncogene*. 2012; 31(15): 1869–1883, doi: 10.1038/onc.2011.384, indexed in Pubmed: 21892204.
34. Sarin N, Engel F, Kalayda GV, et al. Cisplatin resistance in non-small cell lung cancer cells is associated with an abrogation of cisplatin-induced G2/M cell cycle arrest. *PLoS One*. 2017; 12(7): e0181081, doi: 10.1371/journal.pone.0181081, indexed in Pubmed: 28746345.
35. Bahar E, Kim JY, Kim HS, et al. Establishment of Acquired Cisplatin Resistance in Ovarian Cancer Cell Lines Characterized by Enriched Metastatic Properties with Increased Twist Expression. *Int J Mol Sci*. 2020; 21(20), doi: 10.3390/ijms21207613, indexed in Pubmed: 33076245.
36. Wheate NJ, Walker S, Craig GE, et al. The status of platinum anticancer drugs in the clinic and in clinical trials. *Dalton Trans*. 2010; 39(35): 8113–8127, doi: 10.1039/c0dt00292e, indexed in Pubmed: 20593091.
37. Subocz M, Popławska B, Bielawska A, et al. Pochodne platyny w chemioterapii chorób nowotworowych. *Annal Acad Med Siles*. 2011; 65(4): 70–76.
38. Ciancetta A, Coletti C, Marrone A, et al. Activation of carboplatin by chloride ions: a theoretical investigation. *Theor Chem Acc*. 2011; 129(6): 757–769, doi: 10.1007/s00214-011-0933-9.
39. Sousa G, Włodarczyk S, Monteiro G. Carboplatin: molecular mechanisms of action associated with chemoresistance. *Braz J Pharm Sci*. 2014; 50(4): 693–701, doi: 10.1590/s1984-82502014000400004.
40. Pavelka M, Lucas MF, Russo N. On the hydrolysis mechanism of the second-generation anticancer drug carboplatin. *Chemistry*. 2007; 13(36): 10108–10116, doi: 10.1002/chem.200700887, indexed in Pubmed: 17896336.
41. Werengowska KM, Wiśniewski M, Terzyk AP, et al. Chemiczne aspekty celowanej terapii przeciwnowotworowej II. Połączenia nośnik-lek. *Wiad Chem*. 2012; 66(7-8): 637–670.
42. Kanat O, Ertas H, Caner B. Platinum-induced neurotoxicity: A review of possible mechanisms. *World J Clin Oncol*. 2017; 8(4): 329–335, doi: 10.5306/wjco.v8.i4.329, indexed in Pubmed: 28848699.
43. Trynda-Lemiesz L, Śliwińska-Hill U. Kompleksy metali w terapii nowotworowej. Teraźniejszość i przyszłość. *Nowotwory J Oncol*. 2011; 61(5): 465–474.
44. Huang CY, Cheng M, Lee NR, et al. Comparing Paclitaxel-Carboplatin with Paclitaxel-Cisplatin as the Front-Line Chemotherapy for Patients with FIGO IIIC Serous-Type Tubo-Ovarian Cancer. *Int J Environ Res Public Health*. 2020; 17(7), doi: 10.3390/ijerph17072213, indexed in Pubmed: 32224896.

45. Rosca L, Robert-Boire V, Delisle JF, et al. Carboplatin and vincristine neurotoxicity in the treatment of pediatric low-grade gliomas. *Pediatr Blood Cancer*. 2018; 65(11): e27351, doi: 10.1002/pbc.27351, indexed in Pubmed: 30014595.
46. Yu KD, Ye FG, He M, et al. Effect of Adjuvant Paclitaxel and Carboplatin on Survival in Women With Triple-Negative Breast Cancer: A Phase 3 Randomized Clinical Trial. *JAMA Oncol*. 2020; 6(9): 1390–1396, doi: 10.1001/jamaoncol.2020.2965, indexed in Pubmed: 32789480.
47. Mielcarek P, Majdak E, Krasnińska E, et al. Comparison of quality of life in patients with advanced ovarian cancer treated with intravenous paclitaxel and carboplatin versus cyclophosphamide and cisplatin as first line chemotherapy – a preliminary report. *Nowotwory J Oncol*. 2002; 52(1): 33–36.
48. Alcindor T, Beauger N. Oxaliplatin: a review in the era of molecularly targeted therapy. *Curr Oncol*. 2011; 18(1): 18–25, doi: 10.3747/co.v18i1.708, indexed in Pubmed: 21331278.
49. Kozakiewicz K, Kaczmarczyk M. Cisplatyna – lek z przypadku. *Curr Gynecol Oncol*. 2012; 10(2): 131–140.
50. Arango D, Wilson AJ, Shi Q, et al. Molecular mechanisms of action and prediction of response to oxaliplatin in colorectal cancer cells. *Br J Cancer*. 2004; 91(11): 1931–1946, doi: 10.1038/sj.bjc.6602215, indexed in Pubmed: 15545975.
51. Seetharam Rn, Sood A, Goel S. Oxaliplatin: pre-clinical perspectives on the mechanisms of action, response and resistance. *Ecanermed-science*. 2009; 3: 153, doi: 10.3332/ecancer.2009.153, indexed in Pubmed: 22276017.
52. Tournigand C, André T, Bonnetain F, et al. Multicenter International Study of Oxaliplatin/5-Fluorouracil/Leucovorin in the Adjuvant Treatment of Colon Cancer (MOSAIC) Investigators. Oxaliplatin, fluorouracil, and leucovorin as adjuvant treatment for colon cancer. *N Engl J Med*. 2004; 350(23): 2343–2351, doi: 10.1056/NEJMoa032709, indexed in Pubmed: 15175436.
53. Saeki H, Emi Y, Oki E, et al. Kyushu Study group of Clinical Cancer (KSCC). Study protocol of a phase II clinical trial (KSCC1501A) examining oxaliplatin + S-1 for treatment of HER2-negative advanced/recurrent gastric cancer previously untreated with chemotherapy. *BMC Cancer*. 2018; 18(1): 57, doi: 10.1186/s12885-017-3937-6, indexed in Pubmed: 29310611.
54. Xiao C, Qian J, Zheng Y, et al. A phase II study of biweekly oxaliplatin plus S-1 combination chemotherapy as a first-line treatment for patients with metastatic or advanced gastric cancer in China. *Medicine (Baltimore)*. 2019; 98(20): e15696, doi: 10.1097/MD.00000000000015696, indexed in Pubmed: 31096513.
55. Shimada M, Itamochi H, Kigawa J. Nedaplatin: a cisplatin derivative in cancer chemotherapy. *Cancer Manag Res*. 2013; 5: 67–76, doi: 10.2147/CMAR.S35785, indexed in Pubmed: 23696716.
56. Mabuchi S, Kimura T. Nedaplatin: a radiosensitizing agent for patients with cervical cancer. *Chemother Res Pract*. 2011; 2011: 963159, doi: 10.1155/2011/963159, indexed in Pubmed: 22312560.
57. Chikazawa K, Netsu S, Imai K, et al. Nedaplatin use in patients with hypersensitivity reaction episodes to carboplatin. *Taiwan J Obstet Gynecol*. 2020; 59(4): 546–550, doi: 10.1016/j.tjog.2020.05.013, indexed in Pubmed: 32653127.
58. Kenmotsu Y, Oshita F, Sugiura M, et al. Nedaplatin and irinotecan in patients with large-cell neuroendocrine carcinoma of the lung. *Anticancer Res*. 2012; 32(4): 1453–1456, indexed in Pubmed: 22493385.
59. Ge Li, Li N, Yuan GW, et al. Nedaplatin and paclitaxel compared with carboplatin and paclitaxel for patients with platinum-sensitive recurrent ovarian cancer. *Am J Cancer Res*. 2018; 8(6): 1074–1082, indexed in Pubmed: 30034944.
60. Zhu H, Ge X, Lu Y, et al. Nedaplatin-based chemotherapy regimens combined with concurrent radiotherapy as first-line treatment for stage II-III esophageal squamous cell carcinoma. *Oncol Lett*. 2019; 17(1): 594–602, doi: 10.3892/ol.2018.9564, indexed in Pubmed: 30655806.
61. Ndagi U, Mhlongo N, Soliman ME. Metal complexes in cancer therapy – an update from drug design perspective. *Drug Des Devel Ther*. 2017; 11: 599–616, doi: 10.2147/DDDT.S119488, indexed in Pubmed: 28424538.
62. Hua S, Kong X, Chen B, et al. Anticancer Mechanism of Lobaplatin as Monotherapy and in Combination with Paclitaxel in Human Gastric Cancer. *Curr Mol Pharmacol*. 2018; 11(4): 316–325, doi: 10.2174/1874467211666180813095050, indexed in Pubmed: 30101722.
63. Zhou NN, Zhao YY, Zhai LZ, et al. The Efficacy and Toxicity of Lobaplatin-contained Chemotherapy in Extensive-stage Small-cell Lung Cancer. *J Cancer*. 2018; 9(13): 2232–2236, doi: 10.7150/jca.24557, indexed in Pubmed: 30026818.
64. Yin CY, Lin XL, Tian L, et al. Lobaplatin inhibits growth of gastric cancer cells by inducing apoptosis. *World J Gastroenterol*. 2014; 20(46): 17426–17433, doi: 10.3748/wjg.v20.i46.17426, indexed in Pubmed: 25516654.
65. Shan L, Bai B, Lv Y, et al. Lobaplatin suppresses proliferation and peritoneal metastasis of colorectal cancer in a preclinical model. *Biomed Pharmacother*. 2018; 108: 486–491, doi: 10.1016/j.biopha.2018.09.063, indexed in Pubmed: 30243080.
66. Ma D, Li S, Cui Y, et al. Paclitaxel increases the sensitivity of lung cancer cells to lobaplatin via PI3K/Akt pathway. *Oncol Lett*. 2018; 15(5): 6211–6216, doi: 10.3892/ol.2018.8086, indexed in Pubmed: 29616103.
67. Pan S, Sun Y, Sui D, et al. Lobaplatin promotes radiosensitivity, induces apoptosis, attenuates cancer stemness and inhibits proliferation through PI3K/AKT pathway in esophageal squamous cell carcinoma. *Biomed Pharmacother*. 2018; 102: 567–574, doi: 10.1016/j.biopha.2018.03.109, indexed in Pubmed: 29597090.
68. Zhou Z, Jiang H, Xia J, et al. Comparison of the therapeutic effects of lobaplatin and carboplatin on retinoblastoma in vitro and in vivo. *Int J Oncol*. 2020; 57(3): 697–706, doi: 10.3892/ijo.2020.5085, indexed in Pubmed: 32582992.
69. Welink J, Boven E, Vermorken JB, et al. Pharmacokinetics and pharmacodynamics of lobaplatin (D-19466) in patients with advanced solid tumors, including patients with impaired renal of liver function. *Clin Cancer Res*. 1999; 5(9): 2349–2358, indexed in Pubmed: 10499604.
70. Zhang HY, Liu YR, Li W, et al. Condensations of single DNA molecules induced by heptaplatin and its chiral isomer. *AIP Advances*. 2014; 4(8): 087128, doi: 10.1063/1.4893672.
71. Kang X, Xiao HH, Song HQ, et al. Advances in drug delivery system for platinum agents based combination therapy. *Cancer Biol Med*. 2015; 12(4): 362–374, doi: 10.7497/j.issn.2095-3941.2015.0063, indexed in Pubmed: 26779373.
72. Choi CH, Cha YJ, An CS, et al. Molecular mechanisms of heptaplatin effective against cisplatin-resistant cancer cell lines: less involvement of metallothionein. *Cancer Cell Int*. 2004; 4(1): 6, doi: 10.1186/1475-2867-4-6, indexed in Pubmed: 15494073.
73. Lee WS, Lee GW, Kim HW, et al. A phase II trial of haptaplatin/5-FU and leucovorin for advanced stomach cancer. *Cancer Res Treat*. 2005; 37(4): 208–211, doi: 10.4143/crt.2005.37.4.208, indexed in Pubmed: 19956515.
74. Lee KH, Hyun MS, Kim HK, et al. Randomized, multicenter, phase III trial of heptaplatin 1-hour infusion and 5-fluorouracil combination chemotherapy comparing with cisplatin and 5-fluorouracil combination chemotherapy in patients with advanced gastric cancer. *Cancer Res Treat*. 2009; 41(1): 12–18, doi: 10.4143/crt.2009.41.1.12, indexed in Pubmed: 19688066.
75. Brown SD, Trotter KD, Sutcliffe OB, et al. Combining aspects of the platinum anticancer drugs picoplatin and BBR3464 to synthesize a new family of sterically hindered dinuclear complexes; their synthesis, binding kinetics and cytotoxicity. *Dalton Trans*. 2012; 41(37): 11330–11339, doi: 10.1039/c2dt31313h, indexed in Pubmed: 22886151.
76. Tang CH, Parham C, Shocron E, et al. Picoplatin overcomes resistance to cell toxicity in small-cell lung cancer cells previously treated with cisplatin and carboplatin. *Cancer Chemother Pharmacol*. 2011; 67(6): 1389–1400, doi: 10.1007/s00280-010-1435-5, indexed in Pubmed: 20809122.
77. www.clinicaltrials.gov.
78. Monroe JD, Hruska HL, Ruggles HK, et al. Anti-cancer characteristics and ototoxicity of platinum(II) amine complexes with only one leaving ligand. *PLoS One*. 2018; 13(3): e0192505, doi: 10.1371/journal.pone.0192505, indexed in Pubmed: 29513752.
79. Park GaY, Wilson JJ, Song Y, et al. Phenanthriplatin, a monofunctional DNA-binding platinum anticancer drug candidate with unusual potency and cellular activity profile. *Proc Natl Acad Sci U S A*. 2012; 109(30): 11987–11992, doi: 10.1073/pnas.1207670109, indexed in Pubmed: 22773807.
80. Hucke A, Park GaY, Bauer OB, et al. Interaction of the New Monofunctional Anticancer Agent Phenanthriplatin With Transporters for Organic Cations. *Front Chem*. 2018; 6: 180, doi: 10.3389/fchem.2018.00180, indexed in Pubmed: 29888219.
81. Facchetti G, Rimoldi I. Anticancer platinum(II) complexes bearing N-heterocycle rings. *Bioorg Med Chem Lett*. 2019; 29(11): 1257–1263, doi: 10.1016/j.bmcl.2019.03.045, indexed in Pubmed: 30935797.
82. McDevitt CE, Yglesias MV, Mroz AM, et al. Monofunctional platinum(II) compounds and nucleolar stress: is phenanthriplatin unique? *J Biol Inorg Chem*. 2019; 24(6): 899–908, doi: 10.1007/s00775-019-01707-9, indexed in Pubmed: 31494760.
83. Monroe JD, Moolani SA, Irihamey EN, et al. RNA-Seq Analysis of Cisplatin and the Monofunctional Platinum(II) Complex, Phenanthriplatin, in A549 Non-Small Cell Lung Cancer and IMR90 Lung Fibroblast Cell Lines. *Cells*. 2020; 9(12), doi: 10.3390/cells9122637, indexed in Pubmed: 33302475.

84. Kaspárková J, Nováková O, Vrána O, et al. Molecular aspects of antitumor effects of a new platinum(IV) drug. *Mol Pharmacol.* 2006; 70(5): 1708–1719, doi: 10.1124/mol.106.027730, indexed in Pubmed: 16896071.
85. Olszewski U, Ach F, Ulsperger E, et al. In Vitro Evaluation of Oxoplatin: An Oral Platinum(IV) Anticancer Agent. *Met Based Drugs.* 2009; 2009: 348916, doi: 10.1155/2009/348916, indexed in Pubmed: 19587824.
86. Halámková A, Heringová P, Kaspárková J, et al. Cytotoxicity, mutagenicity, cellular uptake, DNA and glutathione interactions of lipophilic trans-platinum complexes tethered to 1-adamantylamine. *J Inorg Biochem.* 2008; 102(5–6): 1077–1089, doi: 10.1016/j.jinorgbio.2007.12.015, indexed in Pubmed: 18237783.
87. Cerón-Carrasco JP. Theoretical Prediction of Dual-Potency Anti-Tumor Agents: Combination of Oxoplatin with Other FDA-Approved Oncology Drugs. *Int J Mol Sci.* 2020; 21(13), doi: 10.3390/ijms21134741, indexed in Pubmed: 32635199.
88. Klameth L, Rath B, Hamilton G. In vitro Cytotoxic Activities of the Oral Platinum(IV) Prodrug Oxoplatin and HSP90 Inhibitor Ganetespib against a Panel of Gastric Cancer Cell Lines. *J Cancer.* 2017; 8(10): 1733–1743, doi: 10.7150/jca.17816, indexed in Pubmed: 28819369.
89. Allocati N, Masulli M, Di Iorio C, et al. Glutathione transferases: substrates, inhibitors and pro-drugs in cancer and neurodegenerative diseases. *Oncogenesis.* 2018; 7(1): 8, doi: 10.1038/s41389-017-0025-3, indexed in Pubmed: 29362397.
90. Li S, Li C, Jin S, et al. Overcoming resistance to cisplatin by inhibition of glutathione S-transferases (GSTs) with ethacraplatin micelles in vitro and in vivo. *Biomaterials.* 2017; 144: 119–129, doi: 10.1016/j.biomaterials.2017.08.021, indexed in Pubmed: 28834763.
91. Liu D, He C, Wang AZ, et al. Application of liposomal technologies for delivery of platinum analogs in oncology. *Int J Nanomedicine.* 2013; 8: 3309–3319, doi: 10.2147/IJN.S38354, indexed in Pubmed: 24023517.
92. Zisman N, Dos Santos N, Johnstone S, et al. Optimizing Liposomal Cisplatin Efficacy through Membrane Composition Manipulations. *Chemother Res Pract.* 2011; 2011: 213848, doi: 10.1155/2011/213848, indexed in Pubmed: 22312548.
93. Jehn CF, Boulikas T, Kourvetaris A, et al. Pharmacokinetics of liposomal cisplatin (lipoplatin) in combination with 5-FU in patients with advanced head and neck cancer: first results of a phase III study. *Anticancer Res.* 2007; 27(1A): 471–475, indexed in Pubmed: 17352269.
94. Fantini M, Gianni L, Santelmo C, et al. Lipoplatin Treatment in Lung and Breast Cancer. *Chemother Res Pract.* 2011; 2011: 1–7, doi: 10.1155/2011/125192.
95. Stathopoulos GP, Boulikas T. Lipoplatin formulation review article. *J Drug Deliv.* 2012; 2012: 581363, doi: 10.1155/2012/581363, indexed in Pubmed: 21904682.
96. Weiss-Gradzińska W, Krzempek W, Trynda-Lemiesz L. Mechanizm oporności na leki platynowe oraz strategie pokonywania tego zjawiska. *Wiad Chem.* 2013; 67: 11–12.
97. Manzotti C, Pratesi G, Menta E, et al. BBR 3464: a novel triplatinum complex, exhibiting a preclinical profile of antitumor efficacy different from cisplatin. *Clin Cancer Res.* 2000; 6(7): 2626–2634, indexed in Pubmed: 10914703.
98. Salerno D, Beretta GL, Zanchetta G, et al. Platinum-Based Drugs and DNA Interactions Studied by Single-Molecule and Bulk Measurements. *Biophys J.* 2016; 110(10): 2151–2161, doi: 10.1016/j.bpj.2016.02.030, indexed in Pubmed: 27224480.
99. Sessa C, Capri G, Gianni L, et al. Clinical and pharmacological phase I study with accelerated titration design of a daily times five schedule of BBR3464, a novel cationic triplatinum complex. *Ann Oncol.* 2000; 11(8): 977–983, doi: 10.1023/a:1008302309734, indexed in Pubmed: 11038034.
100. Kasparkova J, Zehnulova J, Farrell N, et al. DNA Interstrand Cross-links of the Novel Antitumor Trinuclear Platinum Complex BBR3464. *J Biol Chem.* 2002; 277(50): 48076–48086, doi: 10.1074/jbc.m208016200.

Wytyczne i rekomendacje / Guidelines and recommendations

Zalecenia Polskiej Grupy Mięsakowej w odniesieniu do postępowania diagnostyczno-terapeutycznego oraz kontroli u chorych na neurofibromatozę typu 1 (NF1) oraz związanego z nią złośliwego nowotworu osłonek nerwów obwodowych

Piotr Rutkowski¹, Anna Raciborska², Anna Szumera-Ciećkiewicz^{3,4}, Paweł Sobczuk¹, Mateusz Spałek¹, Hanna Kosela-Paterczyk¹, Iwona Ługowska^{1,5}, Katarzyna Bilka², Monika Gos⁶, Janusz Ryś⁷, Ewa Chmielik⁸, Andrzej Tysarowski⁹, Konrad Zaborowski¹, Małgorzata Oczko-Wojciechowska¹⁰, Patrycja Castaneda-Wysocka¹¹, Donata Makuła¹¹, Marcin Zdzienicki¹, Marcin Ziętek¹², Piotr Fonrobert¹³, Kamil Dolecki¹⁴, Marek Dedecjus¹⁵, Anna M. Czarnecka¹

¹Klinika Nowotworów Tkanek Miękkich, Kości i Czerniaków,

Narodowy Instytut Onkologii im. Marii Skłodowskiej-Curie – Państwowy Instytut Badawczy, Warszawa

²Klinika Onkologii i Chirurgii Onkologicznej Dzieci i Młodzieży, Instytut Matki i Dziecka, Warszawa

³Zakład Patologii i Diagnostyki Laboratoryjnej, Narodowy Instytut Onkologii im. Marii Skłodowskiej-Curie – Państwowy Instytut Badawczy, Warszawa

⁴Zakład Diagnostyki Hematologicznej, Instytut Hematologii i Transfuzjologii, Warszawa

⁵Ośrodek Badań Wczesnych Faz, Narodowy Instytut Onkologii im. Marii Skłodowskiej-Curie – Państwowy Instytut Badawczy, Warszawa

⁶Zakład Genetyki Medycznej, Instytut Matki i Dziecka, Warszawa

⁷Zakład Patologii Nowotworów, Narodowy Instytut Onkologii im. Marii Skłodowskiej-Curie – Państwowy Instytut Badawczy, Kraków

⁸Zakład Patologii Nowotworów, Narodowy Instytut Onkologii im. Marii Skłodowskiej-Curie – Państwowy Instytut Badawczy, Gliwice

⁹Pracownia Diagnostyki Genetycznej i Molekularnej Nowotworów,

Narodowy Instytut Onkologii im. Marii Skłodowskiej-Curie – Państwowy Instytut Badawczy, Warszawa

¹⁰Pracownia Diagnostyki Molekularnej i Genomiki Funkcjonalnej,

Narodowy Instytut Onkologii im. Marii Skłodowskiej-Curie – Państwowy Instytut Badawczy, Gliwice

¹¹Zakład Radiologii, Narodowy Instytut Onkologii im. Marii Skłodowskiej-Curie – Państwowy Instytut Badawczy, Warszawa

¹²Dolnośląskie Centrum Onkologii i Uniwersytet Medyczny im. Piastów Śląskich we Wrocławiu

¹³Stowarzyszenie Pomocy Chorym na GIST

¹⁴Stowarzyszenie Pomocy Chorym na Mięsaki i Czerniaki SARCOMA

¹⁵Klinika Endokrynologii Onkologicznej i Medycyny Nuklearnej,

Narodowy Instytut Onkologii im. Marii Skłodowskiej-Curie – Państwowy Instytut Badawczy, Warszawa

Neurofibromatoza typu 1 (zespół NF1 w chorobie Recklinghausena, nerwiakowłókniakowatość typu 1), jest dziedziczona autosomalnie dominująco, a odpowiadają za nią mutacje genu *NF1* kodującego białko neurofibrominy. Pacjenci z NF1 są narażeni na zwiększone ryzyko rozwoju nowotworu złośliwego i żyją około 20 lat krócej niż populacja ogólna. Kryteria National Institute of Health (NIH) umożliwiają postawienie diagnozy już około 4 roku życia. Badanie dzieci i dorosłych powinno objąć badanie przedmiotowe i podmiotowe, ale też badanie genetyczne techniką sekwencjonowania nowej generacji (NGS), badanie

Jak cytować / How to cite:

Rutkowski P, Raciborska A, Szumera-Ciećkiewicz A, Sobczuk P, Spałek M, Kosela-Paterczyk H, Ługowska I, Bilka K, Gos M, Ryś J, Chmielik E, Tysarowski A, Zaborowski K, Oczko-Wojciechowska M, Castaneda-Wysocka P, Makuła D, Zdzienicki M, Ziętek M, Fonrobert P, Dolecki K, Dedecjus M, Czarnecka AM. *Recommendations of the Polish Sarcoma Group on diagnostic-therapeutic procedures and control in patients with type 1 neurofibromatosis (NF1) and the associated malignant neoplasm of peripheral nerve sheaths* NOWOTWORY J Oncol 2022; 72: 106–128.

histopatologiczne zmian skóry, badanie neurologiczne, okulistyczne i radiologiczne. W przypadku postawienia rozpoznania złośliwego nowotworu osłonek nerwów obwodowych (*malignant peripheral nerve sheath tumor* – MPNST) u chorego na NF1 postępowanie terapeutyczne nie powinno odbiegać od ogólnych zasad leczenia mięsaków tkanek miękkich. Pacjenci z grupy wysokiego ryzyka powinni być monitorowani przynajmniej raz w roku, pozostali – raz na 2–3 lata – przez zespół lekarzy specjalistów, a co roku przez lekarzy podstawowej opieki zdrowotnej (POZ), chorób wewnętrznych i dermatologów. Pacjentom należy zapewnić poradnictwo genetyczne.

Słowa kluczowe: nerwiakowłókniakowatość 1, diagnostyka, mięsaki, neurofibromatoza 1, diagnoza

Cel

Wytyczne zawierają zalecenia dotyczące rozpoznawania, leczenia i kontroli neurofibromatozy typu 1 (NF1) i złośliwego nowotworu osłonek nerwów obwodowych (*malignant peripheral nerve sheath tumor* – MPNST) związanego z NF1. Ich celem jest pomoc wszystkim osobom, które mają wpływ na podejmowanie decyzji w opiece nad chorymi, w tym lekarzom, pielęgniarkom, farmaceutom.

Rekomendacje zawarte w wytycznych dotyczą zdecydowanej większości pacjentów w określonej sytuacji klinicznej. Jednocześnie – uwzględniając populacje szczególne oraz indywidualną sytuację kliniczną pacjentów – w dokumencie przedstawiono szereg opcji diagnostyczno-terapeutycznych, które pozwalają klinicyście wybrać najodpowiedniejszą dla każdego pacjenta metodę postępowania.

Wytyczne przedstawiają interwencje, które mogą być dobrane ze względu na skuteczność i bezpieczeństwo w porównaniu z innymi technologiami medycznymi i są finansowane w polskim systemie opieki zdrowotnej. Zawierają ponadto analizę skuteczności alternatywnych opcji leczenia (w tym nierefundowanych). Wytyczne i zalecenia – w oparciu o najlepsze dostępne dowody – opracował wielodyscyplinarny zespół ekspertów.

Metody

Grupa opracowująca wytyczne

Grupa opracowująca wytyczne składa się z przewodniczącego panelu oraz ekspertów reprezentujących wszystkie specjalizacje zaangażowane w diagnostykę i leczenie mięsaków tkanek miękkich u dzieci i dorosłych.

Przewodniczący panelu wytycznych w zakresie neurofibromatozy zapewniał nadzór nad działaniami związanymi z opracowywaniem treści oraz włączenie i udział odpowiednich ekspertów klinicznych. Ponadto nadzorował proces wspólnego podejmowania decyzji oraz zapewnił, że każdy członek panelu, mający znaczący konflikt interesów, został wykluczony z udziału w dyskusjach dotyczących obszaru konfliktu.

Członkowie panelu (tab. I) reprezentowali swoje specjalizacje we wszystkich przeglądach i obradach. W celu zapewnienia wielodyscyplinarnej reprezentacji panel wytycznych w zakresie neurofibromatoz składał się z przedstawicieli wszystkich podstawowych specjalizacji medycznych, czyli onkologii klinicznej, onkologii i hematologii dziecięcej, radioterapii, chirurgii onkologicznej, diagnostyki molekularnej, radiologii, patomorfologii, medycyny nuklearnej oraz fizjoterapii.

Tabela I. Członkowie panelu opracowującego zalecenia wraz ze specjalizacją oraz zakresem pracy

Autor	Specjalizacja	Zakres prac
Piotr Rutkowski	chirurgia ogólna i onkologiczna	zarys wytycznych, przeszukiwanie piśmiennictwa, zatwierdzanie wytycznych, ocena jakości i siły zaleceń, zatwierdzenie ostatecznej wersji
Anna Raciborska	<ul style="list-style-type: none"> hematologia i onkologia dziecięca pediatria 	zatwierdzenie wytycznych dotyczących populacji dziecięcej, współprzygotowanie rozdziałów dotyczących populacji dziecięcej, analiza literatury w zakresie populacji dziecięcej, korekta tekstu
Anna Szumera-Ciećkiewicz	patomorfologia	przygotowanie tekstu dotyczącego diagnostyki histopatologicznej, analiza literatury w zakresie diagnostyki histopatologicznej, przygotowanie zdjęć histopatologicznych, korekta tekstu
Paweł Sobczuk	onkologia kliniczna	przygotowanie tekstu dotyczącego leczenia MPNST, edycja bibliografii
Mateusz Spalek	radioterapia onkologiczna	przygotowanie tekstu dotyczącego leczenia MPNST radioterapią
Hanna Kosela-Paterczyk	onkologia kliniczna	przygotowanie zarysu wytycznych podczas posiedzeń konsensusowych
Iwona Ługowska	onkologia kliniczna	przygotowanie zarysu wytycznych podczas posiedzeń konsensusowych
Katarzyna Bilka	<ul style="list-style-type: none"> rehabilitacja medyczna pediatria 	współprzygotowanie rozdziałów dotyczących populacji dziecięcej, współprzygotowanie bibliografii
Monika Gos	laboratoryjna genetyka medyczna	współprzygotowanie rozdziałów dotyczących diagnostyki molekularnej, współprzygotowanie bibliografii
Janusz Ryś	patomorfologia	współprzygotowanie testu dotyczącego diagnostyki histopatologicznej

Tabela I. cd. Członkowie panelu opracowującego zalecenia wraz ze specjalizacją oraz zakresem pracy

Autor	Specjalizacja	Zakres prac
Ewa Chmielik	patomorfologia	współprzygotowanie tekstu dotyczącego diagnostyki histopatologicznej
Andrzej Tysarowski	biologia molekularna	współprzygotowanie tekstu dotyczącego diagnostyki molekularnej
Konrad Zaborowski	chirurgia ogólna	współprzygotowanie tekstu dotyczącego leczenia chirurgicznego
Małgorzata Oczo-Wojciechowska	patomorfologia	przygotowanie zarysu wytycznych podczas posiedzeń konsensusowych
Patrycja Castaneda-Wysocka	radiologia	przygotowanie tekstu dotyczącego diagnostyki radiologicznej
Donata Makuła	radiologia	przygotowanie zarysu wytycznych podczas posiedzeń konsensusowych
Marcin Zdzienicki	chirurgia ogólna, onkologiczna i naczyniowa	przygotowanie zarysu wytycznych podczas posiedzeń konsensusowych
Marcin Ziętek	chirurgia ogólna i onkologiczna	przygotowanie zarysu wytycznych podczas posiedzeń konsensusowych
Piotr Fonrobert	stowarzyszenie pacjentów	przygotowanie zarysu wytycznych podczas posiedzeń konsensusowych
Kamil Dolecki	stowarzyszenie pacjentów	przygotowanie zarysu wytycznych podczas posiedzeń konsensusowych
Marek Dedecjus	medycyna nuklearna	przygotowanie tekstu dotyczącego analizy PET
Anna M. Czarnecka	<ul style="list-style-type: none"> onkologia kliniczna biologia molekularna 	analiza literatury, współpracowanie koncepcji pracy, współprzygotowanie rozdziałów diagnostyki molekularnej, pediatrycznych oraz onkologicznych, współprzygotowanie bibliografii, edycja i korekta tekstu, zatwierdzenie ostatecznej wersji

Wyszukiwanie dowodów i formułowanie zaleceń

W celu odnalezienia istotnych dowodów naukowych przeprowadzono niesystematyczne wyszukiwanie wytycznych praktyki klinicznej i baz informacji medycznej. Wyszukiwanie wytycznych praktyki klinicznej obejmowało zalecenia postępowania diagnostyczno-terapeutycznego w mięśniakach tkanek miękkich/neurofibromatozy typu 1 opublikowane w językach polskim i angielskim w ciągu ostatnich 5 lat. Jakość odnalezionych wytycznych oceniono przy użyciu narzędzia AGREE II. Przeprowadzono także niesystematyczne wyszukiwanie baz informacji medycznej (PubMed) w celu uzyskania kluczowej literatury. Artykuły z dodatkowych źródeł uznane za istotne z punktu widzenia wytycznych mogły zostać włączone do procesu przeglądu literatury. W szczególności przeprowadzono przegląd wszystkich badań klinicznych II i III fazy dostępnych w PubMed, opublikowanych w latach 1990–2021 i zawierających hasło *neurofibromatosis 1 and MPNST* oraz aktualnych zaleceń ESMO, ASCO, NCCN i PTOK.

Zalecenia zawarte w wytycznych pochodzą z krytycznej oceny dowodów, połączonej z wiedzą kliniczną i konsensusem

wielodyscyplinarnego panelu specjalistów. Uzgadniali je członkowie panelu po przeglądzie i omówieniu dowodów klinicznych oraz po dyskusji nad ich interpretacją. Decyzje dotyczące włączenia odnalezionych dowodów do tworzonych wytycznych podejmowane były w ramach nieformalnego konsensusu.

Jakość dowodów i siła zaleceń

Badania z randomizacją i grupą kontrolną (*randomized controlled trial* – RCT) są uznawane za podstawę wysokiej jakości dowodów klinicznych. Jednak wiele dostępnych dowodów opiera się na danych z badań bez randomizacji lub na retrospektywnych albo prospektywnych badaniach obserwacyjnych. W wielu sytuacjach klinicznych nie istnieją żadne znaczące dane kliniczne, a postępowanie opiera się na doświadczeniu klinicznym.

W tym celu klasyfikacja zaleceń oparta została zarówno na dostępnych dowodach klinicznych, jak i na konsensusie panelu osiąganym w ramach procesu nieformalnego. Poziom dowodów zależy od następujących czynników, które były brane pod uwagę podczas procesu dyskusji: jakość, ilość i spójność danych (tab. II, III).

Tabela II. Jakość materiału dowodowego

Stopień	Definicja
I	dowody z co najmniej jednego dużego badania klinicznego z randomizacją i grupą kontrolną (RCT) o wysokiej jakości metodologicznej (niskie ryzyko błędu systematycznego) lub metaanalizy poprawnie zaprojektowanych badań RCT bez heterogenności
II	małe badania RCT lub duże badania RCT z ryzykiem błędu systematycznego (niższa jakość metodologiczna) lub metaanalizy takich badań, lub badań RCT z wykazaną heterogenicznością
III	prospektywne badania kohortowe
IV	retrospektywne badania kohortowe lub badania kliniczno-kontrolne
V	badania bez grupy kontrolnej, opisy przypadków, opinie ekspertów

Źródło: ESMO Guidelines Committee (2020); Standard Operating Procedures (SOPs) for Authors and templates for ESMO Clinical Practice Guidelines (CPGs) and ESMO-MCBS Scores; dostęp z 16.07.2021

Tabela III. Siła zaleceń

Kategoria	Definicja
kategoria 1	zalecenie oparte na materiale dowodowym wysokiej jakości, w stosunku do którego zespół ekspertów osiągnął jednomyślność lub wysoki poziom konsensusu
kategoria 2A	zalecenie oparte na materiale dowodowym niższej jakości, w stosunku do którego zespół ekspertów osiągnął jednomyślność lub wysoki poziom konsensusu
kategoria 2B	zalecenie oparte na materiale dowodowym niższej jakości, w stosunku do którego zespół ekspertów osiągnął umiarkowany poziom konsensusu

Źródło: opracowanie AOTMiT na podstawie The National Comprehensive Cancer Network. Development and Update of the NCCN Guidelines®, dostęp z 16.07.2021

Udział przewodniczącego i członków (autorów) panelu był dobrowolny i nie otrzymali oni wynagrodzenia za swoje zaangażowanie w proces opracowywania wytycznych. Wszyscy autorzy zostali poproszeni o ujawnienie informacji o potencjalnym konflikcie interesów. Każdy autor przedstawił oświadczenie DOI, nawet jeśli nie zaistniały żadne obszary konfliktu. Każdy autor był odpowiedzialny za zapewnienie, że jego oświadczenie DOI jest dokładne i zgodne z prawdą.

Każdy członek panelu mający znaczący konflikt interesów został wykluczony z udziału w dyskusjach i głosowaniach dotyczących obszaru konfliktu.

Zdaniem autorów opracowanie zawiera najbardziej uzasadnione zasady postępowania diagnostyczno-terapeutycznego. Powinny być one jednak interpretowane w odniesieniu do indywidualnej sytuacji klinicznej. Zalecenia nie zawsze odpowiadają bieżącym zasadom refundacji obowiązującym w Polsce (co zaznaczono w tekście). W przypadku wątpliwości należy się upewnić co do aktualnych możliwości refundacji poszczególnych procedur.

Wstęp

Neurofibromatoza typu 1 (zespół NF1 in. choroba Recklinghausena, nerwiakowłóknikowatość typu 1) jest jednostką chorobową o numerze OMIM 613113 w katalogu chorób genetycznych *Mendelian Inheritance in Man* (tzw. katalogu McKusicka). NF1 to wrodzony zespół chorób skórno-nerwowych (fakomatoz), notowany niezależnie od grupy etnicznej, rasy i płci z częstością 1:2500–3000 urodzeń [1, 2]. Choroba ta jest dziedziczona autosomalnie dominująco, a odpowiadają za nią mutacje genu *NF1* kodującego białko neurofibrominy, znajdujące się na długim ramieniu chromosomu 17. Dzieci pacjentów z rozpoznaniem NF1 mają 50% ryzyko dziedziczenia choroby. Jednakże połowa przypadków NF1 jest wynikiem nowych mutacji i nie ma charakteru rodzinnego (II) [3]. Mutacje *de novo* występują głównie w chromosomach pochodzenia ojcowskiego [4]. Pacjenci z NF1 są narażeni na zwiększone ryzyko rozwoju nowotworu złośliwego i żyją około 10–20 lat krócej niż populacja ogólna [5, 6]. Najnowsze badanie całej populacji w Finlandii wykazało, że rozpoznanie NF1 znacznie bardziej skraca oczekiwaną długość życia kobiet niż mężczyzn – o 16,5 roku u mężczyzn i o 26,1 roku u kobiet [7, 8]. Podobne wyniki opublikowali Włosi, którzy wskazali średnie skrócenie długości życia pacjentów z NF1 o 20 lat [5]. Badanie aktów

zgonu w Stanach Zjednoczonych wykazało, że osoby z NF1 żyły średnio 54,4 roku, a mediana wynosiła 59 lat – znacznie poniżej norm populacyjnych, które dla tego samego okresu wynosiły odpowiednio 70,1 i 74 lata [6].

Z punktu widzenia onkologii istotne jest, że gen *NF1* odgrywa w komórkach rolę genu supresorowego dla nowotworów [3]. Neurofibromina należy do rodziny białek aktywujących hydrolazę guanozynotrifosoranu (GTPazy) (*guanine nucleotide activating protein* – GAP), które stymulują wewnętrzną aktywność GTPazy w rodzinie białek RAS (*rat sarcoma virus protein*) – p21. Kluczową rolę neurofibrominy jest obniżenie poziomu aktywowanego RAS związanego z GTP poprzez stymulację niskiej wewnętrznej aktywności GTPazy samych białek RAS, promując w ten sposób konwersję aktywnego RAS-GTP do jego nieaktywnego stanu RAS-GDP [9]. RAS aktywuje szereg szlaków sygnalizacyjnych, które obejmują ścieżkę sygnałową czynnika komórek macierzystych (SCF)/c-kit, ssaczego celu rapamycyny (mTOR) i kinazy białkowej aktywowanej mitogenami (*mitogen-activated protein kinase* – MAPK) [10].

Określenie mutacji *NF1* nie pozwala na przewidywanie nasilenia ani powikłań choroby. Nie zidentyfikowano bezpośrednich korelacji genotyp-fenotyp dla pacjentów z mutacjami *NF1* [7]. U chorych z mutacjami tego genu mogą występować glejaki nerwu wzrokowego lub ośrodkowego układu nerwowego, mięsaki typu *malignant peripheral nerve sheath tumor* (MPNST) oraz inne rzadsze nowotwory (m.in. nowotwory podścieliskowe przewodu pokarmowego [*gastrointestinal stromal tumors* – GIST]). Zgodnie z rolą genu *NF1* jako klasycznego supresora nowotworu, w niektórych nowotworach u pacjentów z NF1 wykryto utratę heterozygotyczności (*loss of heterozygosity* – LOH) lub mutacje somatyczne w drugim wyjściowo normalnym allelu genu [3]. Częstość występowania somatycznych mutacji *NF1* w komórkach wybranych nowotworów wynosi [11, 12]:

- ostra białaczka szpikowa (AML) 3,5–23,6%
- czerniak desmoplastyczny 45–90%
- czerniak skóry 12–30%
- glejaki 14–23%
- gruczolakorak jelita grubego 3,8–6,25%
- neuroblastoma 2,2–6%
- ostra białaczka limfoblastyczna T-komórkowa 3%
- przyzwojak (*paraganglioma*)/ guz chromochłonny (*phaeochromocytoma*) 21–26%

• rak jajnika	12–34,4%
• rak gruczołowy płuca	7–11,8%
• rak piersi	2,5–27,7%
• rak płaskonabłonkowy płuca	10,3–11%
• rak przejściowokomórkowy pęcherza moczowego	6–14%

Diagnostyka kliniczna neurofibromatozy typu 1

Ogólne zasady rozpoznania NF1 są podobne we wszystkich grupach wiekowych. Odrębności w kryterium rozpoznania dotyczy wielkości plam *café au lait* (CAL) – u małych dzieci plamy 0,5 cm mogą być już kwalifikowane jako objaw choroby (u dorosłych to minimum 1,5 cm) [13]. Zdefiniowane kryteria diagnostyczne nie istniały aż do roku 1987, kiedy zostały opracowane i przedstawione przez Narodowy Instytut Zdrowia w USA (National Institute of Health – NIH) podczas NIH ConNensus Development Conference – NIH-CC-86 z późniejszymi modyfikacjami [14]. Kryteria te zostały utrzymane w kolejnych wytycznych leczenia neurofibromatozy [1]. Wytyczne NIH określają, że aby rozpoznać chorobę, konieczna jest obecność przynajmniej 2 cech spośród niżej wymienionych:

- co najmniej 6 plam *café au lait* o średnicy 0,5 cm lub większej przed okresem dojrzewania i 1,5 cm lub większej po tym okresie,
- 2 lub więcej nerwiakowłókniaki lub 1 nerwiakowłókniak splotowaty,
- piegowate nakrapianie niedostępnych dla światła okolic ciała (pachy, pachwiny okolice wżgórka łonowego) – objaw Crowe’a,
- glejak(i) nerwu wzrokowego,
- 2 lub więcej guzki Lischa (hamartoma tęczówki),
- charakterystyczne objawy kostne (dysplazja kości klinowej i/lub ścięczenie warstwy korowej albo dysplazja kości długich z wytworzeniem lub bez stawów rzekomych),
- krewny I stopnia (rodzice, rodzeństwo, dzieci) spełniający powyższe kryteria.

Zdefiniowane przez NIH kryteria umożliwiają postawienie diagnozy około 4 roku życia, podczas gdy pełnoobjawowa choroba rozwija się zwykle do wieku osiągnięcia dojrzałości płciowej; 97% pacjentów z NF1 spełnia kryteria NIH w wieku 8 lat, a wszyscy w wieku 20 lat [15]. Charakterystyczne zmiany kostne pojawiają się zwykle w pierwszym roku życia, a średni wiek w momencie rozpoznania glejaka nerwu wzrokowego waha się od 3 do 6 lat [7]. W praktyce klinicznej NF1 można z bardzo dużym prawdopodobieństwem podejrzewać u niemowląt z plamami typu *café au lait*, które posiadają chorego rodzica; u niemowląt w wypadku rozpoznania specyficznych dysplazji kostnych, lub nerwiakowłókniaka splotowatego; u dzieci w wieku do lat 2, u których opisano >6 plam *café au lait*; oraz dzieci w wieku do lat 3, u których stwierdza się >10 takich plam *café au lait* [16, 17].

Objawem patognomonicznym dla NF1 są także FASI, czyli ogniskowe obszary zwiększonej intensywności sygnału w se-

kwencji T₂ w MRI, określane także w praktyce jako UBO, czyli niezidentyfikowane objekty jasne. Z tego względu diagnozę NF1 można postawić także u pacjentów z wieloma plamami o charakterze kawy z mlekiem, u których w MR ośrodkowego układu nerwowego (OUN) wykazano FASI. Pierwsze badanie MRI wykonuje się jednak zwykle dopiero u dzieci w wieku 3 lub 4 lat, ponieważ dla tak małych pacjentów wymaga ono znieczulenia ogólnego [16, 17].

Spełnianie przez pacjenta ww. kryteriów NIH wiąże się z wysokim prawdopodobieństwem zidentyfikowania mutacji w genie *NF1*. U pacjentów pełnoobjawowych mutacja w *NF1* stwierdzana jest w ok. 97% przypadków, jeśli stosowane są łącznie wszystkie dostępne obecnie metody diagnostyczne, włączając w to NGS [18]. Jeśli badanie genetyczne wykonuje się u pacjentów spełniających tylko kryteria NIH, mutacje wykrywa się u 78–95% z nich, w zależności od zastosowanej metody diagnostycznej i sekwencjonowania. W ostatnich latach zaleca się zrewidowanie kryteriów diagnostycznych NIH w celu uwzględnienia dostępności badań molekularnych pod kątem patogennych wariantów NF1, a także cech klinicznych (np. zmian naczyniówki, znamienia bladego), które często występują w dzieciństwie, ale były nieznane w czasie konferencji konsensusowej NIH [19, 20]. Obecnie uważa się także, że kryteria diagnostyczne NIH nie są wystarczające do postawienia diagnozy u niemowląt. Aż 50% dzieci ze sporadycznym NF1 w wieku poniżej 2 lat spełnia tylko jedno kryterium NIH, co często prowadzi do opóźnienia rozpoznania. Żółtakoziarniak młodzieńczy (*juvenile xanthogranuloma* – JXG) i znamię blade (*nevus anemicus*) występują u większości dzieci z NF1 w wieku poniżej 2 lat i stwierdzono je u 80% pacjentów niespełniających kryteriów rozpoznania NIH [7].

Nowy konsensus diagnostyczny zaproponowany w 2021 roku [21] obejmuje następujące kryteria:

A.

Kryteria diagnostyczne NF1 są spełnione u osoby, u której nie zdiagnozowano rodzica z rozpoznaniem NF1, jeśli występują 2 lub więcej z poniższych:

- 6 lub więcej plam *café au lait* o największej średnicy powyżej 5 mm u osób przed pokwitaniem i powyżej 15 mm u osób po okresie dojrzewania,
- piegi w okolicy pachowej lub pachwinowej,
- 2 lub więcej nerwiakowłókniaków dowolnego typu lub 1 nerwiakowłókniak splotowaty,
- glejak drogi wzrokowej,
- co najmniej 2 guzki tęczówki Lischa zidentyfikowane w badaniu lampą szczelinową lub co najmniej 2 nieprawidłowości naczyniówki (CA) – zdefiniowane jako jasne, niejednolite guzki zobrazowane za pomocą optycznej tomografii koherentnej dna oka (OCT)/ obrazowania metodą odbicia w bliskiej podczerwieni (NIR),
- charakterystyczne zmiany kostne, takie jak dysplazja kości klinowej, przednio-boczne wygięcie kości piszczelowej lub staw rzekomy kości długich,

- heterozygotyczny wariant patogeny w genie *NF1* z frakcją alleli co najmniej 50% w pozornie normalnej tkance, takiej jak krwinki białe.

B.

Dziecko rodzica, które spełnia kryteria diagnostyczne określone w A, powinno mieć postawione rozpoznanie NF1, jeśli występuje 1 lub więcej z kryteriów A.

Do objawów dużych NF1 należą:

- plamy *café au lait* (występują u >99% chorych),
- piegi i przebarwienia (70%),
- włókniaki obwodowe (>95%),
- guzki Lischa, czyli guzki o typie hamartoma tęczówki, nieupośledzające wzroku (>90%).

Do objawów małych należą:

- makrocefalia (45%),
- niedobór wzrostu (30%).

Ponadto u chorych na NF1 mogą występować objawy wtórne i powikłania, do których należą upośledzenie umysłowe (30%), padaczka (5%), włókniaki splotowate, mogące ulegać transformacji złośliwej (35%). Powikłania ortopedyczne (25%) pod postacią dysplazji i deformacji kostnych manifestują się najczęściej skoliozą piersiową. Zwężenie naczyń nerkowych zdarza się rzadko (1,5%), ale może w efekcie prowadzić do rozwoju nadciśnienia tętniczego (nerkopochodnego). Guzy ośrodkowego układu nerwowego, najczęściej glejaki nerwu wzrokowego, występują tylko u kilku procent chorych, ale

rozwijają się już w wieku dziecięcym [7]. U dzieci, podobnie jak u pacjentów dorosłych, manifestacja kliniczna bywa różna. Pierwsze objawy mogą być widoczne już w chwili urodzenia lub mogą pojawiać się wraz z wzrostem dziecka (tab. IV) [1, 13].

Rozpoznanie z reguły opiera się na cechach klinicznych stwierdzanych w badaniu przedmiotowym i podmiotowym. Diagnostyka różnicowa powinna obejmować inne zespoły z zaburzeniami pigmentacji, jak zespół McCune-Albright, NF segmentalną, NF typu 2, zespół Watsona czy schwannomatozę [22].

Aby postawić diagnozę, badanie dzieci i dorosłych powinno objąć:

- badanie kliniczne przedmiotowe i podmiotowe (II, 1),
- badanie genetyczne NGS genu *NF1* lub sekwencjonowanie panelu genów/ eksomu,
- badanie histopatologiczne zmian skóry/ tkanki podskórnej,
- badanie neurologiczne,
- badanie okulistyczne,
- badania radiologiczne (tomografia komputerowa, rezonans magnetyczny).

W badaniu przedmiotowym należy zwrócić uwagę na zmiany skórne (plamy *café au lait*, piegi w pachwinach i pod pachami, nerwiakowłókniaki – w tym splotowate, inne zaburzenia pigmentacji), zmiany okulistyczne, układu szkieletowego, neurologiczne i zmierzyć ciśnienie tętnicze krwi [23]. W badaniach obrazowych często stwierdza się charakterystyczne zmiany w obrębie ośrodkowego układu nerwowego, ogniska hiperintensywne w obrazach T₂-zależnych i w sekwencji *flair*

Tabela IV. Wiek, w którym występują poszczególne objawy w przebiegu NF typu 1

Objawy kliniczne	Częstość (%)	Wiek wystąpienia objawu
plamy <i>café au lait</i>	99	od urodzenia do 12 r.ż.
piegi w pachwinach i pod pachami	85	od 3 r.ż. do okresu dojrzewania
guzki Lischa	90–95	od 3 r.ż.
nerwiakowłókniaki skórne	99	od 7 r.ż., częściej w okresie dojrzewania
nerwiakowłókniaki splotopodobne	u 30% widoczne w badaniu klinicznym, u 50% stwierdzone w badaniach obrazowych	od urodzenia
szpecące nerwiakowłókniaki splotowate twarzy	3–5	od urodzenia do 5 r.ż.
MPNST	2–5	od 5 do 75 r.ż.
skolioza	10	od urodzenia
skolioza wymagająca operacji	5	od urodzenia do 18 r.ż.
staw rzekomy kości piszczelowej	2	od urodzenia do 3 r.ż.
zwężenie tętnicy nerkowej	2	przez całe życie chorego
<i>phaeochromocytoma</i>	2	powyżej 10 r.ż.
poważne upośledzenie funkcji poznawczych (IQ 70)	4–8	od urodzenia
problemy w nauce	30–60	od urodzenia
padaczka	6–7	przez całe życie chorego
glejak nerwu wzrokowego	15 (tylko 5% z objawami)	od urodzenia do 7 r.ż.
glejaki mózgu	2–3	przez całe życie chorego
dysplazja skrzydeł kości klinowych	1	zmiana wrodzona
zwężenie wodociągu Sylwiusza	1,5	przez całe życie chorego

w głębokiej istocie białej, jądrach podstawy i w ciele modzełowym. Rzadko w przebiegu NF1 stwierdza się wady szwu węglowego, zwapnienia opony na sklepieniu czy fenomenem *moya-moya* [24].

Diagnostyka molekularna nerwiakowłóknikowości typu 1

Nerwiakowłóknikowość typu 1 jest chorobą dziedziczną autosomalnie dominującą. U około 95% pacjentów spełniających kryteria rozpoznania klinicznego NF1 opracowane przez National Institute of Health identyfikowany jest patogenny wariant w jednej kopii genu *NF1* [1]. W większości przypadków (ok. 90%) u pacjentów stwierdza się mutacje punktowe (zmiany sekwencji nukleotydowej). Najczęściej są to zmiany powodujące utratę funkcji białka kodowanego przez gen *NF1*, czyli:

- mutacje prowadzące do powstania przedwczesnego kodonu STOP (tzw. mutacje typu nonsens),
- mutacje o charakterze insercji/delecji powodujące zmianę ramki odczytu,
- mutacje zaburzające składanie transkryptu (tzw. mutacje splicingowe).

U około 5–7% pacjentów identyfikowane są rozległe delecje, które obejmują pojedyncze eksony, fragment genu *NF1* lub cały gen. W nielicznych przypadkach stwierdzone są aberracje chromosomowe, np. translokacje mogące zaburzać ekspresję genu. U około 2% pacjentów spełniających kryteria NIH identyfikowane są mutacje w genie *SPRED1*, jednak należy podkreślić, że fenotyp tych pacjentów opisywany jako zespół Legiusa, różni się od typowej postaci NF1 brakiem nerwiakowłókników i guzków Lischa. U pojedynczych pacjentów z nerwiakowłóknikami kręgosłupa (*spinal neurofibroma*) opisano mutacje w genie *PTPN11* [2].

Badanie molekularne w przypadku podejrzenia klinicznego NF typu I jest badaniem uzupełniającym [25]. Choroba diagnozowana jest przede wszystkim w oparciu o kryteria kliniczne [22]. Jak wskazuje doświadczenie kliniczne autorów oraz analiza literatury badanie molekularne może być przydatne w następujących sytuacjach [1, 18]:

- przypadki klinicznie wątpliwe, w których występują pojedyncze objawy kliniczne i nie jest możliwe postawienie jednoznacznej diagnozy na podstawie samego fenotypu pacjenta,
- członkowie rodzin pacjentów z rozpoznaniem NF1, u których nie wystąpiły jeszcze objawy kliniczne NF1,
- przypadki, w których istnieje konieczność dokonania różnicowania klinicznego NF1 i zespołu Legiusa lub RASopatii, a obraz kliniczny nie jest jednoznaczny dla którejś z jednostek klinicznych.

W pozostałych przypadkach badanie molekularne ma charakter uzupełniający. Sam wynik badania molekularnego nie stanowi potwierdzenia rozpoznania NF1, ponieważ konieczna jest obecność cech klinicznych, które wskazują na możliwość wystąpienia choroby [13, 22].

Schemat postępowania w diagnostyce molekularnej NF1

Ze względu na duży odsetek mutacji punktowych u pacjentów z mutacją *NF1* oraz możliwość występowania mutacji w innych genach, optymalną techniką diagnostyczną w przypadku podejrzenia NF typu I jest celowane (panelowe) sekwencjonowanie następnej generacji (NGS). Z uwagi na charakter badania konieczne jest zawsze uzyskanie deklaracji świadomej zgody na badanie genetyczne. Badanie wykonuje się ze śliny lub z krwi żyłnej (przynajmniej 4 ml u dzieci starszych i dorosłych, a 2 ml u niemowląt) pobranej na EDTA (próbówka morfologiczna). Do analizy prowadzonej z wykorzystaniem techniki NGS wykorzystywany jest genomowy DNA izolowany z komórek jądrzastych (np. limfocytów) pacjenta. Technika wymaga pozyskania minimum 3 µg DNA z O.D. 260:280 nm \geq 1,8. Badania potwierdzające obecność wykrywanych wariantów są przeprowadzane przez sekwencjonowanie metodą Sangera. Jeśli analiza bioinformatyczna wykonana dla danych uzyskanych w badaniu techniką NGS, wskazuje na obecność zmian ilościowych DNA obejmujących co najmniej jeden ekson, zawsze wymaga to potwierdzenia innymi metodami, takimi jak qPCR lub MLPA (*multiplex ligation-dependent probe amplification*), co opisano poniżej [26, 27].

Poważnym wyzwaniem dla klinicystów i genetyków zajmujących się NF1 jest identyfikacja i scharakteryzowanie mutacji *NF1* u poszczególnych pacjentów. Problem ten wynika z wielu cech samego genu *NF1*, w tym jego dużego rozmiaru genomowego (~350 kbp) i złożonej budowy (61 eksonów), braku powtarzalnych lokalizacji mutacji (tzw. *hotspotów*), a co za tym idzie szerokiego spektrum raportowanych mutacji. Gen *NF1* koduje neurofibrominę i zlokalizowany jest w *locus* 17q11.2., liczy ponad 350 tysięcy par zasad. Według transkryptu NM_001042492.3, który aktualnie jest uznawany za kanoniczny, zawiera 58 eksonów i jest transkrybowany do informacyjnego RNA (mRNA) o wielkości ok. 12 kbp, zawierającego otwartą ramkę odczytu liczącą 8520 nukleotydów. Neurofibromina to wielodomenowe białko zbudowane z 2839 aminokwasów. Obecnie w bazie Human Gene Mutation Database Professional 2021.2 (HGMD®, dostęp z 10.09.2021; <http://www.hgmd.cf.ac.uk/ac/index.php>) ponad 3804 różnych dziedzicznych mutacji w *NF1* zostało zgłoszonych jako przyczyny neurofibromatozy typu I. Spektrum mutacji *NF1* jest więc dobrze zdefiniowane i obejmuje mutacje typu *missens/nonsens* – ok. 32,7%, splicingowe – 15%, małe delecje – 26,1%, małe insercje/duplikacje – 10,5%, zmiany typu delecja-insercja – 2,1%, rozległe delecje >20 pz – 11,2%, duże insercje >20 pz – 1,5%, złożone rearanżacje – 0,39% i 4 przypuszczalne mutacje regulatorowe. Nie ma dowodów na jakiegokolwiek zlokalizowane, powtarzalne skupiska mutacji w obrębie genu *NF1*. Większość (>80%) z konstytucyjnych mutacji *NF1* to mutacje powodujące utratę funkcji – ich obecność powoduje prawie całkowity brak transkryptu białka lub utratę jego funkcji [9, 28, 29].

Do klasyfikacji wariantów zidentyfikowanych w genie *NF1* wykorzystywany jest system opracowany przez American College of Medical Genetics [30]. Identyfikacja wariantu patogennego lub potencjalnie patogennego w jednej kopii genu *NF1* stanowi potwierdzenie rozpoznania klinicznego NF typu I. Jego brak jednak nie potwierdza, ale i nie wyklucza rozpoznania klinicznego choroby ze względu na możliwość występowania mutacji głębokointronowych, regulatorowych lub większych delecji, których identyfikacja nie jest możliwa za pomocą sekwencjonowania celowanego. W takim przypadku należy rozważyć inny zakres badań genetycznych [24].

Jeśli u pacjenta zostanie opisany wariant, którego nie można jednoznacznie zaklasyfikować jako patogenny/ potencjalnie patogenny lub łagodny/ potencjalnie łagodny, tzw. wariant o niepewnym znaczeniu klinicznym, to do interpretacji jego patogenności w kontekście choroby należy podchodzić z dużą ostrożnością. Podstawowym badaniem, które należy wykonać w takim przypadku, jest analiza dziedziczenia wariantu w rodzinie i sprawdzenie, czy segreguje on z chorobą lub czy nie występuje u bezobjawowych rodziców lub innych członków rodziny. Optymalne jest wówczas wykonanie badań funkcjonalnych, choć nie jest to typ badania rutynowo dostępny w laboratoriach diagnostycznych w Polsce [24].

Analiza rozległych delecji/duplikacji w genie *NF1* powinna być prowadzona metodą multipleksowej amplifikacji sond zależnej od ligacji (MLPA) – techniką przeznaczoną do analizy zmian liczby kopii fragmentów DNA. Umożliwia ona identyfikację delecji pojedynczych eksonów genu *NF1*, jak również określenie zakresu delecji w przypadku bardziej rozległych zmian chromosomowych. Rutynowo w diagnostyce NF1 stosuje się zestawy P081/P082-NF1. W przypadku delecji całego genu można określić wielkość delecji stosując zestaw P122-NF1 area (MRC-Holland) [27, 31].

W przypadkach, w których wykluczono obecność mutacji punktowej lub delecji, analizę należy rozszerzyć o identyfikację mutacji głębokointronowych zaburzających składanie pierwotnego RNA (*splicing*) dla genu *NF1*. Obecność takich zmian może powodować delecję fragmentu transkryptu lub wstawienie dodatkowych sekwencji, czego konsekwencją jest zazwyczaj zmiana ramki odczytu i brak prawidłowego białka. Mutacje *splicingowe NF1* (głębokie mutacje intronowe), to mutacje których obecność skutkuje utworzeniem nowych miejsc składania *akceptor/donor*, ale także zmianami sekwencji regulatorowych ESE, ESS, ISS, ISE czy aktywacją miejsc krytycznych. Może to prowadzić do włączenia nowego eksonu do transkrybowanego mRNA i translacji nieprawidłowego białka neurofibrominy. Mutacje głębokointronowe stanowią ~2% wszystkich opisanych mutacji w genie *NF1*. Materiałem do analizy w takim przypadku jest kwas rybonukleinowy (RNA), który przepisywany jest w reakcji odwrotnej transkrypcji na cDNA, na matrycy którego można powielić fragmenty genu *NF1*, a następnie je zsekwencjonować wykorzystując technikę sekwencjonowania metodą Sangera lub sekwencjonowanie następnej generacji.

W przypadku stwierdzenia zaburzeń składania transkryptu w odpowiednim regionie genu *NF1* szuka się mutacji punktowych, których obecność stanowi przyczynę występowania zaburzeń składania genów (*splicingu*) [24, 32].

W piśmiennictwie opisano również przypadki występowania mutacji w *NF1* w układzie mozaikowym, czyli tylko w części komórek. W takiej sytuacji mutacje we krwi mogą nie zostać wykryte lub mogą być obecne w niższym niż 50% odsetku komórek. Jeśli podejrzewa się mozaikową postać NF1, należy rozważyć wykonanie dodatkowego badania z tkanki (lub tkanek) objętej procesem chorobowym [21, 33].

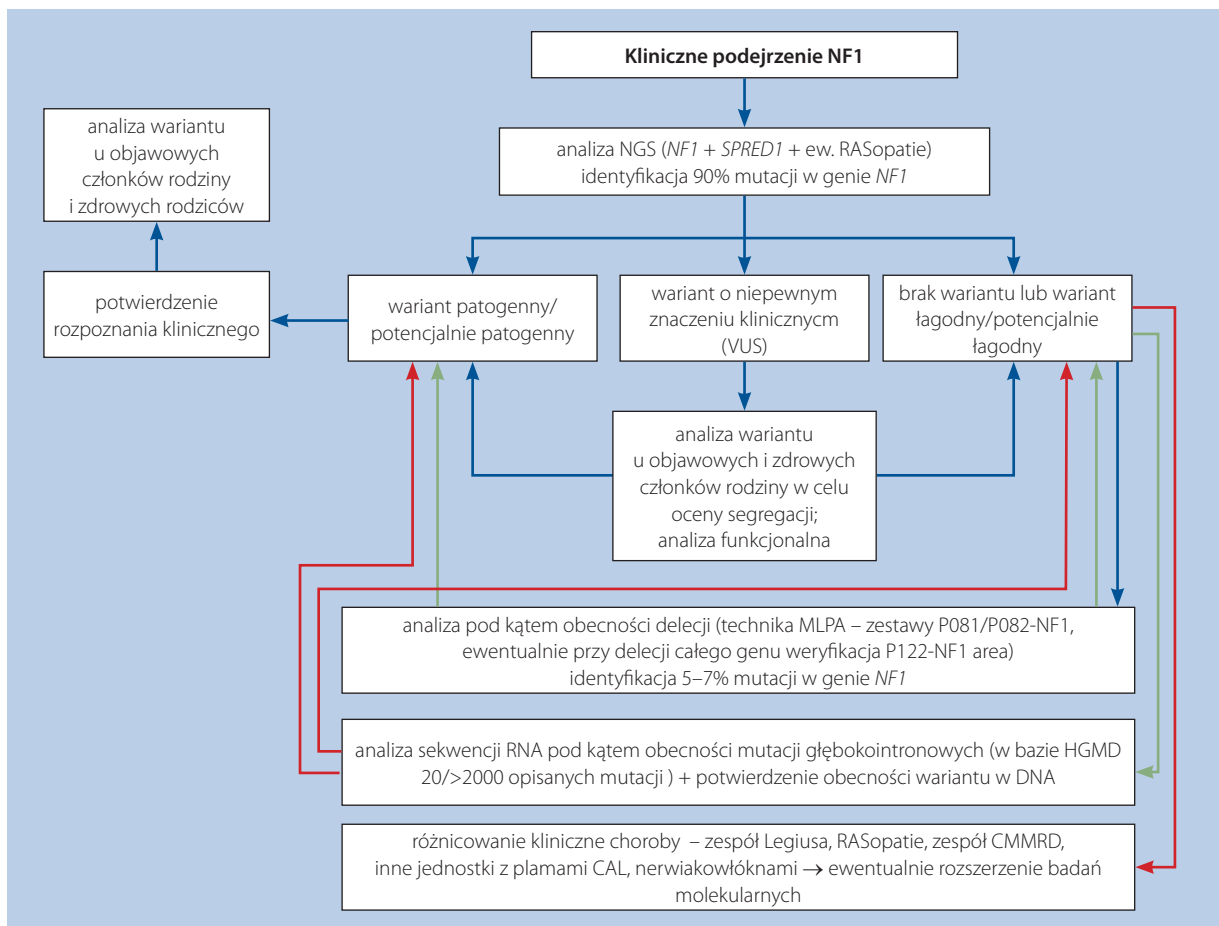
Do analizy obecności konkretnych mutacji u członków rodzin obciążonych NF1, zazwyczaj wykorzystuje się technikę sekwencjonowania metodą Sangera. Analizuje się wtedy wyłącznie sekwencję fragmentu genu *NF1*, w którym u probanta stwierdzono obecność wariantu patogennego/ potencjalnie patogennego/ o niepewnym znaczeniu klinicznym [24].

Technika NGS umożliwia jednoczesną analizę wybranych genów, wśród których – w przypadku podejrzenia NF1 – muszą się znaleźć: *NF1*, *SPRED1* i *PTPN11* (ryc. 1). Ich analiza powinna uwzględniać sekwencje kodujące i sekwencje na styku intron/ekson (przynajmniej 10nt, dłuższe, jeśli opisano warianty patogene zlokalizowane w większej odległości od eksonów) badanych genów. Analizowany panel powinien umożliwiać analizę innych genów związanych z patogenezą chorób z grupy RASopatii, w tym zespołu Noonan. W przebiegu tych chorób mogą się pojawić zaburzenia pigmentacji, które towarzyszą charakterystycznym wadom wrodzonym i cechom dysmorfii, które mogą być także obserwowane u części pacjentów z NF1. Dyskusyjne jest uwzględnianie w panelu genów *MMR* (*MLH1*, *MSH2*, *MSH6*, *PMS1* i *PMS2*), których mutacje odpowiadają za dziedziczony autosomalnie recesywnie wrodzony zespół niedoboru naprawy błędnie sparowanych zasad (CMMRD) – rzadko występującą chorobę, w przebiegu której poza zwiększoną zapadalnością na różne typy nowotworów, stwierdza się obecność plam *café au lait*. Szacuje się, że zespół CMMRD może być odpowiedzialny za wystąpienie objawów u 0,41% pacjentów z objawami NF1, bez mutacji w genach *NF1* i *SPRED1* [30, 34].

Autorzy badań populacyjnych sugerują jednak, że przed sekwencjonowaniem genów *MMR*, powinno się wykonać badanie przesiewowe potwierdzające obecność zaburzeń działania systemów naprawy DNA, np. analizę niestabilności sekwencji minisatelitarnych. W diagnostyce różnicowej NF1, w zależności od rodzaju obrazu klinicznego danego pacjenta, należy uwzględnić m.in. zespół Legiusa, fenotyp Watsona, zespół Noonan, zespół McCune-Albright, zespół Costello, zespół Jaffe-Campanaci czy zespół LEOPARD [35–37].

Diagnostyka NF1 w onkologii

Nerwiakowłókniaki splotowate (*plexiform neurofibroma* – PNF), które występują u 30–50% pacjentów z NF1, w około 10–15% rozwijają się następnie w agresywne złośliwe nowotwory osłonek nerwowych (MPNST), które są częstą przyczyną zgonów



Rycina 1. Proponowany schemat postępowania diagnostycznego

[38]. W guzach tych mutacje somatyczne zapewniają selektywną przewagę wzrostu komórek i promują rozwój nowotworu. Dzięki NGS w ponad 90% guzów MPNST można znaleźć mutacje dziedziczne lub somatyczne w genie *NF1*.

Diagnostyka mutacji *NF1* podczas oceny MPNST wymaga przygotowania bloczka parafinowego zawierającego wycinek nowotworu lub preparatu histopatologicznego, który umożliwi zlokalizowanie fragmentu tkanki nowotworowej o wymiarach co najmniej 4 mm x 4 mm x 1 mm i zawiera wyłącznie MPNST. Patogenność mutacji należy potwierdzić co najmniej na podstawie jednej bazy patogennych mutacji, np. PubMed ClinVar database, LOVD (Leiden Open Variation Database – <http://www.LOVD.nl/NF1>), NCBI dbSNP (database of Single Nucleotide Polymorphisms, ClinVar), a w wypadku zmian w MPNST także na podstawie atlasu genomu raka (The Cancer Genome Atlas – TCGA), bazy Międzynarodowego Konsorcjum Genomu Raka (International Cancer Genome Consortium ICGC) lub w katalogu mutacji somatycznych w nowotworach (COSMIC – <http://cancer.sanger.ac.uk/cosmic>). Mutacje i ich przypuszczalny wpływ na poziomie białka powinny być nazwane zgodnie z wytycznymi Human Genome Variation Society (<https://www.hgvs.org/>), a numeracja mutacji powinna być oparta na sekwencji mRNA *NF1* z GenBank (NM_000267.2) [31]. Analizy mutacji somatycznych należy zawsze przepro-

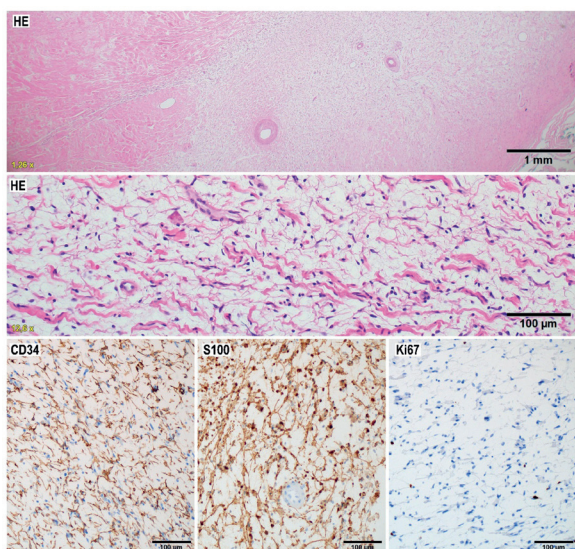
wadzać w porównaniu z sekwencją DNA germinacyjną – jak opisano powyżej [1, 39].

Badania molekularne genu *NF1* powinny być wykonywane w medycznym laboratorium diagnostycznym, które specjalizuje się w badaniach z zakresu genetyki medycznej, ma odpowiednią aparaturę diagnostyczną, doświadczenie w zakresie technik molekularnych oraz stosowne certyfikaty jakości.

Diagnostyka histopatologiczna

Kluczową manifestacją kliniczną *NF1* jest występowanie nerwiakowłóknaków, a u niektórych pacjentów rozwój MPNST, na ogół z wcześniej istniejącego nerwiaka, zwłaszcza typu splotowatego. Nerwiakowłóknaki są łagodnymi nowotworami osłonek nerwów obwodowych, składającymi się z wrzecionowatych komórek Schwanna z hiperchromatycznymi, falistymi jądrami, często zmieszanych z fibroblastami i pasmami kolagenu (ryc. 2).

Atypia cytologiczna w tych guzach jest uważana za zjawisko degeneracyjne i jako cecha pojedyncza nie jest niepokojąca. Guzy typu MPNST o wysokim stopniu złośliwości, reprezentujące przeciwny koniec tego spektrum histologicznego, zazwyczaj wykazują ewidentne cechy nowotworu złośliwego, w tym architekturę charakterystyczną dla mięsaków, wysoką aktywność mitotyczną i martwicę. Rozpoznawanie MPNST



Rycina 2. Klasyfikacja obrazu histopatologicznego nerwiakowłókniaka

o niskim stopniu złośliwości jest jednak często problematyczne, ponieważ brakuje dobrze zdefiniowanych kryteriów. Guzy o niepokojących cechach morfologicznych, takich jak zwiększona komórkowość lub nieznacznie zwiększona aktywność mitotyczna, które jednak nie spełniają kryteriów MPNST o niskim stopniu złośliwości, opisuje się w literaturze i praktyce diagnostycznej terminami, takimi jak atypowy nerwiakowłókniak lub atypowy nowotwór nerwiakowłókniakowy o niepewnym histologicznym stopniu złośliwości [40, 41].

Przydatność oznaczeń dodatkowych w diagnostyce histopatologicznej (m.in. p16 i p53, a także Ki-67 oraz utrata HK27me3) została dobrze opisana, ale ostatecznie ma ona marginalną wartość różnicującą.

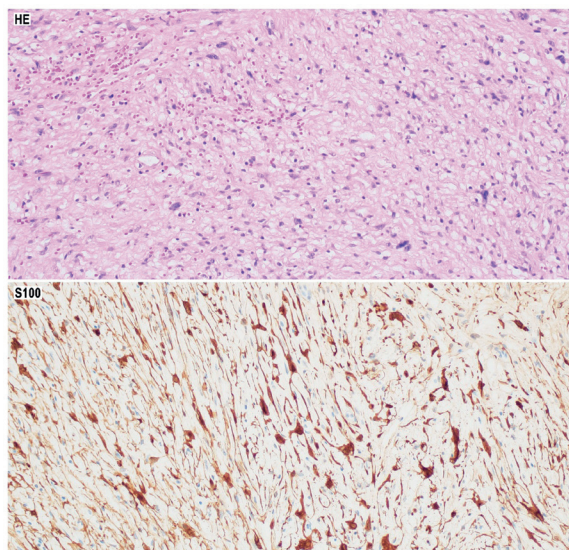
MPNST wykazuje utratę genu *CDKN2A*, który koduje białko p16, co prowadzi do utraty ekspresji p16. Mimo że większość nerwiakowłókniaków zachowuje wysoką ekspresję p16, to w przypadkach atypowych może być widoczne obniżenie lub utrata p16. Tak więc, chociaż brak barwienia p16 może sugerować wczesny etap transformacji nowotworowej, niekoniecznie wskazuje na złośliwość. Podobnie MPNST mają tendencję do wykazywania wyższej ekspresji p53 (>10% komórek), ale zastosowanie tego markera jest ograniczone w różnicowaniu między atypowym nerwiakowłókniakiem, atypowym nowotworem nerwiakowłókniakowym o niepewnym histologicznym stopniu złośliwości i MPNST o niskim stopniu złośliwości, ponieważ guzy te wykazują zazwyczaj niską ekspresję p53 (<5% komórek). W przypadku MPNST można oczekiwać wyższej aktywności proliferacyjnej (Ki-67 >10%) w porównaniu z nerwiakowłókniakami (Ki-67 <5%), ale brakuje zwalidowanych wartości granicznych. Ponadto wykazano, że trimetylowany histon 3 w reszcie lizyny 27 (H3K27me3) jest tracony w znacznej części MPNST o wysokim stopniu złośliwości, ale we wspomnianych wyżej guzach odczyn ten może być zachowany lub heterogenny. W konsekwencji różnicowanie nerwiakowłókniaków o zwiększonej komórkowości lub nie-

znacznie podwyższonej aktywności mitotycznej od MPNST o niskim stopniu złośliwości opiera się przede wszystkim na ocenie cech morfologicznych i doświadczeniu patomorfologa [40–43].

W NF1 wyzwaniem jest monitorowanie progresji w obrębie nerwiakowłókniaków, w którym nieodłącznym elementem jest ocena materiałów biopsyjnych. Wzrastające, bolesne zmiany lub pojawienie się niepokojących cech w badaniach obrazowych (rezonans magnetyczny lub/i pozytonowa tomografia emisyjna) są wskazaniami do usunięcia chirurgicznego lub biopsji diagnostycznej. Rekomenduje się pobieranie reprezentatywnego materiału biopsyjnego (optymalnie 4 wałeczki o długości 2 cm każdy) z fragmentów guza podejrzanych o transformację na podstawie oceny badań obrazowych [40–43].

Nerwiakowłókniak z atypią cytologiczną lub o zwiększonej komórkowości

Atypia jądrowa występuje w niektórych sporadycznych i związanych z NF1 nerwiakowłókniakach, a takie nowotwory często określa się jako „nerwiakowłókniaki atypowe” (ryc. 3). Nie ma wiarygodnych danych na temat częstości występowania – prawdopodobnie ze względu na znaczną zmienność w stosowaniu tej terminologii wśród patomorfologów. Początkowo sugerowano na podstawie utraty *CDKN2A*, że atypowe nerwiakowłókniaki są zmianami ulegającymi progresji do MPNST. Jednak nie udowodniono klinicznie, że atypia cytologiczna oznacza szybszą przemianę złośliwą [40]. Obecność ogniskowej lub nawet bardziej wyraźnej atypii w nerwiakowłókniaku nie jest niepokojąca, gdy występuje bez wzrostu aktywności mitotycznej w kontekście klasycznej architektury nerwiakowłókniaka: przypadkowo ułożone S100- i/lub SOX10-dodatnie komórki z podścieliskiem bogatym w kolagen i sieć CD34-dodatnich fibroblastów. Tego rodzaju atypia jądrowa może



Rycina 3. Nerwiakowłókniak z atypią cytologiczną

oznaczając 2–3-krotne (lub więcej) powiększenie jądra, jego nadbarwliwość, nieregularny rozkład chromatyny oraz formy wielojądrowe lub „dziwaczne”. Stan, w którym występują rozproszone, „dziwaczne” jądra przy zachowanej komórkowości, bez podwyższonej aktywności mitotycznej o zachowanej architekturze nerwiakowłóknika, jest czasami określane jako „atypia zwyrodnieniowa”. W praktyce nie ma ona znaczenia klinicznego. Podkreślić należy, że nie ma naukowych kryteriów pozwalających na wyraźne odróżnienie „atypii zwyrodnieniowej” od „prawdziwej atypii” (nowotworowej), która może poprzedzać złośliwą przemianę [40, 41].

W nerwiakowłókniku komórkowym obserwuje się zwiększenie komórkowości, które jest jedyną niepokojącą cechą morfologiczną (bez aktywności mitotycznej, atypii cytologicznej lub utraty architektury nerwiakowłóknika). Złudzenie wyższej komórkowości jest też odnotowywane w guzach z masywnym naciekim limfocytarno-histiocytarnym. Podobnie jak w przypadku nerwiakowłókników z samą atypią, nie ma ostatecznych danych dotyczących ryzyka progresji do MPNST. Pod względem immunohistochemicznym niską wartość indeksu proliferacyjnego (Ki-67) i niewielką liczbę komórek wykazujących jądrową ekspresję p53 można również uznać za dodatkowe cechy przemawiające za rozpoznaniem atypowego/komórkowego nerwiakowłóknika. Silna ekspresja białka S100 (cytoplazmatyczna i jądrowa) i SOX10 (jądrowa) podkreśla elementy komórek Schwanna, podczas, gdy CD34 identyfikuje fibroblasty tworzące wzór przypominający sieć – typowy dla zachowanej architektury nerwiakowłóknika [40, 41].

Atypowy nowotwór nerwiakowłókniakowy o niepewnym histologicznym stopniu złośliwości

Nowotwory nerwiakowłókniakowate należy uznać za wykazujące niepewny potencjał złośliwy, gdy obecne są co najmniej 2 niżej wymienione cechy (tab. V) [40, 41]:

- atypia jądrowa,
- zwiększona komórkowość,
- zmienna utrata architektury nerwiakowłóknika (np. wzrost pęczkowy „w jodełkę”, „wiatraczkowate”, i/lub utrata sieci CD34-dodatnich fibroblastów),
- i/lub aktywność mitotyczna poza izolowanymi figurami mitotycznymi (>3 mitoz na 10 dużych pól widzenia, <1,5 mitozy na 1 mm²).

Takie guzy były czasami określane jako MPNST o niskim stopniu złośliwości, wiązały się one głównie z niskim ryzykiem nawrotu i zasadniczo brakiem ryzyka przerzutów. Kwalifikowanie tych guzów jako złośliwych mogło prowadzić do nadmiernej agresywnej terapii, obciążonej podwyższonym ryzykiem potencjalnych działań niepożądanych. Diagnozowanie atypowego nowotworu nerwiakowłókniakowatego o niepewnym histologicznym stopniu złośliwości (*atypical neurofibromatous neoplasms of uncertain biologic potential* – ANNUP) ma również zastosowanie do małych biopsji, w których odnotowuje się nietypowe cechy budzące niepokój, ale kryteria MPNST

nie są spełnione. W takich przypadkach szczególnie istotna jest korelacja prezentacji klinicznej z obrazem mikroskopowym i radiologicznym, a w niektórych przypadkach może być konieczne ponowne pobranie materiału do badania histopatologicznego [40, 41].

Aktualnie nie jest dostępny jednoznaczny test immunohistochemiczny lub genetyczny określający stan złośliwości w atypowych guzach neurofibromatycznych. Obok oceny mikroskopowej nieco pomocna może być ocena zmienności lub całkowitej utraty ekspresji białka S100 lub/i SOX10 oraz utraty sieci CD34-dodatnich fibroblastów. Nerwiakowłókniki i atypowe nerwiakowłókniki mają zazwyczaj niski poziom aktywności proliferacyjnej Ki-67 (2–5%). Ogniskowo wyższe wskaźniki proliferacji (Ki-67 na poziomie 10%) mogą pomóc w diagnozie MPNST powstającego w nerwiakowłókniku. Całkowita immunohistochemiczna utrata jądrowej ekspresji p16, częsta w MPNST, może być również widoczna w atypowych, a nawet konwencjonalnych nerwiakowłóknikach, co wskazuje, że jest to zmiana wczesna w progresji złośliwej, ale sama w sobie nie wystarcza do potwierdzenia złośliwości. Białko p53 (produkt genu *TP53*) często gromadzi się w jądrach komórek nowotworowych z powodu jego deregulacji lub mutacji. Nie ma przekonujących danych wskazujących, że wczesną złośliwą transformację nerwiakowłóknika można wykryć na podstawie nieznacznie podwyższonego wzorca ekspresji p53. Ponadto w przypadku nerwiakowłókników komórkowych odczyn p53 jest często dodatni, co stanowi kolejną pułapkę diagnostyczną [40–43].

Złośliwy nowotwór osłonek nerwów obwodowych

Złośliwe nowotwory osłonek nerwów obwodowych u pacjentów z NF1 zwykle spełniają kryteria mięsaka o wysokim stopniu złośliwości z wyraźną atypią jądrową, wykazując indeks mitotyczny co najmniej 10 mitoz na 10 dużych pól widzenia i często martwicę guza. Jednak te rzadkie przypadki bez martwicy, z niższą aktywnością mitotyczną (3–9 mitoz na 10 dużych pól widzenia) należy zaklasyfikować, jako MPNST o niskim histologicznym stopniu złośliwości (ryc. 4) [40].

Ponadto złośliwe nowotwory osłonek nerwów obwodowych często wykazują mięsakopodobny charakter wzrostu, z powiększonymi jądrami i zmiennym stopniem pleomorfizmu jądrowego. W MPNST częstym zjawiskiem jest wzór okołonaczyniowego wzrostu guza, martwica geograficzna z proliferacją kłębuszkowatych naczyń, które przypominają obraz spotykany w glejaku (ryc. 5). Heterologiczne zróżnicowanie podobne do mięśniakomięsaka prążkowanokomórkowego lub kostnochrzęstne występują w nielicznych przypadkach, a fenotyp podobny do naczyniakomięsaka jest zjawiskiem rzadkim [40].

Immunohistochemicznie większość MPNST jest negatywna lub wykazuje ogniskową ekspresję dla wszystkich wybarwień osłonek nerwowych, z wyjątkiem nabłonkowego podtypu MPNST (silnie dodatnia ekspresja S100 i/lub SOX10).

Tabela V. Kryteria w diagnostyce histopatologicznej – spektrum zmian występujących w neurofibromatozie typu 1.

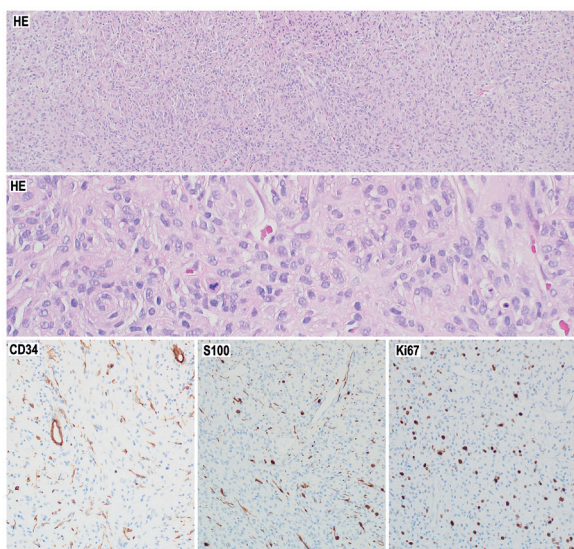
Rozpoznanie	Definicja	Aktywność mitotyczna		Martwica	IHC
		mitozy/mm ²	mitozy/10 HPF		
nerwiakowłókniak (<i>neurofibroma</i>)	łagodny nowotwór z komórek Schwanna o cienkich i pofalowanych jądrach, delikatnymi wypustkami, podścielisko myksoidne do kolagenowego (grube pasma kolagenu)	brak	brak	brak	<ul style="list-style-type: none"> S100(+) i SOX10(+) odczyn silnie dodatnie CD34(+) podścielisko fibroblastów tworzące „kratowaną sieć” H3K27me3 odczyn zachowany
nerwiakowłókniak splotowaty (<i>plexiform neurofibroma</i>)	nerwiakowłókniak powiększający się rozlanie i zastępujący nerw, często obejmujący wiele wiązek nerwów	brak	brak	brak	EMA(+) w komórkach okołonerwowych
nerwiakowłókniak z atypią (<i>neurofibroma with atypia/ancient neurofibroma</i>)	nerwiakowłókniak wyłącznie z atypią komórkową, często manifestujący się jako „dziwaczne jądra komórkowe”	brak	brak	brak	jak w nerwiakowłókniaku
komórkowy nerwiakowłókniak (<i>cellular neurofibroma</i>)	nerwiakowłókniak o zwiększonej komórkowości z zachowanymi cechami architektonicznymi nerwiakowłóknia, bez aktywności mitotycznej	brak	brak	brak	jak w nerwiakowłókniaku
atypowy nowotwór nerwiakowłókniakowy o niepewnym histologicznym stopniu złośliwości (ANNUBP)	≥2 z 4 cech: <ul style="list-style-type: none"> cytologiczna atypia utrata architektoniki nerwiakowłóknia zwiększona komórkowość mitozy – jak obok 	<1,5	<3	brak	<ul style="list-style-type: none"> S100(+/-) i SOX10(+/-) utrata ekspresji H3K27# utrata dodatniego odczynu (część odczyn heterogenny)
złośliwy nowotwór osłonek nerwów obwodowych o niskim histologicznym stopniu złośliwości (MPNST <i>low-grade</i>)	cechy ANNUBP i mitozy – jak obok	1,5–4,5	3–9	brak	<ul style="list-style-type: none"> S100(+/-) odczyn dodatni <50% SOX10(+/-) odczyn dodatni <70% GFAP(-/+) odczyn dodatni 20–30% H3K27me3# utrata dodatniego odczynu nabłonkowaty MPNST (<i>epitheliod MPNST</i>): zachowana silna ekspresja S100; SOX10; H3K27me3#; utrata ekspresji SMARCB1/INI1
złośliwy nowotwór osłonek nerwów obwodowych o wysokim histologicznym stopniu złośliwości (MPNST <i>high-grade</i>)	cechy ANNUBP i mitozy lub/i martwica – jak obok	≥5	≥10	brak	<ul style="list-style-type: none"> nabłonkowaty MPNST (<i>epitheliod MPNST</i>): zachowana silna ekspresja S100; SOX10; H3K27me3#; utrata ekspresji SMARCB1/INI1
		1,5–4,5	3–9	obecna	

ANNUBP – atypowy nowotwór nerwiakowłókniakowy o niepewnym histologicznym stopniu złośliwości (*atypical neurofibromatous neoplasm of uncertain biological potential*); MPNST – złośliwy nowotwór osłonek nerwów obwodowych (*malignant peripheral nerve sheath tumour*); HPF – duże powiększenie mikroskopu (*high power field*); IHC – immunohistochemia; 1 mm² = około 5 HPF przy polu średnicy 0,51 mm; #barwienie stosowane pomocniczo w diagnostyce, nadrzędne znaczenie mają cechy morfologiczne [mitozy, martwica]

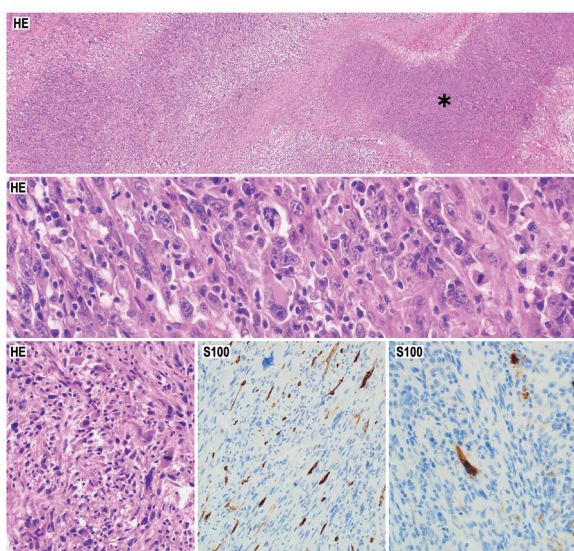
Inne markery komórek Schwanna, takie jak GFAP, CD57 (Leu7) i kolagen IV, charakteryzują się niską czułością i/lub swoistością. Utrata p16 i CD34-dodatniej sieci fibroblastów są częste [41]. Utrata ekspresji H3K27me3, wynikająca z mutacji utraty funkcji w genach EED i SUZ12 wydaje się obiecującym markerem w diagnostyce MPNST. Częstość utraty H3K27me3 waha się od 30% do 90% i według niektórych badań jest częstsza w przypadkach MPNST sporadycznych i związanych z radioterapią niż MPNST rozwijających się w przebiegu NF1. Podobnie do oceny innych „markerów utraty ekspresji” barwienie dodatniej kontroli wewnętrznej (komórki śródbłonna, limfoidalne lub inne prawidłowe) jest konieczne, aby prawidłowo zinterpretować barwienia. Pamiętać należy, że utrata H3K27me3 nie jest specyficzna dla MPNST i jest często spotykana w mięsakach

maziówkowych. Mozaikowy lub heterogenny wzór ekspresji (utrata w części komórek nowotworowych) jest znacznie mniej specyficzny i nie zaleca się go używać jako dowodu na rozpoznanie MPNST poza typowym kontekstem histologicznym i klinicznym [42, 43].

Pomimo znacznego postępu w zrozumieniu genetyki molekularnej MPNST, jak i zwiększonej znajomości cech mikroskopowych związanych z kliniczną prezentacją nowotworu, wczesne wykrycie transformacji nowotworowej w nerwiakowłókniakach związanych z NF1 wciąż jest trudne, a diagnostyka zmian pośrednich pozostaje głównym wyzwaniem. Wprowadzenie kategorii „atypowy nowotwór nerwiakowłókniakowy o niepewnym histologicznym stopniu złośliwości” ma być wstępem do opisu zmian wykazujących pewne niepokojące



Rycina 4. MPNST o niskim histologicznym stopniu złośliwości



Rycina 5. MPNST o wysokim histologicznym stopniu złośliwości

mikroskopowo cechy transformacji złośliwej, ale morfologicznie jeszcze bez spełnionych kryteriów MPNST (tab. V) [40, 41]. Wprowadzenie bardziej precyzyjnych i obiektywnych kryteriów diagnostycznych wymaga korelacji badań klinicznych, radiologicznych, histopatologicznych i genetycznych [40, 41].

Zaburzenia różnych układów związane z NF1

Osoby z NF1 żyją przeciętnie o 10–15 lat krócej w stosunku do populacji zdrowej i częściej chorują na nowotwory złośliwe [6]. Inne ważne problemy kliniczne, na które szczególnie należy zwrócić uwagę w opiece nad pacjentem z NF1, to:

- zwiększone ryzyko występowania zaburzeń widzenia i utraty wzroku (do całkowitej ślepoty włącznie),
- zwiększone prawdopodobieństwo wystąpienia zaburzeń endokrynologicznych (niskorosłość, niedoczynność tarczycy, opóźnione dojrzewanie płciowe),

- zwiększone prawdopodobieństwo wystąpienia zaburzeń kostno-stawowych, naczyniowo-sercowych, neurologicznych,
- zwiększone prawdopodobieństwo wystąpienia zaburzeń rozwoju intelektualnego wpływających na uzyskanie gotowości szkolnej, ograniczone możliwości wyboru zawodu oraz samodzielną egzystencję,
- zwiększona częstość zaburzeń ze spektrum autyzmu oraz zaburzenia depresyjne [44, 45].

Nowotwory złośliwe i miejscowo agresywne

Nowotwory złośliwe to najczęstsza przyczyna zgonów pacjentów z NF1, ryzyko ich wystąpienia jest od 2,5- do 4-krotnie większe niż przeciętnie. Nowotwory złośliwe, które mogą wiązać się z NF1 to:

- mięsak prążkowanokomórkowy (*rhabdomyosarcoma* – RMS),
- zwojak zarodkowy współczulny (*neuroblastoma* – NBL),
- guz chromochłonny (*pheochromocytoma*),
- złośliwy guz wychodzący z osłonek nerwowych (*malignant peripheral nerve sheath tumor* – MPNST),
- nowotwór podścieliskowy przewodu pokarmowego (*gastrointestinal stromal tumor* – GIST) – z reguły w postaci mnogich zmian zlokalizowanych w dwunastnicy i początkowym odcinku jelita czczego,
- młodzieńcza białaczka mielomonocytoza (zwłaszcza u pacjentów z dodatkowymi zmianami o charakterze JXG),
- guzy ośrodkowego układu nerwowego,
- rak piersi – kobiety z NF1 mają zwiększone ryzyko zachorowania w młodszy wieku i ich wyniki leczenia są znacznie gorsze niż populacji ogólnej (tab. VI) [46, 47].

U osób z NF1 występować mogą też glejaki niskiego stopnia złośliwości (szczególnie istotny jest w zakresie ner-

Tabela VI. Ryzyko wystąpienia różnych nowotworów u dzieci i dorosłych z NF1

Nowotwór złośliwy	Ryzyko zachorowania
glejak szlaku wzrokowego	15–20%
inne guzy mózgu	>5 x wzrost ryzyka zachorowania
MPNST	8–13%
GIST	4–25%
rak piersi	ok. 5 x wzrost ryzyka zachorowania
białaczka	ok. 7 x wzrost ryzyka zachorowania
<i>pheochromocytoma</i>	0,1–5,7%
nowotwory neuroendokrynne dróg żółciowych	1%
<i>rhabdomyosarcoma</i>	1,4–6%

MPNST – złośliwy guz wychodzący z osłonek nerwowych (*malignant peripheral nerve sheath tumor*); GIST – nowotwór podścieliskowy przewodu pokarmowego (*gastrointestinal stromal tumors*). Tabela za [46], zmodyfikowano

wu wzrokowego). Z uwagi na brak jednoznacznie ustalonych standardów postępowania zaleca się prowadzenie leczenia chorych w ośrodkach referencyjnych. Terapia zależy od stanu klinicznego pacjenta oraz zachowania funkcji, np. wzroku – możliwa jest ścisła obserwacja, a w przypadku wystąpienia niepokojących objawów, leczenie chemioterapią z karboplatiną i winkrystyną lub monoterapią winblastyną [48]. U chorych na glejaki wysokiego stopnia złośliwości konieczne jest wdrożenia leczenia miejscowego uzupełnionego o temozolomid. Średni wiek chorych na glejaki związane z NF1 to 38 lat i jest on niższy niż w populacji bez NF1 [49]. Innym stosunkowo częstym nowotworem u osób z NF1 jest *pheochromocytoma*. Częstość występowania szacuje się na 0,1–5,7%; mediana wieku chorych wynosi 43 lata (zakres 14–61 lat). U 20% chorych jest wieloogniskowa, a u 22% – przebiega bezobjawowo [50].

W opiece nad chorymi z NF1 należy także zwrócić uwagę na objawy związane z rosnącymi nerwiakowłókniakami, które potrafią osiągnąć znaczne rozmiary, dając bardzo silne dolegliwości bólowe oraz zaburzenia neurologiczne, które wymagają nierzadko interwencji chirurgicznej [51]. Szczególny problem stanowią nerwiaki splotowate (PN), które mogą być mnogie, obejmować liczne sploty nerwowe, mogą zachowywać się miejscowo agresywnie i naciekać otaczające tkanki miękkie. Ich rozwój jest nieprzewidywalny, mogą mieć okresy szybkiego wzrostu, resekcja z reguły jest skomplikowana z powodu zajęcia struktur otaczających i bogatego unaczynienia [52, 53]. Niosą ze sobą większe ryzyko transformacji w kierunku MPNST. W 2020 roku w Stanach Zjednoczonych do leczenia chorych pediatrycznych z objawowymi i/lub progresującymi, nieresekcyjnymi PN związanymi z NF1 zarejestrowano inhibitor MEK – selumetynib. W badaniu klinicznym NCT01362803, które analizowało wpływ selumetynibu na nieoperacyjne nerwiakowłóknaki splotowate w przebiegu neurofibromatozy typu 1, brały udział dzieci w wieku od 3 do 18 lat [54–56]. Rejestracji dokonano w oparciu o wyniki powyższego jednoramiennego badania u 50 chorych na NF1 z objawowymi, nieresekcyjnymi PN. Odsetek odpowiedzi na leczenie selumetynibem wyniósł 68% przy medianie okresu obserwacji minimum 12 miesięcy, nie uzyskano mediany czasu trwania odpowiedzi. U 74% pacjentów wykazano zmniejszenie objętości guza o co najmniej 20%. Czas wolny od progresji wynosił średnio 3 lata [57].

Leczenie to nie jest refundowane w Polsce, ale w przypadku rejestracji leku powinno być zalecane dla tej rzadkiej grupy chorych w wieku dziecięcym (III, 2A). W badaniach II fazy wykazano również potencjał innych terapii systemowych w leczeniu zaawansowanych PN związanych z NF1: kabozantynib czy mirdametynib [58, 59].

Zaburzenia kostno-stawowe

Pacjenci z rozpoznaniem NF1 mogą rozwinąć szereg zaburzeń w rozwoju układu kostnego, takich jak:

- osteopenia i związane z tym nawet pięciokrotnie większe ryzyko złamań kostnych w porównaniu do zdrowej

populacji. Związane to może być między innymi z niskim poziomem witaminy D u chorych z NF1 [60],

- niskorosłość, która jest konsekwencją zaburzeń endokrynologicznych;
- skolioza, która dotyczy 10–26% chorych i wymaga często zabiegów ortopedycznych korygujących skrzywienia kręgosłupa już w wieku dziecięcym;
- wrodzona dysplazja kości piszczelowej skutkująca zwiększonym ryzykiem złamań i tworzeniem się stawów rzekomych;
- dysplazja skrzydeł większych kości klinowej;
- zaburzenia napięcia mięśniowego [61].

Zaburzenia sercowo-naczyniowe

Wśród pacjentów z rozpoznaniem NF1 występują częstsze niż w ogólnej populacji zaburzenia sercowo-naczyniowe [62]. Zawał mięśnia sercowego i incydenty naczyniowo-mózgowe pacjenci z NF1 przechodzą w młodszym wieku niż zdarza się to w ogólnej populacji. Jest to też częsta przyczyna zgonu w tej grupie. Dane echokardiograficzne sugerują, że aż 27% pacjentów z NF1 ma anomalię sercowo-naczyniową, za 50% tych nieprawidłowości odpowiada zwężenie tętnicy płucnej. Dlatego wszystkie dzieci urodzone z NF1 powinny mieć dokładne badanie kardiologiczne, a w przypadku stwierdzenia nieprawidłowości pozostawać pod opieką poradni kardiologicznych [63].

Choroby naczyniowe związane z NF1 to między innymi zwężenie tętnic nerkowych i mózgowych, koarktacja aorty i malformacje tętniczo-żylnie. Waskulopatie zwykle dotyczą układu tętniczego i prowadzą do choroby naczyń mózgowych (np. zwężenie lub poszerzenie naczyń, zwężenie naczyń, tętniaki) lub zwężenia tętnicy nerkowej. Częstość występowania waskulopatii w NF1 wynosi 0,4–6,4%. Zmiany w zakresie naczyń mózgowych dotyczą 2–5% i wiążą się ze zwiększonym ryzykiem udarów krwotocznych występujących zarówno u dzieci, jak i dorosłych [64]. Stenoza tętnic nerkowych często manifestuje się nadciśnieniem tętniczym, które u osób z NF1 powinno być regularnie monitorowane. Wczesne wykrycie nadciśnienia tętniczego jest istotne z uwagi na możliwość zapobiegania powikłaniom, ponadto każdy pacjent z niewyjaśnionym nadciśnieniem tętniczym powinien zostać poddany badaniu w kierunku zwężenia tętnicy nerkowej i *pheochromocytoma* [63, 65].

Zmiany dermatologiczne

W opiece nad chorymi z NF1 należy także zwrócić uwagę na objawy związane z rosnącymi nerwiakowłókniakami, które potrafią osiągnąć znaczne rozmiary i powodować bardzo silne dolegliwości bólowe, krwawienia, zaburzenia funkcji, świąd, zniekształcenia czy zaburzenia neurologiczne. W takich przypadkach konieczna jest interwencja chirurgiczna [66]. Wykazano także wzrost liczby nerwiakowłókników wraz z wiekiem i ciążą (u 33–60% kobiet w ciąży rośnie liczba zmian) [67, 68].

U około 70% pacjentów może występować świąd (głównie wieczorami) nie reagujący na leczenie przeciwhistaminowe. Świąd zwykle lokalizuje się w okolicach zmienionych chorobowo. W takiej sytuacji do rozważenia może być leczenie podobne jak w bólu neuropatycznym (np. gabapentyną). Plamy *café au lait* czy piegi nie wymagają interwencji [69].

Zaburzenia neurologiczne

Pacjenci z NF1, u których występuje nowy deficyt neurologiczny, powinni być oceniani zarówno pod kątem choroby naczyń mózgowych, jak i wystąpienia pierwotnych nowotworów mózgu. Pacjentów z napadami padaczkowymi lub postępującą makrocefalią należy jak najszybciej zdiagnozować w kierunku rozwoju guza mózgu czy wodogłowia. Szczególnie u dzieci, gdy obserwuje się przyspieszenie wzrostu obwodu głowy, powinno się dokonać oceny pod kątem wodogłowia czy nowotworów OUN. Badanie wykazało, że u dzieci i dorosłych z NF1 (n = 8579) – w porównaniu z grupą kontrolną (n = 85 790) – częściej występują bóle głowy, migreny, padaczka, choroba Parkinsona oraz zaburzenia snu [70].

Zaburzenia funkcji poznawczych

Upośledzenie funkcji poznawczych jest typowe u dzieci z NF1 i utrzymuje się w wieku dorosłym wpływając na niższe wyniki w szkole i szansę na zatrudnienie. Badania wykazały, że IQ u dorosłych z NF1 – w porównaniu z populacją ogólną – może być niższe w podobnym stopniu jak u dzieci z tym schorzeniem. U 20 dorosłych z NF1, których porównano z grupą kontrolną,

stwierdzono deficyty umiejętności wzrokowo-przestrzennych, pamięci, uwagi i funkcji wykonawczych [71]. Uważa się, że mikrodelecja genu *NF1* wiąże się z bardziej znaczącym upośledzeniem intelektualnym [72]. Ponadto badania wykazały, że 30–55% dorosłych z NF1 zapada na depresję lub cierpi na inne zaburzenia psychiczne [73]. Zespół nadpobudliwości psychoruchowej z deficytem uwagi (ADHD) jest stwierdzany dość często już w populacji pediatrycznej z NF1 [74]. Wykazano także, że te osoby mają znacznie niższą jakość życia i kontrolę lę emocjonalną, niż osoby wyłącznie z ADHD czy wyłącznie z NF1 [75].

Proponowany schemat badań kontrolnych w wieku dziecięcym i dorosłym

Specyfikę kontroli w zależności od wieku przedstawiono w tabeli VII [76]. Badania obrazowe wykonuje się w zależności od objawów klinicznych z różną częstotliwością – częściej u młodszych pacjentów, rzadziej u starszych – z reguły raz na rok [76]. Pacjent z rozpoznaniem NF1 powinien pozostawać pod opieką zespołu wielospecjalistycznego do końca życia [47]. Wskazane jest, aby w ośrodkach koordynujących tworzonych w poszczególnych województwach w ramach planowanej Krajowej Sieci Onkologicznej zapewnić taką opiekę dla dorosłych pacjentów z danego regionu.

Należy pamiętać, że w przypadku stwierdzenia NF typu I u dziecka trzeba przeprowadzić diagnostykę u obojga rodziców. Jeśli choruje rodzic, wszystkie dzieci w rodzinie powinny być zbadane pod kątem możliwości wystąpienia NF1. Rodzice dotknięci chorobą powinni zostać poinformowani, że w przy-

Tabela VII. Specyfika kontroli w zależności od wieku pacjenta za [76]

Wiek	Badania na wizytach lekarskich
pierwszy miesiąc życia	<ul style="list-style-type: none"> ocena zmian skórnych, układu mięśniowo-szkieletowego, badanie okulistyczne i neurologiczne badania rodziców pod kątem występowania objawów NF1 (jeśli nie było) niektórzy specjaliści zalecają wstępne badanie obrazowe w kierunku występowania glejaka nerwu wzrokowego
pierwszy r.ż.	<ul style="list-style-type: none"> pomiary masy ciała, długości dziecka i obwodu głowy ocena zmian skórnych, ocena układu mięśniowo-szkieletowego, konsultacja okulistyczna, neurologiczna, kardiologiczna lub inne (jeśli są wskazania) porada psychologiczna dla rodziców
2–5 r.ż.	<ul style="list-style-type: none"> pomiary masy ciała, wzrostu dziecka ocena zmian skórnych badania okulistyczne, neurologiczne, kardiologiczne i inne (jeśli są wskazania) ocena słuchu, rozwoju psychoruchowego (mowa, koncentracja, pamięć, problemy psychologiczne)
5–13 r.ż.	<ul style="list-style-type: none"> pomiary masy ciała, wzrostu dziecka ocena zmian skórnych badania okulistyczne, neurologiczne, kardiologiczne i inne (jeśli są wskazania) ocena stopnia dojrzewania płciowego zebranie informacji dotyczących nauki w szkole (trudności w uczeniu się, nadpobudliwości, problemów z zachowaniem, zaburzenia koncentracji i pamięci) analiza przystosowania społecznego omówienie wpływu okresu dojrzewania na rozwój choroby
od 13 r.ż.	<ul style="list-style-type: none"> badanie okulistyczne, neurologiczne, ortopedyczne, raz na rok i inne (jeśli są wskazania) kontrola ciśnienia tętniczego krwi ocena stopnia dojrzewania płciowego poradnictwo genetyczne, psychologiczne, ew. poradnia leczenia bólu kontrola w badaniu przedmiotowym, podmiotowym i ew. badaniach obrazowych pod kątem rozwoju wtórnego MPNST i innych nowotworów od 30 roku życia kontrola w kierunku raka piersi u kobiet rozważenie suplementacji witaminy D

padku każdej ciąży istnieje 50% ryzyko wystąpienia choroby u ich potomstwa.

Badania kontrolne u osób dorosłych

U dorosłych na szczególną uwagę zasługuje wyselekcjonowanie chorych na NF1 o fenotypie „wysokiego ryzyka”. Jest to grupa pacjentów, u których z dużym prawdopodobieństwem rozwinie się MPNST [79]. Czynniki ryzyka to obecność licznych zmian o typie nerwiakowłókniaków związanych z obwodową neuropatią oraz obecność przynajmniej jednego wewnętrznego nerwiakowłóknia. Skala NF1 pozwala wyodrębnić pacjentów, którzy z większym prawdopodobieństwem rozwiną zmianę wewnętrzną o typie NF1 (tab. VIII) [78].

Pacjenci z wysoką punktacją powinni mieć wykonane badania obrazowe (preferowane MRI) w celu poszukiwania podejrzanych zmian. Należy ich monitorować przynajmniej raz w roku. Pozostali pacjenci powinni być monitorowani przez wykwalifikowany zespół specjalistyczny raz na 2–3 lata, a co roku przez lekarzy POZ, chorób wewnętrznych i dermatologów [45]. Pacjenci z NF1 wymagają wcześniejszego skryningu (od 40 r.ż.) pod kątem występowania raka piersi [7, 9].

Poradnictwo genetyczne

Z uwagi na to, że NF1 ma autosomalny dominujący wzorzec dziedziczenia, pacjentom i rodzinom należy zapewnić poradnictwo genetyczne. Ryzyko wystąpienia tego zaburzenia u każdego dziecka dotkniętego rodzica wynosi 50%. Para powinna również zostać poinformowana, że ryzyko posiadania dziecka dotkniętego chorobą można zmniejszyć poprzez zastosowanie innych technologii reprodukcyjnych, w tym dawstwa nasienia lub oocytów, w zależności od tego, który rodzic ma NF1 [61].

Tabela VIII. Skala NF1

Skala NF1	
niezależne czynniki związane z obecnością wewnętrznymi NF	punkty
wiek ≤30 lat	10
obecność skórnych NF	10
≥ 2 podskórnych NF	15
<6 znamion typu <i>café au lait</i>	5
Prawdopodobieństwo obecności wewnętrznymi nerwiakowłókniaków	
punkcja NF1	prawdopodobieństwo (%)
0	5,1
5	8,3
10	13,3
15	20,7
20	30,8
25	43
30	56,1
35	68,4
40	78,7

Leczenie MPNST związanego z NF1

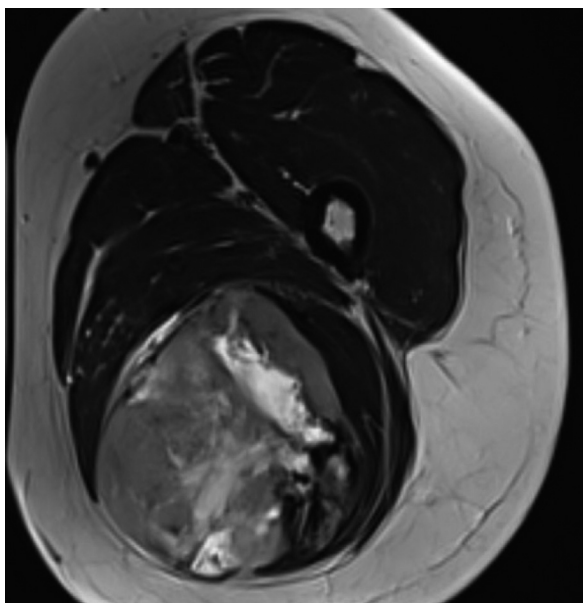
Diagnostyka radiologiczna

Nerwiakowłókniakowość typu 1 (NF1) jest zespołem, który charakteryzuje bardzo szerokie spektrum objawów klinicznych oraz zwiększona zachorowalność na nowotwory. Przebieg choroby bywa odmienny u poszczególnych pacjentów, co wiąże się z koniecznością zastosowania różnych metod obrazowania – w zależności od objętego procesem chorobowym rejonu ciała, jak i związanych z nim objawów klinicznych [77, 78]. Badania obrazowe pełnią istotną rolę wspomagającą w diagnostyce i monitorowaniu przebiegu choroby (np. ocena rozległości zmiany przed rozpoczęciem leczenia czy stwierdzenie progresji po zakończeniu leczenia), jednak podstawową metodą diagnostyczną pozostaje ocena kliniczna, która warunkuje dalsze postępowanie. Nie zaleca się rutynowego wykonywania kontrolnych badań obrazowych u pacjentów z NF1 [22, 79]. Rezonans magnetyczny powinien być stosowany głównie przy klinicznym podejrzeniu obecności guza [80].

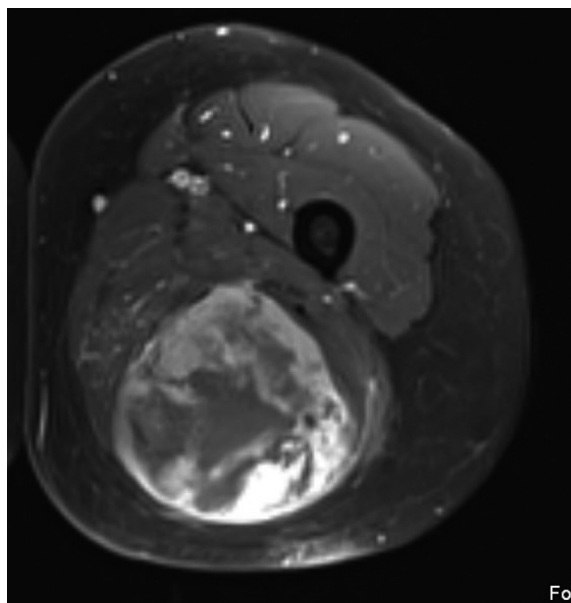
Nerwiakowłókniaki są to łagodne nowotwory wywodzące się z komórek Schwanna – w badaniach obrazowych widoczne są jako dobrze odgraniczone, owalne guzki. W badaniu MR, w sekwencjach T₂-zależnych często prezentują tzw. „objaw tarczy strzelniczej” (środek guza o niskim sygnale otoczony obwódką wysokosygnałową), po podaniu środka kontrastowego ulegają niejednorodnemu wzmocnieniu (ryc. 6). Trzeba jednak pamiętać, że diagnostyka MR wskazana jest głównie w przypadku klinicznego podejrzenia złośliwej transformacji nerwiakowłóknia w kierunku MPNST (ryc. 7). Ryzyko powstania MPNST u pacjentów z NF1 (najczęściej dorosłych) wynosi około 8–13% [81]. Do objawów sugerujących złośliwą transformację nerwiakowłóknia zalicza się uporczywy ból, szybki wzrost i zmianę konsystencji guza (z elastycznej w twardą). MPNST najczęściej zlokalizowany jest głęboko w tkankach miękkich, w pobliżu pnia nerwowego – w badaniach obrazowych przedstawia się jako duży, niejednorodny guz w sekwencjach T₁- i T₂-zależnych, z obecnością obszarów wysokosygnałowych



Rycina 6. Neurofibromatoza typu 1. Badanie MR w sekwencji T₂-zależnej wykazujący mnogie występowanie nerwiakowłókniaków. Typowy obraz nerwiakowłóknia z widocznym objawem „tarczy strzelniczej”



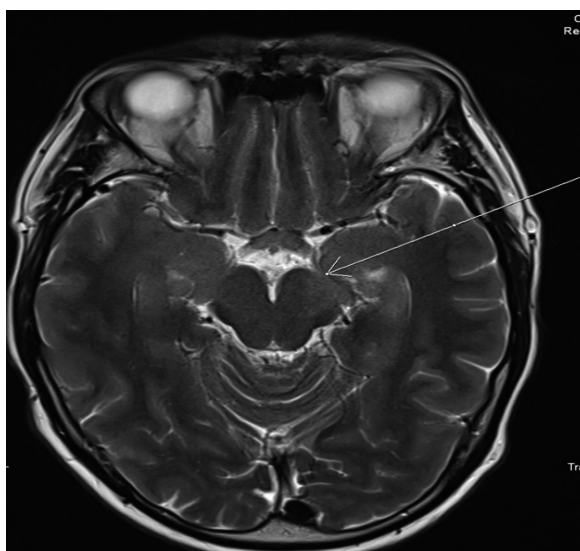
Rycina 7. Złośliwy nowotwór osłonek nerwowych (MPNST). Złośliwa transformacja nerwiakowłókniaka u pacjenta z rozpoznaniem NF1. Badanie MR: sekwencje T_2 -zależna i T_1 -zależna *fatsat* z dożylnym środkiem kontrastowym wykazujące niejednorodny guz ulegający patologicznemu wzmocnieniu kontrastowemu z widocznymi obszarami martwicy



w obrazach T_1 -zależnej, co bywa pomocne w różnicowaniu z łagodnym nerwiakowłókniakiem (ryc. 6) [82]. MPNST wykazuje nieregularne, najczęściej brzeżne wzmocnienie kontrastowe z możliwym współistnieniem zmian torbielowatych wewnątrz guza oraz obrzęku w otaczających tkankach miękkich. Trzeba jednak pamiętać, że wartość badań obrazowych w ocenie rozległości nerwiakowłókniaka splotowatego przy braku dowodów progresji guza jest wciąż dyskusyjna, a leczenie jest zazwyczaj oparte na jednoznacznym stwierdzeniu progresji klinicznej. Z tego powodu decyzje o tym, czy i kiedy wykonać badanie obrazowe, najlepiej pozostawić lekarzom doświadczonym w opiece nad pacjentami z NF1 [22].

U pacjentów z NF1 również zwraca uwagę częstsze występowanie innych mięsaków tkanek miękkich, takich jak *rhabdomyosarcoma* lub złośliwych procesów nowotworowych (np. ostra białaczka szpikowa, guz chromochłonny czy rak piersi) [83]. Guzy chromochłonne nadnerczy rzadko występują u dzieci z NF1. Większość ekspertów zaleca badania przesiewowe w kierunku guza chromochłonnego, jeśli występuje wyraźny wzrost częstości akcji serca i/lub ciśnienia krwi, natomiast nie zaleca badań w przypadku pacjentów bez objawów. U pacjentów z NF1, guz chromochłonny bywa często wykryty przypadkowo w badaniach wykonywanych w trakcie oceny lub monitorowania innego nowotworu [84]. Obrazowo są to najczęściej duże, niejednorodne guzy wykazujące obszary rozpadu i zmian torbielowatych. Typowo wykazują bardzo intensywne wzmocnienie kontrastowe. Badanie MR jest najbardziej czułą metodą obrazową w diagnostyce guzów chromochłonnych (czułość 93–98%, specyficzność 93%). Cechą charakterystyczną jest występowanie wyraźnie wysokiego sygnału w obrazach T_2 -zależnych – tzw. *lightbulb sign* [85].

Badanie MRI jest najpopularniejszą metodą obrazowania zmian w obrębie mózgowia. Do najczęściej występujących patologii w ośrodkowym układzie nerwowym zalicza się obecność typowych dla NF1 ognisk o wysokim sygnale w obrazach T_2 -zależnych i *flair*, tak zwanych *unidentified neurofibromatosis objects* (UNOs) czy *focal areas of signal intensity* (FASI), występujących najczęściej w jądrach podstawy mózgu, w śródmózgowiu i mózdzku u dzieci i nastolatków (ryc. 8) [86–88]. Zmiany nie powinny wykazywać dodatniego efektu masy ani patologicznego wzmocnienia kontrastowego. W przeciwnym razie powinno być podejrzewane przekształcenie w kierunku głejaka [89]. UNOs najczęściej ulegają samoistnej regresji



Rycina 8. MR mózgowia. Typowe dla NF1 obszary o wysokim sygnale w obrazach T_2 -zależnych i *flair* w najczęściej występujące w obrębie jąder podstawy, śródmózgowia i mózdzku, tak zwane UNO (*unidentified neurofibromatosis objects*) lub FASI (*focal abnormal signal intensity*)

w drugiej dekadzie życia, jednak część zmian występujących głównie w obrębie środkowych części płatów skroniowych i we wzgórzach, może się utrzymywać w wieku dorosłym, co jest prawdopodobnie związane z innym podłożem powstania [87]. Glejaki o niskim stopniu złośliwości mogą występować w dowolnej lokalizacji mózgu, jednak często są obserwowane w obrębie pnia mózgu.

Najczęstszym nowotworem OUN związanym z NF1 jest glejak nerwu wzrokowego (*optic pathway glioma* – OPG) (ryc. 9) [80]. Jest to nowotwór o niskim stopniu złośliwości (*pilocytic astrocytoma* WHO 1), często bezobjawowy i wolno rośnie. Jednak w niektórych przypadkach, mogą występować zaburzenia widzenia, a w zaawansowanych stadiach wytrzeszcz i zaburzenia ruchomości gałki ocznej oraz zajęcie podwzgórza, mogące się objawiać przedwczesnym dojrzewaniem. Ryzyko wystąpienia objawowej postaci OPG jest największe u dzieci do 7 roku życia, jednak nie zaleca się rutynowych badań MR u dzieci bez objawów [81]. W badaniach obrazowych te guzy charakteryzują się powiększeniem i pogrubieniem nerwów wzrokowych z możliwym objęciem skrzyżowania nerwów wzrokowych i dróg wzrokowych, wykazują podwyższony sygnał w obrazach T_2 -zależnych, mogą także powodować wzmocnienie kontrastowe (szczególnie w trakcie leczenia). W dzieciństwie nie zaleca się wykonywania regularnych skryningowych badań obrazowych mózgowia u pacjentów bezobjawowych. Jednorazowe wyjściowe badanie MR mózgowia pozostaje opcjonalne [80]. W okresie przechodzenia z dzieciństwa w dorosłość zaleca się wykonanie pojedynczego badania *whole-body MR* [81].

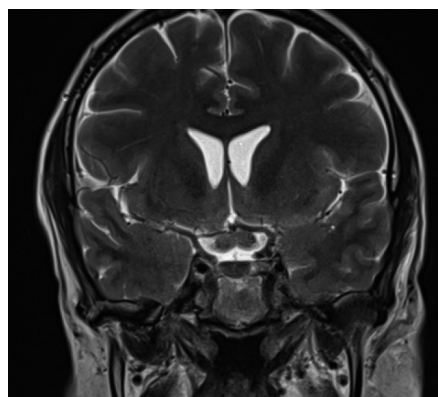
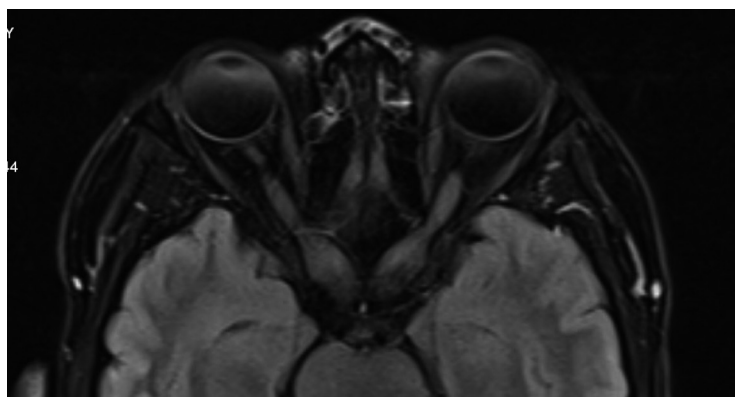
Wskazania do wykonania badań obrazowych u pacjentów z NF1:

- ogniskowe objawy czuciowe lub ruchowe,
- wystąpienie napadu padaczkowego,
- bóle głowy (narastanie częstotliwości i nasilenia),
- objawy zwiększonego ciśnienia śródczaszkowego,
- przemijający napad niedokrwienny, objawy udaropodobne,
- zaburzenia widzenia (pogorszenie ostrości wzroku lub pola widzenia),

- przedwczesne dojrzewanie, przyspieszony wzrost,
- wzrost nerwiakowłókniaka i/lub pojawienie się bólu,
- objawy encefalopatii lub pogorszenie funkcji poznawczych,
- asymetria kończyn,
- wzrost ciśnienia tętniczego i/lub tętna.

Zaburzenia układu mięśniowo-szkieletowe związane z NF1 obejmują m. in. makrocefalie, niski wzrost i osteopenię, skoliozę, a także dysplazję kości. Dysplazja kości długich, dysplazja skrzydeł kości klinowych czy skolioza są kolejną manifestacją NF1, chociaż występują stosunkowo rzadko (u około 10% chorych z NF1), mogą powodować zwiększoną zachorowalność i powikłania [90, 91]. Najczęściej w diagnostyce tych zmian wystarczają zwykle zdjęcia rentgenowskie, natomiast badania tomografii komputerowej lub rezonansu magnetycznego stosuje się w szczególnych przypadkach. Z NF1 wiąże się częstsze występowanie szerokiego zakresu wad wrodzonych serca, większe ryzyko występowania patologii naczyniowych, takich jak stenozы i tętniaki u młodszych pacjentów oraz miażdżycy u starszych. Zmiany najczęściej dotyczą aorty, tętnic szyjnych, tętnic krezkowych. Zwężenie tętnicy nerkowej występujące u pacjentów z NF1 jest dobrze znaną przyczyną nadciśnienia tętniczego. W celu diagnostyki tego typu zmian, zastosowanie mają badania ultrasonograficzne i badania angiograficzne (TK, MRI lub DSA) [63].

Coraz częściej w diagnostyce pacjentów z NF1 w przypadku podejrzenia złośliwej transformacji guzów, w określaniu stopnia zaawansowania i monitorowaniu odpowiedzi na leczenie wykorzystywane jest badanie $[^{18}\text{F}]\text{-FDG}$ PET z użyciem CT lub MR. Zwykle jest to $[^{18}\text{F}]\text{-FDG}$ PET/CT. Badanie $[^{18}\text{F}]\text{-FDG}$ PET z użyciem modalności CT lub MR jest coraz częściej wykorzystywane w diagnostyce, biopsji, określaniu stopnia zaawansowania i monitorowaniu odpowiedzi na leczenie pacjentów z NF1. Najczęściej wykonywane jest badanie $[^{18}\text{F}]\text{-FDG}$ PET/CT. Wykorzystanie modalności rezonansu magnetycznego $[^{18}\text{F}]\text{-FDG}$ PET/MR może zwiększać wartość badania i zmniejsza narażenie pacjenta na promieniowanie jonizujące. Z powodu rzadkiego występowania choroby nie ma dotychczas perspek-



Rycina 9. Glejak skrzyżowania nerwów wzrokowych u 27-letniego pacjenta z NF1. Badanie MR, sekwencja *flair* w przekroju poprzecznym i sekwencja T_2 -zależna w przekroju czołowym wykazują wyraźne, symetryczne pogrubienie nerwów wzrokowych

tywnych badań na dużej grupie oceniających wartość [¹⁸F]-FDG PET u pacjentów z NF1. Do odróżnienia zmian złośliwych od łagodnych najczęściej wykorzystywany jest wskaźnik SUV (*standard uptake value*). Większość badań wskazuje, że SUV $\geq 3,5$ pozwala na zdiagnozowanie zmiany złośliwej. Określenie optymalnej wartości odcięcia SUV jest utrudnione ze względu na różnice między skanerami. Zastosowanie ilorazu wskaźnika SUV tkanka/wątroba (T/L) może wyeliminować różnicę między skanerami, jednak dotychczas optymalna wartość wskaźnika T/L nie została określona. Zastosowanie powtórzonego z opóźnieniem badania PET-CT zwiększa wartość diagnostyczną, lecz równolegle także koszty i naraża pacjenta na promieniowanie jonizujące [92, 93].

Wskazania do biopsji

Podejrzenie MPNST kliniczne (szybki wzrost guza tkanek miękkich u chorego na NF1, zwłaszcza o lokalizacji podpowięziowej) i w badaniach obrazowych wymaga ustalenia rozpoznania histopatologicznego przed definitywnym leczeniem. W tym celu wskazane jest wykonanie biopsji gruboigłowej lub – w wyjątkowych sytuacjach – biopsji otwartej [94, 95].

Leczenie

Okolo 30–50% przypadków MPNST jest związanych z NF1. Ryzyko wystąpienia MPNST u pacjentów z NF1 wynosi 8–13% w porównaniu z ryzykiem 0,001% w ogólnej populacji. W tej grupie pacjentów MPNST diagnozowane jest zazwyczaj w 20–40 roku życia, w porównaniu do 30–60 roku życia w populacji ogólnej. Część MPNST, w szczególności rejonu głowy i szyi, może być wtórnie indukowana po uprzedniej radioterapii z powodu innych nowotworów towarzyszących NF1, na przykład glejaków dróg wzrokowych [96–98]. Ryzyko rozwoju MPNST rośnie nawet dwudziestokrotnie w obrębie nerwiakowłókniaka spłotowatego [99].

Wyniki leczenia i rokowanie chorych na MPNST związane z NF1 jest zbliżone do populacji ogólnej. Niektóre analizy retrospektywne wykazały krótsze przeżycia pacjentów z MPNST związanym z NF1 [100–102]. Jednak inne badania nie potwierdziły istotnych różnic [103–105]. W związku z brakiem jednoznacznych danych dotyczących różnic w rokowaniu rekomendowane w MPNST związanym z NF1 jest postępowanie zgodne z ogólnymi wytycznymi leczenia MPNST. Kwalifikacja chorych do leczenia powinna odbywać się w zespole wielodyscyplinarnym [106, 107].

Chirurgia w MPNST

W przypadku rozpoznania MPNST u chorego na NF1 postępowanie terapeutyczne nie powinno odbiegać od ogólnych zasad leczenia mięsaków tkanek miękkich. Podstawowym celem w leczeniu jest zapewnienie miejscowej kontroli choroby. Trwałe wyleczenie można osiągnąć tylko poprzez doszczętne makro- i mikroskopowe leczenie chirurgiczne (II, 1) [94, 95]. Zakres operacji uwarunkowany jest czynnikami takimi jak lokaliza-

cja i wielkość guza, naciekanie struktur otaczających (naczynia krwionośne, nerwy) czy konieczność zastosowania technik rekonstrukcyjnych. W przypadku MPNST istnieje konieczność usunięcia pnia nerwowego, z którego się wywodzi, i który u chorych z NF1 może być znacznie przerośnięty [108, 109].

Leczenie okołooperacyjne

Standardem postępowania okołooperacyjnego u chorych na MPNST pozostaje konwencjonalnie frakcjonowana radioterapia przedoperacyjna lub pooperacyjna (II, 2A). Jej celem jest poprawa skuteczności miejscowej chirurgii lub umożliwienie przeprowadzenia operacji w przypadku guzów zaawansowanych miejscowo. Podczas kwalifikacji chorych i planowaniu radioterapii należy uwzględnić aktualne krajowe i międzynarodowe wytyczne leczenia mięsaków tkanek miękkich. Wytyczne Amerykańskiego Towarzystwa Radioterapii Onkologicznej (ASTRO) po raz pierwszy wskazały na wyraźną przewagę radioterapii przedoperacyjnej nad pooperacyjną w przypadku braku istotnych czynników ryzyka zaburzeń w gojeniu się rany po resekcji [110–114]. Miejscowo zaawansowane MPNST, w tym MPNST indukowane radioterapią, powinny być leczone, o ile to możliwe, w ramach prospektywnych badań klinicznych opartych na skojarzeniu konwencjonalnie frakcjonowanej lub hipofrakcjonowanej radioterapii z leczeniem systemowym oraz innymi metodami podwyższającymi skuteczność miejscową, takimi jak hipertermia [115–117]. Co ważne, przy kwalifikacji do radioterapii należy wziąć pod uwagę prawdopodobnie wyższe ryzyko indukcji wtórnych nowotworów w przebiegu NF1, co ma szczególne znaczenie w grupie młodych chorych leczonych z intencją radykalną [118].

W wybranych przypadkach MPNST należy zastosować leczenie okołooperacyjne zgodnie z ogólnymi wytycznymi leczenia mięsaków tkanek miękkich [119]. Chemioterapię przedoperacyjną należy rozważyć, gdy istnieje ryzyko nieresekcyjności guza stwierdzone na podstawie badań radiologicznych lub u chorych, u których istotne znaczenie ma szybkie zmniejszenie masy guza, np. uciskającego na okoliczne nerwy i powodującego silne dolegliwości bólowe (II, 2A). Pojedyncze badania wskazują na poprawę resekcyjności i szansę na osiągnięcie resekcji R0 po zastosowaniu chemioterapii przedoperacyjnej, szczególnie u dzieci [120]. Zgodnie z wynikami badania ISG-ST5 1001, które wykazało, że chemioterapia dostosowana do typu histologicznego mięsaka (w przypadku chorych na MPNST była to kombinacja ifosfamidu i etopozydu) zwiększa ryzyko nawrotu choroby lub zgonu, preferowane jest stosowanie 3 kursów opartych na połączeniu antracyklin i ifosfamidu (II, 2A) [106, 121, 122].

Monitorowanie po leczeniu MPNST

Szczególnie należy pamiętać o możliwości wystąpienia MPNST, gdy u pacjenta z NF1 rozwija się nieustępujący ból, szybki wzrost rozmiaru nerwiakowłókniaka, zmiana konsystencji z miękkiej na twardą lub występuje deficyt neurologiczny [123].

Po leczeniu MPNST u chorego na NF1 schemat obserwacji nie powinien odbiegać od ogólnych zasad obserwacji chorych po leczeniu mięsaków tkanek miękkich o wysokim stopniu złośliwości i obejmuje:

- regularne badanie fizykalne,
- obserwację blizny po resekcji ogniska pierwotnego przy użyciu badania USG lub rezonansu magnetycznego,
- obserwację przy użyciu badania RTG lub/i tomografii komputerowej w kierunku wystąpienia przerzutów odległych, szczególnie w płucach [113].

Leczenie choroby przerzutowej

Podstawą leczenia choroby przerzutowej jest chemioterapia. Należy jednak pamiętać, że MPNST jest uważany za nowotwór o dość niskiej wrażliwości na chemioterapię i wyniki leczenia z wykorzystaniem cytostatyków są niezadowalające. Jeśli jest taka możliwość, pacjentom zawsze należy proponować udział w prospektywnych badaniach klinicznych. W przypadku choroby z ograniczoną liczbą przerzutów trzeba rozważyć możliwości leczenia miejscowego, czyli zabieg chirurgiczny i/lub radioterapię (IV, 2A).

W związku z rzadkością rozpoznania MPNST, dane dotyczące skuteczności poszczególnych schematów chemioterapii oparte są na metaanalizach chorych leczonych w badaniach klinicznych dotyczących różnych mięsaków tkanek miękkich, a także na retrospektywnych analizach chorych leczonych w ośrodkach referencyjnych [106].

Analiza 12 badań klinicznych prowadzonych przez European Organisation for the Research and Treatment of Cancer (EORTC) wykazała, że zastosowanie schematu AI (doksorubicyna w połączeniu z ifosfamidem) wiązało się z dłuższym, ale nieistotnym statystycznie, przeżyciem wolnym od progresji (*progression-free survival* – PFS) w porównaniu z chorymi leczonymi antracykliną w monoterapii (26,9 vs. 17 tygodnia) oraz najwyższym odsetkiem obiektywnych odpowiedzi [124]. Monoterapia antracykliną cechuje się PFS podobnym do schematów łączonych z ifosfamidem (AI), co uzasadnia stosowanie takiego schematu leczenia, szczególnie u chorych, u których głównym celem terapii jest kontrola choroby przerzutowej (III, 2A). Liczne analizy retrospektywne również potwierdzają najwyższą skuteczność schematów opartych na antracyklinach [102, 125–127]. Jeżeli celem leczenia jest złagodzenie nasilonych objawów, związanych na przykład z naciekaniem i uciskiem na nerwy, bądź uzyskanie potencjalnej resekcyjności guza i/lub przerzutów, zasadne wydaje się dołączenie do doksorubicyny ifosfamidu. Przy wyborze schematu chemioterapii w praktyce klinicznej należy również wziąć pod uwagę jego toksyczność. Połączenie doksorubicyny i ifosfamidu jest bardziej mielotoksyczne w porównaniu z doksorubicyną w monoterapii. Należy pamiętać, że w trakcie leczenia schematami opartymi na antracyklinie radioterapia powinna być stosowana z dużą ostrożnością z uwagi na ryzyko wystąpienia nasilonej toksyczności, w szczególności przy napromienianiu okolicy klatki piersiowej [128].

Innym schematem wykazującym pewną skuteczność u chorych na MPNST, który można rozważyć w kolejnych liniach leczenia, jest etopozyd w połączeniu z ifosfamidem (IV, 2B) [125, 129]. Poza klasyczną chemioterapią, spośród leków celowanych, pewną skuteczność w zaawansowanym MPNST wykazuje pazopanib (IV, 2B) [125, 130]. Toczą się również liczne badania kliniczne z zastosowaniem terapii celowanych i/lub immunoterapii.

Wnioski

Neurofibromatoza typu 1 (NF1) jest jednym z najczęstszych zaburzeń genetycznych dziedziczonych autosomalnie dominująco. Osoby z NF1 zazwyczaj zgłaszają się do lekarza z charakterystycznymi nieprawidłowościami pigmentacyjnymi (plamy typu *café au lait*, piegi fałdów skórnych, guzki Lischy). Są również podatne na rozwój wielu innych problemów klinicznych, w tym wad kości (deformacje kości piszczelowej i stawy rzekome, dysplazja skrzydła kości klinowej), zaburzenia poznawcze, behawioralne i specyficzne trudności w uczeniu się oraz łagodne i złośliwe nowotwory układu nerwowego (nerwiakówłokniaki, złośliwe nowotwory osłonek nerwów obwodowych, giejaki nerwu wzrokowego). Od czasu identyfikacji genu *NF1* i jego produktu białkowego, neurofibrominy, liczne dane z badań laboratoryjnych i klinicznych doprowadziły do lepszego wglądu w mechanizmy leżące u podstaw patogenezы i progresji choroby oraz wskazały nowe cele terapeutyczne. Podczas gdy podstawą opieki nad chorymi z mutacjami *NF1* pozostaje nadzór zgodnie wytycznymi przewidzianymi dla wieku, ostatnie badania obejmują identyfikację czynników prognostycznych dla rozwoju określonych cech klinicznych NF1 i ciężkości przebiegu choroby, które mogą prowadzić w przyszłości do bardziej personalizowanej opieki nad pacjentami.

Konflikt interesów: nie zgłoszono

Anna M. Czarnecka

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: am.czarnecka@pib-nio.pl

Otrzymano: 8 listopada 2021

Zaakceptowano: 21 listopada 2021

Piśmiennictwo

1. 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.
2. Gutmann D, Ferner R, Listernick R, et al. Neurofibromatosis type 1. *Nature Reviews Disease Primers.* 2017; 3(1), doi: 10.1038/nrdp.2017.4.
3. Cichowski K, Jacks T. NF1 Tumor Suppressor Gene Function. *Cell.* 2001; 104(4): 593–604, doi: 10.1016/s0092-8674(01)00245-8.
4. Stephens K, Kayes L, Riccardi VM, et al. Preferential mutation of the neurofibromatosis type 1 gene in paternally derived chromosomes. *Hum Genet.* 1992; 88(3): 279–282, doi: 10.1007/BF00197259, indexed in Pubmed: 1346385.

5. Masocco M, Kodra Y, Vichi M, et al. Mortality associated with neurofibromatosis type 1: a study based on Italian death certificates (1995-2006). *Orphanet J Rare Dis.* 2011; 6: 11, doi: 10.1186/1750-1172-6-11, indexed in Pubmed: 21439034.
6. Rasmussen SA, Yang Q, Friedman JM. Mortality in neurofibromatosis 1: an analysis using U.S. death certificates. *Am J Hum Genet.* 2001; 68(5): 1110–1118, doi: 10.1086/320121, indexed in Pubmed: 11283797.
7. 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.
8. Uusitalo E, Leppävirta J, Koffert A, et al. Incidence and mortality of neurofibromatosis: a total population study in Finland. *J Invest Dermatol.* 2015; 135(3): 904–906, doi: 10.1038/jid.2014.465, indexed in Pubmed: 25354145.
9. Philpott C, Tovell H, Frayling I, et al. The NF1 somatic mutational landscape in sporadic human cancers. *Human Genomics.* 2017; 11(1), doi: 10.1186/s40246-017-0109-3.
10. Bergoug M, Doudeau M, Godin F, et al. Neurofibromin Structure, Functions and Regulation. *Cells.* 2020; 9(11): 2365, doi: 10.3390/cells9112365.
11. Philpott C, Tovell H, Frayling IM, et al. The NF1 somatic mutational landscape in sporadic human cancers. *Hum Genomics.* 2017; 11(1): 13, doi: 10.1186/s40246-017-0109-3, indexed in Pubmed: 28637487.
12. Kiuru M, Busam KJ. The NF1 gene in tumor syndromes and melanoma. *Lab Invest.* 2017; 97(2): 146–157, doi: 10.1038/labinvest.2016.142, indexed in Pubmed: 28067895.
13. Karwacki MW, Wysocki M, Jatczak-Gaca A, et al. Polski standard medycznej opieki koordynowanej dla dzieci z neurofibromatozami. *Przegląd Pediatryczny.* 2019; 48(3): 152–172.
14. National Institutes of Health Consensus Development Conference Statement: neurofibromatosis. Bethesda, Md., USA, July 13-15, 1987. *Neurofibromatosis.* 1988; 1(3): 172–178, indexed in Pubmed: 3152465.
15. 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.
16. Karwacki MW. Kiedy podejrzewać neurofibromatozę typu 1? Jak wygląda w Polsce opieka nad dziećmi chorymi na NF-1? In: 5000 pytań z pediatrii. *Medycyna Praktyczna Pediatria* 2021: 1.
17. Karwacki MW. Małe dziecko ze skórnymi plamami koloru kawy z mlekiem: kogo, dlaczego, kiedy i gdzie powinien skierować lekarz pediatra lub lekarz POZ. *Stand Med Pediatr.* 2019; 16: 53–67.
18. Evans D, Salvador H, Chang V, et al. Cancer and Central Nervous System Tumor Surveillance in Pediatric Neurofibromatosis 2 and Related Disorders. *Clin Cancer Res.* 2017; 23(12): e54–e61, doi: 10.1158/1078-0432.ccr-17-0590.
19. Parrozzani R, Clementi M, Frizziero L, et al. In Vivo Detection of Choroidal Abnormalities Related to NF1: Feasibility and Comparison With Standard NIH Diagnostic Criteria in Pediatric Patients. *Invest Ophthalmol Vis Sci.* 2015; 56(10): 6036–6042, doi: 10.1167/iov.14-16053, indexed in Pubmed: 26393470.
20. Tadini G, Milani D, Menni F, et al. Is it time to change the neurofibromatosis 1 diagnostic criteria? *Eur J Intern Med.* 2014; 25(6): 506–510, doi: 10.1016/j.ejim.2014.04.004.
21. Legius E, Messiaen L, Wolkenstein P, et al. Revised diagnostic criteria for neurofibromatosis type 1 and Legius syndrome: an international consensus recommendation. *Genetics in Medicine.* 2021; 23(8): 1506–1513, doi: 10.1038/s41436-021-01170-5.
22. Miller DT, Freedenberg D, Schorry E, et al. COUNCIL ON GENETICS, AMERICAN COLLEGE OF MEDICAL GENETICS AND GENOMICS. Health Supervision for Children With Neurofibromatosis Type 1. *Pediatrics.* 2019; 143(5), doi: 10.1542/peds.2019-0660, indexed in Pubmed: 31010905.
23. Eichenfield LF, Levy ML, Paller AS. Guidelines of care for neurofibromatosis type 1. *American Academy of Dermatology Guidelines/Outcomes Committee. J Am Acad Dermatol.* 1997; 37(4): 625–630, doi: 10.1016/s0190-9622(97)70182-8, indexed in Pubmed: 9344204.
24. Payne JM, Moharir MD, Webster R, et al. Brain structure and function in neurofibromatosis type 1: current concepts and future directions. *J Neurol Neurosurg Psychiatry.* 2010; 81(3): 304–309, doi: 10.1136/jnnp.2009.179630, indexed in Pubmed: 20185469.
25. Szaśiadek M, Łączmańska I, Maciejczyk A, et al. Fundamentals of personalised medicine in genetic testing-based oncology. *Nowotwory. Journal of Oncology.* 2020; 70(4): 144–149, doi: 10.5603/njo.2020.0029.
26. Pasmant E, Parfait B, Luscan A, et al. Neurofibromatosis type 1 molecular diagnosis: what can NGS do for you when you have a large gene with loss of function mutations? *Eur J Hum Genet.* 2015; 23(5): 596–601, doi: 10.1038/ejhg.2014.145, indexed in Pubmed: 25074460.
27. Wu-Chou YH, Hung TC, Lin YT, et al. Genetic diagnosis of neurofibromatosis type 1: targeted next-generation sequencing with Multiple Ligation-Dependent Probe Amplification analysis. *J Biomed Sci.* 2018; 25(1): 72, doi: 10.1186/s12929-018-0474-9, indexed in Pubmed: 30290804.
28. Abramowicz A, Gos M. [Neurofibromin - protein structure and cellular functions in the context of neurofibromatosis type 1 pathogenesis]. *Postepy Hig Med Dosw (Online).* 2015; 69: 1331–1348, doi: 10.5604/17322693.1185213, indexed in Pubmed: 26671924.
29. 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.
30. Richards S, Aziz N, Bale S, et al. ACMG Laboratory Quality Assurance Committee. Standards and guidelines for the interpretation of sequence variants: a joint consensus recommendation of the American College of Medical Genetics and Genomics and the Association for Molecular Pathology. *Genet Med.* 2015; 17(5): 405–424, doi: 10.1038/gim.2015.30, indexed in Pubmed: 25741868.
31. Valero MC, Martín Y, Hernández-Imaz E, et al. A Highly Sensitive Genetic Protocol to Detect NF1 Mutations. *The Journal of Molecular Diagnostics.* 2011; 13(2): 113–122, doi: 10.1016/j.jmoldx.2010.09.002.
32. Jang MA, Kim YE, Kim SK, et al. Identification and characterization of NF1 splicing mutations in Korean patients with neurofibromatosis type 1. *J Hum Genet.* 2016; 61(8): 705–709, doi: 10.1038/jhg.2016.33, indexed in Pubmed: 27074763.
33. Ejskov C, Raundahl M, Gregersen PA, et al. Clinical features and disease severity in patients with mosaic neurofibromatosis type 1: a single-center study and literature review. *Orphanet J Rare Dis.* 2021; 16(1): 180, doi: 10.1186/s13023-021-01796-3, indexed in Pubmed: 33853649.
34. Perez-Valencia JA, Gallon R, Chen Y, et al. Constitutional mismatch repair deficiency is the diagnosis in 0.41% of pathogenic NF1/SPRED1 variant negative children suspected of sporadic neurofibromatosis type 1. *Genet Med.* 2020; 22(12): 2081–2088, doi: 10.1038/s41436-020-0925-z, indexed in Pubmed: 32773772.
35. Conboy E, Dhamija R, Wang M, et al. Paraspinal neurofibromas and hypertrophic neuropathy in Noonan syndrome with multiple lentiginos. *J Med Genet.* 2016; 53(2): 123–126, doi: 10.32388/fjgzb, indexed in Pubmed: 26337637.
36. Karwacki M. Racjonalne przesłanki do wyłączenia nerwiakowłókniakowości z rodziny RASopatii i fakomatoz – podstawy projektu zarządzania chorobą w ramach koordynowanej opieki medycznej. *Nowa Pediatria.* 2019; 23(1), doi: 10.25121/np.2019.23.1.21.
37. Rodrigues LOC, Batista PB, Goloni-Bertollo EM. Neurofibromatoses: part 1 - diagnosis and differential diagnosis. *Arq Neuropsiquiatr.* 2014; 72(3): 241–250, doi: 10.1590/0004-282x20130241, indexed in Pubmed: 24676443.
38. Brohl AS, Kahen E, Yoder SJ, et al. The genomic landscape of malignant peripheral nerve sheath tumors: diverse drivers of Ras pathway activation. *Sci Rep.* 2017; 7(1): 14992, doi: 10.1038/s41598-017-15183-1, indexed in Pubmed: 29118384.
39. Stella A, Lastella P, Loconte DC, et al. Accurate Classification of Gene Variants in 84 Italian Patients with Neurofibromatosis Type 1. *Genes (Basel).* 2018; 9(4), doi: 10.3390/genes9040216, indexed in Pubmed: 29673180.
40. The WHO Classification of Tumours Editorial Board. *WHO Classification of Tumours Soft Tissue and Bone Tumours*, 5th ed. IARC Press, Lyon 2020.
41. Miettinen MM, Antonescu CR, Fletcher CDM, et al. Histopathologic evaluation of atypical neurofibromatous tumors and their transformation into malignant peripheral nerve sheath tumor in patients with neurofibromatosis 1 - a consensus overview. *Hum Pathol.* 2017; 67: 1–10, doi: 10.1016/j.humpath.2017.05.010, indexed in Pubmed: 28551330.
42. Meyer A, Billings SD. What's new in nerve sheath tumors. *Virchows Arch.* 2020; 476(1): 65–80, doi: 10.1007/s00428-019-02671-0, indexed in Pubmed: 31707590.
43. Martinez AP, Fritchie KJ. Update on Peripheral Nerve Sheath Tumors. *Surg Pathol Clin.* 2019; 12(1): 1–19, doi: 10.1016/j.path.2018.10.001, indexed in Pubmed: 30709438.
44. Walsh KS, Velez JI, Kardel PG, et al. Symptomatology of autism spectrum disorder in a population with neurofibromatosis type 1. *Dev Med Child Neurol.* 2013; 55(2): 131–138, doi: 10.1111/dmcn.12038, indexed in Pubmed: 23163951.
45. Vogel AC, Gutmann DH, Morris SM. Neurodevelopmental disorders in children with neurofibromatosis type 1. *Dev Med Child Neurol.* 2017; 59(11): 1112–1116, doi: 10.1111/dmcn.13526, indexed in Pubmed: 28845518.

46. Evans D, Kallionpää R, Clementi M, et al. Breast cancer in neurofibromatosis 1: survival and risk of contralateral breast cancer in a five country cohort study. *Genet Med.* 2020; 22(2): 398–406, doi: 10.1038/s41436-019-0651-6.
47. Hirbe A, Gutmann D. Neurofibromatosis type 1: a multidisciplinary approach to care. *Lancet Neurol.* 2014; 13(8): 834–843, doi: 10.1016/s1474-4422(14)70063-8.
48. Sharif S, Ferner R, Birch JM, et al. Second primary tumors in neurofibromatosis 1 patients treated for optic glioma: substantial risks after radiotherapy. *J Clin Oncol.* 2006; 24(16): 2570–2575, doi: 10.1200/JCO.2005.03.8349, indexed in Pubmed: 16735710.
49. An Update on Neurofibromatosis Type 1-Associated Gliomas. *Cancers.* 2020; 12(1): 114, doi: 10.3390/cancers12010114.
50. Walther MM, Herring J, Enquist E, et al. von Recklinghausen's disease and pheochromocytomas. *J Urol.* 1999; 162(5): 1582–1586, indexed in Pubmed: 10524872.
51. Nguyen R, Kluwe L, Fuensterer C, et al. Plexiform neurofibromas in children with neurofibromatosis type 1: frequency and associated clinical deficits. *J Pediatr.* 2011; 159(4): 652–5.e2, doi: 10.1016/j.jpeds.2011.04.008, indexed in Pubmed: 21621223.
52. Packer RJ, Gutmann DH, Rubenstein A, et al. Plexiform neurofibromas in NF1: toward biologic-based therapy. *Neurology.* 2002; 58(10): 1461–1470, doi: 10.1212/wnl.58.10.1461, indexed in Pubmed: 12041525.
53. Korf BR. Plexiform neurofibromas. *Am J Med Genet.* 1999; 89(1): 31–37, doi: 10.1002/(sici)1096-8628(19990326)89:1<31::aid-ajmg7>3.0.co;2-w, indexed in Pubmed: 10469434.
54. Casey D, Demko S, Sinha A, et al. FDA Approval Summary: Selumetinib for Plexiform Neurofibroma. *Clin Cancer Res.* 2021; 27(15): 4142–4146, doi: 10.1158/1078-0432.CCR-20-5032, indexed in Pubmed: 33712511.
55. Solares I, Viñal D, Morales-Conejo M, et al. Novel molecular targeted therapies for patients with neurofibromatosis type 1 with inoperable plexiform neurofibromas: a comprehensive review. *ESMO Open.* 2021; 6(4): 100223, doi: 10.1016/j.esmoop.2021.100223, indexed in Pubmed: 34388689.
56. Gross A, Wolters P, Dombi E, et al. Selumetinib in Children with Inoperable Plexiform Neurofibromas. *N Engl J Med.* 2020; 382(15): 1430–1442, doi: 10.1056/nejmoa1912735.
57. Kolt-Kamińska M, Krawczyk K, Reich A. Selumetinib — pierwszy lek skuteczny w terapii nerwiakowłókniaków spłotowatych w przebiegu neurofibromatozy typu 1. *Forum Dermatologicum.* 2020; 6(2): 50–54, doi: 10.5603/fd.a2020.0006.
58. Fisher MJ, Shih CS, Rhodes SD, et al. Cabozantinib for neurofibromatosis type 1-related plexiform neurofibromas: a phase 2 trial. *Nat Med.* 2021; 27(1): 165–173, doi: 10.1038/s41591-020-01193-6, indexed in Pubmed: 33442015.
59. Weiss BD, Wolters PL, Plotkin SR, et al. NF106: A Neurofibromatosis Clinical Trials Consortium Phase II Trial of the MEK Inhibitor Mirdametnib (PD-0325901) in Adolescents and Adults With NF1-Related Plexiform Neurofibromas. *J Clin Oncol.* 2021; 39(7): 797–806, doi: 10.1200/JCO.20.02220, indexed in Pubmed: 33507822.
60. Tucker T, Schnabel C, Hartmann M, et al. Bone health and fracture rate in individuals with neurofibromatosis 1 (NF1). *J Med Genet.* 2008; 46(4): 259–265, doi: 10.1136/jmg.2008.061895.
61. 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.
62. Friedman JM, Arbiser J, Epstein JA, et al. Cardiovascular disease in neurofibromatosis 1: report of the NF1 Cardiovascular Task Force. *Genet Med.* 2002; 4(3): 105–111, doi: 10.1097/00125817-200205000-00002, indexed in Pubmed: 12180143.
63. Friedman JM, Arbiser J, Epstein JA, et al. Cardiovascular disease in neurofibromatosis 1: report of the NF1 Cardiovascular Task Force. *Genet Med.* 2002; 4(3): 105–111, doi: 10.1097/00125817-200205000-00002, indexed in Pubmed: 12180143.
64. Rea D, Brandsema JF, Armstrong D, et al. Cerebral arteriopathy in children with neurofibromatosis type 1. *Pediatrics.* 2009; 124(3): e476–e483, doi: 10.1542/peds.2009-0152, indexed in Pubmed: 19706560.
65. Majewska K, Pupek-Musiałik D, Bogdański P. Nadciśnienie tętnicze u pacjenta z chorobą Recklinghausena — opis przypadku. *Forum Zaburzeń Metabolicznych.* 2016; 7(3): 138–144.
66. Jensen SE, Patel ZS, Listernick R, et al. Lifespan Development: Symptoms Experienced by Individuals with Neurofibromatosis Type 1 Associated Plexiform Neurofibromas from Childhood into Adulthood. *J Clin Psychol Med Settings.* 2019; 26(3): 259–270, doi: 10.1007/s10880-018-9584-5, indexed in Pubmed: 30298332.
67. Dugoff L, Sujansky E. Neurofibromatosis type 1 and pregnancy. *American Journal of Medical Genetics.* 1996; 66(1): 7–10, doi: 10.1002/(sici)1096-8628(19961202)66:1<7::aid-ajmg2>3.0.co;2-r.
68. Duong TA, Bastuji-Garin S, Valeyrie-Allanore L, et al. Evolving pattern with age of cutaneous signs in neurofibromatosis type 1: a cross-sectional study of 728 patients. *Dermatology.* 2011; 222(3): 269–273, doi: 10.1159/000327379, indexed in Pubmed: 21540571.
69. Brenaut E, Nizery-Guermeur C, Audebert-Bellanger S, et al. Clinical Characteristics of Pruritus in Neurofibromatosis 1. *Acta Dermato Venereologica.* 2016; 96(3): 398–399, doi: 10.2340/00015555-2241.
70. Madubata CC, Olsen MA, Stwalley DL, et al. Neurofibromatosis type 1 and chronic neurological conditions in the United States: an administrative claims analysis. *Genet Med.* 2015; 17(1): 36–42, doi: 10.1038/gim.2014.70, indexed in Pubmed: 24901347.
71. Descheemaeker MJ, Plasschaert E, Frijns JP, et al. Neuropsychological profile in adults with neurofibromatosis type 1 compared to a control group. *J Intellect Disabil Res.* 2013; 57(9): 874–886, doi: 10.1111/j.1365-2788.2012.01648.x, indexed in Pubmed: 23095048.
72. Tonsgaard J, Yelavarthi K, Cushner S, et al. Do NF1 gene deletions result in a characteristic phenotype? *Am J Med Genet.* 1997; 73(1): 80–86, doi: 10.1002/(sici)1096-8628(19971128)73:1<80::aid-ajmg16>3.0.co;2-n.
73. Cohen JS, Levy HP, Sloan J, et al. Depression among adults with neurofibromatosis type 1: prevalence and impact on quality of life. *Clin Genet.* 2015; 88(5): 425–430, doi: 10.1111/cge.12551, indexed in Pubmed: 25534182.
74. Pavol M, Hiscock M, Massman P, et al. Neuropsychological function in adults with von Recklinghausen's neurofibromatosis. *Dev Neuropsychol.* 2006; 29(3): 509–526, doi: 10.1207/s15326942dn2903_8, indexed in Pubmed: 16671865.
75. Mautner VF, Granström S, Leark RA. Impact of ADHD in adults with neurofibromatosis type 1: associated psychological and social problems. *J Atten Disord.* 2015; 19(1): 35–43, doi: 10.1177/1087054712450749, indexed in Pubmed: 22786884.
76. Stewart DR, Korf BR, Nathanson KL, et al. Care of adults with neurofibromatosis type 1: a clinical practice resource of the American College of Medical Genetics and Genomics (ACMG). *Genet Med.* 2018; 20(7): 671–682, doi: 10.1038/gim.2018.28, indexed in Pubmed: 30006586.
77. Well L, Salamon J, Kaul MG, et al. Differentiation of peripheral nerve sheath tumors in patients with neurofibromatosis type 1 using diffusion-weighted magnetic resonance imaging. *Neuro Oncol.* 2019; 21(4): 508–516, doi: 10.1093/neuonc/noy199, indexed in Pubmed: 30496452.
78. Matsumine A, Kusuzaki K, Nakamura T, et al. Differentiation between neurofibromas and malignant peripheral nerve sheath tumors in neurofibromatosis 1 evaluated by MRI. *J Cancer Res Clin Oncol.* 2009; 135(7): 891–900, doi: 10.1007/s00432-008-0523-y, indexed in Pubmed: 19101731.
79. Evans D, Salvador H, Chang V, et al. Cancer and Central Nervous System Tumor Surveillance in Pediatric Neurofibromatosis 2 and Related Disorders. *Clinical Cancer Research.* 2017; 23(12): e54–e61, doi: 10.1158/1078-0432.ccr-17-0590.
80. Listernick R, Louis DN, Packer RJ, et al. Optic pathway gliomas in children with neurofibromatosis 1: consensus statement from the NF1 Optic Pathway Glioma Task Force. *Ann Neurol.* 1997; 41(2): 143–149, doi: 10.1002/ana.410410204, indexed in Pubmed: 9029062.
81. Evans DG, Huson SM, Birch JM. Malignant peripheral nerve sheath tumours in inherited disease. *Clin Sarcoma Res.* 2012; 2(1): 17, doi: 10.1186/2045-3329-2-17, indexed in Pubmed: 23036231.
82. Wasa J, Nishida Y, Tsukushi S, et al. MRI features in the differentiation of malignant peripheral nerve sheath tumors and neurofibromas. *AJR Am J Roentgenol.* 2010; 194(6): 1568–1574, doi: 10.2214/AJR.09.2724, indexed in Pubmed: 20489098.
83. Seming 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.
84. Shinall MC, Solórzano CC. Pheochromocytoma in Neurofibromatosis Type 1: When Should it Be Suspected? *Endocr Pract.* 2014; 20(8): 792–796, doi: 10.4158/EP13417.OR, indexed in Pubmed: 24518181.
85. Lumachi F, Tregnaighi A, Zucchetta P, et al. Sensitivity and positive predictive value of CT, MRI and 123I-MIBG scintigraphy in localizing pheochromocytomas: a prospective study. *Nucl Med Commun.* 2006; 27(7): 583–587, doi: 10.1097/00006231-200607000-00006, indexed in Pubmed: 16794519.
86. Bekiesinska-Figatowska M, Mierzewska H, Jurkiewicz E. Basal ganglia lesions in children and adults. *Eur J Radiol.* 2013; 82(5): 837–849, doi: 10.1016/j.ejrad.2012.12.006, indexed in Pubmed: 23313708.

87. Gill DS, Hyman SL, Steinberg A, et al. Age-related findings on MRI in neurofibromatosis type 1. *Pediatr Radiol*. 2006; 36(10): 1048–1056, doi: 10.1007/s00247-006-0267-2, indexed in Pubmed: 16912896.
88. Bekiesinska-Figatowska M. A mini review on neurofibromatosis type 1 from the radiological point of view. *J Rare Dis Res Treat*. 2017; 2(6): 45–49, doi: 10.29245/2572-9411/2017/6.1140.
89. Gutmann DH, Rasmussen SA, Wolkenstein P, et al. Gliomas presenting after age 10 in individuals with neurofibromatosis type 1 (NF1). *Neurology*. 2002; 59(5): 759–761, doi: 10.1212/wnl.59.5.759, indexed in Pubmed: 12221173.
90. Boyd KP, Korf BR, Theos A. Neurofibromatosis type 1. *J Am Acad Dermatol*. 2009; 61(1): 1–14; quiz 15, doi: 10.1016/j.jaad.2008.12.051, indexed in Pubmed: 19539839.
91. Sałamacha M, Kosela H, Falkowski S, et al. Zespół von Recklinghausena (Neurofibromatoza typu 1) – najczęstszy uwarunkowany genetycznie zespół prowadzący do powstawania mięsaków tkanek miękkich. *Nowotwory. Journal of Oncology*. 2011; 61(1): 43.
92. Assadi M, Velez E, Najafi M, et al. PET Imaging of Peripheral Nerve Tumors. *PET Clinics*. 2019; 14(1): 81–89, doi: 10.1016/j.cpet.2018.08.013.
93. Martin E, Geitenbeek RTJ, Coert JH, et al. A Bayesian approach for diagnostic accuracy of malignant peripheral nerve sheath tumors: a systematic review and meta-analysis. *Neuro Oncol*. 2021; 23(4): 557–571, doi: 10.1093/neuonc/noaa280, indexed in Pubmed: 33326583.
94. James AW, Shurell E, Singh A, et al. Malignant Peripheral Nerve Sheath Tumor. *Surg Oncol Clin N Am*. 2016; 25(4): 789–802, doi: 10.1016/j.soc.2016.05.009, indexed in Pubmed: 27591499.
95. Gronchi A, Miah AB, Dei Tos AP, et al. Soft tissue and visceral sarcomas: ESMO-EURACAN-GENTURIS Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up. *Ann Oncol*. 2021; 32(11): 1348–1365, doi: 10.1016/j.annonc.2021.07.006, indexed in Pubmed: 34303806.
96. 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.
97. Ducatman BS, Scheithauer BW, Piepgras DG, et al. Malignant peripheral nerve sheath tumors. A clinicopathologic study of 120 cases. *Cancer*. 1986; 57(10): 2006–2021, doi: 10.1002/1097-0142(19860515)57:10<2006::aid-cncr2820571022>3.0.co;2-6, indexed in Pubmed: 3082508.
98. Czarnecka AM, Sobczuk P, Zdzienicki M, et al. Malignant peripheral nerve sheath tumour (MPNST). *Oncol Clin Pract*. 2018; 14(6): 364–376, doi: 10.5603/OCP.2018.0050.
99. Tucker T, Wolkenstein P, Revuz J, et al. Association between benign and malignant peripheral nerve sheath tumors in NF1. *Neurology*. 2005; 65(2): 205–211, doi: 10.1212/01.wnl.0000168830.79997.13, indexed in Pubmed: 16043787.
100. Kolberg M, Høland M, Agesen TH, et al. Survival meta-analyses for >1800 malignant peripheral nerve sheath tumor patients with and without neurofibromatosis type 1. *Neuro Oncol*. 2013; 15(2): 135–147, doi: 10.1093/neuonc/nos287, indexed in Pubmed: 23161774.
101. Porter DE, Prasad V, Foster L, et al. Survival in Malignant Peripheral Nerve Sheath Tumours: A Comparison between Sporadic and Neurofibromatosis Type 1-Associated Tumours. *Sarcoma*. 2009; 2009: 756395, doi: 10.1155/2009/756395, indexed in Pubmed: 19360115.
102. Valentin T, Le Cesne A, Ray-Coquard I, et al. Management and prognosis of malignant peripheral nerve sheath tumors: The experience of the French Sarcoma Group (GSF-GETO). *Eur J Cancer*. 2016; 56: 77–84, doi: 10.1016/j.ejca.2015.12.015, indexed in Pubmed: 26824706.
103. Sobczuk P, Teterycz P, Czarnecka AM, et al. Malignant peripheral nerve sheath tumors - Outcomes and prognostic factors based on the reference center experience. *Surg Oncol*. 2020; 35: 276–284, doi: 10.1016/j.suronc.2020.09.011, indexed in Pubmed: 32949967.
104. Anghileri M, Miceli R, Fiore M. Malignant peripheral nerve sheath tumors: prognostic factors and survival in a series of patients treated at a single institution. *Cancer*. 2006; 107(5): 1065–1074, doi: 10.1002/cncr.22098, indexed in Pubmed: 16881077.
105. LaFemina J, Qin LX, Moraco NH, et al. Oncologic outcomes of sporadic, neurofibromatosis-associated, and radiation-induced malignant peripheral nerve sheath tumors. *Ann Surg Oncol*. 2013; 20(1): 66–72, doi: 10.1245/s10434-012-2573-2, indexed in Pubmed: 22878618.
106. Czarnecka AM, et al. Malignant peripheral nerve sheath tumour (MPNST).
107. Sobczuk P, Teterycz P, Czarnecka AM, et al. Malignant peripheral nerve sheath tumors - Outcomes and prognostic factors based on the reference center experience. *Surg Oncol*. 2020; 35: 276–284, doi: 10.1016/j.suronc.2020.09.011, indexed in Pubmed: 32949967.
108. Gupta G, Mammis A, Maniker A. Malignant peripheral nerve sheath tumors. *Neurosurg Clin N Am*. 2008; 19(4): 533–543, v, doi: 10.1016/j.nec.2008.07.004, indexed in Pubmed: 19010279.
109. Martin E, Flucke UE, Coert JH, et al. Treatment of malignant peripheral nerve sheath tumors in pediatric NF1 disease. *Childs Nerv Syst*. 2020; 36(10): 2453–2462, doi: 10.1007/s00381-020-04687-3, indexed in Pubmed: 32494969.
110. Salerno KE, Alektiar KM, Baldini EH, et al. Radiation Therapy for Treatment of Soft Tissue Sarcoma in Adults: Executive Summary of an ASTRO Clinical Practice Guideline. *Pract Radiat Oncol*. 2021; 11(5): 339–351, doi: 10.1016/j.prr.2021.04.005, indexed in Pubmed: 34326023.
111. Kozak K, Spalek M. Perioperative management of soft tissue sarcomas. *Oncology in Clinical Practice*. 2019; 14(6): 302–306, doi: 10.5603/ocp.2018.0044.
112. Spalek MJ, Kozak K, Czarnecka AM, et al. Neoadjuvant Treatment Options in Soft Tissue Sarcomas. *Cancers*. 2020; 12(8), doi: 10.3390/cancers12082061.
113. Rutkowski P. *Soft Tissue Sarcomas*. Via Medica, Gdańsk 2016.
114. National Comprehensive Cancer Network. *Soft Tissue Sarcoma (Version 2.2021)*. https://www.nccn.org/professionals/physician_gls/pdf/sarcoma.pdf (30.08.2021).
115. Spalek M, Borkowska A. Current advances in radiotherapy for soft tissue sarcomas. *Nowotwory. Journal of Oncology*. 2020; 70(6): 288–295, doi: 10.5603/njo.2020.0056.
116. Spalek MJ, Kosela-Paterczyk H, Borkowska A, et al. Combined Preoperative Hypofractionated Radiotherapy With Doxorubicin-Ifosfamide Chemotherapy in Marginally Resectable Soft Tissue Sarcomas: Results of a Phase 2 Clinical Trial. *Int J Radiat Oncol Biol Phys*. 2021; 110(4): 1053–1063, doi: 10.1016/j.ijrobp.2021.02.019, indexed in Pubmed: 33600887.
117. Spalek MJ, Borkowska AM, Telejko M, et al. The Feasibility Study of Hypofractionated Radiotherapy with Regional Hyperthermia in Soft Tissue Sarcomas. *Cancers (Basel)*. 2021; 13(6), doi: 10.3390/cancers13061332, indexed in Pubmed: 33809547.
118. Evans DGR, Birch JM, Ramsden RT, et al. Malignant transformation and new primary tumours after therapeutic radiation for benign disease: substantial risks in certain tumour prone syndromes. *J Med Genet*. 2006; 43(4): 289–294, doi: 10.1136/jmg.2005.036319, indexed in Pubmed: 16155191.
119. Gronchi A, Miah AB, Dei Tos AP, et al. Soft tissue and visceral sarcomas: ESMO-EURACAN-GENTURIS Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up. *Ann Oncol*. 2021; 32(11): 1348–1365, doi: 10.1016/j.annonc.2021.07.006, indexed in Pubmed: 34303806.
120. Carli M, Ferrari A, Mattke A, et al. Pediatric malignant peripheral nerve sheath tumor: the Italian and German soft tissue sarcoma cooperative group. *J Clin Oncol*. 2005; 23(33): 8422–8430, doi: 10.1200/JCO.2005.01.4886, indexed in Pubmed: 16293873.
121. Gronchi A, Ferrari S, Quagliuolo V, et al. Histotype-tailored neoadjuvant chemotherapy versus standard chemotherapy in patients with high-risk soft-tissue sarcomas (ISG-ST5 1001): an international, open-label, randomised, controlled, phase 3, multicentre trial. *Lancet Oncol*. 2017; 18(6): 812–822, doi: 10.1016/s1470-2045(17)30334-0.
122. Gronchi A, Palmerini E, Quagliuolo V, et al. Neoadjuvant Chemotherapy in High-Risk Soft Tissue Sarcomas: Final Results of a Randomized Trial From Italian (ISG), Spanish (GEIS), French (FSG), and Polish (PSG) Sarcoma Groups. *J Clin Oncol*. 2020; 38(19): 2178–2186, doi: 10.1200/jco.19.03289.
123. Ferner RE, Gutmann DH. International consensus statement on malignant peripheral nerve sheath tumors in neurofibromatosis. *Cancer Res*. 2002; 62(5): 1573–1577, indexed in Pubmed: 11894862.
124. Kroep JR, Ouali M, Gelderblom H, et al. First-line chemotherapy for malignant peripheral nerve sheath tumor (MPNST) versus other histological soft tissue sarcoma subtypes and as a prognostic factor for MPNST: an EORTC soft tissue and bone sarcoma group study. *Ann Oncol*. 2011; 22(1): 207–214, doi: 10.1093/annonc/mdq338, indexed in Pubmed: 20656792.
125. Sobczuk P, Teterycz P, Czarnecka AM, et al. Systemic Treatment for Advanced and Metastatic Malignant Peripheral Nerve Sheath Tumors-A Sarcoma Reference Center Experience. *J Clin Med*. 2020; 9(10), doi: 10.3390/jcm9103157, indexed in Pubmed: 33003503.
126. Zehou O, Fabre E, Zelek L, et al. Chemotherapy for the treatment of malignant peripheral nerve sheath tumors in neurofibromatosis 1: a 10-year institutional review. *Orphanet J Rare Dis*. 2013; 8: 127, doi: 10.1186/1750-1172-8-127, indexed in Pubmed: 23972085.
127. Sobczuk P, Teterycz P, Czarnecka AM, et al. Systemic Treatment for Advanced and Metastatic Malignant Peripheral Nerve Sheath Tumors-A Sarcoma Reference Center Experience. *J Clin Med*. 2020; 9(10), doi: 10.3390/jcm9103157, indexed in Pubmed: 33003503.
128. Barrett-Lee PJ, Dixon JM, Farrell C, et al. Expert opinion on the use of anthracyclines in patients with advanced breast cancer at cardiac risk. *Ann Oncol*. 2009; 20(5): 816–827, doi: 10.1093/annonc/mdn728, indexed in Pubmed: 19153118.

129. 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.
130. Yoo KH, Kim HS, Lee SuJ, et al. Efficacy of pazopanib monotherapy in patients who had been heavily pretreated for metastatic soft tissue sarcoma: a retrospective case series. *BMC Cancer*. 2015; 15: 154, doi: 10.1186/s12885-015-1160-x, indexed in Pubmed: 25885855.

Synchronous cervical and ovarian cancer detected with ^{18}F -FDG PET/CT examination

Kamila Kaźmierczak¹, Witold Cholewiński², Anna Filipczuk², Błażej Nowakowski¹

¹Surgical, Oncological and Endoscopic Gynaecology Department, Greater Poland Cancer Centre, Poznan, Poland

²Nuclear Medicine Unit, Greater Poland Cancer Centre, Poznan, Poland

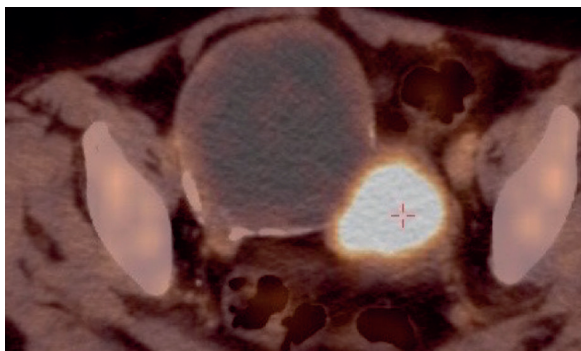


Figure 1. A litho-cystic tumor (78 x 76 x 75 mm) in the left pelvis. The upper solid part of the tumor (44 x 34 x 3 mm) shows a high accumulation of FDG with a maximum standardized uptake value (SUVmax) of 11.0 and the features of an aggressive proliferative process

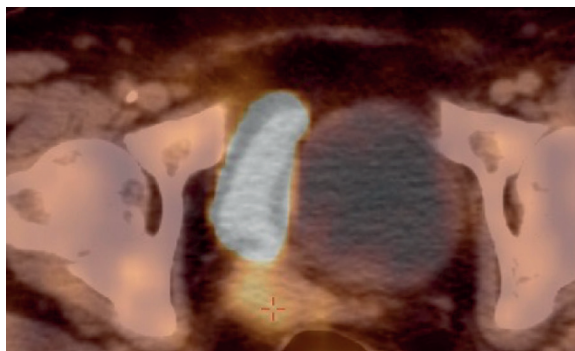


Figure 2. A hypodense area (19 mm in diameter) in the cervix with a slightly increased accumulation of FDG (SUVmax up to 2.9) and metabolic features suggesting a primary malignant lesion (transverse projection)

A 68-year-old patient was referred to the Gynecologic Oncology Outpatient Clinic with a diagnosis of bilateral ovarian tumors. The medical interview revealed that the patient had not had a gynecological examination in a long time. The ovarian tumors were evaluated with the risk of malignancy index (RMI) based on the serum CA-125 level, menopausal status, and ultrasound features. The high RMI score of 240 suggested malignant hyperplasia. Next, positron emission tomography/computed tomography with ^{18}F -fluorodeoxyglucose as a radiopharmaceutical (^{18}F -FDG PET/CT) was performed; the scan revealed a primary malignant lesion in the left ovarian tumor and cervix (fig. 1–2). Subsequent cervical diagnostics and a histopathological examination confirmed the coexistence of cervical cancer. The patient was qualified for surgery using a total hysterectomy with bilateral salpingoophorectomy and

surgical staging. The evaluation of resected material confirmed left ovarian cancer (FIGO 2014 stage IA G3) and cervical cancer (FIGO 2018 stage IB1 G2). Radiotherapy was used as adjuvant treatment. Currently, the patient is under observation. The PET/CT examination is useful in assessing ovarian cancer and has shown efficacy in the diagnosis of lymph node lesions (96% accuracy) and distant metastases [1]. In the case of cervical cancer, a PET/CT scan can aid in diagnosing lesions as small as 7 mm [2].

References

1. Fularz M, Adamiak P, Czepczyński R, et al. Positron emission tomography (PET) in malignant ovarian tumors. *Ginekol Pol.* 2013; 84(8): 720–725, doi: 10.17772/gp/1630, indexed in Pubmed: 24191507.
2. Mirpour S, Mhlanga JC, Logeswaran P, et al. The role of PET/CT in the management of cervical cancer. *AJR Am J Roentgenol.* 2013; 201(2): W192–W205, doi: 10.2214/AJR.12.9830, indexed in Pubmed: 23883234.

Jak cytować / How to cite:

Kaźmierczak K, Cholewiński W, Filipczuk A, Nowakowski B. Synchronous cervical and ovarian cancer detected with ^{18}F -FDG PET/CT examination. *NOWOTWORY J Oncol* 2022; 72: 129.

An extrapleural solitary fibrous tumor with low metastatic potential in a young female

Przemysław J. Cuber^{1,2}, Tomasz Wojewoda^{1,2}, Wojciech M. Wysocki^{1,2,3}

¹Chair of Surgery, Faculty of Medicine and Health Sciences, Andrzej Frycz Modrzewski Krakow University, Krakow, Poland

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

³Scientific Editorial Office, Maria Skłodowska-Curie National Research Institute of Oncology, Warsaw, Poland

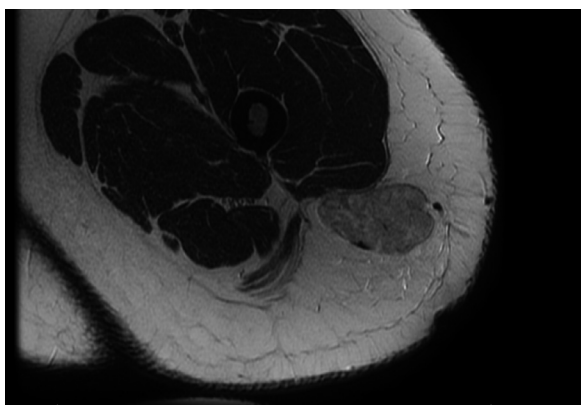


Figure 1. In the upper-posterior portion of the thigh, a well-circumscribed 5 cm tumor adjacent to the fascia can be seen

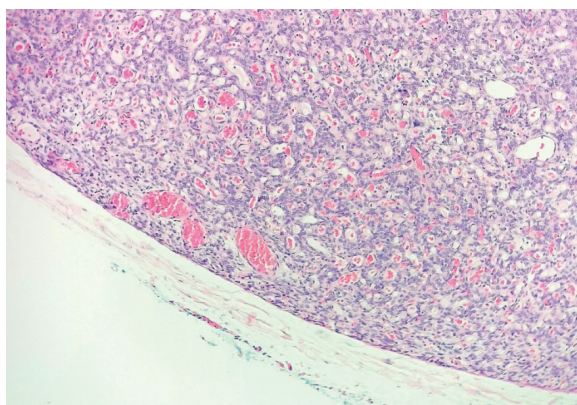


Figure 2. A microscopic image of a solitary fibrous tumor of the thigh (courtesy of Dariusz Pabis, MD)

Solitary fibrous tumors (SFT) for decades were reported only in the pleura (until the 1990s) and were considered a histomorphological entity similar to hemangiopericytoma. Currently both these neoplasms are merged together by the WHO and defined as fibroblastic neoplasms with intermediate behavior, rarely metastasizing [1].

A 25-year-old female with a 5 cm tumor on her thigh, adjacent but superficial to the fascia, with high vasculature as seen on the MRI (fig. 1), underwent a wide local excision for suspected sarcoma. Pathology reported SFT with low metastatic potential as based on the WHO risk criteria (age = 0, mitotic index = 2, tumor size = 0, necrosis = 0; altogether 2 points). Surgery was R0, with the tumor capsule intact (fig. 2). The presence of *STAT6* nuclear staining is characteristic for SFT.

Thorax (30%), meninges, (27%) and abdomen (20%) are leading locations for SFT; SFT occurs mainly >50 years (40–70). Extra-pleural locations warrant a careful pathological work-out to rule out other more frequent soft tissue tumors. A recurrence of any SFT variant is always possible, with a risk of de-differentiation [2].

References

1. Tariq MU, Din NUd, Abdul-Ghafar J, et al. The many faces of solitary fibrous tumor; diversity of histological features, differential diagnosis and role of molecular studies and surrogate markers in avoiding misdiagnosis and predicting the behavior. *Diagn Pathol.* 2021; 16(1): 32, doi: 10.1186/s13000-021-01095-2, indexed in Pubmed: 33879215.
2. Martin-Broto J, Mondaza-Hernandez JL, Moura DS, et al. A Comprehensive Review on Solitary Fibrous Tumor: New Insights for New Horizons. *Cancers (Basel).* 2021; 13(12), doi: 10.3390/cancers13122913, indexed in Pubmed: 34200924.

Jak cytować / How to cite:

Cuber PJ, Wojewoda T, Wysocki WM. *An extrapleural solitary fibrous tumor with low metastatic potential in a young female.* *NOWOTWORY J Oncol* 2022; 72: 130.

Selected syndromes of hamartomatous polyposis of the gastrointestinal tract – clinical and genetic aspects

Tomasz Pytrus¹, Karolina Pesz², Anna Kofla-Dłubacz¹, Andrzej Stawarski¹, Justyna Gil²

¹2nd Department of Paediatrics, Gastroenterology and Nutrition, Faculty of Medicine, Wrocław Medical University, Wrocław, Poland

²Department of Genetics, Faculty of Medicine, Wrocław Medical University, Wrocław, Poland

Hamartomatous polyp syndromes are a clinically and genetically heterogeneous group of rare disorders that fall into the category of inherited predisposition to cancer. They include Peutz-Jeghers syndrome, Cowden syndrome, juvenile polyposis and mixed hereditary polyposis. Although the shared common characteristic is the presence of multiple polyps in the gastrointestinal tract, they differ by the number, age of onset and histopathological features of the polyps, clinical picture and presentation, as well as the approach to genetic testing. With the recognition of the importance of providing high quality medical care, that is equal diagnostic and therapeutic opportunities to patients with rare disorders (Uchwała nr 110 Rady Ministrów z dnia 24 sierpnia 2021 r. w sprawie przyjęcia dokumentu „Plan dla chorób rzadkich”), the authors would like to present the essential (fundamental) aspects of the above-mentioned syndromes.

Key words: hamartomatous polyps, clinical presentation, genetics

Peutz-Jeghers syndrome

Peutz-Jeghers syndrome (PJS) was originally described by J.L.A Peutz in 1921 as a co-occurrence of gastrointestinal polyposis and pigmentations in a single family. Then later, in 1949, H. Jeghers published a summary of the signs and symptoms of the disorder, based on the clinical picture of unrelated patients [1].

Peutz-Jeghers syndrome is inherited in an autosomal dominant manner, however up to 40% of mutations occur *de novo* (hence there is no family history of the disorder). PJS is caused by a heterozygous pathogenic variant in the *STK11* (serine/threonine kinase 11) gene and so far, this is the only gene that has been connected to the disorder. Most of the described mutations are point mutations that can be found on sequencing but a quarter of the pathogenic variants are so-called large gene rearrangements (duplication/deletion of

exon/exons). The incidence of PJS is estimated between 1 in 8 300 and 1 in 280,000 [2].

The most characteristic and most frequent clinical manifestation is the freckling of the vermillion border and perioral region. The hyperpigmented spots may also be present on the eyelids, fingers and toes, around the nose, in the perianal and perivulval regions, as well as buccal mucosa. They develop during infancy and childhood, vary in size (from 1 to 5 mm in diameter) and have a tendency to fade with age. This sign, although very prevalent in patients with PJS, it is not a pathognomonic. It is also highly variable, from prominent to extremely subtle. It has no particular consequences to an individual's health but is quite helpful as a diagnostic feature [3].

During the first and second decade of life, in nearly all individuals with PJS, hamartomatous polyps develop throughout the digestive tract. Most frequently they are located in the small bowel (96%), then the colon and stomach; they

Jak cytować / How to cite:

Pytrus T, Pesz K, Kofla-Dłubacz A, Stawarski A, Gil J. *Selected syndromes of hamartomatous polyposis of the gastrointestinal tract – clinical and genetic aspects.* NOWOTWORY J Oncol 2022; 72: 131–134.

vary in size from 1 to 10 cm in diameter. The clinical picture is dominated by signs and symptoms of anaemia, rectal bleeding and non-specific abdominal pains. Nearly 50% of individuals with PJS experience recurrent small bowel obstruction and/or intussusception [4]. Currently, two methods of diagnosis and treatment of small intestine hamartomas are accepted: an intra-operative enteroscopy (IOE) and a double balloon enteroscopy (DBE). They allow for the resection of all polyps located in the small intestine [2]. Also, studies have demonstrated the chemopreventive efficacy of rapamycin on PJS [5, 6].

The histopathology of hamartomatous polyps in PJS is characteristic and diagnostic for the disorder. Moreover, apart from hamartomas, adenomas develop in the digestive tract of individuals with PJS and those tumours may undergo neoplastic transformation during adulthood. Colorectal cancer predominates as a malignancy seen in adults with PJS (lifetime risk of up to 39%), followed by an increased risk of pancreatic cancer (lifetime risk of 11–36%), female breast cancer (lifetime risk of 24–54%), gastric (29%), ovarian, small bowel, uterine and lung cancers [7]. Childhood malignancies associated with PJS include rare gonadal tumours: sex cord tumours with annular tubules (SCTAT) in girls and large-cell calcifying Sertoli cell tumours (LCTS) in boys [8, 9]. The criteria for PJS diagnosis are based on family history, histologically confirmed PJ polyps and characteristic mucocutaneous pigmentation [10].

Cowden syndrome

Cowden syndrome (CS), alongside Bannayan-Riley-Ruvalcaba syndrome (BRRS), belongs to an entity called PTEN hamartoma tumour syndrome (PHTS). CS was originally described by Lloyd and Dennis in 1963 and named after the reported patient, Rachel Cowden [11].

Cowden syndrome remains a clinical diagnosis and is based on consensus diagnostic criteria published (Eng C. PTEN hamartoma tumour syndrome 2001) and hence updated by the National Comprehensive Cancer Network (12). The criteria are divided into three categories: pathognomonic, major and minor. The pathognomonic criteria include mucocutaneous lesions, such as facial trichilemmomas, acral keratoses and mucosal papillomatosis, as well as adult Lhermitte-Duclos disease that is a cerebellar dysplastic gangliocytoma, a benign tumour of the cerebellum. Macrocephaly, non-medullary thyroid cancer, breast cancer and endometrial carcinoma constitute the group of four, major diagnostic criteria. Minor criteria are less specific but occur frequently, they include: thyroid lesions such as adenomas or a multinodular goitre, mild intellectual disability, lipomas, fibromas, fibrocystic disease of the breast, genitourinary tumours (especially renal cell carcinoma), uterine fibroids and hamartomatous intestinal polyps [12]. By the second decade of life, a significant majority of individuals with CS (80–90%) develop cutaneous and mucosal signs, however those are rarely a cause for medical concern [13]. A diagnosis of CS should be considered in children with

macrocephaly and any of: developmental delay, dermatological features, vascular malformations or gastrointestinal hamartomatous polyps [14]. In adulthood, presentation of CS as a cancer predisposition syndrome becomes apparent. The lifetime risk of breast cancer for a female with CS is 85%, with penetrance of 50% by the age of 50. The lifetime risk for a non-medullary thyroid cancer is 35% with median age at diagnosis of 37 years; the lifetime risk for endometrial cancer is about 30% with the risk beginning in late 30s and early 40s. The above-mentioned cancers are included in the diagnosis as major criteria due to their incidence in CS, however the risk of other malignancies, such as renal carcinoma, colorectal cancer and melanoma is also increased, compared to overall population risk [11, 15, 16].

It has been reported that a pathogenic variant in the *PTEN* (phosphatase and tensin homolog deleted on chromosome 10) gene had been found in up to 85% of individuals that fulfil the clinical diagnostic criteria for CS. Those pathogenic alterations include mostly point mutations in the coding region of the *PTEN* gene and flanking intronic sequences, mutations of the promoter region in about 10% of cases and rarely duplications/deletions of large portions of the gene [17].

Although the disorder is inherited in an autosomal dominant manner, a significant proportion of the cases are simplex (with no family history, caused by *de novo* mutations). The prevalence of the disorder is estimated as 1 in 200,000 births, however this is very likely an underestimation due to the fact that a significant number of individuals remain undiagnosed. It should be underlined that the clinical expression of a mutation in the *PTEN* gene is extremely variable, even in related individuals [17].

Juvenile polyposis syndrome

Juvenile polyposis syndrome (JPS) described by McColl et al. in 1964, is yet another syndrome characterised by the presence of hamartomatous polyps in the gastrointestinal tract [18]. The polyps histopathologically defined as juvenile, are characterised by hyperplasia of the mucous glands, retention cysts with oedema, obstruction of the glandular holes, profuse lamina and lack of smooth muscles [19]. Morphologically they vary in size (from a few mm to more than few cm) and shape: some are sessile, whereas others are pedunculated.

They begin to appear in the first decade of life and may be localised in the colon (98%), stomach (14%), duodenum (7%) and small intestine (7%) [20]. If sporadic, which is the most common situation, there is no increased risk of malignancy involved, however if multiple (the number varies between a few to one hundred), and with positive family history, it implies JPS through fulfilling one of the diagnostic criteria. The remaining diagnostic criteria (the Jass criteria) include: the presence of more than 5 juvenile polyps in the rectum and large intestine, or the presence of any number of juvenile polyps in the entire digestive tract. There are three clinical forms of JPS:

- juvenile polyposis of infancy that is associated with protein-losing enteropathy, additional anomalies and carries a poor prognosis,
- juvenile polyposis coli in which the polyps are limited to the colon only,
- generalized juvenile polyposis that refers to the presence of the polyps in the upper and lower digestive tract [21].

Clinically JPS presents as iron deficiency anaemia, abdominal pain, diarrhoea and/or rectal bleeding. In isolated cases, intussusception/intestinal obstruction or prolapse of a polyp were observed [22]. In more than 20% of individuals with JPS, various birth defects are detected both in the gastrointestinal tract (Meckel's diverticulum with umbilical fistula among others), and in other systems. The dysmorphic and/or extra-colonic features include: pulmonary arteriovenous fistulae, ventricular septal defect, thoracic skeletal anomalies, undescended testes and hypospadias, renal agenesis and uterine defects, macrocephaly, telangiectasias, haemangiomas and lipomas [23].

In individuals with JPS, the risk of developing cancer increases, ranging from 9% to over 50%. The incidence of colorectal cancer is estimated at 17–22% by the age of 35 and 68% by the age of 60. The median age at diagnosis of colorectal cancer is 42 years. The incidence of stomach cancer is 21% in JPS patients with gastric polyps [24]. JPS is genetically heterogenous and caused by pathogenic variants in at least two genes: *SMAD4* (*SMAD* family member 4) and *BMPR1A* (bone morphogenetic protein receptor, type IA) are known to cause the phenotype. In both cases the inheritance pattern is autosomal dominant with about half of the cases attributed to *de novo* mutations with no family history of the disease. The frequency of JPS is estimated as 1 in 100,000 births [24].

Hereditary mixed polyposis syndrome

Hereditary mixed polyposis syndrome (HMPS) was first described in 1971 and concerned an 11-year-old girl with multiple juvenile polyps and adenomas of the colon and small intestine. In 1997, Whitelaw S.C. et al. proposed a name for this new condition that presented with atypical juvenile polyps, as well as adenomatous and hyperplastic polyps and named it hereditary mixed polyposis syndrome [25].

The clinical features of HMPS are presented in a multi-generation family, named St. Mark's family 96 (SM96). Among more than 200 members of this family, 42 showed different types of polyps, ranging from tubular adenomas, papillary adenomas and squamous adenomas, to hyperplastic polyps and atypical juvenile polyps [26]. In the histopathological examination, atypical juvenile polyps were a mosaic of hyperplastic polyps and adenomas. The mean age of diagnosis of HMPS patients in the SM96 family was 40 years [26]. Two three-generation families with a very similar course of the disease as in the SM96 family were described by Cao et al. [27]. Most frequently, the polyps were located in the large intestine. Affected family

members had no extraintestinal manifestations [27]. It has also been found that individuals with HMPS show a significant predisposition to colorectal cancer development. There are no established criteria for diagnosing HMPS. It is rarely diagnosed before the age of thirty, unlike JPS, which most often affects children aged 5–15, when the number of juvenile polyps usually exceeds 50.

HMPS is inherited in an autosomal dominant manner, with some cases attributed to heterozygous duplication on chromosome 15q13-q14 that causes increased and ectopic expression of the *GREM1* (Gremlin 1) gene (HMPS 1) and in some cases is caused by heterozygous mutation in the *BMPR1A* gene [27, 28].

Conclusions

In cases of rare disorders with overlapping signs and different levels of cancer risks, genetic counselling and multi-specialist cooperation with the participation of a gastroenterologist, endocrinologist, dermatologist, neurologist, gynaecologist, oncologist and radiologist are extremely important. The goal of screening tests and imaging is prevention, early detection and treatment of the neoplasms that accompany those syndromes [29, 30].

Conflict of interest: none declared

Anna Kofla-Dłubacz

Wrocław Medical University

Faculty of Medicine

2nd Department of Paediatrics, Gastroenterology and Nutrition

ul. M. Curie-Skłodowskiej 66

55-369 Wrocław, Poland

e-mail: anna.kofla-dlubacz@umw.edu.pl

Received: 21 Feb 2022

Accepted: 4 Mar 2022

References

1. Wang R, Qi X, Liu Xu, et al. Peutz-Jeghers syndrome: Four cases in one family. *Intractable Rare Dis Res.* 2016; 5(1): 42–43, doi: 10.5582/irdr.2015.01036, indexed in Pubmed: 26989648.
2. Kopacova M, Tachei I, Rejchrt S, et al. Peutz-Jeghers syndrome: Diagnostic and therapeutic approach. *World J Gastroenterol.* 2009; 15(43): 5397.
3. Roszkiewicz J, Lange M, Nedoszytko B. Skórne markery chorób jelitowych. *Forum Med Rodz.* 2022; 5(1): 23–30.
4. Duan SX, Wang GH, Zhong J, et al. Peutz-Jeghers syndrome with intermittent upper intestinal obstruction: A case report and review of the literature. *Medicine (Baltimore).* 2017; 96(17): e6538, doi: 10.1097/MD.0000000000006538, indexed in Pubmed: 28445255.
5. Wei C, Amos CI, Zhang N, et al. Suppression of Peutz-Jeghers polyposis by targeting mammalian target of rapamycin signaling. *Clin Cancer Res.* 2008; 14(4): 1167–1171, doi: 10.1158/1078-0432.CCR-07-4007, indexed in Pubmed: 18281551.
6. De Leng WWJ, Westerman AM, Weterman MAJ, et al. Cyclooxygenase 2 expression and molecular alterations in Peutz-Jeghers hamartomas and carcinomas. *Clin Cancer Res.* 2003; 9(8): 3065–3072, indexed in Pubmed: 12912958.
7. Syngal S, Brand RE, Church JM, et al. American College of Gastroenterology. ACG clinical guideline: Genetic testing and management of hereditary gastrointestinal cancer syndromes. *Am J Gastroenterol.* 2015; 110(2): 223–62; quiz 263, doi: 10.1038/ajg.2014.435, indexed in Pubmed: 25645574.

8. Ravishankar S, Mangray S, Kurkchubasche A, et al. Unusual Sertoli Cell Tumor Associated With Sex Cord Tumor With Annular Tubules in Peutz-Jeghers Syndrome: Report of a Case and Review of the Literature on Ovarian Tumors in Peutz-Jeghers Syndrome. *Int J Surg Pathol*. 2016; 24(3): 269–273, doi: 10.1177/1066896915620663, indexed in Pubmed: 26621753.
9. Renes JS, Knijnenburg J, Chitoe-Ramawadhoebe S, et al. Possible hints and pitfalls in diagnosing Peutz-Jeghers syndrome. *J Pediatr Endocrinol Metab*. 2018; 31(12): 1381–1386, doi: 10.1515/jpem-2018-0265, indexed in Pubmed: 30447145.
10. Beggs AD, Latchford AR, Vasen HFA, et al. Peutz-Jeghers syndrome: a systematic review and recommendations for management. *Gut*. 2010; 59(7): 975–986, doi: 10.1136/gut.2009.198499, indexed in Pubmed: 20581245.
11. Miguelote S, Silva R, Fougo JL, et al. Cowden syndrome is a risk factor for multiple neoplasm: a case report. *World J Surg Oncol*. 2020; 18(1): 211, doi: 10.1186/s12957-020-01971-z, indexed in Pubmed: 32807196.
12. Yehia L, Eng C. PTEN Hamartoma Tumor Syndrome. In: *GeneReviews*® [Internet]. 2021: 87–100.
13. Garofola C, Jamal Z, Gross GP. Cowden Disease. In: *StatPearls* [Internet]. 2022.
14. Accogli A, Geraldo AF, Piccolo G, et al. Diagnostic Approach to Macrocephaly in Children. *Front Pediatr*. 2021; 9: 794069, doi: 10.3389/fped.2021.794069, indexed in Pubmed: 35096710.
15. Mester J, Eng C. Cowden syndrome: recognizing and managing a not-so-rare hereditary cancer syndrome. *J Surg Oncol*. 2015; 111(1): 125–130, doi: 10.1002/jso.23735, indexed in Pubmed: 25132236.
16. Stans J. The need for individual testing of applications aimed at early detection of skin cancer. *Nowotwory. Journal of Oncology*. 2020; 70(6): 276–277, doi: 10.5603/njo.2020.0054.
17. Teresi RE, Zbuk KM, Pezzolesi MG, et al. Cowden syndrome-affected patients with PTEN promoter mutations demonstrate abnormal protein translation. *Am J Hum Genet*. 2007; 81(4): 756–767, doi: 10.1086/521051, indexed in Pubmed: 17847000.
18. Gao XH, Li J, Zhao ZIYe, et al. Juvenile polyposis syndrome might be misdiagnosed as familial adenomatous polyposis: a case report and literature review. *BMC Gastroenterol*. 2020; 20(1): 167, doi: 10.1186/s12876-020-01238-7, indexed in Pubmed: 32487124.
19. Hussain T, Church JM. Juvenile polyposis syndrome. *Clin Case Rep*. 2020; 8(1): 92–95, doi: 10.1002/ccr3.2616, indexed in Pubmed: 31998494.
20. Pérez-Castilla A, Peñailillo P, Oksenberg D. Juvenile polyposis syndrome: A case report. *Int J Surg Case Rep*. 2019; 59: 73–75, doi: 10.1016/j.ijscr.2019.04.041, indexed in Pubmed: 31108454.
21. Ma C, Giardiello FM, Montgomery EA. Upper tract juvenile polyps in juvenile polyposis patients: dysplasia and malignancy are associated with foveolar, intestinal, and pyloric differentiation. *Am J Surg Pathol*. 2014; 38(12): 1618–1626, doi: 10.1097/PAS.0000000000000283, indexed in Pubmed: 25390638.
22. Hsiao YH, Wei CH, Chang SW, et al. Juvenile polyposis syndrome: An unusual case report of anemia and gastrointestinal bleeding in young infant. *Medicine (Baltimore)*. 2016; 95(37): e4550, doi: 10.1097/MD.0000000000004550, indexed in Pubmed: 27631205.
23. Podralska M, Cichy W, Banasiewicz T, et al. Hereditary predisposition for the occurrence of hamartomatous polyposis. *Postępy Nauk Medycznych*. 2010(7): 562–569.
24. Nlm Ci, Macfarland SP, Howe JR, Adam MP, Ardinger HH, Pagon RA. Juvenile Polyposis Syndrome . In: *GeneReviews*®. University of Washington, Seattle 2003.
25. Whitelaw SC, Murday VA, Tomlinson IP, et al. Clinical and molecular features of the hereditary mixed polyposis syndrome. *Gastroenterology*. 1997; 112(2): 327–334, doi: 10.1053/gast.1997.v112.pm9024286, indexed in Pubmed: 9024286.
26. Calva D, Howe JR. Hamartomatous polyposis syndromes. *Surg Clin North Am*. 2008; 88(4): 779–817, vii, doi: 10.1016/j.suc.2008.05.002, indexed in Pubmed: 18672141.
27. Cao X, Eu KW, Kumarasinghe MP, et al. Mapping of hereditary mixed polyposis syndrome (HMPS) to chromosome 10q23 by genomewide high-density single nucleotide polymorphism (SNP) scan and identification of BMPR1A loss of function. *J Med Genet*. 2006; 43(3): e13, doi: 10.1136/jmg.2005.034827, indexed in Pubmed: 16525031.
28. Jaeger E, Leedham S, Lewis A, et al. HMPS Collaboration. Hereditary mixed polyposis syndrome is caused by a 40-kb upstream duplication that leads to increased and ectopic expression of the BMP antagonist GREM1. *Nat Genet*. 2012; 44(6): 699–703, doi: 10.1038/ng.2263, indexed in Pubmed: 22561515.
29. Szaśiadek M, Łączmańska I, Maciejczyk A, et al. Fundamentals of personalised medicine in genetic testing-based oncology. *Nowotwory. Journal of Oncology*. 2020; 70(4): 144–149, doi: 10.5603/njo.2020.0029.
30. Janus-Szymańska G, Doraczyńska-Kowalik A, Bębenek M, et al. Fundamentals of personalised medicine in colorectal cancer. *Nowotwory. Journal of Oncology*. 2021; 71(1): 52–61, doi: 10.5603/NJO.2021.0010.

Complementary and alternative therapies in oncology

Joanna Kufel-Grabowska¹, Mikołaj Bartoszkiewicz²

¹Department of Oncology, Poznan University of Medical Sciences, Poznan, Poland

²Department of Immunobiology, Poznan University of Medical Sciences, Poznan, Poland

Introduction

Cancer is the second leading cause of death worldwide after cardiovascular diseases, and its incidence is growing. The efficacy of cancer treatment is increasing due to a better understanding of its biology and improvements in the diagnostic and therapeutic methods involved. Active patient participation in the diagnostic and therapeutic process is encouraged to increase their well-being. However, greater patient awareness, more accessible public data, and determination often lead to seeking unproven alternative therapies. Complementary and alternative medicine (CAM), as opposed to evidence-based medicine (EBM), is not grounded on well-designed clinical studies, thus they may not be effective or can even harm patients [1]. These methods are mostly attempted to increase treatment efficacy, alleviate treatment side effects, or improve the patient's physical and mental condition [2, 3]. However, in many instances, patients abandon the main treatment and replace it with alternative methods, which can considerably worsen their prognosis.

One of the reasons for seeking unconventional methods is the lack of time and incomprehension patients needs of medical staff. Cancer therapy requires a complete understanding of both parties and a truthful dialogue to ensure the safety and well-being of the patient. In addition, a sincere relationship with the treating physicians and their basic knowledge of alternative treatments may significantly influence a patient's decision-making process.

Increasing the use of CAM by cancer patients constitutes a challenge for health care systems [4]. Apart from social education, a crucial element of managing this problem is good communication between cancer patients and medical staff.

This aim may be achieved by competence, understanding, patience, and adequate support for patients.

Health care professionals generally question the value of CAM and see no need to increase their expertise on this subject. However, a basic knowledge of CAM may facilitate discussion with patients and influence their decisions.

Discussion

Perdyan et al. analyzed 91 institutions offering alternative therapies that most often concern rheumatological, neoplastic, and chronic diseases [5]. Most institutions offered both drug therapies and therapeutic techniques. The most common were intravenous infusions of vitamin C and bioresonance therapy. According to the analysis, 40% provided anti-cancer therapies and 46% alternative methods for oncological treatment. According to the study's authors, intravenous infusions of IVCI, glutathione, and ozone dominated anti-cancer therapies. A definite minority of institutions provided specializations and doctors' names in the facility. The average consultation price was PLN 179, while anti-cancer therapies were significantly more expensive PLN 250 than non-cancer therapies – PLN 150 in the analysis.

An analysis by Perdyan et al. points out that in Poland, cancer patients often look for alternative therapies not supported by scientific evidence. The wide range of services offered by institutions dealing with alternative therapies indicates the great interest of patients. The market of proposed alternative methods has significantly developed over the last ten years, which can be deduced corroborated from the rising prices of the services offered. Polish cancer patients are willing to spend more and more on alternative methods, which significantly drives up the price of the CAM market without state regulation.

Jak cytować / How to cite:

Kufel-Grabowska J, Bartoszkiewicz M. *Complementary and alternative therapies in oncology*. NOWOTWORY J Oncol 2022; 72: 135–136.

Table I. Most commonly used CAM methods by cancer patients

Most commonly used CAM methods by cancer patients					
Perdyan et al. (n = 91)			Puskulluoglu et al. (n = 155)		
vitamin C intravenous infusion	n = 47	52%	dietary supplements	n = 31	40.8%
bioresonance	n = 44	48%	prayer	n = 24	31.6%
vitamin intravenous infusion (other than vitamin C)	n = 42	46%	herbal medicine	n = 20	26.3%
ozone therapy – autotransfusion	n = 32	35%	special diet / modification of diet	n = 17	22.4%
intravenous infusion of alpha-lipoic acid	n = 24	26%	apitherapy	n = 8	10.5%
diet	n = 19	21%	quackery / bioenergotherapy	n = 7	9.2%
colonic irrigation	n = 19	21%	psychotherapy / support groups	n = 6	7.9%
herbal medicine	n = 13	14%	homeopathy	n = 5	6.6%
intravenous infusion of glutathione	n = 13	14%	amygdalin	n = 4	5.3%
acupuncture	n = 10	11%	capsaicin	n = 4	5.3%
massage	n = 10	11%	yoga	n = 3	3.9%

The survey conducted by Puskulluoglu et al. on a group of 310 cancer patients in Poland confirms that a significant proportion of cancer patients use alternative methods during cancer treatment [6]. The authors showed that almost a quarter (24.1%) of patients admitted using CAM during active oncological treatment. The study showed that the risk factors for CAM use include: female gender, higher education, and radical oncological treatment. Patients most often decide to use alternative methods to strengthen their immune systems (46.1%), improve well-being, and counteract the adverse effects of cancer and its treatment (40.8%). Importantly, cancer patients were satisfied with the use of alternative methods (Likert's 3.5/5). Dietary supplements (40.8%), prayer (31.6%), and herbal medicine (26.3%) are the methods that patients chose most willingly. According to the authors, almost half of the patients (46.6%) did not admit using alternative methods to their doctors (tab. I).

Conflict of interest: none declared

Mikołaj Bartoszkiewicz

Poznan University of Medical Sciences

Department of Immunobiology

ul. Rokietnicka 8

60-101 Poznań, Poland

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

Received: 15 Dec 2021

Accepted: 16 Feb 2022

References

1. Subramani R, Lakshmanaswamy R. Complementary and Alternative Medicine and Breast Cancer. *Prog Mol Biol Transl Sci.* 2017; 151: 231–274, doi: 10.1016/bs.pmbts.2017.07.008, indexed in Pubmed: 29096896.
2. Guerra-Martín MD, Tejedor-Bueno MS, Correa-Casado M. Effectiveness of Complementary Therapies in Cancer Patients: A Systematic Review. *Int J Environ Res Public Health.* 2021; 18(3), doi: 10.3390/ijerph18031017, indexed in Pubmed: 33498883.
3. Kufel-Grabowska J, Bartoszkiewicz M, Litwiniuk M. The use of complementary and alternative medicine among cancer patients. *Pol Arch Intern Med.* 2021; 131(1): 83–85, doi: 10.20452/pamw.15669, indexed in Pubmed: 33141536.
4. Han S, Jang BH, Suh HS, et al. Complementary medicine use and costs in patients with breast cancer who experienced treatment-related side effects: A cross-sectional survey in Korea. *Complement Ther Med.* 2019; 44: 210–217, doi: 10.1016/j.ctim.2019.04.013, indexed in Pubmed: 31126558.
5. Perdyan A, Wasiukiewicz M, Szastok P, et al. The scope of complementary and alternative medicine in Poland. *Nowotwory. Journal of Oncology.* 2021; 71(6): 357–372, doi: 10.5603/njo.a2021.0068.
6. 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.

Does the culture of science publishing need to change from the *status quo* principle of “trust me”?

Jaime A. Teixeira da Silva

Independent researcher, Kagawa-ken, Japan

Dear *Nowotwory. Journal of Oncology* Editor,

Two recent editorials by Komorowski [1] and Ożegalska-Trybalska [2] leave readers with much to reflect on regarding the state of academic and science publishing, as well as the dynamics of the peer review process. This is because science publishing, including cancer research, is in a highly transformative – if not revolutionary – period. For authors and journals whose papers have been retracted, it is a painful period that may ultimately destroy their careers, reputations, and legends [3]. Some of that change is fueled by a desire from a segment of academia to replace the current publishing *status quo*, or the publishing oligopoly [4]. These are journals that have come to dominate fields of research, bolstered by indexing on powerful, prestigious and highly visible platforms (such as PubMed, Scopus, or Web of Science), and which have been assigned pseudo-quality metrics (the Clarivate impact factor or the Scopus CiteScore).

Collectively, these journals have operated in a vanity-based publishing culture where peer perception of academics is judged more by where they publish rather than what they publish. That *status quo* mentality, which remains the dominant “force” in academic publishing today, relies on the principle of “trust me”, i.e., publishers blindly trust editors, editors blindly trust peer reviewers and authors, and authors blindly trust editors, peer reviewers, and publishers. This triangle of metrics-indexing-“trust me” subsequently breeds unhealthy competition, where academics are then “taught” to aspire to these pseudo-academic parameters, rather than focusing on core scientific values and principles. Such an unhealthy and unscholarly environment can breed a “publish or perish” culture

and encourage exploitative and predatory practices, in which unscholarly forces – including predatory publishers – then try to attract intellect and money (article processing fees in the case of open access) away from *status quo* journals [5]. Ironically, actual or perceived “predatory” journals and publishers, despite being vilified, have managed to successfully capture a sector of the academic publishing market, using sometimes unscrupulous and untrustworthy means to attract work from academics that are blindly ingrained in the “trust me” culture. This includes peer reviewers and editors who are used as free labor [6], pulled between requests to serve the *status quo* and also potentially predatory publishers. This ultimately leads to the over-exploitation of peers and editors, who then become overburdened, exhausted, uninspired, strapped for time, and ultimately burnt out. As a result, attention to detail, ethics, and a whole host of basic scholarly principles are being ignored, neglected, or undetected in *status quo* journals during the peer review and editorial quality control. This may explain the “reviewers just don’t care anymore” sentiment that Komorowski referred to [1].

A new *status quo* is trying to replace the current oligopolistic *status quo*, sometimes forcefully, especially through post-publication critique. For simplicity sake, let us refer to that new *status quo* as members of the “open science” and “replication” movements. In these movements, there is broad recognition that the current *status quo* has failed academia at various levels – culturally, structurally, morally, ethically and scientifically – leading to a state of “crisis”, as is being evidenced in psychology [7], cancer research [8, 9], and public health and medicine [10]. A blanket generalization

Jak cytować / How to cite:

Teixeira da Silva JA. *Does the culture of science publishing need to change from the status quo principle of “trust me”?* NOWOTWORY J Oncol 2022; 72: 137–138.

cannot be made about all *status quo* journals and publishers, and many hopefully still pursue honest scientific value as their bulwark *modus operandi*. Part of post-publication peer review involves revealing errors, fraud, and lack of reproducibility, thereby revealing fraudulent paper mill-derived research, fake authors [11], and other scientific diseases that Ożegalska-Trybalska has alluded to [2].

To some extent, the tools (plagiarism detection software, Publons, etc.) and organizations (e.g., COPE, ICMJE, etc.) that were put in place to offer protection have failed the academic community [12] because they were serving the vanity-based *status quo* scientific publishing paradigm, without appreciating that the flaw actually lies with the “trust me” culture. The lack of criminalization of extreme fraud in academic publishing [13] is leading to the existence of an ethical and legal void, as Ożegalska-Trybalska [2] alludes to, while referring to paper mills: “it is more difficult to find formal grounds to question the legality of entities” (p. 315). The fact that error and retractions are part of a trend or culture of stigmatization [14] is also not helpful to reform the culture of science publishing from one of “trust me” to one of “don’t trust anyone or anything; instead, build trust”.

Conflict of interest: none declared

Jaime A. Teixeira da Silva
Ikenobe 3011-2
Kagawa-ken 761-0799, Japan
e-mail: jaimetex@yahoo.com

Received: 16 Oct 2021

Accepted: 6 Nov 2021

References

1. Komorowski A. Reviewers just don't care anymore. *Nowotwory J Oncol.* 2021; 71(5): 312–313, doi: 10.5603/njo.2021.0057.
2. Ożegalska-Trybalska J. Prostate cancer in women – a rare medical event or a new disease of peer-reviewed science publications? *Nowotwory J Oncol.* 2021; 71(5): 314–315, doi: 10.5603/njo.2021.0058.
3. Teixeira da Silva JA, Dobránszki J, Al-Khatib A. Legends in science: from boom to bust. *Publ Res Quart.* 2016; 32(4): 313–318, doi: 10.1007/s12109-016-9476-1.
4. Larivière V, Haustein S, Mongeon P. The oligopoly of academic publishers in the digital era. *PLoS One.* 2015; 10(6): e0127502, doi: 10.1371/journal.pone.0127502, indexed in Pubmed: 26061978.
5. Teixeira da Silva JA, Dobránszki J, Tsigaris P, et al. Predatory and exploitative behaviour in academic publishing: An assessment. *J Acad Libr.* 2019; 45(6): 102071, doi: 10.1016/j.acalib.2019.102071.
6. Teixeira da Silva JA, Katavić V. Free editors and peers: squeezing the lemon dry. *Ethics & Bioethics.* 2016; 6(3-4): 203–209, doi: 10.1515/ebce-2016-0011.
7. Gehlbach H, Robinson C. From old school to open science: The implications of new research norms for educational psychology and beyond. *Educ Psychologist.* 2021; 56(2): 79–89, doi: 10.1080/00461520.2021.1898961.
8. Errington TM, Mathur M, Soderberg CK, et al. Investigating the replicability of preclinical cancer biology. *eLife.* 2021; 10, doi: 10.7554/eLife.71601, indexed in Pubmed: 34874005.
9. Teixeira da Silva JA. Issues and challenges to reproducibility of cancer research: a commentary. *Future Oncol.* 2022 [Epub ahead of print], doi: 10.2217/fon-2021-1378, indexed in Pubmed: 35068184.
10. Hicks DJ. Open science, the replication crisis, and environmental public health. *Account Res.* 2021 [Epub ahead of print]: 1–29, doi: 10.1080/08989621.2021.1962713, indexed in Pubmed: 34330172.
11. Rivera H, Teixeira da Silva JA. Retractions, fake peer review, and paper mills. *J Korean Med Sci.* 2021; 36(24): e165, doi: 10.3346/jkms.2021.36.e165, indexed in Pubmed: 34155837.
12. Teixeira da Silva JA. A reality check on publishing integrity tools in biomedical science. *Clin Rheumatol.* 2021; 40(5): 2113–2114, doi: 10.1007/s10067-021-05668-w, indexed in Pubmed: 33763798.
13. Teixeira da Silva JA. A dangerous triangularization of conflicting values in academic publishing: ORCID, fake authors, and risks with the lack of criminalization of the creators of fake elements. *Epistēmēs Metron Logos.* 2021(7): 1, doi: 10.12681/eml.27238.
14. Teixeira da Silva JA, Al-Khatib A. Ending the retraction stigma: Encouraging the reporting of errors in the biomedical record. *Res Ethics.* 2019; 17(2): 251–259, doi: 10.1177/1747016118802970.

Programy lekowe w onkologii: rekomendacje zmian

Jacek Jassem¹, Maciej Krzakowski², Joanna Chorostowska³, Renata Duchnowska⁴, Marcin Czech⁵, Rafał Dziadziuszko¹, Iwona Hus⁶, Tomasz Kubiatiowski⁷, Piotr Potemski⁸, Barbara Radecka⁹, Piotr Rutkowski¹⁰, Piotr Wysocki¹¹, Jan M. Zaucha¹², Krzysztof Jakubiak¹³

¹Katedra i Klinika Onkologii i Radioterapii, Gdański Uniwersytet Medyczny, Gdańsk

²Klinika Nowotworów Płuca i Klatki Piersiowej, Narodowy Instytut Onkologii im. Marii Skłodowskiej-Curie – Państwowy Instytut Badawczy, Warszawa

³Zakład Genetyki i Immunologii Klinicznej, Instytut Gruźlicy i Chorób Płuc, Warszawa

⁴Klinika Onkologii, Wojskowy Instytut Medycyny, Warszawa

⁵Zakład Farmakoeconomiki, Instytut Matki i Dziecka, Warszawa

⁶Klinika Hematologii, Instytut Hematologii i Transfuzjologii, Warszawa

⁷Klinika Onkologii i Immunoonkologii, Warmińsko-Mazurskie Centrum Onkologii, Szpital MSWiA, Olsztyn

⁸Klinika Chemioterapii Nowotworów Katedry Onkologii, Uniwersytet Medyczny, Łódź

⁹Oddział Onkologii Klinicznej, Uniwersytet Opolski, Opole

¹⁰Klinika Nowotworów Tkanek Miękkich, Kości i Czerniaków, Narodowy Instytut Onkologii im. Marii Skłodowskiej-Curie – Państwowy Instytut Badawczy, Warszawa

¹¹Oddział Kliniczny Onkologii, Uniwersytet Jagielloński, Kraków

¹²Katedra i Klinika Hematologii i Transplantologii, Gdański Uniwersytet Medyczny

¹³Modern Healthcare Institute, Warszawa

W dniach 5–6 listopada 2021 roku odbyła się II Konferencja „Programy Lekowe w Onkologii”. Wykładowcami byli m.in. czołowi klinicyści zajmujący się rozpoznawaniem i leczeniem chorych na nowotwory oraz eksperci w zakresie ekonomiki zdrowia. Na podstawie prezentacji oraz dyskusji uczestników zostały sformułowane wnioski i rekomendacje, dotyczące programów lekowych w leczeniu chorych na nowotwory w Polsce. Omówiono je w niniejszym artykule. Autorzy wskazują także instytucje, które – zgodnie ze swoimi kompetencjami – powinny podjąć kroki w celu wdrożenia tych rekomendacji.

Słowa kluczowe: refundacja, programy lekowe, leki onkologiczne, farmakoterapia

W dniach 5–6 listopada 2021 roku pod patronatem Polskiej Ligi Walki z Rakiem odbyła się II Konferencja „Programy Lekowe w Onkologii”. Wykładowcami spotkania byli czołowi klinicyści, którzy zajmują się rozpoznawaniem i leczeniem chorych na nowotwory, eksperci w zakresie ekonomiki ochrony zdrowia oraz przedstawiciele organizacji pacjentów, a także osoby z Ministerstwa Zdrowia (MZ), Narodowego Funduszu Zdrowia (NFZ) i Agencji Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji (AOTMiT).

W zgodnej ocenie uczestników konferencji programy lekowe są ważnym elementem polskiego systemu ochrony zdrowia i przynoszą chorym na nowotwory znaczne korzyści. Ogólna sytuacja w zakresie refundacji leków onkologicznych systematycznie się poprawia. W ramach programów refundowana jest obecnie większość preparatów z:

- pierwszej kategorii skali wartości klinicznej leków opracowanej przez European Society of Medical Oncology (ESMO) (<https://www.esmo.org/guidelines/esmo-mcbs>),

Jak cytować / How to cite:

Jassem J, Krzakowski M, Chorostowska J, Duchnowska R, Czech M, Dziadziuszko R, Hus I, Kubiatiowski T, Potemski P, Radecka B, Rutkowski P, Wysocki P, Zaucha JM, Jakubiak K. *Programy lekowe w onkologii: rekomendacje zmian*. *Biuletyn PTO NOWOTWORY* 2021; 7: 150–153.

- amerykańskich wytycznych National Comprehensive Cancer Network (<https://www.nccn.org/>),
- terapii uznanych jako „przełomowe” przez amerykańską Food and Drug Administration (<https://www.fda.gov/patients/fast-track-breakthrough-therapy-accelerated-approval-priority-review/breakthrough-therapy>).

Korzyści dla chorych związane z programami lekowymi można zwiększyć poprzez wyższy stopień koordynacji działań systemu opieki, tworzenie sieci wyspecjalizowanych ośrodków zajmujących się określonymi rodzajami nowotworów (ośrodków narządowych), zapewniających kompleksowe postępowanie i lepszą współpracę ośrodków specjalistycznych z innymi podmiotami leczniczymi.

Obecnie istnieją duże różnice w wykorzystaniu programów lekowych między województwami z uwzględnieniem zapadalności i chorobowości. Widoczna jest koncentracja leczenia w ośrodkach na Mazowszu, która w niektórych nowotworach dochodzi nawet do 20% ogółu chorych (np. czerniak). Niedopuszczalna jest sytuacja, w której chorzy nie korzystają z programów lekowych, ponieważ nie są kierowani do ośrodków realizujących te świadczenia.

Istnieją znaczące opóźnienia od decyzji refundacyjnej podejmowanej przez ministra do rozpoczęcia rzeczywistej realizacji nowego programu lekowego w sytuacji powołania go do życia. W ocenie środowiska medycznego, kwalifikacji chorych do leczenia w ramach programów towarzyszy zbyt wiele formalności. Niektóre programy są bardzo rozbudowane, co znacznie utrudnia ich wykorzystywanie. Istnieje szereg niejasnych i wzajemnie sprzecznych zapisów, które wymagają licznych zmian i korekt. Tymczasem niektóre zmiany – dotyczące problemów klinicznych – nie wymagają zmian legislacyjnych i nie spowodują dodatkowych kosztów lub nawet mogą je zmniejszyć.

Zbyt wiele świadczeń w ramach programów lekowych wykonuje się w trybie hospitalizacji zamiast w trybie jednodziennym lub ambulatoryjnym. W dużym stopniu jest to spowodowane niewłaściwą strukturą finansowania.

Istotną wartością programów lekowych mogłaby być ocena efektywności i bezpieczeństwa na podstawie praktyki klinicznej i rzeczywistych danych. Wyzwaniem jest jednak jakość i zakres danych pozyskiwanych w ramach SMPT. W większości programów dużym problemem jest także niewłaściwa struktura SMPT – wprowadzanie danych bez znaczenia dla oceny efektywności i bezpieczeństwa oraz pomijanie danych istotnych. Narodowy Fundusz Zdrowia deklaruje, że system będzie ewoluował w kierunku bardziej przyjaznego i efektywnego narzędzia.

Na podstawie ogłoszonych prezentacji oraz dyskusji uczestników konferencji zostały sformułowane wnioski i rekomendacje dotyczące programów lekowych w leczeniu chorób nowotworowych w Polsce.

Wnioski i rekomendacje

1. Najlepsze warunki do realizacji programów lekowych stwarzają wyspecjalizowane ośrodki narządowe, których

tworzenie powinno być priorytetem dla zmian organizacyjnych w onkologii.

2. Prowadzenie programów lekowych powinno być oparte na współpracy prowadzących je jednostek z ośrodkami, które ich nie realizują. Konieczna jest ścisła i mająca formalny charakter (np. umowa opisująca system przepływu chorych) współpraca ośrodków, które nie realizują programów lekowych z najbliższymi jednostkami prowadzącymi programy.

Wykonawcy: konsultanci krajowi, konsultanci wojewódzcy.

3. Naczelną zasadą programów lekowych – przy kontraktowaniu ośrodków oraz kwalifikacji chorych – powinno być zapewnienie dostępu do leczenia, przy zachowaniu wysokich wymogów jakościowych. Należy likwidować bariery, które zniechęcają ośrodki do prowadzenia programów lekowych lub zwiększania liczby kwalifikowanych chorych (np. powielanie dokumentacji w systemie monitorowania programów terapeutycznych [SMPT], różnice w wycenie procedur, wymogi dotyczące monitorowania).

Wykonawca: NFZ.

4. Aby zagwarantować odpowiednią jakość opieki, przy wylanianiu ośrodków prowadzących programy lekowe, powinny obowiązywać: sprecyzowane wymogi kadrowe, opis zaplecza diagnostycznego (ze szczególnym uwzględnieniem opartej na zdefiniowanym standardzie diagnostyki histopatologicznej i molekularnej) i dostosowane do rodzaju programu zasady sprawozdawczości.

Wykonawca: NFZ.

5. Dane zawarte w SMPT powinny być wykorzystywane do okresowej oceny wyników uzyskiwanych przez poszczególne ośrodki, które realizują leczenie w programach. Wykonawcy: ośrodki specjalistyczne we współpracy z towarzystwami naukowymi.

6. Należy maksymalnie ograniczyć realizację programów lekowych w warunkach hospitalizacji całodobowej i zastąpić je świadczeniami w trybie dziennym lub ambulatoryjnym. Rozwiązania takie istotnie zmniejszą koszty opieki oraz zagrożenia i uciążliwości związane z hospitalizacją. W tym celu należy dokonać oceny rzeczywistych kosztów udzielania świadczeń związanych z realizacją programów lekowych i odpowiednio zmienić ich wycenę, zwłaszcza w części dotyczącej świadczeń ambulatoryjnych.

Wykonawcy: MZ, NFZ, AOTMiT.

7. Konieczne jest przeprowadzenie analizy rzeczywistego wykorzystania środków w stosunku do kontraktów dotyczących programów lekowych. Regionalne zróżnicowanie w poszczególnych programach wymaga analizy i odpowiednich działań.

Wykonawca: MZ, konsultanci wojewódzcy na podstawie danych NFZ.

8. Dane NFZ z rzeczywistej praktyki klinicznej należy wykorzystać do oceny opłacalności i efektywności programów lekowych. Takie analizy, prowadzone przez jednostki na-

- ukowe, byłyby przydatne zarówno przy modyfikowaniu istniejących programów, jak i podejmowaniu decyzji o uruchamianiu nowych. Warto rozważyć wykorzystanie zasobów Agencji Badań Medycznych do finansowania takich analiz.
- Wykonawcy: towarzystwa naukowe, uczelnie.
9. Z uwagi na wzrastającą liczbę rejestracji nowych leków potrzebne jest ustalanie priorytetów, czyli wskazywania metod leczenia, które powinny być objęte refundacją w pierwszej kolejności. Kolejność wprowadzania refundacji nowych leków powinna opierać się na opiniach ekspertów i towarzystw naukowych w dziedzinie onkologii i farmakoekonomiki oraz obiektywnych klasyfikacjach (przykładowo – skala ESMO). Pozwoli to wskazać leki, które zapewniają największą wartość dodaną i największy postęp w leczeniu.
Wykonawca: MZ, z uwzględnieniem opinii ekspertów.
 10. Kształt i zapisy w programach lekowych powinny zapewnić możliwość leczenia sekwencyjnego, ponieważ w wielu przypadkach zastosowanie kilku linii zwiększa jego skuteczność.
Wykonawca: MZ, z uwzględnieniem opinii konsultantów krajowych.
 11. Programy lekowe powinny być oparte na algorytmach i schematach zgodnych z międzynarodowymi standardami leczenia i zaleceniami klinicznymi.
Wykonawcy: MZ, AOTMiT.
 12. Co najmniej kilka realizowanych obecnie programów lekowych w onkologii wymaga znaczących zmian. Powinny one odpowiadać międzynarodowym wytycznym oraz doświadczeniom z praktyki klinicznej.
Wykonawcy: MZ, z uwzględnieniem opinii konsultantów krajowych i towarzystw naukowych.
 13. Powinno nastąpić odbiurokratyzowanie zapisów programów lekowych (przede wszystkim odchodzenie od formalizmu, upraszczanie zapisów i stawianie interesów chorych ponad kwestiami administracyjnymi). Zmiany takie nie spowodowałyby szkody dla chorych, a równocześnie zmniejszyłyby koszty opieki.
Wykonawcy: MZ, z uwzględnieniem opinii konsultantów krajowych i towarzystw naukowych.
 14. Zapisy programów lekowych powinny być jednoznaczne i spójne z informacjami zawartymi w charakterystykach produktów leczniczych, a odstępstwa dobrze uzasadnione.
Wykonawca: MZ, z uwzględnieniem opinii konsultantów krajowych.
 15. Zasadniczej zmiany wymaga rola i wpływ konsultantów krajowych i wojewódzkich w kształtowaniu programów lekowych i rozstrzyganiu wątpliwości dotyczących ich stosowania. Konsultanci krajowi powinni częściej występować z inicjatywą modyfikacji programów lekowych. Konsultanci krajowi i wojewódzcy powinni mieć możliwość weryfikowania właściwej kwalifikacji chorych oraz kontroli realizacji programów. Należy zwiększyć rolę klinicystów i towarzystw naukowych przy konsultowaniu kształtu programów lekowych – zwłaszcza zapisów dotyczących kwalifikacji pacjentów i decyzji terapeutycznych.
Wykonawca: MZ, z uwzględnieniem opinii konsultantów krajowych i wojewódzkich oraz towarzystw naukowych.
 16. Potrzebne są działania, które pozwolą skrócić czas wprowadzania do praktycznego stosowania nowych leków objętych refundacją. Należy rozważyć możliwość przetargów centralnych w celu szybszego udostępniania nowych terapii.
Wykonawcy: MZ, NFZ.
 17. Należy pilnie zlikwidować – w drodze nowelizacji ustawy o refundacji – możliwości wzajemnego blokowania zmian w zapisach programów przez producentów leków.
Wykonawca: MZ.
 18. SMPT wymaga modernizacji i istotnego uproszczenia. Dane wprowadzane do SMPT powinny stanowić uzupełnienie, a nie powielenie danych z elektronicznej dokumentacji lekarskiej (te powinny być automatycznie pobierane do SMPT). W tym celu obie bazy muszą być zintegrowane.
Wykonawcy: MZ, NFZ, jednostki realizujące programy lekowe.
 19. Należy stworzyć systemowy mechanizm zgłaszania przez praktyków klinicznych niejasności w programach lekowych, weryfikowania i wprowadzania zmian. Wątpliwości w interpretacji zapisów powinny być niezwłocznie rozwiązywane przez NFZ, tak aby lekarze czuli się bezpiecznie przy podejmowaniu decyzji.
Wykonawca: MZ.
 20. Zapisy programów lekowych i system SMPT powinny przewidywać rzadkie sytuacje kliniczne, które nie mieszczą się w opisanych ścieżkach postępowania. Tacy chorzy powinni mieć możliwość korzystania z leczenia w zindywidualizowany sposób (np. udział w dwóch programach równocześnie, bardziej elastyczne traktowanie czasu leczenia lub przerw w terapii, indywidualne traktowanie wcześniejszego udziału w badaniu klinicznym lub eksperymencie medycznym, możliwość okresowego zawieszania leczenia).
Wykonawcy: MZ, NFZ.
 21. Potrzebne są zmiany w wycenach niektórych procedur związanych z programami lekowymi. Należy wyeliminować sytuacje, w których świadczenia rozliczane w programach lekowych są wyceniane niżej niż procedury standardowe.
Wykonawcy: MZ, AOTMiT, NFZ.
 22. Potrzebne są działania zwiększające – na potrzeby programów lekowych – dostępność i jakość badań molekularnych czynników predykcyjnych. Ich niedostatek może być przyczyną niedostępności leczenia ukierunkowanego. Należy dążyć do szerszego stosowania technologii sekwencjonowania nowej generacji, przy czym badania te powinny być wykonywane w ośrodkach certyfikowanych

i okresowo walidowanych, które działają na podstawie określonych standardów.

Wykonawcy: MZ, AOTMiT, towarzystwa naukowe.

23. Potrzebna jest, prowadzona przez MZ i placówki ochrony zdrowia, edukacja chorych włączanych do programów lekowych oraz lepsza informacja o ośrodkach, które je realizują. W działaniach tych ważną rolę mogą odegrać organizacje pacjentów.

Wykonawcy: MZ, towarzystwa naukowe, organizacje pacjentów.

Podsumowanie

Zarówno ogólne zasady tworzenia i prowadzenia programów lekowych, jak i konkretne zapisy wielu z nich, wymagają zmian.

Wypracowane przez uczestników konferencji wnioski i rekomendacje mogą zwiększyć dostępność tego instrumentu i poprawić jego efektywność w leczeniu chorych na nowotwory w Polsce.

Konflikt interesów: nie zgłoszono

Krzysztof Jakubiak

Modern Healthcare Institute

ul Zabłocińska 6/46

01-697 Warszawa

e-mail: kjakubiak@gazeta.pl

Zgłoszono: 11 lutego 2022

Zaakceptowano: 16 lutego 2022



Z kalendarium Zarządu PTO

styczeń – luty 2022

V Kongres Onkologii Polskiej

Zachęcamy do obejrzenia wybranych wykładów z V Kongresu Onkologii Polskiej, które są dostępne serwisie YouTube na kanale Polskiego Towarzystwa Onkologicznego.

www.pto.med.pl/ Onkologia w Polsce / V Kongres Onkologii Polskiej

Wywiady i artykuły

Krajowy Rejestr Nowotworów za 2019 rok

Ukazała się najnowsza edycja biuletynu *Nowotwory złośliwe w Polsce*, w którym opublikowano dane za 2019 rok. Publikacja powstała w ramach projektu *Krajowy Rejestr Nowotworów*, a jej autorami są Joanna Didkowska, Urszula Wojciechowska, Paweł Olasek, Florentino Caetano dos Santos, Irmina Michałek.

Źródło: KRN

Narodowy Instytut Onkologii im. Marii Skłodowskiej-Curie – Państwowy Instytut Badawczy otrzymał certyfikat OECl

NIO-PIB otrzymał Certyfikat OECl *Organisation of European Cancer Institutes* na 2022 rok. Organizacja Europejskich Instytutów Onkologicznych jest prawną, pozarządową jednostką non-profit. Została założona w 1979 roku, aby promować ściślejszą współpracę pomiędzy europejskimi centrami i instytutami onkologicznymi. Organizacja ma na celu promowanie efektywnego partnerstwa i współpracy instytucji onkologicznych w całej Europie.

Źródło: NIO-PIB

Przeróżające skutki pandemii. Nowotwory płuc i wątroby diagnozowane w zaawansowanym stadium

Stopień zaawansowania nowotworów złośliwych – przede wszystkim płuc i wątroby – jest zdecydowanie wyższy, niż przed pandemią – wskazał w rozmowie z PAP prof. Piotr Rutkowski z Narodowego Instytutu Onkologii w Warszawie. Dodał, że wynika to m.in. z wielomiesięcznych przekształceń na covidowe oddziałów pulmonologicznych oraz zakaźnych.

„W tej chwili przygotowujemy raport za 2021 rok i widać już wyraźnie istotny wzrost wydawanych kart DiLO (karta diagnostyki i leczenia onkologicznego). Już teraz szacujemy, że tych rozpoznanych nowotworów będzie więcej. Po pierwsze

dlatego, że Polska cały czas jest na fali wznoszącej rozpoznania nowotworów jako kraj, w którym wzrasta długość życia, a w którym nadal profilaktyka jest na niedostatecznym poziomie. Po drugie, część chorych, którzy nie zostali rozpoznani w 2020 roku, zostało rozpoznanych w 2021” – wyjaśnił ekspert. Przed pandemią „skok był o przeżyte 12–15 procent, czyli był to skok olbrzymi. Teraz znów cofamy się o kilka lat. Ośrodki onkologiczne mają w Polsce troszeczkę status szpitali jednoimiennych. One przez całą epidemię działają i zajmują się pacjentami, którzy są już w systemie i są leczeni. Nie było istotnego spadku hospitalizacji tych osób. (...) Teraz w związku z trafiaaniem do ośrodków pacjentów z bardziej zaawansowanymi nowotworami leczenie jest bardziej czasochłonne, bardziej kosztowne, trudniejsze. W gruncie rzeczy ogranicza to dostęp do leczenia kolejnym chorym” – dodał.

Źródło: PAP

Prof. Maciejczyk: Krajowa Sieć Onkologiczna – czas skończyć debaty i zacząć wprowadzać zmiany

W licznie organizowanych debatach i raportach od lat powtarzane są te same opinie: opieka nad chorymi z nowotworami jest nieskoordynowana, pacjenci nie mają dostępu do kompleksowego leczenia, brakuje ujednoczonych standardów postępowania diagnostyczno-terapeutycznego, brakuje monitorowania jakości i efektów opieki. Z danych NFZ dotyczących jakości chirurgii onkologicznej wynika, że próg 250 zabiegów w raku piersi w 2020 roku osiągnęło tylko 11 na 167 ośrodków realizujących ten zakres świadczeń. Natomiast w raku jelita grubego próg 75 zabiegów osiągnęło zaledwie 38 spośród 418 ośrodków. Podobne problemy można zauważyć również w wielu krajach europejskich. Najwyższy czas na wprowadzenie realnych zmian w organizacji opieki onkologicznej. (...) Szansę na wyrównanie dysproporcji jakościowej we wszystkich jednostkach działających w ramach pilotażu (35 szpitali w 4 województwach) dało wprowadzenie standaryzacji procesu diagnostyki i leczenia pacjenta onkologicznego. Opracowane zostały m.in. ścieżki dla pacjentów, protokoły badania histopatologicznego, *checklisty* i wzory karty konsylium, czyli pierwszy w historii system monitorowania jakości w onkologii w Polsce.

Źródło: medicalpress.pl

Prof. Rutkowski o opóźnieniach w realizacji strategii onkologicznej: pandemia bywa wymówką

– Wszelkie opóźnienia realizacji założeń NSO są niezrozumiałe, ponieważ wszystkim powinno zależeć, aby onkologia nie powodowała istotnego długu zdrowotnego, a tymczasem już widzimy, że mamy do czynienia z coraz bardziej zaawansowanymi przypadkami, a część chorych na nowotwory prawdopodobnie nadal nie została zdiagnozowana z powodu ograniczeń diagnostycznych – stwierdza ekspert. Jak podkreśla prof. Rutkowski, istotnym problemem polskiego systemu opieki zdrowotnej są m.in. ograniczone zasoby kadrowe, co z kolei pociąga za sobą konieczność koncentrowania działań na odpowiednich stopniach referencyjności, czego gwarancją może być jak najszybsze wprowadzenie Krajowej Sieci Onkologicznej.

Źródło: Puls Medycyny

Adam Maciejczyk: Krajowa Sieć Onkologiczna szansą na europejską jakość w onkologii

Krajowa Sieć Onkologiczna jest rozwiązaniem, które skupia się na poprawie organizacji opieki onkologicznej w Polsce. Proces tworzenia sieci onkologicznych jest powszechnie rekomendowanym rozwiązaniem, mamy już takie sieci w wielu krajach europejskich, wśród których znajdują się również Czechy. Pomysł na stworzenie Europejskiej Sieci Szpitali Onkologicznych zawarty również został w Europejskim Planie Walki z Rakiem. (...) Wdrożenie KSO powinno odbywać się etapowo. W pierwszym okresie wszystkie podmioty, które zajmują się opieką i leczeniem onkologicznym powinny mieć możliwość wejścia do sieci, jednak pod warunkiem zobowiązania się do rzetelnego raportowania do systemu danych jakościowych. (...)

Dobrze skonstruowana sieć onkologiczna zapewni pacjentom onkologicznym dostęp do odpowiedniej jakości opieki i leczenia, ale co równie ważne, zagwarantuje pracownikom opieki onkologicznej bardzo potrzebną stabilizację zasad działania organizacji opieki onkologicznej.

Źródło: medicalpress.pl

Konferencje i wydarzenia

- 12 stycznia 2022 roku odbyło się posiedzenie Rady Naukowej Narodowego Instytutu Onkologii im. Marii Skłodowskiej Curie – Państwowego Instytutu Badawczego.
- 26 stycznia 2022 roku miała miejsce konferencja *Priorytety w Ochronie Zdrowia 2022. W sesjach Kiedy polscy pacjenci z rakiem płuca będą mieć zapewniony dostęp do terapii na europejskim poziomie?; Czy w 2022, Polki otrzymają bezpłatny dostęp do szczepień przeciw HPV? oraz I linia w leczeniu onkologicznym i hematoonkologicznym* wzięli udział prof. Maciej Krzakowski, prof. Piotr Rutkowski oraz dr hab. Adam Maciejczyk.
- W dniach 26–27 stycznia 2022 roku zorganizowano doroczne spotkanie członków Grupy Sterującej All.Can z udziałem członków Zarządu Głównego PTO.
- 1 lutego 2022 roku odbyło się IV Spotkanie Rady Ekspertów ds. Onkologii w ramach Medycznej Racji Stanu. Wzięli w nim udział członkowie Zarządu Głównego PTO: prof. Maciej Krzakowski, prof. Piotr Rutkowski oraz dr hab. Adam Maciejczyk.
- 24 lutego 2022 roku redakcja ekonomiczna Grupy Medialnej FratRIA zorganizowała debatę *Onkologia w dobie pandemii*.

Trastuzumab deruxtecan in *HER2*-mutant non-small-cell lung cancer

Li B., Smit E., Goto Y. i wsp.

N. Engl. J. Med., 2022; 386: 241–251

Leczenie celowane przeciw 2. receptorowi ludzkiego naskórkowego czynnika wzrostu nie zostało zatwierdzone w leczeniu niedrobnokomórkowego raka płuca (*non-small-cell lung cancer* – NSCLC). Skuteczność i bezpieczeństwo leczenia trastuzumabem derukstekanem (wcześniejsza nazwa DS-8201), przeciwciałem przeciw *HER2* połączonym z lekiem, nie było badane z udziałem dużych grup chorych na NSCLC z mutacją *HER2*.

Metody. W międzynarodowym wieloośrodkowym badaniu II fazy trastuzumab derukstekan (w dawce 6,4 mg/kg mc.) podawano chorym na rozlanego NSCLC z mutacją *HER2*, u których stwierdzono oporność na standardowe leczenie. Pierwszorzędownym punktem końcowym była obiektywna odpowiedź w niezależnej ocenie centralnej. Drugorzędowym punktem końcowym był czas trwania odpowiedzi, przeżycie wolne od choroby, całkowity czas przeżycia i bezpieczeństwo. Oceniano również biomarkery wariantów *HER2*.

Wyniki. Do badania włączono 91 chorych. Mediana czasu obserwacji wynosiła 13,1 miesiąca (zakres 0,7–29,1). Udział obiektywnych odpowiedzi wyniósł 55% (95% przedział ufności [confidence interval – CI] 44–65), mediana czasu trwania odpowiedzi 9,3 miesiąca (95% CI 5,7–14,7), mediana czasu wolnego od choroby 8,2 miesiąca (95% CI 6,0–11,9), a mediana całkowitego czasu przeżycia 17,8 miesiąca (95% CI, 13,8–22,1). Profil bezpieczeństwa był zgodny z danymi z poprzednich badań, częstość działań niepożądanych związanych z lekiem w stopniu 3. lub wyższym wynosiła 46%; najczęstszym działaniem niepożądanym była neutropenia (19%). Śródmiaższową chorobę płuc związaną z lekiem zaobserwowano u 26% chorych, a 2 chorych zmarło z tego powodu. Odpowiedzi obserwowano bez względu na obecność różnych wariantów mutacji *HER2*, a także u chorych bez wykrywalnej ekspresji *HER2* lub amplifikacji *HER2*.

Wnioski. Trastuzumab derukstekan wykazał trwałą aktywność przeciwnowotworową u chorych na uprzednio leczonego NSCLC z mutacją *HER2*. Profil bezpieczeństwa obejmował śródmiaższową chorobę płuc, która była przyczyną zgonu dwóch chorych. Zaobserwowane działania niepożądane były zgodne z poprzednio opisanymi.

Nivolumab combination therapy in advanced esophageal squamous-cell carcinoma

Doki Y., Ajani J., Kato K. i wsp.

N. Engl. J. Med., 2022; 386: 449–462

Skuteczność chemioterapii pierwszej linii u chorych na zaawansowanego raka płaskonabłonkowego przełyku jest niewielka. W porównaniu z chemioterapią niwolumab wydłużył czas całkowitego przeżycia chorych na uprzednio leczonego zaawansowanego raka płaskonabłonkowego przełyku.

Metody. W otwartym badaniu III fazy chorych na uprzednio nieleczony nieoperacyjny, zaawansowany, nawrotny lub rozlanego raka płaskonabłonkowego przełyku przydzielano losowo (w stosunku 1:1:1) do leczenia niwolumabem w połączeniu z chemioterapią, niwolumabem w połączeniu z ipilimumabem lub do wyłącznej chemioterapii. Pierwszorzędownym punktem końcowym był czas całkowitego przeżycia oraz czas wolny od progresji, określony na podstawie oceny centralnej przez niezależnego eksperta. Hierarchiczną analizę przeprowadzono w grupie chorych z ekspresją 1. liganda programowanej śmierci (PD-L1) $\geq 1\%$, a następnie w całej grupie przydzielonej losowo do leczenia.

Wyniki. Łącznie 970 chorych przydzielono losowo do leczenia. Podczas 13-miesięcznej obserwacji czas całkowitego przeżycia był znacząco dłuższy u chorych otrzymujących niwolumab z chemioterapią w porównaniu z osobami poddanymi wyłącznie chemioterapii, zarówno wśród chorych z ekspresją PD-L1 $\geq 1\%$ (mediana 15,4 *versus* 9,1 miesiąca; współczynnik ryzyka (*hazard ratio* – HR) 0,54; 99,5% przedział ufności [CI] 0,37 do 0,80; $p < 0,001$), jak i w całej grupie (mediana 13,2 vs 10,7 miesiąca; HR 0,74; 99,1% CI 0,58–0,96; $p = 0,002$). Czas całkowitego przeżycia był znacząco dłuższy wśród leczonych niwolumabem z ipilimumabem w porównaniu z poddanymi wyłącznie chemioterapii wśród chorych z ekspresją PD-L1 $\geq 1\%$ (mediana 13,7 vs 9,1 miesiąca; HR 0,64; 98,6% CI 0,46–0,90; $p = 0,001$) i w całej grupie (mediana 12,7 vs 10,7 miesiąca; HR 0,78; 98,2% CI 0,62–0,98; $p = 0,01$). Wśród chorych z ekspresją PD-L1 $\geq 1\%$ zaobserwowano również znaczące wydłużenie przeżycia wolnego od progresji w grupie otrzymującej niwolumab z chemioterapią w porównaniu z chorymi poddawanymi wyłącznie chemioterapii (HR progresji lub zgonu 0,65; 98,5% CI 0,46–0,92; $p = 0,002$), ale nie zaobserwowano różnicy pomiędzy leczonymi niwolumabem i ipilimumabem a poddawanymi wyłącznie chemioterapii. Częstość występowania działań niepożądanych

w stopniu 3. lub 4. wynosiła 47% w grupie otrzymującej niwolumab z chemioterapią, 32% w grupie leczonej niwolumabem z ipilimumabem oraz 36% w grupie poddanej wyłącznie chemioterapii.

Wnioski. Zarówno zastosowanie niwolumabu z chemioterapią, jak i niwolumabu z ipilimumabem w leczeniu pierwszej linii wiązało się ze znamienne dłuższym czasem całkowitego przeżycia u chorych na zaawansowanego płaskonabłonkowego raka przełyku w porównaniu z zastosowaniem wyłącznie chemioterapii, przy czym nie stwierdzono nowych działań niepożądanych.

Trametinib versus standard of care in patients with recurrent low-grade serous ovarian cancer (GOG 281/LOGS): an international, randomised, open-label, multicentre, phase 2/3 trial

Gershenson D., Miller A., Brady W. i wsp.

Lancet, 2022; 399: 541–553

Surowiczy rak jajnika lub otrzewnej o niskim stopniu złośliwości charakteryzuje się zaburzeniem ścieżki MAPK i mniejszą wrażliwością na chemioterapię w porównaniu z rakiem surowiczym o wysokim stopniu złośliwości. Porównano zastosowanie inhibitora MEK, trametynybu, ze standardowym leczeniem wybranym przez badacza u chorych, u których doszło do nawrotu raka surowiczego o niskim stopniu złośliwości.

Metody. Do międzynarodowego otwartego wieloośrodkowego badania II/III fazy, prowadzonego w 84 szpitalach w USA i Wielkiej Brytanii, włączano chore powyżej 18. r.ż. z nawrotem surowiczego raka jajnika o niskiej złośliwości, z mierzalną chorobą stwierdzoną na podstawie kryteriów RECIST 1.1, które otrzymały co najmniej jedną linię chemioterapii zawierającą związki platyny, ale nie otrzymały wszystkich pięciu standardowo stosowanych leków. Chore mogły otrzymać nieograniczoną liczbę linii leczenia. Do badania nie włączano chorych na surowicze guzy o granicznej złośliwości ani na surowiczego raka zawierającego komponent o niskim i wysokim stopniu złośliwości. Chore przydzielono losowo (w stosunku 1:1) do otrzymywania trametynybu (2 mg codziennie doustnie) albo do standardowego leczenia (jeden z pięciu schematów do wyboru: paklitaksel 80 mg/m² dożylnie w dniu 1., 8., 15. co 28 dni, pegylowana liposomalna doksorubicyna 40–50 mg/m² dożylnie co 4 tygodnie, topotekan 4 mg/m² dożylnie w dniu 1., 8., 15. co 28 dni, letrozol 2,5 mg doustnie codziennie lub tamoksyfen 20 mg doustnie dwa razy dziennie. Randomizacja była stratyfikowana według regionu geograficznego (USA lub Wielka Brytania), liczby uprzednich linii leczenia (1, 2, ≥3), stanu sprawności (0 lub 1) i planowanego leczenia standardowego do wyboru. Pierwszorzędownym punktem końcowym było przeżycie wolne od progresji ocenione przez badacza na podstawie obrazowania na początku badania, co 8 tygodni przez 15 miesięcy, a następnie co 3 miesiące w grupie zgod-

nej z zamiarem leczenia. Bezpieczeństwo leczenia oceniano u chorych, które otrzymały co najmniej jedną dawkę leku.

Wyniki. Od 27 lutego 2014 roku do 10 kwietnia 2018 roku 260 chorych włączono i przydzielono losowo do leczenia trametynybem (n = 130) lub standardowego (n = 130). W pierwotnej analizie stwierdzono 217 przeżyć wolnych od progresji (101 [78%] w grupie leczonych trametynybem i 116 [89%] wśród leczonych standardowo). Mediana przeżycia wolnego od progresji w grupie leczonej trametynybem wyniosła 13 miesięcy (95% CI 9,9–15,0) w porównaniu z 7,2 miesiąca (5,6–9,9) w grupie leczonej standardowo (HR 0,48 [95% CI 0,36–0,64]; p < 0,0001). Najczęstszymi działaniami niepożądanymi w stopniu 3. i 4. wśród leczonych trametynybem były: wysypka (17 spośród 128 [13%]), niedokrwistość (16 [13%]), nadciśnienie tętnicze (15 [12%]), biegunka (13 [10%]), nudności (12 [9%]) i zmęczenie (10 [8%]), a wśród leczonych standardowo: ból brzucha (22 [17%]), nudności (14 [11%]), niedokrwistość (12 [10%]) i wymioty (10 [8%]). Nie stwierdzono zgonów związanych z leczeniem.

Wnioski. Trametynyb stanowi nową opcję standardowego leczenia dla chorych z nawrotem surowiczego raka jajnika o niskim stopniu złośliwości.

Axicabtagene ciloleucel as second-line therapy for large B-cell lymphoma

Locke F., Miklos D., Jacobson C. i wsp.

N. Engl. J. Med., 2022; 386: 640–654

Rokowanie u chorych na opornego na leczenie chłoniaka z dużych komórek B lub z wczesnym nawrotem po pierwszej linii chemioimmunoterapii jest złe.

Metody. Przeprowadzono międzynarodowe badanie III fazy z udziałem chorych na opornego na leczenie chłoniaka z dużych komórek B lub z nawrotem w ciągu 12 miesięcy po pierwszej linii chemioimmunoterapii. Uczestników badania przydzielono losowo (w stosunku 1:1) do leczenia axykabtagenem cyloleucelem (axi-cel, genetycznie zmodyfikowane autologiczne limfocyty T skierowane przeciw CD19) lub do leczenia standardowego (dwa lub trzy cykle określonej w protokole, wybranej przez badacza chemioimmunoterapii poprzedzającej chemioterapię wysokodawkową z autologicznym przeszczepieniem komórek macierzystych u chorych z odpowiedzią po chemioimmunoterapii). Pierwszorzędownym punktem końcowym był czas wolny od zdarzeń. Drugorzędownym punktem końcowym były: odpowiedź i całkowity czas przeżycia. Oceniano również bezpieczeństwo leczenia.

Wyniki. Łącznie 180 chorych przydzielono losowo do leczenia axi-cel, a 179 do leczenia standardowego. W analizie pierwszorzędownego punktu końcowego przeżycia wolnego od zdarzeń wykazano, że leczenie axi-cel było lepsze od standardowego. Po obserwacji, której mediana wyniosła 24,9 miesiąca, uzyskano medianę przeżycia wolnego od zdarzeń 8,3 miesiąca

w grupie otrzymującej axi-cel i 2 miesiące w grupie leczonej standardowo, a udział 24-miesięcznych przeżyć wolnych od zdarzeń wyniósł odpowiednio 41% i 16% (HR zdarzenia lub zgonu 0,40; 95% CI 0,31–0,51; $p < 0,001$). Odpowiedź na leczenie uzyskano u 83% chorych leczonych axi-cel i u 50% z grupy leczonej standardowo (w tym całkowitych odpowiednio: 65% i 32%). W analizie pośredniej szacowany udział całkowitych 2-letnich przeżyć wyniósł 61% w grupie otrzymującej axi-cel i 52% w grupie leczonej standardowo. Udział działań niepożądanych w stopniu 3. lub wyższym wśród leczonych axi-cel oceniono na 91%, a wśród leczonych standardowo 83%. Wśród chorych leczonych axi-cel zespół uwalniania cytokin w stopniu 3. lub wyższym stwierdzono u 6% chorych, a zdarzenia neurologiczne w stopniu 3. lub wyższym u 21% chorych. Nie stwierdzono zgonów związanych z zespołem uwalniania cytokin lub ze zdarzeniami neurologicznymi.

Wnioski. Leczenie za pomocą axi-cel znacząco wydłużyło czas wolny od zdarzeń i wiązało się z wyższym udziałem odpowiedzi w porównaniu z standardowym leczeniem, przy spodziewanym nasileniu działań niepożądanych.

Event-free survival with pembrolizumab in early triple-negative breast cancer

Schmid P., Cortes J., Dent R. i wsp.
N. Engl. J. Med., 2022; 386: 556–567

W badaniu III fazy dołączenie pembrolizumabu do przedoperacyjnej chemioterapii znacząco zwiększyło udział całkowitych odpowiedzi patologicznych po zabiegu operacyjnym (określonych jako brak cech inwazyjnego raka w piersi i węzłach chłonnych) u chorych na potrójnie ujemnego raka piersi. Przedstawiono wyniki dotyczące przeżycia wolnego od zdarzeń.

Metody. Chore na uprzednio nieleczonego potrójnie ujemnego raka piersi w II i III stopniu zaawansowania przydzielano losowo (w stosunku 2:1) do stosowania przedoperacyjnej chemioterapii (4 cykle paklitakselu z karboplatiną, a następnie 4 cykle doksorubicyny lub epirubicyny z cyklofosfamidem) w połączeniu z pembrolizumabem (w dawce 200 mg) lub z placebo – podawanymi co 3 tygodnie. Po operacji chore otrzymały pembrolizumab lub placebo co 3 tygodnie do 9 cykli. Pierwszorzędownym punktem końcowym była całkowita odpowiedź patologiczna i przeżycie wolne od zdarzeń, określone jako czas od randomizacji do progresji, która uniemożliwiła zabieg operacyjny, lub do nawrotu miejscowego albo odległego, lub do rozpoznania drugiego pierwotnego nowotworu albo zgonu z jakiegokolwiek przyczyny. Oceniano również bezpieczeństwo leczenia.

Wyniki. Spośród 1174 chorych przydzielonych losowo do leczenia 784 otrzymało pembrolizumab z chemioterapią i 390 placebo z chemioterapią. Mediana czasu obserwacji w czwartej planowanej analizie pośredniej (odcięcie danych 23 marca 2021 r.) wyniosła 39,1 miesiąca. Szacowany udział

przeżyć wolnych od zdarzeń w ciągu 36 miesięcy wyniósł 84,5% w grupie otrzymującej pembrolizumab i chemioterapię (95% CI 81,7–86,9) w porównaniu do 76,8% (95% CI 72,2–80,7) w grupie otrzymującej placebo z chemioterapią (współczynnik ryzyka zdarzenia lub zgonu 0,63; 95% CI 0,48–0,82; $p < 0,001$). Działania niepożądane występowały głównie podczas leczenia przedoperacyjnego i były zgodne z profilem bezpieczeństwa ustalonym dla pembrolizumabu i chemioterapii.

Wnioski. Przedoperacyjne zastosowanie pembrolizumabu w skojarzeniu z chemioterapią, a następnie podanie w leczeniu uzupełniającym pembrolizumabu po zabiegu operacyjnym u chorych na wczesnego potrójnie ujemnego raka piersi znacząco wydłużyło czas wolny od zdarzeń w porównaniu z zastosowaniem wyłącznie przedoperacyjnej chemioterapii.

Lenvatinib plus pembrolizumab for advanced endometrial cancer

Makker V., Colombo N., Herráez A.C. i wsp.
N. Engl. J. Med., 2022; 386: 437–448

Nie ma jednoznacznych wytycznych odnośnie do leczenia wznowy raka trzonu macicy po zastosowanej wcześniej chemioterapii zawierającej pochodne platyny.

Metody. W badaniu III fazy chore na zaawansowanego raka trzonu macicy, które wcześniej przebyły co najmniej jedną linię chemioterapii zawierającej pochodne platyny, przydzielano losowo (w stosunku 1:1) do leczenia lenwatinibem (w dawce 20 mg doustnie raz na dobę) w połączeniu z pembrolizumabem (w dawce 200 mg dożylnie co 3 tygodnie) lub do chemioterapii wybranej przez lekarza (doksorubicyna w dawce 60 mg/m² dożylnie co 3 tygodnie lub paklitaksel w dawce 80 mg/m² dożylnie raz w tygodniu z jednym tygodniem przerwy co 3 podania). Pierwszorzędownym punktem końcowym było przeżycie bez progresji (oceniane przez zaślepiony niezależny zespół centralny zgodnie z kryteriami RECIST w wersji 1.1) oraz przeżycie całkowite. Punkty końcowe oceniano u chorych z zachowanym mechanizmem naprawczym DNA (*proficient MMR* – pMMR) oraz w całej badanej grupie. Oceniono także bezpieczeństwo prowadzonego leczenia.

Wyniki. 827 chorych (697 z chorobą pMMR i 130 z chorobą przebiegającą z upośledzeniem mechanizmu naprawy DNA) przydzielono losowo do grupy otrzymującej lenwatinib z pembrolizumabem (411 chorych) lub poddawanych chemioterapii (416 chorych). Mediana czasu wolnego od progresji była dłuższa wśród leczonych lenwatinibem z pembrolizumabem

(grupa pMMR: 6,6 vs 3,8 miesiąca; HR progresji lub zgonu 0,60; ogółem 7,2 vs 3,8 miesiąca; HR 0,56). Mediana czasu całkowitego przeżycia była dłuższa w grupie leczonych lenwatynibem z pembrolizumabem w porównaniu z poddanymi chemioterapii (grupa pMMR 17,4 vs 12,0 miesięcy; HR zgonu 0,68; ogółem 18,3 vs 11,4 miesiąca; HR 0,62). Udział niepożądanych zdarzeń 3. lub wyższego stopnia wyniósł 88,9% dla leczonych lenwatynibem z pembrolizumabem i 72,7% w przypadku poddanych chemioterapii.

Wnioski. W porównaniu z chemioterapią zastosowanie lenwatynibu w skojarzeniu z pembrolizumabem wydłużyło czas wolny od progresji i czas całkowitego przeżycia u chorych na zaawansowanego raka trzonu macicy.

Polatuzumab vedotin in previously untreated diffuse large B-cell lymphoma

Tilly H., Morschhauser F., Sehn L.H. i wsp.
N. Engl. J. Med., 2022; 386: 351–363

Standardowym leczeniem w przypadku chorych na rozlanego chłoniaka z dużych komórek B (*diffuse large B-cell lymphoma* – DLBCL) jest chemioterapia z zastosowaniem rytuksymabu, cyklofosfamidu, doksorubicyny, winkrystyny i prednizonu (schemat R-CHOP), jednak udaje się wyleczyć tylko 60% chorych. Polatuzumab vedotin jest połączeniem przeciwciała z lekiem ukierunkowanym na CD79b (cząsteczkę obecną na powierzchni złośliwych limfocytów B).

Metody. Przeprowadzono międzynarodowe podwójnie zaślepienie badanie III fazy, którego celem była ocena skuteczności zmodyfikowanego schematu R-CHOP, w którym winkrystynę zastąpiono polatuzumabem (pola-R-CHP). Chorych (w wieku 18–80 lat) na wcześniej nieleczonego DLBCL pośredniego lub wysokiego ryzyka przydzielono losowo (w stosunku 1:1) do przyjęcia 6 cykli pola-R-CHP lub R-CHOP, po których obu grupom podawano dwa cykle rytuksymabu. Pierwszorzędownym punktem końcowym było przeżycie bez progresji choroby. Drugorzędowe punkty końcowe obejmowały przeżycie całkowite i bezpieczeństwo terapii.

Wyniki. 879 chorych przydzielono losowo do leczenia, w tym 440 do stosowania pola-R-CHP, a 439 do R-CHOP. Mediana czasu obserwacji wyniosła 28,2 miesiąca. Udział przeżyć bez progresji był statystycznie wyższy wśród leczonych pola-R-CHP (76,7% vs 70,2%). Udział 2-letnich całkowitych przeżyć nie różnił się statystycznie pomiędzy badanymi grupami (88,7% vs 88,6%). Profil bezpieczeństwa był podobny w obu grupach.

Wnioski. Po zastosowaniu zmodyfikowanego schematu R-CHOP (pola-R-CHP) ryzyko progresji, nawrotu lub zgonu wśród chorych na wcześniej nieleczonego DLBCL pośredniego lub wysokiego ryzyka było niższe niż w przypadku stosowania standardowego schematu R-CHO.

Association of treatment modality, functional outcomes, and baseline characteristics with treatment-related regret among men with localized prostate cancer

Wallis Ch.J.D., Zhao Z., Huang L. i wsp.
JAMA Oncol., 2022; 8: 50–59

Rozczarowanie związane z leczeniem (*treatment-related regret*) jest zintegrowanym, skoncentrowanym na chorym miernikiem, uwzględniającym zachorowalność, wyniki leczenia i niepokój związany z rozpoznaniem i leczeniem raka gruczołu krokowego. Oceniono zależność pomiędzy podejściem do leczenia, jego wynikami i oczekiwaniami chorych oraz rozczarowaniem związanym z leczeniem wśród chorych na wczesnego raka gruczołu krokowego.

Metody. W populacyjnym prospektywnym badaniu kohortowym wykorzystano 5 rejestrów zawierających dane epidemiologiczne oraz dotyczące wyników leczenia (SEER) chorych na wczesnego raka gruczołu krokowego zebrane od 1 stycznia 2011 roku do 31 grudnia 2012 roku. Dane analizowano od 2 sierpnia 2020 roku do 1 marca 2021 roku. Leczenie raka gruczołu krokowego obejmowało zabieg operacyjny, radioterapię lub aktywną obserwację. Rozczarowanie związane z leczeniem zgłaszane przez chorego oceniano przy użyciu zatwierdzonych wskaźników. W modelach regresji uwzględniono cechy demograficzne, kliniczno-patologiczne, sposoby leczenia i działania niepożądane zgłaszane przez chorych.

Wyniki. Wśród 2072 chorych objętych analizą (mediana wieku 64 lata [IQR, 59–69]), rozczarowanie związane z leczeniem po 5 latach od rozpoznania odnotowano u 183 chorych (16%) poddanych zabiegowi operacyjnemu, 76 (11%) poddanych radioterapii i 20 (7%) poddawanych aktywnej obserwacji. W porównaniu z aktywną obserwacją, po uwzględnieniu wyjściowych różnic, leczenie wiązało się ze zwiększonym prawdopodobieństwem rozczarowania wśród chorych poddanych zabiegowi operacyjnemu (skorygowany iloraz szans [aOR] 2,40 [95% CI 1,44–4,01]), ale nie radioterapii (aOR 1,53 [95% CI 0,88–2,66]). Po uwzględnieniu zaburzeń zgłaszanych przez chorych, sposób leczenia nie był niezależnie związany z rozczarowaniem. Dysfunkcja seksualna była statystycznie związana z rozczarowaniem (aOR dla zmiany funkcji seksualnych w stosunku do wartości wyjściowej 0,65 [95% CI 0,52–0,81]). Również subiektywna postrzegana przez chorego skuteczność leczenia (aOR 5,40 [95% CI 2,15–13,56]) i związane z nim działania niepożądane w porównaniu z wcześniejszymi wyobrażeniami chorego (aOR 5,83 [95% CI 3,97–8,58]) były związane z rozczarowaniem. Inne cechy chorego w chwili podejmowania decyzji o leczeniu, w tym wyniki narzędzia partycypacyjnego podejmowania decyzji (aOR 0,80 [95% CI 0,69–0,92]), wsparcie społeczne (aOR 0,78 [95% CI 0,67–0,90]) i wiek (aOR, 0,78 [95% CI 0,62–0,97]) były statystycznie związane z rozczarowaniem.

Wyniki były porównywalne przy ocenie rozczarowania także po 3 latach od rozpoznania choroby.

Wnioski. Wyniki badania sugerują, że więcej niż 1 na 10 chorych na wczesnego raka gruczołu krokowego odczuwa rozczarowanie związane z leczeniem. Wydaje się, że różni się ono w zależności od sposobu leczenia i związanych z nim wyników funkcjonalnych i oczekiwań chorego. Gotowość do leczenia wynikająca z oczekiwań chorego oraz spodziewane działania niepożądane leczenia przedstawione w ramach wspólnego podejmowania decyzji, powinny stanowić przedmiot przyszłych badań, by sprawdzić, czy można zmniejszyć częstość rozczarowania związanego z leczeniem u chorych na wczesnego raka gruczołu krokowego.

Survival with cemiplimab in recurrent cervical cancer

Tewari K.S., Monk B.J., Vergote I. i wsp.
N. Engl. J. Med., 2022; 386: 544–555

W przypadku chorych ze wznową raka szyjki macicy rokowanie jest złe. Sprawdzone czy cemiplimab, ludzkie przeciwciało blokujące receptor zaprogramowanej śmierci komórki (PD-1), wykorzystywane obecnie do leczenia raka płuca i raka skóry, może wykazać aktywność kliniczną w tej grupie chorych.

Metody. Do badania III fazy włączono chore z progresją po chemioterapii pierwszej linii zawierającej pochodną platyny, niezależnie od ekspresji liganda receptora PD-1 (PD-L1). Chore przydzielono losowo (1:1) do leczenia cemiplimabem (350 mg co 3 tygodnie) lub do jednolekowej chemioterapii wybranej

przez badacza. Pierwszorzędowym punktem końcowym był czas całkowitego przeżycia. Oceniono także przeżycie bez progresji i bezpieczeństwo stosowanego leczenia.

Wyniki. Do badania włączono 608 kobiet (po 304 w każdej grupie). W całej badanej grupie mediana całkowitego przeżycia była dłuższa dla leczonych cemiplimabem niż wśród poddanych chemioterapii (12,0 miesiąca vs 8,5 miesiąca; HR zgonu 0,69; 95% CI 0,56–0,84; dwustronny $p < 0,001$). Korzyści w zakresie przeżycia były spójne w obu podgrupach histologicznych (rak płaskonabłonkowy i gruczolakorak [w tym rak gruczołowo-płaskonabłonkowy]). Czas wolny od progresji był również dłuższy wśród leczonych cemiplimabem w porównaniu z poddanymi chemioterapii w całej badanej grupie (HR progresji choroby lub zgonu 0,75; 95% CI 0,63–0,89; obustronne $p < 0,001$). Udział obiektywnych odpowiedzi w całej badanej grupie wyniósł 16,4% (95% CI 12,5–21,1) wśród leczonych cemiplimabem w porównaniu z 6,3% (95% CI 3,8–9,6) w grupie poddanych chemioterapii. Wśród leczonych cemiplimabem udział obiektywnych odpowiedzi w grupie z ekspresją PD-L1 $\geq 1\%$ wyniósł 18% (95% CI 11–28), a w grupie z ekspresją $< 1\%$ wyniósł 11% (95% CI, 4–25). Ogółem, udział zdarzeń niepożądanych 3. lub wyższego stopnia wyniósł 45,0% wśród leczonych cemiplimabem i 53,4% wśród poddanych chemioterapii.

Wyniki. Czas przeżycia chorych ze wznową raka szyjki macicy po chemioterapii pierwszej linii zawierającej platynę był znacząco dłuższy po zastosowaniu cemiplimabu niż po jednolekowej chemioterapii.

Anna Kowalczyk
Ewa Szutowicz-Zielińska
Magdalena Dróżka

XXVIII Zjazd Polskiego Towarzystwa Chirurgii Onkologicznej

1–3 września 2022 roku

Gdańsk

Zjazdowi towarzyszyć będzie XXXIX Konferencja Naukowo-Szkoleniowa PTChO.

Więcej szczegółów na stronach: <https://zjazdptcho.pl> oraz <https://ptcho.pl>

Nowotwory. Journal of Oncology – Best Original Paper Award

Przypominamy o konkursie czasopisma *Nowotwory. Journal of Oncology* na najlepszą pracę oryginalną opublikowaną w danym roczniku. Ogłoszenie wyników za 2022 r. nastąpi w pierwszym kwartale 2023 r.

Zapraszamy do składania manuskryptów przez nasz system elektroniczny.

Szczegóły na stronie www.nowotwory.edu.pl
