ISSN 2543–5248

Tom 5 | Numer 2 | Rok 2020

Biuletyn Polskiego Towarzystwa Onkologicznego

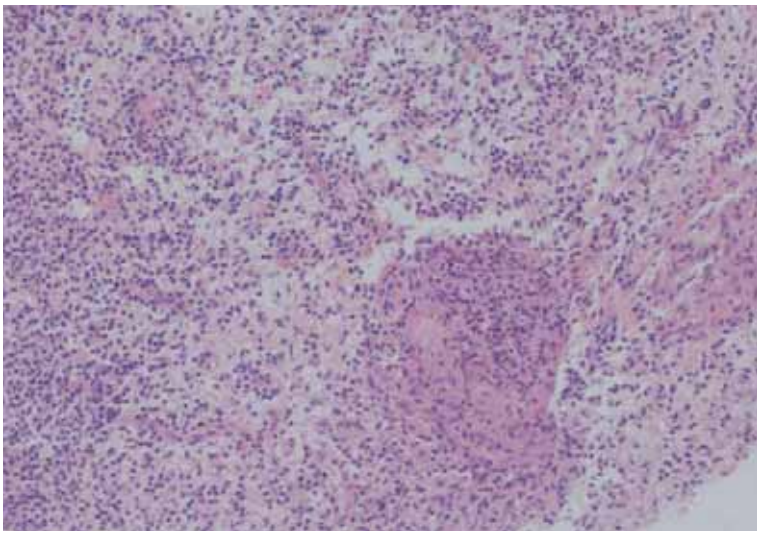
Nowotwory

Leczenie systemowe pacjentów z rozpoznaniem choroby nowotworowej w kontekście pandemii SARS-CoV-2 – stanowisko Polskiego Towarzystwa Onkologii Klinicznej
P.J. Wysocki, Ł. Kwinta, P. Potocki, M.Z. Wojtukiewicz, B. Radecka, P. Tomczak, M. Jarząb, A. Kawecki, M. Krzakowski

Testicular dose contributed by X-ray volume image-(XVI)-guided intensity – modulated radiotherapy (IMRT) in prostate cancer patients
D. Hempel, R. Chrenowicz, T. Filipowski, M.Z. Wojtukiewicz, E. Sierko

Oncogeriatrics (part 5.). The role of comorbidities in the older patients with cancer
U. Skorus, J. Kenig

Adjuvant radioiodine treatment in patients with thyroid cancer – current recommendations
A. Czarniecka, D. Handkiewicz-Junak



Polskie Towarzystwo Onkologiczne

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

PATRO

VIA MEDICA

Warsaw Sarcoma Meeting 2020

Warszawa
5 grudnia 2020 roku

Przewodniczący Komitetu Naukowego

prof. dr hab. n. med. Piotr Rutkowski
prof. dr hab. n. med. Maciej Krzakowski

PATRONAT

Polskie Towarzystwo Onkologii Klinicznej

Szczegółowe informacje oraz rejestracja na stronie internetowej:

www.warsawsarcoma.viamedica.pl

ORGANIZATOR

VIA MEDICA

PATRONAT MEDIALNY

tvmed

PARTNER

ikamed.pl

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

Biuletyn Polskiego Towarzystwa Onkologicznego

Nowotwory

Redaktorzy Działów

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

Rada Redakcyjna

M. Baum (Wielka Brytania)
M. Baumann (Niemcy)
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. Kużdżał
M. Litwiniuk
A. Maciejczyk
B. Maciejewski
S. Mrowiec
A. Nasierowska-Guttmejer
Z.I. Nowecki
J. Overgaard (Dania)
L.J. Peters (Australia)
J. Piekarski
W. Polkowski
J. Reguła
R. Rosell (Hiszpania)
B. Sas-Korczyńska
M.I. Saunders (Wielka Brytania)
J.A. Siedlecki
E. Sierko
K. Składowski
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
P.H. Wiernik (USA)
M. Wojtukiewicz
P. Wysocki

Redaktor Naczelny: Wojciech M. WYSOCKI
Redaktor Honorowy: Edward TOWPIK
Redaktor: Richard F. MOULD (Wielka Brytania)

Biuletyn Polskiego Towarzystwa Onkologicznego

Nowotwory

dwumiesięcznik

oficjalny organ

POLSKIEGO TOWARZYSTWA
ONKOLOGICZNEGO

Narodowy Instytut Onkologii
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, Anna Wrona, Krzysztof Konopa

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

Adres korespondencyjny:
Krakowska Akademia im. Andrzeja Frycza-Modrzewskiego
ul. Gustawa Herlinga-Grudzińskiego 1
30-705 Kraków
pokój 309
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

Zdjęcie na okładce: Mixed lympho-granulocytic inflammatory infiltrate with non-necrotic granuloma. Courtesy of Andrzej Lorek

ISSN 2543–5248

19-0212.002.001

RAK PIERSI 2020

Aktualne wytyczne postępowania diagnostyczno–terapeutycznego PTOK

Przewodniczący Komitetu Naukowego:

prof. dr hab. n. med. Piotr Wysocki
prof. dr hab. n. med. Maciej Krzakowski

VIRTUAL MEETING	**13.05.2020 r.**
VIRTUAL MEETING	**17.06.2020 r.**
Opole	**7.10.2020 r.**
Wrocław	**14.10.2020 r.**

Szczegółowe informacje
i rejestracja na stronie internetowej: **www.rakpiersiptok.viamedica.pl**

PATRONAT
Polskie Towarzystwo Onkologii Klinicznej

ORGANIZATOR
VIA MEDICA

PATRONAT MEDIALNY
tvmed

PARTNER
ikamed.pl
internetowa księgarnia medyczna

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

19-0491.001.011

NOWOŚCI W LECZENIU NOWOTWORÓW UKŁADU CHŁONNEGO

VIRTUAL MEETING

14 MAJA 2020 ROKU

Przewodniczący Komitetu Naukowego
prof. dr hab. n. med. Jan Walewski
prof. dr hab. n. med. Iwona Hus

WWW.NUCH.VIAMEDICA.PL

nuch@viamedica.pl
58 320 94 94

PATRONAT: PTHiT, Polskie Towarzystwo Onkologii Klinicznej
ORGANIZATOR: VIA MEDICA
PATRONAT MEDIALNY: Onkoedu Serwis dla lekarzy specjalistów, tvmed
PARTNER: ikamed.pl

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

19-0474.001.017

Spis treści

COVID-19

Edytorial 53

Zalecenia dla pacjentów onkologicznych w związku z sytuacją epidemiologiczną w kraju 54

Zalecenia Polskiego Towarzystwa Onkologicznego i Polskiego Towarzystwa Chirurgii Onkologicznej w sprawie postępowania z pacjentami onkologicznymi 56

Stanowisko Polskiego Towarzystwa Chirurgii Onkologicznej w sprawie postępowania u chorych na nowotwory wymagających leczenia chirurgicznego w okresie zagrożenia epidemiologicznego 58

Leczenie systemowe pacjentów z rozpoznaniem choroby nowotworowej w kontekście pandemii SARS-CoV-2 – stanowisko Polskiego Towarzystwa Onkologii Klinicznej 60

Piotr J. Wysocki, Łukasz Kwinta, Paweł Potocki, Marek Z. Wojtukiewicz, Barbara Radecka, Piotr Tomczak, Michał Jarząb, Andrzej Kawecki, Maciej Krzakowski

Artykuł oryginalny

Testicular dose contributed by X-ray volume image-(XVI)-guided intensity – modulated radiotherapy (IMRT) in prostate cancer patients 64

Dominika Hempel, Robert Chrenowicz, Tomasz Filipowski, Marek Z. Wojtukiewicz, Ewa Sierko

Artykuły przeglądowe

Oncogeriatrics (part 5.). The role of comorbidities in the older patients with cancer 71

Urszula Skorus, Jakub Kenig

Konturowanie zstępującej lewej tętnicy wieńcowej u chorych na raka piersi – perspektywa radiologa onkologa 77

Marta Biedka, Elżbieta Żmuda

Adjuvant radioiodine treatment in patients with thyroid cancer – current recommendations 82

Agnieszka Czarniecka, Daria Handkiewicz-Junak

Opis przypadku

The atypical form of granulomatous lobular mastitis – diagnostic dilemmas. A case report 86

Andrzej Lorek, Wojciech Zarębski, Katarzyna Steinhof-Radwańska, Maciej Kajor, Agnieszka Boratyn-Nowicka, Joanna Lorek

Varia

Autorstwo wyników badań i publikacji naukowych w dziedzinie nauk medycznych 90

Justyna Ożegalska-Trybalska

Kronika

I Konferencja Rak Piersi u Młodych Kobiet – podsumowanie spotkania 94

Sprawozdanie z VI Warszawskiej Konferencji Onkologicznej 96

In memoriam. Prof. Aron Goldhirsch 99

Z kalendarium Zarządu PTO (luty 2020 – marzec 2020) 101

Journal Club 103

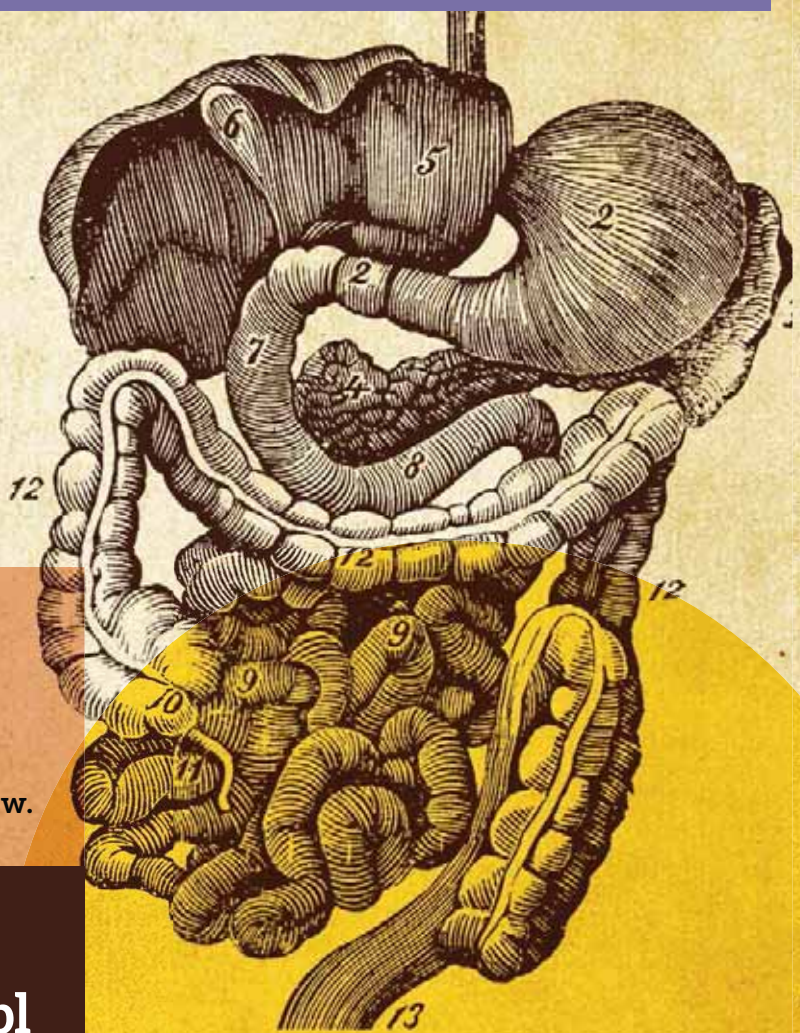
Komunikaty 109

Nowości
w leczeniu
nowotworów
układu
pokarmowego

POST WCGiC

11 września 2020 roku

Warszawa



Przewodniczący Komitetu Naukowego:

prof. dr hab. n. med. Maciej Krzakowski
dr hab. n. med. Lucjan Wyrwicz, prof. nadzw.

www.wcgic.viamedica.pl

PATRONAT

Polskie Towarzystwo Onkologii Klinicznej

ORGANIZATOR

VIA MEDICA

PATRONAT MEDIALNY

tvmed

PARTNER

ikamed.pl

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

19-0464.001.011

VIA MEDICA

Biuletyn Polskiego
Towarzystwa Onkologicznego
NOWOTWORY
2020, tom 5, nr 2, 53
© Polskie Towarzystwo Onkologiczne
ISSN 2543–5248
www.nowotwory.edu.pl

Zdjęcie: archiwum

Szanowni Państwo,

bieżący zeszyt pisma ukazuje się w wyjątkowej sytuacji w Polsce, jaką spowodowało rozprzestrzenianie się na całym świecie zakażenia koronawirusem SARS-CoV-2. W obliczu takiego wyzwania nie stanął dotąd system ochrony zdrowia zarówno w naszym kraju, jak w całej Europie. Skala zachorowań spowodowanych zakażeniem jest ogromna. Jak podaje portal medyczny mp.pl, na świecie do 22 marca 2020 roku odnotowano łącznie 305 275 potwierdzonych przypadków zachorowania na COVID-19, a 12 942 osoby zmarły. Prognozowany dalszy szybki wzrost liczby zakażeń, w tym istotny odsetek liczby chorych wymagających pomocy w tworzonych doraźnie szpitalach zakaźnych, a także mające powstrzymać epidemię decyzje administracji państwowej, spowodowały zasadnicze zmiany w organizacji systemu ochrony zdrowia w Polsce. To z kolei bezpośrednio rzutuje na tę część systemu ochrony zdrowia, której zadaniem jest leczenia chorych na nowotwory. Co więcej, problemem w tych tygodniach jest nie tylko utrzymanie ciągłości wielodyscyplinarnego leczenia przeciwnowotworowego, ale także właściwa ochrona chorych onkologicznych (i ich lekarzy) przed zakażeniem koronawirusem.

Dlatego wspólnie z innymi fachowymi pismami i portalami medycznymi przeznaczonymi dla onkologów drukujemy stanowiska, które mają pomóc onkologom i pacjentom, opracowane w ostatnich dniach przez Polskie Towarzystwo Onkologiczne, Polskie Towarzystwo Onkologii Klinicznej oraz Polskie Towarzystwo Chirurgii Onkologicznej. Dokumenty te będą także – podobnie jak wszystkie inne artykuły z naszego pisma – dostępne na stronie www.nowotwory.edu.pl do pobrania.

Życzę wszystkim konsekwencji w działaniu i determinacji, ale także bezpieczeństwa i zdrowia.

Wojciech Wysocki
Redaktor Naczelny czasopisma Nowotwory. Journal of Oncology
Narodowy Instytut Onkologii im. Marii Skłodowskiej-Curie
– Państwowy Instytut Badawczy

VIA MEDICA

COVID-19

Biuletyn Polskiego
Towarzystwa Onkologicznego
NOWOTWORY
2020, tom 5, nr 2, 54–55
© Polskie Towarzystwo Onkologiczne
ISSN 2543–5248
www.nowotwory.edu.pl

Zalecenia dla pacjentów onkologicznych w związku z sytuacją epidemiologiczną w kraju

16 marca 2020

W związku z rozprzestrzenianiem się wirusa SARS-CoV-2 oraz mając na względzie fakt, że chorzy na nowotwory w trakcie leczenia mają często obniżoną odporność, w szpitalach wprowadzono wzmożone systemy ochrony pacjentów i personelu medycznego. Prosimy pacjentów i ich rodziny o stosowanie się do nowych procedur.

Według informacji podawanych przez Ministerstwo Zdrowia, najbardziej narażone na rozwinięcie ciężkiej postaci choroby i zgon są osoby starsze, a także z obniżoną odpornością, którym towarzyszą inne choroby, w szczególności przewlekłe. Dotyczy to również pacjentów onkologicznych.

W przypadku podejrzenia zakażenia wirusem SARS-CoV-2 wszystkim osobom zaleca się pilny kontakt pod numerem telefonu – **800 190 590** – infolinia Narodowego Funduszu Zdrowia dotycząca postępowania w sytuacji podejrzenia zakażenia koronawirusem.

Wszystkich pacjentów prosimy o stosowanie się do zaleceń ogólnych Ministra Zdrowia.

Pacjenci onkologiczni leczeni w trybie szpitalnym

1. Szpitale wprowadziły całkowity zakaz odwiedzin pacjentów onkologicznych. Zakaz obowiązuje do odwołania.
2. Pacjenci hospitalizowani mają bezwzględny zakaz opuszczania szpitali, gdyż przebywając poza szpitalem mogą zarazić się wirusem. Dotyczy to również spotkań z rodziną.
3. Personel medyczny dokłada wszelkich starań, aby pacjenci przebywający na oddziałach byli bezpieczni.

Pacjenci leczeniu w trybie ambulatoryjnym/ wizyty kontrolne

1. Pacjent przed wizytą w centrum onkologii powinien zmierzyć sobie temperaturę. Jeśli wynik pomiaru będzie równy 38 stopni C lub wyższy, występują objawy, takie jak: kaszel, duszność oraz pacjent znajduje się w grupie ryzyka (pobyt w okresie ostatnich 14 dni w rejonie aktywnej transmisji koronawirusa SARS-CoV-2 lub kontakt z osobą zakażoną) – NIE POWINIEN PRZYCHODZIĆ DO CENTRUM ONKOLOGII, ponieważ stanowi potencjalne zagrożenie dla innych pacjentów przebywających w szpitalu.
2. Pacjent, jeśli to możliwe, powinien przyjechać do szpitala sam lub w towarzystwie maksymalnie jednej osoby. Szpitale proszą o ograniczenie przychodzenia do szpitala z osobami towarzyszącymi – nie dotyczy to pacjentów, którzy potrzebują wsparcia opiekuna. Osoba towarzysząca musi być zdrowa – jej również zostanie zmierzona temperatura i zebrany wywiad medyczny.
3. Wejścia do szpitali onkologicznych mogą być ograniczone – w celu minimalizowania ryzyka szpitale zamykają wejścia do szpitali, pozostawiając tylko specjalne śluzy. Prosimy o stosowanie do informacji na drzwiach szpitali.
4. Ponadto, niektóre szpitale mogą wprowadzić zmiany w wizytach kontrolnych – zalecamy, aby zadzwonić wcześniej do szpitala i zapytać, czy planowana wizyta jest aktualna. Jeśli wizyta nie została odwołana – prosimy stosować się do ww. procedur bezpieczeństwa.
5. Pacjenci proszeni są o przychodzenie na wyznaczoną godzinę, którą mają Państwo w karcie pacjenta. Nie ma potrzeby by przychodzili Państwo wcześniej i narażali się na ryzyko infekcji.

   Apelujemy o odpowiedzialność i zrozumienie.

Informacje o zmianach w organizacji pracy centrów onkologii, dostępne są na stronach internetowych placówek:

- Narodowy Instytut Onkologii – Państwowy Instytut Badawczy w Warszawie
- Narodowy Instytut Onkologii – Państwowy Instytut Badawczy oddział w Krakowie
- Narodowy Instytut Onkologii – Państwowy Instytut Badawczy oddział w Gliwicach
- Wojskowy Instytut Medyczny w Warszawie
- Instytut Gruźlicy i Chorób Płuc w Warszawie
- Zachodniopomorskie Centrum Onkologii

- Świętokrzyskie Centrum Onkologii SP ZOZ w Kielcach
- Wielkopolskie Centrum Onkologii w Poznaniu
- Wojewódzkie Wielospecjalistyczne Centrum Onkologii i Traumatologii im. M. Kopernika w Łodzi
- Samodzielny Publiczny ZOZ MSW z Warmińsko-Mazurskim Centrum Onkologii w Olsztynie
- Kliniczny Szpital Wojewódzki nr 1 im. Fryderyka Chopina w Rzeszowie
- Szpital Specjalistyczny w Brzozowie
- Dolnośląskie Centrum Onkologii we Wrocławiu
- Centrum Onkologii w Bydgoszczy
- Uniwersyteckie Centrum Kliniczne w Gdańsku
- Szpitale Pomorskie Sp. z o.o. w Gdyni
- Beskidzkie Centrum Onkologii Szpital Miejski im. Jana Pawła II w Bielsku-Białej
- Szpital Uniwersytecki im. Karola Marcinkowskiego w Zielonej Górze
- Białostockie Centrum Onkologii im. Marii Skłodowskiej-Curie
- SP ZOZ Opolskie Centrum Onkologii w Opolu
- Centrum Onkologii Ziemi Lubelskiej w Lublinie

Zalecenia zostały opracowane na podstawie procedur wdrożonych w specjalistycznych szpitalach onkologicznych.

VIA MEDICA

COVID-19

Biuletyn Polskiego
Towarzystwa Onkologicznego
NOWOTWORY
2020, tom 5, nr 2, 56–57
© Polskie Towarzystwo Onkologiczne
ISSN 2543–5248
www.nowotwory.edu.pl

Zalecenia Polskiego Towarzystwa Onkologicznego i Polskiego Towarzystwa Chirurgii Onkologicznej w sprawie postępowania z pacjentami onkologicznymi

18 marca 2020

W związku z sytuacją epidemiologiczną w kraju, Polskie Towarzystwo Onkologiczne zaleca wszystkim podmiotom medycznym zajmującym się leczeniem onkologicznym wdrożenie procedur bezpieczeństwa mających na celu ochronę przed zarażeniem wirusem SARS-CoV-2 pacjentów oraz personelu medycznego.

Przypominamy, że choroby nowotworowe nadal pozostają drugą najczęstszą przyczyną zgonów w Polsce. Śmiertelność w tej grupie chorych jest jedną z najwyższych, dlatego opieka nad pacjentami onkologicznymi powinna być bezwzględnie kontynuowana. Sytuacja epidemiologiczna nie powinna być przesłanką do całkowitego wstrzymania przyjęć pacjentów onkologicznych. Każdy pacjent ma prawo do kontynuowania terapii przeciwnowotworowej. Dotyczy to również pacjentów z podejrzeniem nowotworu – oni również nie powinni pozostać bez opieki. Obecnie najwyższym priorytetem jest zachowanie bezpieczeństwa i prawidłowości leczenia wielospecjalistycznego radykalnego leczenia chorych na nowotwory nad czym pracują rzesze lekarzy onkologów w całym kraju.

Przypominamy również o zaleceniach ogólnych dla pacjentów onkologicznych w związku z sytuacją epidemiologiczną w kraju. Prosimy o bezwzględne stosowanie się do zaostrzonych procedur bezpieczeństwa:

- Szpitale wprowadziły całkowity zakaz odwiedzin pacjentów onkologicznych. Zakaz obowiązuje do odwołania.
- Pacjenci hospitalizowani mają bezwzględny zakaz opuszczania szpitali, gdyż przebywając poza szpitalem mogą zarazić się wirusem. Dotyczy to również spotkań z rodziną.
- Prosimy o ograniczenie wizyt w szpitalach onkologicznych wyłącznie do umówionych wizyt, uprzednio zatwierdzonych przez szpital.
- Przy wejściu do szpitali onkologicznych prosimy o zachowanie bezpiecznej odległości od innych osób i stosowanie się do poleceń personelu medycznego.
- Pacjent przed wizytą w centrum onkologii powinien zmierzyć sobie temperaturę. Jeśli wynik pomiaru będzie równy 38 stopni C lub wyższy, występują objawy, takie jak: kaszel, duszność oraz pacjent znajduje się w grupie ryzyka (pobyt w okresie ostatnich 14 dni w rejonie aktywnej transmisji koronawirusa SARS-CoV-2 lub kontakt z osobą zakażoną) – NIE POWINIEN PRZYCHODZIĆ DO SZPITALA ONKOLOGICZNEGO, ponieważ stanowi potencjalne zagrożenie dla innych pacjentów przebywających w szpitali.
- W przypadku podejrzenia zarażenia wirusem SARS-CoV-2 należy zadzwonić na specjalną infolinię NFZ: 800 190 590.

Organizacja opieki onkologicznej w sytuacji epidemii

Ze względu na duże ryzyko zarażenia wirusem SARS-CoV-2 w obecnej sytuacji należy dążyć do skoordynowania opieki onkologicznej w województwach oraz sprawnej komunikacji. Nadmierne rozproszenie opieki onkologicznej spowodowało powstanie dużego chaosu informacyjnego i niemożność sprawnej pomocy niektórym pacjentom, którzy z dnia na dzień zostali pozbawieni możliwości leczenia. W każdym województwie powinna zostać powołana jedna jednostka, w której pacjent będzie mógł uzyskać wszystkie niezbędne informacje. Jednostka ta powinna wesprzeć pacjenta w zorganizowaniu i przeprowadzeniu przez ścieżkę leczenia w danym województwie. Opieka onkologiczna powinna być skoncentrowana w tych ośrodkach onkologicznych, które wdrożyły procedury bezpieczeństwa.

Potrzebna krew dla pacjentów onkologicznych

Apelujemy, aby pamiętać o konieczności zapewnienia krwi i produktów krwiopochodnych dla chorych operowanych z powodu nowotworów. Narodowe Centrum Krwiodawstwa apeluje o oddawanie krwi – do tego apelu przyłączają się chirurdzy onkologiczni i inni onkolodzy!

Rekomendowane kanały komunikacji z pacjentami

Uwaga! Ze względu na wyjątkową sytuację Polskie Towarzystwo Onkologiczne otrzymało od Prezesa Urzędu Ochrony Danych Osobowych oświadczenie o tym, że przepisy o ochronie danych osobowych nie mogą być stawiane jako przeszkoda w realizacji działań w związku z walką z koronawirusem.

1. **ONKO-INFOLINIA** w każdym województwie – w województwach, w których odbywa się pilotaż sieci onkologicznej (dolnośląskie, świętokrzyskie, podlaskie) tę rolę pełnią wojewódzkie ośrodki koordynujące. Jest to najczęściej wybierany przez pacjentów kanał komunikacji. Powinien być uruchomiony w każdym województwie i obsługiwany przez osoby znające strukturę opieki onkologicznej w danym województwie (znajomość wszystkich podmiotów zajmujących się leczeniem onkologicznym, znajomość zasad systemu opieki zdrowotnej, itp.). Ze względu na duże obciążenie konsultantów należy uruchomić też alternatywne kanały komunikacji.
2. **Kontakt SMS** – wykorzystanie istniejących bramek SMS.
3. **Kontakt E-MAIL** – wykorzystanie istniejących, sprawdzonych adresów mailowych.
4. **Kontrakt za pośrednictwem platform internetowych** – wykorzystanie istniejących szpitalnych platform do komunikacji z pacjentami.
5. **Telekonsultacja** – w przypadku podejrzenia jakiegokolwiek ryzyka zakażenia zaleca się przeprowadzenie telekonsultacji.

Uwaga! Infolinie i bramki SMS są bardzo przeładowane co wymagać będzie dłuższego czasu na wygenerowanie odpowiedzi. Jednak są to obecnie najbezpieczniejsze formy komunikacji. Prosimy pacjentów o cierpliwość i wyrozumiałość.

Rekomendowane postępowanie z pacjentami onkologicznymi

1.1. Pacjenci rozpoczynający terapię onkologiczną – z kartą DiLO

Pacjenci z podejrzeniem nowotworu z wystawioną kartą DiLO, którzy chcą umówić się na wizytę, powinni skorzystać z kontaktu telefonicznego lub za pośrednictwem innych dostępnych w danym szpitalu kanałów komunikacji (SMS, wewnętrzny system informatyczny dla pacjentów). Szpital po ustaleniu terminu wizyty powinien skontaktować się z pacjentem.

1.2. Pacjenci rozpoczynający terapię onkologiczną – bez karty DiLO

W przypadku, gdy pacjent ma podejrzenie nowotworu, ale nie ma karty DiLO, istnieje możliwość zdalnego wystawienia karty przez lekarza POZ/AOS lub punkt rejestracji w szpitalu onkologicznym. Pacjent musi jedynie znać NUMER tej karty. Numer karty należy podać przy umawianiu się na pierwszą wizytę w poradni onkologicznej.

1.3. Pacjenci w trakcie terapii onkologicznej

Koordynator leczenia powinien pozostać z pacjentem w stałym kontakcie telefoniczym/SMS-owym/mailowym w zakresie:

- umawiania wizyt i terminów konsultacji,
- odbierania i informowania o wynikach pacjenta,
- ustalenia terminów konsyliów,
- wyjaśnienie bieżących problemów – informacje celowane.

Zaleca się odbiór wyników badań on-line lub w specjalnie do tego przeznaczonych punktach.

1.4. Pacjenci po zakończonym leczeniu (1–5 lat)

Zaleca się uprzedni kontakt telefoniczny/mailowy.

Schemat badań kontrolnych powinien być zgodny z ustaloną ścieżkę terapeutyczną i ustalonymi terminami.

Umówione wizyty kontrolne tylko po wykluczeniu ryzyka. Pacjent powinien poddać się procedurom epidemiologicznym / przejść przez śluzę (wydzielone wejścia do szpitali/kontenery lub namioty przed szpitalami).

W przypadku podejrzenia jakiegokolwiek ryzyka zaleca się telekonsultację.

1.5. Pacjenci po zakończonym leczeniu (powyżej 5 lat)

Zaleca się kontakt telefoniczny i mailowy.

Przy kontakcie osobistym w rejestracji pacjent powinien poddać się procedurom epidemiologicznym/ i przejść przez śluzę.

Badania kontrolne w dłuższym okresie po zakończeniu leczenia nowotworów w chwili obecnej powinny być realizowane poza ośrodkami onkologicznymi i/lub ewentualnie w formie telekonsultacji.

VIA MEDICA

COVID-19

Biuletyn Polskiego
Towarzystwa Onkologicznego
NOWOTWORY
2020, tom 5, nr 2, 58–59
© Polskie Towarzystwo Onkologiczne
ISSN 2543–5248
www.nowotwory.edu.pl

Stanowisko Polskiego Towarzystwa Chirurgii Onkologicznej w sprawie postępowania u chorych na nowotwory wymagających leczenia chirurgicznego w okresie zagrożenia epidemiologicznego

25 marca 2020

Zarząd Polskiego Towarzystwa Chirurgii Onkologicznej zdecydowanie wzywa do ścisłego przestrzegania wprowadzanych regulacji prawnych dotyczących funkcjonowania całego kraju w okresie stanu epidemicznego oraz zasad opracowanych przez World Health Organization i Ministerstwo Zdrowia (www.mz.gov.pl). Powinnością lekarzy jest m.in. wskazywanie właściwych zachowań w sytuacji zagrożenia zdrowia publicznego.

Jednocześnie Zarząd PTChO wzywa chirurgów onkologów do stosowania środków ochrony osobistej zgodnie z zaleceniami szpitali i troski o własne zdrowie, bowiem zdrowie lekarzy jest niezbędnym warunkiem, aby mogli oni pomagać pacjentom.

Polskie Towarzystwo Chirurgii Onkologicznej apeluje do wszystkich chirurgów zajmujących się leczeniem chorych na nowotwory o zapoznanie się z rekomendacjami Polskiego Towarzystwa Onkologicznego i Polskiego Towarzystwa Chirurgii Onkologicznej, które są dostępne m.in. na stronach obu Towarzystw (www.ptomed.pl; www.ptcho.pl). Apelujemy także, aby wszyscy chirurdzy onkologiczni zapoznali się ze stanowiskiem Polskiego Towarzystwa Onkologii Klinicznej, dostępnym na stronie www.ptok.pl oraz udostępnionymi przez Polską Ligę Walki z Rakiem zaleceniami włoskich towarzystw onkologicznych (www.ligawalkizrakiem.pl).

Odnośnie do chirurgicznego postępowania terapeutycznego, podkreślamy, iż utrzymanie ciągłości wielospecjalistycznego leczenia chorych na nowotwory jest kluczowe dla efektu terapii, z tego powodu utrzymanie normalnej pracy oddziałów chirurgii onkologicznej winno być priorytetem dla władz. Apelujemy do władz szpitali, aby w trudnym okresie umożliwić chorym na nowotwory możliwość prawidłowej diagnostyki i leczenia z intencją radykalności.

W szczególności rekomendujemy, aby:

- We wszystkich przypadkach, w których jest to możliwe, ograniczać czas trwania pobytu w szpitalu – skrócenie czasu ekspozycji zmniejsza ryzyko transmisji zakażenia.
- Należy utrzymać wewnątrzszpitalne procedury ERAS lub podobne, bowiem pozwalają one na szybką mobilizację i wypisane chorego.
- Należy chorym w trakcie diagnostyki, leczonym oraz wypisywanym umożliwić łatwy i pewny telefoniczny całodobowy kontakt z lekarzem prowadzącym lub lekarzem dyżurnym danego oddziału (np. numer telefonu do dyżurki lekarskiej).
- Wszystkie wizyty pooperacyjne powinny odbywać się w formie teleporady, z wyjątkiem oczywistych sytuacji, w których wizyta w poradni jest nieunikniona (np. usunięcie szwów czy drenów).
- Należy zabronić zgłaszania się chorym bezpośrednio na oddział chirurgii onkologicznej celem zasięgnięcia porady, odebrania dokumentacji itp.; dopuszczalne są jedynie wizyty w poradni w przypadkach, w których jest taka bezwzględna konieczność.
- Należy odwołać wszystkie wizyty kontrolne do czasu przywrócenia normalnej pracy szpitali (z wyjątkiem chorych, u których w czasie teleporady podjęto podejrzenie nawrotu lub rozwinięcia się powikłania po leczeniu); należy także odroczyć wizyty związane z badaniami przesiewowymi.
- Należy umożliwić normalną diagnostykę i leczenie chorym z podejrzeniem lub potwierdzeniem nowotworu złośliwego.

Jednocześnie Polskie Towarzystwo Chirurgii Onkologicznej rekomenduje okresowe zapoznawanie się ze stroną internetową amerykańskiego Society of Surgical Oncology (www.surgonc.org), na której regularnie aktualizowane są swoiste narządowo rekomendacje dotyczące możliwości odroczenia

leczenia poszczególnych typów nowotworów i właściwego doboru pacjentów w przypadku wystąpienia ograniczeń w dostępności do leczenia operacyjnego. Zalecenia te opracowano w taki sposób, aby ustalone priorytety leczenia nie powodowały rzeczywistych negatywnych skutków zdrowotnych dla wszystkich pacjentów.

Wojciech Wysocki (Prezes) oraz Członkowie Zarządu Polskiego Towarzystwa Chirurgii Onkologicznej: Józef Kładny, Dawid Murawa, Piotr Rutkowski, Zbigniew I. Nowecki, Arkadiusz Jeziorski, Michał Jankowski, Jacek Kargul, Andrzej Kurylcio, Piotr Richter, Andrzej Rutkowski, Wojciech Zegarski

VIA MEDICA

COVID-19

Biuletyn Polskiego
Towarzystwa Onkologicznego
NOWOTWORY
2020, tom 5, nr 2, 60–63
© Polskie Towarzystwo Onkologiczne
ISSN 2543–5248
www.nowotwory.edu.pl

Leczenie systemowe pacjentów z rozpoznaniem choroby nowotworowej w kontekście pandemii SARS-CoV-2 – stanowisko Polskiego Towarzystwa Onkologii Klinicznej

Piotr J. Wysocki[1], Łukasz Kwinta[1], Paweł Potocki[1], Marek Z. Wojtukiewicz[2], Barbara Radecka[3], Piotr Tomczak[4], Michał Jarząb[5], Andrzej Kawecki[6], Maciej Krzakowski[6]

[1]Katedra i Klinika Onkologii, Uniwersytet Jagielloński – Collegium Medicum w Krakowie
[2]Klinika Onkologii, Uniwersytet Medyczny w Białymstoku, Białostockie Centrum Onkologii
[3]Opolskie Centrum Onkologii w Opolu
[4]Klinika Onkologii, Uniwersytet Medyczny w Poznaniu
[5]Narodowy Instytut Onkologii – Państwowy Instytut Badawczy im. M. Skłodowskiej-Curie, Oddział w Gliwicach
[6]Narodowy Instytut Onkologii – Państwowy Instytut Badawczy im. M. Skłodowskiej-Curie, Oddział w Warszawie

Publikacja równoległa w: Wysocki PJ, Kwinta Ł, Potocki P et al. *Leczenie systemowe pacjentów z rozpoznaniem choroby nowotworowej w kontekście pandemii SARS-CoV-2 — stanowisko Polskiego Towarzystwa Onkologii Klinicznej*. Onkol Prakt Klin Edu 2020; 6(2): 57–61.

Wstęp

Pandemia SARS-CoV-2 stała się faktem i z dnia na dzień odnotowuje się w Europie rosnącą liczbę osób zarażonych i zmarłych z powodu COVID-19. Gwałtownie narastające obciążenie systemów opieki zdrowotnej może się w niedługim czasie okazać niemożliwym do udźwignięcia nawet dla tych najlepiej zorganizowanych i finansowanych. Nie ulega wątpliwości, że w Polsce – podobnie jak we wszystkich krajach – istnieje wiele niewiadomych dotyczących zarówno czasu trwania pandemii, dynamiki przyrostu liczby chorych wymagających hospitalizacji lub intensywnej terapii, jak i możliwości organizacyjnego zabezpieczenia gwałtownie rosnących potrzeb opieki zdrowotnej. W ostatnich dniach wiele szpitali w naszym kraju zostało zamienionych w tak zwane jednoimienne szpitale zakaźne, co spowodowało *de facto* ich zamknięcie dla chorych z innymi chorobami niż COVID-19. W licznych szpitalach odwołano planowe przyjęcia i zawieszono funkcjonowanie poradni z powodu ograniczonej liczby personelu. W przypadku wielu chorób opóźnienie diagnostyki lub leczenia nie ma istotnego wpływu na rokowanie chorych, jednak nie dotyczy to chorych onkologicznych, którzy wymagają przeciwnowotworowego leczenia systemowego. W ostatnich dniach pojawiły się doniesienia medialne o zamykaniu oddziałów onkologii klinicznej w przekształcanych szpitalach lub przerywaniu leczenia systemowego z powodu panującej pandemii. Dla wielu chorych takie postępowanie może być równoznaczne z odebraniem szans na wyleczenie czy z gwałtownym pogorszeniem rokowania. W związku z powyższym oraz w odpowiedzi na wiele pojawiających się pytań dotyczących zasad postępowania z chorymi poddawanymi przeciwnowotworowemu leczeniu systemowemu w aktualnej sytuacji zagrożenia epidemicznego, Polskie Towarzystwo Onkologii Klinicznej (PTOK) przygotowało niniejsze stanowisko. Pragniemy jednocześnie zaznaczyć, że nie dotyczy ono pacjentów onkohematologicznych oraz pediatrycznych.

COVID-19 u dorosłych chorych na lite nowotwory złośliwe

Do powszechnej wiedzy należy już fakt, że populacją najbardziej narażoną na powikłania i śmierć w wyniku zarażenia SARS-CoV-2 są osoby w podeszłym wieku z chorobami współistniejącymi [1]. Ponieważ większość (>60%) przypadków nowotworów rozpoznaje się po 65. roku życia, a w Polsce obecnie żyje około miliona osób z rozpoznaniem choroby nowotworowej (w tym duża grupa jest w trakcie aktywnego leczenia), nie ulega wątpliwości, że jest to populacja szczególnego ryzyka. Dostępne informacje dotyczące przebiegu COVID-19 u chorych na nowotwory są bardzo ograniczone i dotyczą jedynie 18 przypadków [2]. Liang

i wsp. [2] przeanali zowali dane 1590 chorych na COVID-19 – w ocenianej grupie 18 (1%) miało wywiad choroby nowotworowej i odsetek ten był ponad 3-krotnie wyższy niż wskaźnik w ogólnej populacji chińskiej (0,29%). Większość chorych objętych analizą stanowiły osoby poddane obserwacji po zakończonym leczeniu przeciwnowotworowym, natomiast 6 chorych było poddawanych aktywnemu leczeniu systemowemu (2 – leczeniu celowanemu w raku płuca, 2 – chemioterapii w raku płuca, 1 – immunoterapii w raku jasnokomórkowym nerki, 1 – uzupełniającemu leczeniu systemowemu w raku piersi bez sprecyzowania rodzaju). Poważne powikłania związane z COVID-19 obserwowano zdecydowanie częściej w grupie chorych na nowotwory niż w ogólnej populacji (39% *vs.* 8%), jednak chorzy na nowotwory byli starsi (średnia wieku – 63,1 *vs.* 48,7 lat) i częściej byli palaczami (22% *vs.* 7%). W przypadku chorych na raka płuca, których w ciągu miesiąca przed rozpoznaniem COVID-19 poddano chemioterapii lub leczeniu chirurgicznemu, poważne powikłania występowały częściej niż u osób pozostających w wieloletniej obserwacji (odpowiednio – 75% *vs.* 43%). W modelu regresji logistycznej wykazano, że ryzyko wystąpienia poważnych powikłań COVID-19 było większe dla osób z wywiadem onkologicznym [iloraz szans (*odds ratio* – OR) = 5,39] niż z przewlekłą obturacyjną chorobą płuc (OR = 3,39), cukrzycą (OR = 2,2) i nadciśnieniem tętniczym (OR = 1,87). Z punktu widzenia onkologii klinicznej ważną obserwacją jest brak poważnych powikłań u większości analizowanych chorych z rozpoznaniem COVID-19 w trakcie prowadzenia przeciwnowotworowego leczenia systemowego – nie obserwowano ich ani u jedynej chorej (52 lata) leczonej z powodu raka piersi, ani u 3 chorych leczonych z powodu raka płuca (chorzy w wieku 55 i 58 lat poddawani leczeniu celowanemu; 47-letni chory poddawany chemioterapii). Poważne powikłania obserwowano u 63-letniego chorego otrzymującego paliatywną chemioterapię z powodu raka płuca i, co może być zaskakujące, u 58-letniego chorego poddawanego immunoterapii z powodu raka jasnokomórkowego nerki [2].

Niewielka liczebność analizowanej populacji nie pozwala wyciągnąć definitywnych wniosków dotyczących zasad postępowania u chorych z rozpoznaniem choroby nowotworowej w kontekście ryzyka zarażenia SARS-CoV-2. Nie ulega jednak wątpliwości, że wiek chorych, choroby współistniejące oraz leczenie przeciwnowotworowe mogą zwiększać ryzyko wystąpienia ciężkich powikłań i śmierci w przebiegu COVID-19.

W związku z powyższym, w zależności od stanu ogólnego chorego, charakteru planowanego lub prowadzonego już leczenia przeciwnowotworowego oraz stanu zaawansowania choroby, należy różnicować zasady postępowania w okresie pandemii SARS-CoV-2.

Zalecenia dotyczące systemowego leczenia onkologicznego

Leczenie systemowe chorych z rozpoznaniem choroby nowotworowej może mieć charakter radykalny (leczenie przedoperacyjne lub pooperacyjne, samodzielna chemioterapia w przypadku nowotworów chemiowyleczalnych, chemioterapia w skojarzeniu z napromienianiem) lub paliatywny. Autorzy uważają, że należy bezwzględnie dążyć do utrzymania rekomendowanej intensywności leczenia o założeniu radykalnym. Każdorazowo, w przypadku braku możliwości kontynuacji stosowanego już leczenia systemowego o założeniu radykalnym, chory musi być w trybie pilnym przekazany do innego, funkcjonującego ośrodka onkologii klinicznej w danym województwie w celu kontynuacji leczenia. Spisami takich ośrodków dysponują wojewódzcy konsultanci do spraw onkologii klinicznej.

Leczenie przedoperacyjne

Decyzja o rozpoczęciu leczenia przedoperacyjnego, podejmowana w ramach konsylium wielodyscyplinarnego, uwzględnia każdorazowo planowany termin przeprowadzenia zabiegu operacyjnego. W przypadku chorych na raka piersi, gdy celem leczenia przedoperacyjnego ma być przeprowadzenie zabiegu oszczędzającego (szczególnie u chorych po menopauzie [3]), można rozważyć kilkutygodniowe odroczenie rozpoczęcia chemioterapii przedoperacyjnej. U chorych pierwotnie operacyjnych, u których chemioterapia przedoperacyjna nie ma udowodnionego wpływu na poprawę rokowania, należy w pierwszej kolejności przeprowadzić zabieg operacyjny, a następnie zastosować systemowe leczenie uzupełniające. Z kolei u wszystkich chorych ze znacznym miejscowym zaawansowaniem choroby, gdy celem leczenia neoadiuwantowego jest osiągnięcie możliwości przeprowadzenia zabiegu chirurgicznego lub radykalnej radioterapii, postępowanie powinno być rozpoczęte bez zbędnej zwłoki. U chorych w trakcie chemioterapii przedoperacyjnej, w przypadku spodziewanego znacznego (wielotygodniowego) opóźnienia momentu przeprowadzenia zabiegu operacyjnego, należy rozważyć podanie 1–2 dodatkowych cykli chemioterapii według ostatnio stosowanego schematu. Należy przy tym upewnić się, że nie występują bezwzględne przeciwwskazania do kontynuowania chemioterapii (dotychczasowa tolerancja, kumulacyjna toksyczność). W przypadku wątpliwości związanych z ewentualnym „przedłużeniem" leczenia przedoperacyjnego istnieje możliwość konsultacji z zespołem konsultantów Kliniki Onkologii Uniwersytetu Jagiellońskiego – *Collegium Medicum* w Krakowie (chemioterapia@su.krakow.pl).

Leczenie pooperacyjne

Rozpoczęcie systemowego leczenia uzupełniającego może być w większości przypadków odroczone i podjęte w okresie do 3 miesięcy od zabiegu. Wyjątkiem są tutaj chorzy należący do grupy bardzo wysokiego ryzyka nawrotu (np. znaczne miejscowe zaawansowanie, potrójnie ujemny rak piersi). W uzasadnionych sytuacjach klinicznych leczenie uzupełniające może być zastąpione ścisłą obserwacją. W przypadku chorych na hormonozależnego raka piersi [szczególnie z niskim stopniem złośliwości (G1) i/lub niskim indeksem proliferacyjnym (Ki67

< 30%)], u których potencjalna korzyść z chemioterapii może być niewielka, należy rozważyć samodzielną hormonoterapię uzupełniającą. W przypadku wątpliwości odnośnie możliwości/zasadności rezygnacji z uzupełniającej chemioterapii istnieje możliwość konsultacji chorych z zespołem konsultującym Kliniki Onkologii Uniwersytetu Jagiellońskiego – *Collegium Medicum* w Krakowie (chemioterapia@su.krakow.pl).

Leczenie o założeniu paliatywnym

W odróżnieniu od leczenia o założeniu radykalnym, paliatywne leczenie systemowe, szczególnie na etapie późniejszych linii, jest – w wielu przypadkach – postępowaniem o mniejszej sile dowodów naukowych uzyskanych w ramach dużych badań klinicznych z randomizacją lub metaanaliz. Jest to postępowanie oparte przede wszystkim na dostępnych i aktywnych w danym wskazaniu lekach cytotoksycznych stosowanych samodzielnie lub w schematach skojarzonych. W większości przypadków sposób prowadzenia długotrwałego, wieloetapowego leczenia paliatywnego jest konsekwencją dostępnych danych literaturowych o relatywnie niskiej wiarygodności naukowej oraz doświadczeń własnych poszczególnych ośrodków onkologicznych. Z uwagi na nieokreślony czas i zasięg pandemii SARS-CoV-2 nie ma obecnie żadnych możliwości przewidywania, jak długo konieczne będzie wdrażanie wyjątkowych zasad postępowania w przypadku chorych onkologicznych. W tym kontekście najwięcej pytań dotyczących optymalnego postępowania pojawia się w przypadku chorych wymagających przewlekłego leczenia przeciwnowotworowego. Nie ulega wątpliwości, że długotrwałe wstrzymanie systemowego leczenia zwiększa ryzyko progresji choroby, której konsekwencją może być znaczące pogorszenie stanu sprawności i wydolności narządowej chorych. Należy zatem mieć świadomość, że długotrwałe pogorszenie opieki onkologicznej nad chorymi w czasie pandemii może znacząco, w stopniu niedającym się w obecnej chwili przewidzieć, pogorszyć ich rokowanie.

W związku z powyższym, stanowisko PTOK dotyczące modyfikacji leczenia paliatywnego, w sytuacji całkowitej niepewności co do skali i czasu trwania zagrożenia epidemicznego, stanowi próbę znalezienia optymalnych rozwiązań, pozwalających w wielomiesięcznej perspektywie zapewnić maksymalne, możliwe do uzyskania bezpieczeństwo chorego i kontrolę choroby.

Proponujemy poniższe rozwiązania:

- chorzy bezobjawowi, z dobrą kontrolą choroby oraz bez zagrożenia „kryzą" narządową – należy rozważyć możliwość przerwania („wakacje terapeutyczne"), zredukowania intensywności terapii (wydłużenie odstępów pomiędzy kursami o 50–100%) lub wdrożenia leczenia systemowego z wykorzystaniem dostępnych leków doustnych (w tym stosowanych metronomicznie);
- chorzy z głęboką remisją choroby w trakcie leczenia podtrzymującego – należy rozważyć okresowe przerwanie leczenia;
- chorzy wymagający utrzymania ciągłego leczenia systemowego (zagrożenie „kryzą" narządową, objawy, niedawno rozpoczęte leczenie)
  - otrzymujący chemioterapię opartą na schematach stosowanych w odstępach 3-tygodniowych – należy kontynuować leczenie wybranym schematem,
  - otrzymujący schematy cotygodniowe – rekomenduje się modyfikację schematu do schematów 2- lub 3-tygodniowych (zwiększenie dawki leku) lub modyfikację do schematu 2-lekowego stosowanego co 2–3 tygodnie. Przykłady modyfikacji schematów cotygodniowych zostały przedstawione w tabeli I.

W przypadku wątpliwości w kwestii możliwości modyfikacji dawkowania możliwy jest kontakt z zespołem konsultującym Kliniki Onkologii Uniwersytetu Jagiellońskiego – *Collegium Medicum w Krakowie* (chemioterapia@su.krakow.pl).

Gorączka neutropeniczna w przebiegu leczenia przeciwnowotworowego

Z uwagi na fakt, że objawowa infekcja SARS-CoV-2 przebiega z wysoką gorączką, bez wykonania badań diagnostycznych

Tabela I. Przykładowe modyfikacje schematów chemioterapii w leczeniu paliatywnym

Schemat	Proponowana modyfikacja
Paklitaksel 80 mg/m^2 co tydzień	Paklitaksel 120 mg/m^2 co 2 tygodnie [4]
Gemcytabina 1000 mg/m^2 d. 1., 8. co 21 dni Gemcytabina 1000 mg/m^2 d. 1., 8. ,15. co 28 dni	Gemcytabina 1250 mg/m^2 co 2 tygodnie *Przy problemie we wcześniejszym utrzymaniu dawkowania z powodu toksyczności – gemcytabina 1000 mg/m^2 co 2 tygodnie*
Cisplatyna 25–30 mg/m^2 co tydzień	Cisplatyna 50 mg/m^2 co 2 tygodnie Cisplatyna 75 mg/m^2 co 3 tygodnie
Cisplatyna 25 mg/m^2 + gemcytabina 1000 mg/m^2 d. 1., 8. co 21 dni	Cisplatyna 50 mg/m^2 + gemcytabina 1250 mg/m^2 co 2 tygodnie
Winorelbina 25 mg/m^2 *i.v.* lub 60–80 mg/m^2 po co tydzień	50 mg p.o. (poniedziałek, środa, piątek) [5] lub 30 mg p.o. co 2. dzień (u chorych w podeszłym wieku) – cykle co 2–3 tygodnie [6]
Karboplatyna 2 AUC *i.v.* co tydzień	Karboplatyna 6 AUC *i.v.* co 3 tygodnie
Kapecytabina – dawkowanie d. 1.–14. co 21 dni	Kapecytabina – tryb ciągły (66% standardowej dawki dobowej dla cyklu 14/21), wizyty co 6 tygodni

trudno odróżnić pierwsze objawy COVID-19 od gorączki neutropenicznej. Zgodnie z aktualnymi zaleceniami, chorzy z podejrzeniem COVID-19 (co najmniej jeden z objawów: **gorączka**, kaszel, duszność) powinni być izolowani w odpowiednio wyposażonych pomieszczeniach (śluza, środki ochrony osobistej, pulsoksymetr, termometr, dostęp do gazów medycznych, zestaw do resuscytacji), a następnie poddani dalszej diagnostyce [7]. Nie ulega wątpliwości, że każdy pacjent z objawami sugerującymi COVID-19 (również chory wyłącznie z „klasyczną" gorączką neutropeniczną) może w obecnej sytuacji poważnie zaburzyć funkcjonowanie całej jednostki leczniczej i zdezorganizować pracę personelu medycznego. W związku z powyższym, w celu maksymalnego ograniczenia ryzyka występowania gorączek neutropenicznych u chorych poddawanych chemioterapii zaleca się, na czas trwania pandemii SARS-CoV-2, profilaktyczne stosowanie czynników wzrostu G-CSF u:

- wszystkich chorych otrzymujących chemioterapię z grupy pośredniego (10–20%) ryzyka występowania gorączki neutropenicznej;
- wszystkich chorych otrzymujących chemioterapię, u których obserwowano w trakcie aktualnie stosowanego schematu epizod neutropenii G3 według *Common Terminology Criteria for Adverse Events* (CTCAE) (<1000/mm^3).

Podsumowanie

Stanowisko PTOK i skrótowe zalecenia (Tab. II), wobec braku adekwatnych, silnych dowodów naukowych dla postępowania w obliczu pandemii SARS-CoV-2, stanowi odzwierciedlenie opinii autorów niniejszego opracowania. Stanowisko PTOK oraz pomoc oferowana przez zespół konsultacyjny Kliniki Onkologii Uniwersytetu Jagiellońskiego – Collegium Medicum w Krakowie mają na celu wsparcie decyzyjne onkologów klinicznych w tej ekstremalnie skomplikowanej sytuacji, w której się znaleźli.

Jako lekarze musimy pamiętać, że bezpieczeństwo nasze i naszych współpracowników jest krytycznym czynnikiem warunkującym możliwość zapewnienia ciągłej opieki naszym chorym. Jako onkolodzy kliniczni, pełniący w wielu przypadkach funkcję koordynującą i spajającą leczenie onkologiczne, możemy być zmuszeni w tej nadzwyczajnej sytuacji do nadzwyczajnych decyzji, nadzwyczajnego zaangażowania, nadzwyczajnego wysiłku. Musimy przy tym pamiętać, że w naszych rękach są zarówno losy chorych, u których nie możemy zaprzepaścić szans na całkowite wyleczenie, jak i chorych z chorobą zaawansowaną, u których nie powinniśmy naszymi decyzjami pogarszać rokowania.

Piśmiennictwo

1. Guan Wj, Ni Zy, Hu Yu, et al. Clinical Characteristics of Coronavirus Disease 2019 in China. N Engl J Med. 2020, doi: 10.1056/nejmoa2002032.
2. Liang W, Guan W, Chen R, et al. Cancer patients in SARS-CoV-2 infection: a nationwide analysis in China. Lancet Oncol. 2020; 21(3): 335–337, doi: 10.1016/s1470-2045(20)30096-6.
3. Rastogi P, Anderson SJ, Bear HD, et al. Preoperative chemotherapy: updates of National Surgical Adjuvant Breast and Bowel Project Protocols B-18 and B-27. J Clin Oncol. 2008; 26(5): 778–785, doi: 10.1200/JCO.2007.15.0235, indexed in Pubmed: 18258986.
4. Toyama T, Yamashita H, Hara Y, et al. Biweekly paclitaxel in patients with metastatic breast cancer. Int J Clin Oncol. 2003; 8(6): 357–361, doi: 10.1007/s10147-003-0353-5, indexed in Pubmed: 14663637.
5. Camerini A, Banna GL, Cinieri S, et al. Metronomic oral vinorelbine for the treatment of advanced non-small cell lung cancer: a multicenter international retrospective analysis. Clin Transl Oncol. 2019; 21(6): 790–795, doi: 10.1007/s12094-018-1989-y, indexed in Pubmed: 30448956.
6. De Iuliis F, Salerno G, Taglieri L, et al. On and off metronomic oral vinorelbine in elderly women with advanced breast cancer. Tumori. 2015; 101(1): 30–35, doi: 10.5301/tj.5000207, indexed in Pubmed: 25702645.
7. Rymer W. Wroczyńska A, Matkowska-Kocjan A. COVID-19 – aktualny stan wiedzy. Med Prakt. 2020; 3: 102–121.

Tabela II. Zalecenia PTOK w kontekście pandemii SARS-CoV-2 – podsumowanie

1. Zalecenia postępowania w zakresie przeciwnowotworowego leczenia systemowego w okresie pandemii SARS-CoV-2 nie są oparte na wynikach prospektywnych badań i w największym stopniu uwzględniają obserwacje dotyczące postępowania w innych zakażeniach oraz opinie ekspertów.
2. Najważniejszym elementem postępowania jest przeciwdziałanie szerzeniu się zakażenia według typowych zasad zalecanych w sytuacjach zagrożenia epidemicznego.
3. Systemowe leczenie przeciwnowotworowe powinno być prowadzone według ogólnie przyjętych zasad.
4. Prowadzenie leczenia systemowego według ogólnie przyjętych zasad powinno również obejmować postępowanie w przypadku występowania powikłań.
5. Prowadzenie leczenia systemowego według ogólnie przyjętych zasad powinno być szczególnie przestrzegane w przypadku postępowania o założeniu radykalnym.
6. Przerywanie lub zaniechanie kontynuowania systemowego leczenia o założeniu radykalnym w sytuacji pandemii SARS-CoV-2 nie ma naukowego uzasadnienia.
7. Rozpoczynanie systemowego leczenia uzupełniającego może być w ściśle uzasadnionych sytuacjach klinicznych zastąpione ścisłą obserwacją. Należy rozważyć stosowanie jednej spośród możliwych do wykorzystania metod lub skrócenie długości całego leczenia.
8. Postępowanie w ramach systemowego leczenia przeciwnowotworowego o założeniu paliatywnym powinno być kontynuowane, przy czym możliwe jest modyfikowanie schematów i dawek w zależności od indywidualnych sytuacji.
9. Modyfikowanie systemowego leczenia przeciwnowotworowego stosowanego z założeniem paliatywnym może obejmować szersze korzystanie z leków w postaciach doustnych lub wykorzystanie leczenia metronomicznego.
10. Stosowanie profilaktyczne leków przeciwwirusowych nie ma uzasadnienia naukowego.
11. Stosowanie profilaktyki granulopoetynami w czasie stanu zagrożenia epidemicznego powinno dotyczyć chorych z grupy pośredniego ryzyka wystąpienia gorączki neutropenicznej.
12. Każdy chory z podejrzeniem COVID-19 przed przyjęciem w ośrodku onkologicznym powinien mieć wykluczoną infekcję SARS-CoV-2 zgodnie z obowiązującymi rekomendacjami Głównego Inspektoratu Sanitarnego i Ministerstwa Zdrowia.

VIA MEDICA

Artykuł oryginalny

Biuletyn Polskiego
Towarzystwa Onkologicznego
NOWOTWORY
2020, tom 5, nr 2, 64–70
© Polskie Towarzystwo Onkologiczne
ISSN 2543–5248
www.nowotwory.edu.pl

Testicular dose contributed by X-ray volume image-(XVI)-guided intensity-modulated radiotherapy (IMRT) in prostate cancer patients

Dominika Hempel[1, 2], Robert Chrenowicz[3, 4], Tomasz Filipowski[2], Marek Z. Wojtukiewicz[1], Ewa Sierko[1, 2]

[1]*Department of Oncology, Medical University of Bialystok*
[2]*Department of Radiotherapy, Comprehensive Cancer Center in Bialystok*
[3]*Department of Physics, Comprehensive Cancer Center in Bialystok*
[4]*Department of Physics, University of Bialystok*

Introduction: To assess the dose received by testes during XVI-guided IMRT in prostate cancer patients (PCPs).
Material and methods: Testes dose was calculated in 56 PCPs who underwent definitive IMRT using 6 MV or 15 MV photon energies. The dose was measured by thermoluminescent dosimeters (TLDs) MTS-N attached to the scrotum during the first three fractions of IMRT. Testicular concomitant exposure from XVI was measured using a PTW DIADOS E diagnostic dosimeter in ten randomly chosen patients.
Results: The mean and standard deviation values of the average calculated testes dose was 123 ± 117 cGy comprising 1.6% of the prescribed total irradiation dose (Dt). A testicular dose measured by TLDs was 303 ± 110.5 cGy (4% of Dt) and depended on the distance from isocenter to testes (r = –0.8). From one XVI scan, the detected testicular mean dose was 4.3 mGy. Mean XVI scan numbers for all patients was 10.4 so mean concomitant dose in testes was 44.7 mGy (0.06% of Dt).
Conclusions: Testicular dose may be significant in the aspect of fertility during IMRT in PCPs. Kilovoltage XVI-contributed dose to testes seems to be clinically negligible.

Biuletyn PTO NOWOTWORY 2020; 5, 2: 64–70

Key words: prostate cancer, testes doses, XVI, IMRT

Introduction

Prostate cancer (PC) is the second most common cancer and the third most common cause of cancer-related death among men in Poland [1]. It is diagnosed mainly in the age group 65–79 years. Prostate-specific antigen (PSA) measurement was introduced to the diagnosis of PC in 1970 resulting in a growing number of younger patients (aged 45–64) suffering from this disease [2]. Radiotherapy (external beam radiotherapy, EBRT or/plus brachytherapy) is a standard treatment modality in localized PC patients (PCPs) [2–4]. As far as EBRT is concerned, it is preferable to use more sophisticated techniques (e.g. intensity-modulated radiation therapy, IMRT) [5, 6]. Epidemiological changes in the PC incidence pattern are enforcing alterations in the approach taken by physicians. It seems that the sexual area and even fertility aspects cannot be neglected in some subset of PCPs. During EBRT delivered to the prostate, the testes, which are in close proximity

How to cite:
Hempel D, Chrenowicz R, Filipowski T, Wojtukiewicz MZ, Sierko E. *Testicular dose contributed by X-ray volume image-(XVI)-guided intensity-modulated radiotherapy (IMRT) in prostate cancer patients.* *NOWOTWORY J Oncol* 2020; 70: 47–53.

to this organ, are unshielded. The specific structure (seminiferous tubules are composed of germinal, Sertoli and Leydig cells) and functions of the testes (both reproductive and endocrine) determine their radiobiological response. Germinal cells divide and differentiate to produce spermatocytes, spermatids and eventually spermatozoa or sperm cells. In humans, the transition time from stem cells to spermatozoa is about 74 days. Leydig cells produce the male hormone testosterone. A mean testicular dose as low as 100 cGy leads to a temporary reduction in the number of spermatozoa while 150 cGy may cause temporary sterility. Azoospermia lasting several years occurs after 2 Gy and permanent azoospermia occurs after a dose of about 6 to 8 Gy in 2-Gy fractions [7, 8]. In turn, even much higher doses have little effect on the Leydig cells in the adult so whereas irradiation of the testes can lead to sterility, it has little or no effect on the libido [7, 9]. What is of paramount importance is the fact that fractionated radiotherapy or even low-doses of scattered radiation reaching the testes during pelvic area irradiation are more harmful to germinal cells than single high-dose exposure. This results from the fact that some proportion of the stem cells move from a radioresistant phase of the cell cycle into more radiosensitive phases in the course of definitive fractionated irradiation [8]. Animal studies have revealed that low-dose radiotherapy would result in persistent double-strand breaks in the spermatogonial stem cells [10], injury to the blood-testis barrier [11] and temporarily observed testosterone abnormal function [12].

IMRT allows the delivery of a higher total dose than 3-D conventional radiotherapy (CRT) to the target volume without exceeding the tolerance dose to the organs at risk (OARs) such as the rectum or the bladder, by careful modulation of photon fluence within a subset of the beams [5, 6, 13, 14]. On the other hand, a considerable increase in the number of beams and monitor units (MUs) for IMRT produces a risk of the delivery of a higher equivalent dose in the OARs located outside the target volume (secondary scattered radiation from the patient) [15]. In addition, tissues outside the primary beam trajectory may be also exposed to low doses of scattered and leakage radiation attributable to imperfections in the radiation delivery devices – secondary scattering from the machine head or the floor and walls of the room [15, 16]. Furthermore, during the course of IMRT, the patient is subjected to an additional dose called "concomitant exposure" from image-guided localization and verification procedures (IGRT), e.g. kilovoltage X-ray volume imaging (kV XVI) [17–20].

Although the dose received by the testes during CRT on the pelvic area guided by portal films has been widely investigated [2, 21–24], little is known about the testes-dose contributed by IMRT (MV energy) and XVI (kV energy) in PCPs. The aim of the present study was to assess the quantity of undesired testicular doses during XVI-guided IMRT for localized PCPs.

Material and methods

The calculations were performed in 56 localized PCPs (Tab. I) who underwent small field step-and-shoot IMRT with curative intent. The work was carried out in accordance with The Code of Ethics of the World Medical Association (the Declaration of Helsinki) for experiments involving humans. Approval for this study was obtained from the Human Care Committee of the Medical University in Bialystok, Poland. Informed written consent was obtained from the patients.

Table I. Characteristics of the studied group – prostate cancer patients (n = 56) treated with definitive small field step-and-shoot intensity-modulated radiation therapy (IMRT)

Characteristics	Value
Age (year), mean min–max	70 54–83
TNM* (n†): T1N0M0 T2N0M0 T3N0M0 T4N0M0	 13 39 2 2
PSA [ng/ml], mean	28.5
Gleason score, mean	6.9
Fraction dose [Gy]	2
Total dose [Gy], mean	74
Total dose [Gy], min–max	66–76
Photon beam energy – X [MV]: 6 15	 29 27

TNM*: T – tumour, N – lymph node, M – metastase; n† – number of patients

Radiotherapy planning and treatment

The IMRTs were planned in accordance with the protocol applied for PCPs in Comprehensive Cancer Center in Bialystok, Poland. Patients were immobilized in the supine position on styrofoam with individually selected accessories such as a kneefix or feetfix. Next, computed tomography (CT) scans of the pelvic area and testes were performed for patients immobilized in the treatment position, which provided the basis for target and OAR delineation. The clinical target volume (CTV) comprised the prostate and the base of the seminal vesicles (SV). An 8–10 mm margin encompassing the CTV was added to create a planning target volume (PTV). The delineation was comprised of the following OARs: the bladder, the rectum, the heads of the femoral bones and additionally to standard protocol – the testes. Inverse planning Oncentra MasterPlan V 3.3 SP3 (Nucletron, Veenendaal, The Netherlands) with a collapsed cone algorithm (Elekta Corporation, Atlanta, GA) was used to create IMRT plans. Measurements in homogeneous and inhomogeneous phantoms (Alderson Radiation Therapy Phantom, ART) were performed (data not provided) to validate the dose calculation accuracy of the Oncentra Masterplan TPS. In this study, we did not specifically separate the dose from head leakage or collimator scatter which have been measured to comprise 0.5% of the fractionated dose (corresponding

therefore to 0.38 Gy for a radiotherapy treatment delivering 76 Gy). IMRT plans were created with a configuration of 7–9 coplanar beams, generated individually for each patient using a 1 cm – multileaf collimater (MLC). All the IMRT plans created by the Oncentra Masterplan TPS were verified using ion chamber arrays including PTW729 and IBA Matrixx systems before treatment. Photon 6 MV or 15 MV beams generated by an Elekta (Elekta, Stockholm, Sweden) linear accelerator using the XVI technique (Elekta, XVI R4.5) as IGRT were used for the treatment process (Tab. I).

Testicular dose calculated in the treatment planning system (TPS)

Based on the CT datasets of the 56 PCPs, the testes dose was calculated in the TPS. The 3D dose distributions, mean, median, maximum and minimum doses regarding testes were analyzed for a total dose of 76 Gy delivered to the prostate in 38 fractions. The correlation between CTV, PTV volume and testes dose was analyzed.

Testicular dose measured by thermoluminescent dosimeters (TLD)

Thermoluminescent dosimeters (TLDs) MTS-N (Radcard, Krakow, Poland) were attached to the scrotum in close proximity to the testes for each of ten randomly chosen patients during the first three fractions of definitive IMRT (6 MV). Dose measurements were obtained using lithium-fluorine round chips with a diameter of 4.5 mm and a thickness of 0.9 mm. All TLDs were previously prepared in a MagmaTherm laboratory furnace and calibrated. Annealing was started by dosimeters heating to a temperature of 400 ± 5°C for 1 h and this was followed by a cooling down to 80°C for 17 h. Calibration was performed in an X-ray beam of narrow spectrum N-80, N-l00, N-l20, N-150. A Mikrolab RA'04 device (Mikrolab, Krakow, Poland) was used to readout the dose as measured. Final calculations were obtained using calibration factors. The total doses to the testes of each patient were calculated from the mean dose of the three TLD measurements and extrapolated for a treatment course of 38 fractions. The mean distance from isocenter to detector was 12.2 cm. The overall number of TLD measurements was 30. The accuracy of in vivo TLD measurements was verified using an anthropomorphic phantom and multidetector matrix PTW 729 with PMMA phantom.

kV XVI-contributed testes dose measurements

Concomitant testicular dose was measured in 10 randomly chosen patients included in the study. A PTW DIADOS E diagnostic dosimeter with semiconductor detector of the T60004 type (PTW, Freiburg, Germany), previously calibrated in the Central Laboratory for Radiological Protection in Warsaw, was used to measure testes dose contributed by kV XVI. Calibration was performed using an X-ray beam of narrow spectrum N-80, N-l00, N-l20, N-150. The dosimeter was placed in the area of the testes. An M15F1 (M15: medium collimater, size 15 cm; F1: bow-tie filter; 120 kVp, 64 mA, acquisition angle range –180; 180, acquisition time 120s) was used in procedures.

In accordance with protocol, XVI was performed before the 1st, 2nd, 3rd and every 7th fraction as well as in each case of more than 5mm displacement in pelvic area. The number of XVI procedures performed for each patient was counted so that the total testes dose contributed by XVI over the full course of treatment could be calculated.

QA procedures were performed in line with the instructions covered in "Customer Acceptance Tests" as well as "Instructions For Use" in the XVI 4.5 manuals.

The data was statistically analyzed using the computer software Microsoft Excel and Statistica ver.10. Spearman's test ranks were chosen for verification of the hypotheses. A confidence level of 0.05 was accepted. A correlation test of Spearman's ranks was used for correlation analysis, which is a nonparametric measure of statistical dependence between random variables.

Results

MV-testicular dose calculations

The mean and standard deviation (mean ± SD) value of the average testes dose was 123 ± 117 cGy comprising 1.6% of the prescribed treatment dose (76 Gy). The mean values of minimum and maximum doses were 53 and 370 cGy, respectively. The smallest calculated dose in the testes was 0 Gy, the highest – 35.19 Gy (Tab. II).

A trend for increased testes dose in patients irradiated with higher energy was observed. However, dosimetric comparisons between IMRTs using 6 MV and 15 MV photon energies were not significantly different – mean testes doses were 100 *vs* 130 cGy, respectively ($p > 0.05$).

Table II. Testes doses calculated for prostate cancer patients who underwent definitive small field IMRT (n = 56, prescribed treatment dose 76 Gy, daily dose 2 Gy, SD – standard deviation)

Value	Calculated testes dose			
	Mean dose [cGy]	Median dose [cGy]	Minimum dose [cGy]	Maximum dose [cGy]
Mean ± SD	123 ± 117	122 ± 70	53 ± 42	370 ± 69
Median (25–75%)	98 (56–150)	97 (60–150)	55 (19–78)	102 (160–317)
Min–Max	9–73	9–234	0–166	15–3519

Mean volume of CTV, PTV and testes was 87.5, 264.5 and 57.4 cm^3, respectively. There was no correlation between CTV (r = 0.2) or PTV volume (r = 0.3) and mean testicular dose.

MV-testicular dose measurements

The secondary testes dose was measured for ten PCPs during the first three fractions of definitive IMRT (total dose 76 Gy, 38 fractions, 6 MV photon energy). A mean testicular dose of 7.97 ± 2.9 cGy (min-max 5.17–11.62 cGy) was delivered during one fraction of IMRT (with the mean value taken from 3 measurements for 10 patients). The total testes dose after 38 fractions for these patients was calculated to be 303 ± 110.5 cGy (min–max 196.5–441.6 cGy) and correlated with the distance from the isocenter to the testes (r = –0.84) (Tab. III).

Concomitant kV-testicular dose measurements

In all 10 patients the detector was located outside the XVI verification field. A single XVI procedure delivered a mean dose of 4.3 ± 2.0 mGy (min-max: 2.1–9.1 mGy) to the testes. The mean number of XVI verifications performed during radiotherapy was 10.4 (min-max: 7–16) so that the total mean dose from XVI procedures was 46.3 mGy (min–max: 24.5–136.5 mGy) (Tab. IV).

Conclusions

Testicular dose contributed by megavoltage IMRT, as well as concomitant dose added by the kV XVI procedure were analyzed in the current study. According to the data indicated in the literature, the testes dose originating from neutrons generated at high energies is very small (0.04% of the treatment dose) and has not been taken into consideration in this analysis [25, 26]. Unfortunately, the minimum dose which affects testes function in irradiated PCPs has not been precisely determined. Based on patient studies of testicular injury following conventionally fractionated irradiation, it seems that doses smaller than 20–50 cGy should not cause hormonal impairment [22, 24] while doses ranged 100–350 cGy are sufficient to impair germinal cells [7, 24, 27–32]. The standard total dose applied for PCPs treated with definitive IMRT in the present study was 76 Gy (38 fractions). The dose constraints were not specified for the testes to determine the dose distribution in a standard situation where testes are not contoured as critical structures. We found that for these patients the mean doses to the testes were 123 cGy (calculated by TPS) or 303 cGy (measured by TLDs), comprising 1.6 or 4.0% of the total treatment dose. The difference between the calculated and measured doses may result from the fact that TLDs detected only a superficial dose in one point of the scrotum while TPS assessed the dose distribution throughout the whole organs. Moreover, it is well known that TPS may undercalculate the peripheral dose in irradiated patients [33].

Importantly, the doses detected by both methods indicate that IMRT may be associated with testes function impairment if no constraints are determined during the planning process. If the testes are not imaged and delineated, the treatment planning system does not regard them as "worth-protection", resulting in beam fluence through the genitalia. Additionally, a high number of MUs delivered during IMRT may increase internal scattering leading ultimately to a clinically significant testicular dose. Intensity modulation techniques require the accelerator to be energized 3–4 times longer than that for 3D-CRT methods, thus increasing linear accelerator head leakage and the overall exposure of the patient to secondary radiation [15, 23, 34–37]. The equivalent doses for the whole body produced by IMRT are greater than those seen when using conventional radiation [38, 39]. On the other hand, due to multileaf collimater (MLC) movements, the effective field size in IMRT is smaller than in 3-D CRT which may help reduce the dose received by nearby out-of-field organs, such as the gonads in PCPs [15, 34, 39]. The results of other studies have shown that the testes, despite the increased number of MUs for IMRT, receive as much as a 2.5 times lower dose during IMRT than 3-D CRT when regarded as critical structures [34, 40]. Data presented by Deng et al. [41] and Martin et al. [42] showed that, during definitive IMRT, testes doses contributed by photon scattering may be as low as 0.7–1.4 cGy per fraction (in our study – 3.2 cGy). Basing on the available literature, mean testicular doses from CRT calculated to 76 Gy ranged from 206.9 to 234 cGy comprising 2.72–3.08% of the prescribed

Table IV. Assumed XVI-contributed testes dose for whole course of treatment (10.4 scans)

Testes dose per scan [mGy]		Testes dose (10.4 scans) [mGy]	
Mean ± SD	Min–Max	Mean	Min–Max
4.3 ± 1.99	2.1–9.1	44.7	21.84–94.64

Table III. Testes dose measured for prostate cancer patients who underwent definitive 6 MV small field IMRT (n = 10, prescribed treatment dose 76 Gy, daily dose 2 Gy)

Value	Measured testes dose		Distance isocenter-detector [cm]
	One fraction – 2 Gy [cGy]	38 fractions – 76 Gy [cGy]	
Mean ± SD	7.97 ± 2.9	303 ± 110.5	12.2 ± 1.35
Median (range 25–75%)	6.74 (5.8–10.5)	256.1 (220.8–399.8)	12 (11.6–13.5)
Min–Max	5.17–11.62	196.5–441.6	9–14.5

dose, thus being higher than the doses presented for IMRT [2, 21, 31]. This is why dynamic techniques are the method of choice in PCPs with plans for a family, providing the testes are given high priority as an avoidance structure in order to minimize beam fluence through the genitalia.

In addition, our findings suggest that lower MV-energy is associated with reduced testicular dose. These results are in agreement with other studies which have shown a weak dependence of photon dose outside the treatment field on beam energy [16, 43]. According to King et al. [44] the photon scattered dose in the testes is about 1.3 times higher with 15 MV beams compared with 6 MV beams. The dependence of testicular dose on CTV/PTV volume was also described [44–46]. In our study, where all patients were irradiated on small fields, a correlation between CTV, PTV volume and mean testicular dose was not observed.

It would be impossible to determine on the basis of this study what the exact components of the measured dose are. According to van der Giessen [43], the major contributors of dose to tissues in close proximity to the field edge are collimator scatter and patient scatter. As the distance increases from the field edge collimator scatter decreases, and patient scatter, as well as head leakage, becomes more dominant [15, 47, 48].

In the current study, the testicular dose decreased with increasing distance from the isocenter to the testes. Many studies have shown such an association and out-of-field dose data are often presented as a function of distance from the field edge or central axis relative to the tumor target in the patient [15, 19, 47, 49, 50].

Concomitant exposure – XVI

It is assumed that the additional imaging dose should be lower than 2% of the therapy dose variation in order to comply with the ALARA convention rule [51]. In the present study we found that kV XVI increased the total testicular dose by 4.3 mGy per fraction (max 9.1 mGy). There are very few studies in the literature exploring the impact of CBCT-based prcoedures (XVI Elekta, Varian OBI system) on the testes dose in PCPs [35, 50]. Both Hyer et al. [52] and Deng et al. [41] determined the mean testicular dose from one procedure of CBCT as 29 mGy. Most importantly, the results from the Deng study comprise mean testes doses for different OBI field spans. The testes dose for a 30 cm-field produced 57 mGy while for 10 cm-field – only 2 mGy (this calculation is similar to ours, received for a 15 cm XVI field from the measured method). In Hyer's investigation [52], the detector was placed in some cases within the XVI field which also increased the testes doses and may explain the differences with the present study where the detector was never located in the field. The testes concomitant dose deserves additional investigation on a large group of patients with different XVI settings.

The results of the current study indicate that the dose in the testes may be significant from a fertility perspective during IMRT in PCPs. It seems that the IMRT protocol for PCPs who have not completed family planning should involve the determination of the testes as an avoidance structure to keep the dose as low as reasonably achievable during the optimization process. The kilovoltage XVI-contributed dose to the testes seems to be clinically negligible, especially if verifications are performed once or twice a week using a small field span. To minimize the testicular dose in PCPs with plans for a family, the establishment of a specific quality assurance protocol for XVI-guided IMRT is warranted.

Conflict of interest: none declared

Ewa Sierko
Medical University of Bialystok
Department of Oncology
ul. Ogrodowa 12
15-027 Białystok, Poland
e-mail ewa.sierko@iq.pl

Received: 17 Nov 2019
Accepted: 10 March 2020

Acknowledgments

The authors gratefully acknowledge the physicians of the Department of Radiotherapy in the Comprehensive Cancer Center in Bialystok, Poland for delineation of the testes in the studied patients.

References

1. National Cancer Registry (2014). http://onkologia.org.pl.
2. Boehmer D, Badakhshi H, Kuschke W, et al. Testicular Dose in Prostate Cancer Radiotherapy. Strahlenther Onkol. 2005; 181(3): 179–184, doi: 10.1007/s00066-005-1282-1.
3. Candela-Juan C, Perez-Calatayud J, Ballester F, et al. Calculated organ doses using Monte Carlo simulations in a reference male phantom undergoing HDR brachytherapy applied to localized prostate carcinoma. Med Phys. 2013; 40(3): 033901, doi: 10.1118/1.4791647, indexed in Pubmed: 23464344.
4. Wallis CJD, Mahar AL, Choo R, et al. Second malignancies after radiotherapy for prostate cancer: systematic review and meta-analysis. BMJ. 2016; 352: i851, doi: 10.1136/bmj.i851, indexed in Pubmed: 26936410.
5. Vora S, Wong W, Schild S, et al. Outcome and Toxicity for Patients Treated with Intensity Modulated Radiation Therapy for Localized Prostate Cancer. J Urol. 2013; 190(2): 521–526, doi: 10.1016/j.juro.2013.02.012.
6. Mottet N, Bellmunt J, Bolla M, et al. EAU-ESTRO-SIOG Guidelines on Prostate Cancer. Part 1: Screening, Diagnosis, and Local Treatment with Curative Intent. Eur Urol. 2017; 71(4): 618–629, doi: 10.1016/j.eururo.2016.08.003, indexed in Pubmed: 27568654.
7. Shalet SM. Effect of irradiation treatment on gonadal function in men treated for germ cell cancer. Eur Urol. 1993; 23(1): 148–151; discussion 152, doi: 10.1159/000474584, indexed in Pubmed: 8386642.
8. Lee SH, Shin CHo. Reduced male fertility in childhood cancer survivors. Ann Pediatr Endocrinol Metab. 2013; 18(4): 168–172, doi: 10.6065/apem.2013.18.4.168, indexed in Pubmed: 24904872.
9. Vassilakopoulou M, Boostandoost E, Papaxoinis G, et al. Anticancer treatment and fertility: Effect of therapeutic modalities on reproductive system and functions. Crit Rev Oncol Hematol. 2016; 97: 328–334, doi: 10.1016/j.critrevonc.2015.08.002, indexed in Pubmed: 26481950.
10. Grewenig A, Schuler N, Rübe CE. Persistent DNA Damage in Spermatogonial Stem Cells After Fractionated Low-Dose Irradiation of Testicular Tissue. Int J Radiat Oncol Biol Phys. 2015; 92(5): 1123–1131, doi: 10.1016/j.ijrobp.2015.04.033, indexed in Pubmed: 26059351.
11. Son Y, Heo K, Bae MJ, et al. Injury to the blood-testis barrier after low--dose-rate chronic radiation exposure in mice. Radiat Prot Dosimetry.

2015; 167(1-3): 316–320, doi: 10.1093/rpd/ncv270, indexed in Pubmed: 25948832.
12. Demir A, Karadag MA, Cecen K, et al. Effects of testosterone treatment on recovery of rat spermatogenesis after irradiation. J Pak Med Assoc. 2015; 65(3): 300–305, indexed in Pubmed: 25933566.
13. Sujenthiran A, Nossiter J, Charman SC, et al. National Population-Based Study Comparing Treatment-Related Toxicity in Men Who Received Intensity Modulated Versus 3-Dimensional Conformal Radical Radiation Therapy for Prostate Cancer. Int J Radiat Oncol Biol Phys. 2017; 99(5): 1253–1260, doi: 10.1016/j.ijrobp.2017.07.040, indexed in Pubmed: 28974414.
14. Pollack A, Abramowitz MC. Weighing the Addition of Androgen Suppression Therapy to Radiotherapy Dose Escalation for Intermediate-Risk Prostate Cancer. J Clin Oncol. 2016; 34(15): 1715–1717, doi: 10.1200/JCO.2015.66.2320, indexed in Pubmed: 26976421.
15. Xu XG, Bednarz B, Paganetti H. A review of dosimetry studies on external-beam radiation treatment with respect to second cancer induction. Phys Med Biol. 2008; 53(13): R193–R241, doi: 10.1088/0031-9155/53/13/R01, indexed in Pubmed: 18540047.
16. Singhal MK, Kapoor A, Singh D, et al. Scattered radiation to gonads: role of testicular shielding for para-aortic and homolateral illiac nodal radiotherapy. J Egypt Natl Canc Inst. 2014; 26(2): 99–101, doi: 10.1016/j.jnci.2014.03.002, indexed in Pubmed: 24841161.
17. Halg RA, Besserer J, Schneider U. Systematic measurements of whole--body imaging dose distributions in image-guided radiation therapy. Med Phys. 2012; 39(12): 7650–7661, doi: 10.1118/1.4758065, indexed in Pubmed: 23231313.
18. Hess CB, Thompson HM, Benedict SH, et al. Exposure Risks Among Children Undergoing Radiation Therapy: Considerations in the Era of Image Guided Radiation Therapy. Int J Radiat Oncol Biol Phys. 2016; 94(5): 978–992, doi: 10.1016/j.ijrobp.2015.12.372, indexed in Pubmed: 27026304.
19. Fricker K, Thompson C, Meyer J. Assessment of concomitant testicular dose with radiochromic film. Australas Phys Eng Sci Med. 2013; 36(3): 269–277, doi: 10.1007/s13246-013-0208-y, indexed in Pubmed: 23794085.
20. Loutfi-Krauss B, Köhn J, Blümer N, et al. Effect of dose reduction on image registration and image quality for cone-beam CT in radiotherapy. Strahlenther Onkol. 2015; 191(2): 192–200, doi: 10.1007/s00066-014-0750-x, indexed in Pubmed: 25238990.
21. Amies CJ, Mameghan H, Rose A, et al. Testicular doses in definitive radiation therapy for localized prostate cancer. Int J Radiat Oncol Biol Phys. 1995; 32(3): 839–846, doi: 10.1016/0360-3016(95)00524-3, indexed in Pubmed: 7790272.
22. Fraass BA, Kinsella TJ, Harrington FS, et al. Peripheral dose to the testes: the design and clinical use of a practical and effective gonadal shield. Int J Radiat Oncol Biol Phys. 1985; 11(3): 609–615, doi: 10.1016/0360-3016(85)90196-8, indexed in Pubmed: 3972670.
23. Koshy M, Paulino AC, Marcus RB, et al. Extra-target doses in children receiving multileaf collimator (MLC) based intensity modulated radiation therapy (IMRT). Pediatr Blood Cancer. 2004; 42(7): 626–630, doi: 10.1002/pbc.20030, indexed in Pubmed: 15127418.
24. Kinsella TJ, Trivette G, Rowland J, et al. Long-term follow-up of testicular function following radiation therapy for early-stage Hodgkin's disease. J Clin Oncol. 1989; 7(6): 718–724, doi: 10.1200/JCO.1989.7.6.718, indexed in Pubmed: 2497228.
25. Tosi G, Torresin A, Agosteo S, et al. Neutron measurements around medical electron accelerators by active and passive detection techniques. Med Phys. 1991; 18(1): 54–60, doi: 10.1118/1.596751, indexed in Pubmed: 2008172.
26. Kry SF, Salehpour M, Titt U, et al. Monte Carlo study shows no significant difference in second cancer risk between 6- and 18-MV intensity-modulated radiation therapy. Radiother Oncol. 2009; 91(1): 132–137, doi: 10.1016/j.radonc.2008.11.020, indexed in Pubmed: 19147246.
27. Izard MA. Leydig cell function and radiation: a review of the literature. Radiother Oncol. 1995; 34(1): 1–8, doi: 10.1016/0167-8140(94)01501-s, indexed in Pubmed: 7792393.
28. Daniell HW, Clark JC, Pereira SE, et al. Hypogonadism following prostate-bed radiation therapy for prostate carcinoma. Cancer. 2001; 91(10): 1889–1895, doi: 10.1002/1097-0142(20010515)91:10<1889::aid--cncr1211>3.0.co;2-u, indexed in Pubmed: 11346871.
29. Daniell HW, Tam EW. Testicular atrophy in therapeutic orchiectomy specimens from men with prostate carcinoma: association with prior prostate bed radiation and older age. Cancer. 1998; 83(6): 1174–1179, doi: 10.1002/(sici)1097-0142(19980915)83:6<1174::aid-cncr17>3.0.co;2-2, indexed in Pubmed: 9740083.
30. Grigsby PW, Perez CA. The effects of external beam radiotherapy on endocrine function in patients with carcinoma of the prostate. J Urol. 1986; 135(4): 726–727, doi: 10.1016/s0022-5347(17)45831-9, indexed in Pubmed: 3083117.
31. Zagars GK, Pollack A. Serum testosterone levels after external beam radiation for clinically localized prostate cancer. Int J Radiat Oncol Biol Phys. 1997; 39(1): 85–89, doi: 10.1016/s0360-3016(97)00311-8, indexed in Pubmed: 9300743.
32. King CR, Lo A, Kapp DS. Testicular dose from prostate cyberknife: a cautionary note. Int J Radiat Oncol Biol Phys. 2009; 73(2): 636–637; author reply 637, doi: 10.1016/j.ijrobp.2008.09.004, indexed in Pubmed: 19147028.
33. Joosten A, Bochud F, Baechler S, et al. Variability of a peripheral dose among various linac geometries for second cancer risk assessment. Phys Med Biol. 2011; 56(16): 5131–5151, doi: 10.1088/0031-9155/56/16/004, indexed in Pubmed: 21775792.
34. Howell RM, Hertel NE, Wang Z, et al. Calculation of effective dose from measurements of secondary neutron spectra and scattered photon dose from dynamic MLC IMRT for 6 MV, 15 MV, and 18 MV beam energies. Med Phys. 2006; 33(2): 360–368, doi: 10.1118/1.2140119, indexed in Pubmed: 16532941.
35. Klein EE, Maserang B, Wood R, et al. Peripheral doses from pediatric IMRT. Med Phys. 2006; 33(7): 2525–2531, doi: 10.1118/1.2207252, indexed in Pubmed: 16898456.
36. Mansur DB, Klein EE, Maserang BP. Measured peripheral dose in pediatric radiation therapy: a comparison of intensity-modulated and conformal techniques. Radiother Oncol. 2007; 82(2): 179–184, doi: 10.1016/j.radonc.2007.01.002, indexed in Pubmed: 17257700.
37. Intensity Modulated Radiation Therapy Collaborative Working Group. Intensity-modulated radiotherapy: current status and issues of interest. Int J Radiat Oncol Biol Phys. 2001; 51(4): 880–914, doi: 10.1016/s0360-3016(01)01749-7, indexed in Pubmed: 11704310.
38. Followill D, Geis P, Boyer A. Estimates of whole-body dose equivalent produced by beam intensity modulated conformal therapy. Int J Radiat Oncol Biol Phys. 1997; 38(3): 667–672, doi: 10.1016/s0360-3016(97)00012-6, indexed in Pubmed: 9231693.
39. Verellen D, Vanhavere F. Risk assessment of radiation-induced malignancies based on whole-body equivalent dose estimates for IMRT treatment in the head and neck region. Radiother Oncol. 1999; 53(3): 199–203, doi: 10.1016/s0167-8140(99)00079-1, indexed in Pubmed: 10660198.
40. Wang B, Xu XG. Measurements of non-target organ doses using MOSFET dosemeters for selected IMRT and 3D CRT radiation treatment procedures. Radiat Prot Dosimetry. 2008; 128(3): 336–342, doi: 10.1093/rpd/ncm363, indexed in Pubmed: 17627959.
41. Deng J, Chen Z, Yu JB, et al. Testicular doses in image-guided radiotherapy of prostate cancer. Int J Radiat Oncol Biol Phys. 2012; 82(1): e39–e47, doi: 10.1016/j.ijrobp.2011.01.071, indexed in Pubmed: 21489702.
42. Martin JM, Handorf EA, Price RA, et al. Comparison of testicular dose delivered by intensity-modulated radiation therapy (IMRT) and volumetric-modulated arc therapy (VMAT) in patients with prostate cancer. Med Dosim. 2015; 40(3): 186–189, doi: 10.1016/j.meddos.2014.11.003, indexed in Pubmed: 25595491.
43. van der Giessen PH. Calculation and measurement of the dose at points outside the primary beam for photon energies of 6, 10, and 23 MV. Int J Radiat Oncol Biol Phys. 1994; 30(5): 1239–1246, doi: 10.1016/0360-3016(94)90335-2, indexed in Pubmed: 7961034.
44. King CR, Maxim PG, Hsu A, et al. Incidental testicular irradiation from prostate IMRT: it all adds up. Int J Radiat Oncol Biol Phys. 2010; 77(2): 484–489, doi: 10.1016/j.ijrobp.2009.04.083, indexed in Pubmed: 19733013.
45. King CR, Kapp DS. To treat pelvic nodes or not: could the greater testicular scatter dose from whole pelvic fields confound results of prostate cancer trials? J Clin Oncol. 2009; 27(36): 6076–6078, doi: 10.1200/JCO.2009.24.3808, indexed in Pubmed: 19858377.
46. Buchli C, Al Abani M, Ahlberg M, et al. Assessment of testicular dose during preoperative radiotherapy for rectal cancer. Acta Oncol. 2016; 55(4): 496–501, doi: 10.3109/0284186X.2015.1073349, indexed in Pubmed: 26362484.
47. Kase K, Svensson G, Wolbarst A, et al. Measurements of dose from secondary radiation outside a treatment field. Int J Radiat Oncol Biol Phys. 1983; 9(8): 1177–1183, doi: 10.1016/0360-3016(83)90177-3.
48. Bednarz B, Hancox C, Xu XG. Calculated organ doses from selected prostate treatment plans using Monte Carlo simulations and an anatomically realistic computational phantom. Phys Med Biol. 2009;

54(17): 5271–5286, doi: 10.1088/0031-9155/54/17/013, indexed in Pubmed: 19671968.
49. Bakkal BH, Vural T, Elmas O, et al. Effect of treatment position and radiotherapy planning on testicular dose in patients with rectal carcinoma. J Cancer Res Ther. 2014; 10(3): 558–562, doi: 10.4103/0973-1482.137943, indexed in Pubmed: 25313739.
50. Matsumoto Y, Umezu Y, Fujibuchi T, et al. [Verification of the protective effect of a testicular shield in postoperative radiotherapy for seminoma]. Nihon Hoshasen Gijutsu Gakkai Zasshi. 2014; 70(9): 883–887, doi: 10.6009/jjrt.2014_jsrt_70.9.883, indexed in Pubmed: 25242597.
51. Schneider U, Hälg R, Besserer J. Concept for quantifying the dose from image guided radiotherapy. Radiat Oncol. 2015; 10: 188, doi: 10.1186/s13014-015-0492-7, indexed in Pubmed: 26377196.
52. Hyer DE, Serago CF, Kim S, et al. An organ and effective dose study of XVI and OBI cone-beam CT systems. J Appl Clin Med Phys. 2010; 11(2): 3183, doi: 10.1120/jacmp.v11i2.3183, indexed in Pubmed: 20592702.

VIA MEDICA

Artykuł przeglądowy

Biuletyn Polskiego
Towarzystwa Onkologicznego
NOWOTWORY
2020, tom 5, nr 2, 71–76
© Polskie Towarzystwo Onkologiczne
ISSN 2543–5248
www.nowotwory.edu.pl

Oncogeriatrics (part 5.)
The role of comorbidities in older patients with cancer

Urszula Skorus, Jakub Kenig

Department of General, Oncological and Geriatric Surgery, Jagiellonian University Medical College, Kraków

Comorbidity is defined as the presence of one or more additional conditions co-occurring with primary indices. Comorbidity is common in older cancer patients. Its prevalence, however, is difficult to determine and varies by cancer site. There is no single reason for which comorbidity and cancer coexist, but chronic diseases and cancer are both common in older age and share many risk factors.

There is no consensus on how should comorbidity be measured. Even though many comorbidity indices have been developed so far, no unified, widely used instrument exists.

Patients with comorbidities have worse outcomes compared to those with no such conditions. They may experience diagnostic and therapeutic delay and be disqualified from radical treatment more often. Moreover, they are more likely to suffer from treatment-related complications and have worse overall survival.

It seems important to assess the comorbidity status as a part of individualised oncologic treatment planning. However, as data regarding its significance are insufficient and in many cases conflicting, patients with comorbidity should not be routinely considered as not fit enough for a radical treatment. Therefore, to adequately address all of the concerns that have been raised, a broader participation of older, comorbid patients in clinical trials is needed.

Biuletyn PTO NOWOTWORY 2020; 5, 2: 71–76

Key words: older patient, comorbidity, multimorbidity, frailty

Introduction

Almost all chronic diseases are more prevalent in elderly than younger individuals, and so is cancer. That is why taking care of oncology patients who suffer from multiple, concurrent comorbidities is an everyday job [1]. Nevertheless, such patients are still often excluded from randomised controlled trials, making it difficult to generalise results and establish relevant clinical guidelines [2]. This, in turn, leads to diagnostic and treatment dilemmas. Older patients with comorbidity are often disqualified from radical therapy, receive suboptimal care, and suffer from various adverse events: prolonged hospitalisation, institutionalisation, decreased quality of life, and higher complication rates and mortality [3]. Despite the fact, that comorbidity is considered important by most clinicians, there is no consensus on definition, way to measure it, and its role in geriatric assessment. It also often gets confused with other terms, which are related to but not synonymous with comorbidity, such as multimorbidity, polypharmacy, frailty or disability [1].

Definition and etiology

The problem of comorbidity was firstly addressed in 1970 by Feinstein, who noticed its influence on the diagnostic and therapeutic process and defined it as "any distinct additional

How to cite:

Skorus U, Kenig J. *Oncogeriatrics (part 5.). The role of comorbidities in older patients with cancer.* *NOWOTWORY J Oncol* 2020; 70: 54–59.

clinical entity that has existed or that may occur during the clinical course of a patient that has the index disease under study" [4]. Since that time, the term has been used in multiple studies indicating either a disease coexisting with the primary disorder simultaneously, but independently, or every additional condition, even one related to the "index" disease. The concept of comorbidity is important not only in clinical medicine, but also in public health and epidemiology, which explains the need for different definitions and approaches to its measurement [5]. For the clinicians' purposes, it seems most appropriate to acknowledge that **comorbidity is the presence of one or more additional conditions co-occurring with a primary condition**. Regarding oncological patients, in most cases cancer is considered the primary, index disease, while other disorders are named as comorbidities.

Considering the etiology of comorbidity, Valderas et. al. [5] suggested five main pathways in which the co-existing diseases may be associated:

1. There is no etiological association between the diseases (two diseases occur by chance e.g. lung cancer and psoriasis)
2. One of the diseases is a direct cause of the other (e.g. brain tumor and epilepsy)
3. The risk factors for each disease are correlated (e.g. risk factor1: smoking → disease1: chronic pulmonary obstructive disease; risk factor2: alcohol→ disease2: Hepatocellular carcinoma)
4. The risk factors for each disease are not correlated, but each can cause either disease (e.g. risk factor 1: smoking; risk factor 2: age, disease 1: ischaemic heart disease; disease 2: lung cancer)
5. The symptoms of each disease are in fact all caused by another, undiagnosed disease (e.g. disease1: tension headaches, disease2: hypertension, disease 3: pheochromocytoma) [5].

In older patients, however, such interrelations are difficult to follow, as their comorbidities are often multiple, long-lasting and co-exist with functional decline. Nevertheless, looking for possible causes and associations between particular conditions is essential, as in some cases the onset of comorbidity can be predicted, or a single intervention may address more than one health issue. It is also worth mentioning that oncological treatment itself may cause or worsen comorbidity. While cancer often becomes a chronic condition, this mechanism seems to be of growing importance [1].

How can we measure comorbidity?

There is no "gold standard" regarding comorbidity measurement, as none of the existing approaches is optimal for all purposes. The simplest way is to divide patients into two groups: with or without comorbidity; or to simply count the prevalence of all comorbid conditions. However, defining what a comorbid condition is may be difficult, resulting in weak repeatability and the poor prognostic value of this approach. The problem may be solved by the use of comorbidity indices. The most popular ways to quantify the problem of comorbidity are simple condition counts, organ-based systems or weighted indices (Tab. I).

While choosing the measure of comorbidity, the key considerations are [16]:

1. **What is the cancer site?** As some of the measures have been developed specifically for a particular disease, it seems appropriate to use them if applicable.
2. **What is the endpoint to predict?** The indices have been developed to predict different outcome measures e.g. 10-year mortality, cancer survival, postoperative mortality etc. It would be reasonable to use the index with the highest possible validity for the particular clinical or research question.
3. **What kind of data and how much time do we have?** Some of the indices require a lot of specific information that is unavailable or assessment may be too time-consuming. The choice should be, though, adjusted to the clinical situation or research plan.

Unfortunately, there is still a great inconsistency in approach to the analysis of comorbidity status. The prognostic value, validity, reliability and feasibility of different measures is often questioned, making clinicians unclear about their usefulness and generally unwilling to use them on a regular basis [16].

Epidemiology

The burden of comorbidity in older cancer patients is of increasing concern. Its prevalence is generally high, but differs depending on the population included and research methodology (e.g. type of cancer, age range, way in which comorbidity was assessed). Regarding lung cancer, in patients aged ≥70 several authors reported that 80–83% of patients had CCI ≥1 [17–19]. In oesophageal cancer patients aged ≥65, prevalence of comorbidity (CCI ≥1) was also high and ranged from 70–80% depending on the study [20–22]. Among individuals aged 65 or more suffering from head and neck cancer, Dziemiańczyk-Pakieła et. al. reported comorbidity in 62% of patients, based on a list of diagnoses available in medical records [23]. In older patients with colon cancer (≥65 y), however, comorbidity (CCI ≥1) was present less often as its' prevalence ranged from 32–52% [24–26]. In a US study of 49 616 women with breast cancer, 23% of patients aged 85–89 and 11% of patients aged 67–69 had severe comorbidity (CCI ≥2) [27]. In general, studies with more inclusive measures of comorbidity show a higher percentage of affected patients. It also seems to be more common in those with certain cancer types, especially smoking-related cancers such as lung, head and neck or bladder cancer [28], and in reports based on questionnaires or review of medical notes, rather than in those based on administrative data [29–31]. Analysis of the prevalence of different types of comorbidity is difficult, as most authors uses indexes,

Table I. A summary of the characteristics of frequently used comorbidity indices

Index name	Author, year	Clinical purpose	Items included	Severity of assessed items	Scoring	Score range
ASA	Saklad et al., 1941 Last Amended: ASA House of Delegates, 2019 [6]	to assess and communicate a patient's pre-anesthesia comorbidities. The classification system alone does not predict the perioperative risks	overall physical status	does not apply	does not apply	1–6
CIRS	Linn et al., 1968 [7]	physical impairment assessment for various clinical uses	13/14 systems	0–4	summative	0–56
KFI	Kaplan and Feinstein, 1974 [8]	to predict 5-year mortality due to the comorbid conditions in patient with type II diabetes	12 systems	1–3	highest score	1–3
CCI	Charlson et al., 1987 [9]	to predict risk of death from comorbid disease during 10-years follow-up	17 conditions	1–6	summative	0–33
ICED	Greenfield et al., 1993 [10]	to predict the impact of comorbidity and functional status on the 1-year postoperative complications and quality of life after total hip replacement	14 systems +10 functional impairments	0–4 (comorbidity) 0–2 (functional status)	highest scores of both dimensions	0–3
Satariano Index	Satariano et al., 1994 [11]	to predict the effect of comorbidity on 3-years survival in breast cancer patients	7 conditions	unweighted	condition count	0–7
Elixhauser Comorbidity Index	Elixhauser et al., 1998 [12]	assessment of comorbidity using administrative data	30 conditions	conditions analysed separately	does not apply	does not apply
Elixhauser Point System	van Walraven et al., 2009 [13]	to derive an index from Elixhauser conditions	21 conditions	β-coefficient	summ of β-coefficients	–19 to 89
ACE-27	Picirillo et al., 1996 [14]	assessment of comorbidity in oncological patients	27 conditions	1–3	highest score of single item	1–3
CPS	Evans et al., 2012 [15]	assessment of the severity of comorbid conditions in trauma patients	all known conditions + all pre-injury medications	unweighted	summative	0–n

ASA – American Society of Anesthesiologists Physical Status Classification System; CIRS – Cumulative Illness Rating Scale; KFI – Kaplan-Feinstein Index; CCI – Charlson Comorbidity Score; ICED – Index of Coexistent Disease; ACE-27 – Adult Comorbidity Evaluation-27; CPS – Comorbidity-Polypharmacy Score

rather than list all of the the diagnoses. Most likely, however, the spectrum of diseases coexisting with cancer reflects the distribution of disorders in the general populations of the elderly. For example, in a Dutch registry of patients with breast, lung, colorectal, prostate and ovarian cancer aged ≥70, most common were heart disease, cerebrovascular and peripheral vascular disease, hypertension, pulmonary disease and diabetes [32]. In recent years, researchers have also tried to examine so-called patterns of comorbidity, as certain diseases seem to occur in typical clusters (e.g. cardiopulmonary, cardiovascular, metabolic, neurological/mental health etc.). This approach may facilitate development of prevention strategies and clinical practice guidelines, but considering older cancer patients, the existing data is still insufficient [33, 34].

How does comorbidity affect cancer outcomes?

Cancer outcomes may be influenced by comorbidity on many levels, starting from screening and detection, through choice of treatment, adherence and compliance, ending with treatment response and complications.

The presence of comorbid conditions may blur the classical clinical presentation of cancer, resulting in diagnostic delay. It is no surprise that diseases like dementia, alcohol dependence or other psychiatric disorders have been associated with late cancer diagnoses [33]. Also, the greater number of comorbid conditions has been shown to be associated with **longer cancer diagnostic intervals** [35]. As physicians are usually focused mostly on the chief complaint, comorbid patients may **receive screening procedures less often**. For example, that is why in a Canadian cross-sectional study, patients with depression were found to receive colorectal cancer screening recommendations less often [36]. With fewer resources and social support, older patients with chronic diseases may also **experience difficulties with travelling to medical facilities**. Moreover, such individuals (especially the oldest) may be simply less interested in undergoing life prolonging

procedures [37]. On the other hand, comorbid patients are more likely to use medical services. They may undergo preventive follow-ups more often and so benefit from oncological alertness. This positive impact, however, seems only to occur in certain comorbidity types. Fleming et al. reported that women who had cardiovascular, musculoskeletal, gastrointestinal, genitourinary disease, or osteoarthritis had 7%–24% lower risk of developing advanced breast cancer. Conversely, however, they found those with diabetes, renal, endocrine, psychiatric, haematological disease, osteoporosis, obesity and AIDS to be at 11%–20% higher risk of being diagnosed with cancer at an advanced stage [38]. Other studies analysing the use of mammography, PSA, Pap smear and colorectal cancer screening between patients with different comorbidity burdens have also had mixed results, reporting either higher or lower risk of being diagnosed with an advanced disease [39]. While cancer screening is in many ways related to comorbidity status, a common dilemma is whether a chronically ill patient may benefit from early cancer detection. Unfortunately, as no recommendations are available in this matter, they probably often get either under- or over-screened [39]. The presence of comorbidity has also been associated with **prolonged time from diagnosis to treatment**, as a certain amount of time is needed to consult the patients with other specialists or to stabilise their chronic diseases [40].

A general belief that **patients with comorbidities have poorer overall survival compared to those without comorbidities** has been confirmed by most researchers. The systematic review of observational studies, which analysed the impact of comorbidity on breast, colorectal and lung cancer outcomes, showed that in breast cancer patients the 5–7 years mortality was 1.1 to 5.8-fold higher in patients with comorbidity, among patients with colorectal cancer the 5-year mortality was 1.2 to 4.8-fold higher, and in lung cancer (1–5 years follow-up) 1.1 to 1.5-fold higher. The lowest difference in survival time in lung cancer patients was most likely due to the fact that the effect of comorbidity on the overall mortality seems to be more evident in highly curable cancers. Patnaik et al., for example, who analysed a cohort of 64 0034 women with stage I breast cancer (known for its favourable prognosis), found that in patients with serious comorbidities, the outcomes have not corresponded with survival rates of early--stage cancer, but were comparable to later-stage tumours [27]. Even though comorbidity has generally been associated with so-called "death due to causes other than cancer", several authors reported increased cancer-specific mortality in comorbid patients as well [41–43]. The question is, though, whether comorbidities may **influence the histological features of cancer**. It seems possible that chronic inflammatory state, hyperinsulinemia or immunosuppression are associated with more aggressive cancer growth and higher grade [43–45]. On the other hand, commonly prescribed drugs, such as non--steroid anti-inflammatory agents or statins, are considered to be protective against cancer [46–48].

Another concern while dealing with older, comorbid patients is the choice of treatment. According to a recent systematic review, some of the older cancer patients themselves considered comorbidity as an important reason for declining cancer treatment [49]. As far as the physicians' decisions are concerned, a common pattern, observed by most researchers, is a **higher rate of disqualifications from surgery in comorbid patients** [50, 51]. The question is, however, whether older patients with comorbidity are in fact at a higher risk of developing postoperative complications, and if so, which comorbidities are important. Unfortunately, regarding older cancer patients, data about its impact on surgical treatment effects are scarce. Most of the authors present data for patients of all ages. Yvette et al., who analysed 8583 gastrointestinal cancer patients from the Netherlands, found several comorbidities derived from CCI (cardiac disease, vascular disease and previous malignancy in colon cancer; vascular disease in rectal cancer) to be independent risk factors for 30-day mortality according to multivariate logistic regression analysis [52]. In another large study from the Netherlands (4911 colon, 2674 rectal, 2385 NSCLC and 8501 breast cancer patients), Janssen-Heijnen found that several complications occurred more often in patients with certain comorbidities, but none of them turned out to be significant in the multivariate logistic regression analysis [53]. Analysing the results of 214 patients undergoing gastrectomy, Hamakawa et.al. showed that only pulmonary (OR = 2.69) and vascular disease (OR = 5.46) were significantly associated with postoperative complications in the multivariate analysis [54]. Wang et al. reported that among 1,657 patients undergoing laparoscopy-assisted total gastrectomy the presence of comorbidity (≥1 coexisting disease) was a risk factor for local (OR = 1.20) and systemic complications (OR = 1.24). They also found specific diseases such as diabetes mellitus, anaemia, and pulmonary and renal disease to be the risk factors for abdominal bleeding, anastomotic leakage and pneumonia [53]. Nevertheless, generalising such results for the population of elderly people may be misleading. Kim et al., who have analysed the results of patients after laparoscopy-assisted distal gastrectomy found that in all the patients included, comorbidity was a predictive factor for systemic complications in the multivariate analysis. However, after dividing the patients into two subgroups (1: <60 y, 2: ≥60 y), comorbidity remained a significant risk factor (OR = 3.32) only in patients aged ≥60 [55]. In a study based on Surveillance, Epidemiology, and End Results–Medicare Registry, which included 149,622 patients aged 75 or more, CCI ≥3 was found to be a risk factor for 30-day readmission after colorectal cancer surgery (OR = 1.27) [56]. Regarding the Polish population, the authors of this review performed a logistic regression analysis among 600 individuals aged ≥65 undergoing elective high risk abdominal surgeries (60% of cancer patients) and found psychiatric (OR = 4.4) and kidney disease (OR = 2.74) to be the independent risk factors for 30-day mortality, and heart disease (OR = 1.67) to

be the independent risk factor for 30-day major complications (unpublished data). For now, however, the variation in study outcomes makes it difficult to draw certain conclusions, which may be useful in clinical practice.

Moreover, comorbid patients are also **less likely to receive adjuvant therapy and to complete chemotherapy treatment**. According to existing data, comorbidity may predispose to **development of chemotherapy-related toxicity**, so they often receive a reduced chemotherapy dose [57–60]. To assess the pharmacological treatment safety, however, data from clinical trials would be most relevant. Even though the American Society of Clinical Oncology (ASCO), Friends of Cancer Research, and the US Food and Drug Administration recently recommended changing the criteria used to exclude comorbid patients from cancer clinical trials, the presence of comorbidities is still adversely associated with trial discussions, offers and participation [61].

Conclusions

Comorbidity is common in older cancer patients. Its prevalence, however, is difficult to determine and varies by cancer site. There is no single reason for which comorbidity and cancer coexist, but chronic diseases and cancer are both common in older age and share many risk factors. Also, the treatment of one condition may be involved in the development or affect the course of another disease.

There is no consensus on how comorbidity should be measured. Even though many comorbidity indices have been developed so far, no unified, widely used instrument exists.

Patients with comorbidities have worse outcomes compared to those with no such conditions. They may experience diagnostic and therapeutic delay and be disqualified from radical treatment more often. Furthermore, they are more likely to suffer from treatment-related complications and have worse overall survival.

It seems important to assess comorbidity status as a part of individualised oncological treatment planning. However, as data regarding its significance are insufficient and in many cases conflicting, patients with comorbidity should not be routinely considered as not fit enough for radical treatment. Therefore, to adequately address all of the concerns that have been raised, broader participation of older, comorbid patients in clinical trials is needed.

Conflict of interest: none declared

Jakub Kenig
Jagiellonian University Medical College
Department of General, Oncologic and Geriatric Surgery
ul. Prądnicka 35–37
31-202 Kraków, Poland
e-mail: jkenig@cm-uj.krakow.pl

Received and accepted: 25 Jan 2020

References

4. Koczwara B. ed.. Cancer and Chronic Conditions. Springer, Singapore 2016.
5. Fortin M, Dionne J, Pinho G, et al. Randomized controlled trials: do they have external validity for patients with multiple comorbidities? Ann Fam Med. 2006; 4(2): 104–108, doi: 10.1370/afm.516, indexed in Pubmed: 16569712.
6. Satariano WA, Silliman RA. Comorbidity: implications for research and practice in geriatric oncology. Crit Rev Oncol Hematol. 2003; 48(2): 239–248, doi: 10.1016/j.critrevonc.2003.08.002, indexed in Pubmed: 14607386.
7. Feinstein A. The pre-therapeutic classification of co-morbidity in chronic disease. J Chronic Dis. 1970; 23(7): 455–468, doi: 10.1016/0021-9681(70)90054-8.
8. Valderas JM, Starfield B, Sibbald B, et al. Defining comorbidity: implications for understanding health and health services. Ann Fam Med. 2009; 7(4): 357–363, doi: 10.1370/afm.983, indexed in Pubmed: 19597174.
9. Saklad M, et al. A.S.A. Committee On Physical Status. Anesthesiology. 1941; 2: 281.
10. Linn BS, Linn MW, Gurel L. Cumulative illness rating scale. J Am Geriatr Soc. 1968; 16(5): 622–626, doi: 10.1111/j.1532-5415.1968.tb02103.x, indexed in Pubmed: 5646906.
11. Kaplan MH, Feinstein AR. The importance of classifying initial co-morbidity in evaluating the outcome of diabetes mellitus. J Chronic Dis. 1974; 27(7-8): 387–404, doi: 10.1016/0021-9681(74)90017-4, indexed in Pubmed: 4436428.
12. Charlson ME, Pompei P, Ales KL, et al. A new method of classifying prognostic comorbidity in longitudinal studies: development and validation. J Chronic Dis. 1987; 40(5): 373–383, doi: 10.1016/0021-9681(87)90171-8, indexed in Pubmed: 3558716.
13. Stier DM, Greenfield S, Lubeck DP, et al. Quantifying comorbidity in a disease-specific cohort: adaptation of the total illness burden index to prostate cancer. Urology. 1999; 54(3): 424–429, doi: 10.1016/s0090-4295(99)00203-4, indexed in Pubmed: 10475347.
14. Satariano WA, Ragland DR. The effect of comorbidity on 3-year survival of women with primary breast cancer. Ann Intern Med. 1994; 120(2): 104–110, doi: 10.7326/0003-4819-120-2-199401150-00002, indexed in Pubmed: 8256968.
15. Elixhauser A, Steiner C, Harris DR, et al. Comorbidity measures for use with administrative data. Med Care. 1998; 36(1): 8–27, doi: 10.1097/00005650-199801000-00004, indexed in Pubmed: 9431328.
16. van Walraven C, Austin PC, Jennings A, et al. A modification of the Elixhauser comorbidity measures into a point system for hospital death using administrative data. Med Care. 2009; 47(6): 626–633, doi: 10.1097/MLR.0b013e31819432e5, indexed in Pubmed: 19433995.
17. Piccirillo JF, Feinstein AR. Clinical symptoms and comorbidity: significance for the prognostic classification of cancer. Cancer. 1996; 77(5): 834–842, indexed in Pubmed: 8608472.
18. Evans DC, Cook CH, Christy JM, et al. Comorbidity-polypharmacy scoring facilitates outcome prediction in older trauma patients. J Am Geriatr Soc. 2012; 60(8): 1465–1470, doi: 10.1111/j.1532--5415.2012.04075.x, indexed in Pubmed: 22788674.
19. Sarftati D. How do we measure comorbidity? In: Cancer and Chronic Conditions. Springer, Singapore 2016.
20. Maestu I, Muñoz J, Gómez-Aldaraví L, et al. Assessment of functional status, symptoms and comorbidity in elderly patients with advanced non-small-cell lung cancer (NSCLC) treated with gemcitabine and vinorelbine. Clin Transl Oncol. 2007; 9(2): 99–105, doi: 10.1007/s12094-007-0019-2, indexed in Pubmed: 17329221.
21. Maione P, Perrone F, Gallo C, et al. Pretreatment quality of life and functional status assessment significantly predict survival of elderly patients with advanced non-small-cell lung cancer receiving chemotherapy: a prognostic analysis of the multicenter Italian lung cancer in the elderly study. J Clin Oncol. 2005; 23(28): 6865–6872, doi: 10.1200/JCO.2005.02.527, indexed in Pubmed: 16192578.
22. Moscetti L, Nelli F, Padalino D, et al. Gemcitabine and cisplatin in the treatment of elderly patients with advanced non-small cell lung cancer: impact of comorbidities on safety and efficacy outcome. J Chemother. 2005; 17(6): 685–692, doi: 10.1179/joc.2005.17.6.685, indexed in Pubmed: 16433202.
23. Cummings LC, Kou TD, Schluchter MD, et al. Outcomes after endoscopic versus surgical therapy for early esophageal cancers in an older population. Gastrointest Endosc. 2016; 84(2): 232–240.e1, doi: 10.1016/j.gie.2016.01.019, indexed in Pubmed: 26801375.
24. Tougeron D, Hamidou H, Scotté M, et al. Esophageal cancer in the elderly: an analysis of the factors associated with treatment decisions and outcomes. BMC Cancer. 2010; 10: 510, doi: 10.1186/1471-2407-10-510, indexed in Pubmed: 20868479.

25. Anderson SE, Minsky BD, Bains M, et al. Combined modality chemoradiation in elderly oesophageal cancer patients. Br J Cancer. 2007; 96(12): 1823–1827, doi: 10.1038/sj.bjc.6603821, indexed in Pubmed: 17533399.
26. Dziemiańczyk-Pakieła D, Tołoczko-Iwaniuk N, Malinowska-Zaprzałka M, et al. How comorbidities affect the surgical treatment planning in elderly patients with head and neck cancer? J Educ Heal Sport VO - 8. 2018; 8(5): 22.
27. Luo R, Giordano SH, Freeman JL, et al. Referral to medical oncology: a crucial step in the treatment of older patients with stage III colon cancer. Oncologist. 2006; 11(9): 1025–1033, doi: 10.1634/theoncologist.11-9-1025, indexed in Pubmed: 17030645.
28. Hu CY, Delclos GL, Chan W, et al. Assessing the initiation and completion of adjuvant chemotherapy in a large nationwide and population-based cohort of elderly patients with stage-III colon cancer. Med Oncol. 2011; 28(4): 1062–1074, doi: 10.1007/s12032-010-9644-7, indexed in Pubmed: 20714945.
29. Neugut AI, Matasar M, Wang X, et al. Duration of adjuvant chemotherapy for colon cancer and survival among the elderly. J Clin Oncol. 2006; 24(15): 2368–2375, doi: 10.1200/JCO.2005.04.5005, indexed in Pubmed: 16618946.
30. Schonberg MA, Marcantonio ER, Li D, et al. Breast cancer among the oldest old: tumor characteristics, treatment choices, and survival. J Clin Oncol. 2010; 28(12): 2038–2045, doi: 10.1200/JCO.2009.25.9796, indexed in Pubmed: 20308658.
31. Coebergh JW, Janssen-Heijnen ML, Razenberg PP. Prevalence of co--morbidity in newly diagnosed patients with cancer: a population-based study. Crit Rev Oncol Hematol. 1998; 27(2): 97–100, doi: 10.1016/s1040-8428(97)10011-7, indexed in Pubmed: 9571306.
32. Kieszak SM, Flanders WD, Kosinski AS, et al. A comparison of the Charlson comorbidity index derived from medical record data and administrative billing data. J Clin Epidemiol. 1999; 52(2): 137–142, doi: 10.1016/s0895-4356(98)00154-1, indexed in Pubmed: 10201654.
33. Sarfati D, Hill S, Purdie G, et al. How well does routine hospitalisation data capture information on comorbidity in New Zealand? N Z Med J. 2010; 123(1310): 50–61, indexed in Pubmed: 20360779.
34. Doorn Cv, Bogardus S, Williams C, et al. Risk adjustment for older hospitalized persons. Journal of Clinical Epidemiology. 2001; 54(7): 694–701, doi: 10.1016/s0895-4356(00)00367-x.
35. Jørgensen TL, Hallas J, Friis S, et al. Comorbidity in elderly cancer patients in relation to overall and cancer-specific mortality. Br J Cancer. 2012; 106(7): 1353–1360, doi: 10.1038/bjc.2012.46, indexed in Pubmed: 22353805.
36. Gupta SK, Lamont EB. Patterns of presentation, diagnosis, and treatment in older patients with colon cancer and comorbid dementia. J Am Geriatr Soc. 2004; 52(10): 1681–1687, doi: 10.1111/j.1532--5415.2004.52461.x, indexed in Pubmed: 15450045.
37. Clerencia-Sierra M, Calderón-Larrañaga A, Martínez-Velilla N, et al. Multimorbidity Patterns in Hospitalized Older Patients: Associations among Chronic Diseases and Geriatric Syndromes. PLoS One. 2015; 10(7): e0132909, doi: 10.1371/journal.pone.0132909, indexed in Pubmed: 26208112.
38. Mounce LTA, Price S, Valderas JM, et al. Comorbid conditions delay diagnosis of colorectal cancer: a cohort study using electronic primary care records. Br J Cancer. 2017; 116(12): 1536–1543, doi: 10.1038/bjc.2017.127, indexed in Pubmed: 28494470.
39. Sewitch MJ, Fournier C, Dawes M, et al. Do physician recommendations for colorectal cancer screening differ by patient age? Can J Gastroenterol. 2007; 21(7): 435–438, doi: 10.1155/2007/938978, indexed in Pubmed: 17637945.
40. Blustein J, Weiss L. The Use of Mammography by Women Aged 75 and Older: Factors Related to Health, Functioning, and Age. J Am Geriatr Soc. 2015; 46(8): 941–946, doi: 10.1111/j.1532-5415.1998.tb02746.x.
41. Fleming ST, Pursley HG, Newman B, et al. Comorbidity as a predictor of stage of illness for patients with breast cancer. Med Care. 2005; 43(2): 132–140, doi: 10.1097/00005650-200502000-00006, indexed in Pubmed: 15655426.
42. Terret C, Castel-Kremer E, Albrand G, et al. Effects of comorbidity on screening and early diagnosis of cancer in elderly people. Lancet Oncol. 2009; 10(1): 80–87, doi: 10.1016/S1470-2045(08)70336-X, indexed in Pubmed: 19111248.
43. Søgaard M, Thomsen RW, Bossen KS, et al. The impact of comorbidity on cancer survival: a review. Clin Epidemiol. 2013; 5(Suppl 1): 3–29, doi: 10.2147/CLEP.S47150, indexed in Pubmed: 24227920.
44. Roxburgh C, McDonald A, Salmond J, et al. Adjuvant chemotherapy for resected colon cancer: comparison of the prognostic value of tumour and patient related factors. Int J Colorectal Dis. 2011; 26(4): 483–492, doi: 10.1007/s00384-010-1120-5, indexed in Pubmed: 21212966.
45. Sarfati D, Hill S, Blakely T, et al. The effect of comorbidity on the use of adjuvant chemotherapy and survival from colon cancer: a retrospective cohort study. BMC Cancer. 2009; 9: 116, doi: 10.1186/1471-2407-9-116, indexed in Pubmed: 19379520.
46. Riihimäki M, Thomsen H, Brandt A, et al. Death causes in breast cancer patients. Ann Oncol. 2012; 23(3): 604–610, doi: 10.1093/annonc/mdr160, indexed in Pubmed: 21586686.
47. Forte V, Pandey A, Abdelmessih R, et al. Obesity, Diabetes, the Cardiorenal Syndrome, and Risk for Cancer. Cardiorenal Med. 2012; 2(2): 143–162, doi: 10.1159/000337314, indexed in Pubmed: 22851963.
48. Sainz J, Rudolph A, Hoffmeister M, et al. Effect of type 2 diabetes predisposing genetic variants on colorectal cancer risk. J Clin Endocrinol Metab. 2012; 97(5): E845–E851, doi: 10.1210/jc.2011-2565, indexed in Pubmed: 22419714.
49. Sassano A, Platanias LC. Statins in tumor suppression. Cancer Lett. 2008; 260(1-2): 11–19, doi: 10.1016/j.canlet.2007.11.036, indexed in Pubmed: 18180097.
50. Khuder SA, Herial NA, Mutgi AB, et al. Nonsteroidal antiinflammatory drug use and lung cancer: a metaanalysis. Chest. 2005; 127(3): 748–754, doi: 10.1378/chest.127.3.748, indexed in Pubmed: 15764753.
51. Takkouche B, Regueira-Méndez C, Etminan M. Breast cancer and use of nonsteroidal anti-inflammatory drugs: a meta-analysis. J Natl Cancer Inst. 2008; 100(20): 1439–1447, doi: 10.1093/jnci/djn324, indexed in Pubmed: 18840819.
52. Puts MTE, Tapscott B, Fitch M, et al. A systematic review of factors influencing older adults' decision to accept or decline cancer treatment. Cancer Treat Rev. 2015; 41(2): 197–215, doi: 10.1016/j.ctrv.2014.12.010, indexed in Pubmed: 25579752.
53. Berglund A, Wigertz A, Adolfsson J, et al. Impact of comorbidity on management and mortality in women diagnosed with breast cancer. Breast Cancer Res Treat. 2012; 135(1): 281–289, doi: 10.1007/s10549-012-2176-4, indexed in Pubmed: 22829398.
54. Cykert S, Dilworth-Anderson P, Monroe MH, et al. Factors associated with decisions to undergo surgery among patients with newly diagnosed early-stage lung cancer. JAMA. 2010; 303(23): 2368–2376, doi: 10.1001/jama.2010.793, indexed in Pubmed: 20551407.
55. van Gestel YR, Lemmens VE, de Hingh IH, et al. Influence of comorbidity and age on 1-, 2-, and 3-month postoperative mortality rates in gastrointestinal cancer patients. Ann Surg Oncol. 2013; 20(2): 371–380, doi: 10.1245/s10434-012-2663-1, indexed in Pubmed: 22987098.
56. Janssen-Heijnen MLG, Maas HA, Houterman S, et al. Comorbidity in older surgical cancer patients: influence on patient care and outcome. Eur J Cancer. 2007; 43(15): 2179–2193, doi: 10.1016/j.ejca.2007.06.008, indexed in Pubmed: 17681780.
57. Hamakawa T, Kurokawa Y, Mikami J, et al. Risk factors for postoperative complications after gastrectomy in gastric cancer patients with comorbidities. Surg Today. 2016; 46(2): 224–228, doi: 10.1007/s00595-015-1175-6, indexed in Pubmed: 25911190.
58. Kim W, Song KY, Lee HJ, et al. The impact of comorbidity on surgical outcomes in laparoscopy-assisted distal gastrectomy: a retrospective analysis of multicenter results. Ann Surg. 2008; 248(5): 793–799, doi: 10.1097/SLA.0b013e3181887516, indexed in Pubmed: 18948806.
59. Schneider EB, Hyder O, Brooke BS, et al. Patient readmission and mortality after colorectal surgery for colon cancer: impact of length of stay relative to other clinical factors. J Am Coll Surg. 2012; 214(4): 390–398; discussion 398, doi: 10.1016/j.jamcollsurg.2011.12.025, indexed in Pubmed: 22289517.
60. Lee L, Cheung WY, Atkinson E, et al. Impact of comorbidity on chemotherapy use and outcomes in solid tumors: a systematic review. J Clin Oncol. 2011; 29(1): 106–117, doi: 10.1200/JCO.2010.31.3049, indexed in Pubmed: 21098314.
61. Hu CY, Delclos GL, Chan W, et al. Assessing the initiation and completion of adjuvant chemotherapy in a large nationwide and population-based cohort of elderly patients with stage-III colon cancer. Med Oncol. 2011; 28(4): 1062–1074, doi: 10.1007/s12032-010-9644-7, indexed in Pubmed: 20714945.
62. Hershman DL, Wang X, McBride R, et al. Delay in initiating adjuvant radiotherapy following breast conservation surgery and its impact on survival. Int J Radiat Oncol Biol Phys. 2006; 65(5): 1353–1360, doi: 10.1016/j.ijrobp.2006.03.048, indexed in Pubmed: 16765531.
63. Ely MR, Romero SA, Sieck DC, et al. A single dose of histamine-receptor antagonists before downhill running alters markers of muscle damage and delayed-onset muscle soreness. J Appl Physiol (1985). 2017; 122(3): 631–641, doi: 10.1152/japplphysiol.00518.2016, indexed in Pubmed: 27493198.
64. Unger JM, Hershman DL, Fleury ME, et al. Association of Patient Comorbid Conditions With Cancer Clinical Trial Participation. JAMA Oncol. 2019; 5(3): 326–333, doi: 10.1001/jamaoncol.2018.5953, indexed in Pubmed: 30629092.

VIA MEDICA

Artykuł przeglądowy

Biuletyn Polskiego
Towarzystwa Onkologicznego
NOWOTWORY
2020, tom 5, nr 2, 77–81
© Polskie Towarzystwo Onkologiczne
ISSN 2543–5248
www.nowotwory.edu.pl

Konturowanie zstępującej lewej tętnicy wieńcowej u chorych na raka piersi – perspektywa radiologa onkologa

Marta Biedka, Elżbieta Żmuda

Oddział i Zakład Radioterapii, Centrum Onkologii w Bydgoszczy

Rak gruczołu piersiowego jest najczęstszym nowotworem w Polsce i na świecie. Standardowym postępowaniem u chorych na ten nowotwór jest operacja oszczędzająca pierś (*breast-conserving therapy* – BCT), a następnie radioterapia na obszar całego gruczołu piersiowego (*whole breast radiotherapy* – WBRT) z podwyższeniem dawki (*boost*) na obszar loży po guzie. U kobiet po amputacji piersi – w przypadku czynników pogarszajacych rokowanie – stosuje się napromienianie ściany klatki piersiowej z/lub bez napromieniania dołu pachowego i obojczyka. Radioterapię stosuje się jako leczenie uzupełniające w związku z wysokim odsetkiem wznów w obrębie leczonej piersi – nawet do 20% po 10 latach. Część chorych przed rozpoczęciem napromieniania jest leczonych systemowo z zastosowaniem schematów, w skład których wchodzą leki o wysokim odsetku kardiotoksyczności. Efekt ten może być jeszcze nasilony w przebiegu radioterapii – głównie u chorych po amputacji lewej piersi. Skutki uboczne indukowane radioterapią zależą od obszaru serca, jaki znajduje się w polu napromieniania. Badania sugerują, że ważnym obszarem serca są naczynia wieńcowe, a przede wszystkim zstępująca lewa tętnica wieńcowa (*left anterior descending* – LAD), która znajduje się blisko ściany klatki piersiowej.
Celem badania jest przedstawienie praktycznych wytycznych dotyczących konturowania lewej tętnicy zstępującej serca (LAD) u pacjentek z rakiem lewej piersi, które zakwalifikowano do radioterapii.
Konturowanie LAD wydaje się istotne jako badanie narządu krytycznego podczas radioterapii. Jego wyniki mogą wpływać na modyfikację strategii leczenia: zmianę techniki planowanej radioterapii, liczbę wiązek i/lub ich kąta padania czy zmianę mocy poszczególnych wiązek.

Biuletyn PTO NOWOTWORY 2020; 5, 2: 77–81

Key words: LAD, radioterapia, rak piersi

Wstęp

Rak gruczołu piersiowego jest najczęstszym nowotworem w Polsce i na świecie [1]. Standardowym postępowaniem u chorych na ten nowotwór jest operacja oszczędzająca pierś (*breast-conserving therapy* – BCT), a następnie radioterapia na obszar całego gruczołu piersiowego (*whole breast radiotherapy* – WBRT) z podwyższeniem dawki (*boost*) na obszar loży po guzie. U kobiet po amputacji piersi – w przypadku czynników pogarszajacych rokowanie – stosuje się napromienianie ściany klatki piersiowej z/lub bez napromieniania dołu pachowego i obojczyka. Radioterapię stosuje się jako leczenie uzupełniające w związku z wysokim odsetkiem wznów w obrębie leczonej piersi – nawet do 20% po 10 latach [1, 2].

Część chorych przed rozpoczęciem napromieniania jest leczonych systemowo z zastosowaniem schematów, w skład których wchodzą leki o wysokim odsetku kardiotoksyczności. Efekt ten może być jeszcze nasilony w przebiegu radioterapii – głównie u chorych po amputacji lewej piersi.

How to cite:

Biedka M, Żmuda E. *Contouring of the left anterior descending coronary artery in patients with breast cancer – the radiation oncologist's view.* *NOWOTWORY J Oncol* 2020; 70: 60–64.

Cel badania

Celem badania jest przedstawienie praktycznych wytycznych dotyczących konturowania lewej tętnicy zstępującej serca (*left anterior descending* – LAD) u pacjentek z rakiem lewej piersi, które zakwalifikowano do radioterapii.

Materiał i metody

Do badania zakwalifikowano 50 pacjentek leczonych w Zakładzie Radioterapii Centrum Onkologii w Bydgoszczy. Wszystkie chore miały raka lewej piersi i były po leczeniu operacyjnym: 14 amputowano gruczoł piersiowy, a u 36 przeprowadzono leczenie oszczędzające – BCT. Wszystkie kobiety miały wskazania do uzupełniającej radioterapii. Po kwalifikacji do leczenia rutynowo wykonywano TK do planowania radioterapii (tab. I a–c).

Tomografię wykonywano u pacjentek w pozycji leżącej z kończynami górnymi odwiedzionymi i zrotowanymi z wykorzystaniem przystawki Posirest. Przed wykonaniem badania na obszar całej długości blizny był przykładany znacznik. Skany wykonywano co 3 mm, podczas swobodnego, spokojnego oddychania pacjentek, a obrazy – z wykorzystaniem systemu DICOM – wysyłano do systemu planowania Eclipse. U każdej pacjentki oprócz standardowych obszarów tarczowych i organów ryzyka konturowano dodatkowo zstępującą lewą tętnicę wieńcową – LAD. Jeden badający identyfikował za pomocą przebiegu przedniego rowka między komorami serca położenie LAD, a drugi badający (w sposób niezlaeżny) kontrolował wrysowanie LAD.

U pacjentek po amputacji gruczołu piersiowego obszar planowanego leczenia (*clinical target volume* – CTV) obejmował całą ścianę klatki piersiowej wraz z lożą po narządzie, skórą, mięśniami, powięzią głęboką i żebrami; z marginesem 0,5 cm do obszaru terapeutycznego (*planing target volume* – PTV) i dostosowaniem do struktur anatomicznych w dawce całkowitej 45 Gy w 20 frakcjach. U chorych po leczeniu oszczędzającym CTV obejmował cały gruczoł piersiowy i lożę po guzie, z oszczędzeniem mięśni leżących poniżej, żeber i skóry; z marginesem 0,5 cm do PTV i dostosowaniem do struktur anatomicznych w dawce całkowitej 42,5 Gy w 17 frakcjach. U części chorych *boost* był przeprowadzony przy użyciu brachyterapii w dawce 10 Gy w 1 frakcji, u pozostałych chorych – z wykorzystaniem wiązki zewnętrznej w dawce całkowitej 10–12 Gy w 4–6 frakcjach po 2–2,5 Gy na frakcję.

W planowaniu radioterapii najczęściej zastosowanie miały 2 pola tangencjalne z dopasowaniem tylnej granicy, z wykorzystaniem klinów mechanicznych i/lub dynamicznych 15–30 stopni oraz promieniowania fotonowego o energii 6 i 15 MeV. U większości chorych po mastektomii wymagany był bolus tkankopodobny, część pacjentek po leczeniu oszczędzającym wymagała paska bolusa w lini przyśrodkowej.

Wyniki

Po analizie konturowania LAD u 50 chorych przez 2 niezależne osoby i porównaniu ich rysowania wyciągnięto następujące wnioski:

1. lewa tętnica zstępująca (LAD) bywa w pewnych miejscach niewidoczna i jej położenie należy interpolować z poprzednich skanów,
2. lewa tętnica zstępująca jest najlepiej widoczna u kobiet z miażdzycą naczyń wieńcowych,
3. naczynia wieńcowe są najlepiej widoczne do konturowania w oknie +600 do 800, –150 do –200 jednostek Hausfielda,
4. najłatwiej rozpoczynać identyfikację lewej tętnicy zstepującej od górnej części serca, gdzie leży ona pomiędzy lewą a prawą komorą serca i na prawo od aorty zstepującej – czyli w miejscu, gdzie LAD odchodzi od głównej tętnicy

Tabela I a. Średnie dawki maksymalne (Dmax), średnie dawki minimalne (Dmin), średnie dawki średnie (Dśr) oraz średnia mediana dawki (Dmed) dla serca i LAD dla wszystkich pacjentek

	Dmax (Gy)	Dmin (Gy)	Dśr (Gy)	Dmed (Gy)
Serce	42,10	0,57	5,08	1,87
LAD	41,46	3,21	30,03	32,22

Tabela I b. Średnie dawki maksymalne (Dmax), średnie dawki minimalne (Dmin), średnie dawki średnie (Dśr) oraz średnia mediana dawki (Dmed) dla serca i LAD dla pacjentek po leczeniu oszczędzającym

	Dmax (Gy)	Dmin (Gy)	Dśr (Gy)	Dmed (Gy)
Serce	42,62	0,58	5,96	2,34
LAD	40,94	3,91	32,11	35,45

Tabela I c. Średnie dawki maksymalne (Dmax), średnie dawki minimalne (Dmin), średnie dawki średnie (Dśr) oraz średnia mediana dawki (Dmed) dla serca i LAD dla pacjentek po mastektomii

	Dmax (Gy)	Dmin (Gy)	Dśr (Gy)	Dmed (Gy)
Serce	41,39	0,42	5,45	1,48
LAD	41,31	3,46	31,05	32,63

wieńcowej lewej, następnie kieruje się ku przodowi i w dół w stronę koniuszka serca,

5. obserwowano znaczne różnice pomiędzy kolejnymi skanami tomografii w położeniu LAD, co związane jest z jej krętym przebiegiem, a co stwarzało trudności w interpolowaniu jej położenia na kolejnych skanach,
6. w okolicy koniuszka serca naczynie jest tak małe, że rzadko jest widoczne,
7. w około 1/3 górnej części serca LAD jest mało widoczna; należy poszukiwać okolicy przedniego rowka między komorami serca, gdzie to naczynie przebiega,
8. w trakcie konturowania zaobserwowano, że LAD w 1/2 lub 1/3 długości serca przylega od wewnątrz do ściany klatki piersiowej (dotyczyło to większości pacjentek),
9. obszar przylegania LAD do ściany klatki piersiowej był największy u kobiet z chorobami serca, a samo naczynie nie miało w przekroju okrągłego kształtu,
10. w grupie młodych bardzo szczupłych chorych, zdarzały się przypadki, gdzie LAD i całe serce nie przylegały do ściany klatki piersiowej, więc deponowana dawka na te struktury była minimalna, ponadto przekrój naczynia tych pacjentek był okragły – co ułatwiało jego identyfikację,
11. u pacjentek z niższym wskaźnikiem masy ciała, cieńszą ścianą klatki piersiowej i/lub małą ilością tkanki tłuszczowej osierdzia, dawka na LAD była wyższa niż u pacjentek z dużymi ilościami osierdziowej tkanki tłuszczowej, która izolowała LAD od ściany klatki piersiowej i zwiększała odległość między nimi,
12. porónywanie konturowania LAD wykonywanego przez dwie osoby niezleżnie nie wskazywało większych róznic; rózniece zmniejszyły sie jeszcze wyraźniej, gdy badający nabyli większe doświadczenie w lokalizowaniu naczynia i dokładności konturowania,
13. gdy zgodnie z sugestiami innych autorów dodawano 1 cm marginesu wokół naczynia, ze względu na trudności w konturowaniu oraz ruchomość oddechową serca, wszystkie chore miały w tym obszarze LAD, bez różnicy kto konturował ten organ ryzyka; kiedy badający nabyli doświadczenia w konturowaniu, 0,5 cm margines był wystarczający.

Dyskusja

Badania kliniczne u pacjentek z rakiem piersi wykazują zysk z radioterapii uzpełniającej, zarówno po leczeniu oszczędzajacym, jak i po amputacji gruczołu piersiowego, tam gdzie ryzyko nawrotu jest wysokie. Efektami ubocznym związanym z radioterapią jest wzrost liczby incydentów kardiologicznych, które mogą prowadzić do zgonów [3–5].

Promieniowanie może powodować 2 rodzaje chorób układu krążenia: choroby mikronaczyniowe oraz makronaczyniowe. Pierwsze z nich charakteryzują się spadkiem gęstości naczyń w sercu i wywołują przewlekłą chorobę niedokrwienną serca oraz zawał mięśnia w przebiegu ogniskowej degeneracji. Natomiast w chorobach makronaczyniowych promieniowanie przyspiesza i/lub nasila rozwój miażdżycy tętnic wieńcowych [6].

Obecnie stosuje się różne strategie w celu zminimalizowania efektów ubocznych leczenia systemowego i/lub radioterapii. Wśród nowoczesnych metod zmniejszenia kardiotoksyczności są m.in. techniki planowania radioterapii: wykorzystanie wiązek koplanarnych, energii megawoltowej, radioterapii techniką IMRT (*intensity-modulated radiotherapy*), napromienianie na wstrzymanym oddechu (*deep inspiration breath hold* – DIBH), spiralna tomoterapia czy napromienianie z wykorzystaniem specjalnych unieruchomień w pozycji na brzuchu dla kobiet po oszczędzającym leczeniu operacyjnym [2, 6].

Badania retrospektywne u pacjentek z rakiem piersi wykazały istotny wpływ promieniowania na serce i wzrost kardiotoksyczności, obserowano korelację pomiędzy odsetkiem śmiertelności a objętością dawki zdeponowanej (*dose-volume histogram* – DVH) w narządzie krytycznym, jakim jest serce [3–5].

Efekty uboczne indukowane radioterapią zależą od regionu serca, jaki jest w polu napromieniania. Badania sugerują, że takim ważnym obszarem są naczynia wieńcowe, a przede wszystkim LAD, która znajduje się blisko ściany klatki piersiowej. Konturowanie LAD wydaje się istotne jako badanie narządu krytycznego podczas radioterapii. Jego wyniki mogą wpływać na modyfikację strategii leczenia: zmianę techniki planowanej radioterapii, ilości wiązek i/lub ich kąta padania czy zmianę wagi poszczególnych wiązek [7, 8].

Wyniki wielu badan klinicznych wskazują, że kobiety z rakiem lewej piersi są narażone na wyższe ryzyko powikłań sercowo-naczyniowych, niż te z rakiem zlokalizowanym w piersi prawej [2, 4, 5]. Tanaka podaje, że u pacjentek z rakiem piersi otrzymujących radioterapię, odsetek śmiertelności z powodu choroby serca wynosił od 1,27 do 1,76 razy więcej niż u pacjentek, które nie miały radioterapii [9]. Borger i wsp. oszacowali, że dla pacjentek z rakiem lewej piersi, które otrzymywały radioterapię z wykorzystaniem pól stycznych w porównaniu z lokalizacją choroby w piersi prawej, wskaźnik ryzyka powikłań kardiologicznych wynosił 1,38 (95% przedział ufności: 1,09–2,15) [10].

Należy przy tym pamiętać, że chore na raka piersi są grupą, u której planowanie radioterapii jest bardzo trudne – zwłaszcza u kobiet po mastektomii, u których grubość ściany klatki piersiowej jest bardzo mała, co zwiększa ilość deponowanego promieniowania w tkankach miękkich i sprawia, że większa dawka i na większym obszarze jest podawana w miąższ płuca i/lub serca [2]. Badania jasno dowodzą, że każdy wzrost dawki o 1 Gy dla serca skutkuje wzrostem śmiertelności o 3% w ciągu 20 lat [2]. U chorych, u których przeprowadzono radioterapię ściany klatki piersiowej, obserwuje się asymptomatyczne zaburzenia perfuzji naczyń serca pojawiające się w ciągu 6 do 24 miesięcy od zakończnia radioterapii [11, 12]. Dostepne są pojedyncze prace, które wykluczają wpływ dawki promienio-

wania na serce, ale są to prace z poprzedniego wieku, gdzie planowanie i realizacja leczenia była inna i trudno jest się odnieść do tych rezultatów [2].

Największą trudnością w konturowaniu LAD jest to, że w większości ośrodków nie podaje się kontrastu podczas wykonywania TK do planowania radioterapii. To znacznie pogarsza widoczność przebiegu tego naczynia – zwłaszcza, że jest ono małe i o krętym przebiegu, a jego średnica najczęściej wynosi 3 mm (na koniuszku około 1 mm) [13].

Venarini i wsp. używali tomografii komputerowej z optymalną rozdzielczością obrazu dzięki detektorowi o wielkości 0,5 mm, jednak oddech pacjentek i kinetyka krążenia powodowały zatarcie obrazu, co sprawiało, że obrazowanie LAD było trudne [13]. Już w trakcie konturowania zaobserwowano, że zstępująca lewa tętnica wieńcowa w 1/2 lub 1/3 długości najczęściej przylega od wewnątrz do ściany klatki piersiowej. W tym miejscu LAD znajduje się także w pobliżu mostka, a z powodu lokalizacji i konieczności napromieniania całej ściany klatki piersiowej u chorych po amputacji piersi, po dodaniu marginesu do obszaru tarczowego (*clinical target volume* – CTV) najczęściej znajduje się w obszarze tarczowym (*planing target volume* – PTV). To pozwoliło na wyciagnięcie wniosków i wprowadzenie korekt w trakcie konturowania i planowania leczenia. Większą uwagę zaczęto zwracać na poprawność konturowania LAD oraz obszarów tarczowych tak, by ograniczyć jej objętość w polu wiązki terapeutycznej i/lub ograniczyć powstawanie w tym miejscu tzw. *hot spot,* czyli obszarów wysokiej dawki.

Venarini i wsp. ocenili u 25 chorych na raka piersi przed i po operacji oszczędzającej położenie lewej tętnicy wieńcowej oraz przedstawili praktyczne wytyczne dotyczące konturowania tej struktury. Podkreślają oni , że położenie LAD bywa w pewnych miejscach niewidoczne i należy je interpolować z poprzednich skanów oraz że artefakty powstałe z oddychania i bicia serca dodatkowo pogarszają jej widoczność [13].

Z kolei Jagsi i wsp. [14] ocenili w grupie 10 pacjentek wielkość przemieszczania się tętnicy wieńcowej i wykazali, że największe ruchy zstępującej lewej tętnicy wieńcowej są w kierunku góra–dół. Jednocześnie podkreślali, że dobra wizualizacja i możliwość konturowania pozwoliła na wykluczenie LAD z napromienianej objętości. Venarini i wsp. w swoim badaniu określili dawki dla narządów krytycznych, których przestrzeganie może wpłynąć na ich ochronę. I tak dla LAD wyliczyli maksymalną dopuszczalną dawkę, która wynosiła: dla D2% od 2,7do 41,7 Gy, a V 25 Gy dla serca nie osiągała 6%, a najczęściej wynosiła 1,5% z odchyleniem standardowym +/–2,1% [13].

Di Franco i wsp. [6] wskazali na trudności w konturowaniu LAD i jednocześnie zwrócili uwagę, że ze względu na trudności w konturowaniu oraz ruchomość oddechową serca powinno się dodawać 1 cm marginesu wokół naczynia [6]. Naszym zdaniem 0,5 cm margines może być wystarczajacy wokół LAD, pod warunkiem nabycia praktycznych umiejętności jej konturowania. Oczywiście u chorych z dużą ruchomością oddechową serca i trudnościami w wizualizacji naczynia dodanie 1 cm marginesu może być konieczne.

W przypadku chorych, które są obciążone chorobami kardiologicznymi, należy rozważać dobór innych technik planowania i realizacji radioterapii. Technika DIBH jest jednym ze sposobów zmniejszenia dawki promieniowania dla serca i naczyń wieńcowych [15–18]. Dzięki tej technice Dmax i Dmean dla tętnicy LAD zmniejszają się w przybliżeniu o 50–60%. Jest to użyteczna forma terapii, ale także bardzo czasochłonna, a przepustowość jest mniejsza. Ponadto, przy tej formie terapii chora musi dobrze współpracować w czasie całego procesu leczniczego, co czasem jest trudne lub wręcz niemożliwe.

Blank i wsp. [19] poinformowali, że czas wejścia na aparat i podania pierwszej frakcji leczenia na wolnym oddechu wynosi średnio 42 minuty, gdzie czas konwencjonalnego leczenia wynosił 15 minut [19].

Z naszych obserwacji wynika, że u pacjentek z większą ilością tkanki tłuszczowej i grubszą ścianą klatki piersiowej, dawka deponowana na obszar LAD była niższa niż u osób z cienką ścianą klatki piersiowej i/lub małą ilością tkanki tłuszczowej. Podobnie wskazuje Tanaka i wsp. [9]. U pacjentek z niższym wskaźnikiem masy ciała, cieńszą ścianą klatki piersiowej i małą ilością tkanki tłuszczowej osierdzia, dawka na LAD była wyższa, niż u pacjentek z dużymi ilościami osierdziowej tkanki tłuszczowej, która izolowała LAD od ściany klatki piersiowej i zwiększała odległość między nimi. W analizie wielowymiarowej BMI był znacząco związany z Dmax, V 20 Gy i V 30 Gy. U chorych z BMI ≤22 kg/m^2 i z BMI >22 kg/m^2 występowały znaczne różnice w dawce Dmean i V 40 Gy [9].

W badaniu Niedere i wsp. [20] średnia objętość naczynia LAD wynosiła 1,94 cm (1,28–2,86). Stosowano planowanie z wykorzystaniem techniki 3D I IMRT. Ponieważ u części pacjentek PTV był blisko naczynia LAD, niemożliwe było ograniczenie podawania tam dawki promieniowania. W przypadku planowania z wykorzystaniem techniki IMRT znacznie mniej deponowano w porównaniu z techniką 3D. I tak w przypadku małej objętości LAD 100% naczynia otrzymywało przepisaną dawkę, a w technice IMRT redukcja średniej dawki wynosiła 44%. Maksymalne akceptowalne dawki i objętości dla LAD, jakie przyjęli autorzy badania to: 60% maksymalnej dawki dla objętości LAD, 20% dawki dla 75% objętości LAD, 40% dawki dla 50% objętości LAD i 50% dawki dla 20% objętości LAD [20].

Podsumowanie

Konturowanie zstępującej lewej tętnicy wieńcowej jest trudne, ale może zmniejszać popromienne efekty uboczne, a więc dawać mniejszy odsetek incydentów kardiologicznych. Dzięki niemu można modyfikować planowanie i realizację leczenia radiologicznego w oparciu o położenie LAD. Jednak konieczne są dalsze prospektywne badania na dużych grupach chorych.

Konflikt interesów: nie zgłoszono

Marta Biedka
Centrum Onkologii w Bydgoszczy
Oddział i Zakład Radioterapii
ul. Doktor Izabeli Romanowskiej 2
85–796 Bydgoszcz
e-mail: martabiedka@o2.pl

Received: 1 Jul 2019
Accepted: 3 Mar 2020

Piśmiennictwo

1. Kuźba-Kryszak T, Biedka M, Ziółkowski S, et al. Intraoperative radiotherapy using in breast cancers of women. Onkol Radioter. 2015(1): 22–30.
2. Correa CR, Das IJ, Litt HI, et al. Association between tangential beam treatment parameters and cardiac abnormalities after definitive radiation treatment for left-sided breast cancer. Int J Radiat Oncol Biol Phys. 2008; 72(2): 508–516, doi: 10.1016/j.ijrobp.2007.12.037, indexed in Pubmed: 18339489.
3. Gagliardi G, Lax I, Ottolenghi A, et al. Long-term cardiac mortality after radiotherapy of breast cancer--application of the relative seriality model. Br J Radiol. 1996; 69(825): 839–846, doi: 10.1259/0007-1285-69-825-839, indexed in Pubmed: 8983588.
4. Paszat LF, Vallis KA, Benk VMA, et al. A population-based case-cohort study of the risk of myocardial infarction following radiation therapy for breast cancer. Radiother Oncol. 2007; 82(3): 294–300, doi: 10.1016/j.radonc.2007.01.004, indexed in Pubmed: 17276533.
5. Giordano SH, Kuo YF, Freeman JL, et al. Risk of cardiac death after adjuvant radiotherapy for breast cancer. J Natl Cancer Inst. 2005; 97(6): 419–424, doi: 10.1093/jnci/dji067, indexed in Pubmed: 15770005.
6. Di Franco R, Ravo V, Nieddu V, et al. Detection of a numeric value predictive of increased dose to left anterior descending coronary artery (LAD) in radiotherapy of breast cancer. Springerplus. 2016; 5(1): 841, doi: 10.1186/s40064-016-2399-7, indexed in Pubmed: 27386290.
7. de Almeida CE, Fournier-Bidoz N, Massabeau C, et al. Potential benefits of using cardiac gated images to reduce the dose to the left anterior descending coronary during radiotherapy of left breast and internal mammary nodes. Cancer Radiother. 2012; 16(1): 44–51, doi: 10.1016/j.canrad.2011.07.244, indexed in Pubmed: 22071316.
8. Jagsi R, Moran J, Marsh R, et al. Evaluation of four techniques using intensity-modulated radiation therapy for comprehensive locoregional irradiation of breast cancer. Int J Radiat Oncol Biol Phys. 2010; 78(5): 1594–1603, doi: 10.1016/j.ijrobp.2010.04.072, indexed in Pubmed: 20832186.
9. Tanaka H, Hayashi S, Hoshi H. Cardiac counterclockwise rotation is a risk factor for high-dose irradiation to the left anterior descending coronary artery in patients with left-sided breast cancer who receiving adjuvant radiotherapy after breast-conserving surgery. Nagoya J Med Sci. 2014; 76(3-4): 265–272, indexed in Pubmed: 25741035.
10. Borger JH, Hooning MJ, Boersma LJ, et al. Cardiotoxic effects of tangential breast irradiation in early breast cancer patients: the role of irradiated heart volume. Int J Radiat Oncol Biol Phys. 2007; 69(4): 1131–1138, doi: 10.1016/j.ijrobp.2007.04.042, indexed in Pubmed: 17606332.
11. Marks LB, Yu X, Prosnitz RG, et al. The incidence and functional consequences of RT-associated cardiac perfusion defects. Int J Radiat Oncol Biol Phys. 2005; 63(1): 214–223, doi: 10.1016/j.ijrobp.2005.01.029, indexed in Pubmed: 16111592.
12. Gyenes G, Fornander T, Carlens P, et al. Detection of radiation-induced myocardial damage by technetium-99m sestamibi scintigraphy. Eur J Nucl Med. 1997; 24(3): 286–292, doi: 10.1007/bf01728765, indexed in Pubmed: 9143466.
13. Vennarini S, Fournier-Bidoz N, Aristei C, et al. Visualisation of the left anterior descending coronary artery on CT images used for breast radiotherapy planning. Br J Radiol. 2013; 86(1025): 20120643, doi: 10.1259/bjr.20120643, indexed in Pubmed: 23440165.
14. Jagsi R, Moran JM, Kessler ML, et al. Respiratory motion of the heart and positional reproducibility under active breathing control. Int J Radiat Oncol Biol Phys. 2007; 68(1): 253–258, doi: 10.1016/j.ijrobp.2006.12.058, indexed in Pubmed: 17448878.
15. Borst GR, Sonke JJ, den Hollander S, et al. Clinical results of image-guided deep inspiration breath hold breast irradiation. Int J Radiat Oncol Biol Phys. 2010; 78(5): 1345–1351, doi: 10.1016/j.ijrobp.2009.10.006, indexed in Pubmed: 20207496.
16. Vikström J, Hjelstuen MHB, Mjaaland I, et al. Cardiac and pulmonary dose reduction for tangentially irradiated breast cancer, utilizing deep inspiration breath-hold with audio-visual guidance, without compromising target coverage. Acta Oncol. 2011; 50(1): 42–50, doi: 10.3109/0284186X.2010.512923, indexed in Pubmed: 20843181.
17. Stranzl H, Zurl B. Postoperative irradiation of left-sided breast cancer patients and cardiac toxicity. Does deep inspiration breath-hold (DIBH) technique protect the heart? Strahlenther Onkol. 2008; 184(7): 354–358, doi: 10.1007/s00066-008-1852-0, indexed in Pubmed: 19016033.
18. Nemoto K, Oguchi M, Nakajima M, et al. Cardiac-sparing radiotherapy for the left breast cancer with deep breath-holding. Jpn J Radiol. 2009; 27(7): 259–263, doi: 10.1007/s11604-009-0336-1, indexed in Pubmed: 19714433.
19. Blank E, Willich N, Fietkau R, et al. Evaluation of time, attendance of medical staff, and resources during radiotherapy for breast cancer patients. The DEGRO-QUIRO trial. Strahlenther Onkol. 2012; 188(2): 113–119, doi: 10.1007/s00066-011-0020-0, indexed in Pubmed: 22241435.
20. Nieder C, Schill S, Kneschaurek P, et al. Influence of different treatment techniques on radiation dose to the LAD coronary artery. Radiat Oncol. 2007; 2: 20, doi: 10.1186/1748-717X-2-20, indexed in Pubmed: 17547777.

VIA MEDICA

Artykuł przeglądowy

Biuletyn Polskiego
Towarzystwa Onkologicznego
NOWOTWORY
2020, tom 5, nr 2, 82–85
© Polskie Towarzystwo Onkologiczne
ISSN 2543–5248
www.nowotwory.edu.pl

Adjuvant radioiodine treatment in patients with thyroid cancer – current recommendations

Agnieszka Czarniecka[1], Daria Handkiewicz-Junak[2]

[1]*The Oncological and Reconstructive Surgery Clinic, M. Sklodowska-Curie National Research Institute of Oncology, Gliwice Branch*
[2]*Department of Nuclear Medicine and Endocrine Oncology, M. Sklodowska-Curie National Research Institute of Oncology, Gliwice Branch*

Radioactive iodine therapy (RAI) has been used in patients with differentiated thyroid cancers (DTC) for many decades. However, many changes in thyroid cancer treatment have been introduced for the last decade worldwide, mainly a tendency to deescalate both surgical and adjuvant treatment has been observed. This work summarizes current Polish guidelines for adjuvant radioiodine therapy compared to American Thyroid Association recommendations.

Biuletyn PTO NOWOTWORY 2020; 5, 2: 82–85

Key words: radioiodine treatment, thyroid cancer

Radioactive iodine (RAI) has been used for the postsurgical treatment of differentiated thyroid cancer (DTC) for over 50 years. Its therapeutic application in DTC is related to the ability of thyroid cells (both normal and cancerous) to actively capture iodine, including RAI, which is a β radiation emitter [1]. The incorporation of RAI into a thyrocyte cell leads to the formation of free radicals that damage the DNA structure and contribute to cell death or loss of its growth and division potential. For many years, radioiodine treatment was routinely recommended as an adjunct to surgery regardless of the disease recurrence or death risk.

The last decade has introduced many changes related to DTC treatment. With the development of new diagnostic methods, such as thyroglobulin (Tg) measurement or ultrasound examination, as well as better understanding of the biology and natural history of DTC, routine post-surgical radioiodine treatment has been questioned. A tendency to deescalate both surgical and adjuvant treatment has been observed [2]. However, the targets of adjuvant ^{131}I have remained unchanged and include the following:

- ablation of residual normal thyroid tissue, which may facilitate surveillance,
- 'adjuvant therapy' due to a potential tumoricidal effect on residual microscopic RAI-avid disease,
- the possibility of detection of unknown local or distant metastases in a post-treatment whole-body scan.

While all the above targets are important, the ultimate endpoint of postsurgical ablation is to minimise DTC recurrence and death, primarily by eliminating residual normal thyroid tissue or residual microscopic disease.

In patients with structural disease, particularly in patients with non-resectable disease or after a non-radical operation (R2) or with distant metastases, radioiodine therapy is not adjuvant treatment. In these cases, the target of radioiodine therapy is complete disease remission or palliative intension. There are no indications for radioiodine treatment in patients with anaplastic or medullary thyroid cancer.

Of note, treatment recommendations for DTC radioiodine therapy have changed over time and vary among countries. While American Thyroid Association (ATA) guidelines have become

How to cite:
Czarniecka A, Handkiewicz-Junak D. *Adjuvant radioiodine treatment in patients with thyroid cancer – current recommendations.* *NOWOTWORY J Oncol* 2020; 70: 65–68.

more and more restricted regarding the use of radioiodine, other countries, including Poland, are more open to recommending radioiodine therapy [3–5]. The main reason for this discrepancy is the lack of prospective randomised trials in DTC radioiodine treatment. Outside the radioiodine-refractory DTC setting, only two prospective randomised trials have been published [6, 7]. They are, however, related to the preparation for RAI therapy or RAI activity rather than to the indications for such therapy.

Eligibility for adjuvant ^{131}I treatment in DTC is mainly based on a 3-stage recurrence risk classification (Tab. I) developed by the ATA [2]. The TNM classification alone is no longer sufficient and hence a detailed histological assessment is necessary. It should include information related to the size of the primary lesion, multifocality, histological subtypes of the cancer, the presence and the extent of the extrathyroid infiltration, angioinvasion and the assessment of the number and the diameter of lymph node (micro/macro) metastases. In the future, the diagnosis of the molecular status of the tumour (i.e. the presence of the mutation of increased risk of unfavourable disease course such as *BRAF* or *TERT*) may be necessary. However, currently it is not routinely considered at the time of patient eligibility for adjuvant treatment. Other significant factors for such therapy also include the measurement of postoperative Tg concentration.

Although the ATA recurrence risk scale (Tab. I) was accepted in Europe and Poland, its interpretation is different compared to the USA, particularly in patients from the intermediate recurrence risk group [5]. Both Polish and American guidelines stress the necessity of adjuvant radioiodine treatment in patients from the high risk group in whom histological findings revealed extrathyroid infiltration (pT4), the diameters of metastases ≥3 cm and angioinvasion of more than 4 vessels in follicular thyroid carcinoma or if high postoperative concentration of Tg is found [2, 4].

Adjuvant radioiodine therapy can be abandoned in patients from the low risk group in case of papillary thyroid cancer (pT1a) without other negative risk factors, which is consistent with European and American guidelines (Tab. II). However, in other advancement stages, eligibility for the extent of surgery and adjuvant radioiodine therapy is open to debate.

According to the ATA 3-stage recurrence risk classification, patients with lymph node micrometastases (<2 mm in diameter) whose number does not exceed 5 are included in the low risk group and radioiodine therapy is not routinely recommended. However, Polish guidelines recommend adjuvant RAI treatment in all patients with lymph node metastases irrespective of their diameter, number or location (pN1a, pN1b) (Tab. II, III).

According to the ATA, patients staged pT1b-T2N0 are included in the low risk group and in this case the ATA recommends lobectomy without adjuvant ^{131}I treatment.

Currently in Poland, lobectomy is only performed in patients staged cT1aN0M0, as opposed to ATA recommendations [4]. In Poland, as in other European countries, patients staged pT1b-T2N0M0 receive adjuvant radioiodine treatment considerably more often.

Obviously, one of the reasons for such management is the different extent of surgical treatment (total or near-total thyroidectomy), the different courses of the disease, depending on the region of the world and the very good results of such management reported in European countries.

According to the Polish recommendations, adjuvant radioiodine therapy may be abandoned in patients staged pT1b-T2N0M0 if negative prognostic factors (e.g., aggressive histological subtype or angioinvasion) were not found postoperatively and the potential benefits of such management outweigh the risk of recurrence [4].

Table I. 3-stage recurrence risk classification of differentiated thyroid cancers based on the 2015 American Thyroid Association Guidelines [2]

Low risk group	Intermediate risk group	High risk group
Papillary thyroid cancer with all of the following: – no local or distant metastases; – total macroscopic tumour resection; – no extrathyroid extension; – no aggressive histology of tumour (e.g., tall cell, hobnail variant, columnar cell carcinoma); – no vascular invasion; – clinical N0 or <5 pathologic N1 micrometastases (<0.2 in largest dimension); – if ^{131}I is given, there are no RAI-avid foci outside the thyroid bed on the first posttreatment whole-body scan. Intrathyroidal, well differentiated follicular thyroid cancer without capsular or vascular invasion or minimal (<4 foci) vascular invasion. Intrathyroidal, papillary microcarcinoma, unifocal or multifocal, including BRAFV600E mutation.	– microscopic invasion of tumour into the perithyroidal soft tissues; – aggressive histology; – papillary thyroid cancer with vascular invasion; – clinical N1 or >5 pathologic N1 with all involved lymph nodes (0.2–3 cm in dimension); – multifocal papillary microcarcinoma with extrathyroid extension and the presence of BRAFV600E mutation; – if ^{131}I is given, there are RAI-avid foci outside the thyroid bed on the first posttreatment whole-body scan.	– gross extrathyroid extension; – incomplete tumour resection; – distant metastases; – postoperative serum thyroglobulin level suggestive of distant metastases; – pathological N1 with any metastatic lymph node ≥3 cm in largest dimension; – follicular thyroid cancer with extensive vascular invasion (>4 foci).

Table II. Comparison of recommendations for adjuvant radioiodine treatment in patients from the low risk group based on Polish and American recommendations [2, 3]

Advancement		Strength of recommendation	ATA 2015 guidelines	Polish 2018 guidelines
T1a N0 (x) M0 (x)	lesion ≤1 cm unifocal multifocal	strong weak	no no	no no
T1b, T2 N0 (x) M0 (x) micro N1 M0 (x)	lesion(s) of 1–4 cm with no lymph node metastases or with the presence of lymph node micrometastases, with no distant metastases and with no other negative prognostic factors found in histological examination	weak	selectively	therapy can be abandoned after the assessment of postsurgical treatment (not applicable to patients with N1)

Table III. Comparison of recommendations for adjuvant radioiodine treatment in patients from the intermediate risk group based on Polish and American recommendations [2, 3]

Advancement		Strength of recommendation	ATA 2015 guidelines	Polish 2018 guidelines
T3 N0 (x)	lesion >4 cm	weak	consider	yes
T3 N0 (x)	extrathyroid extension	weak	consider/rather yes	yes
T1–3 N1a	central lymph node metastases	weak	consider/rather yes	yes
T1–3 N1b	lateral lymph node metastases	weak	consider/rather yes	yes

Similarly, differences are also noted in terms of recommendations for adjuvant therapy in patients from the intermediate risk group (Tab. III). In Poland, these patients are routinely qualified for ^{131}I treatment, while in the United States abandonment of RAI treatment is permissible.

Eligibility for ^{131}I adjuvant treatment is related to time after surgery and thyroid remnant volume. Radioiodine treatment should be performed at the earliest about 4 weeks postoperatively when the wound has healed, the postoperative oedema has resolved, and the Tg level has decreased. According to the Polish recommendations, therapy should be performed within 9 months after surgery, and when this period exceeds 9–12 months, the treatment is considered delayed. Indications for adjuvant radioiodine treatment 12 months after surgical procedure is questionable [4].

Large thyroid remnants (>1 ml on either site of the thyroid bed) are relative contraindications for radioiodine adjuvant treatment, since with large thyroid remnants treatment success rate is worse. Higher or repeated RAI activities are necessary, which results in increased RAI therapy-related risks [4].

A high level of thyroid stimulating hormone (TSH) is essential for RAI uptake by thyroid cells. Traditionally, a high level of TSH has been achieved by withholding thyroxine therapy for 4–6 weeks after surgery. As a result, hypothyroidism can affect the quality of life of patients and lead to the imbalance of several biochemical parameters, particularly in the elderly. Recombinant human TSH (rhTSH) was developed to facilitate RAI application without withholding thyroxine. In most Polish radioiodine treatment centres, rhTSH is the preferred method of TSH stimulation. Therefore, there is no need to delay L-thyroxine therapy in patients after thyroid surgery.

To conclude, in Poland postoperative radioiodine therapy is given to patients:

a) from the high and intermediate risk groups
b) from the low risk group if:
   - lymph node micrometastases are found in the postoperative histological examination,
   - an increased concentration of Tg is found postoperatively (stimulated Tg level >10 ng/dl),
   - iodine accumulation is observed outside the thyroid bed.

Conflicts of interest: none declared

Agnieszka Czarniecka
M. Sklodowska-Curie National Research Institute of Oncology, Gliwice Branch
The Oncological and Reconstructive Surgery Clinic
ul. Wybrzeże Armii Krajowej 15
44-102 Gliwice, Poland
e-mail: agnieszka.czarniecka@io.gliwice.pl

Received and accepted: 26 Feb 2020

Acknowledgments

We acknowledge the linguistic assistance provided by Assistant Professor Arkadiusz Badziński, Ph.D., a medical translator, in the preparation of this manuscript.

References

1. Choudhury PS, Gupta M. Differentiated thyroid cancer theranostics: radioiodine and beyond. Br J Radiol. 2018; 91(1091): 20180136, doi: 10.1259/bjr.20180136, indexed in Pubmed: 30260232.
2. Haugen BR, Haugen BR, Alexander EK, et al. 2015 American Thyroid Association Management Guidelines for Adult Patients with Thyroid Nodules and Differentiated Thyroid Cancer: The American Thyroid Association Guidelines Task Force on Thyroid Nodules and Differentiated Thyroid Cancer. Thyroid. 2016; 26(1): 1–133, doi: 10.1089/thy.2015.0020, indexed in Pubmed: 26462967.
3. Treglia G, Aktolun C, Chiti A, et al. EANM and the EANM Thyroid Committee. The 2015 Revised American Thyroid Association guidelines for the management of medullary thyroid carcinoma: the „evidence-based" refusal to endorse them by EANM due to the „not evidence-based" marginalization of the role of Nuclear Medicine. Eur J Nucl Med Mol Imaging. 2016; 43(8): 1486–1490, doi: 10.1007/s00259-016-3404-7, indexed in Pubmed: 27118126.
4. Jarząb B, Dedecjus M, Słowińska-Klencka D, et al. Guidelines of Polish National Societies Diagnostics and Treatment of Thyroid Carcinoma. 2018 Update. Endokrynol Pol. 2018; 69(1): 34–74, doi: 10.5603/EP.2018.0014, indexed in Pubmed: 29442352.
5. Luster M, Aktolun C, Amendoeira I, et al. European Perspective on 2015 American Thyroid Association Management Guidelines for Adult Patients with Thyroid Nodules and Differentiated Thyroid Cancer: Proceedings of an Interactive International Symposium. Thyroid. 2019; 29(1): 7–26, doi: 10.1089/thy.2017.0129, indexed in Pubmed: 30484394.
6. Schlumberger M, Leboulleux S, Catargi B, et al. Outcome after ablation in patients with low-risk thyroid cancer (ESTIMABL1): 5-year follow-up results of a randomised, phase 3, equivalence trial. The Lancet Diabetes & Endocrinology. 2018; 6(8): 618–626, doi: 10.1016/s2213-8587(18)30113-x.
7. Dehbi HM, Mallick U, Wadsley J, et al. Recurrence after low-dose radioiodine ablation and recombinant human thyroid-stimulating hormone for differentiated thyroid cancer (HiLo): long-term results of an open-label, non-inferiority randomised controlled trial. Lancet Diabetes Endocrinol. 2019; 7(1): 44–51, doi: 10.1016/S2213-8587(18)30306-1, indexed in Pubmed: 30501974.

VIA MEDICA

Opis przypadku

Biuletyn Polskiego
Towarzystwa Onkologicznego
NOWOTWORY
2020, tom 5, nr 2, 86–89
© Polskie Towarzystwo Onkologiczne
ISSN 2543–5248
www.nowotwory.edu.pl

The atypical form of granulomatous lobular mastitis – diagnostic dilemmas. A case report

Andrzej Lorek[1], Wojciech Zarębski[1], Katarzyna Steinhof-Radwańska[2], Maciej Kajor[3], Agnieszka Boratyn-Nowicka[1], Joanna Lorek[4]

[1]*Department of Oncological Surgery, Prof. Kornel Gibiński Independent Public Central Clinical Hospital, Medical University of Silesia in Katowice*
[2]*Department of Radiology and Nuclear Medicine, Medical University of Silesia in Katowice*
[3]*Chair I Department of Pathomorphology and Molecular Diagnostics, Prof. Kornel Gibiński Independent Public Central Clinical Hospital, Medical University of Silesia in Katowice*
[4]*Student of the Medical Faculty at the Medical University of Silesia in Katowice*

Idiopathic granulomatous mastitis (IGM) is a chronic inflammatory condition that may cause diagnostic difficulties during clinical tests and radiological examinations in terms of differentiation from contagious diseases, such as tuberculosis (TB) and fungal infections, as well as cancer. This report presents the case of a 23-year-old woman with granulomatous mastitis, along with a discussion of the diagnostic dilemmas based on a clinical test, mammography, ultrasonography and histopathological examination. IGM produces varied and non-specific manifestations on mammography and ultrasonography. Therefore, histopathological examination is necessary to make an unambiguous diagnosis. The possibility of this condition must always be borne in mind to minimise the risk of an erroneous cancer diagnosis. There are no standard procedures in force for the treatment of IGM.

Biuletyn PTO NOWOTWORY 2020; 5, 2: 86–89

Key words: granulomatous mastitis, breast cancer

Introduction

IGM is a rare, benign and chronic inflammatory condition of the breasts, which affects women of childbearing age [1, 2]. The first description of the disease was presented in 1972 by Kessler et al. to define granulomatous mastitis with an unknown etiological agent [3]. In 1987, Going et al. recommended the term 'granulomatous lobular mastitis' (GLM) to differentiate the lesion from granulomatous periductal mastitis [4]. The lesion was described as granulomatous mastitis affecting the breast lobule and leading to its destruction. The granulomas were made up of histiocytes, Langhans giant cells, lymphocytes and plasmacytes. Granulomas do not undergo caseous necrosis. Over time, the lesions may form confluent structures with fat tissue necrosis, abscess formation and fibrosis. Selective tests fail to reveal any microorganisms and the lesions contain no foreign bodies. Occasionally, it is possible to observe focal lesions related to lactation in women who have recently been pregnant. Differential diagnostics also encompass other granulomatous lesions. Differentially diagnosing with tuberculosis, sarcoidosis and cat-scratch disease (CSD) is most often performed on the basis of clinical and histopathological images [5,6]. This process must always take into account granulomatous mastitis, which accompanies infiltrating or *in situ* breast cancer [7, 8].

How to cite:
Lorek A, Zarębski W, Steinhof-Radwańska K, Kajor M, Boratyn-Nowicka A, Lorek J. *The atypical form of granulomatous lobular mastitis – diagnostic dilemmas. A case report.* *NOWOTWORY J Oncol* 2020; 70: 69–72.

Case report

A 23-year-old female patient reported to the Oncological Surgery Outpatient Clinic due to a tumour in the left breast, which she had discovered about 1.5 months earlier. No other present or past diseases were reported during history taking. Three years earlier, she had given birth naturally to one child and breast-fed for six months. The patient reported no family history of cancers, and did not suffer from fever, lung diseases, dental problems, facial skin lesions, tonsillitis, gingivitis or breast injuries. Physical examination of the left breast, within the external quadrants, revealed a palpable tumour of 8 x 8 cm in diameter, which was hard and rough, poorly mobile, and produced no lesions on the skin above it. In the left axillary fossa, there were single enlarged and mobile lymph nodes. Clinically, the lesion aroused suspicion of a cancerous growth.

A blood test revealed mild leukocytosis (white blood cell [WBC] count: 10 100) and increased C-reactive protein concentration (176 mg/l, <10 mg/l). No abnormalities were shown in the patient's chest X-ray.

A breast X-ray revealed an area of irregular structure in the external quadrants on the left side, measuring 8 x 8 cm, with strong local vascularisation and local micro-calcifications (BIRADS-5). In the bottom and middle parts of the left axilla (armpit), there were four completely hypoechogenic lymph nodes and one with a cortex thickened to 6 mm. These were U4-type nodes (Fig. 1).

Contrast-enhanced spectral mammography revealed a non-homogeneous, irregular infiltration measuring 11 x 6 cm in the left breast and abnormal lymph nodes of 10 mm in short-axis view in the left axillary fossa. The right breast showed no radiologically suspicious changes (BIRADS-5) (Fig. 2).

An ultrasound-guided core-needle biopsy (CNB) was performed. The histopathological examination of the specimen revealed severe, chronic active breast inflammation (mastitis). The connective tissue stroma showed the presence of tiny necrotic foci. The entire specimen contained numerous visible inflammatory granulomas made up of epithelioid cells, mainly multinucleate giant cells. No necrosis was found in any of the granulomas. Minor reactive lesions were observed within the ductal epithelium. A cytokeratin (CK) immunohistochemical study was performed to confirm the presence of potential cancer infiltration cells. However, the result of this study excluded the presence of cancer cells in the specimen (Fig. 3).

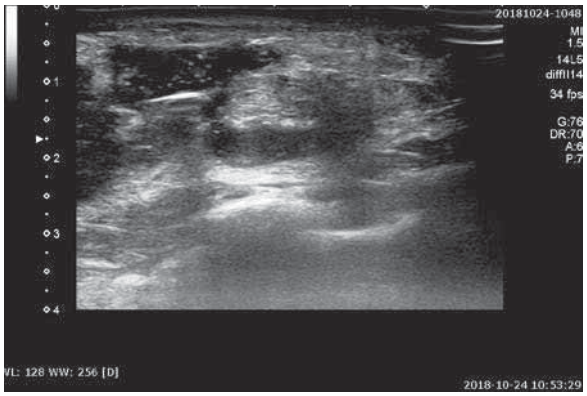


Figure 1. Ultrasonography of the left breast

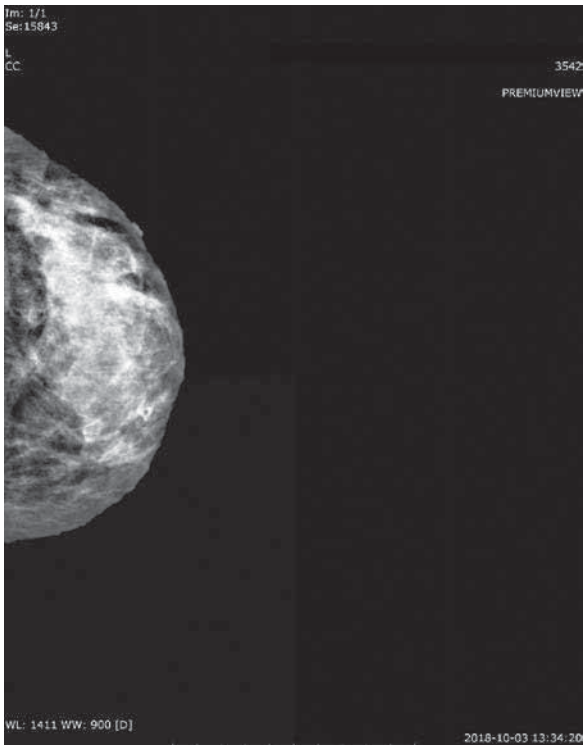


Figure 2. Spectral mammography of the left breast

No cancer cells were found on fine-needle aspiration biopsy (FNAB) of the lymph nodes.

Seven days after CNB, numerous hard, erythematous and suppurative foci appeared over the tumour (Fig. 4).

Swabs were taken from the lesions, but the bacterial cultures from the skin and the purulent secretion for *Actinomyces* and *Nocardia* were negative.

Since the clinical picture might have suggested actinomycosis, a pathologist was asked to search for the characteristic "sulphuric granules". The specimen was therefore dissected and thoroughly examined again. Unfortunately, the histopathological examination of numerous samples stained with hematoxylin and eosin did not confirm the presence of "sulphuric granules" or filamentous bacteria. In order to confirm or finally exclude an *Actinomyces israeli* infection, the Gram staining technique was used, yet did not confirm the presence of Gram-positive bacteria. Fungal infection was also excluded based on an assessment of Grocott-stained specimen samples. Ziehl-Neelsen staining, which was performed on mycobacteria, yielded a negative result. The granulomas revealed no presence of the caseous necrosis typical of TB. Since an etiological factor was not found, the case in question was assumed to be granulomatous mastitis.

The patient was started on oral Amoxicillin at a dose of 1g twice a day, for the first month. Next, the therapy was reduced

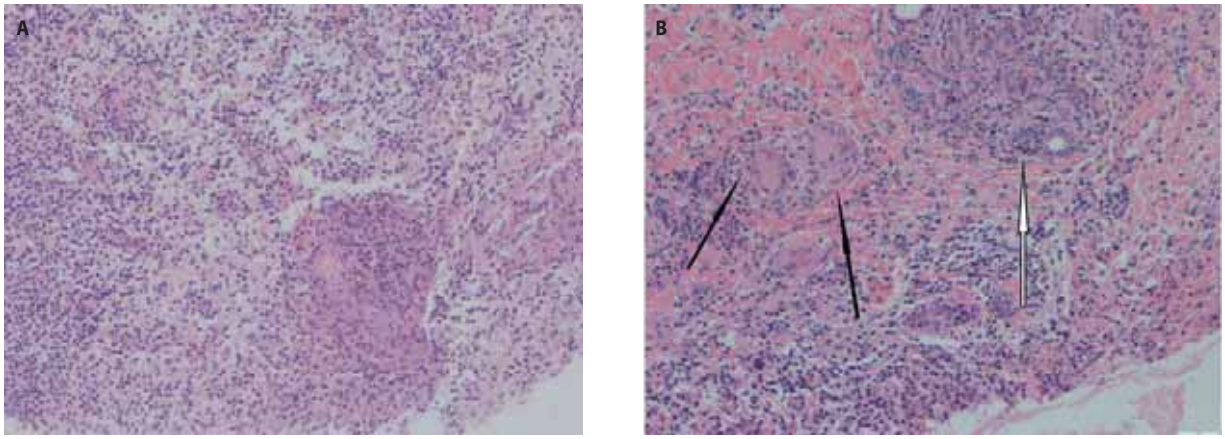


Figure 3. Mixed lympho-granulocytic inflammatory infiltrate with non-necrotic granuloma (A). Non-necrotic granuloma with multinucleate giant cells (the black arrow) and a breast lobule (the white arrow), HE, magn. 100x (B)

Figure 4. The left breast 7 days after CNB

to 1g once a day. After six months of the therapy, the tumour was no longer palpable, the skin lesions had decreased and the filtration subsided. After the following three months, the skin lesions disappeared. The patient remains under observation.

Discussion

Idiopathic granulomatous mastitis is a rare, chronic inflammatory condition of the breasts, primarily observed in women of childbearing age. Its precise etiology is not known. One hypothesis is that it is caused by autoimmune factors or associated with lactation [9, 10].

The dominant feature is most commonly a tumour, usually with a cohesive texture, which may be accompanied by pain, reddening and enlarged lymph nodes [10]. As the disease progresses, there are other manifestations such as pulled-in nipples, reddening, ulceration and fistulas, which may lead to erroneous diagnoses of infiltrating breast cancer [11, 12].

Imaging examinations of IGM, such as mammography and ultrasonography, are non-specific and may often be mistakenly interpreted as cancer. In the case at hand, the tumour lesion in the breast was classified as BIRADS-5 on both mammography X-ray and ultrasonography. Some authors suggest performing magnetic resonance imaging (MRI) in IGM diagnostics. However, studies have revealed that MRI provides no additional data helpful in differentiating between IGM and breast cancer.

Due to the ambiguous IGM assessments from clinical and imaging examinations, diagnosis should be based on a histopathological analysis following CNB or tumorectomy [4, 11, 12]. Besides infiltrating cancer, differential diagnostics should also take into consideration other chronic inflammatory breast conditions, such as plasma cell inflammation, histoplasmosis, tuberculosis and Wegener's granulomatosis [13].

The treatment of idiopathic granulomatous mastitis is diverse, and the therapeutic options include conservative treatment with an antibiotic, corticosteroid therapy or wide local excision (WLE). A study by Atak et al. revealed that the best treatment method for IGM patients involved surgical excision combined with the administration of steroids [14].

Similarly, in a study by Sheybani et al. conducted on twenty-two IGM patients, surgical treatment was the treatment of choice [15]. In a study by Mahmodlou et al., steroid therapy as a therapeutic method was found to be an effective treatment method for IGM as it reduced inflammation [16]. Our patient was started on antibiotic therapy for six months, resulting in withdrawal of the symptoms.

The condition produces varied and non-specific manifestations on mammography and ultrasonography. Histopathological examination is therefore necessary to make a diagnosis. However, the possibility of IGM must always be borne in mind to minimise the risk of an erroneous cancer diagnosis. There are no standard procedures in force for the treatment of IGM.

Conflict of interest: none declared

Andrzej Lorek
Medical University of Silesia in Katowice
Prof. Kornel Gibiński Independent Public Central Clinical Hospital
Department of Oncological Surgery
ul. Ceglana 35
40-952 Katowice, Poland
e-mail: ajlorek@o2.pl

Received: 21 Jan 2020
Accepted: 25 Mar 2020

References

1. Garcia-Rodiguez JA, Pattullo A. Idiopathic granulomatous mastitis: a mimicking disease in a pregnant woman: a case report. BMC Res Notes. 2013; 6: 95, doi: 10.1186/1756-0500-6-95, indexed in Pubmed: 23497626.
2. Kalaycı TÖ, Koruyucu MB, Apaydın M, et al. Idiopathic Granulomatous Mastitis Associated with Erythema Nodosum. Balkan Med J. 2016; 33(2): 228–231.
3. Kessler E, Wolloch Y. Granulomatous mastitis: a lesion clinically simulating carcinoma. Am J Clin Pathol. 1972; 58(6): 642–646, doi: 10.1093/ajcp/58.6.642, indexed in Pubmed: 4674439.
4. Going JJ, Anderson TJ, Wilkinson S, et al. Granulomatous lobular mastitis. J Clin Pathol. 1987; 40(5): 535–540, doi: 10.1136/jcp.40.5.535, indexed in Pubmed: 3584506.
5. Barreto DS, Sedgwick EL, Nagi CS, et al. Granulomatous mastitis: etiology, imaging, pathology, treatment, and clinical findings. Breast Cancer Res Treat. 2018; 171(3): 527–534, doi: 10.1007/s10549-018-4870-3, indexed in Pubmed: 29971624.
6. Wolfrum A, Kümmel S, Theuerkauf I, et al. Granulomatous Mastitis: A Therapeutic and Diagnostic Challenge. Breast Care (Basel). 2018; 13(6): 413–418, doi: 10.1159/000495146, indexed in Pubmed: 30800035.
7. Oberman HA. Invasive carcinoma of the breast with granulomatous response. Am J Clin Pathol. 1987; 88(6): 718–721, doi: 10.1093/ajcp/88.6.718, indexed in Pubmed: 2825512.
8. Gurleyik G, Aktekin A, Aker F, et al. Medical and surgical treatment of idiopathic granulomatous lobular mastitis: a benign inflammatory disease mimicking invasive carcinoma. J Breast Cancer. 2012; 15(1): 119–123, doi: 10.4048/jbc.2012.15.1.119, indexed in Pubmed: 22493638.
9. Jorgensen M, Nielsen D. Diagnosis and treatment of granulomatous mastitis. Am J Med. 1992; 93(1): 97–101, doi: 10.1016/0002-9343(92)90688-8.
10. Akcan A, Akyildiz H, Deneme MA, et al. Granulomatous lobular mastitis: a complex diagnostic and therapeutic problem. World J Surg. 2006; 30(8): 1403–1409, doi: 10.1007/s00268-005-0476-0, indexed in Pubmed: 16847715.
11. Ergin AB, Cristofanilli M, Daw H, et al. Recurrent granulomatous mastitis mimicking inflammatory breast cancer. BMJ Case Rep. 2011; 2011, doi: 10.1136/bcr.07.2010.3156, indexed in Pubmed: 22715267.
12. Patel RA, Strickland P, Sankara IR, et al. Idiopathic granulomatous mastitis: case reports and review of literature. J Gen Intern Med. 2010; 25(3): 270–273, doi: 10.1007/s11606-009-1207-2, indexed in Pubmed: 20013067.
13. Imoto S, Kitaya T, Kodama T, et al. Idiopathic granulomatous mastitis: case report and review of the literature. Jpn J Clin Oncol. 1997; 27(4): 274–277, doi: 10.1093/jjco/27.4.274, indexed in Pubmed: 9379518.
14. Atak T, Sagiroglu J, Eren T, et al. Strategies to treat idiopathic granulomatous mastitis: retrospective analysis of 40 patients. Breast Dis. 2015; 35(1): 19–24, doi: 10.3233/BD-140373, indexed in Pubmed: 24989362.
15. Sheybani F, Sarvghad M, Naderi H, et al. Treatment for and clinical characteristics of granulomatous mastitis. Obstet Gynecol. 2015; 125(4): 801–807, doi: 10.1097/AOG.0000000000000734, indexed in Pubmed: 25751209.
16. Mahmodlou R, Dadkhah N, Abbasi F, et al. Idiopathic granulomatous mastitis: dilemmas in diagnosis and treatment. Electron Physician. 2017; 9(9): 5375–5379, doi: 10.19082/5375, indexed in Pubmed: 29038724.

VIA MEDICA

Varia

Biuletyn Polskiego
Towarzystwa Onkologicznego
NOWOTWORY
2020, tom 5, nr 2, 90–93
© Polskie Towarzystwo Onkologiczne
ISSN 2543–5248
www.nowotwory.edu.pl

Autorstwo wyników badań i publikacji naukowych w dziedzinie nauk medycznych

Justyna Ożegalska-Trybalska

Katedra Prawa Własności Intelektualnej, Uniwersytet Jagielloński, Kraków

Wprowadzenie. Celem artykułu jest przedstawienie zasad oznaczania autorstwa wyników badań i publikacji naukowych z punktu widzenia prawa własności intelektualnej oraz obowiązujących standardów prowadzenia badań i publikacji naukowych.

Materiał i metody. Analizy dokonano na podstawie przepisów prawa autorskiego, krajowych i międzynarodowych kodeksów prowadzenia badań i publikacji naukowych, w tym European Code of Conduct for Research Integrity, oraz wytycznych w zakresie publikacji w czasopismach medycznych International Committee of Medical Journal Editors.

Rezultaty i dyskusja. Standardy oznaczenia autorstwa do rezultatów intelektualnych na gruncie prawa własności intelektualnej, rekomendacji dotyczących rzetelności w nauce oraz stosowanych zwyczajów nie są spójne. Bardziej restrykcyjne zasady określania statusu autora w prawie autorskim oparte na wkładzie twórczym w rozumieniu tej dziedziny, nie odpowiadają wymogom nauk ścisłych, w których zwyczajowo honorowany jest każdy wkład w prowadzenie badań, testów klinicznych czy przygotowanie publikacji medycznych. Może to powodować konfliktowe sytuacje, dotyczące właściwego określenia autorstwa oraz kręgu współtwórców.

Podsumowanie. Kompromisowym rozwiązaniem jest praktyka oznaczania (wyróżniania) kręgu „autorów" oraz innych uczestników badań i/lub osób, które przyczyniły się do powstania określonych rezultatów. Godzi ona ze sobą restrykcyjne ustawowe zasady określania autorstwa (współautorstwa) utworów i odpowiedzialności z tytułu naruszenia prawa do autorstwa oraz standardy etyki i rzetelności w zakresie prowadzenia badań i działalności naukowej.

Biuletyn PTO NOWOTWORY 2020; 5, 2: 90–93

Key words: autorstwo wyników badań, autorstwo publikacji, współautorstwo, plagiat

Wprowadzenie

Choć medycyna i służba zdrowia w coraz szerszym zakresie podlegają normom różnych dziedzin prawa (medycznego, farmaceutycznego, ochrony danych osobowych itp.), prawo własności intelektualnej wydaje się być dla nauk medycznych niezbyt przydatne. Wrażenie to jest jednak mylne. Po pierwsze, patenty oraz *know-how* stanowią podstawowe narzędzie ochrony produktów i metod leczniczych, urządzeń i innowacji medycznych. Po drugie, publikacje zawierające wyniki prac badawczych, testów klinicznych z różnych dziedzin medycyny są ściśle związane z ochroną praw autorskich. Uzasadnia to choćby sygnalizacyjne skomentowanie niektórych zagadnień z tej dziedziny prawa także na łamach czasopism medycznych.

Wśród wybranych zagadnień z zakresu własności intelektualnej istotne znaczenie z punktu widzenia działalności badawczej i naukowej w obszarze nauk medycznych ma kwestia autorstwa i współautorstwa wyników badań oraz publikacji

How to cite:
Ożegalska-Trybalska J. *The authorship of research results and scientific publications in medical sciences.* *NOWOTWORY J Oncol* 2020; 70: 73–76.

naukowych. Kontrowersje i nierzadkie konflikty na tym tle wynikają z kilku powodów. Po pierwsze, z odmiennego rozumienia twórczości i autorstwa w dziedzinie nauk ścisłych oraz na gruncie prawa własności intelektualnej. Po drugie, z niejednolitych standardów przewidzianych w prawie własności intelektualnej oraz w krajowych, międzynarodowych oraz branżowych kodeksach etyki prowadzenia badań i twórczości naukowej, jak również z wytycznych publikacyjnych i przyjętych zwyczajów w zakresie przypisywania autorstwa.

Materiał i metody

Sformułowanie wskazówek dotyczących oznaczania autorstwa (współautorstwa) oraz sytuacji, w których dochodzi do naruszenia praw własności intelektualnej na tle autorstwa, wymaga usystematyzowania podstaw prawnych właściwych dla tego obszaru analizy, w tym wskazania, co na gruncie prawa własności intelektualnej stanowi przedmiot ochrony, a w konsekwencji do jakich wytworów może powstać chronione prawem autorstwo.

Twórczość intelektualna oraz status autora mający istotne konsekwencje naukowe, społeczne oraz finansowe, stanowią dobra osobiste osoby fizycznej chronione na podstawie art. 23 w zw. z art. 24 kodeksu cywilnego oraz Ustawy o prawie autorskim i prawach pokrewnych z 14 lutego 1994 r. (dalej „pr. aut.") [1].

W prawie autorskim autorstwo może być przypisane i podlega ochronie tylko w odniesieniu do tych wytworów, które są utworami (fragmentami utworów). Utworem jest każdy przejaw działalności twórczej o indywidualnym charakterze. W dziedzinie badań i twórczości naukowej mogą to być w szczególności: artykuły, opracowania naukowe, wystąpienia konferencyjne, wykresy, postery, plakaty konferencyjne, bazy danych. O możliwości kwalifikacji wytworu intelektualnego jako utworu przesądza indywidualny (niestandardowy, nieszablonowy, niewynikający z góry określonych wymogów) sposób wyrażenia, a nie jego merytoryczna, naukowa, ekonomiczna wartość, które są miernikami twórczości istotnymi dla nauk ścisłych. Ochrona prawnoautorska i prawa autorskie, do których należy prawo do autorstwa, powstaje od momentu ustalenia utworu w jakiekolwiek postaci (np. wygłoszenia referatu, zapisania artykułu na nośniku). Ochroną objęte są także utwory niedokończone, fragmenty utworów (np. abstrakt artykułu, wstępna wersja publikacji naukowej).

Choć aktualnie stosowane kryteria oceny indywidualnego charakteru utworu i wymaganej twórczości są bardzo niskie i w praktyce ochroną prawnoautorską są objęte niekiedy trywialne przejawy twórczości intelektualnej, jednocześnie prawo autorskie w istotnym zakresie dyskryminuje twórczość w obszarze nauk ścisłych, w których kluczową wartość intelektualną mają posiadające wartość naukową i aplikacyjną odkrycia, metody, wyniki badań, a nie forma i sposób ich przedstawienia czy wyrażenia [2]. Tego typu wytwory „jako takie" nawet o najbardziej doniosłym znaczeniu dla rozwoju dziedziny, prawo autorskie wyraźnie wyklucza z ochrony, dopuszczając ją tylko w zakresie indywidulanej formy ich wyrażenia. Przesądza o tym art. 2^1 pr. aut, zgodnie z którym „ochroną objęty może być wyłącznie sposób wyrażenia; nie są objęte ochroną odkrycia, idee, procedury, metody i zasady działania oraz koncepcje matematyczne".

Oznacza to, że za chroniony utwór można uznać bogaty stylistycznie, ale nawet krótki opis objawów choroby nowotworowej, a nie będą nim wyniki badań w postaci parametrów liczbowych badań nad metodą leczenia nowotworów czy innowacyjna metoda leczenia lub operowania nowotworu jako określony sposób postepowania. Wyłączenie tego typu wytworów spod ochrony prawami wyłącznymi na gruncie prawa własności intelektualnej zakłada, że udzielenie na nie monopolu ograniczałoby swobodę badań, dostęp do wyników oraz postęp techniczny [3].

Prawo do autorstwa utworu i oznaczania utworu swoim nazwiskiem stanowi jedno z autorskich praw osobistych, które należy odróżnić od autorskich praw majątkowych, dających twórcy (uprawnionemu podmiotowi) wyłączność w zakresie korzystania z utworu (zwielokrotniania, udostępniania, rozpowszechniania utworu). W przeciwieństwie do autorskich praw majątkowych, którymi twórca może dysponować na drodze umowy, autorskiego prawa osobistego do autorstwa nie można zbyć ani się go zrzec. Można natomiast upoważnić inny podmiot do wykonywania tego prawa, np. poprzez niepodpisywanie utworu nazwiskiem autora lub stosowanie określonego sposobu oznaczania autorstwa.

Autorskie prawo osobiste w postaci autorstwa utworu przysługuje twórcy jako osobie fizycznej, która stworzyła utwór. Autorstwo może przysługiwać jednej osobie lub kilku osobom jednocześnie (współtwórcom utworu), przy czym brak jest normatywnej definicji „współtwórcy", co w praktyce prowadzi do wielu sporów dotyczących współautorstwa. Prawo autorskie podchodzi restrykcyjnie do tego, kto może być uznany za współautora. Dla uznania statusu współtwórcy utworu konieczne jest wniesienie przez daną osobę wkładu twórczego w stworzenie utworu. Jest on rozumiany jako wkład w indywidualny sposób wyrażenia utworu. Przykładowo, za współautorów publikacji naukowej w rozumieniu prawa autorskiego będą uznane osoby, które „fizycznie" przygotowały (napisały) taką publikację, stworzyły jej plan, układ, zadecydowały o określonej argumentacji, sformułowały wnioski. Formalnie status taki nie przysługuje natomiast osobom, których wkład w powszechnym rozumieniu jest istotny, np. osobom, które są autorami samej koncepcji publikacji, przeprowadziły badania i uzyskały wyniki wykorzystane w publikacji, były konsultantami na etapie postawania publikacji, dokonały jej oceny merytorycznej czy redakcyjnych poprawek, kierowały pracami badawczymi lub projektem, w ramach którego została przygotowana publikacja. Warto zwrócić uwagę, że tego typu wkład nie podlega ochronie także na gruncie prawa patentowego w odniesieniu do twórczości wynalazczej.

Prawo autorskie w żaden sposób nie wartościuje autorstwa utworu, tzn. nie wynikają z niego żadne zasady co do stopniowania autorstwa utworu i oznaczania go w określonej kolejności (np. główny autor, pozostali autorzy, lider zespołu badawczego wymieniony jako pierwszy itp.). Zakres wkładu twórczego ma natomiast odzwierciedlenie w części wspólnych autorskich praw majątkowych do utworu.

Autorstwo jest kwestią faktu, tzn. wynika wyłącznie z faktu stworzenia utworu lub twórczego (w rozumieniu prawa autorskiego) przyczynienia się do jego powstania. Z jednej strony, wskazanie kogoś jako autora utworu (np. publikacji) czy uwzględnienie go w umowie dotyczącej eksploatacji utworu (np. umowy wydawniczej), nie czyni takiej osoby „autorem" w rozumieniu prawa autorskiego. Z drugiej strony, biorąc pod uwagę, że ochrona prawnoautorska powstaje bez żadnych formalności i niekiedy może być trudne udowodnienie, że jest się twórcą utworu – prawo autorskie wprowadza ułatwienie dowodowe w postaci tzw. domniemania autorstwa. Polega ono na założeniu, że twórcą (współtwórcą) utworu jest osoba, której nazwisko zostało umieszczone na egzemplarzu utworu (np. publikacji naukowej rozpowszechnionej na materialnym nośniku) lub zostało podane do publicznej wiadomości w związku z rozpowszechnieniem utworu (np. zostało zakomunikowane uczestnikom konferencji naukowej przed wygłoszeniem wykładu). Domniemanie autorstwa jest przydatne w przypadku sporu o naruszenie praw autorskich i polega na tym, że dopóki nie zostanie udowodnione, że osoba wskazana jako autor faktycznie nim nie jest, sąd musi uznawać ją za twórcę utworu i podmiot, na rzecz którego powstały prawa autorskie. Należy zatem pamiętać o sygnowaniu utworów swoim nazwiskiem, dbać o jego wskazywanie także wówczas, gdy ma miejsce ustne komunikowanie utworów publiczności.

Obok prawa autorskiego, kwestia rzetelnego oznaczania wyników badań i publikacji naukowych jest przedmiotem różnego rodzaju niewiążących rekomendacji i kodeksów etycznych, które wprowadzają odmienne, niż wskazane wyżej, zasady dotyczące autorstwa. Liberalne standardy w tym zakresie przewidziane są przykładowo w the European Code of Conduct for Research Integrity [4]. Określają one możliwość ustalenia autorstwa oraz kolejności autorów zgodnie z założeniem, że status autora w sferze działalności badawczej wynika ze znaczącego uczestnictwa w planowaniu badań, gromadzeniu danych i ich interpretacji. Ten międzynarodowy kodeks prowadzenia badań wprowadza także wymóg poszanowania autorstwa przez wydawców oraz recenzentów publikacji w zakresie uzyskiwania zgody twórców na wykorzystanie pomysłów, danych, wyników badań czy ich dalszej interpretacji.

Na poziomie regulacji krajowych przykładem nieformalnych regulacji w tym obszarze jest Kodeks etyki pracownika naukowego opracowany przez Komisję do spraw etyki w nauce (uchwalony przez Zgromadzenie Ogólne Polskiej Akademii Nauk w 2016 r. i stosowany przez wiele instytucji, w tym także w dziedzinie nauk medycznych (np. uniwersytety medyczne, Centrum Medyczne Kształcenia Podyplomowego) [5]. W zakresie praktyk autorskich i wydawniczych kodeks zawiera rekomendacje, zgodnie z którymi autorstwo publikacji naukowej powinno się opierać wyłącznie na twórczym i istotnym wkładzie w badania. Wkład w badania jest jednak definiowany inaczej, niż to wynika z prawa autorskiego, a mianowicie jako wkład polegający na znaczącym udziale w inicjowaniu idei naukowej, tworzeniu koncepcji oraz projektowaniu badań, na istotnym udziale w pozyskiwaniu danych, analizie i interpretacji uzyskanych wyników, jak również istotnym wkładzie w szkicowanie i pisanie artykułu lub jego krytycznym poprawianiu pod kątem zawartości intelektualnej.

Za jedną z form rażącego naruszenia zasad etycznych w nauce uważany jest plagiat, definiowany szeroko jako działanie polegające na przywłaszczeniu cudzych idei, wyników badań lub wypowiedzi bez poprawnego podania źródła, co zgodnie z kodeksem stanowi naruszenie praw własności intelektualnej. Definicja ta nie odpowiada rozumieniu plagiatu na gruncie prawa autorskiego, który może być popełniony jedynie w przypadku wykorzystania cudzych treści chronionych prawem autorskim, a nie idei czy wyników jako takich, w przypadku których chroniony może być tylko sposób ich opisania lub opracowania.

Autonomiczne rekomendacje dotyczące ustalania kto jest autorem, bezpośrednio dotyczące publikacji w czasopismach medycznych, zawierają aktualne zalecenia International Committee of Medical Journal Editors (*Recommendations for the Conduct, Reporting, Editing, and Publication of Scholarly Work in Medical Journals z 2019 r.*). [6]. Przewidują one, że autorem publikacji jest osoba, która spełnia kumulatywnie następujące warunki:

1. wniosła istotny wkład w koncepcję lub projekt publikacji, uzyskanie, analizę lub interpretację danych objętych publikacją,
2. dokonała opracowania i krytycznej analizy pod kątem istotnych treści merytorycznych,
3. zatwierdziła ostateczną wersję publikacji,
4. odpowiada za poprawność i dokładność prezentowanych treści.

Jak wynika z rekomendacji, osoby, które nie spełniają wszystkich wskazanych warunków, nie powinny być wskazywane jako autorzy. Tak definiowane warunki nie są spójne z wymogami prawa autorskiego, gdzie dla uznania autorstwa wystarczające są aktywności określone w drugim i trzecim z warunków. Właściwa jest natomiast zawarta w rekomendacjach wskazówka, że jako autorzy publikacji nie powinny być wskazane osoby, które pełniły funkcje pomocnicze przy przygotowaniu publikacji (np. pełniły ogólny nadzór nad grupą badawczą, uczestniczyły w redagowaniu publikacji i korekcie językowej), natomiast powinny być one oznaczone w ramach odrębnej od autorów kategorii (np. jako badacze uczestniczący).

Rezultaty i dyskusja

Prawo autorskie chroniące przede wszystkim formę wyrażenia a nie treść merytoryczną, naukową lub użytkową, nie odpowiada w pełni potrzebom nauk ścisłych, w których autorstwo przypisywane jest zwyczajowo także osobom, które dokonały odkryć, opracowały naukowe metody, uzyskały wyniki badań. Odbiega także od przekonania, że za twórcę (autora) powinna być uznana każda osoba, której wkład był nie tylko naukowo i merytorycznie, ale też organizacyjnie istotny dla prowadzonych badań i ich publikacyjnych rezultatów. W tym zakresie widoczny jest także brak spójności między standardami w zakresie uznania autorstwa w rozumieniu prawa autorskiego, a zasadami jego oznaczania wynikającymi z wytycznych przewidzianych w kodeksach etyki w nauce oraz rekomendacjach dotyczących publikacji naukowych.

Różne standardy stosowane w zakresie oznaczania autorstwa mogą w pewnych sytuacjach prowadzić do sytuacji, w których oznaczenie autorstwa będzie mieć dyskusyjny charakter. Z jednej strony, kontrowersje może budzić fakt włączenia do kręgu autorów, którym przysługują prawa autorskie, osób niewnoszących twórczego (w rozumieniu tego reżimu) wkładu w powstanie publikacji naukowej (osób, które jedynie uczestniczyły w opisywanych w publikacji badaniach i uzyskały uwzględnione w publikacji wyniki). Z drugiej strony, niedopuszczalne jest pominięcie osób, które wniosły wkład twórczy do utworu, a zatem są współautorami w rozumieniu prawa, z uwagi na możliwość zarzutu naruszenia prawa do autorstwa i popełnienia plagiatu.

Podsumowanie

Spory dotyczące autorstwa w sferze twórczości naukowej i publikacyjnej oraz zarzuty plagiatu, nierzetelnego korzystania i oznaczania badań są coraz bardziej powszechne i nie omijają nauk medycznych. W ich unikaniu mogą być pomocne następujące wskazówki.

1. Rozróżnienia wymaga autorstwo (współautorstwo) utworu jako chronione autorskie prawo osobiste, od przyznania statusu autora (współautora), wynikającego z faktu merytorycznego czy organizacyjnego zaangażowania w prowadzenie badań, uzyskania wyników, przygotowania publikacji. Oznaczanie autorstwa w rozumieniu prawa własności intelektualnej powinno odbywać się z uwzględnieniem faktycznego twórczego zaangażowania w stworzenie utworu. Przywłaszczenie sobie autorstwa poprzez przejęcie fragmentów cudzych utworów bez właściwego oznaczenia autorstwa, jak również wprowadzenie w błąd co do części lub całości cudzego utworu, stanowi naruszenie autorskich praw osobistych w postaci plagiatu. Grozi za to odpowiedzialność cywilna (art. 79 pr. aut.) oraz karna (art.115 pr. aut.).
2. Należy mieć na uwadze, że pomysły, odkrycia, wyniki badań jako takie, które nie są chronione prawem własności intelektualnej, ale stanowią element twórczości naukowej chronionej jako dobro osobiste na podstawie przepisów kodeksu cywilnego (art. 23 i 24). Korzystanie z nich bez oznaczenia osób, od których pochodzą, choć nie stanowi plagiatu w rozumieniu prawa autorskiego, może być kwestionowane jako naruszenie dobra osobistego w postaci twórczości naukowej na podstawie przepisów kodeksu cywilnego lub jako naruszenie zasad etyki w nauce.
3. W celu uniknięcia naruszenia zasad etyki w zakresie prowadzenia badań i twórczości naukowej, luka wynikająca z restrykcyjnego określania kręgu współtwórców zgodnie z zasadami wynikającymi z prawa autorskiego, powinna być wypełniona praktyką uwzględniania w opisie badań czy publikacjach wszystkich osób w nich uczestniczących i niepomijanie ich wkładu zgodnie z kodeksami etyki i wytycznymi publikacyjnymi. Osoby takie powinny być wskazane w innej kategorii niż autorzy, w innym miejscu niż strona tytułowa i z właściwą adnotacją (np. służył jako doradca naukowy, krytycznie recenzował propozycję badania, gromadził dane, dostarczał i opiekował się badanymi pacjentami, uczestniczył w redakcji publikacji). Takim osobom nie przysługują jednak autorskie prawo osobiste w postaci autorstwa i ich ochrona, a ich pominięcie w gronie autorów nie stanowi naruszenia prawa autorskiego, ale może być uznane za przejaw nierzetelnego korzystania z cudzej twórczości na podstawie kodeksów etycznych pracownika naukowego lub badacza.
4. W przypadku gdy publikację przygotowuje wiele osób, na etapie prac rekomendowane jest ich dokumentowanie w taki sposób, który pozwoli na weryfikację grona współautorów publikacji oraz osób uczestniczących w przygotowaniu publikacji (nie-autorów) i uniknięcie w przyszłości ewentualnych sporów na tle autorstwa.

Konflikt interesów: nie zgłoszono

Justyna Ożegalska-Trybalska
Uniwersytet Jagielloński
Katedra Prawa Własności Intelektualnej
ul. Józefa 19
31-056 Kraków

Received and accpeted: 10 Feb 2020

Piśmiennictwo

1. Dz. U. z 2019 r. poz. 1231.
2. Bakalarz T. Ochrona wyników badań naukowych. Przegląd Ustawodawstwa Gospodarczego. 2016; 2: 24–25.
3. Kasprzycki D. Własność wyników badań w kontekście zarządzania własnością intelektualną. Zagadnienia Naukoznawstwa. 2005; 3(205): 293.
4. https://ec.europa.eu/research/participants/data/ref/h2020/other/hi/h2020-ethics_code-of-conduct_en.pdf (2.02.2020).
5. https://instytucja.pan.pl/index.php/kodeks-etyki-pracownika-naukowego (2.02.2020).
6. http://www.icmje.org/icmje-recommendations.pdf (2.02.2020).

VIA MEDICA

Kronika

Biuletyn Polskiego
Towarzystwa Onkologicznego
NOWOTWORY
2020, tom 5, nr 2, 94–100
© Polskie Towarzystwo Onkologiczne
ISSN 2543–5248
www.nowotwory.edu.pl

I Konferencja Rak Piersi u Młodych Kobiet – podsumowanie spotkania

Rak piersi jest najczęstszym nowotworem u kobiet. Chociaż rzadko występuje u kobiet młodych, do 40. r.ż. (7% spośród wszystkich nowo zdiagnozowanych chorych), to jednak w tej grupie wiekowej obserwuje się największy wzrost zachorowalności. Może to być związane z poprawą diagnostyki i szybkim rozpoznawaniem raka, ale także z wieloma czynnikami środowiskowymi. Młode kobiety stanowią szczególną grupę chorych z wielu względów, między innymi nieco odmiennej od starszych biologii nowotworu, stanu hormonalnego czy pełnienia określonych ról w społeczeństwie i w rodzinie.

I Konferencja Rak Piersi u Młodych Kobiet została zorganizowana przez Wielkopolskie Centrum Onkologii i odbyła się 17 lutego w Poznaniu. Powstała z myślą o młodych pacjentkach i w dużej mierze dzięki ich woli i wsparciu.

W pierwszej części spotkania prof. Maria Litwiniuk przedstawiła informacje dotyczące epidemiologii, biologii raków piersi oraz najważniejszych różnic między leczeniem w grupie młodszych i starszych chorych. Następnie dr Natalia Badziąg wskazała na związek między młodym wiekiem pacjentek, a obecnością mutacji patogennych w genach zwiększających ryzyko zachorowania na raka piersi oraz jajnika. Stwierdziła, że wszystkie młode kobiety z rozpoznaniem raka piersi powinny odbyć konsultację genetyczną na samym początku procesu diagnostyczno-terapeutycznego, co między innymi może wpłynąć na decyzję o zakresie operacji piersi.

Na koniec sesji dr Joanna Kufel-Grabowska zaprezentowała dane dotyczące zastosowania testów molekularnych u chorych z hormonozależnym HER2-ujemnym rakiem w procesie ich kwalifikacji do leczenia systemowego.

W drugiej części spotkania dr Piotr Nowaczyk przedstawił możliwości rekonstrukcji piersi za pomocą implantów i tkanek własnych. Podkreślił, że decyzje dotyczące zabiegu uzależnione są od czynników związanych z chorobą nowotworową i jej leczeniem oraz od cech indywidualnych pacjentki. Z kolei dr Daniel Maliszewski podkreślił, że chirurgia piersi nieodzownie łączy się z trudnymi operacjami układu chłonnego dołu pachowego. Jednym z możliwych powikłań leczenia miejscowego jest obrzęk chłonny kończyny górnej. Na koniec sesji dr Marek Budner omówił możliwości karmienia piersią po leczeniu operacyjnym nowotworu.

Zdjęcia: Artur Nowicki

Sala wykładowa w czasie trwania I Konferencji Rak Piersi u Młodych Kobiet w Poznaniu

Prof. Julian Malicki (Dyrektor WCO), Pani Krystyna Wechmann (Prezes Polskiej Koalicji Pacjentów Onkologicznych) oraz Pani Ewelina Puszkin (Fundacja Omealife)

Następnie fizjoterapeuta, osteopata i trener lekkiej atletyki – dr hab. Sławomir Marszałek oraz psycholog kliniczny, seksuolog i psycholog sportu – dr n. o kult. fiz. Milena Lachowicz, zachęcali, by chore podejmowały aktywność fizyczną w trakcie terapii wczesnego, jak i rozsianego raka piersi. Po nich głos zabrała Ewelina Puszkin, założycielka organizacji Omealife, która podkreślała, jak ważna jest rola chorej w procesie terapeutycznym oraz podjęcie dialogu między pacjentką a lekarzem. Na zakończenie sesji wystąpiła mgr Doroty Gołąb, która dała zgromadzonym kilka wskazówek, jak przekazywać dziecku informacje o tym, że mama choruje na raka.

Po przerwie obiadowej radioterapeutki – dr Magdalena Fundowicz i prof. Anna Niwińska oraz fizyk medyczny – dr n. med. Agnieszka Skrobała przedstawiły zasady planowania napromieniania i wskazały możliwości zastosowania radioterapii po operacji piersi z jednoczasową rekonstrukcją.

Sesję prawną rozpoczęła dr Renata Szoszkiewicz, która przedstawiła problematykę badań klinicznych w raku piersi. Następnie radca prawny, Joanna Wcisło-Jaśkowska, podała kilka przykładów dyskryminacji, z jaką chorzy cierpiący na różne schorzenia, nie tylko onkologiczne, spotykają się w pracy.

Jednym z ważniejszych tematów podejmowanych przez młode chore z rakiem piersi jest chęć posiadania potomstwa pomimo choroby nowotworowej. Ostatnią sesję rozpoczął wykład prof. Piotra Jędrzejczaka o sposobach zachowania płodności, które w bezpieczny sposób mogą być zastosowane przed rozpoczęciem leczenia systemowego. Następnie prof. Anna Markowska przedstawiła problem ciężarnej z rozpoznanym nowotworem. Z kolei dr Błażej Nowakowski zaprezentował wyniki badań, które wskazują, że ciąża po raku piersi nie zwiększa ryzyka nawrotu raka i nie pogarsza rokowania chorych.

Konferencja zakończyła się debatą z udziałem pacjentek oraz wykładowców. Podjęto temat leczenia alternatywnego oraz stosowania diety w trakcie leczenia. Wydarzenie to było doskonałą okazją do dyskusji pacjentek z lekarzami, a także wskazało dalsze kierunku pracy, celem poprawy funkcjonowania Oddziałów Chorób Piersi.

Joanna Kufel-Grabowska
Renata Szoszkiewicz
Sławomir Marszałek
Maria Litwiniuk

Sprawozdanie z VI Warszawskiej Konferencji Onkologicznej

Czwartego marca br. w Auli im. prof. Tadeusza Koszarowskiego w Narodowym Instytucie Onkologii w Warszawie odbyła się VI Warszawska Konferencja Onkologiczna. Na spotkanie tradycyjnie wspólnie zapraszali Polskie Towarzystwo Onkologiczne oraz Instytut Onkologii im. Marii Skłodowskiej-Curie w Warszawie. Gości powitali Dyrektor Instytutu prof. dr hab. Jan Walewski oraz Przewodniczący Warszawskiego Oddziału Polskiego Towarzystwa Onkologicznego prof. nadzw. Paweł Wiechno.

W tym roku Sesja Inauguracyjna koncentrowała się na kluczowych zmianach w systemie opieki onkologicznej związanych m.in. z przyjęciem Narodowej Strategii Onkologicznej, przekształceniem Centrum Onkologii w Narodowy Instytut Onkologii o statusie Państwowego Instytutu Badawczego oraz z perspektywą uruchomienia Krajowej Sieci Onkologicznej. Nie zabrakło też spojrzenia na przyszłość badań naukowych oraz historię onkologii.

W inauguracyjnym wystąpieniu Dyrektor Instytutu prof. dr hab. Jan Walewski podsumował najważniejsze osiągnięcia w minionym roku oraz przedstawił perspektywy i wyzwania stojące przed Instytutem. Poruszył m.in. kwestie: koordynującej roli NIO w Narodowej Strategii Onkologicznej, realizacji wieloletniego programu inwestycyjnego, projektu rozwoju Krajowego Rejestru Nowotworów – eKRN+ i strategii rozwoju rejestrów narządowych, nowo powołanego Centrum Doskonałości Onkologii Precyzyjnej, współpracy z innymi ośrodkami, programu tworzenia wytycznych postępowania czy zawiązania wspólnie z Warszawskim Uniwersytetem Medycznym konsorcjum w sprawie rozwoju technologii CAR-T.

Następnie prof. dr hab. Janusz Siedlecki, Pełnomocnik Dyrektora ds. Projektów Badawczych i Ewaluacji oraz Kierownik Zakładu Onkologii Molekularnej i Translacyjnej NIO-PIB, omówił aktualne projekty badawcze i kierunki w badaniach podstawowych w Instytucie.

Dr n. med. Janusz Meder, Prezes Polskiej Unii Onkologii i Kierownik Redakcji Naukowej NIO-PIB, przedstawił zarys historii programów zwalczania chorób nowotworowych w Polsce, sięgając aż do roku 1924 i ustaleń I Wszechpolskiego Zjazdu w Sprawie Walki z Rakiem, które można uznać za pierwszy plan stawiający za cel organizację opieki onkologicznej na ziemiach polskich. Dr Meder przypomniał pionierskie dokonania prof. Tadeusza Koszarowskiego i jego współpracowników, historię kolejnych programów o charakterze ogólnokrajowym oraz podkreślił wysiłki całego środowiska onkologów na rzecz organizacji kompleksowej opieki onkologicznej w Polsce.

Prof. dr hab. Piotr Rutkowski, Kierownik Kliniki Nowotworów Tkanek Miękkich, Kości i Czerniaków i Pełnomocnik Dyrektora ds. Badań Klinicznych NIO-PIB, a zarazem Przewodniczący Zespołu ds. Narodowej Strategii Onkologicznej w Ministerstwie Zdrowia, przedstawił najważniejsze założenia i cele polskiego *Cancer Planu*. Nakreślił konkretne działania, których realizację zakłada ten długo wyczekiwany dokument. Zwrócił uwagę na przełomowe rozwiązania zapisane w Narodowej Strategii Onkologicznej, takie jak wprowadzenie refundowanych szczepień przeciwko HPV. Zaznaczył też, że uchwalenie Strategii przez Radę Ministrów nie oznacza końca prac Zespołu. Strategia będzie weryfikowana i uzupełniana.

W kolejnym wystąpieniu prof. dr hab. Andrzej Kawecki, Dyrektor ds. Klinicznych i Kierownik Kliniki Nowotworów Głowy i Szyi NIO-PIB, przybliżył proces akredytacji, przez który Instytut pozytywnie przeszedł pod koniec ubiegłego roku. Prof. Kawecki podkreślił, że na sukces złożył się wspólny wysiłek wszystkich

Otwarcie VI Warszawskiej Konferencji Onkologicznej. Gości witają Dyrektor Instytutu prof. dr hab. Jan Walewski oraz Przewodniczący Warszawskiego Oddziału PTO prof. nadzw. Paweł Wiechno

Honorowy wykład im. dr Bronisławy Dłuskiej wygłasza prof. dr hab. Jarosław Reguła

Zdjęcia: Michał Sierszak

pracowników Instytutu, a szczególne podziękowania skierował do zespołu Naczelnych Specjalistów Instytutu oraz Kierownik Oddziału Klinicznego Anestezjologii i Intensywnej Terapii. Analizując trudności napotkane podczas procesu akredytacji, Profesor wskazał na liczne kryteria oceny nieprzystające do specyfiki wielospecjalistycznego ośrodka onkologicznego.

Następnie dr hab. Adam Maciejczyk, Prezes Polskiego Towarzystwa Onkologicznego i Dyrektor Dolnośląskiego Centrum Onkologii, zaprezentował dotychczasowe doświadczenia i wnioski płynące z pilotażu sieci onkologicznej i wskazywał, że wprowadzenie Sieci w skali całego kraju poprawi jakość i dostęp do kompleksowej opieki onkologicznej.

Tradycją Warszawskiej Konferencji Onkologicznej jest honorowy wykład im. dr Bronisławy Dłuskiej. W tym roku do jego wygłoszenia zaproszono prof. dr hab. Jarosława Regułę, Kierownika Kliniki Gastroenterologii Onkologicznej i Konsultanta Krajowego w Dziedzinie Gastroenterologii, który przedstawił *Osiągnięcia w zakresie badań przesiewowych w kierunku raka jelita grubego*. Dokonania prof. Reguły i jego Zespołu w tej dziedzinie są doceniane na całym świecie.

Sesję II otworzyła uroczystość wręczenia stopni naukowych przyznanych przez Radę Naukową Centrum Onkologii – Instytutu w 2019 roku. Stopnie doktora habilitowanego nauk medycznych uzyskali: Agnieszka Adamczyk, Mateusz Bujko, Jakub Kucharz, Marta Mańczuk, Barbara Radecka, Grzegorz Rymkiewicz i Roman Sosnowski.

Po uroczystym ślubowaniu stopnie doktora nauk medycznych odebrały: Katarzyna Domańska-Czyż, Paulina Godlewska, Aleksandra Kapała, Agata Kurzyk, Katarzyna Pogoda, Grażyna Poniatowska, Katarzyna Siennicka i Joanna Wysocka.

Należy przypomnieć, że Gliwicki Oddział Narodowego Instytutu Onkologii organizuje od wielu lat własną uroczystość, zatem powyższa lista nie wyczerpuje wszystkich awansów naukowych w Instytucie.

Podczas uroczystości wręczono również nagrody w konkursie na najlepszy doktorat obroniony przed Radą Naukową Centrum Onkologii – Instytutu w 2019 roku. Laureatką pierwszej nagrody została dr n. med. Agata Kurzyk za pracę *Wykorzystanie mezenchymalnych komórek macierzystych tkanki tłuszczowej do konstrukcji polimerowo-komórkowych rusztowań do regeneracji ubytków kostnych*. Drugą nagrodę otrzymała dr n. med. Katarzyna Pogoda za pracę *Analiza czynników ryzyka nawrotu, charakterystyka rozsiewu i wyniki leczenia chorych na potrójnie ujemnego raka piersi.* Nagrodę trzecią otrzymała dr n. med. Aleksandra Kapała za rozprawę pt. *Ocena wpływu programu opieki żywieniowej na stan odżywienia, częstość powikłań i realizację zaplanowanej dawki cytostatyków u chorych z rozpoznaniem raka narządów głowy i szyi poddanych chemioradioterapii*. Serdecznie gratulujemy.

W dalszej części sesji swój dorobek i obszary zainteresowań zaprezentowało troje spośród ubiegłorocznych doktorów habilitowanych, którzy zarazem mieli najwyższy sumaryczny *impact factor.* Dr hab. Marta Mańczuk wygłosiła referat pt. *Choroby cywilizacyjne – ocena czynników ryzyka związanych ze stylem życia.* Dr hab. Grzegorz Rymkiewicz przedstawił *Autorski algorytm diagnostyczny umożliwiający rozpoznanie Burkitt-like lymphoma with 11q aberration w 1,5 godziny od wykonania*

Dr hab. Barbara Radecka odbiera dyplom doktora habilitowanego. Wręczają: prof. Piotr Rutkowski, Zastępca Przewodniczącego Rady Naukowej Instytutu, Dyrektor Instytutu prof. Jan Walewski oraz prof. Janusz Ostrowski

Dr n. med. Agata Kurzyk – laureatka I Nagrody w Konkursie na najlepszy doktorat 2019 r.

Uroczystość wręczenia stopni doktora nauk medycznych. Od lewej stoją: dr n. med. Katarzyna Pogoda, dr n. med. Agata Kurzyk, dr n. med. Aleksandra Kapała, dr n. med. Katarzyna Domańska-Czyż, dr n. med. Grażyna Poniatowska, dr n. med. Joanna Wysocka i dr n. med. Katarzyna Siennicka

biopsji cienkoigłowej, a dr hab. Barbara Radecka zaprezentowała swoją rozprawę habilitacyjną pt. *Patomorfologiczna całkowita odpowiedź u chorych na raka piersi poddanych przedoperacyjnej chemioterapii*. Na zakończenie sesji wystąpiła laureatka pierwszej nagrody w konkursie na najlepszy doktorat za rok 2019, dr n. med. Agata Kurzyk.

Ostatnia sesja, której przewodniczyli prof. Maciej Krzakowski i prof. nadzw. Paweł Wiechno, była poświęcona najnowszym osiągnięciom w terapii nowotworów. Prof. nadzw. Paweł Wiechno omawiał najnowsze metody leczenia chorych na nowotwory układu moczowo-płciowego, w szczególności na nowotwory pęcherza i nerki. Prof. dr hab. Piotr Rutkowski przedstawił postępy w leczeniu chorych na czerniaka, a prof. dr hab. Dariusz Kowalski zaprezentował aktualne metody leczenia chorych na niedrobnokomórkowego raka płuca.

Warszawska Konferencja Onkologiczna to nie tylko miejsce spotkania czołowych polskich onkologów i prezentacji najnowszych osiągnięć i wyzwań – to też wyjątkowa okazja do upamiętniania historii i niezwykłych postaci polskiej onkologii oraz świętowania ważnych wydarzeń z życia Instytutu Onkologii. Wspólna inicjatywa Polskiego Towarzystwa Onkologicznego i Narodowego Instytutu Onkologii im. Marii Skłodowskiej-Curie stała się rozpoznawalną i znaczącą marką wśród konferencji onkologicznych w kraju. Mamy nadzieję, że przyszłoroczna edycja będzie równie udana.

Aleksandra Towpik

In memoriam. Prof. Aron Goldhirsch

Zdjęcie: Archiwum European Institute of Oncology (IEO)

Dwudziestego szóstego lutego 2020 r. zmarł profesor Aron Goldhirsch, jeden z gigantów współczesnej onkologii, wybitny lekarz, naukowiec i nauczyciel, a przy tym czarujący i pełen humoru człowiek. Arona poznałem w połowie lat 80. ubiegłego wieku. Połączyły nas wspólne zainteresowania – obydwaj zajmowaliśmy się biologią i kliniką raka piersi. On był już wówczas znanym naukowcem, a ja rozpoczynałem w Grupie Raka Piersi EORTC swoją międzynarodową działalność. Nasze kontakty, niezależnie od warstwy naukowej, miały od początku ciepły, bezpośredni i koleżeński charakter. Dowiedziałem się między innymi, że jego rodzice pochodzili z Polski – przeżyli Holocaust, a Aron urodził się w 1946 roku w szpitalu dla uchodźców w Niemczech.

Młodzieńczy wiek spędził w Izraelu, a studia medyczne ukończył w 1972 roku na Uniwersytecie w Mediolanie. Przez następnych kilka dekad pracował – przez długi czas równocześnie – we Włoszech i w Szwajcarii. Blisko 40 lat współpracował także z Instytutem Onkologii Dana Farber i Uniwersytetem Harvarda w Bostonie, gdzie przez 6 lat był wizytującym profesorem. W 1997 roku objął stanowisko kierownika Działu Medycznego, a następnie zastępcy dyrektora ds. naukowych w założonym 3 lata wcześniej przez Profesora Umberto Veronesiego Europejskim Instytucie Onkologii w Mediolanie. Funkcję tę łączył ze swoją dotychczasową pracą kliniczną w szpitalach kantonu Ticino, tworzących Instytut Onkologii Szwajcarii Włoskiej (IOSI) i działalnością dydaktyczną na Uniwersytecie w Bernie.

W ostatnich kilku dekadach głównym przedmiotem jego zainteresowań było uzupełniające leczenie systemowe chorych na raka piersi. Wszystkim imponował encyklopedyczną znajomością piśmiennictwa oraz umiejętnością genialnego kojarzenia wiedzy na temat biologii tego nowotworu z możliwościami jej klinicznego wykorzystania. Był bardzo krytyczny w ocenie wyników badań klinicznych i przestrzegał przed pośpiechem w ich wprowadzaniu do codzinnej praktyki. Ogromną wagę przykładał do metodologii badań naukowych. Na długo przed pojawieniem się koncepcji *evidence based medicine* z zapałem, a czasem wręcz prowokacyjnie, zwalczał dogmaty onkologiczne. Zwracał uwagę na konieczność uwzględnienia korzyści, ale i potencjalnych niekorzystnych następstw nowych metod leczenia. Bardzo cenił sobie uczciwość i niezależność naukową badań klinicznych, podkreślając, że stanowią one swoisty honorowy kontrakt pomiędzy badaczami i pacjentami. W jednym z wywiadów powiedział: „Zasada wolności akademickiej jest szczególnie ważna w badaniach nad leczeniem uzupełniającym. Dotyczą one bowiem chorych, z których większość jest wyleczona w wyniku operacji i nie wymaga żadnego dalszego leczenia, a u pozostałych nowotwór jest niewidoczny. Nie można więc bezpośrednio sprawdzić skuteczności i korzyści badanych metod. To jest jak ubezpieczenie, które sprzedaje się na wypadek nieszczęścia. Ale w raku piersi trzeba wybrać z rozsądkiem rzeczy naprawdę ważne i odrzucić te, które nie mają znaczenia". Za zagrożenie dla niezależności badań akademickich uważał także zwiększające się wymogi biurokratyczne i rosnące koszty leków.

Zaplanowane przez niego badania kliniczne, oprócz niepodważalnej wartości naukowej, stały się nienagannym wzorem dla podobnych projektów w innych nowotworach. W 1996 roku, wraz z prof. Martine Piccart z Brukseli, założył Międzynarodową Grupę Raka piersi (BIG). Dzięki ogromnej pasji ich obojga, w ciągu następnych dwóch dekad z małej, parasolowej organizacji BIG stał się największym na świecie naukowym konsorcjum badawczym w dziedzinie onkologii, obejmującym około 55 group badawczych i około 3000 szpitali ze wszystkich kontynentów. Inicjatywa ta pozwoliła zrealizować ponad 30 badań klinicznych, w których uczestniczyło łącznie około 70 tysięcy chorych. Obecne standardy leczenia raka piersi i spektakularny postęp w wynikach leczenia tego nowotworu są w dużym stopniu efektem tej współpracy.

Okazją do naszych stałych kontaktów były także międzynarodowe konferencje uzgodnieniowe St. Gallen, przygotowujące w formie otwartych dyskusji i uzgodnień rekomendacje w leczeniu wczesnego raka piersi. Udział w gronie panelistów tych spotkań był dla mnie dużym zaszczytem, ale przede wszystkim intelektualnym wyzwaniem. Aron był *spiritus movens* naukowej części konferencji, ale także duszą towarzystwa podczas nieformalnych spotkań naszego gremium. W przygotowywaniu i wyborze omawianych tam kontrowersyjnych zagadnień pomagali mu głównie: biostatyk Richard Gelber

z Bostonu i onkolog kliniczny Alan Coates z Sydney. Ten niezapomniany naukowy tercet zmienił filozofię uzupełniającego leczenia raka piersi. Zakładała ona, że postępowanie w tej grupie chorych powinino uwzględniać nie tylko ryzyko nawrotu, ale także, a może przede wszystkim, przewidywaną korzyść z wybranej metody.

W ostatnich kilku latach Aron poważnie chorował i bardzo ograniczył swoją międzynarodową aktywność, a nasze kontakty ograniczały się do e-mailowej korespondencji. Od moich włoskich kolegów wiedziałem jednak, że jeszcze do niedawna prowadził działalność kliniczną. Wiadomość o jego śmierci była ogromnym ciosem dla wszystkich, którzy go znali. Jego dokonania naukowe i pamięć, jaką pozostawił wśród swoich bliskich, uczniów, współpracowników i przyjaciół stanowią jednak w pełni realizację horacjuszowskiego *non omnis moriar*

Jacek Jassem

Z kalendarium Zarządu PTO

luty 2020 – marzec 2020

Wywiady i artykuły

Członkowie Zarządu PTO na „Liście Stu" Pulsu Medycyny

Na Liście Stu 2019 najbardziej wpływowych osób w polskiej medycynie znaleźli się członkowie Zarządu Głównego PTO, w tym: prof. dr hab. Maciej Krzakowski oraz prof. dr hab. Piotr Rutkowski. Natomiast na liście najbardziej wpływowych osób w polskim systemie ochrony zdrowia w 2019 r. znalazł się dr hab. Adam Maciejczyk.

Źródło: Puls Medycyny

Prof. Jan Walewski o strategii onkologicznej: ważne jest, aby pacjent od początku był właściwie leczony

Pytany o obraz polskiej onkologii, profesor przyznaje, że brakuje w niej koordynacji działań, a pacjent nadal często czuje się zagubiony. – Pomijam też kwestie nakładów finansowych, które w ostatnim czasie oczywiście znacząco wzrosły, ale nadal są niewystarczające – stwierdza.

Podkreśla, że zdarza się, iż pacjent trafia na niewłaściwą ścieżkę diagnozy i leczenia. – Dlatego celem Narodowej Strategii Onkologicznej jest wyprostowanie tych ścieżek, koordynacja i skrócenie czasu, jaki upływa od podejrzenia choroby i właściwego jej rozpoznania do podjęcia odpowiedniego leczenia – wyjaśnia.

Źródło:
https://www.rynekzdrowia.pl/Serwis-Onkologia/Prof-Jan-Walewski-o-strategii-onkologicznej-wazne-jest-aby-pacjent-od-poczatku-byl-wlasciwie-leczony,203161,1013.html

Prof. Maciej Krzakowski: Ważne jest monitorowanie jakości postępowania onkologicznego

Leczenie chorych na wszystkie nowotwory wymaga umiejętnego łączenia rzetelnej wiedzy oraz doświadczenia. Wytyczne postępowania dotyczą sytuacji typowych, natomiast w praktyce klinicznej spotykamy wielu chorych na nowotwory o charakterystyce odbiegającej od „podręcznikowego wizerunku". Personalizacja postępowania – dostosowanie naszego działania diagnostycznego i terapeutycznego w nowotworach – wymaga wykorzystywania również doświadczenia i czasami intuicji. Ale najważniejsze jest posiadanie i umiejętne korzystanie z naukowo udokumentowanych wiadomości. Myślę, że w zakresie wydarzeń systemowych niezwykle ważne w minionym były roku działania zmierzające do poprawienia koordynacji i kompleksowości postępowania w wielu nowotworach. Według mnie, szczególne znaczenie ma podjęcie pierwszych kroków we wdrażaniu zasady monitorowania jakości postępowania i dostosowywania do uzyskiwanych wyników.

Źródło:
https://pulsmedycyny.pl/prof-maciej-krzakowski-wazne-jest-monitorowanie-jakosci-postepowania-onkologicznego-983459

Prof. Góźdź: pacjent stał się podmiotem w procesie leczenia

Wprowadzony rok temu pilotaż sieci onkologicznej spowodował, że pacjent stał się podmiotem w procesie diagnostyki i leczenia, a jakość usług zdecydowanie się poprawiła – ocenia dyrektor Świętokrzyskiego Centrum Onkologii, prof. Stanisław Góźdź.

Największą zmianą jest to, że pacjenci nie są zostawieni sami sobie. Każdy z przyjętych w tym czasie 1,6 tys. osób ma od początku wyznaczonego koordynatora, który rozmawia z nim i wyjaśnia wszystkie procedury. Planuje i przypomina o wszystkich badaniach, czy zleconych terapiach. Dzięki temu chora osoba w tym trudnym czasie nie jest pozostawiona sama sobie, ale ma opiekuna.

Źródło:
http://www.radio.kielce.pl/pl/post-99859

Prof. Piotr Rutkowski: Za dwa lata chorzy na raka powinni odczuć poprawę jakości diagnostyki i leczenia

Zdaniem prof. Piotra Rutkowskiego, którzy przewodniczył pracom zespołu ministra zdrowia ds. Narodowej Strategii Onkologicznej, najistotniejszymi działaniami zawartymi w dziesięcioletnim planie onkologicznym są przedsięwzięcia w zakresie prewencji pierwotnej i wtórnej nowotworów, a także edukacja. Działania ujęte w NSO mają na celu realizację zaleceń Europejskiego kodeksu walki z rakiem, a także włączenie lekarzy, w tym lekarzy POZ i medycyny pracy, w działania prewencji pierwotnej i wtórnej. I to jest jeden z kluczy do sukcesu. Nowością jest wprowadzenie refundacji szczepień przeciwko wirusowi brodawczaka ludzkiego (HPV) dla młodzieży, co ma

szansę w ciągu 15 lat wyeliminować zachorowania na raka szyjki macicy i zmniejszyć zachorowania np. na nowotwory głowy i szyi.

Źródło:
https://pulsmedycyny.pl/prof-piotr-rutkowski-za-dwa-lata-chorzy-na-raka-powinni-odczuc-poprawe-jakosci-diagnostyki-i-leczenia-983172

Prezes PTO w porannej rozmowie RMF FM

Pieniądze są potrzebne, ale to tylko narzędzie. Największym problemem służby zdrowia jest bałagan. Same pieniądze nie rozwiążą problemu, te pieniądze trzeba właściwie wydać. Cała rozmowa dostępna jest na kanale YouTube: https://www.youtube.com/watch?v=SU645snaj0k

Adam Maciejczyk: Na onkologię warto wydać każde pieniądze

Jako onkolog uważam, że na onkologię warto wydać każde pieniądze. W ostatniej dekadzie nastąpił duży postęp w zakresie inwestycji w nowy sprzęt terapeutyczny, poszerzono dostęp do nowoczesnych technologii lekowych, jednak jest jeszcze wiele do zrobienia w tej dziedzinie. Dzisiaj, kiedy obserwujemy olbrzymi wzrost zachorowań i jednocześnie widzimy możliwości skorzystania z nowoczesnych terapii, które są kosztowne, zapotrzebowanie na środki finansowe jest znacznie większe.

Źródło:
https://www.dorzeczy.pl/kraj/130654/na-onkologie-warto-wydac-kazde-pieniadze-walczylem-walcze-i-bede-walczyl.html

Maciejczyk: Potrzebujemy inwestycji, dzięki którym zlikwidujemy nierówności w opiece onkologicznej

– Kolejki do badań diagnostycznych, długi czas oczekiwania na wynik, ponowne wykonywanie badań, utrudniony dostęp do kompleksowego leczenia, słabe rokowania, brak informacji i wsparcia w chorobie nowotworowej to rzeczywistość wielu polskich pacjentów. Potrzebujemy inwestycji w rozwiązania, dzięki którym zlikwidujemy nierówności w dostępie do opieki onkologicznej – mówi Adam Maciejczyk, prezes Polskiego Towarzystwa Onkologicznego w rozmowie z „Menedżerem Zdrowia".

Źródło:
https://www.termedia.pl/mz/Maciejczyk-Potrzebujemy-inwestycji-dzieki-ktorym-zlikwidujemy-nierownosci-w-opiece-onkologicznej,36996.html

Konferencje naukowe

- 4 marca 2020 r. odbyła się VI Warszawska Konferencja Onkologiczna zorganizowana przez warszawski oddział PTO, któremu przewodniczy prof. dr hab. Paweł Wiechno. Konferencja odbyła w się Narodowym Instytucie Onkologii-Państwowym Instytucie Badawczym w Warszawie. W sesji inauguracyjnej wystąpili m.in. prof. Jan Walewski (*Centrum Onkologii – Instytut anno 2020: osiągnięcia i perspektywy*), prof. Andrzej Kawecki (*Proces akredytacji Centrum Onkologii – Instytutu – nowe wyzwania*), dr hab. Adam Maciejczyk (*Czy Krajowa Sieć Onkologiczna poprawi jakość i dostęp do kompleksowej opieki onkologicznej?*).

Inne ważne wydarzenia

- 1 lutego 2020 r. we wszystkich centrach onkologii w Polsce odbyła się „biała sobota", czyli Dzień Drzwi Otwartych w placówkach onkologicznych.
- 4 lutego 2020 r. w dniu, w którym przypada Światowy Dzień Walki z Rakiem, Rada Ministrów przyjęła Uchwałę o Narodowej Strategii Onkologicznej na lata 2020–2030.
- 6 lutego 2020 r. w Pałacu Prezydenckim odbyła się konferencja z okazji Światowego Dnia Walki z Rakiem.
- 12 lutego 2020 r. zarządzeniem Dyrektora prof. dr. hab. n. med. Jana Walewskiego w Narodowym Instytucie Onkologii im. Marii Skłodowskiej-Curie – Państwowym Instytucie Badawczym zostało powołane pierwsze w Polsce Centrum Doskonałości Onkologii Precyzyjnej (CDOP).
- 26 lutego 2020 r. odbyło się śniadanie prasowe zorganizowane przez Polskie Towarzystwo Onkologiczne. W śniadaniu, poza przedstawicielami mediów, udział wziął Prezes NFZ, Adam Niedzielski, oraz rzecznik społeczny PTO, Robert Mazurek.
- 27 lutego 2020 r. odbyło się posiedzenie Krajowej Rady ds. Onkologii. Poruszane tematy to m.in. *Krajowy Rejestr Nowotworów (KRN) – stan obecny i perspektywy* oraz *Pilotaż Krajowej Sieci Onkologicznej – podsumowanie po okresie roku funkcjonowania i rekomendacje dla rozwiązań krajowych*.
- 16–18 marca 2020 r. w związku z sytuacją epidemiologiczną w kraju, Polskie Towarzystwo Onkologiczne i Polskie Towarzystwo Chirurgii Onkologicznej opublikowały zalecenia dla podmiotów medycznych zajmujących się leczeniem onkologicznym dotyczące wdrożenia procedur bezpieczeństwa mających na celu ochronę przez zarażeniem wirusem SARS-CoV-2 pacjentów oraz personelu medycznego. Zalecenia dostępne są na stronie www.pto.med.pl.

VIA MEDICA

Journal Club

Biuletyn Polskiego
Towarzystwa Onkologicznego
NOWOTWORY
2020, tom 5, nr 2, 103–108
© Polskie Towarzystwo Onkologiczne
ISSN 2543–5248
www.nowotwory.edu.pl

Cabazitaxel *versus* abiraterone or enzalutamide in metastatic prostate cancer

de Wit R., de Bon J., Sternberg C.N. i wsp.
N Engl J Med. 2019; 381: 2506–2518

U chorych na rozsianego opornego na kastrację raka gruczołu krokowego, leczonych uprzednio docetakselem, u których wystąpiła progresja w ciągu 12 miesięcy leczenia abirateronem lub enzalutamidem, porównano skuteczność i bezpieczeństwo kabazytakselu z innym celowanym inhibitorem szlaku androgenowego (abirateronem lub enzalutamidem).

Metody. Chorych leczonych uprzednio docetakselem i jednym z inhibitorów szlaku androgenowego (abirateronem lub enzalutamidem) przydzielono losowo (w stosunku 1:1) do leczenia kabazytakselem (25 mg/m^2 dożylnie co 3 tygodnie z podawanym codziennie prednizonem i czynnikiem stymulującym wzrost kolonii granulocytów) lub innym inhibitorem szlaku androgenowego (abirateron 1000 mg/d z podawanym codziennie prednizonem lub enzalutamid 160 mg/d). Pierwotnym punktem końcowym był czas wolny od progresji stwierdzonej w badaniu radiologicznym. Wtórnymi punktami końcowymi były: czas całkowitego przeżycia, udział odpowiedzi i bezpieczeństwo.

Wyniki. Do leczenia przydzielono losowo 255 chorych. Po obserwacji, dla której mediana wynosiła 9,2 miesiąca, stwierdzono radiologiczną progresję lub zgon u 95 spośród 129 chorych (73,6%) w grupie otrzymującej kabazytaksel oraz u 101 spośród 126 chorych (80,2%) w grupie otrzymującej inhibitor szlaku androgenowego (współczynnik ryzyka [*hazard ratio* – HR] 0,54; 95% przedział ufności [*confidence interval* – CI] 0,40–0,73; p < 0,001). Mediana czasu wolnego od progresji widocznej w badaniu radiologicznym wyniosła 8,0 miesięcy w grupie otrzymującej kabazytaksel i 3,7 miesiąca w grupie otrzymującej inhibitor szlaku androgenowego, a mediana czasu całkowitego przeżycia odpowiednio: 13,6 miesiąca i 11,0 miesięcy (HR zgonu 0,64; 95% CI 0,46–0,89; p = 0,008). Mediana czasu wolnego od progresji to 4,4 miesiąca w grupie leczonej kabazytakselem i 2,7 miesiąca w grupie leczonej inhibitorem szlaku androgenowego (HR progresji lub zgonu 0,52; 95% CI 0,40–0,68; p < 0,001); biochemiczną odpowiedź na leczenie stwierdzono odpowiednio u 35,7% i 13,5% chorych (p < 0,001), a radiologiczną u 36,5% i 11,5% (p = 0,004). Działania niepożądane w stopniu ≥3. odnotowano u 56,3% chorych otrzymujących kabazytaksel i 52,4% chorych stosujących inhibitor szlaku androgenowego. Nie obserwowano nowych działań niepożądanych.

Wnioski. Zastosowanie kabazytakselu u chorych na rozsianego, opornego na kastrację raka gruczołu krokowego, leczonych uprzednio docetakselem i jednym z inhibitorów szlaku androgenowego (abirateronem lub enzalutamidem) wiąże się z większą skutecznością kliniczną niż leczenie innym inhibitorem szlaku androgenowego.

Supplemental MRI screening for women with extremely dense breast tissue

Bakker M.F., de Lange S.V., Pijnappel R.M. i wsp.
N Engl J Med. 2019; 381: 2091–2102

Zwiększona gęstość gruczołu piersiowego stanowi czynnik ryzyka rozwoju raka piersi i ogranicza skuteczność mammografii. Dotychczas brakowało dowodów potwierdzających poprawę wykrywalności wczesnych raków piersi w grupie chorych o gęstym utkaniu gruczołu po wykonaniu dodatkowo badania piersi techniką rezonansu magnetycznego (*magnetic resonance imaging* – MRI).

Metody. W przeprowadzonym w Holandii wieloośrodkowym badaniu klinicznym z grupą kontrolną losowo przydzielono (1:4) 40 373 kobiety w wieku 50–75 lat ze zwiększoną gęstością gruczołu piersiowego i prawidłowym wynikiem przesiewowej mammografii do grupy zaproszonej dodatkowo na badanie MRI (8061 kobiet) lub do grupy objętej wyłącznie badaniami przesiewowymi z użyciem mammografii (32 312 kobiet). Pierwotnym punktem końcowym była różnica pomiędzy grupami w liczbie raków piersi wykrytych w ciągu 2 lat pomiędzy kontrolnymi mammografiami.

Wyniki. Wskaźnik wykrywalności raków piersi rozpoznanych pomiędzy kontrolnymi badaniami mammograficznymi wyniósł 2,5 na 1000 badań przesiewowych w grupie zaproszonej na MRI i 5,0 na 1000 badań przesiewowych w grupie poddanej wyłącznie mammografii, z różnicą 2,5 na 1000 badań przesiewowych (95% przedział ufności [*confidence interval* – CI] 1,0–3,7; p < 0,001). Zaproszenie przyjęło 59% kobiet, którym zaproponowano wykonanie rezonansu magnetycznego. Spośród 20 raków piersi wykrytych w okresie pomiędzy przesiewowymi mammografiami w grupie zaproszonej na MRI, 4 nowotwory rozpoznano u kobiet, u których wykonano MRI (0,8 na 1000 badań przesiewowych) i 16 u kobiet, które nie przyjęły zaproszenia (4,9 na 1000 badań przesiewowych). Wskaźnik wykrywalności raka piersi za pomocą MRI w grupie chorych poddanych temu badaniu określono jako 16,5 na 1000 badań przesiewowych (95% CI 13,3–20,5). Dodatnia wartość

predykcyjna wyniosła 17,4% (95% CI 14,2–21,2) dla wykonania dodatkowych badań i 26,3% (95% CI 21,7–31,6) dla wykonania biopsji. Wskaźnik wyników fałszywie dodatnich wynosił 79,8 na 1000 badań przesiewowych. U 0,1% kobiet, u których wykonano MRI wystąpiło działanie niepożądane lub poważne działanie niepożądane podczas lub w okresie bezpośrednio po badaniu przesiewowym.

Wnioski. Wykonanie dodatkowo przesiewowego badania techniką MRI u kobiet ze zwiększoną gęstością piersi i prawidłowym wynikiem mammografii wiązało się z rozpoznaniem znamiennie mniejszej liczby raków piersi w ciągu 2 lat pomiędzy kontrolnymi mammografiami.

Nivolumab plus ipilimumab in advanced non-small-cell lung cancer

Hellmann M.D., Paz-Ares L., Caro R.B. i wsp.
N Engl J Med. 2019; 381: 2020–2031

W badaniu wczesnej fazy wykazano, że udział odpowiedzi u chorych na zaawansowanego niedrobnokomórkowego raka płuca (NDRP) leczonych niwolumabem w skojarzeniu z ipilimumabem był wyższy po zastosowaniu leczenia wyłącznie niwolumabem, szczególnie wśród chorych na nowotwory z ekspresją PD-L1. Długotrwała korzyść ze stosowania połączenia niwolumabu z ipilimumabem u chorych na NDRP wymaga oceny.

Metody. W otwartym badaniu klinicznym III fazy chorych na uogólnionego lub nawrotowego NDRP z ekspresją PD-L1 ≥ 1% przydzielono losowo w stosunku 1:1:1 do grup leczonych odpowiednio: niwolumabem w skojarzeniu z ipilimumabem, niwolumabem stosowanym w monoterapii lub do grupy poddawanej chemioterapii. Z kolei chorych z ekspresją PD-L1 < 1% odpowiednio do leczenia niwolumabem w połączeniu z ipilimumabem, niwolumabem w skojarzeniu z chemioterapią lub do wyłącznej chemioterapii. Chorzy nie byli uprzednio poddawani chemioterapii. Pierwotnym punktem końcowym był czas całkowitego przeżycia w grupie chorych na NDRP z ekspresją PD-L1 ≥ 1% leczonych niwolumabem w połączeniu z ipilimumabem w porównaniu z chorymi poddanymi chemioterapii.

Wyniki. Mediana czasu całkowitego przeżycia w grupie chorych na NDRPz ekspresją PD-L1 ≥ 1% wyniosła 17,1 miesiąca (95% przedział ufności [*confidence interval* – CI] 15,0–20,1) w grupie otrzymującej niwolumab z ipilimumabem i 14,9 miesiąca (95% CI 12,7–16,7) w grupie poddanej chemioterapii (p = 0,007). Udział 2-letnich przeżyć całkowitych wyniósł odpowiednio 40,0% i 32,8%. Odnotowano medianę trwania odpowiedzi 23,2 miesiąca w grupie leczonych niwolumabem w połączeniu z ipilimumabem i 6,2 miesiąca w przypadku poddanych chemioterapii. Korzyść stwierdzono również w grupie chorych na NDRP z ekspresją PD-L1 < 1%: mediana czasu całkowitego przeżycia wyniosła odpowiednio 17,2 miesiąca (95% CI, 12,8–22,0) i 12,2 miesiąca (95% CI, 9,2–14,3). W całej badanej grupie mediana czasu całkowitego przeżycia wyniosła 17,1 miesiąca (95% CI, 15,2–19,9) dla leczonych niwolumabem w połączeniu z ipilimumabem i 13,9 miesiąca (95% CI, 12,2–15,1) wśród poddanych chemioterapii. Udział działań niepożądanych w stopniu nasilenia 3.–4. wyniósł 32,8% w grupie otrzymujących niwolumab z ipilimumabem i 36,0% wśród poddanych chemioterapii.

Wnioski. Zastosowanie niwolumabu w skojarzeniu z ipilimumabem w pierwszej linii leczenia zaawansowanego NDRP wydłuża czas całkowitego przeżycia w porównaniu z chemioterapią, niezależnie od stopnia ekspresji PD-L1. Nie wykazano nowych działań niepożądanych zastosowanego leczenia systemowego po dłuższym czasie obserwacji.

Long-term primary results of accelerated partial breast irradiation after breast-conserving surgery for early-stage breast cancer: a randomised, phase 3, equivalence trial

Vicini F.A., Cecchini R.S., White J.R. i wsp.
Lancet. 2019; 394: 2155–2164

Napromienianie całej piersi po zabiegu oszczędzającym wykonanym z powodu wczesnego raka sutka zmniejsza ryzyko nawrotu nowotworu w operowanej piersi (*ipsilateral breast-tumour recurrence* – IBTR), zapewniając skuteczność leczenia porównywalną z mastektomią. Dotychczas nie ustalono, czy przyspieszone częściowe (wyłącznie na obszar kwadrantu zawierającego guz) napromienianie piersi (*accelerated partial breast irradiation* – APBI) jest równie skuteczne. Zbadano, czy APBI zapewnia miejscową kontrolę w stopniu porównywalnym z napromienianiem całej piersi.

Metody. Badanie kliniczne III fazy NSABP B-39/RTOG 0413 z losowym doborem chorych oceniające równoważność obu technik napromieniania przeprowadzono w 154 ośrodkach w USA, Kanadzie, Irlandii i Izraelu. Do badania włączono dorosłe chore na wczesnego raka piersi (stopień zaawansowania klinicznego 0–II; od 0 do 3 zajętych przerzutami pachowych węzłów chłonnych; średnica guza ≤3 cm; wszystkie podtypy histologiczne; włączano również pacjentki z wieloogniskowym rakiem piersi) po zabiegu usunięcia guza piersi z ujemnymi marginesami chirurgicznymi. Biorące udział w badaniu chore przydzielono losowo (1:1) do napromieniania całej piersi (50 Gy w 25 frakcjach przez 5 tygodni z/bez dodatkowej dawki na ložę po usuniętym guzie) lub do APBI (34 Gy przy użyciu brachyterapii lub 38,5 Gy w 10 frakcjach przy użyciu napromieniania wiązką zewnętrzną). Przydział losowy stratyfikowano względem stopnia zaawansowania klinicznego, stanu menopauzalnego, stanu receptorów hormonalnych i woli poddania się chemioterapii. Oceniono liczbę inwazyjnych i nieinwazyjnych nawrotów w operowanej piersi jako pierwszych nawrotów choroby w grupie wyłonionej zgodnie z intencją leczenia (po wyłączeniu chorych utraconych z obserwacji), wykorzystując test równoważności na podstawie 50% wzrostu marginesu

współczynnika ryzyka (90% CI dla obserwowanego HR pomiędzy 0,667 a 1,5 dla równoważności) i model proporcjonalnego ryzyka Coxa. Przeżywalność oceniono w grupie wyłonionej zgodnie z intencją leczenia, a analizy czułości testu przeprowadzono w grupie wyłonionej zgodnie z protokołem badania.

Wyniki. Od 21 marca 2005 roku do 16 kwietnia 2013 roku włączono do badania 4216 chorych, z których 2109 przydzielono do napromieniania całej piersi, a 2107 do APBI. Do analizy przeżycia włączono odpowiednio 2039 i 2093 chore, ponieważ 70 chorych z grupy przydzielonej do napromieniania całej piersi i 14 chorych z grupy APBI wycofało zgodę na udział w badaniu lub utracono z nimi kontakt w okresie obserwacji. Dodatkowo w późniejszym okresie obserwacji utracono kontakt z odpowiednio 3 i 4 chorymi (do oceny przeżycia stosowano wywiad telefoniczny, bez wizyty połączonej z badaniem fizykalnym). Ostatecznie w pierwotnej analizie wyników leczenia uwzględniono dane 2036 chorych z grupy poddanej napromienianiu całej piersi i 2089 chorych z grupy poddanej APBI. Po obserwacji, której mediana wyniosła 10,2 roku (IQR 7,5–11,5) nawrót nowotworu w operowanej piersi (IBTR) stwierdzono u 90 spośród 2089 chorych (4%) z grupy APBI i u 71 spośród 2036 chorych (3%) z grupy, w której napromieniano całą pierś (HR 1,22, 90% CI 0,94–1,58). Obliczony 10-letni skumulowany odsetek IBTR wyniósł 4,6% (95% CI 3,7–5,7) w grupie APBI w porównaniu z 3,9% (3,1–5,0) w grupie chorych, którym napromieniano całą pierś. Nawrót raka piersi był przyczyną zgonu 44 spośród 2039 chorych (2%) z grupy poddanej napromienianiu całej piersi i 49 spośród 2093 chorych (2%) z grupy APBI. Nie obserwowano zgonów związanych z leczeniem. Odsetki wtórnych nowotworów i działań niepożądanych związanych z leczeniem były zbliżone w obu grupach. Dane dotyczące działań niepożądanych pochodzą od 2020 chorych z grupy napromienianej na całą pierś i 2089 chorych z grupy APBI. Działania niepożądane w 1. stopniu nasilenia obserwowano u 845 (40%), w stopniu 2. – u 921 (44%) i stopniu 3. – u 201 (10%) chorych z grupy APBI w porównaniu z działaniami niepożądanymi w stopniu 1. obserwowanych u 626 (31%), w stopniu 2. – u 1193 (59%) i stopniu 3. – u 143 (7%) w grupie poddanej napromienianiu całej piersi.

Wnioski. Pod względem zmniejszenia ryzyka miejscowego nawrotu raka piersi po leczeniu oszczędzającym APBI nie spełniło kryteriów równoważności względem napromieniania całej piersi. Analizowana grupa chorych była liczna i heterogenna, co zapewniło wystarczającą moc testu do wykrycia równoważności obu technik napromieniania, ale nie była przeznaczona do oceny równoważności w podgrupach chorych oraz oceny skuteczności różnych technik APBI. Wyniki badania przemawiają za napromienianiem całej piersi po oszczędzającym zabiegu operacyjnym z powodu wczesnego raka piersi: bezwzględna różnica w 10-letnim skumulowanym odsetku IBTR jest <1%. Autorzy badania podkreślają jednak, że APBI może stanowić akceptowalną alternatywę dla napromieniania całej piersi u niektórych chorych.

External beam accelerated partial breast irradiation versus whole breast irradiation after breast conserving surgery in women with ductal carcinoma in situ and node-negative breast cancer (RAPID): a randomised controlled trial

Whelan T.J., Julian J.A., Berrang T.S. i wsp.
Lancet. 2019, 394: 2165–2172

Napromienienie całej piersi (raz dziennie przez 3–5 tygodni) po zabiegu oszczędzającym pierś z powodu raka piersi zmniejsza ryzyko nawrotu miejscowego, zapewniając dobry efekt kosmetyczny. Metodę przyspieszonego częściowego napromieniania piersi (APBI) w ciągu 1 tygodnia na obszar loży po usuniętym guzie piersi opracowano w celu poprawy komfortu realizacji radioterapii. Oceniono, czy APBI przy użyciu wiązki z pól zewnętrznych jest nie mniej skuteczne niż napromienianie całej piersi.

Metody. Wieloośrodkowe badanie typu *non-inferiority*, z losowym doborem chorych, przeprowadzono w 33 ośrodkach w Kanadzie, Australii i Nowej Zelandii. Chore w wieku ≥40 lat z rozpoznaniem przewodowego, przedinwazyjnego raka piersi lub inwazyjnego raka piersi z cechą N0, poddane zabiegowi oszczędzającemu pierś, przydzielono losowo (1:1) do grupy poddanej następnie APBI wiązką z pól zewnętrznych (38,5 Gy w 10 frakcjach/ 2 dziennie/ 5–8 dni) lub napromienianiu całej piersi (42,5 Gy w 16 frakcjach/ 1 dziennie/21 dni lub 50 Gy w 25 frakcjach/1 dziennie/35 dni). Pierwotnym punktem końcowym był miejscowy nawrót raka w operowanej piersi (IBTR) oceniany w grupie wyłonionej zgodnie z intencją leczenia. Badanie zaprojektowano na podstawie szacowanego 5-letniego udziału IBTR równego 1,5% w grupie chorych, u których napromieniano obszar całej piersi z 85% mocą wykluczenia wzrostu o 1,5% w grupie APBI; *non-inferiority* zostanie wykazane, jeśli górna granica dwustronnego 90% CI dla współczynnika ryzyka (HR) IBTR wyniesie poniżej 2,02.

Wyniki. Od 7 lutego 2006 roku do 15 lipca 2011 roku włączono do badania 2135 chorych, z których 1070 przydzielono losowo do przeprowadzenia APBI, a 1065 – do napromieniania całej piersi. W grupie APBI 6 chorych wycofało zgodę na udział w badaniu przed rozpoczęciem leczenia, 4 chore nie przeszły radioterapii, a 16 poddano napromienianiu całej piersi. W grupie przydzielonej do napromieniania całej piersi 16 chorych wycofało zgodę, a 2 chore nie przeszły radioterapii. W okresie obserwacji utracono kontakt z 14 chorymi z grupy APBI. W grupie przydzielonej do napromieniania całej piersi w okresie obserwacji utracono kontakt z 20 chorymi, a 35 chorych wycofało zgodę na obserwację w ramach badania. Mediana czasu obserwacji wyniosła 8,6 roku (IQR 7,3–9,9). 8-letni skumulowany odsetek IBTR wyniósł 3,0% (95% CI 1,9–4,0) w grupie APBI i 2,8% (1,8–3,9) w grupie poddanej napromienianiu całej piersi. HR dla APBI w porównaniu z napromienianiem całej piersi wyniósł 1,27 (90% CI 0,84–1,91). Ostry odczyn popromienny (w stopniu nasilenia ≥2. w okresie 3 miesięcy od rozpoczęcia radioterapii)

obserwowano rzadziej u chorych poddanych APBI (300 spośród 1070 chorych [28%]) w porównaniu z napromienianiem całej piersi (484 spośród 1065 chorych [45%], p < 0,0001). Późny odczyn popromienny (w stopniu nasilenia ≥2. po >3 miesiącach) obserwowano częściej u chorych poddawanych APBI (346 spośród 1070 chorych [32%]) w porównaniu z poddanymi napromienianiu całej piersi (142 spośród 1065 chorych [13%]; p < 0,0001). Niezadowalający efekt kosmetyczny (oceniany jako dostateczny lub zły) obserwowano częściej u chorych poddawanych APBI w porównaniu z chorymi napromienianymi na obszar całej piersi (bezwzględna różnica po 3 latach 11,3%, 95% CI 7,5–15,0; po 5 latach 16,5%, 12,5–20,4 i po 7 latach 17,7%, 12,9–22,3).

Wnioski. Wykazano, że APBI wiązką z pól zewnętrznych jest nie mniej skuteczne od napromieniania całej piersi w zmniejszaniu ryzyka IBTR. Po zastosowaniu APBI rzadziej obserwowano ostry odczyn popromienny, ale wykorzystany schemat frakcjonowania teleradioterapii wiązał się z częstszym występowaniem późnego odczynu popromiennego o umiarkowanym nasileniu oraz z niezadowalającym efektem kosmetycznym, co może mieć związek z napromienianiem dwiema frakcjami dziennie. Należy ocenić inne schematy przyspieszonego częściowego napromieniania piersi (np. napromienianie raz dziennie), które potencjalnie mogą nie wpływać ujemnie na efekt kosmetyczny.

Durvalumab plus platinum-etoposide *versus* platinum-etoposide in first-line treatment of extensive-stage small-cell lung cancer (CASPIAN): a randomised, controlled, open-label, phase 3 trial

Paz-Ares L., Dvorkin M., Chen Y. i wsp.
Lancet. 2019; 394: 1929–1939

Drobnokomórkowy raka płuca jest najczęściej rozpoznawany w postaci rozległej, rokowanie w przypadku tej choroby pozostaje złe. Potwierdzono aktywność immunoterapii w leczeniu rozległej postaci drobnokomórkowego raka płuca (*extensive-stage small-cell lung cancer* – ES-SCLC). W badaniu CASPIAN oceniono skuteczność durwalumabu, podawanego z lub bez tremelimumabu, w skojarzeniu z etopozydem i cisplatyną lub karboplatyną u wcześniej nieleczonych chorych na ES-SCLC.

Metody. Otwarte badanie III fazy z losowym doborem chorych przeprowadzono w 209 ośrodkach w 23 krajach. Do badania włączano chorych na uprzednio nieleczonego ES-SCLC w stanie sprawności w stopniu 0–1 według klasyfikacji WHO, z obecnością choroby mierzalnej według kryteriów RECIST 1.1. Chorych przydzielono losowo (w stosunku 1:1:1) do leczenia opartego na stosowaniu durwalumabu w skojarzeniu z etopozydem i związkiem platyny; durwalumabu z tremelimumabem w skojarzeniu z etopozydem i związkiem platyny lub do wyłącznej chemioterapii etopozydem ze związkiem platyny. Wszystkie leki podawano dożylnie. Etopozyd stosowano w dawce 80–100 mg/m^2 w dniach 1.–3. każdego cyklu w skojarzeniu z wybranym przez badacza związkiem platyny: karboplatyną (AUC 5–6) lub cisplatyną w dawce 75–80 mg/m^2 (podawaną 1. dnia każdego cyklu). Chorzy otrzymywali do 4 cykli chemioterapii w skojarzeniu z durwalumabem w dawce 1500 mg podawanym z lub bez tremelimumabu w dawce 75 mg co 3 tygodnie, a następnie otrzymywali durwalumab w dawce 1500 mg co 4 tygodnie w fazie podtrzymującej badania w ramionach z immunoterapią lub do 6 cykli platyny z etopozydem co 3 tygodnie z profilaktycznym napromienianiem mózgowia (decyzja badacza) w grupie poddanej wyłącznie chemioterapii. Pierwotnym punktem końcowym był czas całkowitego przeżycia w grupie wyłonionej zgodnie z intencją leczenia. Przedstawiono wyniki planowanej częściowej analizy oceniającej skuteczność leczenia durwalumabem w skojarzeniu z chemioterapią w porównaniu z wyłączną chemioterapią. Bezpieczeństwo oceniono w grupie chorych, którzy otrzymali przynajmniej jedną dawkę przydzielonego leczenia.

Wyniki. Chorych włączano do badania od 27 marca 2017 do 29 maja 2018 roku. W tym okresie 268 chorych przydzielono do leczenia za pomocą durwalumabu w skojarzeniu z chemioterapią, a 269 do wyłącznej chemioterapii. Zastosowanie durwalumabu z etopozydem i platyną wiązało się ze znamiennym wydłużeniem czasu całkowitego przeżycia (HR 0,73; 95% CI 0,59–0,91; p = 0,0047]); mediana czasu całkowitego przeżycia wyniosła 13,0 miesięcy (95% CI 11,5–14,8) w grupie otrzymującej durwalumab z etopozydem i platyną w porównaniu z 10,3 miesiąca (9,3–11,2) w grupie otrzymującej etopozyd z platyną, z udziałem 18-miesięcznych przeżyć odpowiednio 34% (26,9–41,0) w porównaniu z 25% (18,4–31,6). Działania niepożądane w stopniu nasilenia 3.–4. wystąpiły u 163 spośród 265 chorych (62%) otrzymujących durwalumab z etopozydem i platyną oraz u 166 spośród 266 chorych (62%) podawanych wyłącznie chemioterapii; działania niepożądane prowadzące do zgonu odnotowano odpowiednio u 13 (5%) i 15 (6%) chorych.

Wyniki. Zastosowanie durwalumabu w skojarzeniu z etopozydem i platyną w pierwszej linii leczenia chorych na ES-SCLC znamiennie wydłuża czas całkowitego przeżycia w porównaniu z grupą kontrolną. Dane dotyczące bezpieczeństwa stosowanych leków były zgodne z dotychczas poznanym profilem bezpieczeństwa.

Apalutamide for metastatic, castration-sensitive prostate cancer

Chi K.N., Agarwal N., Bjartell A. i wsp.
N Engl J Med. 2019; 381: 13–24

Apalutamid jest inhibitorem wiążącej ligand domeny receptora androgenowego. Nie określono, czy dołączenie apalutamidu do leczenia blokującego androgeny (*androgen-deprivation therapy* – ADT) wydłuża czas wolny od progresji (widocznej w badaniu radiologicznym) oraz czas całkowitego przeżycia

chorych na rozsianego wrażliwego na kastrację raka gruczołu krokowego w porównaniu z placebo w połączeniu z ADT.

Metody. W podwójnie zaślepionym badaniu klinicznym III fazy chorych na rozsianego wrażliwego na kastrację raka gruczołu krokowego przydzielano losowo do leczenia apalutamidem (240 mg dziennie) lub placebo w połączeniu z ADT. Wcześniejsze leczenie miejscowe lub leczenie docetakselem było dozwolone. Głównymi punktami końcowej oceny były czas wolny od progresji radiologicznej oraz czas całkowitego przeżycia.

Wyniki. Do leczenia apalutamidem w połączeniu z ADT przydzielono losowo 525 chorych, zaś do grupy stosującej placebo w połączeniu z ADT włączono 527 chorych. Mediana wieku wyniosła 68 lat. Spośród biorących udział w badaniu 16,4% chorych poddano prostatektomii lub radioterapii z powodu choroby w stadium miejscowym, 10,7% było wcześniej leczonych docetakselem, u 62,7% stwierdzono chorobę o dużej objętości, a u 37,3% o małej objętości. W pierwszej planowej analizie przeprowadzonej w trakcie badania po obserwacji, której mediana wyniosła 22,7 miesiąca udział 24-miesięcznych przeżyć wolnych od progresji radiologicznej wyniósł 68,2% w grupie leczonych apalutamidem i 47,5% wśród otrzymujących placebo (współczynnik ryzyka radiologicznej progresji lub zgonu 0,48; 95% przedział ufności [CI] 0,39–0,60; p < 0,001). Udział 24-miesięcznych przeżyć całkowitych był również wyższy w grupie leczonych apalutamidem w porównaniu z grupą otrzymującą placebo (odpowiednio 82,4% i 73,5%; współczynnik ryzyka zgonu 0,67; 95% CI 0,51–0,89; p = 0,005). Odsetek działań niepożądanych 3. lub 4. stopnia wyniósł 42,2% dla leczonych apalutamidem i 40,8% w przypadku leczonych z udziałem placebo; wysypka występowała częściej u leczonych przy użyciu apalutamidu.

Wnioski. Czas całkowitego przeżycia oraz czas wolny od progresji radiologicznej chorych na rozsianego wrażliwego na kastrację raka gruczołu krokowego był znamiennie dłuższy w przypadku leczonych apalutamidem w połączeniu z ADT niż po leczeniu obejmującym ADT i placebo. Profil działań niepożądanych nie różnił się znamiennie pomiędzy grupami.

2-cm versus 4-cm surgical excision margins for primary cutaneous melanoma thicker than 2 mm: long-term follow-up of a multicentre, randomised trial

Utjés D., Malmstedt J., Teras J. i wsp.
Lancet. 2019; 394: 471–477

W przypadku chorych na czerniaka skóry z głębokim naciekiem (>2 mm) nieznana jest optymalna wielkość marginesu chirurgicznego wycięcia. W wieloośrodkowym badaniu z losowym doborem chorych i grupą kontrolną, dla którego mediana czasu obserwacji wynosiła 6,7 roku, wykazano, że wąski margines wycięcia (2 cm *vs* 4 cm) nie wpływał na czas przeżycia związany z czerniakiem ani na czas całkowitego przeżycia. Przedstawiono wyniki powyższego badania z dłuższym czasem obserwacji.

Metody. Do otwartego wieloośrodkowego badania z grupą kontrolną, przeprowadzonego w 53 szpitalach na terenie Szwecji, Danii, Estonii i Norwegii, włączano chorych (w wieku do 75 lat) na czerniaka skóry grubszego niż 2 mm, z ogniskiem pierwotnym w obrębie tułowia lub kończyn, z ocenionym klinicznie stopniem zaawansowania choroby. Chorych przydzielano losowo (1:1) do chirurgicznego usunięcia zmiany z marginesem wynoszącym 2 cm lub 4 cm i włączano do badania po histopatologicznym potwierdzeniu czerniaka skóry grubszego niż 2 mm. Chorych stratyfikowano zależnie od regionu geograficznego. Żadna część badania nie była zaślepiona. Głównymi punktami ocenianymi w wydłużonym czasie obserwacji były czas całkowitego przeżycia i czas przeżycia związanego z czerniakiem. Wszystkie analizy przeprowadzono w grupie wyłonionej zgodnie z intencją leczenia.

Wyniki. Od 22 stycznia 1992 roku do 19 maja 2004 roku przydzielono losowo 936 chorych do wycięcia zmiany z marginesem wynoszącym 4 cm (n = 465) lub 2 cm (n = 471). Po obserwacji, dla której mediana wyniosła 19,6 roku (235 miesięcy, IQR 200–260) stwierdzono 621 zgonów, w tym 304 (49%) w grupie z marginesem 2 cm i 317 (51%) w grupie z marginesem wielkości 4 cm (nieskorygowany HR 0,98, 95% CI 0,83–1,14; p = 0,75). Spośród wszystkich zgonów 397 było związanych z czerniakiem skóry, w tym 192 (48%) w grupie z marginesem wycięcia wynoszącym 2 cm i 205 (52%) w grupie z marginesem szerokości 4 cm (nieskorygowany HR 0,95, 95% CI 0,78–1,16, p = 0,61).

Wnioski. Margines wycięcia czerniaka skóry szerokości 2 cm jest bezpieczny u chorych na grubego (>2 mm) czerniaka skóry po medianie czasu obserwacji 19,6 roku. Wyniki potwierdzają możliwość stosowania marginesu o szerokości 2 cm w praktyce klinicznej.

Pexidartinib versus placebo for advanced tenosynovial giant cell tumour (ENLIVEN): a randomised phase 3 trial

Tap W.D., Gelderblom H., Palmerini E. i wsp.
Lancet. 2019; 394: 478–487

Guz olbrzymiokomórkowy pochewki ścięgnistej (*tenosynovial giant cell tumour* – TGCT) jest rzadkim, miejscowo agresywnym nowotworem z nadekspresją 1. czynnika stymulującego wzrost kolonii (*colony-stimulating factor* 1 – CSF1). Standardem leczenia jest zabieg chirurgiczny, nie ma ustalonego leczenia systemowego. Oceniono skuteczność peksydartynibu, inhibitora receptora CSF1 u chorych na TGCT, szczególnie u chorych niekwalifikujących się do zabiegu operacyjnego.

Metody. Badanie III fazy z losowym doborem chorych składało się z dwóch części. Część 1. była podwójnie zaślepiona. Badanie obejmowało chorych na objawowego zaawansowanego TGCT,

u których zabieg chirurgiczny nie był zalecany. Uczestników przydzielano losowo do leczenia peksydartynibem lub do stosowania placebo. Chorzy leczeni peksydartynibem otrzymywali dawkę nasycającą 1000 mg raz dziennie doustnie (400 mg rano; 600 mg wieczorem) przez pierwsze 2 tygodnie, a następnie 800 mg dziennie (400 mg 2 razy dziennie) przez 22 tygodnie. Część 2. była otwarta, peksydartynib podawano wszystkim chorym. Głównym punktem końcowej oceny był udział odpowiedzi w 25. tygodniu ocenianych centralnie według kryteriów RECIST w wersji 1.1 w grupie wyłonionej zgodnie z intencją leczenia. Bezpieczeństwo oceniano wśród wszystkich chorych, którzy otrzymali przynajmniej jedną dawkę leku.

Wyniki. Od 11 maja 2015 roku do 30 września 2016 roku u 174 chorych oceniono kryteria włączenia do badania, 120 chorych przydzielono losowo i poddano leczeniu peksydartynibem (n = 61) lub placebo (n = 59). 11 chorych w grupie placebo i 9 w grupie leczonej peksydartynibem wyłączono z badania. Komisja oceniająca dane zadecydowała o wcześniejszym zakończeniu rekrutacji (włączono o 6 chorych mniej chorych niż planowano) w związku z pojawieniem się mieszanego lub cholestatyczego uszkodzenia wątroby. Udział odpowiedzi w 25. tygodniu ocenianych według kryteriów RECIST był wyższy wśród leczonych peksydartynibem w porównaniu z przyjmującymi placebo (24 spośród 61 [39%] *vs* 0 spośród 59; bezwzględna różnica 39% [95% CI 27–53]; p < 0,0001). Poważne działania niepożądane wystąpiły u 8 spośród 61 chorych (13%) leczonych peksydartynibem i u jednego spośród 59 chorych (2%) w grupie stosującej placebo. Najczęstszymi działaniami niepożądanymi związanymi z leczeniem peksydartynibem były: zmiana koloru włosów (67%), zmęczenie (54%), wzrost stężenia aminotransferazy asparaginowej (39%), nudności (38%), wzrost stężenia aminotransferazy alaninowej (28%) i zaburzenia smaku (25%). U 3 chorych leczonych peksydartynibem stwierdzono zwiększenie stężenia aminotransferaz 3 lub więcej razy powyżej górnej granicy wartości referencyjnych z podwyższeniem stężenia bilirubiny całkowitej i fosfatazy zasadowej 2 lub więcej razy powyżej górnej granicy wartości referencyjnych, co wskazywało na mieszane lub cholestatyczne uszkodzenie wątroby; u 1 chorego trwało ono 7 miesięcy i było potwierdzone biopsją.

Wnioski. Peksydartynib jest pierwszym lekiem przeznaczonym do leczenia systemowego, który pozwolił uzyskać znaczącą liczbę odpowiedzi u chorych na TGCT, przy jednoczesnym ograniczeniu objawów choroby i poprawie funkcji. Jego stosowanie jest związane z ryzykiem mieszanego lub cholestatycznego uszkodzenia wątroby. Użycie peksydartynibu można rozważyć u chorych na TGCT z nasilonymi objawami choroby i ograniczeniami funkcji, nierokujących poprawy po zabiegu chirurgicznym.

Opracowali:
Anna Kowalczyk
Ewa Szutowicz-Zielińska
Anna Wrona
Krzysztof Konopa

VIA MEDICA

Biuletyn Polskiego
Towarzystwa Onkologicznego
NOWOTWORY
2020, tom 5, nr 2, 109
© Polskie Towarzystwo Onkologiczne
ISSN 2543–5248
www.nowotwory.edu.pl

XXVI Zjazd Polskiego Towarzystwa Chirurgii Onkologicznej

10–12 września 2020 r.

Kraków

Zjazd jest skierowany do wszystkich osób zainteresowanych tematyką.

Zjazdowi towarzyszyć będzie XXXVII Konferencja Naukowo-Szkoleniowa PTChO.

Informacje dostępne na stronie www.zjazdptcho.viamedica.pl

III Konferencja Akademii Dermatoskopii

18–19 września 2020 r.

Wrocław

Informacje dostępne na stronie http://akademiadermatoskopii.pl

V Kongres Onkologii Polskiej

13–17 października 2020 r.

Wrocław

Organizator i Główny Patron Naukowy:
Polskie Towarzystwo Onkologiczne

Kongres Onkologii Polskiej jest jednym z najważniejszych wydarzeń naukowych środowiska onkologicznego w naszym kraju. Zaproszeni eksperci to wybitni specjaliści w dziedzinie onkologii w Polsce oraz na świecie. Kongres jest spotkaniem cyklicznym, odbywającym się co cztery lata. W 2016 roku uczestniczyło w nim ponad tysiąc osób.

Informacje i rejestracja dostępne będą na stronie: www.pto.med.pl

V LUBELSKIE SPOTKANIA ONKOLOGICZNE

LUBLIN, 27–28.11.2020 r.

Szczegółowe informacje oraz rejestracja na stronie: **www.onkolublin.viamedica.pl**

ORGANIZATOR LOGISTYCZNY

VIA MEDICA

PATRONAT MEDIALNY

tvmed

PARTNER

ikamed.pl

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

Kraków, 26–29 sierpnia 2020 roku

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

XXII KONGRES POLSKIEGO TOWARZYSTWA ONKOLOGII KLINICZNEJ

Szczegółowe informacje
oraz rejestracja na stronie internetowej:

www.kongres.ptok.pl

ORGANIZATORZY

Polskie Towarzystwo Onkologii Klinicznej

VIA MEDICA

PATRONAT MEDIALNY

Onkoedu
Serwis dla lekarzy specjalistów

tvmed

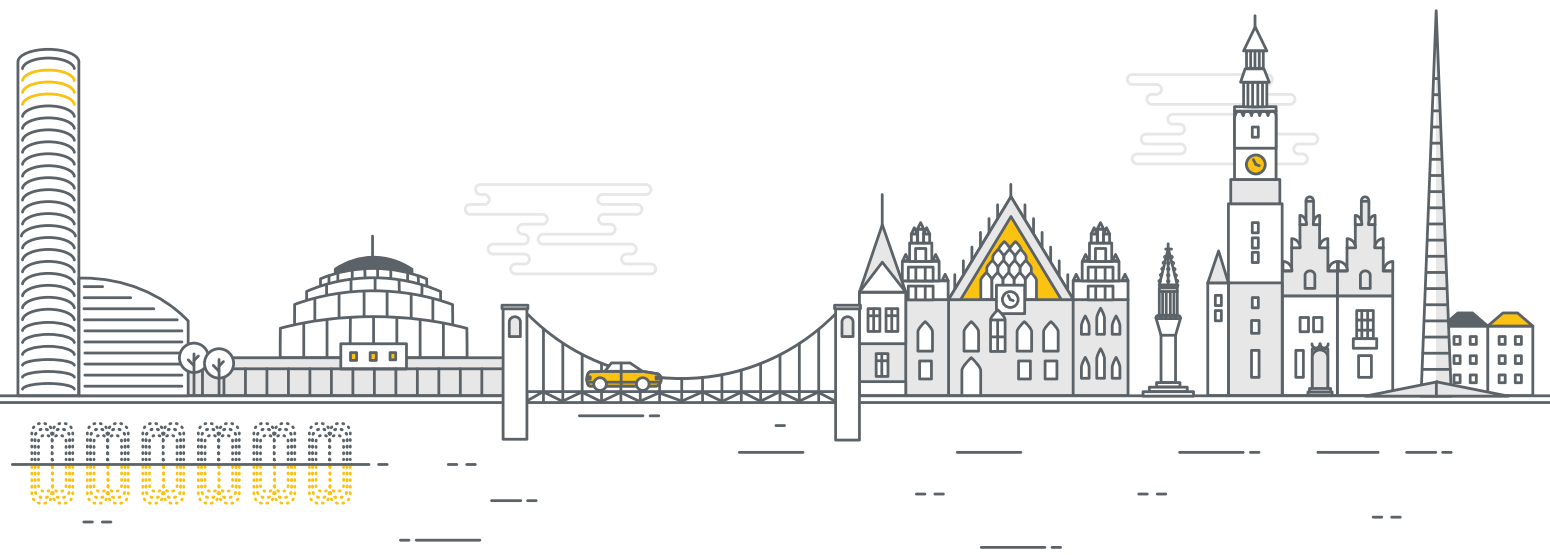
PARTNER

ikamed.pl
internetowa księgarnia medyczna

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

V KONGRES ONKOLOGII POLSKIEJ

WROCŁAW, 14–17 PAŹDZIERNIKA 2020 ROKU



www.kongres.pto.med.pl

ORGANIZATOR

VIA MEDICA

PATRON GŁÓWNY

POLSKIE TOWARZYSTWO ONKOLOGICZNE

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