

*Biuletyn Polskiego Towarzystwa Onkologicznego*

# Nowotwory

**Propozycje modyfikacji w zakresie diagnostyki i leczenia skojarzonego raka piersi w okresie pandemii COVID-19**

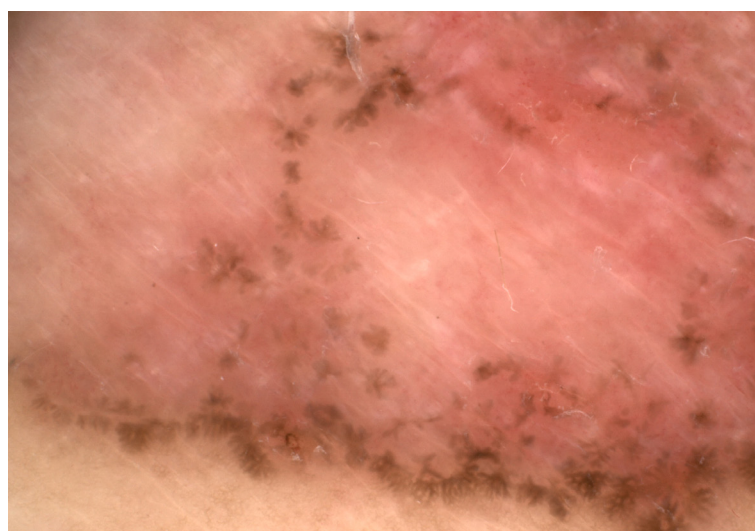
*A. Łacko, A. Maciejczyk, P. Kasprzak, D. Dupla, E. Senkus, W. Wysocki, Z. I. Nowecki, R. Matkowski*

**Wytyczne Towarzystwa Chirurgów Polskich i Polskiego Towarzystwa Chirurgii Onkologicznej w zakresie akredytacji dla ośrodków wykonujących zabiegi cytoredukcyjne oraz procedury HIPEC w leczeniu pierwotnych i wtórnych nowotworów otrzewnej**

*T. Jastrzębski, P. Richter, W. Zegarski, A. Dziki, G. Wallner, A. Jeziorski, W. Wysocki, M. Jackowski, M. Bębenek, T. Olesiński, W. Polkowski, L. Wyrwicz, D. Wydra, W. Biernat, P. Czauderna, M. Studniarek, T. Polec, R. Owczuk, A. Sommer, K. Szewczyk, J. Mielko*

**A straightforward estimation of cardiac substructure exposure for clinical practice: example of breast rotational intensity modulated radiation therapy**

*P. Loap, Y. Kirova*





# 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](http://www.warsawsarcoma.viamedica.pl)

ORGANIZATOR



PATRONAT MEDIALNY

 tvmed

PARTNER



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



19-0015-001-011

*Biuletyn Polskiego Towarzystwa Onkologicznego*

# Nowotwory

## Redaktorzy Działów

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

## Rada Redakcyjna

M. Baum (Wielka Brytania)	L.J. Peters (Australia)
M. Baumann (Niemcy)	J. Piekarski
L. Cataliotti (Włochy)	W. Polkowski
M. Dębiec-Rychter (Belgia)	J. Reguła
R. Duchnowska	R. Rosell (Hiszpania)
R. Dziadziuszko	B. Sas-Korczyńska
A. Eggermont (Francja)	M.I. Saunders (Wielka Brytania)
K. Herman	J.A. Siedlecki
S. Grodecka-Gazdecka	E. Sierko
H. zur Hausen (Niemcy)	K. Składowski
J. Jassem	I.E. Smith (Wielka Brytania)
A. Jeziorski	H.D. Suit (Kanada)
A. Kawecki	R. Suwiński
M. Krawczyk	I. Tannock (Kanada)
M. Krzakowski	A. Turrisi (USA)
J. Kuźdżał	C.J.H. van de Velde (Holandia)
M. Litwiniuk	J.B. Vermorken (Belgia)
A. Maciejczyk	J. Walewski
B. Maciejewski	P.H. Wiernik (USA)
S. Mrowiec	M. Wojtukiewicz
A. Nasierowska-Guttmejer	P. Wysocki
Z.I. Nowecki	
J. Overgaard (Dania)	

## Redaktor Naczelny:

## Redaktor Honorowy:

## Redaktor:

Wojciech M. WYSOCKI

Edward TOWPIK

Richard F. MOULD (Wielka Brytania)

Biuletyn Polskiego Towarzystwa Onkologicznego

# Nowotwory

dwumiesięcznik

oficjalny organ



POLSKIEGO TOWARZYSTWA  
ONKOLOGICZNEGO



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:** Obraz dermoskopowy w świetle spolaryzowanym, powiększenie 10-krotne  
uwidacznia struktury dermoskopowe charakterystyczne dla raka podstawnokomórkowego:  
na obrzeżach brązowo-szare struktury przypominające liście, w centrum liczne lśniące pasma krystaliczne.  
Dzięki uprzejmości prof. Grażyny Kamińskiej-Winciorek




19-0212.003.001

ISSN 2543-5248

# 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](http://www.rakpiersiptok.viamedica.pl)

PATRONAT



ORGANIZATOR



PATRONAT MEDIALNY



PARTNER



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



19-0491.001.011

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](http://www.wcgic.viamedica.pl)

PATRONAT



ORGANIZATOR



PATRONAT MEDIALNY



PARTNER



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



19-0464.001.011

## Spis treści

<b>Edytorial</b> .....	<b>111</b>
<b>COVID-19</b>	
<b>Propozycje modyfikacji w zakresie diagnostyki i leczenia skojarzonego raka piersi w okresie pandemii COVID-19</b> .....	<b>113</b>
<i>Aleksandra Łacko, Adam Maciejczyk, Piotr Kasprzak, Dorota Dupla, Elżbieta Senkus, Wojciech Wysocki, Zbigniew I. Nowecki, Rafał Matkowski</i>	
<b>Wytyczne i zalecenia</b>	
<b>Wytyczne Towarzystwa Chirurgów Polskich i Polskiego Towarzystwa Chirurgii Onkologicznej w zakresie akredytacji dla ośrodków wykonujących zabiegi cytoredukcyjne oraz procedury HIPEC w leczeniu pierwotnych i wtórnych nowotworów otrzewnej</b> .....	<b>121</b>
<i>Tomasz Jastrzębski, Piotr Richter, Wojciech Zegarski, Adam Dziki, Grzegorz Wallner, Arkadiusz Jeziorski, Wojciech Wysocki, Marek Jackowski, Marek Bębenek, Tomasz Olesiński, Wojciech Polkowski, Lucjan Wyrwicz, Dariusz Wydra, Wojciech Biernat, Piotr Czauderna, Michał Studniarek, Tomasz Polec, Radosław Owczuk, Anna Sommer, Krzysztof Szewczyk, Jerzy Mielko</i>	
<b>Artykuły oryginalne</b>	
<b>The prognostic significance of HLA-A2 expression on somatic cells in patients with left-sided colon and rectal cancers</b> .....	<b>128</b>
<i>Katarzyna Dyląg-Trojanowska, Radosław Pach, Maciej Siedlar, Jarosław Baran, Justyna Zybaczyńska, Antoni M. Szczepanik</i>	
<b>A straightforward estimation of cardiac substructure exposure for clinical practice: example of breast rotational intensity modulated radiation therapy</b> .....	<b>134</b>
<i>Pierre Loap, Youlia Kirova</i>	
<b>Artykuły przeglądowe</b>	
<b>Oncogeriatrics (part 6.). The usefulness of routine preoperative investigations in the qualification of an older patient for elective surgery</b> .....	<b>137</b>
<i>Jakub Kenig, Jerzy Mituś, Kamil Rapacz</i>	
<b>Pulmonary toxicities of immune checkpoint inhibitors</b> .....	<b>141</b>
<i>Magdalena Knetki-Wróblewska, Joanna Domagała-Kulawik</i>	
<b>An update on the epidemiology, imaging and therapy of brain metastases</b> .....	<b>147</b>
<i>Maciej Mielczarek, Anna Kubica, Mateusz Szyłberg, Karolina Zielińska, Jakub Przybył, Agata Sierzputowska, Marek Harat</i>	
<b>Varia</b>	
<b>Status opracowań oraz tłumaczeń publikacji naukowych w świetle prawa autorskiego i standardów publikacyjnych</b> .....	<b>154</b>
<i>Justyna Ożegalska-Trybalska</i>	
<b>Kronika</b>	
<b>Order Orła Białego dla prof. Andrzeja Kułakowskiego</b> .....	<b>157</b>
<b>Profesor Jan Berner (1932–2020)</b> .....	<b>159</b>
<b>Z kalendarium Zarządu PTO (kwiecień – maj 2020)</b> .....	<b>161</b>
<b>Journal Club</b> .....	<b>163</b>
<b>Komunikaty</b> .....	<b>168</b>

# NOWOŚCI W LECZENIU CZERNIAKA

WARSZAWA, 2 PAŹDZIERNIKA 2020 ROKU



**Przewodniczący Komitetu Naukowego**

prof. dr hab. n. med. Maciej Krzakowski

prof. dr hab. n. med. Piotr Rutkowski



**WWW.CZERNIAK.VIAMEDICA.PL**



czerniak@viamedica.pl



58 320 94 94

PATRONAT

ORGANIZATOR

PATRONAT MEDIALNY

PARTNER



Polskie Towarzystwo  
Onkologii Klinicznej



Onkoedu  
Serwis dla lekarzy specjalistów

tvmed



ikamed.pl  
Integracyjna katedra onkologiczna



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.)

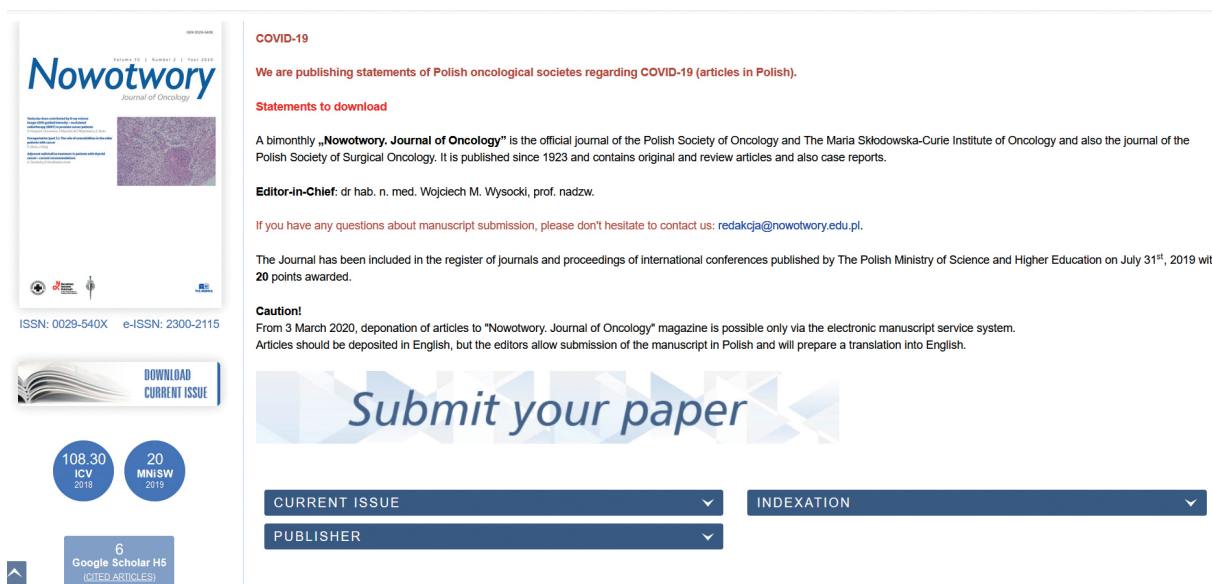


Zdjęcie: archiwum



Czasopismo *Nowotwory. Journal of Oncology*, którego historia liczy 97 lat, wprowadziło od marca b.r. elektroniczny system deponowania manuskryptów. To posunięcie jest oczywistym i oczekiwanym krokiem w rozwoju pisma, a także stanowi jedno z wielu działań, które mają stopniowo podnosić jego rangę i skutkować rosnącym wpływem publikowanych w nim artykułów na zasób wiedzy w dziedzinach onkologicznych.

Korzystanie z elektronicznego systemu deponowania plików jest obecnie jedynym sposobem składania wszelkich manuskryptów do *Nowotworów*. System pozwala istotnie skrócić czas oczekiwania na recenzję, automatyzuje kontakt pomiędzy autorami, recenzentami i redakcją. Dodatkowym atutem z pewnością jest także możliwość śledzenia przez autorów procesu recenzji oraz niezwłoczne przekazywanie wszystkim uczestnikom tego procesu informacji o zmianach w statusie recenzowanej pracy. W razie trudności technicznych pomocą służy przedstawiciel wydawcy (telefon i adres widoczny jest na stronie WWW przeznaczony do deponowania manuskryptu).



**COVID-19**

We are publishing statements of Polish oncological societies regarding COVID-19 (articles in Polish).

**Statements to download**

A bimonthly „*Nowotwory. Journal of Oncology*” is the official journal of the Polish Society of Oncology and The Maria Skłodowska-Curie Institute of Oncology and also the journal of the Polish Society of Surgical Oncology. It is published since 1923 and contains original and review articles and also case reports.

**Editor-in-Chief:** dr hab. n. med. Wojciech M. Wysocki, prof. nadzw.

If you have any questions about manuscript submission, please don't hesitate to contact us: [redakcja@nowotwory.edu.pl](mailto:redakcja@nowotwory.edu.pl).

The Journal has been included in the register of journals and proceedings of international conferences published by The Polish Ministry of Science and Higher Education on July 31<sup>st</sup>, 2019 with 20 points awarded.

**Caution!**  
From 3 March 2020, deponation of articles to “*Nowotwory. Journal of Oncology*” magazine is possible only via the electronic manuscript service system. Articles should be deposited in English, but the editors allow submission of the manuscript in Polish and will prepare a translation into English.

**Submit your paper**

CURRENT ISSUE | INDEXATION | PUBLISHER

108.30 ICV 2018 | 20 MNISW 2019 | 6 Google Scholar H5 (CITED ARTICLES)

**Rycina 1.** Strona główna pisma z odnośnikiem prowadzącym do systemu deponowania manuskryptów (*Submit your paper*)

Do systemu deponowania manuskryptów prowadzi odnośnik na głównej stronie pisma ([www.nowotwory.edu.pl](http://www.nowotwory.edu.pl)) o nazwie *Submit your paper* (ryc. 1.). System wymaga zalogowania i następnie prowadzi autora poprzez poszczególne etapy, umożliwiając załadowanie do systemu zarówno głównego tekstu, jak i wszystkich oświadczeń oraz informacji i plików dodatkowych (ryc. 2.).

Automatyzacja procesu deponowania artykułów nie oznacza bynajmniej, iż redakcja i wydawca zamierzają skryć się za elektroniczną zaporą. Nasze adresy poczty elektronicznej pozostają do Państwa dyspozycji we wszystkich pozostałych sprawach, bowiem *Nowotwory. Journal of Oncology* to pismo, które powstaje dzięki autorom oraz dla autorów i czytelników. W każdym przypadku jesteśmy dostępni – Agnieszka Wrzesień, redaktorka prowadząca ([awrzesien@nowotwory.edu.pl](mailto:awrzesien@nowotwory.edu.pl)), Aleksandra Cielecka, redaktorka prowadząca ze strony wydawcy ([aleksandra.cielecka@viamedica.pl](mailto:aleksandra.cielecka@viamedica.pl)) oraz Wojciech Wysocki, redaktor naczelny ([wwysocki@nowotwory.edu.pl](mailto:wwysocki@nowotwory.edu.pl)). Do dyspozycji jest także ogólny adres redakcyjny ([redakcja@nowotwory.edu.pl](mailto:redakcja@nowotwory.edu.pl)).

The screenshot displays the user interface for submitting a manuscript to the journal. At the top, the journal's logo and navigation menu are visible. The user is logged in as 'wysocki'. A 'Support Contact' banner provides contact details for Aleksandra Cielecka. The main 'New Submission' section is divided into five steps: 1. Start, 2. Upload Submission, 3. Enter Metadata, 4. Upload Supplementary/Additional Files, and 5. Confirmation. The '1. Start' step is currently active, showing a dropdown menu for 'Journal Section' and a 'next' button.

**Rycina 2.** System deponowania manuskryptów pisma *Nowotwory. Journal of Oncology*

Jednocześnie przypominam, że czasopismo przyjmuje teksty w języku angielskim (preferowany język) oraz w języku polskim. W obu przypadkach – dzięki grantowi otrzymanemu od Fundacji im. Jakuba hr. Potockiego – redakcja zatroszczy się o korektę językową doświadczonego tłumacza medycznego i *native speaker*. Podkreślam także, że pismo jest indeksowane w wielu medycznych bazach bibliograficznych (m.in. Scopus), znajduje się także na liście punktowanych czasopism Ministerstwa Nauki i Szkolnictwa Wyższego.

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

## Propozycje modyfikacji w zakresie diagnostyki i leczenia skojarzonego raka piersi w okresie pandemii COVID-19

Aleksandra Łacko<sup>1,2</sup>, Adam Maciejczyk<sup>1,2</sup>, Piotr Kasprzak<sup>1</sup>, Dorota Dupla<sup>1</sup>, Elżbieta Senkus<sup>3</sup>,  
Wojciech Wysocki<sup>4,5,6</sup>, Zbigniew I. Nowecki<sup>7</sup>, Rafał Matkowski<sup>1,2</sup>

<sup>1</sup>Dolnośląskie Centrum Onkologii we Wrocławiu

<sup>2</sup>Katedra Onkologii, Uniwersytet Medyczny im. Piastów Śląskich we Wrocławiu

<sup>3</sup>Katedra i Klinika Onkologii i Radioterapii, Gdański Uniwersytet Medyczny

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

<sup>5</sup>Katedra Chirurgii, Wydział Lekarski i Nauk o Zdrowiu, Krakowska Akademia im. A. Frycza-Modrzewskiego

<sup>6</sup>Redakcja Naukowa, Narodowy Instytut Onkologii im. M. Skłodowskiej-Curie – Państwowy Instytut Badawczy w Warszawie

<sup>7</sup>Klinika Nowotworów Piersi i Chirurgii Rekonstrukcyjnej, Narodowy Instytut Onkologii im. M. Skłodowskiej-Curie

– Państwowy Instytut Badawczy w Warszawie

### Wstęp

Rekomendacje dotyczą potencjalnego wystąpienia ograniczeń w dostępności do leczenia skojarzonego raka piersi spowodowanych pandemią COVID-19 i wskazują na możliwości odroczenia terapii i/lub właściwego doboru pacjentek do zmodyfikowanego leczenia. Zalecenia te opracowano, aby ustalone priorytety leczenia nie powodowały negatywnych skutków zdrowotnych dla chorych i wskazywały na dopuszczalne alternatywne postępowanie dobrane do sytuacji epidemiologicznej i zasobów będących w dyspozycji ośrodka onkologicznego.

### Ogólne zasady postępowania w okresie pandemii COVID-19

Zespół opracowujący niniejsze wytyczne rekomenduje:

- W ośrodkach, w których pozwalają na to lokalne warunki, skojarzone leczenie nowotworów powinno być skonolidowane w „czystym”, tj. wolnym od COVID-19, miejscu.
- Decyzje dotyczące sposobu leczenia i jego modyfikacji związanej z ogólną sytuacją epidemiologiczną w kraju uwarunkowaną pandemią, jej perspektywami i aktualnymi zasobami (materiały, leki, personel) wymaganymi do leczenia skojarzonego, podejmuje każdorazowo konsylium wielospecjalistyczne.

- Decyzje dotyczące leczenia powinny być podejmowane wraz z chorym i uwzględniać jego wolę, potencjalne korzyści leczenia przeciwnowotworowego oraz jego ryzyko, w tym zagrożenie związane z zakażeniem SARS-CoV-2 podczas leczenia i jego konsekwencje (także w odniesieniu do przebiegu leczenia onkologicznego).
- Podstawowym warunkiem, który chorym na nowotwory zapewnia leczenie, jest zabezpieczenie ośrodków onkologicznych przed zakażeniem SARS-CoV-2 poprzez właściwy *triage* chorych, zapewnienie i prawidłowe wykorzystanie środków ochrony indywidualnej dla personelu oraz chorych, dostęp do testów na obecność zakażenia dla pacjentów i personelu oraz monitorowanie stanu epidemiologicznego danego ośrodka. Zaleca się, aby w miarę możliwości personel medyczny pracował tylko w jednym ośrodku.
- Zanim pacjent zgłosi się na wizytę w ośrodku onkologicznym, wskazany jest z nim kontakt telefoniczny, aby zebrać wywiad epidemiologiczny pod kątem objawów infekcji i ryzyka zakażenia oraz poinformować pacjenta o sposobach ograniczania ryzyka infekcji (w tym autoizolacja polegająca na reżimie zbliżonym do kwarantanny przez 7–14 dni przed zgłoszeniem się do szpitala).
- Przed przyjęciem do ośrodka onkologicznego, zwłaszcza jeśli planowane są inwazyjne procedury lub leczenie

#### How to cite:

Łacko A, Maciejczyk A, Kasprzak P, Dupla D, Senkus E, Wysocki W, Nowecki ZI, Matkowski R. *Proposals for the modification of diagnostics and combination treatment of breast cancer during the COVID-19 pandemic.* NOWOTWORY J Oncol 2020; 70: 77–84.

związane z ryzykiem immunosupresji, chorzy powinni być badani pod kątem zakażenia SARS-CoV-2.

- W ośrodkach onkologicznych konieczne jest zapewnienie wystarczającej przestrzeni, która pozwoli na utrzymanie zalecanej odległości między pacjentami (obecnie zaleca się odległość 2 metrów), wszędzie tam, gdzie to niezbędne i gdzie przebywa więcej osób (np. poczekalnia albo pomieszczenia, w którym podawane są wlewy).
- Należy upowszechniać wśród chorych w trakcie diagnostyki onkologicznej ogólne zasady zmniejszające ryzyko zakażenia, podkreślając negatywny wpływ ewentualnego zakażenia SARS-CoV-2 na możliwości i efektywność terapeutyczną postępowania przeciwnowotworowego.
- **Jeśli u pacjenta potwierdzono lub podejrzewa się zakażenie SARS-CoV-2, leczenie onkologiczne powinno zostać odroczone.**
- Ryzyko poważnych powikłań w przebiegu COVID-19 jest ponad 3-krotnie wyższe u pacjentów onkologicznych niż w populacji ogólnej.
- Należy dołożyć wszelkich starań, aby utrzymać ciągłość leczenia onkologicznego w trakcie pandemii, ponieważ czas jej trwania nie jest możliwy do określenia, a nadmierne odroczenie leczenia, zarówno radykalnego jak i paliatywnego, niesie za sobą ryzyko znacznego zmniejszenia szans na wyleczenie oraz pogorszenie jakości życia chorych na nowotwory.

### Piśmiennictwo

1. Liang W, Guan W, Chen R, et al. Cancer patients in SARS-CoV-2 infection: a nationwide analysis in China. *The Lancet Oncology*. 2020; 21(3): 335–337, doi: 10.1016/s1470-2045(20)30096-6.
2. Cortiula F, Pettke A, Bartoletti M, et al. Managing COVID-19 in the oncology clinic and avoiding the distraction effect. *Annals of Oncology*. 2020; 31(5): 553–555, doi: 10.1016/j.annonc.2020.03.286.
3. Curigliano G, Cardoso M, Poortmans P, et al. Recommendations for triage, prioritization and treatment of breast cancer patients during the COVID-19 pandemic. *The Breast*. 2020; 52: 8–16, doi: 10.1016/j.breast.2020.04.006.
4. Zalecenia dla pacjentów onkologicznych w związku z sytuacją epidemiologiczną w kraju. *NOWOTWORY J Oncol*. 2020; 70(2): 37–38.
5. Zalecenia Polskiego Towarzystwa Onkologicznego i Polskiego Towarzystwa Chirurgii Onkologicznej w sprawie postępowania z pacjentami onkologicznymi. *NOWOTWORY J Oncol*. 2020; 70(2): 39–40.
6. Stanowisko Polskiego Towarzystwa Chirurgii Onkologicznej w sprawie postępowania u chorych na nowotwory wymagających leczenia chirurgicznego w okresie zagrożenia epidemiologicznego. *NOWOTWORY J Oncol*. 2020; 70(2): 41–42.
7. 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. *NOWOTWORY J Oncol*. 2020; 70(2): 43–46.

### Diagnostyka obrazowa i małoinwazyjna chorób piersi w okresie pandemii COVID-19

W odniesieniu do diagnostyki obrazowej i igłowej zmian w piersi zespół opracowujący niniejsze rekomendacje proponuje:

- Nie odradzać badań obrazowych u chorych z objawami klinicznymi raka piersi.
- Nie odkładać biopsji igłowych zmian ocenionych jako BIRADS 4 lub 5.

- Rozważyć przeprowadzenie w terminie obrazowych badań kontrolnych u młodych chorych (do 45. roku życia) do 4 lat od zakończenia leczenia onkologicznego lub u chorych do 55. roku życia – w przypadku nowotworów wysokiego ryzyka wczesnego nawrotu (tj. TNBC, HER2+).
- Rozważyć przeprowadzenie badań kontrolnych u nosicieli mutacji *BRCA1/2*, którzy nie skończyli 40. roku życia, jeśli przewidywane opóźnienie terminu badania kontrolnego będzie wynosiło ponad 6 miesięcy.
- W przypadku zmian ocenionych jako BIRADS 3 rozważyć obserwację według dotychczasowego protokołu (tj. 6–6–12 mies.) lub w przypadku utrzymującego się stanu pandemii według uproszczonego protokołu (tj. 12–12 mies.).
- Przełożyć/odroczyć terminy mammografii przesiewowych.

### Piśmiennictwo

1. Society of Breast Imaging Statement on Breast Imaging during the COVID-19 Pandemic. Society of Breast Imaging. <https://www.sbi-online.org/Portals/0/Position%20Statements/2020/society-of-breast-imaging-statement-on-breast-imaging-during-COVID19-pandemic.pdf>.
2. Dietz J, Moran M, Isakoff S, et al. Recommendations for prioritization, treatment, and triage of breast cancer patients during the COVID-19 pandemic. *the COVID-19 pandemic breast cancer consortium*. *Breast Cancer Research and Treatment*. 2020; 181(3): 487–497, doi: 10.1007/s10549-020-05644-z.

### Leczenie systemowe chorych na raka piersi w okresie pandemii COVID-19

W odniesieniu do leczenia systemowego chorych na raka piersi zespół opracowujący niniejsze rekomendacje podkreśla:

- W szczególności u chorych **leczonych radykalnie** postępowanie powinno być prowadzone, o ile to tylko możliwe, według obowiązujących standardów. Modyfikacja schematów leczenia (np. zastosowanie leków doustnych zamiast dożylnych, wybór schematów o dłuższych przerwach pomiędzy cyklami) ma na celu zminimalizowanie liczby wizyt w ośrodkach onkologicznych i z tego powodu jest racjonalna, jednak nie może skutkować suboptymalnym postępowaniem terapeutycznym.
- Leczenie w systemie ambulatoryjnym lub w oddziale dziennym w ośrodku najbliższym wobec miejsca zamieszkania chorej zmniejsza ryzyko zakażenia.

### Określenie pilności leczenia systemowego

Aby zapewnić optymalny dostęp do opieki onkologicznej w okresie zagrożenia zakażeniem SARS-CoV-2, chore na nowotwory zostały podzielone na dwie grupy:

- **Grupa A** – chorzy aktualnie nie leczeni, którzy zakończyli leczenie lub z chorobą w stadium pełnej kontroli, np. obecnie otrzymujący hormonoterapię uzupełniającą,
- **Grupa B** – chorzy obecnie poddani aktywnemu leczeniu z powodu wczesnego lub zaawansowanego nowotworu; chorzy z tej grupy są kandydatami do aktywnego leczenia przeciwnowotworowego obejmującego chirurgię, radioterapię oraz leczenie systemowe.

Proces doboru leczenia powinien uwzględniać czynniki związane z nowotworem (stopień zaawansowania, fenotyp) oraz z chorym (stan ogólny, choroby współistniejące), a także indywidualne ryzyko zakażenia SARS-CoV-2 związane z prowadzonym leczeniem oraz koniecznością wizyt w ośrodku onkologicznym. Jest to szczególnie istotne w przypadku chorych starszych (>60. roku życia), z chorobami układu krążenia i/lub oddechowego, palących papierosy, wymagających transportu do ośrodka (odległe miejsce zamieszkania). W tej grupie chorych, jeśli ryzyko zakażenia przewyższa potencjalne korzyści ze standardowego leczenia, wydaje się zasadna jego modyfikacja, np. stosowanie hormonoterapii przedoperacyjnej nawet w przypadku operacyjnych nowotworów luminalnych, skrócenie leczenia trastuzumabem do 6 miesięcy, stosowanie samodzielnej hormonoterapii zamiast hormonoterapii skojarzonej z inhibitorami CDK 4/6 (tab. I).

### **Zasady leczenia systemowego chorych na raka piersi w okresie pandemii COVID-19 w zależności od fenotypu i zaawansowania nowotworu**

W odniesieniu do leczenia chorych w zależności od zaawansowania i fenotypu raka piersi zalecenia zespołu opracowującego niniejsze rekomendacje:

- dla chorych na raka piersi w stadium zaawansowania miejscowo-regionalnego, bez rozsiewu przedstawiono w tabeli II a.
- dla chorych na raka piersi w stadium rozsiewu przedstawiono w tabeli II b.

### **Monitorowanie leczenia**

W odniesieniu do monitorowania leczenia systemowego chorych na raka piersi zespół opracowujący niniejsze rekomendacje podkreśla:

- Należy ograniczać liczbę wykonywanych badań, zwłaszcza u chorych klinicznie stabilnych.
- Badania laboratoryjne u chorych, które mieszkają daleko od ośrodka onkologicznego, powinny być wykonywane lokalnie.
- Monitorowanie powikłań może odbywać się poprzez kontakt telefoniczny lub online.

### **Leczenie wspomagające**

W odniesieniu do leczenia wspomagającego chorych na raka piersi zespół opracowujący niniejsze rekomendacje podkreśla:

- Ze względu na dodatkowe ryzyko zakażenia związane z neutropenią, a także potencjalne trudności w różnicowa-

**Tabela I.** Podział chorych na grupy w zależności od etapu leczenia choroby nowotworowej oraz rekomendowane sposoby postępowania

Grupa chorych	Strategia	Środki
<b>obecnie nie leżeni</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>– zapobieganie zakażeniu</li> <li>– odroczanie wizyt kontrolnych w przypadku braku objawów aktywnej choroby</li> <li>– konsultacje telefoniczne lub online</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>– działania edukacyjne dotyczące pandemii oraz metod zapobiegania zakażeniu</li> <li>– upowszechnienie informacji dotyczących środków ochrony</li> </ul>
<b>z rozpoznaniem wczesnego nowotworu, leczeni radykalnie (przedoperacyjnie, uzupełniająco, chirurgicznie)</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>– zapobieganie zakażeniu</li> <li>– prowadzenie optymalnego dostępnego leczenia w szpitalach bez SARS-CoV-2</li> <li>– modyfikacja leczenia w razie potrzeby, przy jak najmniejszym ryzyku zmniejszenia jego skuteczności</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>– wszystkie wyżej wymienione środki</li> <li>– ścisłe ograniczenia bezpośrednich kontaktów</li> <li>– prawidłowe stosowanie przez personel zalecanych środków ochrony indywidualnej</li> <li>– monitorowanie powikłań oraz potencjalnych objawów infekcji</li> <li>– ścieżka kliniczna zabezpieczona przed zakażeniem SARS-CoV-2</li> <li>– w przypadku leczenia lekami doustnymi, wydawanie leków na 2–3 miesiące terapii</li> <li>– modyfikacja schematu leczenia, jeśli to możliwe (wydłużenie okresu pomiędzy cyklami)</li> <li>– w przypadku powikłań konsultacje telefoniczne lub online</li> </ul>
<b>z nowotworem w stadium rozsiewu</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>– zapobieganie zakażeniu</li> <li>– prowadzenie optymalnego dostępnego leczenia w szpitalach bez SARS-CoV-2</li> <li>– modyfikacja leczenia w razie potrzeby, przy jak najmniejszym ryzyku zmniejszenia jego skuteczności</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>– wszystkie wyżej wymienione środki</li> <li>– odroczanie leczenia lub okresowa przerwa w leczeniu, jeśli nie niesie to nieakceptowalnego ryzyka progresji</li> <li>– jeśli pozwala na to sytuacja kliniczna, wybór leczenia z wykorzystaniem leków doustnych i o możliwie najmniejszej mielotoksyczności</li> <li>– w przypadku leczenia lekami doustnymi, wydawanie leków na 2–3 miesiące terapii</li> <li>– u chorych z rakiem piersi luminalnym HER2-ujemnym, jeśli pozwala na to sytuacja kliniczna, odroczenie wykorzystania inhibitorów CDK4/6 (pozostawienie tej opcji do leczenia 2. linii)</li> <li>– optymalne leczenie wspomagające, rutynowe stosowanie czynników wzrostu u chorych poddanych chemioterapii o średnim i wysokim ryzyku gorączki neutropenicznej, ograniczenie wykorzystania kortykosteroidów, doustne bisfosfoniany zamiast postaci dożylnych, jeśli zasadne, wydłużenie odstępów pomiędzy podaniami</li> <li>– racjonalne monitorowanie skuteczności terapii, u chorych w stabilnym stanie klinicznym odroczanie badań obrazowych</li> </ul>

**Tabela II a.** Zasady leczenia chorych we wczesnym i miejscowo zaawansowanym stadium choroby w okresie pandemii COVID-19

Podtyp (zaawansowanie miejscowe, bez M1)	Leczenie	Uwagi
<b>rak wczesny</b>	luminalny HER2-ujemny	chirurgia lub HTH przedoperacyjna, jeśli wysokie ryzyko związane z zabiegiem
	HER2-dodatni – podtyp nieluminalny lub – podtyp luminalny potrójnie ujemny	chemioterapia przedoperacyjna (± leczenie anti-HER2) lub zabieg operacyjny
		u chorych HER2-dodatnich leczonych chemioterapią wielolekową (z udziałem antracyklin lub docetakselem z karboplatyną), z grupy niskiego ryzyka nawrotu, możliwe jest zakończenie podawania trastuzumabu po upływie pół roku leczenia anti-HER2
<b>rak miejscowo zaawansowany</b>	luminalny HER2-ujemny	chemioterapia lub hormonoterapia przedoperacyjna według standardów
	HER2-dodatni – podtyp nieluminalny lub – podtyp luminalny potrójnie ujemny	chemioterapia przedoperacyjna (± leczenie anti-HER2)

**Tabela II b.** Zasady leczenia systemowego chorych w stadium rozsiewu raka w okresie pandemii COVID-19

Podtyp (rozsiew, M1)	Leczenie	Uwagi
<b>luminalny HER2-ujemny</b>	hormonoterapia samodzielna lub w skojarzeniu z lekami ukierunkowanymi molekularnie	zaleca się wybór leków doustnych (np. inhibitory aromatazy lub tamoksyfenu zamiast fulwestrantu) i ostrożność w rozpoczynaniu leczenia inhibitorami CDK4/6, jeśli istnieje możliwość ich wykorzystania w leczeniu 2. linii
<b>HER2-dodatni</b> – nieluminalny lub – luminalny	chemioterapia lub hormonoterapia + leczenie anti-HER2	
<b>„potrójnie ujemny”</b>	chemioterapia, jeśli to możliwe doustna i/lub o możliwie najmniejszej mielotoksyczności	

niu zakażenia COVID-19 z innymi patogenami, u chorych otrzymujących chemioterapię o średnim lub wysokim ryzyku gorączki neutropenicznej zaleca się rutynowe stosowanie czynników pobudzających wzrost kolonii granulocytarnych.

- Zaleca się ostrożność w stosowaniu kortykosteroidów.
- Wobec ograniczenia w dostępie do lekarzy rodzinnych/POZ, w tym także do lokalnie wykonywanych badań laboratoryjnych, kiedy nie można wykonać takich badań u chorych z objawami infekcji, zasadne wydaje się stosowanie empirycznej antybiotykoterapii.
- U chorych ze stabilnymi przerzutami do kości możliwe jest wydłużenie odstępów czasu pomiędzy podaniami parenteralnych leków modyfikujących metabolizm kostny (bisfosfoniany, denosumab). Należy również dążyć do stworzenia możliwości podawania tych leków poza oddziałami onkologicznymi, np. przez hospicja domowe.

### Obserwacja chorych po leczeniu radykalnym

W odniesieniu do reguły obserwacji chorych na raka piersi po leczeniu radykalnym zespół opracowujący niniejsze rekomendacje podkreśla:

- Zaleca się ograniczenie liczby wizyt w okresie obserwacji, jednakże w sposób, który nie naraża chorych na ryzyko niewykrucia nawrotu potencjalnie kwalifikującego się do leczenia radykalnego.

- Optymalnie badania obrazowe (np. MMG kontrolna) powinny być wykonywane w zależności od ryzyka nawrotu choroby. U chorych z niskim ryzykiem należy je odroczyć.
- Wskazane są telekonsultacje zamiast wizyt kontrolnych; fizyczne wizyty kontrolne powinny być zarezerwowane dla chorych, u których występują niepokojące objawy.

### Piśmiennictwo

1. World Health Organization. COVID-19: Operational guidance for maintaining essential health services during an outbreak. <https://www.who.int/publications-detail/covid-19-operational-guidance-for-maintaining-essential-health-services-during-an-outbreak>.
2. Cardoso F, Kyriakides S, Ohno S, et al. Early breast cancer: ESMO Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up. *Annals of Oncology*. 2019; 30(8): 1194–1220, doi: 10.1093/annonc/mdz173.
3. Cardoso F, Senkus E, Costa A, et al. 4th ESO–ESMO International Consensus Guidelines for Advanced Breast Cancer (ABC 4). *Annals of Oncology*. 2018; 29(8): 1634–1657, doi: 10.1093/annonc/mdy192.
4. American College of Surgeons. COVID-19 Guidelines for Triage of Breast Cancer Patients. <https://www.facs.org/covid-19/clinical-guidance/elective-case/breast-cancer>.
5. National comprehensive cancer network. Coronavirus Disease 2019 (COVID-19) Resources for the Cancer Care Community. <https://www.nccn.org/covid-19/>.
6. The Treatment of Patients With Cancer and Containment of COVID-19: Experiences From Italy. Default Digital Object Group. 2020, doi: 10.1200/adn.20.200068.
7. ESMO management and treatment adapted recommendations in the COVID-19 era: Breast cancer. <https://www.esmo.org/guidelines/cancer-patient-management-during-the-covid-19-pandemic/breast-cancer-in-the-covid-19-era>.

## Radioterapia chorych na raka piersi w okresie pandemii COVID-19

### Stratyfikacja pacjentek z rakiem piersi do radioterapii

W odniesieniu do zasad prowadzenia radioterapii chorych na raka piersi zespół opracowujący niniejsze rekomendacje proponuje stratyfikację chorych według reguł opisanych w tabeli III.

W tabeli IV przedstawiono sposób modyfikacji frakcjonowania leczenia w trakcie pandemii COVID-19.

Ponadto autorzy niniejszych rekomendacji proponują następujące modyfikacje postępowania w zakresie radykalizacji leczenia chirurgicznego:

- Każdorazowo należy rozważyć odstąpienie od poszerzenia marginesów po leczeniu oszczędzającym z mikroskopowo ogniskowym dodatnim marginesem. Pacjentki z mikroskopowo dodatnim marginesem mogą być kwalifikowane

**Tabela III.** Sposób stratyfikacji chorych na raka piersi pod kątem radioterapii w okresie pandemii COVID-19

Kategoria	Postępowanie	Sytuacja kliniczna
<b>A</b>	najwyższy priorytet, konieczne rozpoczęcie radioterapii do 8 tygodni od zakończenia leczenia chirurgicznego lub systemowego	<ul style="list-style-type: none"> <li>– zapalny rak piersi</li> <li>– masywne przerzuty do <math>\geq 4</math> węzłów chłonnych</li> <li>– masywne LVI</li> <li>– TNBC z N+</li> <li>– ypN+</li> <li>– wznowa regionalna</li> </ul>
<b>B</b>	konieczne rozpoczęcie radioterapii do 16 tygodni od zakończenia leczenia chirurgicznego lub systemowego	<ul style="list-style-type: none"> <li>– T4 (inne niż zapalny rak piersi)</li> <li>– TNBC, N0</li> <li>– ypT+ i ypN0</li> <li>– LVI (NOS)</li> <li>– inwazyjny nowotwór u chorych poniżej 40. roku życia</li> <li>– ER+ z 1–3 pozytywnymi węzłami chłonnymi i innymi czynnikami niekorzystnymi rokowniczo (G3, LVI)</li> </ul>
<b>C</b>	możliwe odroczenie radioterapii do 20 tygodni od zakończenia leczenia chirurgicznego lub systemowego	<ul style="list-style-type: none"> <li>– guzy T1, T2, N0 hormonowrażliwe</li> <li>– HER2-ujemne</li> <li>– chore powyżej 40. roku życia</li> <li>– chore stosujące hormonoterapię</li> <li>– niekorzystne czynniki rokownicze (bliskie marginesy, G3)</li> </ul>
<b>D</b>	możliwa rezygnacja z radioterapii	<ul style="list-style-type: none"> <li>– chore powyżej 65. roku życia</li> <li>– guzy do 30 mm, N0</li> <li>– ER+, HER2-ujemne, G1-2, marginesy <math>\geq 2</math> mm; uwaga – radioterapia zmniejsza 5-letnie ryzyko wznowy miejscowej o 3%</li> <li>– DCIS, zwłaszcza z ER+</li> <li>– chore stosujące hormonoterapię</li> </ul>

**Tabela IV.** Modyfikacje sposobu frakcjonowania w trakcie pandemii COVID-19

Wskazania	Frakcjonowanie
<b>APBI</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>– 5 frakcji po 6 Gy co 2. dzień do dawki całkowitej 30 Gy</li> <li>– technika IMRT lub</li> <li>– wg FAST Forward: 5 frakcji po 5,2 Gy do 26 Gy w ciągu tygodnia</li> </ul>
<ul style="list-style-type: none"> <li>– Wiek <math>&gt; 50</math> roku życia; guz <math>\leq 2</math> cm T1, negatywne marginesy szerokości min. 2 mm bez LVI, ER+, BRCA negatywne lub</li> <li>– DCIS o niskim i pośrednim stopniu różnicowania, wykryty w MMG skryningowej, wielkości <math>\leq 2</math> cm z negatywnymi marginesami <math>\geq 3</math> mm, zwłaszcza z lewostronną lokalizacją</li> </ul>	
<b>WBI</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>– wg UK FAST: 5 frakcji po 5,7 Gy 1 x w tygodniu do 28,5 Gy</li> <li>lub:</li> <li>– wg FAST Forward: 5 frakcji po 5,2 Gy do 26 Gy w ciągu tygodnia</li> </ul>
<ul style="list-style-type: none"> <li>– <b>Rezygnacja z BOOSTU:</b> pacjentki T1-2N0 w wieku powyżej 50 lat z ujemnymi marginesami wielkości <math>\geq 2</math> mm, bez niekorzystnych czynników rokowniczych (G3, komponenta DCIS)</li> <li>– <b>Rezygnacja z napromieniania węzłów chłonnych:</b> Pacjentki pomenopauzalne T1, ER+, HER-, G1-2, SLND do 2 zajętych węzłów chłonnych (wówczas z objęciem I piętra wraz z miejscem po usuniętym węzle wartowniczym)</li> </ul>	
<b>WBI + BOOST <math>\pm</math> RNI</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>SIB 15 frakcji po 2,66 Gy na pierś i 3,2 Gy na boost do 40 Gy na pierś/ 48 Gy na boost</li> <li>SIB 16 frakcji po 2,66 Gy na pierś + 3 Gy na boost do 42,56 Gy na pierś/ 48 Gy na boost</li> </ul>
<b>WBI + RNI</b>	15 frakcji po 2,66 Gy do 40 Gy
<b>Pacjentki po mastektomii z rekonstrukcją piersi</b>	można rozważyć: <ul style="list-style-type: none"> <li>– 15 frakcji po 2,66 Gy do 40 Gy</li> <li>– lub 20 frakcji po 2,25 Gy do 45 Gy</li> </ul>

do dopromieniania (*boost*) z teleterapii (dawka i technika zależą od aktualnych możliwości zakładu radioterapii).

- Decyzja o odstąpieniu od limfadenektomii w przypadku stwierdzenia przerzutów do węzłów chłonnych wartowniczych i zastąpieniu jej radioterapią powinna być podejmowana indywidualnie na konsylium wielodyscyplinarnym. Należy wziąć pod uwagę wskazania oraz aktualne możliwości oddziału chirurgicznego i zakładu radioterapii.

## Piśmiennictwo

1. Coles CE, Aristei C, Bliss J, et al. International Guidelines on Radiation Therapy for Breast Cancer During the COVID-19 Pandemic. *Clinical Oncology*. 2020; 32(5): 279–281, doi: 10.1016/j.clon.2020.03.006.
2. Livi L, Meattini I, Marrazzo L, et al. Accelerated partial breast irradiation using intensity-modulated radiotherapy versus whole breast irradiation: 5-year survival analysis of a phase 3 randomised controlled trial. *European Journal of Cancer*. 2015; 51(4): 451–463, doi: 10.1016/j.ejca.2014.12.013.
3. Vrieling C, Werkhoven Ev, Maingon P, et al. Prognostic Factors for Local Control in Breast Cancer After Long-term Follow-up in the EORTC Boost vs No Boost Trial. *JAMA Oncol*. 2017; 3(1): 42–48, doi: 10.1001/jamaoncol.2016.3031.
4. Braunstein L, Gillespie E, Hong L, et al. Breast Radiation Therapy Under COVID-19 Pandemic Resource Constraints—Approaches to Defer or Shorten Treatment From a Comprehensive Cancer Center in the United States. *Adv Radiat Oncol*. 2020, doi: 10.1016/j.adro.2020.03.013.
5. Simcock R, Thomas T, Estes C, et al. COVID-19: Global radiation oncology’s targeted response for pandemic preparedness. *Clin Transl Radiat Oncol*. 2020; 22: 55–68, doi: 10.1016/j.ctro.2020.03.009.
6. First results of the randomised UK FAST Trial of radiotherapy hypofractionation for treatment of early breast cancer (CRUKE/04/015). *Radiother Oncol*. 2011; 100(1): 93–100, doi: 10.1016/j.radonc.2011.06.026.
7. Brunt AM, Haviland J, Wheatley D, et al. Hypofractionated breast radiotherapy for 1 week versus 3 weeks (FAST-Forward): 5-year efficacy and late normal tissue effects results from a multicentre, non-inferiority, randomised, phase 3 trial. *The Lancet*. 2020, doi: 10.1016/s0140-6736(20)30932-6.
8. Wang SL, Fang H, Song YW, et al. Hypofractionated versus conventional fractionated postmastectomy radiotherapy for patients with high-risk breast cancer: a randomised, non-inferiority, open-label, phase 3 trial. *The Lancet Oncology*. 2019; 20(3): 352–360, doi: 10.1016/s1470-2045(18)30813-1.

## Leczenie operacyjne chorych na raka piersi w okresie pandemii COVID-19

W odniesieniu do zasad leczenia operacyjnego chorych na raka piersi zespół opracowujący niniejsze rekomendacje proponuje stratyfikację chorych pod kątem pilności operacji według reguł opisanych w tabeli V.

W zależności od natężenia i aktywności pandemii oraz w sytuacji wyczerpania się zasobów sprzętowych i dostępności

personelu można podjąć decyzję o odroczeniu wszystkich zabiegów i zaopatrywaniu na ostro wyłącznie pilnych sytuacji klinicznych, takich jak nacięcie i drenaż ropnia piersi, zaopatrzenie krwawienia i/lub krwiaka, rewizja niedokrwnionych płatów po mastektomii czy operacjach oszczędzających itp.

## Zalecenia dotyczące kwalifikacji do zabiegów operacyjnych

Grupa opracowująca rekomendacje proponuje następujące przyporządkowanie typów operacji do kategorii pilności operacji przedstawionych w tabeli V.

- Na bieżąco należy wykonywać operacje u chorych z rozpoznaniem nowotworu złośliwego piersi (kategoria 1). Jeśli zezwala na to stan onkologiczny pacjentki i zachowane są wszystkie standardy, należy preferować mastektomie z jednoczasową, a nie odroczoną rekonstrukcją.
- Na bieżąco należy wykonywać następujące operacje: nacięcie i drenaż ropnia piersi, usunięcie krwiaka, rewizja niedokrwnionych płatów po mastektomii czy operacjach oszczędzających (kategoria 1).
- W wybranych sytuacjach klinicznych można rozpocząć terapię skojarzoną od przedoperacyjnego leczenia systemowego, zarówno w klasycznych wskazaniach u chorych na nowotwory miejscowo zaawansowane, u chorych na HER2-dodatniego lub potrójnie ujemnego raka piersi (chemioterapia oraz ew. immunoterapia) jak i u chorych na wczesnego, luminalnego, HER2-ujemnego raka piersi (hormonoterapia). W sposób szczegółowy zalecenia przedstawiono w rozdziale *Zasady leczenia systemowego chorych na raka piersi w okresie pandemii COVID-19 w zależności od fenotypu i zaawansowania nowotworu*.
- W przypadku braku korelacji radiologiczno-patologicznej oraz konieczności wycięcia diagnostycznego zmian o dużym ryzyku raka (>10%), leczenia operacyjnego nie należy odkładać o więcej niż kilka tygodni. Jednocześnie kolejność chorych oczekujących na operację należy ustalić uwzględniając następujący porządek (od najpilniejszych wskazań), uwzględniając wiek chorych i schorzenia towarzyszące: BIRADS 5, 4C, 4B (kategoria 2).
- W przypadku zmian B3 obarczonych wysokim ryzykiem rozpoznania raka (>10%) leczenie operacyjne należy pla-

**Tabela V.** Kategorie pilności operacji z powodu raka piersi w czasie pandemii COVID-19

<b>Kategoria 1</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>– nowe rozpoznanie nowotworu złośliwego (o ile nie jest planowane przedoperacyjne leczenie systemowe)</li> <li>– nacięcie i drenaż ropnia piersi, usunięcie krwiaka, rewizja niedokrwnionych płatów po mastektomii czy operacjach oszczędzających</li> </ul>	operować na bieżąco, bez opóźnień
<b>Kategoria 2</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>– brak korelacji radiologiczno-patologicznej oraz konieczność wycięcia diagnostycznego zmian o dużym ryzyku raka (&gt;10%)</li> </ul>	nie odkładać o więcej niż 6–12 tygodni
<b>Kategoria 3</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>– zmiany B3 obciążone ryzykiem rozpoznania raka, które nie przekracza 10%</li> <li>– operacje zmniejszające ryzyko zachorowania na raka piersi</li> <li>– odroczone rekonstrukcje piersi</li> <li>– operacje z powodu łagodnych nowotworów piersi</li> </ul>	odłożyć do czasu wygaśnięcia epidemii COVID-19 w Polsce lub do czasu stabilizacji sytuacji epidemiologicznej i zabezpieczenia ośrodka onkologicznego w optymalne zasoby kadrowe i sprzętowe



nować biorąc pod uwagę potencjalne ryzyko potwierdzenia raka, wiek chorych i schorzenia towarzyszące (kategoria 2–3). Istnieją dane wskazujące, że zmiany B3 (np. ADH, LN z ekspresją ER) mogą być leczone tamoksyfenem lub inhibitorami aromatazy. Również DCIS z ekspresją ER może być poddany przedoperacyjnej hormonoterapii przez 6 miesięcy. Z tego powodu pilność operacji w tych przypadkach należy zakwalifikować do kategorii 3 i w oczekiwaniu na zabieg poprzedzić leczenie miejscowe hormonoterapią (w miarę możliwości wskazane jest założenie klipsa znakującego zmianę).

- W przypadku zmian B3 obarczonych ryzykiem rozpoznania raka, które nie przekracza 10% (analiza wyniku biopsji w łączności z obrazem radiologicznym), ewentualne leczenie operacyjne można odłożyć/przełożyć do czasu wygaśnięcia epidemii COVID-19 w Polsce (kategoria 3).
- Większość ekspertów zaleca odstąpienie od radykalizacji chirurgicznej (poszerzenia marginesów) po leczeniu oszczędzającym raka piersi w przypadku niskiego ryzyka rezydualnej choroby nowotworowej.
- Większość ekspertów zaleca odstąpienie od dodatkowych zabiegów w zakresie dołu pachowego (np. SLB po stwierdzeniu raka po usunięciu zmian B3 lub limfadenektomii uzupełniającej po biopsjach węzłów wartowniczych, w których stwierdzono przerzuty) w przypadku niskiego ryzyka obecności rezydualnej choroby nowotworowej.
- Operacje zmniejszające ryzyko zachorowania na raka piersi należy odłożyć/przełożyć do czasu wygaśnięcia epidemii COVID-19 w Polsce (kategoria 3).
- Odroczone rekonstrukcje piersi należy odłożyć/przełożyć do czasu wygaśnięcia epidemii COVID-19 w Polsce (kategoria 3).
- Operacje wykonywane z powodu łagodnych nowotworów piersi należy odłożyć/przełożyć do czasu wygaśnięcia epidemii COVID-19 w Polsce (kategoria 3).

### **Uwagi dotyczące zakresu zabiegu operacyjnego**

Należy podkreślić, że:

- kwalifikowanie chorych do mastektomii zamiast leczenia oszczędzającego nie jest wskazane ze względu na korzystniejsze wyniki w zakresie jakości życia i odległe wyniki (przeżycia) po leczeniu oszczędzającym w stosunku do mastektomii;
- jednoczesowe jednoetapowe mastektomie i rekonstrukcje piersi z użyciem implantów (*direct to implant* – DTI) są optymalnym postępowaniem w przypadku konieczności wykonania mastektomii z powodu nowotworów złośliwych piersi (kategoria 1). Rekonstrukcje z użyciem tkanek własnych pacjentek powinny być odroczone, jednak w przypadku ich wykonywania zabiegi rewizji/rewaskularyzacji niedokrwionego płata z tkanek własnych powinny być wykonane w trybie ostrym.

### **Planowe przyjęcie do leczenia operacyjnego raka piersi**

Autorzy niniejszego dokumentu proponują, aby procedura przyjęcia chorych na raka piersi do oddziału zabiegowego w dobie pandemii COVID-19 uwzględniała następujące elementy:

- Wskazane jest ustalenie u chorych potencjalnego ryzyka infekcji wirusem SARS-CoV-2 około 48 godzin przed zabiegiem (w tym telefoniczny lub osobisty wywiad dotyczący objawów B i C – tabela VI – oraz możliwości potencjalnego kontaktu z osobami zakażonymi SARS-CoV-2).
- Zaleca się, aby chorzy poddawali się samoizolacji (kryteria samoizolacji odpowiadają definicji kwarantanny) przez 7–14 przed przyjęciem na oddział chirurgiczny.
- Wskazane jest, aby:
  - pacjenci wyrazili zgodę na samoizolację w momencie umieszczenia ich na liście do zabiegu operacyjnego oraz na badanie RT-PCR przed przyjęciem na oddział,
  - pacjenci podpisali oświadczenie, że są świadomi ryzyka infekcji wirusem SARS-CoV-2 pomimo zachowania przez szpital ostrożności i staranności w zakresie działań profilaktycznych i stosowanych środków ochronnych,
  - do leczenia operacyjnego przyjmować wyłącznie chorych, którzy nie mają objawów sugerujących zakażenie SARS-CoV-2 lub inne zakażenie górnych dróg oddechowych, z ujemnym wynikiem testu PCR w kierunku infekcji SARS-CoV-2 oraz pozostających w uprzedniej samoizolacji przez 7–14 dni.

### **Uwaga!**

W przypadku każdego chorego z objawami choroby nowotworowej, u którego stwierdzono dodatni wynik testu na COVID-19, należy zdecydować, kiedy zostanie uznany za kwalifikującego się do leczenia onkologicznego.

Chorzy z dodatnim wynikiem testu w ostrych i pilnych sytuacjach (np. ropień, krwawienie, martwica płata) muszą być operowani w szpitalu jednoimiennym, leczącym pacjentów z infekcją SARS-CoV-2.

### **Przyjęcia do operacji w zakresie piersi i węzłów chłonnych ze wskazań pilnych**

Proponuje się następujący podział operacji wymagających doraźnej interwencji:

- operacje **OSTRE**, np.: ostre krwawienie, rewaskularyzacja płata z tkanek własnych.
- operacje **PILNE**, np. krwiak, ropień, rewizja niedokrwionego płata po mastektomii/leczeniu oszczędzającym.

Testowanie przed przyjęciem chorego na „ostro” na oddział chirurgiczny polega na zebraniu wywiadu epidemiologicznego oraz – w przypadku niemożności wykonania przedoperacyjnego RT-PCR – wykonanie tomografii klatki piersiowej (pacjenci z powyższymi wskazaniami do operacji w trybie ostrym w

**Tabela VI.** Kategorie i definicje objawów zakażenia SARS-CoV-2

Kategoria objawów	Definicja
<b>Objawy B</b> ( <i>mild symptoms suggestive COVID-19</i> )	<ul style="list-style-type: none"><li>– temperatura 37–37,9 st. C lub możliwe objawy gorączki, takie jak naprzemienne dreszcze i pocenie się</li><li>– dreszcze</li><li>– bóle mięśni</li><li>– ból gardła</li><li>– biegunka</li><li>– utrata zapachu lub smaku, lub zmiana smaku</li><li>– niespecyficzne dolegliwości bólowe</li><li>– nieżyt górnych dróg oddechowych</li></ul>
<b>Objawy C</b> (SARS)	<ul style="list-style-type: none"><li>– kaszel</li><li>– duszność</li><li>– gorączka 38 st. C i większa</li></ul>

przeważającej większości prezentują podwyższoną temperaturę i często niespecyficzne dolegliwości bólowe; należy sprawdzić obecność objawów typu B lub C – tab. VI).

Zalecenie wykonania TK klatki piersiowej i RT-PCR nie dotyczy pacjentów z krwawieniem, które wystąpiło w trakcie hospitalizacji w danym ośrodku, przed którą wykonano badanie RT-PCR. Zalecenie to dotyczy natomiast chorych z ostrym krwawieniem przyjmowanych do szpitala z domu lub z innych ośrodków, jeśli jest to możliwe ze względu na stan kliniczny chorego.

**Conflict of interest:** none declared

#### Rafał Matkowski

Uniwersytet Medyczny im. Piastów Śląskich we Wrocławiu

Katedra Onkologii

Plac Hirsfelda 12

53-413 Wrocław

e-mail: rafal.matkowski@umed.wroc.pl

Received and accepted: 9 May 2020

#### Piśmiennictwo

1. COVID-19 Guidelines for Triage of Breast Cancer Patients. American College of Surgeons, ACS. <https://www.facs.org/covid-19/clinical-guidance/elective-case/breast-cancer>.
2. Dietz J, Moran M, Isakoff S, et al. Recommendations for prioritization, treatment, and triage of breast cancer patients during the COVID-19 pandemic. the COVID-19 pandemic breast cancer consortium. *Breast Cancer Res Treat.* 2020; 181(3): 487–497, doi: 10.1007/s10549-020-05644-z.
3. Clinical guide for the management of essential cancer surgery for adults during the coronavirus pandemic, 7 April 2020 Version 1, Publications approval reference: 001559. Academy of Medical Royal Colleges. <https://www.england.nhs.uk/coronavirus/wp-content/uploads/sites/52/2020/04/C0239-Specialty-guide-Essential-Cancer-surgery-and-coronavirus-v1-70420.pdf>.
4. Cuzick J, Sestak I, Forbes J, et al. Anastrozole for prevention of breast cancer in high-risk postmenopausal women (IBIS-II): an international, double-blind, randomised placebo-controlled trial. *The Lancet.* 2014; 383(9922): 1041–1048, doi: 10.1016/s0140-6736(13)62292-8.
5. Fisher B, Costantino J, Wickerham D, et al. Tamoxifen for Prevention of Breast Cancer: Report of the National Surgical Adjuvant Breast and Bowel Project P-1 Study. *J Natl Cancer Inst.* 1998; 90(18): 1371–1388, doi: 10.1093/jnci/90.18.1371.
6. Hwang E, Hyslop T, Hendrix L, et al. Phase II Single-Arm Study of Pre-operative Letrozole for Estrogen Receptor-Positive Postmenopausal Ductal Carcinoma In Situ: CALGB 40903 (Alliance). *J Clin Oncol.* 2020; 38(12): 1284–1292, doi: 10.1200/jco.19.00510.

# Wytyczne Towarzystwa Chirurgów Polskich i Polskiego Towarzystwa Chirurgii Onkologicznej w zakresie akredytacji dla ośrodków wykonujących zabiegi cytoredukcyjne oraz procedury HIPEC w leczeniu pierwotnych i wtórnych nowotworów otrzewnej

Tomasz Jastrzębski<sup>1</sup>, Piotr Richter<sup>2</sup>, Wojciech Zegarski<sup>3</sup>, Adam Dzik<sup>4</sup>,  
Grzegorz Wallner<sup>5</sup>, Arkadiusz Jeziorski<sup>6</sup>, Wojciech M. Wysocki<sup>7</sup>, Marek Jackowski<sup>8</sup>,  
Marek Bębenek<sup>9</sup>, Tomasz Olesiński<sup>10</sup>, Wojciech Polkowski<sup>11</sup>, Lucjan Wyrwicz<sup>12</sup>,  
Dariusz Wydra<sup>13</sup>, Wojciech Biernat<sup>14</sup>, Piotr Czauderna<sup>15</sup>, Michał Studniarek<sup>16</sup>, Tomasz Polec<sup>1</sup>,  
Radosław Owczuk<sup>17</sup>, Anna Sommer<sup>17</sup>, Krzysztof Szewczyk<sup>9</sup>, Jerzy Mielko<sup>11</sup>

<sup>1</sup>Katedra i Klinika Chirurgii Onkologicznej, Gdański Uniwersytet Medyczny

<sup>2</sup>Oddział Chirurgii Ogólnej, Onkologicznej, Gastroenterologicznej i Transplantologii, Szpital Uniwersytecki, Uniwersytet Jagielloński w Krakowie

<sup>3</sup>Klinika Chirurgii Onkologicznej, Centrum Onkologii, Bydgoszcz

<sup>4</sup>Klinika Chirurgii Ogólnej i Kolorektalnej, Uniwersytet Medyczny w Łodzi

<sup>5</sup>Krajowy Konsultant ds. Chirurgii Ogólnej

<sup>6</sup>Klinika Chirurgii Onkologicznej, Uniwersytet Medyczny w Łodzi, Krajowy Konsultant ds. Chirurgii Onkologicznej

<sup>7</sup>Klinika Chirurgii Ogólnej, Onkologicznej i Naczyniowej, 5. Wojskowy Szpital Kliniczny z Polikliniką, Kraków

<sup>8</sup>Katedra Chirurgii Ogólnej, Gastroenterologicznej i Onkologicznej, Uniwersytet im. Mikołaja Kopernika w Toruniu

<sup>9</sup>Oddział Chirurgii Onkologicznej i Dolnośląskie Centrum Onkologii we Wrocławiu

<sup>10</sup>Oddział Zabiegowy Kliniki Gastroenterologii Onkologicznej, Państwowy Instytut Badawczy – Narodowy Instytut Onkologii, Warszawa

<sup>11</sup>Klinika Chirurgii Onkologicznej, Uniwersytet Medyczny w Lublinie

<sup>12</sup>Klinika Onkologii i Radioterapii, Państwowy Instytut Badawczy – Narodowy Instytut Onkologii, Warszawa

<sup>13</sup>Katedra i Klinika Ginekologii Onkologicznej, Gdański Uniwersytet Medyczny

<sup>14</sup>Katedra i Zakład Patomorfologii, Gdański Uniwersytet Medyczny

<sup>15</sup>Katedra i Klinika Chirurgii i Urologii Dzieci i Młodzieży, Gdański Uniwersytet Medyczny

<sup>16</sup>Zakład Radiologii, Gdański Uniwersytet Medyczny

<sup>17</sup>Katedra i Klinika Anestezjologii i Intensywnej Terapii, Gdański Uniwersytet Medyczny

Chirurgiczne leczenie chorych z przerzutami do otrzewnej, w skojarzeniu z dootrzewnową chemioterapią perfuzyjną w hipertermii (HIPEC) oraz terapiami systemowymi, jest coraz powszechniej stosowane i przy właściwej kwalifikacji chorych pozwala uzyskać 5-letnie przeżycia na poziomie 32–52%. Niezbędnymi warunkami dobrych wyników takiego leczenia są: wysokie doświadczenie i infrastruktura ośrodka, doświadczenie zespołu operacyjnego oraz właściwa kwalifikacja do zabiegu. W następstwie dyskusji związanej z potrzebą oceny jakości i wyników leczenia, na wniosek Sekcji Nowotworów Otrzewnej Polskiego Towarzystwa Chirurgii Onkologicznej, opracowano warunki akredytacji i powołano

## How to cite:

Jastrzębski T, Richter P, Zegarski W, Dzik A, Wallner G, Jeziorski A, Wysocki WM, Jackowski M, Bębenek M, Olesiński T, Polkowski W, Wyrwicz L, Wydra D, Biernat W, Czauderna P, Studniarek M, Polec T, Owczuk R, Sommer A, Szewczyk K, Mielko J. *Guidelines from the Polish Surgical Society and Polish Society of Oncological Surgery Concerning Quality Assurance for Centres Performing Cytoreductive Procedures and HIPEC Procedures in the Treatment of Primary and Secondary Peritoneal Tumours*. NOWOTWORY J Oncol 2020; 70: 85–91.

**Key words:** akredytacja, cytoredukcja, HIPEC, jakość leczenia, nowotwory otrzewnej

## Wstęp

Chirurgiczne leczenie pacjentów z przerzutami do otrzewnej, w skojarzeniu z dootrzewnową chemioterapią perfuzyjną w hipertermii (*hyperthermic intraperitoneal chemotherapy* – HIPEC) oraz terapiami systemowymi, jest coraz powszechniej stosowane. Wyniki licznych badań wykazały, że przy odpowiedniej kwalifikacji chorych można uzyskać przeżycia 5-letnie na poziomie 32–52% [1–3]. Uzyskanie dobrych wyników leczenia zależy od stopnia zaawansowania miejscowego nowotworu w obrębie jamy otrzewnej oraz możliwości wykonania radykalnej cytoredukcji przerzutów do otrzewnej.

Zabiegi cytoredukcyjne (*cytoreductive surgery* – CRS) są bardzo rozległe, czasochłonne i wymagają od chirurga doświadczenia w wykonywaniu tego typu procedur. Wpływ na doświadczenie ma z kolei liczba przeprowadzanych zabiegów cytoredukcyjnych, ale także doświadczenie w wykonywaniu dużych operacji w obrębie jamy brzusznej [3, 4]. Nabywanie doświadczenia poprzez coraz większą liczbę wykonywanych zabiegów nazywamy „krzywą uczenia”. Jest ona różnie oceniana, w zależności od: doświadczenia ośrodka, doświadczenia chirurga, kwalifikacji do zabiegów oraz rodzaju nowotworu. Nie mniejsze znaczenie ma także doświadczenie ośrodka w leczeniu i prowadzeniu przed- i pooperacyjnym pacjentów po rozległych zabiegach chirurgicznych [4].

Wszystkie te zagadnienia mają wpływ na: jakość wykonywanych zabiegów, odsetek powikłań pooperacyjnych i zgonów z nimi związanych oraz, co jest niezwykle ważne, na długość całkowitego czasu przeżycia (*overall survival* – OS) i okresu wolnego od wznowy nowotworowej (*recurrence-free survival*, RFS).

W Polsce od 2009 roku do kwietnia 2020 roku wykonano 1056 zabiegów CRS/HIPEC w 7 ośrodkach, w tym w 5 z nich więcej niż 150 zabiegów/ośrodek. Od maja 2019 roku zabiegi CRS/HIPEC są refundowane przez Narodowy Fundusz Zdrowia na poziomie pokrywającym podstawowe koszty procedury chirurgicznej, co pozwala na ich częstsze przeprowadzanie w ośrodkach: chirurgii onkologicznej, chirurgii ogólnej, ginekologii onkologicznej i chirurgii dziecięcej.

W następstwie dyskusji związanej z potrzebą oceny jakości i wyników leczenia, na wniosek Sekcji Nowotworów Otrzewnej Polskiego Towarzystwa Chirurgii Onkologicznej (PTChO), powołano wspólną Komisję Akredytacyjną złożoną z członków Towarzystwa Chirurgów Polskich (TChP) i PTChO, której zadaniem będzie ocena ośrodków wykonujących zabiegi

cytoredukcyjne w aspekcie wszystkich czynników mających wpływ na wyniki leczenia chorych z przerzutami do otrzewnej. W tym celu utworzono również Rejestr Procedur CRS/HIPEC, do którego, wzorem innych ośrodków, np. niemieckich [5] czy francuskich [7], zgłaszany będzie każdy pacjent leczony metodą CRS/HIPEC, co jest jednym z obligatoryjnych warunków uzyskania akredytacji.

## Wskazania do zabiegów cytoredukcyjnych i HIPEC

Zabiegi cytoredukcyjne (CRS) i dootrzewnowa chemioterapia perfuzyjna w hipertermii (HIPEC) są uznanymi sposobami leczenia przerzutów do otrzewnej (*peritoneal metastases* – PM) nowotworów, takich jak: rak wyrostka robaczkowego (*appendiceal malignancy tumours*), międzybłoniak otrzewnej (*peritoneal mesothelioma*), śluzak rzekomy otrzewnej (*pseudomyxoma peritonei*), a także, u wybranych chorych, przerzutów do otrzewnej raka jelita grubego, raka żołądka oraz raka jajnika.

W przypadku śluzaka rzekomego otrzewnej, międzybłoniaka otrzewnej, pierwotnego raka otrzewnej i przerzutów do otrzewnej raka wyrostka robaczkowego zabiegi cytoredukcyjne w połączeniu z HIPEC stanowią leczenie z wyboru. W obecności przerzutów do otrzewnej raka jelita grubego zabiegi CRS/HIPEC wykonywane są u wybranych chorych, u których stopień zrakowacenia otrzewnej PCI (*Peritoneal Cancer Index*) wg Sugarbakera wynosi nie więcej niż 20 pkt, przy jednoczesnym braku przerzutów odległych z wyłączeniem przerzutów metachronicznych do wątroby (do 3 zmian przerzutowych możliwych do resekcji) i płuc (pojedynczy resekcyjny przerzut metachroniczny do płuca). W przypadku przerzutów raka żołądka do otrzewnej, zabiegi cytoredukcyjne wykonywane są u nielicznych chorych, u których zaawansowanie przerzutów do otrzewnej nie przekracza 6–8 pkt w klasyfikacji PCI.

U osób z rakiem jajnika zabiegi CRS/HIPEC zalecane są u tych z zaawansowaniem IIIC, po chemioterapii neoadjuwantowej, u których doszło do pozytywnej odpowiedzi na leczenie systemowe.

W przypadku chorych z innymi typami nowotworów, w przebiegu których pojawiły się przerzuty do otrzewnej, oraz u chorych z resekcyjnymi przerzutami do otrzewnej (lub innych narządów), u których wyczerpano możliwości leczenia systemowego, dopuszcza się wykonanie zabiegów CRS/HIPEC w przypadku: braku przerzutów narządowych, dobrego stanu ogólnego chorych i spodziewanej poprawy stanu chorobowe-

go po wykonaniu zabiegu operacyjnego. Decyzja o możliwości i konieczności wykonania tego sposobu leczenia podejmowana jest przez zespół terapeutyczny, składający się z: chirurga, onkologa klinicznego, radiologa i patologa. Zabiegi cytoredukcyjne oraz procedura HIPEC nie powinny stanowić leczenia samego w sobie, lecz być częścią zintegrowanego sposobu leczenia wielospecjalistycznego, obejmującego: systemowe leczenie neoadjuwantowe i adjuwantowe, zabiegi operacyjne, zabiegi ablacyjne, terapie celowane, leczenie systemowe immunologiczne i inne, opracowane w indywidualnym dla każdego chorego schemacie postępowania terapeutycznego. U chorego, u którego możliwe jest wykonanie leczenia pozwalającego na makroskopowe usunięcie tkanki nowotworowej, każde leczenie skojarzone/uzupełniające powinno być wykonywane z intencją wyleczenia.

Integralnym działaniem terapeutycznym, oddziałującym na wyniki leczenia, jest poprawa stanu odżywienia i wydolności oddechowej przed rozpoczęciem terapii, a także jak najwcześniejsza ocena wpływu na leczenie chorób współistniejących. Stan biologiczny pacjenta powinien oddziaływać na decyzję o: kwalifikacji, terminie i zakresie leczenia chirurgicznego.

Zabiegi CRS/HIPEC obarczone są powikłaniami związanymi głównie z rozległością samych operacji, których odsetek dochodzi nawet do 40%. Śmiertelność okołoperacyjna wynosi około 1–4%. Ogólnie częstość i stopień powikłań związanych z zabiegami CRS/HIPEC porównywane są do dużych zabiegów chirurgicznych, takich jak resekcja głowy trzustki (pankreatoduodenektomia). W związku z tym, kwalifikacja do zabiegów, przygotowanie przedoperacyjne, opieka wczesnopooperacyjna oraz prowadzenie chorego po zabiegu oczekują od zespołu: doświadczenia w dużych zabiegach chirurgicznych, wszechstronnego przygotowania zawodowego, pozwalającego na operacje wszystkich obszarów jamy brzusznej, oraz doświadczenia w operacjach wielonarządowych. Zakres cytoredukcji tkanki nowotworowej wymaga często wykonania rozległych resekcji narządowych, obszernego wycięcia otrzewnej, długoczasowych procedur chirurgicznych związanych z wychłodzeniem chorego w czasie operacji czy stosowania jako płynu per-fuzyjnego roztworu glukozy (przy podawaniu oksaliplatyny), który może spowodować zaburzenia osmolalne groźne, m.in. dla ośrodkowego układu nerwowego. Z tego powodu zabiegi CRS/HIPEC muszą być wykonywane w ośrodkach, które poprzez odpowiednią infrastrukturę oraz doświadczenie chirurgów i całego zespołu terapeutycznego, gwarantują jak najlepsze i najbezpieczniejsze dla chorego przeprowadzenie procesu leczniczego.

### **Warunki umożliwiające uzyskanie dobrych wyników leczenia oraz ograniczenie powikłań pooperacyjnych. Krzywa uczenia dla zabiegów CRS/HIPEC**

Warunkiem powodzenia leczniczego zabiegów CRS/HIPEC jest możliwość wykonania zabiegu całkowitej (CC-0) lub prawie całkowitej (CC-1) cytoredukcji oraz ograniczenie powikłań pooperacyjnych.

Bhatt i wsp. [7] analizowali wyniki leczenia 384 chorych z pierwotnymi i wtórnymi nowotworami otrzewnej, leczonych przez 8 chirurgów. 5 z nich miało 10–15 lat doświadczenia w chirurgii onkologicznej, 2 – 5–10 lat i 1 ponad 15 lat. 6/8 miało specjalizację z chirurgii ogólnej i onkologicznej, 2/8 zaś z chirurgii przewodu pokarmowego.

PCI wynosił od 3 do 36, średnio 18. CC-0 wykonano u 86,7% pacjentów, CC-1 u 4,2%, u pozostałych CC-2/3. U 114/384 wykonano dodatkowo EPIC (*early postoperative intraperitoneal chemotherapy*) z wykorzystaniem 5FU u 29% i paclitaxelu u 71% chorych. Powikłania 3.–5. st. wg Clavien-Dindo obserwowano u 27,3%. Śmiertelność okołoperacyjna 30-dniowa wynosiła 7,3%, z czego najczęstszą przyczyną była posocznica w wyniku neutropenii. Powikłania to: neutropenia – 13%, nieszczelność zespolenia – 7,8%, niedrożność – 7,6%, powikłania płucne – 4,7%, posocznica – 4,4%. 21/30 pacjentów wymagało reoperacji. We wniosku autorzy zauważają, że dla poprawy wyników leczenia niezbędne jest uzyskanie doświadczenia chirurgów wykonujących zabiegi CRS/HIPEC.

Z kolei Andreasson i wsp. [8] ocenie poddali wyniki leczenia 128 chorych ze śluzakiem otrzewnej (*pseudomyxoma peritonei*, PMP) spośród ogólnie 307 zabiegów CRS/HIPEC z powodu przerzutów do otrzewnej. Grupę podzielono na dwie części: I – chorzy w okresie nabywania doświadczenia (*learning curve*) – 73 chorych, II – chorzy po okresie szkoleniowym. Radykalność R0/R1 w gr. I i gr. II wynosiła odpowiednio: 48% vs. 80% ( $p = 0,0002$ ). Krwawienie śródoperacyjne w gr. I i gr. II wynosiło 2000 ml vs. 800 ml ( $p < 0,0001$ ), a okres hospitalizacji wynosił w gr. I 18 dni, zaś w gr. II – 16 dni ( $p = 0,016$ ). Przeżycia 4-letnie były zdecydowanie dłuższe u chorych z gr. II w porównaniu do tych z gr. I – 80% vs. 63% ( $p = 0,02$ ). Okresy wolne od wznowy (RFS) w gr. I i gr. II wynosiły: 64% i 80%; różnica była zdecydowana, mimo braku znamienności statystycznej. Na przeżycie miały wpływ czynniki podstawowe, takie jak: PCI i wynik badania hist.-pat. (MCP-L vs. MCP-H). Stabilizację wyników leczenia w PMP obserwowano po wykonaniu 220+/-10 procedur, co jest większą liczbą niż ogólnie przyjęte dla innych rodzajów nowotworów otrzewnej. Wynika to z większego stopnia zaawansowania PMP wg skali PCI kwalifikowanych do operacji aniżeli, np. w rakach jelita grubego – zakres zabiegu operacyjnego jest większy, co jest związane ze zwiększoną liczbą powikłań pooperacyjnych.

Krzywa uczenia nie powinna polegać jedynie na poprawie umiejętności chirurgicznych (które są kluczowe dla procedur cytoredukcyjnych i resekcji wielonarządowych), ale także na umiejętności prawidłowej kwalifikacji chorych do zabiegów CRS/HIPEC. Autorzy uważają, że optymalny poziom stabilizacji procedury CRS dla ośrodka uzyskuje się po wykonaniu ponad 200 tego typu zabiegów.

W publikacji autorstwa Chang i wsp. [9] porównano wyniki leczenia pacjentów z nowotworami otrzewnej w ośrodku współpracującym z bardziej doświadczonym ośrodkiem mentorskim. W badanym materiale 24 osoby miały PMP z PCI

średnio 20,3 (6–39), zaś u 26 stwierdzono przerzuty innych nowotworów do otrzewnej (głównie raka jelita grubego) z PCI średnio 8,7 (2–21). CC-0 wykonano u 80,8% chorych z przerzutami raka jelita grubego do otrzewnej, zaś u chorych z PMP odsetek CC-0 wynosił 75%. Średni czas pobytu na oddziale intensywnej terapii (OIT) wynosił 5 dni, zaś średni okres hospitalizacji – 14 dni. Nie obserwowano powikłań 3/4. stopnia ani zgonów w okresie pooperacyjnym. Powikłania 1./2. stopnia występowały u 32% chorych. Dwudziestu dziewięciu pacjentów wymagało przetoczenia krwi, z czego u chorych z PMP liczba jednostek przetoczonych była większa niż w grupie chorych z przerzutami raka jelita grubego. Zabiegi CRS/HIPEC stanowiły kompleks procedur: diagnostycznych, kwalifikacyjnych, przygotowawczych, chirurgicznych, onkologicznych i anesteziologicznych. Wszystkie one składały się na uzyskane wyniki leczenia. Według autorów, w celu uzyskania optymalnych stabilnych wyników leczenia, w tym ograniczenia powikłań i śmiertelności okołoperacyjnej, zaleca się wykonanie w ośrodku wykonującym CRS/HIPEC 90–180 zabiegów w ramach „krzywej uczenia”. Jak pokazała ocena własnych wyników, liczba zabiegów w krzywej uczenia może być mniejsza, jeśli ośrodek jest nadzorowany przez ośrodek „autoryzujący”, posiadający odpowiednie doświadczenie w zabiegach CRS/HIPEC.

W piśmiennictwie dotyczącym analizy doświadczenia chirurga i ośrodka wykonującego procedury CRS/HIPEC szeroko cytowana jest praca Voron i wsp. [10]. Autorzy jako główne czynniki ryzyka powikłań okołoperacyjnych podają: wcześniejsze wykonanie zabiegów operacyjnych w obrębie jamy brzusznej, wiek pacjenta powyżej 60 lat, zaawansowanie zmian w otrzewnej według skali PCI powyżej 12 pkt. i obejmujące więcej niż 6 regionów. Analizując wyniki uzyskane we własnym materiale, Voron proponuje zalecenia dla nowych ośrodków rozpoczynających zabiegi CRS/HIPEC, polegające na: unikaniu czynników ryzyka, ograniczeniu zabiegów cytoredukcyjnych do przerzutów raka jelita grubego, wyrostka robaczkowego i jajnika, wyłączając zabiegi u chorych z rozpoznaniem słuzakiem lub międzybłoniakiem otrzewnej. Zaleca się nadzór przez w pełni wyszkolonych chirurgów w zakresie zabiegów CRS/HIPEC. Według autorów, niezbędne jest, aby doświadczenie chirurga wynosiło nie mniej niż 40 zabiegów CRS, co jest warunkiem wykonania >70% zabiegów o całkowitej doszczętności makroskopowej (CC-0), zaś 140 dla osiągnięcia pełnych i satysfakcjonujących wyników w zakresie ograniczenia powikłań, doszczętności zabiegów operacyjnych i uzyskiwania najlepszych wyników leczniczych.

W pracy Polanco i wsp. [11] analiza obejmowała wyniki leczenia metodą CRS/HIPEC 370 chorych z rakiem wyrostka robaczkowego (282), międzybłoniakiem otrzewnej (60) i rakiem żołądka (24), u których stwierdzono przerzuty do otrzewnej. Radykalność CC-0 uzyskano ogółem u 84,2% chorych, 60-dniowy odsetek powikłań wynosił 30%, zaś śmiertelność okołoperacyjna – 1,9%. Ocena zaawansowania zmian wg PCI wykazała, że im wyższe PCI, tym większy odsetek nieradykalnych zabiegów.

Przyczyną poważnych powikłań okołoperacyjnych był wysoki stopień złośliwości histologicznej, rozpoznanie *mesothelioma peritonei* i przerzutów do otrzewnej raka żołądka. Autorzy ocenili, że w celu zmniejszenia ryzyka wykonania nieradykalnego zabiegu operacyjnego i ograniczenia poważnych powikłań okołoperacyjnych, należy wykonać 180 zabiegów CRS/HIPEC. Dla poprawy wyników leczenia onkologicznego wstępna krzywa uczenia wynosi – wg autorów – 90 zabiegów. Po wykonaniu tej liczby wzrasta odsetek 2-letnich przeżyć pacjentów. Autorzy podkreślają konieczność wykonywania tych zabiegów w szpitalach typu *high-volume*, umożliwiających ich przeprowadzenie zgodnie z przyjętymi kryteriami bezpieczeństwa.

Jedną z wcześniejszych prac omawiających konieczność nabywania doświadczenia dla poprawy wyników leczenia chirurgicznego chorych z przerzutami do otrzewnej pochodzi z ośrodka holenderskiego [12]. Analizie poddano wyniki leczenia 323 chorych z przerzutami do otrzewnej raka jelita grubego (184 chorych) i słuzakiem otrzewnej (139 chorych) w trzech kolejnych okresach 3-letnich. CC-0 wynosił w kolejnych okresach odpowiednio: 35,6%, 48,8% i 65,1%. Różnica pomiędzy poszczególnymi okresami była istotna statystycznie ( $p = 0,012$ ). Powikłania pooperacyjne zmniejszyły się z 71,2% do 34,1% ( $p < 0,001$ ). Zauważono skrócenie okresu hospitalizacji z 24 do 17 dni w porównaniu II do III okresu, czego nie obserwowano pomiędzy okresami I i II. Przeżycie 2-letnie zwiększyło się z 59,7% w okresie I, przez 61,9% w okresie II, do 71,7% w okresie III. Autorzy wykazali, że stała poprawa wyników oceniana w zakresie możliwości wykonania zabiegów CC-0 nastąpiła po wykonaniu 130 zabiegów.

Opinie dotyczące korzystnego i niezbędnego nadzoru ośrodka bardziej doświadczonego nad ośrodkiem rozpoczynającym zabiegi cytoredukcyjne przedstawiono w pracy Kusamura i wsp. [13]. Współpraca w zakresie wspomagania mentorskiego pozwala na skrócenie krzywej uczenia zabiegów CRS/HIPEC i ograniczenie początkowej liczby niekorzystnych czynników związanych z zabiegiem, takich jak: nieprawidłowa kwalifikacja czy kwalifikacja chorych o zbyt wysokim stopniu zaawansowania przerzutów do otrzewnej w stosunku do posiadanego doświadczenia, co skutkuje: niewykonaniem całkowitej cytoredukcji, wystąpieniem poważnych powikłań okołoperacyjnych i wysokim odsetkiem śmiertelności okołoperacyjnej. Opinia ta została przedstawiona po analizie własnego materiału z ośrodka włoskiego, będącego jednym z najbardziej doświadczonych w zakresie chirurgicznego leczenia przerzutów do otrzewnej [14]. W badaniu oceniono wyniki leczenia 420 chorych z nowotworami otrzewnej poddanych zabiegom CRS/HIPEC. Analizowano odsetek niecałkowitych cytoredukcji, poważnych powikłań pooperacyjnych i śmiertelności okołoperacyjnej. Czynniki wpływającymi na brak możliwości wykonania całkowitej cytoredukcji w analizie wieloczynnikowej były: gorszy stan ogólny chorych ( $p = 0,01$ ), PCI > 20 pkt ( $p = 0,001$ ), wcześniejsza chemioterapia systemowa ( $p = 0,011$ ), typ histo-

logiczny guza ( $p = 0,027$ ) oraz nabyte doświadczenie, oceniane wynikami kolejnych 50-osobowych grup chorych ( $p = 0,042$ ). Czynniki związane z wystąpieniem poważnych powikłań okołoperacyjnych w analizie wieloczynnikowej były: starszy wiek ( $>52$ . r.ż. vs.  $<52$ . r.ż.,  $p = 0,009$ ), obniżony poziom albumin  $<3,5\text{g/dl}$  ( $0,019$ ), PCI  $> 20$  pkt ( $p = 0,002$ ) i czas zabiegu  $>600$  min vs.  $<600$  min ( $p = 0,025$ ). Na występowanie powikłań nie miało wpływu nabywane doświadczenie mierzone liczbą wykonanych procedur CRS/HIPEC, co można tłumaczyć osiągnięciem maksymalnego poziomu ograniczenia powikłań po wykonaniu około 140 zabiegów. Autorzy stwierdzają, że taka liczba wykonanych zabiegów CRS/HIPEC pozwala na uzyskanie optymalnych wyników leczenia zarówno w zakresie możliwości wykonania całkowitej cytoredukcji, jak i ograniczenia poważnych powikłań pooperacyjnych.

Huang i wsp. [15] przedstawili wyniki badania obejmującego grupę 800 chorych leczonych zabiegami CRS/HIPEC z powodu pierwotnych i wtórnych nowotworów otrzewnej. Badany materiał podzielono na 8 grup, po 100 chorych. Analiza wykazała poprawę wyników leczenia ocenianych 5-letnimi przeżyciami pomiędzy grupą I (pierwszych 100 chorych) a grupą IV (chorzy 301–400). Dla przerzutów raka jelita grubego przeżycie wynosiło odpowiednio: 15% i 31%, dla PMP – 64% vs. 94%, a dla międzybłoniaka otrzewnej – 40% vs. 53%. Poprawę wyników obserwowano także w zakresie zmniejszenia powikłań okołoperacyjnych, zmniejszenia ilości przetaczanej krwi i długości hospitalizacji. Autorzy zauważają, że poprawa wyników leczenia została osiągnięta po wykonaniu 200 zabiegów CRS/HIPEC. Ograniczono także leczenie chorych z wysokim stopniem zaawansowania przerzutów do otrzewnej z PCI  $< 20$  pkt do PCI  $< 15$  pkt.

Problematyka wpływu krzywej uczenia na wyniki leczenia chorych z przerzutami do otrzewnej była także tematem pracy Kuijpers i wsp. [16]. Przeanalizowano wyniki 372 chorych z przerzutami do otrzewnej leczonych CRS/HIPEC w ośrodku mającym własne doświadczenie w tego typu zabiegach oraz w nowym ośrodku wykonującym zabiegi cytoredukcyjne. Opieka mentorska ośrodka doświadczonego wpłynęła pozytywnie na początkowy odsetek wykonywanych całkowitych cytoredukcji w nowym ośrodku, wynoszący 86% w porównaniu z 66% w ośrodku mentorskim dla pierwszych 100 zabiegów ( $p < 0,001$ ). Opieka ta spowodowała także ograniczenie poważnych powikłań okołoperacyjnych w porównaniu z ośrodkiem pionierskim. Autorzy zauważają, że współpraca mentorska pozwala na: skrócenie krzywej uczenia, wczesną poprawę jakości zabiegów cytoredukcyjnych i ograniczenie powikłań okołoperacyjnych.

### **Opinie eksperckie z ośrodków mających największe doświadczenie w zabiegach cytoredukcyjnych i HIPEC**

Analiza piśmiennictwa w zakresie warunków, które powinien spełniać chirurg wykonujący zabiegi CRS/HIPEC, wykazała duże

rozpiętości wskazań odnośnie do doświadczenia w wykonywaniu tych zabiegów dla uzyskania optymalnych wyników leczenia i ograniczenia powikłań okołoperacyjnych. Liczba ta wynosi od 40 do 90 zabiegów i często jest zależna od liczby wykonanych zabiegów w danym ośrodku. Z kolei doświadczenie ośrodka powinno obejmować nie mniej niż 90 zabiegów (aż do 200), aby uznać ośrodek za spełniający odpowiednie warunki. Biorąc pod uwagę wpływ współpracy pomiędzy bardziej i mniej doświadczonymi ośrodkami na zmniejszenie liczby samodzielnie („od początku”) wykonanych zabiegów cytoredukcyjnych przez chirurga oraz na doświadczenie całego ośrodka, krzywa uczenia nie jest ujednoczona i jest zależna od wielu czynników.

W celu uzyskania wiarygodnych opinii eksperckich w tym zakresie zwróciliśmy się drogą mailową do uznanych autorów europejskich w leczeniu chorych z nowotworami otrzewnej metodą zabiegów CRS/HIPEC:

1. Prof. Beate Rau, Chirurgische Klinik Campus Charite Mitte, Berlin, Niemcy;
2. Prof. Marcello Deraco, Director of the Peritoneal Surface Malignancies Unit Fondazione IRCCS Istituto Nazionale dei Tumori: via Venezian, 1, 20133 Mediolan, Włochy, Co-Director of ESPSO European School for Peritoneal Surface Oncology;
3. Prof. Olivier Glehen, Service de chirurgie digestive et endocrinienne, Centre Hospitalier Lyon, Francja;
4. Prof. Vic Verwaal, Aarhus University Hospital, Dania.

Według opinii ekspertów międzynarodowych przedstawionych w tabeli I, dla uzyskania optymalnej jakości zabiegów cytoredukcyjnych i jak najlepszych wyników leczenia z wykorzystaniem metody CRS/HIPEC, wymagane jest wykonanie w ośrodku minimum 100 lub 150 zabiegów. Trzech ekspertów zwróciło uwagę na potrzebę wykonywania w/w zabiegów w ośrodkach typu *high-volume*. Konieczne jest doświadczenie całego zespołu, co oznacza wykonywanie minimum 25 lub 20–30 zabiegów rocznie. Dwóch ekspertów zwróciło uwagę na potrzebę utworzenia programu szkoleniowego w zakresie zabiegów CRS/HIPEC dla chirurgów, zaś wszyscy jako element uzyskania jak najlepszych wyników dla nowych ośrodków wskazują na konieczność współpracy z ośrodkami mentorskimi. Jeden z ekspertów zwraca uwagę na konieczność posiadania bazy danych dla stałej analizy wyników leczenia. Taką bazę mają także ośrodki niemieckie, francuskie i holenderskie.

### **Propozycja zaleceń akredytacyjnych Towarzystwa Chirurgów Polskich i Polskiego Towarzystwa Chirurgii Onkologicznej odnośnie do kryteriów niezbędnych dla spełnienia warunków ośrodka referencyjnego**

Na podstawie analizy danych z piśmiennictwa, doświadczenia własnego i konsultacji z ekspertami z ośrodków zagranicznych, zespół chirurgów zrzeszonych w Sekcji Nowotworów Otrzewnej PTChO opracował model warunków niezbędnych

**Tabela I.** Opinie ekspertów europejskich w leczeniu chorych z nowotworami otrzewnej metodą zabiegów CRS/HIPEC

Źródło danych (ekspert)	Krzywa uczenia ośrodka	High-volume center	Doświadczenie zespołu chirurgicznego	Program szkoleniowy	Współpraca z ośrodkiem mentorskim	Baza danych
Prof. B. Rau		Tak	Tak		Tak	Tak
Prof. M. Deraco	150 zabiegów	Tak	25 zabiegów/rok		Tak	
Prof. O. Glehen			20–30 zabiegów/rok	Tak	Tak	
Prof. V. Verwaal	100 zabiegów	Tak		Tak	Tak	

**Tabela II.** Warunki akredytacji TChP i PTChO dla ośrodków wykonujących zabiegi cytoredukcyjne oraz HIPEC w leczeniu pierwotnych i wtórnych nowotworów otrzewnej

L.p.	WARUNKI AKREDYTACJI
1.	Szpital wykonujący pełnoprofilowy zestaw zabiegów w zakresie jamy otrzewnej
2.	Oddział intensywnego nadzoru pooperacyjnego zabezpieczający okres pooperacyjny po zabiegach CRS/HIPEC
3.	Infrastruktura szpitalna pozwalająca na przygotowanie, podawanie i użycie leków cytostatycznych
4.	Doświadczenie personelu w prowadzeniu chorych po podaniu chemioterapii
5.	Doświadczenie zespołu operacyjnego wykonującego zabiegi CRS/HIPEC w rozległych zabiegach onkologicznych w obrębie jamy brzusznej
6.	Zespół operacyjny dedykowany do zabiegów CRS/HIPEC
7.	Doświadczenie operatora >50 zabiegów CRS CC-0/1 (ośrodek referencyjny) lub <0 zabiegów CRS CC-0/1 (ośrodek mający podpisaną współpracę w zakresie oceny zabiegów CRS/HIPEC z ośrodkiem referencyjnym – mentorskim)
8.	Wykonywanie rocznie min. 20–25 zabiegów CRS/HIPEC
9.	Obligatoryjna rejestracja wszystkich zabiegów CRS/HIPEC w Rejestrze procedur CRS/HIPEC
10.	Obowiązkowy udział w corocznej analizie procedur CRS/HIPEC na podstawie danych z rejestru

do uznania ośrodka zareferencyjny (autoryzujący procedurę), które przedstawiono w tabeli II.

W okresie tworzenia ośrodków specjalistycznego leczenia nowotworów otrzewnej (tj. połączenia procedur chirurgicznych z chemioterapią śródoperacyjną) kluczowym jest przedstawienie Lidera Procedury w osobie chirurga, tj. specjalisty z zakresu chirurgii ogólnej i/lub chirurgii onkologicznej. Osoba ta musi posiadać doświadczenie zawodowe w leczeniu nowotworów jamy otrzewnej z pełnym zakresem operacji narządów jamy brzusznej. Ponadto okresowo (corocznie) oceniane będą wyniki leczenia chirurgicznego w zakresie procedur cytoredukcyjnych i HIPEC, co ma zapewnić właściwą jakość wykonanej procedury chirurgicznej, będącej kluczowym elementem dla wyników leczenia choroby nowotworowej. Wymagane jest także posiadanie certyfikatu szkolenia z zakresu stosowania aparatury do HIPEC.

### Realizacja procesu akredytacji ośrodków CRS/HIPEC przez Towarzystwo Chirurgów Polskich i Polskie Towarzystwo Chirurgii Onkologicznej

W celu opracowania zasad akredytacji, Sekcja Nowotworów Otrzewnej PTChO wystosowała wniosek do Zarządu TChP i Zarządu PTChO z prośbą o przeanalizowanie przedstawionych propozycji dotyczących warunków dla ośrodków i zespołów terapeutycznych, które powinny być spełnione dla jak najlepszego leczenia chorych z nowotworami otrzewnej. Propozycje te zostały przedstawione i przedyskutowane dwukrotnie

na spotkaniach, w których udział brały osoby wykonujące zabiegi CRS/HIPEC i mające doświadczenie w wykonywaniu dużych zabiegów w obrębie jamy brzusznej. Dodatkowo, każda z zainteresowanych osób mogła przedstawić drogą mailową swoje stanowisko i wnioski w dyskusji. Następnie, po uzyskaniu pozytywnej opinii Konsultanta Krajowego ds. Chirurgii Ogólnej i Konsultanta Krajowego ds. Chirurgii Onkologicznej, wystosowano wniosek do Zarządów TChP i PTChO o powołanie wspólnej Komisji, której zadaniem było sprawdzenie spełnienia warunków akredytacyjnych w ośrodkach zgłaszających chęć poddania się audytowi. Wyznaczono po dwóch przedstawicieli dla TChP i PTChO, mających doświadczenie w zabiegach CRS/HIPEC i/lub dużych zabiegach w obrębie jamy brzusznej.

Po uzyskaniu pozytywnej opinii Komisji Akredytacyjnej ośrodki zostaną wpisane do Rejestru zabiegów CRS/HIPEC i będą systematycznie poddawane ocenie merytorycznej w zakresie wyników leczenia chorych z nowotworami otrzewnej. Ośrodki mające mniejsze doświadczenie (brak lub mniej wykonanych zabiegów CRS/HIPEC aniżeli liczba wymagana dla uzyskania akredytacji) są zobligowane do wyboru i współpracy z ośrodkiem referencyjnym, spełniającym wszystkie wymogi akredytacji. Jest to zgodne z opiniami ekspertów międzynarodowych oraz danymi z piśmiennictwa. Corocznie Komisja Akredytacyjna będzie analizowała jakość zabiegów cytoredukcyjnych w zakresie kwalifikacji chorych oraz jakość procedur chirurgicznych w oparciu o dane ze stworzonego Rejestru zabiegów CRS/HIPEC. Do w/w rejestru zgłaszany musi być



obowiązkowo każdy chory poddany leczeniu z udziałem zabiegów CRS/HIPEC. Jest to także jeden z warunków uzyskania akredytacji TChP/PTChO przez ośrodek.

Niniejszy artykuł został przygotowany przez Sekcję Nowotworów Otrzewnej Polskiego Towarzystwa Chirurgii Onkologicznej, która jest polem aktywnej współpracy z Towarzystwem Chirurgów Polskich. Publikacja ukazuje się jednocześnie w piśmiech obu Towarzystw: *Polskim Przeglądzie Chirurgicznym* i *Nowotwory. Journal of Oncology*.

## Wykaz skrótów

CC-0 – zabieg całkowitej cytoredukcji

CC-1 – zabieg prawie całkowitej cytoredukcji

CRS – zabiegi cytoredukcyjne

EPIC – wczesna pooperacyjna chemioterapia dootrzewnowa

HIPEC – dootrzewnowa chemioterapia perfuzyjna w hipertermii

OIT – oddział intensywnej terapii

OS – całkowity czas przeżycia

PCI – stopień zrakowacenia otrzewnej

PM – przerzuty do otrzewnej

PMP – śluzak rzekomy otrzewnej

PTChO – Sekcja Nowotworów Otrzewnej Polskiego Towarzystwa Chirurgii Onkologicznej

RFS – okres wolny od wznowy nowotworowej

TChP – Towarzystwo Chirurgów Polskich

Artykuł **Wytyczne Towarzystwa Chirurgów Polskich i Polskiego Towarzystwa Chirurgii Onkologicznej w zakresie akredytacji dla ośrodków wykonujących zabiegi cytoredukcyjne oraz procedury HIPEC w leczeniu pierwotnych i wtórnych nowotworów otrzewnej** ukazał się 18 maja 2020 r. w czasopiśmie naukowym *Polish Journal of Surgery* (ISSN: 0032-373X) oraz jednocześnie w czasopiśmie naukowym *Nowotwory. Journal of Oncology* (ISSN: 2543-5248) za zgodą właściciela praw – Fundacji Polski Przegląd Chirurgiczny.

**Conflict of interest:** none declared

## Tomasz Jastrzębski

Gdański Uniwersytet Medyczny

Katedra i Klinika Chirurgii Onkologicznej

ul. M. Smoluchowskiego 17

80-001 Gdańsk

e-mail: jasek@post.pl

Received and accepted: 26 May 2020

## Piśmiennictwo

1. Elias D, Gilly F, Boutitie F, et al. Peritoneal Colorectal Carcinomatosis Treated With Surgery and Perioperative Intraperitoneal Chemotherapy: Retrospective Analysis of 523 Patients From a Multicentric French Study. *J Clin Oncol*. 2010; 28(1): 63–68, doi: 10.1200/jco.2009.23.9285.
2. Kyang L, Alzahrani N, Valle S, et al. Long-term survival outcomes of cytoreductive surgery and perioperative intraperitoneal chemotherapy: Single-institutional experience with 1225 cases. *J Surg Oncol*. 2019; 1–9, doi: 10.1002/jso.25642.
3. Leigh N, Solomon D, Feingold D, et al. Improved Survival with Experience: A 10-Year Learning Curve in Hyperthermic Intraperitoneal Chemotherapy and Cytoreductive Surgery. *Ann Surg Oncol*. 2019; 27(1): 222–231, doi: 10.1245/s10434-019-07518-1.
4. Rajeev R, Klooster B, Turaga K. Impact of surgical volume of centers on post-operative outcomes from cytoreductive surgery and hyperthermic intraperitoneal chemoperfusion. *J Gastrointest Oncol*. 2016; 7: 122–128.
5. Piso P, Nedelcut S, Rau B, et al. Morbidity and mortality following cytoreductive surgery and hyperthermic intraperitoneal chemotherapy: data from the DGA V StuDoQ Registry with 2149 consecutive patients. *Ann Surg Oncol*. 2019; 26(1): 148–154.
6. Registre National des Tumeurs Rares du Péritoine. <https://epidemiologie-fran-ce.aviesan.fr/epidemiologie-france/fiches/registre-national-des-tumeurs-ra-res-du-peritoine>.
7. Bhatt A, Mehta S, Seshadri R, et al. The Initial Indian Experience with Cytoreductive Surgery and HIPEC in the Treatment of Peritoneal Metastases. *Indian Journal of Surgical Oncology*. 2016; 7(2): 160–165, doi: 10.1007/s13193-016-0500-x.
8. Andréasson H, Lorant T, Pählman L, et al. Cytoreductive surgery plus perioperative intraperitoneal chemotherapy in pseudomyxoma peritonei: Aspects of the learning curve. *Eur J Surg Oncol*. 2014; 40(8): 930–936, doi: 10.1016/j.ejso.2014.03.001.
9. Chang KH, Kazanowski M, Staunton O, et al. Mentored experience of establishing a national peritoneal malignancy programme – Experience of first 50 operative cases. *Eur J Surg Oncol*. 2017; 43(2): 395–400, doi: 10.1016/j.ejso.2016.10.007.
10. Voron T, Eveno C, Jouvin I, et al. Cytoreductive surgery with a hyperthermic intraperitoneal chemotherapy program: Safe after 40 cases, but only controlled after 140 cases. *Eur J Surg Oncol*. 2015; 41(12): 1671–1677, doi: 10.1016/j.ejso.2015.09.005.
11. Polanco P, Ding Y, Knox J, et al. Institutional Learning Curve of Cytoreductive Surgery and Hyperthermic Intraperitoneal Chemoperfusion for Peritoneal Malignancies. *Ann Surg Oncol*. 2014; 22(5): 1673–1679, doi: 10.1245/s10434-014-4111-x.
12. Smeenk RM, Verwaal VJ, Zoetmulder F. Learning curve of combined modality treatment in peritoneal surface disease. *Br J Surg*. 2007; 94(11): 1408–1414, doi: 10.1002/bjs.5863.
13. Kusamura S, Baratti D, Virzi S, et al. Learning curve for cytoreductive surgery and hyperthermic intraperitoneal chemotherapy in peritoneal surface malignancies: Analysis of two centres. *J Surg Oncol*. 2012; 107(4): 312–319, doi: 10.1002/jso.23231.
14. Kusamura S, Baratti D, Deraco M. Multidimensional Analysis of the Learning Curve for Cytoreductive Surgery and Hyperthermic Intraperitoneal Chemotherapy in Peritoneal Surface Malignancies. *Ann Surg*. 2012; 255(2): 348–356, doi: 10.1097/sla.0b013e3182436c28.
15. Huang Y, Alzahrani N, Liauw W, et al. Learning curve for cytoreductive surgery and perioperative intraperitoneal chemotherapy for peritoneal carcinomatosis. *ANZ J Surg*. 2015; 87(1-2): 49–54, doi: 10.1111/ans.13280.
16. Kuijpers AM, Hauptmann M, Aalbers AG, et al. Cytoreduction and hyperthermic intraperitoneal chemotherapy: The learning curve reassessed. *Eur J Surg Oncol*. 2016; 42(2): 244–250, doi: 10.1016/j.ejso.2015.08.162.

# The prognostic significance of HLA-A2 expression on somatic cells in patients with left-sided colon and rectal cancers

Katarzyna Dyląg-Trojanowska<sup>1</sup>, Radosław Pach<sup>2</sup>, Maciej Siedlar<sup>3</sup>,  
Jarosław Baran<sup>3</sup>, Justyna Zybaczyńska<sup>4</sup>, Antoni M. Szczepanik<sup>2</sup>

<sup>1</sup>Department of General and Oncological Surgery, John Gawlik Hospital, Sucha Beskidzka

<sup>2</sup>First Department of General, Oncological and Gastroenterological Surgery, Jagiellonian University Medical College, Krakow

<sup>3</sup>Department of Clinical Immunology, Institute of Pediatrics, Jagiellonian University Medical College, Krakow

<sup>4</sup>Penn State Health Hershey Medical Center, Hershey, PA, USA

**Introduction.** Current knowledge about colorectal cancer (CRC) identifies tumor immunogenicity as one of the more important issues. In cancers, a prerequisite for immune system activation is the presentation of tumor associated antigen (TAA) epitopes to immunocompetent cells. HLA-A2 is one of the antigens in the context of which TAAs are present, but data on the possible impact of HLA-A2 antigen expression on the survival of patients with colorectal cancer are scarce and sometimes contradictory. The aim of this study was to analyse the relationship between HLA-A2 expression in patients with left-sided colorectal cancer in various stages of disease and their long-term survival, and to answer the question of whether a lack of HLA-A2 expression is actually a negative prognostic factor.

**Material and methods.** A prospective analysis of 58 patients with left-sided colorectal cancer was carried out. Expression of HLA-A2 was determined by patient blood lymphocyte staining, and analysed using flow cytometry.

**Results.** In the study group, patients with HLA-A2 expression lived statistically longer than HLA-A2 negative patients ( $p = 0.027$ ). There was no significant difference in overall survival between the HLA-A2+ and HLA-A2- groups with stage II and III left-sided CRC. However, the Cox proportional hazard model showed that a lack of HLA-A2 expression was a negative prognostic factor in the group of radically operated patients without distant metastases.

**Conclusions.** HLA-A2 status may affect the clinical course of patients with left-sided colon and rectal cancer, although left-sided tumors are less immunogenic than right-sided ones. HLA-A2-positive patients with left-sided colorectal cancer lived statistically longer than those who were HLA-A2-negative ( $p = 0.027$ ). Lack of HLA-A2 expression was a negative prognostic factor in the group of radically operated patients.

Biuletyn PTO NOWOTWORY 2020; 5, 3: 128–133

**Key words:** HLA, HLA-A2, left-sided colon cancer, overall survival, prognostic biomarker

## Introduction

The appropriate immune response to tumor cells is dependent on their ability to be recognized by immunocompetent

cells. Tumor associated antigens (TAA), or their epitopes, are presented by antigen presenting cells (APCs) in the context of human leukocyte antigen (HLA) expression. Some TAA-derived

## How to cite:

Dyląg-Trojanowska K, Pach R, Siedlar M, Baran J, Zybaczyńska J, Szczepanik AM. *The prognostic significance of HLA-A2 expression on somatic cells in patients with left-sided colon and rectal cancers.* NOWOTWORY J Oncol 2020; 70: 92–97.

epitopes require a specific HLA, or other antigens, for presentation. HLA class I antigens are integral membrane glycoproteins that are inherited and expressed at varying levels on the surface of virtually all somatic cells [1]. It is known that HLA-A2 (MHC class I) is common among Caucasians (approximately 45% of the Caucasian population) [2] and that some antigens characteristic for colorectal cancer (CRC) are presented in its context. These include CSNK1A1, GAS7, HAUS3, SRPX, WDR46, ERBB2, AKAP13, and MUC1 antigens.

A large proportion of cancer vaccine research has been limited to the HLA-A2-positive population, and HLA-A2-negative patients have been used as a control group in targeted immunotherapy studies [3]. However, some findings show that HLA status itself can influence the clinical course of the disease, as the natural immune response may differ between patients with or without this antigen expression.

Many studies have described HLA expression in patients with cancers of the head and neck [4], breast [5], ovary [6, 7, 8], prostate [8], primary laryngeal squamous cell cancers [9], non-small cell lung cancer [10], melanoma [1], as well as on tumor cells.

Data on the possible impact of HLA-A2 antigen expression on the survival of patients with colorectal cancer are limited and sometimes contradictory. Most data covers a mixed population of right and left-sided colon and rectal cancer patients. Since we know that MHC class I expression is often absent in micro-satellite instability (MSI) tumors [11, 12], which are clinically characterized as having a favorable prognosis and are more frequently observed in right-sided colon tumors [13, 14], the results obtained from a mixed population of all colon and rectal cancer patients might not be representative [15].

According to UICC cancer statistics published in 2018, colorectal cancer is the 3<sup>rd</sup> cancer in terms of incidence and second in cancer-related mortality in the world. Despite progress in prevention and therapy, there is still space for new therapies and translational research in colorectal cancer. In recent years, several trials on immunotherapy using checkpoint inhibitors in colorectal cancer have produced promising results [16]. However, more than 50–80% of cancer patients fail to respond to checkpoint inhibitor therapy [17]. Therefore, the investigation of predictive and prognostic factors in various subgroups of colorectal cancer patients is justified.

Colorectal cancer is not a homogenous disease in terms of primary tumor location, and there is evidence that right-sided and left-sided cancers may have different biologies and prognoses [18–21]. CRC immunogenicity, understood as the ability to induce an immune response, also differs between the right and left sides of the colon. There are two different types of colorectal cancer – those which are highly immunogenic (with multiple DNA mutations, chromosomal stability (CS), microsatellite instability (MSI) phenotype and the presence of multiple tumor-infiltrating lymphocytes (TILs), prevalent in the right colon) and those with low immunogenicity (with a limited number of DNA mutations, a microsatellite stable (MSS) and

chromosomally unstable (CIN) phenotype located in the left side of the colon and rectum) [22]. This heterogeneity should be used to stratify patients in order to provide them with the most optimal, current, and novel immune-based therapeutic strategies available in clinical practice [21].

In this study, we concentrated on tumors located in the left colon and rectum – a more homogenous sub-group of CRC. Locally advanced malignancies were the main area of interest.

The aim of this study was to answer the question of whether HLA-A2 expression is an important prognostic factor in left-sided CRC, which may present with decreased immunogenicity compared to right-sided CRC.

## Material and methods

The study group consisted of 58 colorectal cancer patients treated in a single institution between 2007 and 2012. Only patients with tumors located in the rectum or left colon were included. The term left colon was defined as the large intestine, from the left 1/3 of the transverse colon distally. All patients had histologically confirmed disease, were over 18 years-old, and had had an electively performed surgical procedure. Patients with simultaneous right-sided colon cancer or patients with a history of other neoplastic diseases were excluded. Preoperative radiotherapy was used in 3 of the rectal cancer patients. All patients had no history of autoimmune diseases or recent infections. The group was composed of 25 women and 33 men, with a mean age of 66 (SD 11), in varying stages of disease (tab. I).

The surgical procedures were carried out according to oncological guidelines. Due to the changes of the TNM staging systems during the study period, all the specimens were re-staged according to the 7<sup>th</sup> edition of the TNM. The clinical and pathological data were recorded. Patients received postoperative chemotherapy if indicated. All patients were followed up for at least 5 years, or until death, and dates of death were verified by the census registry office.

All patients provided their informed, written consent. The study was approved by the Jagiellonian University Ethical Committee KBET no. 86/B/2007 and KBET no. 122.6120.128.2015. The study was registered at ClinicalTrials.gov, registration number NCT03640572.

Blood samples were collected prior to any interventional procedure in sterile EDTA vacutainers. Cell preparation was started 1–2 hours after a blood draw. Expression of HLA-A2 was determined by patient blood lymphocyte staining, using PE-conjugated mouse anti-human HLA-A2 mAb or PE-conjugated isotype-matched mouse immunoglobulins (both BD Pharmingen) as a negative control, followed by lysis of erythrocytes (FACS Lysing Solution, BD Biosciences) and flow cytometry analysis (FACS Canto).

## Statistics

The statistical analysis was conducted using the software Statistica 13 (StatSoft Inc.). The Kaplan-Meier method was used for the calculation of survival probabilities and the Wilcoxon-

**Table I.** Clinicopathological characteristics of the patients

Tumor location	Number of patients
Left colon	27
Rectum	31
T1	0
T2	9
T3	39
T4	10
N0	25
N1	15
N2	14
Nx	4
M0	46
M1	12
Stage I	7
Stage II	18
Stage III	21
Stage IV	12
Grade 1	17
Grade 2	25
Grade 3	9
Grade not assessed	7
R0	44
R1	2
R2	12

-Gehan test for the comparison of survival curves between groups. The Cox proportional hazard model was used for multivariate analysis. The Chi-square test and the Fisher exact test were used to compare the clinical and pathological features between the HLA-A2-positive and negative groups. Mean patient age was compared using Mann Whitney's U test. A p-value of <0.05 was established as statistically significant.

## Results

Fifty-eight colorectal cancer patients were evaluated; 33 were found to be HLA-A2-positive (56% of whole study group). The distribution of clinicopathological characteristics of patients in HLA-A2+ and HLA-A2- groups are listed in table II.

**Table II.** Clinicopathological characteristics of patients in HLA2+ and HLA2- groups

	HLAA2+ n = 33	HLAA2- n = 25	p
Age	65.85 (32-82)	65.95 (52-89)	0.863
Gender M/F	21/12	12/13	0.234
T1	0	0	>0.05*
T2	5	4	0.930
T3	27	12	0.007
T4	1	9	0.001
N-	15	10	0.678
N+	18	15	0.678
M0	28	18	0.232
M1	5	7	0.232
Stage I	4	3	0.989
Stage II	11	7	0.664
Stage III	13	8	0.562
Stage IV	5	7	0.232
Left colon	20	7	0.014
Rectum	13	18	0.014
G1	10	7	0.847
G2+G3	23	18	0.847

The groups of patients with the presence or absence of HLA-A2 had similar structures in terms of age, gender, grade of differentiation (G), and TNM, and differed significantly only in terms of their T3 and T4 characteristics and location (left colon/rectum).

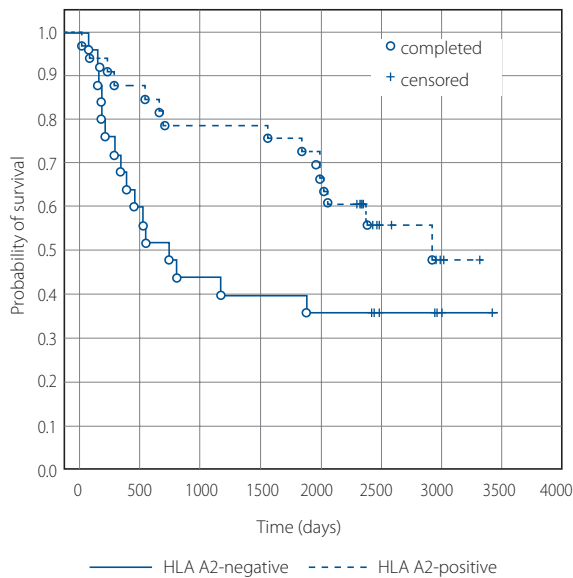
The analysis of clinicopathological features showed that in the group of patients with T3 tumors, patients with HLA-A2 expression predominated, while in the group of patients with T4 tumors most patients were HLA-A2-negative.

Among the patients with rectal tumors, the HLA-A2-negative phenotype dominated, while among patients with left-sided colon tumors, significantly more patients had HLA-A2 expression.

All the patients were followed-up for at least five years.

The 5-year survival rate for HLA-A2-positive patients in all stages was 72.7%, while for HLA-A2-negative patients it was 40% (fig. 1).

The Kaplan Meier plot (fig. 1) showed that in the entire study group HLA-A2-positive patients lived longer than



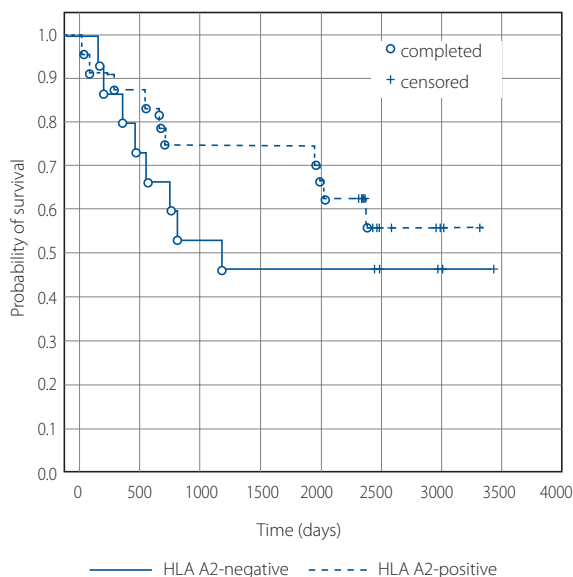
**Figure 1.** Cumulative proportion of survival for left-sided colorectal cancer patients in all tumor stages in HLA A2+ and HLA A2- groups

HLA-A2-negative ones. This difference was statistically significant ( $p = 0.027$ ) according to the Wilcoxon-Gehan test.

Therefore, in our patient cohort, we found that the expression of HLA-A2 was associated with prolonged survival. In a group consisting of stage II and III CRC analyzed together, the 5-year survival rates were 75% and 36% for HLA-A2-positive and HLA-A2-negative patients respectively. The difference between the groups however was not statistically significant (fig. 2).

An analysis of the prognostic factors in locally advanced cancer was performed.

Variables with confirmed prognostic value, such as tumor stages I-III, radicality of resection, as well as HLA-A2 status were included in the Cox proportional hazard model.



**Figure 2.** Cumulative proportions of survival for HLA-A2+ and HLA-A2- groups of left-sided colorectal cancer patients – tumor stages II+III

HLA-A2 status was an independent prognostic factor in this group of patients ( $p = 0.012$ ; HR = 2.65; with 95% CI for HR: 1.23–5.72). This finding showed that the lack of expression of HLA-A2 was an independent negative prognostic factor.

## Discussion

The results from this study show that the presence of HLA-A2 in patients with left-sided colon and rectal cancers is an important prognostic for their outcomes. HLA-A2 is among the 8 most frequent HLA alleles (HLA A\*01, A\*02, A\*03, A\*24, B\*07, B\*08, B\*44, C\*07) in the Caucasian population [23]. In our study, the expression of HLA-A2 was observed in 56% patients with CRC. This percentage is slightly higher than the prevalence of HLA-A2 antigens in the Caucasian population in Central and Western Europe, which is around 45% (42.6–51.3%), and also higher than in the results of the study by Kiewe et al. who found a frequency of exactly 50% of HLA-A2 expression. [2] However, these findings are not statistically significant.

The groups of patients with the presence or absence of HLA-A2 expression had similar structures in terms of age, gender, grade of differentiation (G) and TNM, and differed significantly only in terms of T3 and T4 characteristics and location (left colon, rectum). These patients were not preselected, and the researchers were not aware of their HLA status during patient recruitment.

The location of tumors does not influence survival, because, as previously mentioned, rectal and left-sided colon cancer patients have very similar prognosis. Moreover, only 3 rectal cancer patients received pre-operative radiotherapy (two HLA-A2-negative and one HLA-A2-positive). The depth of the invasion itself, the T feature, is not a potent prognostic factor until the tumor cannot be radically resected. In order to overcome the imbalance in the above mentioned features, a multivariate proportional hazard model was constructed.

In our analysis, there was a significantly higher survival rate for HLA-A2-positive patients, with 72.7% 5-year survival for the HLA-A2-positive patients and 40% for HLA-A2-negative patients. The difference between these groups was found to be statistically significant ( $p = 0.027$ ).

Our results conflict with the study by Kiewe et al. who found no statistically significant difference in 5-year survival and overall survival between HLA-A2-positive and HLA-A2-negative groups of patients with colorectal cancer [2]. One possible explanation for these differences might be differences in the patient cohort.

In the group of patients with locally advanced cancer after radical surgery, the lack of expression of HLA-A2 was an independent prognostic factor which negatively affected survival ( $p = 0.012$ ; HR = 2.65; with 95% CI for HR: 1.23–5.72). This phenomenon is not observed in all cancers. In breast cancer, HLA positive status is a favorable prognostic factor, however, in ovarian cancer it is a negative prognostic factor [7].

The 2015 Consensus of Molecular Subtypes (CMS) is considered the most robust classification system currently available

for CRC – with clear biological interpretability – and a basis for future clinical stratification and subtype-based targeted interventions. This study identified 4 consensus molecular subtypes: CMS1 (MSI-immune), CMS2 (canonical), CMS3 (metabolic), CMS4 (mesenchymal) [24]. In relation to the anatomical location of CRC, CMS1 dominates in the right colon, CMS2 in the left colon, and CMS3 and CMS4 tumors do not have a specific anatomic location.

The group of patients in our investigation was more homogeneous than in other studies, as only left-sided colon and rectal cancer patients were included. Earlier studies analyzed a mixed population of colorectal [2, 25, 26], colon [27], or only rectal cancer patients [15, 28]. The authors of previously published papers did not take into account the fact that colorectal cancer may differ in biology, and thus the prognosis and response to treatment may vary, depending on the location of the tumor [18–21].

HLA-A2 expression is investigated in patients in several ways. One of the approaches uses the identification of HLA-A2 on the surface of cancer cells, other approaches identify its expression on somatic cells.

In publications, HLA status is mostly characterized in terms of the tumor environment, and its involvement in the evasion of the immune response, by analysis of its expression by the immunohistochemistry in tumor-infiltrating immune cells or in tumor cells. On the other hand, HLA status is detected in host peripheral blood cells, reflecting its role in the recognition of tumor antigens, by identifying the HLA protein using techniques such as immunoassays, flow cytometry etc., or the gene alleles, mainly by polymerase chain reaction (PCR) [10].

The interpretation and comparison of studies examining HLA class I antigen expression are generally very difficult, because the methods used for the analysis of HLA class I antigen expression vary substantially [29]. According to a recently published study, exposure to an inflammatory environment might be responsible for upregulating HLA class I gene expression in tumor cells, but the presence of HLA class I molecules at the cell surface is precluded by defects in other components of the antigen processing machinery. Besides, RNA expression analysis can detect HLA class I not only in tumors but also in immune and other stromal cells expressing this HLA. Therefore, HLA class I phenotypes should be supported by genetic data confirming mechanistic defects, while RNA expression level appears insufficient to determine HLA class I tumor status [30].

Although there are some studies assessing HLA-A on CRC tumor surface in the available literature [15, 25–28, 30], HLA-A2 expression on somatic cells in patients with CRC has not been extensively studied in the past [2].

In this study we decided to determine HLA-A2 expression on somatic cells from the peripheral blood, and therefore, it is very difficult to compare our findings with those of other studies. It would be interesting to assess HLA-A2 expression on somatic and cancer cells simultaneously, but unfortunately this was not possible due to organizational and financial constraints.

Tumor cells do not present distinctly different HLA class I antigens than the host cell, however, it should be noted that one mechanism of cancer escape from the control of the immune system is the loss, or reduction, of the expression of HLA class I antigens on cancer cell surfaces. Therefore, tumor cells may differ from somatic cells in this respect. The loss of HLA class I is rather rare (16–20%) among MMR-p (MSS) tumors which dominate in the left half of the colon, which was confirmed on a larger cohort by Ijsselsteijn et al. [30]. The conclusion from their study, that HLA class I is an important determinant of metastatic homing in CRCs, is in-line with our observation of better prognosis for patients with left-sided colorectal cancer and HLA-A2 expression.

Recently, Löffler et al. [23] provided comprehensive data on the HLA presented antigenic repertoire of CRC cells. They identified a set of 758 HLA class I and 310 HLA class II presented peptides (ligandome), exclusively expressed on colorectal carcinoma tissue, and proposed 12 naturally presented HLA class I ligands out of 38 preselected peptides (five peptides each were selected for the seven most frequent HLA allotypes in the Caucasian population and three additional peptides were selected for HLA-C\*07), as putative candidates for future anti-CRC vaccination. Although among them only one HLA-A2 was presented, one cannot exclude the possibility that other non-selected peptides, including those related to HLA-A2, may be effective in the induction of an adaptive anti-tumor immune response, thus increasing the survival of HLA-A2 positive patients. Still more translational studies should be performed in order to understand CRC and immune system interactions.

## Conclusions

In summary, the results of our study show that:

1. Patients with left-sided colorectal cancer and HLA-A2 expression lived statistically longer than HLA-A2-negative patients.
2. Lack of HLA-A2 expression was a negative prognostic factor in the group of patients with radical resections without metastases.
3. HLA-A2 status may affect the clinical course of patients with left-sided colon and rectal cancer, even though these tumors are considered less immunogenic than right-sided cancers.

The question remains whether we should consider the status of HLA-A2 expression when qualifying patients for adjuvant treatment and choosing between more or less aggressive therapies to improve their treatment results.

**Funding.** This research was funded by Ministry of Science and Higher Education of Poland Grants 2P05C 001 29 and K/PBW/000421.

## Abbreviations

APC – antigen presenting cell

CI – confidence interval  
 CIN – chromosomal instability  
 CRC – colorectal cancer  
 HLA – human leukocyte antigen  
 HLA-A2 – human leukocyte antigen A2  
 HR – hazard ratio  
 MHC – major histocompatibility complex  
 MMR – mismatch repair  
 MMR-d – mismatch repair deficient  
 MMR-p – mismatch repair proficient  
 MSI – microsatellite instability  
 MSS – microsatellite stable  
 MUC1 – mucin 1  
 OS – overall survival  
 TAA – tumor-associated antigen  
 TIL – tumor-infiltrating lymphocyte

**Conflict of interest:** none declared

**Antoni M. Szczepanik**

*Jagiellonian University Medical College*

*First Department of General, Oncological and Gastroenterological Surgery*

*ul. Jakubowskiego 2*

*31-501 Kraków*

*e-mail: antoni.szczepanik@uj.edu.pl*

*Received: 17 Feb 2020*

*Accepted: 20 Apr 2020*

## References

- Pandolfi F, Boyle LA, Trentin L, et al. Expression of HLA-A2 antigen in human melanoma cell lines and its role in T-cell recognition. *Cancer Res.* 1991; 51(12): 3164–3170, indexed in Pubmed: 1904004.
- Kiewe P, Mansmann V, Scheibenbogen C, et al. HLA-A2 expression, stage, and survival in colorectal cancer. *Int J Colorectal Dis.* 2008; 23(8): 767–772, doi: 10.1007/s00384-008-0488-y, indexed in Pubmed: 18461337.
- Hee Lee Ji, Park MS, Hwang JE, et al. Dendritic cell-based immunotherapy for colon cancer using an HLA-A\*0201-restricted cytotoxic T-lymphocyte epitope from tumor-associated antigen 90K. *Cell Mol Immunol.* 2013; 10(3): 275–282, doi: 10.1038/cmi.2012.74, indexed in Pubmed: 23524651.
- Ferris RL, Hunt JL, Ferrone S. Human leukocyte antigen (HLA) class I defects in head and neck cancer: molecular mechanisms and clinical significance. *Immunol Res.* 2005; 33(2): 113–133, doi: 10.1385/IR:33:2:113, indexed in Pubmed: 16234579.
- Madjd Z, Spendlove I, Pinder SE, et al. Total loss of MHC class I is an independent indicator of good prognosis in breast cancer. *Int J Cancer.* 2005; 117(2): 248–255, doi: 10.1002/ijc.21163, indexed in Pubmed: 15900607.
- Vitale M, Pelusi G, Taroni B, et al. HLA class I antigen down-regulation in primary ovarian carcinoma lesions: association with disease stage. *Clin Cancer Res.* 2005; 11(1): 67–72, indexed in Pubmed: 15671529.
- Gamzatova Z, Villabona L, Dahlgren L, et al. Human leukocyte antigen (HLA) A2 as a negative clinical prognostic factor in patients with advanced ovarian cancer. *Gynecol Oncol.* 2006; 103(1): 145–150, doi: 10.1016/j.ygyno.2006.02.004, indexed in Pubmed: 16542716.
- De Petris L, Bergfeldt K, Hising C, et al. Correlation between HLA-A2 gene frequency, latitude, ovarian and prostate cancer mortality rates. *Med Oncol.* 2004; 21(1): 49–52, doi: 10.1385/MO:21:1:49, indexed in Pubmed: 15034213.
- Ogino T, Shigyo H, Ishii H, et al. HLA class I antigen down-regulation in primary laryngeal squamous cell carcinoma lesions as a poor prognostic marker. *Cancer Res.* 2006; 66(18): 9281–9289, doi: 10.1158/0008-5472.CAN-06-0488, indexed in Pubmed: 16982773.
- Mezquita L, Charrier M, Faivre L, et al. Prognostic value of HLA-A2 status in advanced non-small cell lung cancer patients. *Lung Cancer.* 2017; 112: 10–15, doi: 10.1016/j.lungcan.2017.07.004, indexed in Pubmed: 29191581.
- Dierssen JW, de Miranda NF, Mulder A, et al. High-resolution analysis of HLA class I alterations in colorectal cancer. *BMC Cancer.* 2006; 6: 233, doi: 10.1186/1471-2407-6-233, indexed in Pubmed: 17014712.
- Kloor M, Becker C, Benner A, et al. Immunoselective pressure and human leukocyte antigen class I antigen machinery defects in microsatellite unstable colorectal cancers. *Cancer Res.* 2005; 65(14): 6418–6424, doi: 10.1158/0008-5472.CAN-05-0044, indexed in Pubmed: 16024646.
- Söreide K, Janssen EAM, Söiland H, et al. Microsatellite instability in colorectal cancer. *Br J Surg.* 2006; 93(4): 395–406, doi: 10.1002/bjs.5328, indexed in Pubmed: 16555243.
- Kim K, Castro EJ, Shim H, et al. Differences Regarding the Molecular Features and Gut Microbiota Between Right and Left Colon Cancer. *Ann Coloproctol.* 2018; 34(6): 280–285, doi: 10.3393/ac.2018.12.17, indexed in Pubmed: 30630301.
- Speetjens FM, de Bruin EC, Morreau H, et al. Clinical impact of HLA class I expression in rectal cancer. *Cancer Immunol Immunother.* 2008; 57(5): 601–609, doi: 10.1007/s00262-007-0396-y, indexed in Pubmed: 17874100.
- Passardi A, Canale M, Valgiusti M, et al. Immune Checkpoints as a Target for Colorectal Cancer Treatment. *Int J Mol Sci.* 2017; 18(6), doi: 10.3390/ijms18061324, indexed in Pubmed: 28635639.
- Wang RF, Wang HY. Immune targets and neoantigens for cancer immunotherapy and precision medicine. *Cell Res.* 2017; 27(1): 11–37, doi: 10.1038/cr.2016.155, indexed in Pubmed: 28025978.
- Lim DRo, Kuk JK, Kim T, et al. Comparison of oncological outcomes of right-sided colon cancer versus left-sided colon cancer after curative resection: Which side is better outcome? *Medicine (Baltimore).* 2017; 96(42): e8241, doi: 10.1097/MD.00000000000008241, indexed in Pubmed: 29049212.
- Benedix F, Kube R, Meyer F, et al. Colon/Rectum Carcinomas (Primary Tumor) Study Group. Comparison of 17,641 patients with right- and left-sided colon cancer: differences in epidemiology, perioperative course, histology, and survival. *Dis Colon Rectum.* 2010; 53(1): 57–64, doi: 10.1007/DCR.0b013e3181c703a4, indexed in Pubmed: 20010352.
- Derwinger K, Gustavsson B. Variations in demography and prognosis by colon cancer location. *Anticancer Res.* 2011; 31(6): 2347–2350, indexed in Pubmed: 21737663.
- Shen H, Yang J, Huang Q, et al. Different treatment strategies and molecular features between right-sided and left-sided colon cancers. *World J Gastroenterol.* 2015; 21(21): 6470–6478, doi: 10.3748/wjg.v21.i21.6470, indexed in Pubmed: 26074686.
- de Vries NL, Swets M, Vahrmeijer AL, et al. The Immunogenicity of Colorectal Cancer in Relation to Tumor Development and Treatment. *Int J Mol Sci.* 2016; 17(7), doi: 10.3390/ijms17071030, indexed in Pubmed: 27367680.
- Löffler MW, Kowalewski DJ, Backert L, et al. Mapping the HLA Ligandome of Colorectal Cancer Reveals an Imprint of Malignant Cell Transformation. *Cancer Res.* 2018; 78(16): 4627–4641, doi: 10.1158/0008-5472.CAN-17-1745, indexed in Pubmed: 29789417.
- Guinney J, Dienstmann R, Wang X, et al. The consensus molecular subtypes of colorectal cancer. *Nat Med.* 2015; 21(11): 1350–1356, doi: 10.1038/nm.3967, indexed in Pubmed: 26457759.
- Sandel MH, Speetjens FM, Menon AG, et al. Natural killer cells infiltrating colorectal cancer and MHC class I expression. *Mol Immunol.* 2005; 42(4): 541–546, doi: 10.1016/j.molimm.2004.07.039, indexed in Pubmed: 15607811.
- Swets M, König MH, Zaalberg A, et al. HLA-G and classical HLA class I expression in primary colorectal cancer and associated liver metastases. *Hum Immunol.* 2016; 77(9): 773–779, doi: 10.1016/j.humimm.2016.03.001, indexed in Pubmed: 26968946.
- Zeestraten ECM, Reimers MS, Saadatmand S, et al. Combined analysis of HLA class I, HLA-E and HLA-G predicts prognosis in colon cancer patients. *Br J Cancer.* 2014; 110(2): 459–468, doi: 10.1038/bjc.2013.696, indexed in Pubmed: 24196788.
- Reimers MS, Engels CC, Putter H, et al. Prognostic value of HLA class I, HLA-E, HLA-G and Tregs in rectal cancer: a retrospective cohort study. *BMC Cancer.* 2014; 14: 486, doi: 10.1186/1471-2407-14-486, indexed in Pubmed: 24997850.
- Kloor M, Michel S, von Knebel Doeberitz M. Immune evasion of microsatellite unstable colorectal cancers. *Int J Cancer.* 2010; 127(5): 1001–1010, doi: 10.1002/ijc.25283, indexed in Pubmed: 20198617.
- Ijsselstein ME, Petitprez F, Lacroix L, et al. Revisiting immune escape in colorectal cancer in the era of immunotherapy. *Br J Cancer.* 2019; 120(8): 815–818, doi: 10.1038/s41416-019-0421-x, indexed in Pubmed: 30862951.

# A straightforward estimation of cardiac substructure exposure for clinical practice: example of breast rotational intensity modulated radiation therapy

Pierre Loap, Youlia Kirova

*Institut Curie, Paris, France*

**Introduction.** Mean heart dose (MHD) is the most widely used dosimetric parameter for cardiac sparing during treatment planning. Specific cardiac substructure exposure could be more clinically important, but MHD cannot provide the radiation oncologist with precise insight at the substructural level.

**Materials.** We propose a straightforward method for estimating cardiac substructure exposure based on linear regressions between mean dose delivered to cardiac substructures and MHD. We focused on breast irradiation with intensity modulated radiation therapy as an application example. Correlations between mean dose to cardiac substructures and MHD were statistically significant and usually moderate ( $r > 0.5$ ) or strong ( $r > 0.7$ ), allowing the use of such linear regression models to estimate cardiac substructure exposure from MHD for clinical practice.

**Conclusions.** This method can be extrapolated to other clinical situations for daily practice, albeit with some restrictions.

Biuletyn PTO NOWOTWORY 2020; 5, 3: 134–136

**Key words:** cardiac substructure exposure, cardiotoxicity, intensity modulated radiation therapy, breast cancer

## Introduction

Adjuvant radiation therapy decreases breast cancer mortality but poses cardiotoxicity risks [1]. Fortunately, recent techniques efficiently spare the heart [2], such as rotational intensity modulated radiation therapy (IMRT) or proton radiation therapy. However, the heart is a complex organ made of multiple histologically-diverse substructures and the widely used mean heart dose (MHD) cannot provide a precise insight at the substructural level. In this perspective, we propose a straightforward method for estimating mean doses to cardiac substructures when only MHD is known (which is the case for clinical practice), focusing on locoregional breast cancer irradiation using rotational IMRT as an application example.

## Materials

Thirty breast cancer patients having undergone breast conservation surgery and subsequently irradiated with rotational IMRT (volumetric modulated arc therapy or helical tomotherapy) were selected by random sampling from our institutional database. Sixteen patients were treated for left-sided breast cancers and 14 for right-sided breast cancers. Target volumes included the whole breast with a boost, homolateral axillary lymph nodes and internal mammary chain. Half of the radiation schedules were hypofractionated: hypofractionated regimens delivered 52.2 to 56 Gy to the tumour bed (in 18 to 23 fractions) while normofractionated regimens delivered 63 to 66 Gy. Cardiac substructures were delineated according to published international guidelines [3]. Mean doses to the heart (MHD),

---

### How to cite:

Loap P, Kirova Y. A straightforward estimation of cardiac substructure exposure for clinical practice: example of breast rotational intensity modulated radiation therapy. *NOWOTWORY J Oncol* 2020; 70: 98–100.



cardiac cavities, left ventricular walls and coronary arteries were retrieved. For each substructure, a simple linear regression was performed between the mean dose to the considered cardiac substructure and the MHD.

## Results

For all substructures, MHD was a significant explanatory variable (with the exception of the first two right coronary artery segments for left-sided irradiation). The cardiac substructures which were the most sensitive to MHD variation were the left ventricle anterior wall ( $\beta = 1.8$ ,  $p < 0.001$ ) for left-sided irradiations and the right auricle ( $\beta = 1.3$ ,  $p < 0.001$ ) for right-sided irradiations. The coronary artery segments which were the most sensitive to MHD variation were the mid segment of the left anterior descending coronary artery ( $\beta = 2.9$ ,  $p < 0.001$ ) for

left-sided irradiations and the proximal segment of the right coronary artery ( $\beta = 1.6$ ,  $p < 0.001$ ) for right-sided irradiations.

For right-sided irradiations, the correlations were usually strong ( $r > 0.7$ ). Correlations were somewhat weaker for left-sided irradiations, but the correlation coefficient was still usually greater than 0.5. The greatest correlation with the MHD was found for the distal circumflex artery segment for left-sided irradiations ( $r = 0.88$ ,  $p < 0.001$ ) and for the left ventricle septal wall ( $r = 0.95$ ,  $p < 0.001$ ) for right-sided irradiations.

## Discussion

Based on simple linear regressions, this method for estimating cardiac substructure exposure is straightforward and convenient when only MHD is available, which is often the case in daily practice since cardiac substructures are usually not

**Table I.** Provides the equations estimating the mean dose delivered to each substructure from MHD

### a. Linear models for cardiac substructure

	Cardiac substructure					
	Left-sided breast irradiation			Right-sided breast irradiation		
	Mean dose	r	p value	Mean dose	r	p value
Left ventricle (LV)	= 1.0 x MHD - 0.4	0.84	<0.001	= 0.7 x MHD - 0.7	0.95	<0.001
LV anterior wall	= 1.8 x MHD - 2.1	0.73	<0.001	= 0.7 x MHD + 0.1	0.81	<0.001
LV apical wall	= 1.4 x MHD + 0.7	0.35	0.031	= 0.6 x MHD - 0.5	0.76	<0.001
LV lateral wall	= 1.0 x MHD - 0.9	0.81	<0.001	= 0.6 x MHD - 0.7	0.94	<0.001
LV inferior wall	= 0.6 x MHD - 0.3	0.76	<0.001	= 0.6 x MHD - 0.7	0.87	<0.001
LV septal wall	= 0.9 x MHD - 0.1	0.85	<0.001	= 0.9 x MHD - 0.9	0.95	<0.001
Right ventricle	= 1.0 x MHD + 0.2	0.80	<0.001	= 1.0 x MHD - 0.6	0.92	<0.001
Left auricle	= 0.6 x MHD + 0.3	0.70	<0.001	= 1.0 x MHD - 0.7	0.91	<0.001
Right auricle	= 0.5 x MHD + 0.8	0.77	<0.001	= 1.3 x MHD - 0.3	0.80	<0.001

### b. Linear models for coronary artery segmentation

	Coronary artery segmentation					
	Left-sided breast irradiation			Right-sided breast irradiation		
	Mean dose	r	p value	Mean dose	r	p value
Left main coronary artery	= 0.8 x MHD + 1.0	0.59	0.001	= 1.0 x MHD + 0.3	0.77	<0.001
Left anterior descending artery (LADCA)	= 2.6 x MHD - 1.2	0.64	<0.001	= 0.8 x MHD + 0.3	0.73	0.001
LADCA proximal segment	= 2.4 x MHD - 5.3	0.70	<0.001	= 0.7 x MHD + 1.3	0.70	0.001
LADCA mid segment	= 2.9 x MHD - 1.3	0.53	0.004	= 0.9 x MHD + 0.7	0.55	0.007
LADCA distal segment	= 2.0 x MHD + 5.5	0.27	0.069	= 0.8 x MHD - 0.6	0.68	0.001
Circumflex artery (CxA)	= 0.8 x MHD - 0.7	0.86	<0.001	= 0.7 x MHD - 0.5	0.86	<0.001
CxA proximal segment	= 1.0 x MHD - 0.5	0.65	<0.001	= 0.8 x MHD - 0.2	0.76	<0.001
CxA distal segment	= 0.7 x MHD - 1.0	0.88	<0.001	= 0.6 x MHD - 0.5	0.83	<0.001
Right coronary artery (RCA)	= 0.7 x MHD + 0.9	0.52	0.004	= 1.2 x MHD - 0.2	0.86	<0.001
RCA proximal segment	= 0.6 x MHD + 3.3	0.24	0.070	= 1.6 x MHD + 1.3	0.76	<0.001
RCA mid segment	= 0.5 x MHD + 2.8	0.09	0.215	= 1.5 x MHD - 1.5	0.81	<0.001
RCA distal segment	= 0.5 x MHD + 0.2	0.50	0.004	= 0.9 x MHD - 1.0	0.72	0.001
RCA posterior descending segment	= 1.1 x MHD - 1.9	0.67	<0.001	= 0.6 x MHD - 0.6	0.78	<0.001

r is the correlation coefficient, p values are adjusted for multiple testing with Holm-Bonferroni method.

routinely delineated. This approach, illustrated herein for breast rotational IMRT, can be extrapolated to other clinical situations where cardiac radiation exposure is concerned.

And yet, these linear models based on MHD must be used with some caution. While correlations between MHD and mean dose to cardiac substructures were strong for right-sided irradiations, they were more moderate for left-sided irradiations: in this case, a part of the substructure exposure cannot be explained by MHD variation, generating an uncertainty in its estimation. In addition, MHD provides no information on high doses to cardiac substructures. The histological diversity of the cardiac substructure (muscle, nerves, epithelial tissues, and lymphatic and blood tissue) explains the broad range of described radiation-induced adverse cardiac events [4]: specific cardiac substructure doses may thus be more important than MHD. For instance, atrial dose correlates with specific cardiotoxicity for lung cancer patients [5–6]. Even though substructure dose constraints are not precisely known yet, toxicity studies taking into account cardiac segmentation may help clarifying them.

## Conclusions

Clinical practice and cardiotoxicity trials would gain by considering cardiac substructure exposure; relying solely on the MHD for cardiac sparing may be simplistic, but linear regression models can help in estimating cardiac substructure exposure when only MHD is available.

**Conflict of interest:** none declared

**Pierre Loap**

*Institut Curie  
26 rue d'ulm  
75006 Paris, France  
e-mail: pierre.loap@gmail.com*

*Received: 7 Mar 2020*

*Accepted: 27 Mar 2020*

## References

1. Effect of radiotherapy after mastectomy and axillary surgery on 10-year recurrence and 20-year breast cancer mortality: meta-analysis of individual patient data for 8135 women in 22 randomised trials. *The Lancet*. 2014; 383(9935): 2127–2135, doi: 10.1016/s0140-6736(14)60488-8.
2. Lauche O, Kirova YM, Fenoglio P, et al. Helical tomotherapy and volumetric modulated arc therapy: New therapeutic arms in the breast cancer radiotherapy. *World J Radiol*. 2016; 8(8): 735–742, doi: 10.4329/wjr.v8.i8.735, indexed in Pubmed: 27648167.
3. Duane F, Aznar MC, Bartlett F, et al. A cardiac contouring atlas for radiotherapy. *Radiother Oncol*. 2017; 122(3): 416–422, doi: 10.1016/j.radonc.2017.01.008, indexed in Pubmed: 28233564.
4. Piroth MD, Baumann R, Budach W, et al. Heart toxicity from breast cancer radiotherapy : Current findings, assessment, and prevention. *Strahlenther Onkol*. 2019; 195(1): 1–12, doi: 10.1007/s00066-018-1378-z, indexed in Pubmed: 30310926.
5. Stam B, Peulen H, Guckenberger M, et al. Dose to heart substructures is associated with non-cancer death after SBRT in stage I-II NSCLC patients. *Radiother Oncol*. 2017; 123(3): 370–375, doi: 10.1016/j.radonc.2017.04.017, indexed in Pubmed: 28476219.
6. Reshko LB, Kalman NS, Hugo GD, et al. Cardiac radiation dose distribution, cardiac events and mortality in early-stage lung cancer treated with stereotactic body radiation therapy (SBRT). *J Thorac Dis*. 2018; 10(4): 2346–2356, doi: 10.21037/jtd.2018.04.42, indexed in Pubmed: 29850140.

## Oncogeriatrics (part 6.)

# The usefulness of routine preoperative investigations in the qualification of an older patient for elective surgery

Jakub Kenig<sup>1</sup>, Jerzy Mituś<sup>2</sup>, Kamil Rapacz<sup>1</sup>

<sup>1</sup>Department of General, Oncological and Geriatric Surgery, Jagiellonian University Medical College, Krakow

<sup>2</sup>Department of Surgical Oncology, Maria Skłodowska-Curie National Research Institute of Oncology, Branch in Krakow

Medical history, physical examination and a Comprehensive Geriatric Assessment remain the most important elements in preparing an older patient for surgery, to determine the number of preoperative additional tests, and remain the strongest predictors of postoperative outcome. The additional 40-60 minutes devoted to its implementation at the time of qualification for surgery, is well worth the chance to significantly reduce the risk of complications in the postoperative period. The patient's chronological age alone is not a criterion for the type and number of additional tests. Routine biochemical blood serum tests (with the exceptions of haemoglobin, creatinine, albumin and HbA1c in diabetic patients) and other preoperative static investigations have not been shown to affect the risk of postoperative complications, no more so in the older population. It is also misleading to believe that a large number of preoperative tests will protect the attending physician from legal liability.

Biuletyn PTO NOWOTWORY 2020; 5, 3: 137–140

**Key words:** older patient, preoperative investigations, elective surgery, elderly

Advances in medicine and other areas of life have caused the number of people over 80 years old to increase by 70% over the past few decades. Elderly patients account for half of the adults operated on, but about 80% of peri- and postoperative complications are in this age group [1]. As a result, the costs of preoperative diagnostics and treatment is increasing significantly; therefore we should use our resources wisely.

All the below recommendations are based on the guidelines of scientific societies, supplemented, whenever possible, with studies on older surgical patients [2–5].

Preoperative investigations are used to detect disorders in asymptomatic patients in order to prevent unexpected problems. Many surveys conducted among physicians show that

additional tests are very often performed without indications, or if they are already carried out, have no effect on patient management [6]. In this context, it is also interesting to observe the results of the study "Less is more" by Wijeysonder et al., in which 100,000 patients, who underwent internal consultation with various medical implications, were included in the study. The authors observed that there was a perceived necessity to perform further, often unnecessary tests, thereby changing the date of surgery and, what is more, increasing the 30-day risk of death related to the explanatory procedures carried out [7]. Furthermore, in the Ramesh B et al. study, including 300 people >65 years old, operated on due to oncological reasons, only 12.7% of patients had abnormalities in routine biochemical

### How to cite:

Kenig J, Mituś J, Rapacz K. *Oncogeriatrics (part 6.). The usefulness of routine preoperative investigations in the qualification of an older patient for elective surgery.* NOWOTWORY J Oncol 2020; 70: 101–104.

blood tests. There was also no significant connection between these abnormalities and increased risk of postoperative complications [8].

Therefore, any decision regarding the necessary biochemical tests, imaging and consultations should be made individually, taking into consideration the patient's current general condition, comorbidities and estimated surgical risk, which is an indicator of the 30-day risk of death due to cardiovascular reasons resulting only from the type of surgery, and excluding the patient's associated diseases (tab. I).

For elective surgery, pre-operative assessment and testing should be done early enough to clear potential abnormalities. It is currently accepted that this time should not be longer than 6 weeks from the date of the planned surgery [5].

A properly taken medical history, physical examination and Comprehensive Geriatric Assessment remain the most important elements in preparing an older patient for elective surgery and determining the number of additional tests it is necessary to perform. Unfortunately, as shown in surveys conducted among physicians, a detailed medical history and full physical examination is rarely carried out at the time of qualification [8].

In the older population, there are common abnormalities in the results of laboratory tests that do not change preoperative procedures in any way and, more importantly, do not correlate with the frequency of postoperative complications, even in the oldest age groups (80–100 years). Therefore, age alone should not determine the need for routine biochemical testing of these patients [6].

A complete blood count should be performed in ASA patients scored 1–4 before each high-risk procedure and should be considered in patients with ASA 3–4 who have qualified for intermediate risk surgery with known cardiovascular and/or renal disease, if they have previously undiagnosed symptoms. In all other cases, a complete blood count is not routinely recommended [2].

Electrolytes, urea and creatinine should be performed in patients with ASA scored 1–4 who have qualified for high risk procedures, ASA 3–4 in all types of surgery and if the patient

is taking diuretics, is diagnosed with chronic kidney disease, diabetes or when preparing the patient for surgery may change their value significantly (preoperative bowel preparation). However, it should also be stressed that the determination of serum creatinine is of great value in identifying patients with cardiac risk. Serum creatinine >170 mmol/l or >2 mg/dl or creatinine clearance <60 ml/min/1.73m<sup>2</sup> is one of the six independent risk factors for perioperative cardiac complications [9].

In all older patients, pre-operative fasting blood sugar measurement should be performed. This will detect previously unknown or incorrectly treated diabetes or impaired glucose tolerance, which significantly correlates with the risk of postoperative complications. The determination of glycated hemoglobin (HbA1c) is recommended in patients with diagnosed diabetes who have not had it checked in the last 3 months [2].

Levels of alanine transaminase and aspartate transaminase are not routinely recommended but should only be performed for patients with suspected or diagnosed liver and biliary tract disease. It has also been shown that asymptomatic abnormalities in liver enzyme results do not change the perioperative management and are not prognostic in postoperative course. Patients with liver cirrhosis have a significantly increased risk of death and postoperative complications. However, this risk is proportional to the severity of liver cirrhosis measured by the Childs-Pugh classification, and not to the level of the above-mentioned enzymes [10, 11].

It is advisable to check the level of serum albumin concentration in all elderly patients qualified for high risk surgery. Preoperative albumin concentration is one of the most important indicators of perioperative risk of complications and death (this correlation is linear and becomes statistically significant at serum albumin <3.5g /dl). In patients scheduled for elective surgery, hypoalbuminaemia, with clinical compliance, is most often symptomatic of malnutrition. This condition significantly increases the risk of postoperative complications and requires nutritional treatment and postponement of elective surgery according to the guidelines [12].

There is no indication for the routine monitoring of coagulation parameters in all patients. This is due to the fact that

**Table I.** Estimated 30-day risk of death from cardiovascular causes resulting from the type of surgery without taking into account the patient's accompanying diseases [5]

Low risk <1%	Intermediate risk 1–5%	High risk >5%
<ul style="list-style-type: none"> <li>– Superficial skin and subcutaneous tissue operations</li> <li>– Thyroid surgery</li> <li>– Breast surgery</li> <li>– Minor urological procedures, including transurethral procedures</li> <li>– Minor gynecological procedures</li> <li>– Minor orthopedic procedures</li> <li>– Cervical vascular surgery in asymptomatic patients</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>– Cholecystectomy, splenectomy, hiatal hernia surgery</li> <li>– Major urological (except bladder resection) and gynecological procedures</li> <li>– Major orthopedic procedures</li> <li>– Cervical vessels treatment in symptomatic patients</li> <li>– Endovascular procedures (including aortic aneurysm)</li> <li>– Minor thoracic surgery</li> <li>– Kidney transplantation</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>– Oesophageal, duodenal, pancreatic, biliary and liver surgery</li> <li>– Colorectal surgery</li> <li>– Adrenal resection</li> <li>– Total bladder resection</li> <li>– Open limb vascular procedures</li> <li>– Major thoracic surgery</li> <li>– Lung/liver transplantation</li> </ul>

activated partial thromboplastin time, normalized prothrombin time and platelet count do not allow the detection of the most common abnormalities. A detailed history (regarding bleeding disorders in the past, epistaxis, intra-articular and soft tissue bleeding, prolonged bleeding after tooth extraction, excessive bleeding during menstruation, family history regarding such disorders, medications taken) is more sensitive and specific than the routine tests mentioned above, a fact which has been confirmed in studies involving very large groups of surgical patients. Therefore, coagulation parameters should be determined when the patient has a positive history in the aforementioned abnormalities and in patients with ASA scored 3–4 with chronic liver disease undergoing intermediate- or high-risk surgery. If the patient is taking novel oral anticoagulants, however, there are currently no simple tests to assess the coagulation system [13].

Thyroid stimulating hormone (TSH) level should be performed on all patients qualified for intermediate- and high-risk operations. Some studies have identified this parameter, along with complete blood count, as one of the most common abnormalities occurring in the older population [8]. In oncological patients, most often the level of the TSH in blood serum is taken before computed tomography.

It is not recommended to routinely perform a urinalysis prior to surgery except for patients with dysuric symptoms or when it is necessary to determine the baseline status before urological and orthopedic surgery. Arterial blood gas analysis is not routinely recommended for patients qualified for elective surgery [4].

Performing a pre-operative electrocardiogram (ECG) at rest is recommended for asymptomatic patients who have qualified for high-risk surgery, patients with more than one cardiac risk factor (coronary heart disease, heart failure, stroke or transient ischemic attack of the central nervous system, renal dysfunction, diabetes requiring treatment with insulin), and in the case of patients with ASA 3–4 also for low-risk procedures. An ECG at rest does not provide additional information when used as a screening method in elderly patients. Cardiac echocardiography should be performed on all patients with recently detected heart murmurs, dyspnoea, syncope and heart failure symptoms. The results of resting echocardiography do not correlate with perioperative cardiovascular complications. Echocardiography may be considered in patients with no clinical symptoms, with no ECG changes, who are undergoing high-risk procedures [14, 15].

A chest X-ray is not recommended as a routine pre-operative examination because it has very limited value. The procedure is recommended only if the result may have an impact on the change in perioperative management (pneumonia, suspected anatomical abnormalities). The sensitivity of this test in heart disease is low and rarely effects a change in perioperative management, which is why it is not recommended as a routine test [16].

Spirometry is not routinely recommended for patients qualified for elective surgery except patients with ASA 3 and 4 with suspected or known respiratory disease and who are eligible for high risk surgery [17].

Indications for coronary angiography are based on an evaluation algorithm that takes into account the following data: the urgency of the operation, the patient's clinical stability, the cardiac risk of the operation, the patient's performance, clinical cardiac risk factors and the level of induced ischemia. A detailed description of the algorithm is available on the website of the Polish and European Society of Cardiology.

The patient's chronological age alone is not a criterion for the type and number of additional tests. Routine biochemical blood serum tests (except for haemoglobin, creatinine, albumin and HbA1c in diabetic patients) and other preoperative investigations have not been shown to affect the risk of postoperative complications in the older population. The key is a proper medical history and physical examination, extended by the Comprehensive Geriatric Assessment. In our opinion, the 40–60 minutes devoted before surgery to its implementation, is well worth the chance of significantly reducing the risk of complications in the postoperative period, which are often associated in the case of elderly people with prolonged hospitalization, the risk of disability, dependence on the care of others, and an increased risk of death, not to mention the costs. It is also misleading to believe that a large number of preoperative tests will protect the attending physician from legal liability.

**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  
e-mail: jkenig@cm-uj.krakow.pl*

*Received and accepted: 4 Apr 2020*

## References

1. Eurostat. Mortality and life expectancy statistics. [http://epp.eurostat.ec.europa.eu/statistics\\_explained/index.php/Mortality\\_and\\_life\\_expectancy\\_statistics](http://epp.eurostat.ec.europa.eu/statistics_explained/index.php/Mortality_and_life_expectancy_statistics).
2. National Institute for Health and Care Excellence. Preoperative tests (update) Routine preoperative tests for elective surgery. April 2016. <https://www.nice.org.uk/guidance/NG45>.
3. Hert SDe, Staender S, Fritsch G, et al. Pre-operative evaluation of adults undergoing elective noncardiac surgery. *Eur J Anaesthesiol*. 2018; 35(6): 407–465, doi: 10.1097/eja.0000000000000817.
4. Präoperative Evaluation erwachsener Patienten vor elektiven, nichtkardiologischen Eingriffen. *Der Anaesthesist*. 2010; 59(11): 1041–1050, doi: 10.1007/s00101-010-1793-8.
5. Grodzicki T, Kenig J. *Problemy okołoperacyjne u osób w wieku podeszłym*. PZWL Wydawnictwo Lekarskie 2018.
6. Chung F, Yuan H, Yin L, et al. Elimination of preoperative testing in ambulatory surgery. *Anesth Analg*. 2009; 108(2): 467–475, doi: 10.1213/ane.0b013e318176bc19, indexed in Pubmed: 19151274.
7. Wijeyesundera DN, Austin PC, Beattie WS, et al. Outcomes and processes of care related to preoperative medical consultation. *Arch Intern Med*.

- 2010; 170(15): 1365–1374, doi: 10.1001/archinternmed.2010.204, indexed in Pubmed: 20696963.
8. Ramesh B, Pillai VS, Koshy RC, et al. Role of preoperative investigations in elderly patients undergoing oncosurgical procedures - A retrospective review audit. *J Anaesthesiol Clin Pharmacol.* 2018; 34(4): 535–539, doi: 10.4103/joacp.JOACP\_147\_17, indexed in Pubmed: 30774237.
  9. Dehne MG, Junger A, Hartmann B, et al. Serum creatinine and perioperative outcome—a matched-pairs approach using computerised anaesthesia records. *Eur J Anaesthesiol.* 2005; 22(2): 89–95, doi: 10.1017/s0265021505000177, indexed in Pubmed: 15816585.
  10. Bierle DM, Raslau D, Regan DW, et al. Preoperative Evaluation Before Noncardiac Surgery. *Mayo Clin Proc.* 2020; 95(4): 807–822, doi: 10.1016/j.mayocp.2019.04.029, indexed in Pubmed: 31753535.
  11. National Institute for Health and Care Excellence. Preoperative tests (update) Routine preoperative tests for elective surgery. April 2016.
  12. Dzankic S, Pastor D, Gonzalez C, et al. The prevalence and predictive value of abnormal preoperative laboratory tests in elderly surgical patients. *Anesth Analg.* 2001; 93(2): 301–8, 2nd contents page, doi: 10.1097/0000539-200108000-00013, indexed in Pubmed: 11473849.
  13. Seicean A, Schiltz NK, Seicean S, et al. Use and utility of preoperative hemostatic screening and patient history in adult neurosurgical patients. *J Neurosurg.* 2012; 116(5): 1097–1105, doi: 10.3171/2012.1.JNS111760, indexed in Pubmed: 22339164.
  14. van Klei WA, Bryson GL, Yang H, et al. The value of routine preoperative electrocardiography in predicting myocardial infarction after noncardiac surgery. *Ann Surg.* 2007; 246(2): 165–170, doi: 10.1097/01.sla.0000261737.62514.63, indexed in Pubmed: 17667491.
  15. Liu LL, Dzankic S, Leung JM. Preoperative electrocardiogram abnormalities do not predict postoperative cardiac complications in geriatric surgical patients. *J Am Geriatr Soc.* 2002; 50(7): 1186–1191, doi: 10.1046/j.1532-5415.2002.t01-1-50303.x, indexed in Pubmed: 12133011.
  16. Joo HS, Wong J, Naik VN, et al. The value of screening preoperative chest x-rays: a systematic review. *Can J Anaesth.* 2005; 52(6): 568–574, doi: 10.1007/BF03015764, indexed in Pubmed: 15983140.
  17. Preoperative pulmonary risk stratification for noncardiothoracic surgery: systemic review for the American college of physicians. *Ann Internal Med.* 2006; 144: 581–595.

## Pulmonary toxicities of immune checkpoint inhibitors

Magdalena Knetki-Wróblewska<sup>1</sup>, Joanna Domagała-Kulawik<sup>2</sup>

<sup>1</sup>Department of Lung Cancer and Chest Tumors, Maria Skłodowska-Curie National Research Institute of Oncology, Warsaw

<sup>2</sup>Department of Internal Medicine, Pulmonary Diseases and Allergy, Medical University of Warsaw, Warsaw

Immune checkpoint inhibitors (ICIs) have revolutionized the treatment of many malignancies. Toxicities of immunotherapy are variable, can involve almost every organ, therefore appropriate diagnosis and management of Immune Related Adverse Events (irAEs) is important. Immune-mediated pneumonitis is an uncommon, but potentially life-threatening toxicity of ICIs. Pre-existing lung disease, a history of lung radiotherapy, age >70 years and male gender are suggested as the risk factors of pneumonitis. Dyspnoea, dry cough, fever and chest pain are typical symptoms. Diagnostic algorithms recommend radiological investigation with a chest computed tomography scan. Additional diagnostic procedures – such as pulse oximetry, spirometry, measurement of carbon monoxide diffusing capacity, bronchoscopy with BAL may be helpful. The therapeutic approach is determined by the intensity of the symptoms and CT findings. Corticosteroids and antibiotics are the drugs of choice. Hospitalisation is necessary in severe cases, and other forms of immunosuppression (infliximab, mycophenolate mofetil) may be considered. Continuation of immunotherapy can be considered with caution in patients with G1-2 toxicity, when clinical improvement was achieved and steroids were tapered.

Biuletyn PTO NOWOTWORY 2020; 5, 3: 141–146

**Key words:** pneumonitis, immune related adverse events, immune checkpoint inhibitors

### Introduction

In recent years, immune checkpoint inhibitors (ICIs) targeting cytotoxic T lymphocyte antigen-4 (CTLA-4) and programmed death-1/ligand-1 (PD-1/PD-L1) have been accepted in the treatment of some malignant tumours. Ipilimumab (anti-CTLA-4 antibody), nivolumab, pembrolizumab (anti PD-1), atezolizumab and durvalumab (anti PD-L1) are widely used in clinical practice in the treatment such neoplasms as melanoma, non-small-cell lung cancer, head and neck squamous cancers, urothelial carcinoma, gastric adenocarcinoma, Hodgkin's lymphoma, hepatocellular and renal cell carcinoma [1].

The ICIs affect the immune system – restore the T cell-mediated immune response – and in consequence can lead to autoimmune complications. A broad range of immune-related

adverse events (irAEs) involve almost every organ but mostly affect the endocrine system, skin, digestive system, and lung [2].

Immune-mediated pneumonitis is an uncommon but potentially life-threatening toxicity of ICIs. 35–40% deaths of fatal irAEs are connected with pulmonary complications [3].

This paper discusses the issues concerning the pulmonary toxicity of ICIs-epidemiologic data, symptomatology and diagnostic and management recommendations.

### Incidence of pneumonitis

Incidence of pneumonitis in clinical trials with anti-PD-1/PD-L1 was variable – from 0% to 10% and was less common reported in trials with anti-CTLA-4- 1% [1]. The incidence was higher when combined treatment was given – nivolumab plus

#### How to cite:

Knetki-Wróblewska M, Domagała-Kulawik J. *Pulmonary toxicities of immune checkpoint inhibitors*. *NOWOTWORY J Oncol* 2020; 70: 105–110

ipilimumab or ICIs with chemotherapy [4]. A meta-analysis of 23 trials involving 12,876 patients showed significant increased risk of pneumonitis related to PD-1/PD-L1 versus chemotherapy (RR, 5.64 95% CI: 1.94–16.38,  $p < 0.001$ ) [5].

The risk of pneumonitis is higher in patients with non-small-cell lung cancer (NSCLC) than in those with melanoma (odds ratio [OR], 1.43; 95% CI, 1.08–1.89;  $p = 0.005$ ) and higher in patients with renal cancer than patients with melanoma (OR, 1.59; 95% CI, 1.32–1.92;  $p = 0.001$ ) [6].

A meta-analysis of 112 trials involving 19,217 patients showed all toxicity-related death rates of 0.36% (anti-PD-1), 0.38% (anti-PD-L1), 1.08% (anti-CTLA-4), and 1.23% (PD-1/PD-L1 plus CTLA-4). Pneumonitis was the most common cause of death in anti-PD-1/PD-L1-treated patients – 35% from 333 incidents [3].

Some data from clinical practice suggests that the incidence of pneumonitis related to ICPs can be more common than those reported in clinical trials. In a retrospective analysis of 205 patients with advanced NSCLC 39 (19%) patients experienced immune-related pneumonitis during follow-up and 8 of them died (20%) [7]. Another analysis of 167 NSCLC patients showed the incidences of all-grade and grade 3–4 pneumonitis at 13.2% and 4.2%, respectively, and the mortality rate was 18.2% [8]. Combined treatment has a higher risk. In NSCLC stage III, concurrent chemoradiotherapy and adjuvant immunotherapy with durvalumab is the new standard of care. The phase III PACIFIC showed significant clinical benefit, but pneumonitis occurrence was higher in durvalumab (33.6%) vs. placebo (24.9%) patients [9].

The median onset of pneumonitis symptoms ranges from 5 to 12 weeks, but it can be observed even after 24 months of therapy [1, 7]. There are no defined risk factors for irAE of respiratory tract to date, but some data are conflicting. A history of lung radiotherapy, age  $>70$  years, male gender, smoking and low serum albumin are suggested as the risk factors for immune-mediated pneumonitis. [7, 8, 10]. In particular, interstitial lung diseases may form a background for CIP development as autoimmune mechanisms are related. In a prospective study, Fujimoto et al. presented safety of nivolumab in patients with defined mild lung fibrosis [11]. However, in another study the lung fibrosis score was found to implicate anti-PD-1 related pneumonitis [12]. The autoimmune diseases seem not to predict development of pneumonitis [13]. There was no relation between CIP incidence and the presence of antinuclear antibodies in the study on 83 NSCLC patients treated with single ICI [14].

Many patients with lung cancer suffer from chronic obstructive lung disease (COPD) and ILD, which are *per se* a risk for the development of NSCLC. The recognition of CIP in COPD or ILD is difficult, as the symptoms are very similar and may mimic exacerbation of primary disease. The doctor should know the patient and he must know himself. The course of the complication of treatment could be worse in patients with chronic lung diseases, especially in the elderly [15]. The help

of a chest physician and a multidisciplinary team in patient management is essential.

## Symptoms and diagnostics

Pulmonary toxicity is referred as checkpoint inhibitors pneumonitis (CIP) [16], ICI-pneumonitis (ICI-P) [4] or some authors prefer interstitial lung diseases (ILD) to underline similarity to the group of interstitial diseases [17]. The term CIP seems to be appropriate as it includes the relationship to ICIs and involvement of parenchymal tissue. The definition of CIP includes new symptoms from the respiratory tract and new changes in chest imaging. The clinical symptoms suggestive of CIP are not specific. Thus, it is highly important for proper diagnosis to connect new symptoms in the respiratory tract with ICI use and to state a time relationship.

The distressing respiratory symptoms of CIP are: dyspnoea and cough, fever, and chest pain. They may be accompanied by desaturation in effort. In about 30% of patients, the course of CIP is asymptomatic, with only new abnormalities visible in the chest CT [18]. In differential diagnosis of the symptoms like dyspnoea, chest pain, and fatigue, other respiratory tract diseases should be taken into account. Especially a patient history including COPD, asthma, ILD, risk factors for pulmonary embolism, previous tuberculosis, and any destructive changes need to be analysed. On the other hand, other types of irAE could be responsible for these symptoms, such as: cardiovascular, neurological or endocrinological toxicity [19]. The more - pulmonary irAE could be accompanied by these.

In clinical status, assessment and the severity of symptoms are taken into account in the appropriate classification according to the Common Terminology Criteria for Adverse Events (CTCAE) grading (tab. I.). The clinical signs like tachypnoea, tachycardia, cyanosis, a range of changes in auscultation – crackles and the time of changes developing are important. Oxygen saturation measurement (and a blood gas analysis if needed) is helpful in making a decision on medical care and hospitalisation.

Chest imaging with high-resolution computed tomography (HRCT) is of great importance in the recognition of respi-

**Table I.** Clinical grading of pulmonary toxicity during immune checkpoint inhibitor administration (CTCAE criteria) [19]

<b>Grade 1, mild</b>
Asymptomatic or mild symptoms, intervention not required
<b>Grade 2, moderate</b>
Symptomatic, medical noninvasive intervention needed, limiting normal activity
<b>Grade 3, severe</b>
Respiratory symptoms limiting self-care ADL, hospitalisation, oxygen therapy indicated
<b>Grade 4, life threatening</b>
Required urgent intervention, intubation, ventilatory support
<b>Grade 5</b>
Death of irA



ratory tract ICI toxicity. A CT scan with contrast to eliminate pulmonary embolism is suggested by some authors [7].

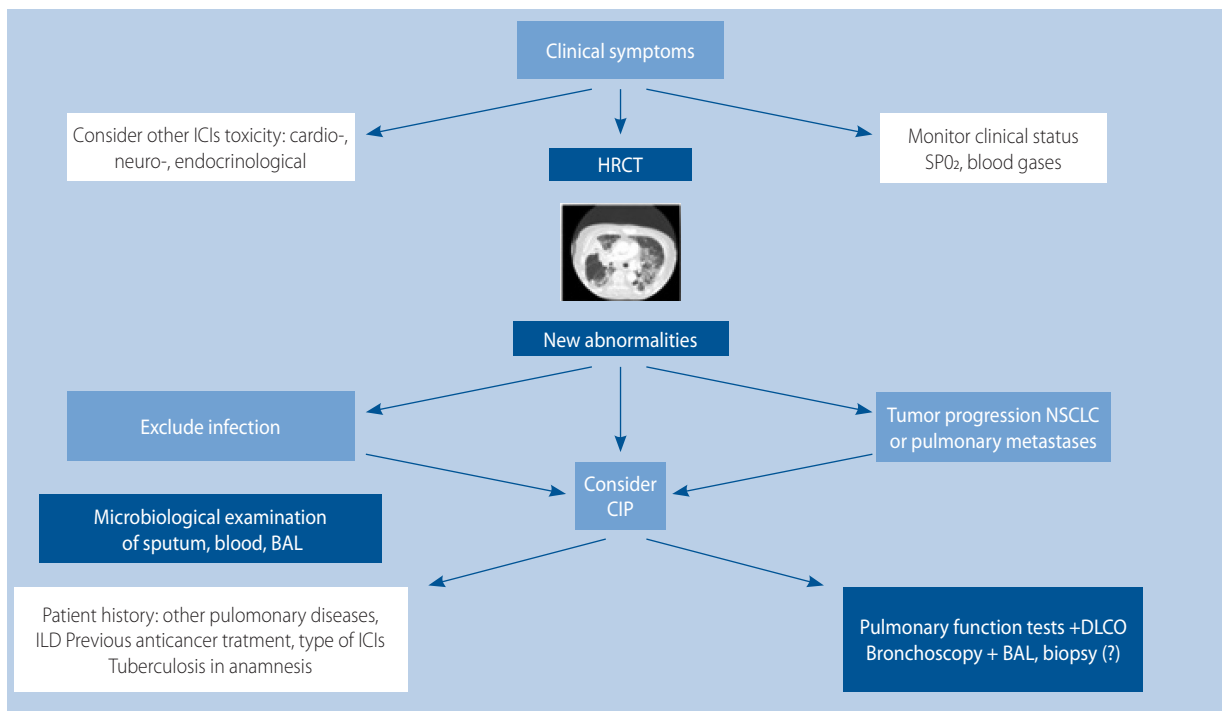
Generally, the parenchymal infiltrations are visible with the most frequently seen ground-glass opacities, consolidations, interlobular septal thickening and intralobular lines, micronodules, bronchiectasis and architectural distortion [4, 17, 18]. The changes are often overlapping, bilateral and separated from the primary lung tumour [16]. The classification of interstitial lung diseases (ILD) has been used to describe the CIP pattern by some authors, and the nonspecific interstitial pneumonia (NSIP), cryptogenic organising pneumonia (COP) – like pattern, acute interstitial pneumonia (AIP) are mentioned [4, 17, 18]. Pleural effusion and mediastinal adenopathy are rare. The histological reports of CIP are rather scanty. However, in some histopathological reports the NSIP, COP, AIP pattern was described in the majority of cases. The special kind of pulmonary changes after ICIs is sarcoid-like granulomatosis.

Clinical symptoms and lung changes visible in CT scan in patients treated with ICI sometimes need rapid diagnosis and an immediate decision. The main direction of differential diagnosis is progression of malignant disease or infection (fig. 1). In the first step, the analysis of CT is needed to refer to the last imaging and possible progression of the primary tumour or metastases from another body site. An analysis of possible toxicity of previous treatment: chemotherapy and radiotherapy is needed. Next, a broad spectrum of microbiological tests of sputum/material from bronchoscopy or blood should be performed. After exclusion of infection, the recognition of pneumonitis is probable. The course of pulmonary complications is

very often rapid, demanding an urgent therapeutic decision. Thus, a bronchoalveolar lavage (BAL) fluid examination might be very helpful [20]. BAL is a relatively low invasive method of respiratory tract examination, and is realised by instillation to the airways and next immediate aspiration of 100–200 mL of saline via bronchofiberscope. BAL fluid analysis allows the recognition of infection (also opportunistic), the presence of malignant cells, and confirmation of interstitial lung disorder [20]. The normal constituents of BALf are macrophages, lymphocytes and granulocytes in the following proportions: 80, <20, <5%. The predominance of lymphocytes is suggestive of active non-infectious inflammation. Delauney et al performed BAL in 55% of patients with pulmonary complications and in 80% of them lymphocytic alveolitis was observed [17]. In our experience, the BALf evaluation by microscopic examination of slides stained with haematological and histological methods could be very helpful in the differential diagnosis of new lung infiltrations in the course of ICI administration. The more frequent use of flow cytometry allows the local immune response to be characterised, which could be helpful in the choice of treatment [21, 22, 23]. Very importantly, conclusive results are obtained during some hours (unpublished data).

## Treatment

The therapeutic approach is determined by the intensity of the symptoms according the CTCAE – table I [24]. Extensiveness of lung changes in the CT scans might be considered an additional risk factor [25]. Careful observation of patients and an appropriate therapy started immediately after occurrence



**Figure 1.** Diagnosis and differential diagnosis of checkpoint inhibitors pneumonitis (CIP). HRCT – high resolution computed tomography, BAL – bronchoalveolar lavage, SpO<sub>2</sub> – oxygen blood saturation, DLCO – diffusing capacity, ILD – interstitial lung disease, NSCLC – non-small-cell lung cancer

of the symptoms enable radiological regression and an improvement in the clinical status in most patients [18].

Several oncological societies have developed diagnostic and therapeutic recommendations. These are summarised in table II [1, 19, 24, 25].

Generally in asymptomatic patients with CT abnormalities (confined to one lobe of the lung or, 25% of lung parenchyma) observation and repeated CT scans are recommended. Immunotherapy can be continued or held until the resolution of radiological changes [1, 19, 24, 25].

In patients with moderate symptoms (grade 2) or abnormalities involving more than one lobe of the lung or 25-50% of lung parenchyma, temporary holding of the ICI is indicated. [1, 19, 24, 25]. Chest X-ray, blood tests and microbiological tests (for viral, opportunistic or specific bacterial – such as mycoplasma and legionella) should be considered [24]. In the case of inflammatory suspicion (fever, CRP, neutrophil counts) empirical antibiotics should be given. [24]. Empirical antibiotics can be used based on local guidelines – amoxicillin or levofloxacin might be a first option for outpatients [26]. If no evidence of infection –

steroids treatment with dose tapering by 5–10 mg/week over 4–6 weeks in case of clinical improvement. Clinical evaluation of the patient's state should be repeated after 72 hours of treatment. If no clinical improvement is achieved – hospitalisation is recommended, with intravenous corticosteroids and further diagnostic procedures. The continuation of ICI therapy is possible when complete clinical improvement was reached (and the prednisone dose reduced to 10 mg/day) [1, 19, 24, 25].

In patients with extensive CT changes involving all lung lobes or 50% of lung parenchyma and in patients with severe or life-threatening symptoms – CTCAE grades 3 and 4 – hospitalisation is mandatory (also in the Intensive Care Unit). Bronchoscopy with BAL, and microbiological testing should be performed. Empirical antibiotics and steroids intravenously are necessary. In case of clinical improvement, the dose of steroids should be slowly reduced and finally stopped after at least another 6–8 weeks. If no clinical improvement in the patient's clinical status is observed after 48 hours of therapy with steroids, the administration of immunosuppressive agents should be considered (infliximab or mycophenolate mofetil).

**Table II.** Management of pneumonitis in patients treated with ICPIs [1, 19, 24, 25]

<b>SITC</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>– Consider holding ICI</li> <li>– Monitoring symptoms and oxygen saturation every 2–3 days; weekly clinic visits</li> <li>– CT prior to every cycle of ICI treatment (at least every 3 weeks)</li> <li>– Resolution of radiographic findings – consider continuation of therapy</li> <li>– No new change or symptoms – consider continuation of therapy with close follow-up</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>– Hold ICI</li> <li>– Pulmonary consultation for bronchoscopy with bronchoalveolar lavage methylprednisolone 1 mg/kg/day (<i>i.v.</i> or oral equivalent)</li> <li>– Improvement – steroid taper over &gt;4 weeks</li> <li>– Worsening – treat as grade 3–4</li> <li>– Consider continuation ICI when symptoms and imaging abnormalities resolve</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>– Discontinue ICI</li> <li>– Pulmonary consultation for bronchoscopy with bronchoalveolar lavage</li> <li>– Methylprednisolone <i>i.v.</i> 2 mg/kg/day</li> <li>– No clinical improvement (48–72 h) – infliximab, cyclophosphamide, mycophenolate mofetil or IVI Gy</li> <li>– Improvement – steroid taper over &gt;8 weeks</li> <li>– Continuation ICI – G3, consider carefully only if symptoms and imaging abnormalities resolve</li> <li>– G4 – Permanently discontinue ICI</li> </ul>
<b>ASCO</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>– Hold ICI</li> <li>– Repeat CT in 3–4 weeks;</li> <li>– Monitor symptoms and pulseoximetry weekly</li> <li>– Continuation of ICI after radiographic improvement</li> <li>– No radiographic improvement – treat as G2</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>– Hold ICI</li> <li>– Consider bronchoscopy with BAL</li> <li>– Prednisone 1–2 mg/kg/d and taper by 5–10 mg/wk over 4–6 weeks</li> <li>– Consider empirical antibiotics</li> <li>– Monitor every 3 days</li> <li>– No clinical improvement after 48–72 hours of prednisone – treat as G3</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>– Permanently discontinue ICI</li> <li>– Bronchoscopy with BAL, consider lung biopsy</li> <li>– Empirical antibiotics; (methyl)prednisolone <i>i.v.</i> 1–2 mg/kg/d</li> <li>– No improvement after 48 hours – infliximab 5 mg/kg or mycophenolate mofetil <i>i.v.</i> 1 g twice a day or IVI G for 5 days or cyclophosphamide</li> <li>– Improvement – taper corticosteroids over 4–6 weeks</li> </ul>
<b>NCCN</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>– Consider holding ICI</li> <li>– Reassess in 1–2 weeks</li> <li>– Monitor symptoms and pulseoximetry</li> <li>– Consider CT scan in 4 weeks</li> <li>– Continuation of ICI after radiographic improvement</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>– Hold ICI</li> <li>– Consider bronchoscopy with BAL</li> <li>– Consider empirical antibiotics if infection has not been fully excluded</li> <li>– Prednisone/methylprednisolone 1–2 mg/kg/d</li> <li>– Tapering dose over 4–6 weeks</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>– Discontinue ICI</li> <li>– (methyl) prednisolone <i>i.v.</i> 2–4 mg/kg/day, taper corticosteroids ≥6 weeks</li> <li>– High resolution CT and respiratory review</li> <li>– Bronchoscopy and BAL</li> <li>– Empirical antibiotics</li> <li>– If no improvement after 48 hours consider infliximab 5 mg/kg (second dose after 14 days) or mycophenolate mofetil <i>i.v.</i> 1–1.5 g twice a day</li> </ul>
<b>ESMO</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>– Consider delay of treatment</li> <li>– Monitor symptoms every 2–3 days</li> <li>– If worsens – treat as grade 2 or 3–4</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>– Hold ICI</li> <li>– Empirical antibiotics if suspicion of infection</li> <li>– If no evidence of infection or no improvement with antibiotics after 48h – add in prednisolone 1 mg/kg/day orally, taper corticosteroids ≥6 weeks</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>– Discontinue ICPI</li> <li>– (methyl) prednisolone <i>i.v.</i> 2–4 mg/kg/day, taper corticosteroids ≥8</li> <li>– High resolution CT and respiratory review</li> <li>– Consider bronchoscopy and BAL</li> <li>– Empirical antibiotics</li> </ul>
Grade	1	2	3/4

**Table III.** Management of CIP – general guidelines

	Grade		ICI		Treatment
	Symptoms	CT changes extension	Management	Resumption	
G1	Asymptomatic, radiological abnormalities	Confined to 1 lobe, <25% of parenchyma	Hold therapy or continue with monitoring	Yes if resolve radiological abnormalities	Nonspecific
G2	Mild symptoms, medical intervention indicated		Hold therapy	Yes if resolution to G1	<ul style="list-style-type: none"> <li>– Prednisone 1–2 mg/kg</li> <li>– Taper steroids by 5–10 mg/week, over 4–6 weeks</li> <li>– Empirical antibiotics if infection suspicion</li> <li>– If no improvement after 48 h treat as G3</li> </ul>
G3	Severe symptoms interfering with ADL, supplementation of oxygen required	All lung lobes or >50% of parenchyma	Discontinuation	No	<ul style="list-style-type: none"> <li>– Methylprednisolone <i>i.v.</i> 1–2 mg/kg</li> <li>– Empirical antibiotics</li> <li>– Prophylaxis (PCP, fungal)</li> <li>– Taper corticosteroids over 6–8 weeks</li> <li>– If no improvement after 48 h infliximab or mycophenolate mofetil</li> </ul>
G4	Life-threatening respiratory failure, invasive support required				

In the case of CIP grade 3 or 4, a continuation of the immunotherapy is contraindicated. [1, 24, 25].

In the case of patients with toxicity G1–2 who continued treatment, the occurrence of a second episode of toxicity G ≥ 2 is an indication to persistence discontinuation of ICI [4].

Prolonged use of steroids is associated with the increased risk of complications (osteoporosis, gastritis, diabetes and others) and bacterial, fungal or viral infections. [27]. Prophylaxis of pneumocystis pneumonia (PCP) with cotrimoxazol (480 mg twice daily Monday/Wednesday/Friday) is indicated for patients receiving at least 20 mg methylprednisolone or equivalent for ≥4 weeks [24, 25, 27]. Prophylaxis of fungal infections is questionable, some recommendations suggests fluconazol for patient who receiving at least 20 mg methylprednisolone or equivalent for ≥6 weeks [25].

## Summary

Incidence of CIP in clinical trials have been reported <10%, higher rates have been reported for combinations of PD-L1 and CTLA-4 inhibitors. Some data suggest that incidence in clinical practice may be higher (about 20%). Unfortunately, this complication of immunotherapy brings with it the highest mortality. Preexisting lung disease, a history of lung radiotherapy, age >70 years, male gender, smoking and low serum albumin are suggested as the risk factors for CIP. The risk of pneumonitis is higher in patients with non-small cell lung cancer (NSCLC) than in those with melanoma or renal cell cancer. Early detection of CIP is crucial, but differential diagnosis can be problematic. Additional diagnostic procedures – such as pulse oximetry, spirometry, measurement of carbon monoxide-diffusing capacity, bronchoscopy with BAL may be helpful [28]. In the CT scans, parenchymal infiltrations with ground-glass opacities, consolidations, interlobular septal thickening and intralobular lines and micronodules are described. In most cases maintaining

ICP and systemic corticosteroid therapy are effective (general guidelines are summarised in table III).

Continuation of immunotherapy can be considered with caution in patients with G1–2 toxicity when clinical improvement was achieved and steroids were tapered (dose <10 mg prednisol/day). Pulmonary and infectious disease consultations should be considered in all symptomatic patients, especially in patients with G3–4 toxicity.

**Conflict of interest:** none declared

**Magdalena Knetki-Wróblewska**

*Maria Skłodowska-Curie National Research Institute of Oncology*

*Department of Lung Cancer and Chest Tumours*

*ul. Roentgena 5*

*02-781 Warszawa*

*e-mail: Magdalena.Knetki-Wroblewska@pib-nio.pl*

*Received and accepted: 27 Feb 2020*

## References

1. Brahmer JR, Lacchetti C, Schneider BJ, et al. Management of Immune-Related Adverse Events in Patients Treated With Immune Checkpoint Inhibitor Therapy: American Society of Clinical Oncology Clinical Practice Guideline. *J Clin Oncol.* 2018; 36(17): 1714–1768, doi: 10.1200/JCO.2017.77.6385, indexed in Pubmed: 29442540.
2. Liu YH, Zang XY, Wang JC, et al. Diagnosis and Management of Immune Related Adverse Events (irAEs) in Cancer Immunotherapy. *Biomed Pharmacother.* 2019; 120: 109437, doi: 10.1016/j.biopha.2019.109437, indexed in Pubmed: 31590992.
3. Wang DY, Salem JE, Cohen JV, et al. Fatal Toxic Effects Associated With Immune Checkpoint Inhibitors: A Systematic Review and Meta-analysis. *JAMA Oncol.* 2018; 4(12): 1721–1728, doi: 10.1001/jamaoncol.2018.3923, indexed in Pubmed: 30242316.
4. Cadranel J, Canellas A, Matton L, et al. Pulmonary complications of immune checkpoint inhibitors in patients with nonsmall cell lung cancer. *Eur Respir Rev.* 2019; 28(153), doi: 10.1183/16000617.0058-2019, indexed in Pubmed: 31597674.
5. Su Q, Zhu EC, Wu JB, et al. Risk of Pneumonitis and Pneumonia Associated With Immune Checkpoint Inhibitors for Solid Tumors: A Systematic Review and Meta-Analysis. *Front Immunol.* 2019; 10: 108, doi: 10.3389/fimmu.2019.00108, indexed in Pubmed: 30778352.

6. Nishino M, Giobbie-Hurder A, Hatabu H, et al. Incidence of Programmed Cell Death 1 Inhibitor-Related Pneumonitis in Patients With Advanced Cancer: A Systematic Review and Meta-analysis. *JAMA Oncol.* 2016; 2(12): 1607–1616, doi: 10.1001/jamaoncol.2016.2453, indexed in Pubmed: 27540850.
7. Suresh K, Voong KR, Shankar B, et al. Pneumonitis in Non-Small Cell Lung Cancer Patients Receiving Immune Checkpoint Immunotherapy: Incidence and Risk Factors. *J Thorac Oncol.* 2018; 13(12): 1930–1939, doi: 10.1016/j.jtho.2018.08.2035, indexed in Pubmed: 30267842.
8. Cho JY, Kim J, Lee JS, et al. Characteristics, incidence, and risk factors of immune checkpoint inhibitor-related pneumonitis in patients with non-small cell lung cancer. *Lung Cancer.* 2018; 125: 150–156, doi: 10.1016/j.lungcan.2018.09.015, indexed in Pubmed: 30429014.
9. Gray JE, Villegas A, Daniel D, et al. PACIFIC Investigators. Overall Survival with Durvalumab after Chemoradiotherapy in Stage III NSCLC. *N Engl J Med.* 2018; 379(24): 2342–2350, doi: 10.1056/NEJMoa1809697, indexed in Pubmed: 30280658.
10. Fukihara J, Sakamoto K, Koyama J, et al. Prognostic Impact and Risk Factors of Immune-Related Pneumonitis in Patients With Non-Small-Cell Lung Cancer Who Received Programmed Death 1 Inhibitors. *Clin Lung Cancer.* 2019; 20(6): 442–450.e4, doi: 10.1016/j.clc.2019.07.006, indexed in Pubmed: 31446020.
11. Fujimoto D, Morimoto T, Ito J, et al. A pilot trial of nivolumab treatment for advanced non-small cell lung cancer patients with mild idiopathic interstitial pneumonia. *Lung Cancer.* 2017; 111: 1–5, doi: 10.1016/j.lungcan.2017.06.008, indexed in Pubmed: 28838377.
12. Yamaguchi T, Shimizu J, Hasegawa T, et al. Pre-existing pulmonary fibrosis is a risk factor for anti-PD-1-related pneumonitis in patients with non-small cell lung cancer: A retrospective analysis. *Lung Cancer.* 2018; 125: 212–217, doi: 10.1016/j.lungcan.2018.10.001, indexed in Pubmed: 30429022.
13. Leonardi GC, Gainer JF, Altan M, et al. Safety of Programmed Death-1 Pathway Inhibitors Among Patients With Non-Small-Cell Lung Cancer and Preexisting Autoimmune Disorders. *J Clin Oncol.* 2018; 36(19): 1905–1912, doi: 10.1200/JCO.2017.77.0305, indexed in Pubmed: 29746230.
14. Yoneshima Y, Tanaka K, Shiraishi Y, et al. Safety and efficacy of PD-1 inhibitors in non-small cell lung cancer patients positive for anti-nuclear antibodies. *Lung Cancer.* 2019; 130: 5–9, doi: 10.1016/j.lungcan.2019.01.014, indexed in Pubmed: 30885351.
15. Ma Ke, Lu Y, Jiang S, et al. The Relative Risk and Incidence of Immune Checkpoint Inhibitors Related Pneumonitis in Patients With Advanced Cancer: A Meta-Analysis. *Front Pharmacol.* 2018; 9: 1430, doi: 10.3389/fphar.2018.01430, indexed in Pubmed: 30618738.
16. Suresh K, Naidoo J, Lin CT, et al. Immune Checkpoint Immunotherapy for Non-Small Cell Lung Cancer: Benefits and Pulmonary Toxicities. *Chest.* 2018; 154(6): 1416–1423, doi: 10.1016/j.chest.2018.08.1048, indexed in Pubmed: 30189190.
17. Delaunay M, Cadranel J, Lusque A, et al. Immune-checkpoint inhibitors associated with interstitial lung disease in cancer patients. *Eur Respir J.* 2017; 50(2), doi: 10.1183/13993003.00050-2017, indexed in Pubmed: 28798088.
18. Naidoo J, Wang X, Woo KM, et al. Pneumonitis in Patients Treated With Anti-Programmed Death-1/Programmed Death Ligand 1 Therapy. *J Clin Oncol.* 2017; 35(7): 709–717, doi: 10.1200/JCO.2016.68.2005, indexed in Pubmed: 27646942.
19. Puzanov I, Diab A, Abdallah K, et al. Society for Immunotherapy of Cancer Toxicity Management Working Group. Managing toxicities associated with immune checkpoint inhibitors: consensus recommendations from the Society for Immunotherapy of Cancer (SITC) Toxicity Management Working Group. *J Immunother Cancer.* 2017; 5(1): 95, doi: 10.1186/s40425-017-0300-z, indexed in Pubmed: 29162153.
20. Domagala-Kulawik J. The relevance of bronchoalveolar lavage fluid analysis for lung cancer patients. *Expert Rev Respir Med.* 2019; 14(3): 329–337, doi: 10.1080/17476348.2020.1708720.
21. Suresh K, Naidoo J, Zhong Q, et al. The alveolar immune cell landscape is dysregulated in checkpoint inhibitor pneumonitis. *J Clin Invest.* 2019; 130: 4305–4315, doi: 10.1172/JCI128654, indexed in Pubmed: 31310589.
22. Tanaka K, Yanagihara T, Ikematsu Y, et al. Detection of identical T cell clones in peritumoral pleural effusion and pneumonitis lesions in a cancer patient during immune-checkpoint blockade. *Oncotarget.* 2018; 9(55): 30587–30593, doi: 10.18632/oncotarget.25743, indexed in Pubmed: 30093971.
23. Martins F, Sykietis GP, Maillard M, et al. New therapeutic perspectives to manage refractory immune checkpoint-related toxicities. *Lancet Oncol.* 2019; 20(1): e54–e64, doi: 10.1016/S1470-2045(18)30828-3, indexed in Pubmed: 30614479.
24. Haanen J, Carbone F, Robert C. Management of toxicities from immunotherapy: ESMO Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up. *Ann Oncol.* 2017; 28: 119–142.
25. [https://www.nccn.org/professionals/physician\\_gls/pdf/immunotherapy.pdf](https://www.nccn.org/professionals/physician_gls/pdf/immunotherapy.pdf).
26. <http://antybiotyki.edu.pl/rekomendacje/rekomendacje-diagnostyki-i-terapii-zakazen/>.
27. Caplan A, Fett N, Rosenbach M, et al. Prevention and management of glucocorticoid-induced side effects: A comprehensive review: Infectious complications and vaccination recommendations. *J Am Acad Dermatol.* 2017; 76(2): 191–198, doi: 10.1016/j.jaad.2016.02.1240, indexed in Pubmed: 28088990.
28. O’Kane GM, Labbé C, Doherty MK, et al. Monitoring and Management of Immune-Related Adverse Events Associated With Programmed Cell Death Protein-1 Axis Inhibitors in Lung Cancer. *Oncologist.* 2017; 22(1): 70–80, doi: 10.1634/theoncologist.2016-0164, indexed in Pubmed: 27534573.

## An update on the epidemiology, imaging and therapy of brain metastases

Maciej Mielczarek<sup>1</sup>, Anna Kubica<sup>1</sup>, Mateusz Szyłberg<sup>1</sup>, Karolina Zielińska<sup>1</sup>, Jakub Przybył<sup>1</sup>, Agata Sierzputowska<sup>2</sup>, Marek Harat<sup>1</sup>

<sup>1</sup>10<sup>th</sup> Military Research Hospital and Polyclinic, Bydgoszcz

<sup>2</sup>Ludwik Rydygier Collegium Medicum in Bydgoszcz, Nicolaus Copernicus University in Toruń

**Introduction.** The incidence of brain metastases (BM) is rapidly increasing, with most cases occurring in patients aged 50–80 years and in 10–40% of patients with systemic neoplastic disease. The Graded Prognostic Assessment (GPA) is the most impartial prognostic method, according to which the average survival rate of patients with brain metastases is only 7.18 months.

**Purpose.** To present a systematic review of the currently available evidence-based literature on the epidemiology, diagnosis, and treatment of BM.

**Methods.** The authors searched PubMed up to March 2020 using the phrases “brain metastases”, “brain metastasis surgery”, and “brain metastases treatment”, which returned 65 citations.

**Conclusions.** The choice of imaging and therapy for brain metastases remains a significant clinical problem. MRI, including T1, T1 + C, T2, FLAIR, and SWI sequences, is the most sensitive method for solitary BM detection, while other techniques such as spectroscopy, perfusion imaging, or fractional anisotropy contribute to diagnosis precision and neurological deficit avoidance in cases eligible for surgery. According to current treatment algorithms, three main methods are used to manage BM: surgery, chemotherapy, and radiotherapy, depending on the expected effect and the patient’s clinical condition. Surgery is most often used, offering neurological deficit remission in 60 to 90% of patients. Most chemotherapeutics do not cross the blood-brain barrier, so immunotherapy with antibodies such as pembrolizumab and ipilimumab, as well as antineoplastic vaccines, are a promising therapeutic prospect.

Biuletyn PTO NOWOTWORY 2020; 5, 3: 147–153

**Key words:** brain, cancer, metastasis, imaging, therapy, surgery, immunotherapy

### Key messages

- In spite of recent improvements in diagnostics and treatment, there are few data describing the incidence and prognosis of patients with BM.
- The diagnosis and treatment of BM still pose a major challenge for all oncology-related specializations.
- Traditional surgical excision has been used since the beginning of BM management and remains effective.

- Currently available targeted therapies still require further study but there are promising advances in the field.

### Introduction

Cancer is the second most common cause of death in developed countries, with intracranial brain metastases (BM) the most common neurological complication of systemic cancer. BM are associated with significant morbidity and mortality [1, 2],

### How to cite:

Mielczarek M, Kubica A, Szyłberg M, Zielińska K, Przybył J, Sierzputowska A, Harat M. An update on the epidemiology, imaging and therapy of brain metastases. *NOWOTWORY J Oncol* 2020; 70: 111–117.

and the number of patients admitted with BM has increased markedly over past few decades [3]. Amongst patients with systemic neoplastic disease, about half will develop BM during the whole period of the management of the disease [4].

Brain metastases appear as round, ring-enhancing lesions, usually at the white and grey matter junction, on magnetic resonance imaging (MRI) or computed tomography (CT). MRI is more sensitive at detecting BM than CT, detecting 20% more multiple metastases [1]. Patients presenting with headaches, seizures, or other neurological deficits are imaged by MRI with gadolinium contrast. However, only 30% of MRIs conducted at the time of neurologic diagnosis reveal solitary lesions [5]. Magnetic resonance spectroscopy (MRS) can contribute new information about BM metabolism and the surrounding edema.

Brain metastases are refractory to existing systemic therapies, mainly due to a unique set of brain growth factors promoting resistance and inefficient drug delivery due to the blood-brain barrier [6]. Treatment algorithms are based on prognosis and whether the aim of management is symptom palliation, prolongation of survival, or both [6]. As with all cancer management, there are three core therapeutic approaches to BM: surgery, radiotherapy, and chemotherapy. However, only a few chemotherapies penetrate the blood-brain barrier, a longstanding situation that has hampered progress in BM therapy [5]. However, newer innovative therapeutic strategies are being developed based on targeted molecular and immunological approaches. The newest clinical studies have shown that the central nervous system (CNS) should be treated as a different (but not isolated) immunological environment variant that requires the application of targeted therapy, such as immune check-point inhibitors (ICI) [4].

In spite of recent improvements in diagnostics and treatment, there are few data describing the incidence and prognosis of patients with BM. The aim of this review was to summarize the incidence, diagnosis, treatment possibilities, and prognoses of patients with BM.

## Methods

The authors searched PubMed up to March 2020 using the phrases “brain metastases”, “brain metastasis surgery”, and “brain metastases treatment”, which returned 65 citations.

## Epidemiology

The incidence of brain metastases is increasing and, due to diagnostic problems, their exact incidence is unknown. The data on brain metastases incidence that are available in the literature are disparate and difficult to compare, originating from epidemiological, clinical, and autopsy studies.

An early population-based analysis of brain metastases conducted between 1954 and 1963 in Iceland reported an annual incidence of BM of 2.8 affected individuals per 100,000; the incidence proportion of metastatic brain tumors in all patients with primary systemic malignancies was less than

20% [7]. Ten years later, a US (United States) study reported an annual incidence of BM of 8.3 per 100,000 [8], while a population-based review of the Metropolitan Detroit Cancer Surveillance System from 1973 to 2001 found an incidence proportion of brain metastasis among all patients with systemic malignancies to be 9.6%. This probably represents an underestimate, because the authors only included lung, melanoma, breast, renal, and colorectal cancers [7]. A Swedish healthcare registry study from 1987 to 2006 found that the annual incidence rate of hospitalization for BM doubled during this period from 7 to 14 persons per 100,000. While these population-based studies were performed in different populations and without standardized treatment, they appear to indicate an increase in incidence [9]. This trend towards an increase in brain metastases incidence has also been observed in neurosurgical departments. In a retrospective cohort study of the Nationwide Inpatient Sample, there was an increase in the annual number of surgical resections for BM from 3900 in 1988 to 7000 in 2000 [10].

However, every population-based study must be regarded as an underestimate because of neurologically silent metastases. Autopsy studies have shown that up to a quarter of patients diagnosed with cancer have BM before death [11, 12]. It is estimated that there will be 1,762,450 new cancer cases in the US in 2019, 440,612 of whom will develop BM during their lifetime. Schouten and colleagues<sup>8</sup> reported that approximately 70% of cancer patients develop BM within the first year after diagnosis, meaning that at least 308,428 BM cases are expected in 2019 in the US. Compared to 258,886 reported BM cases in the same database in 2009: this represents an increase of about 20% [13, 14].

The origin and histotype of the primary cancer and improved survival rates from diagnosis are major factors affecting BM incidence. Sophisticated imaging techniques and better management of diffused neoplastic diseases (that leads to longer overall survival) are the main dimensions that contribute to the increase of BM incidence [15]. In order of decreasing frequency, the majority of BM arise from cancer of the lung, breast, kidney, and gastrointestinal (GI) tract and from melanomas [16].

The estimated annual incidence of lung cancer in 2019 was 228,150 [14], and lung cancer is the most frequent (30–60%) source of BM. Between 17% and 65% of patients with primary lung cancer develop BM [9, 16], most commonly from small cell lung cancer and adenocarcinomas. Lung cancer frequently presents with brain metastases as the first symptom of systemic disease. The median interval between initial cancer diagnosis and identification of a BM is shortest for lung cancer and ranges from 2 to 9 months, with 91% of patients with lung cancer being diagnosed with brain metastases within one year of initial diagnosis [9, 16]. The presence of an epidermal growth factor receptor (EGFR) mutation is associated with a higher incidence of brain metastases in patients with non-small cell lung cancer (NSCLC) [17]. From

these data, ~138,792 new lung cancer BMs are expected to be diagnosed in the US in 2019.

In contrast to lung cancer, brain metastases arising from breast cancer arise later in the disease course, a median of 2–3 years after the initial diagnosis. The estimated annual new incidence of breast cancer in 2019 is 271,270 [14]. Breast cancer is the most common source of BM in women, accounting for 5–30% of all metastatic brain tumors in women and occurring in up to 30% of women with primary breast cancer [18]. Younger age, human epidermal growth factor receptor 2 (HER2) positivity, estrogen receptor (ER) negativity, high tumor grade, high proliferative activity, and high burden of metastatic disease are all risk factors for BM in breast cancer [19–21]. Graesslin et al. developed a nomogram to predict subsequent BM in patients with breast cancer without brain metastatic disease based on these risk factors [22]. From these data, ~56,966 new breast cancer brain metastases will be diagnosed in the US in 2019.

The incidence of melanoma is also increasing, with an estimated 96,480 new cases in 2019 and a higher incidence in male patients. Approximately 37% of patients with stage IV melanoma develop BM, with autopsy series reporting an incidence as high as 90%. Melanoma BM are associated with the poorest outcome of all cancers. Although NCCN (The National Comprehensive Cancer Network) guidelines recommend a brain MRI for stage III (regional) and IV (metastatic) melanoma, Mustafa et al. suggested cranial evaluation for earlier-stage patients, even for localized disease [23].

There are estimated to be 101,420 new colorectal cancer cases in the US in 2019, again more commonly in men than in women [14]. Approximately 10% of patients with stage IV colorectal cancer have brain metastases, and the median interval between initial colorectal cancer diagnosis and identification of a BM is approximately 2–3 years [16]. We estimate the caseload of new brain metastases using the data in table I.

### Imaging diagnosis and morphology

T1, T1 + C, T2, FLAIR, and SWI sequences are commonly used to study patients with possible BM. Gadolinium-based contrast

agents (GBCA) are available for use in clinical applications of MRI. Increasing the GBCA dose increases the sensitivity for small (<5 mm) lesions [24] and, similarly, increasing MRI field strength improves metastasis detection; contrast dose appears to have greater impact than field strength, although half-dose contrast at double resonance field strength is reportedly superior to full dose at normal resonance field strength [25]. Due to the development of nephrogenic systemic fibrosis, high doses of gadolinium are now avoided, and in light of US Food and Drug Administration (FDA) warnings against the use of high-dose gadolinium, other potential enhancement methods for BM are needed. Increasing the time delay (by 15 minutes) between contrast injection and acquisition has been shown to result in at least one additional lesion being detected in 43% of patients with BM [26]. Moreover, the volume of metastatic lesions detected is greater after time delay [27]. A delay of 20 minutes appears to be optimal for maximizing the detection of small lesions. The distribution of contrast agent in BM can vary; typical well-defined ring-enhancing lesions are only apparent in 15% of BM. With this in mind, Dolgushin et al. subclassified BM into five groups: (I) target, with decay in the center of the tumor (26.9%); (II) heterogeneous, with multiple decay fields (13.9%); (III) ring (15.3%); (IV) ring and tissue (13.1%); and (V) homogeneous (30.8%) [28].

Although brain metastases typically exhibit well-defined margins delimited by a glial pseudo-capsule, recent studies have demonstrated that there is often surrounding brain infiltration. Brain colonization by metastatic cells could be promoted by the glial defense system in the adjacent brain parenchyma, neutralization of which seems to be a prerequisite for brain parenchymal colonization *in vivo* [29]. The impact of astrocytes on chemotherapy resistance and tumor cell proliferation has been reported [30, 31]. In an *ex vivo* organotypic brain slice co-culture mode, astrocytes and microglia accumulated at the metastasis/brain parenchyma interface, formed multiple protrusions, and interacted with the immortalized benign non-CNS (central nervous system) epithelial cells to subsequently induce apoptosis in these cells [32, 33]. Siam et al.

**Table I.** Estimated new cancer cases and deaths by sex, United States, 2019 [13]

	Estimated new cases			Estimated deaths			Estimated number of BM
	General	Male	Female	General	Male	Female	General
All sites	1,762,450	870,970	891,480	606,880	321,670	285,210	308,428
Colon	101,420	51,690	49,730	51,020	27,640	23,380	10,142
Lung	228,150	116,440	111,710	142,670	76,650	66,020	138,792
Melanoma	96,480	57,220	39,260	7,230	4,740	2,490	60,782
Breast	271,270	2,670	268,600	42,260	500	41,760	56,966
Kidney	73,820	44,120	29,700	14,770	9,820	4,950	Not enough data to estimate
Primary Brain Tumors	23,820	13,410	10,410	17,760	9,910	7,850	

proposed four types of metastatic infiltration: type 0, displacing growth without infiltration – non-infiltrating cancer cells with a significant glial reaction (typical for renal cell cancer); type 1, cluster/cohort infiltration – strands invade the adjacent brain parenchyma with detached infiltrating cohorts and clusters sometimes found in the Virchow-Robin space, but also without contact with the blood vessels; type 2, diffuse infiltration – single cells or mini-spheres infiltrating the brain parenchyma; and type 3, angio-cooptive – typically, infiltration into the adjacent brain parenchyma takes place along preexisting blood vessels (typical for melanoma) [33].

These studies strongly suggest that microscopic total resection should be favored over gross total resection to achieve clinical benefits. The tissue of the cavity wall should, where possible, be resected beyond the glial pseudo-capsule. Fluorescence-guided resections with preoperative 5-aminolevulinic acid (5-ALA) seem to be clinically beneficial. Recent studies have shown that material obtained from the fluorescent tissue of the cavity walls contains tumor cells in 33% of cases [34]. Patients with an infiltrative phenotype have poor prognostic outcomes. In addition, Ki-67 has a generally poor prognostic value, only being prognostic in NSCLC and RCC (renal cell carcinoma) [35].

The gold standard test for detection of BMs is MRI, since infiltrative areas can be missed with standard morphologic imaging. Perfusion imaging, spectroscopy, and diffusion-weighted imaging enhance the diagnostic accuracy, and diffusion-weighted imaging, apparent diffusion coefficient imaging, and fractional anisotropy imaging are used for tractography, which can prevent deficits after surgery.

### Treatment of brain metastases

Brain metastases are a very common complication in oncology patients and pose a therapeutic challenge. The presence of BM usually heralds a dismal prognosis. The most objective evaluation of prognosis is the Graded Prognostic Assessment (GPA), which calculates an average survival rate for patients with BM of only 7.18 months [36]. The aforementioned index poses a useful tool while estimating a diagnostic-specific prognosis for patients with BM [37]. Specific factors taken into consideration vary, depending on the particular diagnosis and are strictly specified for the five neoplasms that most often cause BM: breast, renal, lung and gastrointestinal cancers, as well as melanoma. The GPA for different diagnoses can consist of several aspects: Karnofsky performance score, age, presence of extracranial metastases, number of BM and tumor subtype [38] (tab. II–IV). Diagnosis-specific Graded Prognostic Assessment (DS-GPA) is an extended version of the GPA index. DS-GPA includes primary tumor type, gene status and subtypes of breast cancer (tab. II–IV).

However, the molecular and histological features of the tumors have a big impact on survival rates. For instance, patients with breast cancer brain metastases and positive HER2 status

**Table II.** Significant factors taken into consideration while estimating prognosis for particular neoplasms most frequently causing BM [7, 39, 40]

Type of neoplasm	Significant prognostic factors
Lung carcinoma	<ul style="list-style-type: none"> <li>– Age</li> <li>– KPS</li> <li>– Number of BM</li> <li>– EGFR mutation</li> <li>– ALK remodelling</li> </ul>
Breast cancer (adenocarcinoma)	<ul style="list-style-type: none"> <li>– Age</li> <li>– KPS</li> <li>– ER, PR, HER2 mutations</li> </ul>
Hypernephroma	<ul style="list-style-type: none"> <li>– KPS</li> <li>– Number of BM</li> </ul>
Melanoma	<ul style="list-style-type: none"> <li>– KPS</li> <li>– Number of BM</li> <li>– BRAF mutation</li> </ul>
Colon adenocarcinoma	<ul style="list-style-type: none"> <li>– KPS</li> <li>– Age</li> <li>– Number of BM</li> <li>– Presence or absence of extracellular matrix</li> </ul>

**Table III.** Graded prognostic assessment

Factors	Score	
Age	>60	0
	50–59	0.5
	<50	1.0
KPS	<70	0
	70–80	0.5
	90–100	1.0
Number of CNS metastases	>3	0
	2–3	0.5
	1	1.0
Extracranial metastases	present	0
	absent	1.0

**Table IV.** Median survival time for the GPA

GPA score	MST [months]
0–1	2.6
1.5–2.5	3.8
3.0	6.9
3.5–4.0	11.0

can survive over five years with multimodal therapy and good control of the systemic disease [41]. In melanoma or NSCLC, the median survival is poor, and even young patients with good life quality generally survive less than a year [35]. Management should consider tumor histology where possible, available



elective treatment, the patient's age, Karnofsky performance status, the volume of brain metastases, and extracranial disease activity [41]. The main treatment methods include surgery, whole brain radiotherapy (WBRT), stereotactic radiosurgery, and chemotherapy.

Whole brain radiotherapy alone has been compared to surgery plus WBRT for the treatment of newly-diagnosed brain metastases [42, 43], with good quality evidence of the benefits from the application of the combined regimen (median survival 4–6 and 10 months, respectively). Furthermore, disease-free survival and CNS recurrence rates are improved with multimodal treatment [41].

Most surgery produces good clinical results. 60–90% of operable patients benefit from symptom remission [44]. The application of perioperative techniques such as preoperative MRI, neuronavigation, and intraoperative electrophysiological techniques have extended the range of possible surgeries, improved the ability to perform radical resection, and improved safety [45]. Only 20% of non-radical tumor removal cases are visible on postoperative MRI. A lack of gross total resection of metastases is the biggest risk factor for local recurrence [46]. From the surgeon's perspective, the choice of technique and the impact of the operative method used on neurological function are important considerations, although a large retrospective study examining surgical effectiveness and safety showed that it is possible to remove a single brain metastasis with no neurological decline, even in eloquent regions [47].

Recent reports have shown that surgery of two or even three brain metastases has similar effectiveness to the surgical treatment of a single metastasis, albeit in patients with good overall neurological condition and well-controlled systemic disease [48].

Over the past few years, stereoradiosurgery (SRS) has emerged as a promising method [49]. Stereoradiosurgery allows the very precise irradiation of a tumor mass, with the convergence of superinduced rays accumulating the dose in one place and sparing the surrounding brain tissue. Stereoradiosurgery is particularly useful for the treatment of small metastases and lesions that are hard to reach by surgery [50]. The aforementioned method can be divided into stereotactic fractionated radiotherapy (SFRT) and single-dose SRS. Due to recommended dose limits, some tumors must be treated with fractionated doses. Single-dose SRS applied to no more than three brain lesions has been shown to achieve local control, defined as a lack of growth or a decrease in tumor mass after one year, in about 80–90% of cases [51]. The effects of treatment on metastases considered to be radio-resistant (melanomas or hypernephromas) are similar to those that are radio-sensitive. Another advantage of SRS is the possibility of using it on the elderly (>80 years old) [51–53]. Reports on WBRT combined with SRS have only shown improved outcomes in patients with high GPA (3.5–4) (WBRT combined with SRS vs. WBRT alone was 21.0 vs. 10.3 months). In patients with a worse GPA, there is no

major difference between WBRT and WBRT combined with SRS [54]. Of note, SRS toxicity does not depend on the total number of metastases but only on their aggregate volume [53]. This method can also be used in combination with preoperative immunotherapy with anlotinib (anti-VEGF – vascular endothelial growth factor). In a multicenter clinical study, Wang et al. have proven that anti-VEGF factors substantively reduced brain edema, which led to better surgery tolerance and the enhancement of SRS effects [49].

Nowadays, more clinicians acknowledge the necessity of postoperative adjuvant methods. There are two complementary therapies which are becoming the newest standards: WBRT and SRS delivered to the resection cavity [56]. Moravan et al., in their study, claim that both methods have similar overall survival (OS), while SRS is marked by two significant advantages: longer cognitive – deterioration-free survival (dysfunction after 6 months in patients who underwent SRS vs. WBRT: 52% vs. 85%) and major reduction of local tumor recurrence (12-month period exempt from recurrence: 72% vs. 43% comparing postoperative SRS and no adjuvant therapies applied, respectively) [56]. The newest NCCN guidelines advocate the application of SRS alone as an adjuvant therapy amongst patients whose total metastases volume is limited; addition of WBRT significantly aggravates neurological and cognitive declines [23, 57]. For cavities larger than 5 cm total in volume, single-fraction adjuvant SRS should not be applied [23].

In view of the presence of the blood-brain barrier, metastatic tumors do not respond well to systemic chemotherapy, which is used to control systemic disease. However, there are some exceptions. EGFR-positive NSCLC radiologically responds to erlotinib, gefitinib, and osimertinib [45], targeted EGFR inhibitors. In addition, several other pathways are being examined as therapeutic targets, such as PI3K/Akt/mTOR (phosphoinositide 3-kinase/ protein kinase B/ mammalian target of rapamycin pathway), HER3 (human epidermal growth factor receptor 3), VEGF and polymerase inhibitors (PARPi).

Classical chemotherapeutics avoid the blood-brain barrier in three different ways, all of which are associated with barrier transport mechanisms. (1) Absorbing transcytosis, which is a phenomenon that describes the connection between positively charged molecules with brain endothelial cells (on which there are negatively charged caveolae or corrugations covered with clathrin). Chemotherapeutics, being positively charged, increase the distribution through the blood-brain barrier. Unfortunately, the occurrence of negatively polarized cell membranes throughout the body contributes to the significant toxicity of this method [55]. (2) Paclitaxel transport with the use of transport proteins turned out to be effective in animal models [58]. (3) Receptor transport, where endocytic transport is contingent on the ligand. This method allows the transport of large molecules. Attempts to exploit this method include the use of monoclonal antibodies and the approach has been applied to Alzheimer's and Parkinson's disease [59].

In view of the immunological privilege of the brain, immunotherapy represents a challenging but promising therapeutic. Most recommended targeted therapies are those which use anti-VEGF factors and checkpoint inhibitors, such as pembrolizumab [60]. Wang et al. suggest that inhibitors of PD-1 and PD-L1 (programmed death receptor-1/programmed death ligand 1) activate the antineoplastic effect of the T cells located in the tumor microenvironment (TME), previously inhibited by the tumor. Therefore, in comparison to methods routinely used in managing BM, those therapies feature reduced neurotoxicity [38]. What's more, there are strong reasons to believe that immunocytes are able to comprehensively relocate into or out of the CNS [38]. For example, pembrolizumab (an anti-PD-1 immunotherapy) had a positive impact on intracranial melanoma or NSCLC metastases in 20–30% of cases [38]. Furthermore, in 55% of melanoma treatments, therapy with nivolumab and ipilimumab (anti-PD1 and CTLA-4- cytotoxic T-lymphocyte-associated protein 4) led to intracranial tumor remission [60, 62, 38, 63]. As a result, the latest NCCN guidelines recommend the application of nivolumab as a routine therapy for patients with initial or recurrent stage III/IV melanoma disease [23]. In a 2018 phase III clinical trial KEYNOTE-189, patients with NSCLC and BM were divided into two groups: one treated with chemotherapy alone and the other, whose treatment consisted of chemotherapy and pembrolizumab. The second group elicited a markedly better survival outcome than the patients on monotherapy [61].

There is also recent research in antineoplastic vaccines, since overexpression of the antigens that participate in carcinogenesis causes immunization. The most promising vaccine for patients with brain metastases in stage I/II of clinical research is PERCELLVAC3. Moreover, there is interest in the use of oncolytic viruses, which results in an immunological response not only to the virus but also the tumor, and which has been tested with anti-PD-L1 therapy and resulted in improved outcomes [64].

## Conclusions

The incidence of metastatic brain tumors is increasing. The diagnosis and treatment of BM still pose a major challenge for all oncology-related specializations. Traditional surgical excision has been used since the beginning of BM management and remains effective. Currently available targeted therapies still require further study but there are promising advances in the field.

**Conflict of interest:** none declared

**Maciej Mielczarek**

10th Military Research Hospital and Polyclinic  
ul. Powstańców Warszawy 5  
85-001 Bydgoszcz  
e-mail: maciejmielczarek87@gmail.com

Received: 1 Jan 2020

Accepted: 22 Apr 2020

## References

- Cagney D, Martin A, Catalano P, et al. Incidence and prognosis of patients with brain metastases at diagnosis of systemic malignancy: a population-based study. *Neuro-Oncology*. 2017; 19(11): 1511–1521, doi: 10.1093/neuonc/nox077.
- Nayak L, Lee E, Wen P. Epidemiology of Brain Metastases. *Curr Oncol Rep*. 2011; 14(1): 48–54, doi: 10.1007/s11912-011-0203-y.
- Smedby KE, Brandt L, Bäcklund ML, et al. Brain metastases admissions in Sweden between 1987 and 2006. *Br J Cancer Suppl*. 2009; 101(11): 1919–1924, doi: 10.1038/sj.bjc.6605373.
- Giacomo ADi, Valente M, Cerase A, et al. Immunotherapy of brain metastases: breaking a "dogma". *J Exp Clin Cancer Res*. 2019; 38(1), doi: 10.1186/s13046-019-1426-2.
- Muldoon L, Soussain C, Jahnke K, et al. Chemotherapy Delivery Issues in Central Nervous System Malignancy: A Reality Check. *J Clin Oncol*. 2007; 25(16): 2295–2305, doi: 10.1200/jco.2006.09.9861.
- Lim M, Puttick S, Houston Z, et al. Innovative Therapeutic Strategies for Effective Treatment of Brain Metastases. *Int J Mol Sci*. 2019; 20(6): 1280, doi: 10.3390/ijms20061280.
- Barnholtz-Sloan J, Sloan A, Davis F, et al. Incidence Proportions of Brain Metastases in Patients Diagnosed (1973 to 2001) in the Metropolitan Detroit Cancer Surveillance System. *J Clin Oncol*. 2004; 22(14): 2865–2872, doi: 10.1200/jco.2004.12.149.
- Walker AE, Robins M, Weinfeld FD. Epidemiology of brain tumors: The national survey of intracranial neoplasms. *Neurology*. 1985; 35(2): 219–219, doi: 10.1212/wnl.35.2.219.
- Schouten L, Rutten J, Huvneers H, et al. Incidence of brain metastases in a cohort of patients with carcinoma of the breast, colon, kidney, and lung and melanoma. *Cancer*. 2002; 94(10): 2698–2705, doi: 10.1002/cncr.10541.
- Barker F. Craniotomy for the resection of metastatic brain tumors in the U.S., 1988–2000. *Cancer*. 2004; 100(5): 999–1007, doi: 10.1002/cncr.20058.
- Aronson S, Garcia J, Aronson B. Metastatic neoplasms of the brain: Their frequency in relation to age. *Cancer*. 1964; 17(5): 558–563, doi: 10.1002/1097-0142(196405)17:5<558::aid-cncr2820170503>3.0.co;2-e.
- Posner J. Intracranial metastases from systemic cancer. *Adv Neurol*. 1978; 19: 579–592.
- Fox B, Cheung V, Patel A, et al. Epidemiology of Metastatic Brain Tumors. *Neurosurgery Clinics*. 2011; 22(1): 1–6, doi: 10.1016/j.nec.2010.08.007.
- Siegel R, Miller K, Jemal A. Cancer statistics, 2018. *CA Cancer J Clin*. 2018; 68(1): 7–30, doi: 10.3322/caac.21442.
- Wanleenuwat P, Iwanowski P. Metastases to the central nervous system: Molecular basis and clinical considerations. *J Neurol Sci*. 2020; 412: 116755, doi: 10.1016/j.jns.2020.116755.
- Suki D. The Epidemiology of Brain Metastasis. *Intracranial Metastases*. : 20–34, doi: 10.1002/9780470753064.ch2.
- Porta R, Sanchez-Torres JM, Paz-Ares L, et al. Brain metastases from lung cancer responding to erlotinib: the importance of EGFR mutation. *Eur Respir J*. 2010; 37(3): 624–631, doi: 10.1183/09031936.00195609.
- Cheng X, Hung MC. Breast cancer brain metastases. *Cancer Metastasis Rev*. 2007; 26(3–4): 635–643, doi: 10.1007/s10555-007-9083-x.
- Hicks D, Short S, Prescott N, et al. Breast Cancers With Brain Metastases are More Likely to be Estrogen Receptor Negative, Express the Basal Cytokeratin CK5/6, and Overexpress HER2 or EGFR. *Am J Surg Pathol*. 2006; 30(9): 1097–1104, doi: 10.1097/01.pas.0000213306.05811.b9.
- Pestalozzi BC, Zahrieh D, Price KN, et al. Identifying breast cancer patients at risk for Central Nervous System (CNS) metastases in trials of the International Breast Cancer Study Group (IBCSG). *Ann Oncol*. 2006; 17(6): 935–944, doi: 10.1093/annonc/mdl064.
- Tham YL, Sexton K, Kramer R, et al. Primary breast cancer phenotypes associated with propensity for central nervous system metastases. *Cancer*. 2006; 107(4): 696–704, doi: 10.1002/cncr.22041.
- Graesslin O, Abdulkarim B, Coutant C, et al. Nomogram to Predict Subsequent Brain Metastasis in Patients With Metastatic Breast Cancer. *J Clin Oncol*. 2010; 28(12): 2032–2037, doi: 10.1200/jco.2009.24.6314.
- Network NCC. NCCN Clinical Practice Guidelines in Oncology—Melanoma Version 1. ; 2020: 2019.
- Togao O, Hiwatashi A, Yamashita K, et al. Additional MR contrast dosage for radiologists' diagnostic performance in detecting brain metastases: a systematic observer study at 3 T. *Jpn J Radiol*. 2014; 32(9): 537–544, doi: 10.1007/s11604-014-0342-9.
- Krautmacher C, Willinek W, Tschampa H, et al. Brain Tumors: Full- and Half-Dose Contrast-enhanced MR Imaging at 3.0 T Compared with 1.5 T—Initial Experience. *Radiology*. 2005; 237(3): 1014–1019, doi: 10.1148/radiol.2373041672.

26. Kushnirsky M, Nguyen V, Katz J, et al. Time-delayed contrast-enhanced MRI improves detection of brain metastases and apparent treatment volumes. *J Neurosurg.* 2016; 124(2): 489–495, doi: 10.3171/2015.2.jns141993.
27. Cohen-Inbar Or, Xu Z, Dodson B, et al. Time-delayed contrast-enhanced MRI improves detection of brain metastases: a prospective validation of diagnostic yield. *J Neurooncol.* 2016; 130(3): 485–494, doi: 10.1007/s11060-016-2242-6.
28. Dolgushin M, Kornienko V, Pronin I. *Brain Metastases: Advanced Neuroimaging.* Springer International Publishing 2017.
29. Valiente M, Obenaus A, Jin X, et al. Serpins Promote Cancer Cell Survival and Vascular Co-Option in Brain Metastasis. *Cell.* 2014; 156(5): 1002–1016, doi: 10.1016/j.cell.2014.01.040.
30. Fidler I. The role of the organ microenvironment in brain metastasis. *Semin Cancer Biol.* 2011; 21(2): 107–112, doi: 10.1016/j.semcancer.2010.12.009.
31. Lin Q, Balasubramanian K, Fan D, et al. Reactive Astrocytes Protect Melanoma Cells from Chemotherapy by Sequestering Intracellular Calcium through Gap Junction Communication Channels. *Neoplasia.* 2010; 12(9): 748–754, doi: 10.1593/neo.10602.
32. Berghoff A, Rajky O, Winkler F, et al. Invasion patterns in brain metastases of solid cancers. *Neuro-Oncology.* 2013; 15(12): 1664–1672, doi: 10.1093/neuonc/nnt112.
33. Siam L, Bleckmann A, Chaung HN, et al. The metastatic infiltration at the metastasis/brain parenchyma-interface is very heterogeneous and has a significant impact on survival in a prospective study. *Oncotarget.* 2015; 6(30): 29254–29267, doi: 10.18632/oncotarget.4201.
34. Kamp MA, Gresser P, Felsberg J, et al. 5-aminolevulinic acid (5-ALA)-induced fluorescence in intracerebral metastases: a retrospective study. *Acta Neurochir (Wien).* 2012; 154(2): 223–228.
35. Berghoff A, Ilhan-Mutlu A, Dinhof C, et al. Differential role of angiogenesis and tumour cell proliferation in brain metastases according to primary tumour type: analysis of 639 cases. *Neuropathol Appl Neurobiol.* 2015; 41(2): e41–e55, doi: 10.1111/nan.12185.
36. Sperduto P, Kased N, Roberge D, et al. Summary Report on the Graded Prognostic Assessment: An Accurate and Facile Diagnosis-Specific Tool to Estimate Survival for Patients With Brain Metastases. *J Clin Oncol.* 2012; 30(4): 419–425, doi: 10.1200/jco.2011.38.0527.
37. Kim H, Lee K, Heo M, et al. The prognostic factors influencing overall survival in uterine cervical cancer with brain metastasis. *Korean J Intern Med.* 2019; 34(6): 1324–1332, doi: 10.3904/kjim.2018.051.
38. Wang S, Hu C, Xie F, et al. Use of Programmed Death Receptor-1 and/or Programmed Death Ligand 1 Inhibitors for the Treatment of Brain Metastasis of Lung Cancer. *Onco Targets Ther.* 2020; 13: 667–683, doi: 10.2147/ott.s235714.
39. Schouten L, Rutten J, Huvenerers H, et al. Incidence of brain metastases in a cohort of patients with carcinoma of the breast, colon, kidney, and lung and melanoma. *Cancer.* 2002; 94(10): 2698–2705, doi: 10.1002/cncr.10541.
40. Sperduto P, Fang P, Li J, et al. Estimating survival in patients with gastrointestinal cancers and brain metastases: An update of the graded prognostic assessment for gastrointestinal cancers (GI-GPA). *Clin Transl Radiat Oncol.* 2019; 18: 39–45, doi: 10.1016/j.ctro.2019.06.007.
41. Soffietti R, Chiaavazza C, Rudà R. Imaging and clinical end points in brain metastases trials. *CNS Oncology.* 2017; 6(4): 243–246, doi: 10.2217/cns-2017-0017.
42. Mintz A, Kestle J, Rathbone M, et al. A randomized trial to assess the efficacy of surgery in addition to radiotherapy in patients with a single cerebral metastasis. *Cancer.* 1996; 78(7): 1470–1476, doi: 10.1002/(sici)1097-0142(19961001)78:7<1470::aid-cncr14>3.0.co;2-x.
43. Patchell R, Tibbs P, Walsh J, et al. A Randomized Trial of Surgery in the Treatment of Single Metastases to the Brain. *N Engl J Med.* 1990; 322(8): 494–500, doi: 10.1056/nejm19900223220802.
44. Pessina F, Navarra P, Cozzi L, et al. Role of Surgical Resection in Patients with Single Large Brain Metastases: Feasibility, Morbidity, and Local Control Evaluation. *World Neurosurg.* 2016; 94: 6–12, doi: 10.1016/j.wneu.2016.06.098.
45. Kelly W, Shah N, Subramaniam D. Management of Brain Metastases in Epidermal Growth Factor Receptor Mutant Non-Small-Cell Lung Cancer. *Front Oncol.* 2018; 8, doi: 10.3389/fonc.2018.00208.
46. Kamp M, Rapp M, Slotty P, et al. Incidence of local in-brain progression after supramarginal resection of cerebral metastases. *Acta Neurochir (Wien).* 2015; 157(6): 905–911, doi: 10.1007/s00701-015-2405-9.
47. Patel A, Suki D, Hatiboglu M, et al. Impact of surgical methodology on the complication rate and functional outcome of patients with a single brain metastasis. *J Neurosurg.* 2015; 122(5): 1132–1143, doi: 10.3171/2014.9.jns13939.
48. Nahed B, Alvarez-Breckenridge C, Brastianos P, et al. Congress of Neurological Surgeons Systematic Review and Evidence-Based Guidelines on the Role of Surgery in the Management of Adults With Metastatic Brain Tumors. *Neurosurgery.* 2019; 84(3): E152–E155, doi: 10.1093/neuros/nyy542.
49. Wang Y, Wang X, Guan Y, et al. Stereotactic radiosurgery combined with anlotinib for limited brain metastases with perilesional edema in non-small cell lung cancer: Rvision-001 study protocol. *Thorax Cancer.* 2020; 11(5): 1361–1364, doi: 10.1111/1759-7714.13386.
50. Baumert B, Rutten I, Dehing-Oberje C, et al. A pathology-based substrate for target definition in radiosurgery of brain metastases. *Int J Radiat Oncol Biol Phys.* 2006; 66(1): 187–194, doi: 10.1016/j.ijrobp.2006.03.050.
51. Lippitz B, Lindquist C, Paddick I, et al. Stereotactic radiosurgery in the treatment of brain metastases: The current evidence. *Cancer Treat Rev.* 2014; 40(1): 48–59, doi: 10.1016/j.ctrv.2013.05.002.
52. Karlsson B, Hanssens P, Wolff R, et al. Thirty years' experience with Gamma Knife surgery for metastases to the brain. *J Neurosurg.* 2009; 111(3): 449–457, doi: 10.3171/2008.10.jns08214.
53. Watanabe S, Yamamoto M, Sato Y, et al. Stereotactic radiosurgery for brain metastases: a case-matched study comparing treatment results for patients 80 years of age or older versus patients 65–79 years of age. *J Neurosurg.* 2014; 121(5): 1148–1157, doi: 10.3171/2014.6.jns132790.
54. Sperduto P, Shanley R, Luo X, et al. Secondary Analysis of RTOG 9508, a Phase 3 Randomized Trial of Whole-Brain Radiation Therapy Versus WBRT Plus Stereotactic Radiosurgery in Patients With 1-3 Brain Metastases; Poststratified by the Graded Prognostic Assessment (GPA). *Int J Radiat Oncol Biol Phys.* 2014; 90(3): 526–531, doi: 10.1016/j.ijrobp.2014.07.002.
55. Hervé F, Ghinea N, Scherrmann JM. CNS Delivery Via Adsorptive Transcytosis. *The AAPS Journal.* 2008; 10(3): 455–472, doi: 10.1208/s12248-008-9055-2.
56. Moravan M, Fecci P, Anders C, et al. Current multidisciplinary management of brain metastases. *Cancer.* 2020; 126(7): 1390–1406, doi: 10.1002/cncr.32714.
57. Network NCC. *NCCN Clinical Practice Guidelines in Oncology- Non-Small Cell Lung Cancer Version 3. ; 2020.*
58. Jiang YZ, Jiménez J, Ou K, et al. Hemodynamic Disturbed Flow Induces Differential DNA Methylation of Endothelial Kruppel-Like Factor 4 Promoter In Vitro and In Vivo. *Circ Res.* 2014; 115(1): 32–43, doi: 10.1161/circresaha.115.303883.
59. Yu YJ, Zhang Y, Kenrick M, et al. Boosting Brain Uptake of a Therapeutic Antibody by Reducing Its Affinity for a Transcytosis Target. *Sci Transl Med.* 2011; 3(84): 84, doi: 10.1126/scitranslmed.3002230.
60. Fallah J, Ahluwalia M. The role of immunotherapy in the management of patients with renal cell carcinoma and brain metastases. *Ann Transl Med.* 2019; 7(S8): S313–S313, doi: 10.21037/atm.2019.10.31.
61. Kamath S, Kumthekar P. Immune Checkpoint Inhibitors for the Treatment of Central Nervous System (CNS) Metastatic Disease. *Front Oncol.* 2018; 8, doi: 10.3389/fonc.2018.00414.
62. Tawbi H, Forsyth P, Algazi A, et al. Combined Nivolumab and Ipilimumab in Melanoma Metastatic to the Brain. *N Engl J Med.* 2018; 379(8): 722–730, doi: 10.1056/nejmoa1805453.
63. Lehrer E, McGee H, Sheehan J, et al. Integration of immuno-oncology with stereotactic radiosurgery in the management of brain metastases. *J Neurooncol.* 2020, doi: 10.1007/s11060-020-03427-6.
64. Du W, Seah I, Bougazzoul O, et al. Stem cell-released oncolytic herpes simplex virus has therapeutic efficacy in brain metastatic melanomas. *Proceedings of the National Academy of Sciences.* 2017; 114(30): E6157–E6165, doi: 10.1073/pnas.1700363114.

# Status opracowań oraz tłumaczeń publikacji naukowych w świetle prawa autorskiego i standardów publikacyjnych

Justyna Ożegalska-Trybalska

*Katedra Prawa Własności Intelektualnej, Uniwersytet Jagielloński, Kraków*

**Wprowadzenie.** Celem artykułu jest przedstawienie zasad dokonywania opracowań (w tym tłumaczeń) własnych i cudzych publikacji naukowych z punktu widzenia prawa autorskiego oraz standardów publikacyjnych.

**Materiał i metody.** Analiza dotyczy prawnego statusu opracowań jako tzw. utworów zależnych na podstawie przepisów prawa autorskiego, z zasygnalizowaniem praktyki regulowania praw zależnych w umowach oraz wytycznych publikacyjnych.

**Rezultaty i dyskusja.** Opracowania mają szczególny status w prawie autorskim. Z jednej strony, stanowią samodzielne utwory, do których prawa autorskie przysługują osobom, które je sporządziły. Z drugiej strony, mają charakter tzw. utworów zależnych, co oznacza, że możliwość ich eksploatacji jest uwarunkowana zgodą twórcy utworu pierwotnego w oparciu o konstrukcję tzw. praw zależnych. Przy okazji publikowania opracowań utworów naukowych innych autorów może się pojawić zarówno problem naruszenia praw autorskich – z uwagi na brak stosowanych podstaw do korzystania z opracowań – jak i zarzut zaliczania zmodyfikowanych wersji wcześniejszych publikacji do dorobku publikacyjnego autora opracowania, skutkujący zarzutem nierzetelnego duplikowania osiągnięć naukowych.

**Podsumowanie.** Warunkiem legalnego dokonywania i korzystania z opracowań cudzych i własnych utworów jest respektowanie przepisów dotyczących tej kategorii twórczości. W tym zakresie należy zwrócić uwagę na właściwe redagowanie postanowień dotyczących praw zależnych, z uwzględnieniem wcześniejszych dyspozycji prawami do utworu pierwotnego, na bazie którego powstało opracowanie.

Biuletyn PTO NOWOTWORY 2020; 5, 3: 154–156

**Słowa kluczowe:** tłumaczenia, opracowania publikacji naukowych, prawa autorskie do opracowań i tłumaczeń, autorskie prawa zależne

## Wprowadzenie

Specyfika działalności naukowo-badawczej w dziedzinie medycyny, zainteresowanie dostępem do przekładów aktualnych zagranicznych publikacji medycznych oraz rozpowszechnianiem własnych tekstów w różnych wersjach językowych, sprzyja sporządzaniu opracowań oraz tłumaczeń monografii i artykułów naukowych. Wpływa na to atrakcyjność naukowa i aplikacyjna publikacji, które zawierają zaktualizowane wyniki wcześniejszych badań. Ponadto publikacje medyczne mają uniwersalny i aplika-

cyjny charakter, umożliwiający prezentowanie tych samych prac naukowych w kraju i za granicą, w różnych wersjach językowych. Wiąże się z tym kilka istotnych zagadnień.

Po pierwsze, istotne jest ustalenie, czy opracowanie (tłumaczenie) cudzego utworu ma charakter niezależnej działalności twórczej i skutkuje nabyciem praw autorskich, oraz czy konieczna jest zgoda autora (podmiotu uprawnionego) utworu pierwotnego na dokonanie i korzystanie z opracowania. Po drugie, pojawia się pytanie, w jaki sposób należy regulować

## How to cite:

Ożegalska-Trybalska J. Status of derivative works of scientific publications under copyright law and publication standards. NOWOTWORY J Oncol 2020; 70: 118–120.

kwestie eksploatacji takich form twórczości. Po trzecie, z publikowaniem zmodyfikowanych wersji utworów naukowych wiąże się problem traktowania ich jako pozycji konkurencyjnych wydawniczo i duplikujących dorobek naukowy, a nawet stanowiących tzw. autoplagiat.

## **Materiał i metody**

Zgodnie ze standardem przyjętym w regulacjach międzynarodowych [1], prawo autorskie chroni nie tylko utwory oryginalne, ale także tzw. utwory zależne, do których zaliczane są opracowania utworów, w tym tłumaczenia. Wyraźne uregulowanie w tym zakresie przewiduje art. 2 ust. 1. Ustawy o prawie autorskim i prawach pokrewnych z 14 lutego 1994 r. [2], z którego wynika, że opracowanie cudzego utworu, w szczególności tłumaczenie i przeróbka, stanowi przedmiot prawa autorskiego, bez uszczerbku dla prawa do utworu pierwotnego. W rozumieniu tego przepisu opracowaniem jest rozpoznawalne przejęcie treści oraz często formy utworu pierwotnego [3], co następuje poprzez przejęcie elementów twórczych z utworu pierwotnego oraz dodanie elementów twórczych przez osobę, która sporządza opracowanie. Wkład twórczy może wynikać m.in. z dodania nowych opisów i komentarzy, wyboru (doboru) niektórych elementów i ich uszeregowania. Elementów twórczych nie stanowią zawarte w utworze wyniki badań, które jako takie nie podlegają ochronie prawnoprawnej. Z punktu widzenia prawa autorskiego istnieje swoboda ich przedrukowywania (np. jako wyników badań końcowych, mimo wcześniejszej publikacji badań wstępnych) w kolejnych publikacjach naukowych. Nie stanowi zatem opracowania samo tylko zaktualizowanie zawartych w utworze wyników badań. Opracowaniem nie są również zmiany redakcyjne, zmiana formy utworu pierwotnego, korekta czy skrócenie tekstu bez zmian merytorycznych. Ponadto opracowaniem nie jest utwór, który powstał w wyniku inspiracji cudzym utworem, w tym utwór poświęcony temu samemu problemowi medycznemu, opisujący podobne wyniki badań, oparty na podobnej metodologii itp.

Rodzajem opracowania są tłumaczenia cudzych utworów, w stosunku do których przyjmuje się, że osoba dokonująca nawet dosłownego tłumaczenia, posiada pewien zakres swobody i wnosi w tłumaczenie swój wkład twórczy. W praktyce tłumaczenia obcojęzycznych artykułów medycznych opatrzone są często dodatkowymi komentarzami, co stanowi w nich dodatkowy twórczy element i może skutkować współautorstwem takiego tłumaczonego tekstu.

## **Rezultaty i dyskusja**

W działalności naukowej i praktyce wydawniczej status prawny opracowań (tłumaczeń) własnych i cudzych utworów naukowych może prowadzić do pewnych nieporozumień, sporów o naruszenie praw autorskich czy zarzutów nierzetelnego powielania rezultatów działalności naukowej. Wynikają one ze skomplikowanej konstrukcji tzw. praw zależnych związanych z tą kategorią twórczości.

Z jednej strony, sporządzenie opracowania (tłumaczenia) zarówno cudzego, jak i własnego utworu prowadzi do powstania utworu, do którego przysługują twórcy (twórcom) autorskie prawa osobiste i prawa majątkowe. Z prawnego punktu widzenia nowa wersja wcześniejszej publikacji naukowej (w tym wersja językowa) stanowi odrębny, samodzielny utwór. Inna kwalifikacja w tym zakresie może jednak wynikać ze standardów oceny dorobku naukowego, zgodnie z którymi opracowania (tłumaczenia) jako pozbawione nowego wkładu naukowego, jedyne duplikują dorobek naukowy, a ich wykazywanie jest uznawane za podstawę zarzutu nierzetelności naukowej, a niekiedy kwalifikowane jako autoplagiat [4].

Z drugiej strony, opracowanie ma status tzw. utworu zależnego z uwagi na związek z utworem pierwotnym. Wyraża się on w konieczności uzyskania zgody twórcy utworu pierwotnego na korzystanie i rozporządzanie opracowaniem (ale nie na samo dokonanie opracowania/tłumaczenia). Należy również respektować autorskie prawa osobiste, w tym wymienić na egzemplarzach opracowania nazwisko twórcy i tytuł utworu pierwotnego (art. 2 ust. 2 i 5 pr. aut). Szczególne zasady eksploatacji opracowań (tłumaczeń) jako utworów zależnych są konsekwencją przysługiwania twórcy utworu nie tylko praw osobistych i majątkowych, ale tzw. autorskich praw zależnych. Gwarantują one autorowi nabycie praw do utworu pierwotnego oraz kontrolę nad stworzonymi na jego bazie utworami wtórnymi. Oznacza to konieczność posiadania zgody twórcy utworu pierwotnego nie na samo stworzenie opracowania, ale na korzystanie z niego i rozporządzanie prawami autorskimi do opracowania. Zgoda na korzystanie z praw zależnych do utworu pierwotnego może wynikać z postanowienia umownego lub zgody uprawnionego. W praktyce umownego regulowania praw autorskich do publikacji naukowych często popełnianym błędem jest założenie, że uregulowanie w umowie korzystania z autorskich praw majątkowych do utworu pierwotnego (umowie przenoszącej prawa czy umowie licencyjnej) oznacza swobodę w zakresie dokonywania jego modyfikacji, opracowań, tłumaczeń. W tym zakresie zastosowanie ma art. 46 pr. aut, z którego wynika, że nawet jeśli na podstawie umowy następuje przeniesienie całości autorskich praw majątkowych do utworu, o ile umowa nie stanowi inaczej, twórca zachowuje wyłączne prawo zezwalania na wykonywanie zależnego prawa autorskiego do utworu. Skutkiem podpisania umowy, na podstawie której twórca przenosi autorskie prawa zależne na inny podmiot (lub oświadczenia o możliwości wykonywania praw zależnych przez inny podmiot), jest „wyzbycie” się możliwości tworzenia w oparciu o taki utwór pierwotny opracowań (tłumaczeń) i jednocześnie umożliwienie nabywcy praw zależnych (np. wydawcy) tworzenia utworów zależnych i ich eksploatacji.

## **Podsumowanie**

W celu uniknięcia potencjalnych problemów z utworami naukowymi stanowiącymi opracowania (tłumaczenia) innych utworów, dla autorów publikacji naukowych oraz podmiotów,

które publikują, udostępniają czy rozpowszechniają zmodyfikowane lub przetłumaczone prace naukowe, pomocne mogą być następujące wnioski.

1. Aby legalnie korzystać z opracowania (tłumaczenia) własnego lub cudzego, nie wystarczy mieć prawa autorskie majątkowe do utworu pierwotnego (lub licencję na korzystanie z tych praw). W odniesieniu do cudzego utworu opracowywanego lub tłumaczonego, niezbędne jest posiadanie zgody na wykonywanie praw zależnych od autora utworu pierwotnego lub podmiotu, który nimi dysponuje (dotyczy to także sytuacji, w której wydawca zleca tłumaczenie tekstów naukowych swoim tłumaczom). W przypadku sporządzania opracowań własnych utworów należy respektować postanowienia wcześniejszych umów dotyczących dyspozycji prawami zależnymi do utworu pierwotnego, tzn. upewnić się, czy prawa zależne do utworu pierwotnego nie zostały przy okazji dyspozycji utworem pierwotnym przeniesione na inny podmiot (np. wydawnictwo) lub nie została już wcześniej udzielona zgoda na ich wykonywanie.  
Sporządzenie opracowania wymaga poszanowania autorskich praw osobistych poprzez umieszczenie na opracowaniu nazwiska i tytułu utworu, na podstawie którego ono powstało, obok nazwiska autora (autorów) opracowania. Korzystanie i rozporządzanie opracowaniem bez spełnienia wskazanych warunków nie ma wpływu na powstanie praw autorskich do opracowania, ale może skutkować zarzutem naruszenia praw do utworu pierwotnego, w tym zakazania korzystania i żądania odszkodowania [5].
2. W zakresie regulowania praw zależnych w umowach wydawniczych może się pojawić konflikt interesów: twórcy utworu naukowego, w którego interesie jest zachowanie prawa do sporządzania jego opracowań oraz wydawnictwa, które może być zainteresowane zabezpieczeniem swoich praw i nabyciem praw zależnych w celu wyeliminowania potencjalnie konkurencyjnej publikacji w postaci zmodyfikowanej wersji (tłumaczenia) takiego utworu w innym czasopiśmie naukowym (przez innego wydawcę).
3. Kwalifikacja opracowań (tłumaczeń) utworów naukowych jako samodzielnych utworów w rozumieniu prawa autor-

skiego jest niezależna od istniejących ograniczeń w zakresie publikacji i wykazywania w dorobku naukowym takich utworów. Wynikają one z zasad przyjmowania tekstów do publikacji stosowanych przez wydawnictwa, jak również kodeksów etyki, które odnoszą się do standardów twórczości naukowej, a są oparte na kryterium „oryginalności dzieła”, wartości naukowej czy konkurencyjności publikowanych treści [6]. W tym zakresie obowiązują publikacyjne standardy etyczne, zgodnie z którymi ponowne publikowanie tej samej pracy (lub istotnych jej części) powinno zostać zaakceptowane przez wydawnictwo i uwzględnić odwołanie do pierwszej publikacji pracy, a opracowania powiązane ze sobą treściowo w istotnych częściach i w istotnym zakresie powinny być traktowane w dorobku autora jako jedna pozycja [7].

**Conflict of interest:** none declared

**Justyna Ożegalska-Trybalska**

Uniwersytet Jagielloński

Katedra Prawa Własności Intelektualnej

ul. Józefa 19

31-056 Kraków

e-mail: j.ozegalska-trybalska@uj.edu.pl

Received and accepted: 21 May 2020

## Piśmiennictwo

1. Dz. U. z 2019 r. poz. 1231.
2. Konwencja berneńska o ochronie dzieł literackich i artystycznych z dnia 9 września 1886 r., przejrzana w Berlinie dnia 13 listopada 1908 r. i w Rzymie dnia 2 czerwca 1928 r. (ratyfikowana zgodnie z ustawą z dnia 5 marca 1934 r.), Dz.U. 1935 nr 84 poz. 515.
3. Traple E. W: Barta J, Markiewicz R. ed. Prawo autorskie i prawa pokrewne. Komentarz. Wolters Kluwer, Warszawa 2010: 49.
4. Stanisławska-Kloc S. Plagiat contra autoplgiat. W: Spory o własność intelektualną. Księga jubileuszowa dedykowana Profesorom Januszowi Barcie i Ryszardowi Markiewiczowi. Wolters Kluwer, Warszawa 2013: 1111–1114.
5. Wyrok SN z 28.11.2006 r., IVCSK 203/06, LEX nr 39175.
6. Zob. np. Zasady etyki wydawniczej, Medycyna Praktyczna. [https://www.mp.pl/onas/etyka\\_wydawnicza/205515,zasady-etyki-wydawniczej](https://www.mp.pl/onas/etyka_wydawnicza/205515,zasady-etyki-wydawniczej).
7. Kodeks etyki pracownika naukowego opracowany przez Komisję do spraw etyki w nauce (uchwalony przez Zgromadzenie Ogólne Polskiej Akademii Nauk w 2016 r.). <https://instytucja.pan.pl/index.php/kodeks-etyki-pracownika-naukowego> (02.02.2020).

## Order Orła Białego dla prof. Andrzeja Kułakowskiego

Trzeciego maja b.r. podczas uroczystości w Pałacu Prezydenckim Prezydent Rzeczypospolitej Polskiej, Andrzej Duda wręczył najwyższe odznaczenia państwowe. Orderem Orła Białego został uhonorowany prof. dr hab. Andrzej Kułakowski, chirurg onkolog, wychowawca wielu pokoleń lekarzy, współtwórca nowoczesnej chirurgii onkologicznej w Polsce, w przeszłości dyrektor ówczesnego Centrum Onkologii im. Marii Skłodowskiej-Curie. Doceniono znamienite zasługi Profesora dla polskiej onkologii, jego osiągnięcia w pracy zawodowej i społecznej oraz popularyzowanie polskiej myśli naukowej na świecie.

– Pan profesor Kułakowski, zanim jeszcze ktokolwiek pomyślał, że zostanie jednym z współtwórców polskiej chirurgii onkologicznej, wspinał się lekarzem wielbionym przez pacjentów, zwłaszcza pacjentki, że uratuje dziesiątki tysięcy żyć, jako młody chłopak poszedł walczyć w konspiracji. A potem podjął naukę, realizując swoją pasję, chcąc zostać lekarzem. Razem ze swoim mistrzem (prof. Tadeuszem Koszarowskim) położył podwaliny pod polską chirurgię onkologiczną. [...] Pan profesor całą swoją dorosłą służbę Polsce i rodakom, toczył walkę o to, aby jak najwięcej ludzi przetrwało, aby jak najwięcej kobiet mogło żyć spokojnie, mimo że zapadło na straszliwą chorobę onkologiczną. Pan profesor jest bohaterem ruchu Amazonek – z legitymacją honorową nr 1 Stowarzyszenia, co pokazuje, kim pan profesor jest dla tego środowiska kobiet. Niech ten order będzie symbolem naszej wdzięczności – mówił Prezydent RP, Andrzej Duda, wręczając odznaczenie.

Prof. Andrzej Kułakowski urodził się 10 sierpnia 1929 w Warszawie. W czasie wojny działał w konspiracyjnym harcerstwie, a potem m.in. w Armii Krajowej. W 1953 roku skończył studia medyczne na Akademii Medycznej w Warszawie i rozpoczął pracę w 1929 w Warszawie. W czasie wojny działał w konspiracyjnym harcerstwie, a potem m.in. w Armii Krajowej. W 1953 roku skończył studia medyczne na Akademii Medycznej w Warszawie i rozpoczął pracę w Klinice Chirurgicznej Instytutu Onkologii im. Marii Skłodowskiej-Curie. Jego kierownikiem i mistrzem był wówczas prof. Tadeusz Koszarowski. W 1959 roku Andrzej Kułakowski zdobył specjalizację w zakresie chirurgii ogólnej, a dwa lata później – w chirurgii onkologicznej. Stopnie naukowe doktora i doktora habilitowanego uzyskał odpowiednio w 1964 i w 1978 roku. W 1993 roku otrzymał tytuł profesora nauk medycznych.

Prawie całe swoje zawodowe życie związał Profesor z warszawskim Centrum Onkologii. W 1972 objął kierownictwo Kliniki Chirurgicznej w tej instytucji. Przez dwie kadencje (1991–1998) był dyrektorem Centrum Onkologii – Instytutu im. Marii Skłodowskiej-Curie.

Prof. Andrzej Kułakowski specjalizował się m.in. w leczeniu nowotworów piersi, głowy i szyi, raka przełyku czy jelita grubego. Szczególnym zainteresowaniem Profesora cieszyły się innowacyjne formy leczenia. To on zwrócił uwagę na to, jak ważna dla kobiet po mastektomii jest operacja odtwórcza



Wyjątkowa uroczystość w czasie pandemii



Order Orła Białego – najwyższe odznaczenie państwowe – dla wybitnego onkologa profesora Andrzeja Kułakowskiego



Zdjęcie: K. Sitkowski/ KPRP

Profesor Andrzej Kułakowski

piersi czy rehabilitacja pooperacyjna, czym zaskarbił sobie wdzięczność wielu kobiet chorujących na raka piersi.

Profesor działał aktywnie w środowisku lekarskim – w Polsce i na świecie. Był m.in. prezydentem Organizacji Europej-

skich Instytutów Onkologii, członkiem Towarzystwa Chirurgów Polskich. Założył Towarzystwa Marii Skłodowskiej-Curie w Hołdzie (i był też jego prezesem). Był także inicjatorem powołania Sekcji Chirurgii Onkologicznej przy Towarzystwie Chirurgów Polskich, którą następnie przekształcił w Polskie Towarzystwo Chirurgii Onkologicznej, będąc jednocześnie pierwszym prezesem tego stowarzyszenia.

Do dziś prof. Kułakowski dzieli się ze swymi młodszymi kolegami swym doświadczeniem, uczestniczy w życiu polskiej społeczności onkologicznej oraz w spotkaniach Polskiego Towarzystwa Chirurgii Onkologicznej, a od czasu do czasu pisze także artykuły, m.in. do *Nowotworów*.

Order Orła Białego, najwyższe polskie odznaczenie, trafiło w godne ręce. Pan Profesor Kułakowski miał zawsze (i ma) na uwadze pryncypia, które są przecież najważniejsze – rzetelność naukową, troskę o pacjentów, wzajemną życzliwość i pielęgnowanie przyjaźni.

*Wojciech Wysocki*



## Profesor Jan Berner (1932–2020)



Profesor Jan Berner był jednym z pierwszych z grupy chirurgów, którzy w 1984 roku utworzyli Sekcję Chirurgii Onkologicznej w Towarzystwie Chirurgów Polskich. Był wspaniałym człowiekiem i znakomitym chirurgiem.

Jako rektor Łódzkiej Akademii Medycznej (1990–1996) zintegrował zespół Ośrodka Onkologicznego: Ryszarda Sosińskiego, Tadeusza Nagańskiego, Janusza Plutę i Eugeniusza Studenckiego, ze środowiskiem akademickim w Łodzi, a szczególnie z Zakładem Patologii prowadzonym przez Leszka Woźniaka. Łódzki Ośrodek Onkologiczny miał wpływ na rozwój onkologii polskiej w drugiej połowie XX wieku.

Jan Berner, wraz ze swoim następcą, Arkadiuszem Jeziorskim, jako pierwsi w Polsce wprowadzili zalecaną przez Umberto Veronesiego metodę leczenia oszczędzającego piersi w przypadku raka (*breast conserving therapy* – BCT), która została przyjęta na całym świecie. Jako czynny chirurg i naukowiec

Janek brał udział we wszystkich konferencjach na dorocznych zjazdach PTChO. W 1988 roku zorganizował w Łodzi konferencję dotyczącą raka przełyku i wpustu. Za działalność chirurga onkologa wybrany został Honorowym Członkiem PTChO.

W ramach swoich licznych działań społecznych pełnił funkcję Prezydenta Pabianic (2002–2006) – miasta, którego był mieszkańcem i Honorowych Obywatelem.

Poza umiłowaniem chirurgii Janek był zapalonym sportowcem. Uprawiał sport motocyklowy, szybowcowy i narciarstwo. Swoją drogę życiową i zawodową opisał w wydanej w 2015 roku autobiografii „Chirurgiczna pasja 1955–2015”. Obrazuje ona rozwój polskiej chirurgii i onkologii w połowie zeszłego wieku.

Odszedł mój przyjaciel, który zawsze wspierał moją działalność w chirurgii onkologicznej. Będzie nam go brakowało, ale pozostanie w naszej wdzięcznej pamięci.

*Andrzej Kułakowski*

Zmarł profesor Jan Berner. To smutna chwila dla nas, chirurgów onkologów. Odszedł jeden z twórców polskiej chirurgii onkologicznej, prawdziwy jej pasjonat, pionier leczenia oszczędzającego w raku piersi w Polsce, Członek Honorowy Polskiego Towarzystwa Chirurgii Onkologicznej.

Urodził się w 1932 roku w Pabianicach. Tam uczęszczał do szkoły powszechnej, gimnazjum i liceum ogólnokształ-

cącego. Studia medyczne na Uniwersytecie Łódzkim ukończył w 1955 roku i już w czasie ich trwania postanowił zostać chirurgiem. Od 1964 roku pracował w III Klinice Chirurgii Akademii Medycznej, przechodząc wszystkie szczeble kariery zawodowej, od młodszego asystenta do stanowiska docenta. W styczniu 1978 roku objął samodzielne stanowisko ordynatora oddziału chirurgii onkologicznej w Regionalnym Ośrodku

Onkologii w Łodzi, pozostając jednocześnie na etacie akademickim. W 1981 roku został dziekanem wydziału lekarskiego Akademii Medycznej i pozostawał na tym stanowisku przez dwie kadencje. W 1990 roku wybrano go na Rektora Akademii Medycznej w Łodzi. Tę funkcję pełnił również przez dwie kadencje. W roku 1992 otrzymał tytuł profesora zwyczajnego. W 1996 roku został szefem Katedry Onkologii, pozostając nim do chwili przejścia na emeryturę w 2002 roku.

Chirurgia była prawdziwą pasją Jana Bernera, a onkologia przeznaczeniem. Po objęciu stanowiska szefa oddziału chirurgicznego Profesor rozpoczął propagowanie badań przesiewowych w regionie łódzkim w kierunku wczesnego wykrywania raka jelita grubego. Wprowadził nowatorską wówczas metodę przedniej resekcji odbytnicy, przy użyciu staplera automatycznego. Wraz z pojawieniem się nowych technik diagnostycznych, do których należała ultrasonografia, wprowadził wczesne wykrywanie przerzutów do wątroby i ich usuwanie przy użyciu noża ultradźwiękowego. W dziedzinie walki z rakiem piersi jego zasługi dla polskiej onkologii są nie do przecenienia: w 1981 roku, jako pierwszy w Polsce, zastosował leczenie oszczędzające we wczesnym stopniu zaawansowania tego nowotworu i przez 10 lat toczył prawdziwą batalię o uznanie tej metody i należne dla niej miejsce w standardach postępowania w raku piersi. Współpracował z EORTC w programach badawczych, był, w latach 1986–1996, członkiem stałym w Grupie Raka Piersi. Do diagnostyki nowotworowej w regionie łódzkim wprowadził technikę laparoskopii. We współpracy z Zakładem Medycyny Nuklearnej, jako jeden z pierwszych w Polsce, wprowadził technikę znakowania węzła chłonnego wartowniczego w raku piersi i czerniaku.

Profesor Berner był wymagającym szefem, ale chętnie dzielił się wiedzą, zwłaszcza chirurgiczną. Pod jego kierunkiem 26 lekarzy uzyskało specjalizację w zakresie chirurgii ogólnej, a 20 w zakresie chirurgii onkologicznej. Był promotorem 14 rozpraw doktorskich, opiekunem 3 habilitacji, recenzentem wielu doktoratów, habilitacji i wniosków profesorskich. Wielu z jego uczniów zostało ordynatorami oddziałów, kierownikami klinik, wysokiej klasy specjalistami w zakresie chirurgii onkologicznej. Profesor był świetnym mówcą, mistrzem riposty – niewielu dorównywało mu w słownych potyczkach. Był powszechnie lubiany i szanowany.

W 1997 roku prof. Berner został uhonorowany tytułem doktora *honoris causa* Uniwersytetu im. Claude Bernarda w Lyonie. Otrzymał m.in. Krzyż Komandorski Orderu Odrodzenia Polski,

krzyż Zrzeszenia „Wolność i Niezawisłość”, medal *Pro Ecclesia et Pontificia*.

Po przejściu na emeryturę powrócił do Pabianic i w wyniku demokratycznych wyborów został wybrany na prezydenta swojego rodzinnego miasta.

Powyższe fakty nie oddają jednak stopnia aktywności Profesora, który był jednym z twórców polskiej chirurgii onkologicznej. W 1984 roku został zaproszony przez prof. Andrzeja Kułakowskiego do pracy w pierwszym zarządzie utworzonej właśnie sekcji chirurgii onkologicznej TChP. W 1987 roku zorganizował w Łodzi V Konferencję Naukowo-Szkoleniową Sekcji na temat raka przełyku. Wielokrotnie jako ekspert w dziedzinie chirurgii piersi i chirurgii jelita grubego był zapraszany na zjazdy i konferencje w Polsce i za granicą. Nigdy nie odmawiał, dlatego ciągle brakowało mu czasu na zrealizowanie wszystkich zamierzeń i naukowych planów.

Miał wiele innych zainteresowań. Niewielu wie, że profesor Berner ukończył szkołę muzyczną w klasie skrzypiec. Był czynnym sportowcem – w sportach motorowych, w latach 50. i 60. XX wieku zdobywał wielokrotnie tytuły mistrza regionu łódzkiego oraz liczne nagrody w zawodach ogólnopolskich. Skakał ze spadochronem, latał szybowcem. Wielowątkowość jego zainteresowań i kreatywność w ich realizacji była przeogromna. Słowem – człowiek renesansu.

Już kiedy był na emeryturze, często dzwonił do mnie mówiąc: „Kolego Arkadiuszu, jutro wpadnę na herbatkę”. W czasie tych spotkań opowiadaliśmy sobie o tym, co nas cieszy, co nas boli, o życiu codziennym. Zawsze był w klinice na spotkaniach wigilijnych i wielkanocnych i składał nam życzenia. Nigdy nie narzekał, nawet wtedy gdy dopadły go kłopoty zdrowotne. Nie wiem, jak teraz będzie wyglądała klinika bez jego obecności, ale myślę, że jest gdzieś w pobliżu i zawsze będzie z nami.

Miałem zaszczyt współpracować z profesorem Janem Bernerem przez cały okres mojej kariery zawodowej i z całą mocą mogę powiedzieć, że najważniejsza dla Profesora była rodzina. Kult rodziny dominował nad wszystkimi aspektami jego życia. Pielęgnował tradycje rodzinne. Był dumny z domu, w którym królowała żona, był dumny z dzieci, był dumny z wnucząt, o których często opowiadał. W ostatnich latach został pradziadkiem – nigdy wcześniej nie widziałem takiego szczęścia w jego oczach.

Taki był profesor Jan Berner. Takim pozostanie w mojej pamięci.

Arkadiusz Jeziorski



## Z kalendarium Zarządu PTO

kwiecień – maj 2020

### Wywiady i artykuły

#### Ruszyła kampania „Stop stygmatyzacji”

Polskie Towarzystwo Onkologiczne uruchomiło kampanię „Stop stygmatyzacji” i apeluje o solidaryzowanie się z pacjentami i medykami. – Za niedopuszczalne uważam sytuacje, w których lekarze czy pielęgniarki wypraszani są ze sklepów, autobusów, urzędów, czy zmuszani do zmiany miejsca zamieszkania, gdyż mogli mieć kontakt z zakażonym pacjentem. My, w szpitalach i przychodniach, każdego dnia narażamy swoje życie dla innych. Tymi innymi może być każdy. Na czyją pomoc będziemy wtedy liczyć? – mówi dr Adam Maciejczyk, prezes PTO i dyrektor DCO we Wrocławiu.

Źródło:

<https://wroclaw.wyborcza.pl/wroclaw/7,35771,25888241,dziecka-pielengniarki-nie-przyjeto-do-przedszkola-piekarz-odmowil.html>

#### Onkolodzy o koronawirusie: system zapomniał o pacjentach z chorobami przewlekłymi

– Od momentu wybuchu epidemii koronawirusa, system opieki zdrowotnej skupił się na leczeniu jednej choroby. Zapomnieliśmy, że mamy setki tysięcy pacjentów, którzy cierpią na choroby przewlekłe. Według statystyk, każdego dnia w Polsce u ok. 465 osób wykrywa się nowotwór. Paraliż opieki zdrowotnej spowoduje, że wiele z tych osób nie będzie miało tej świadomości – mówi dr hab. Adam Maciejczyk, prezes Polskiego Towarzystwa Onkologicznego.

W sytuacji, gdy coraz więcej personelu i oddziałów onkologicznych jest wyłączanych z pracy, najważniejszym priorytetem jest zapewnienie kontynuacji opieki nad pacjentami onkologicznymi. Dlatego Polskie Towarzystwo Onkologiczne postuluje o uruchomienie planu kryzysowego dla onkologii.

Źródło:

<https://twojezdrowie.rmfm24.pl/choroby/nawotwory/news-onkolodzy-o-koronawirusie-system-zapomnia-o-pacjentach-z-ch,nld,4428791>

#### Prof. Walewski: przydałaby się Krajowa Sieć Onkologiczna

– Podczas pandemii bardzo by się przydała Krajowa Sieć Onkologiczna, o którą tak zabiegało ministerstwo, a która na-

potykała tyle przeszkód. Ułatwiłaby sterowanie przepływem chorych w przypadku wyłączenia poszczególnych oddziałów w ośrodkach onkologicznych – mówi dyrektor Narodowego Instytutu Onkologicznego, prof. Jan Walewski. Wtedy mogłaby być skuteczna infolinia dla pacjentów onkologicznych, których można by było kierować do właściwych placówek. Z tym nie zdążyliśmy, ale obecna sytuacja pokazuje, że to jest jednak potrzebne. Podobnie jak potrzebna jest jednostka koordynująca te wszystkie wysiłki onkologów w Polsce – wyjaśnia.

Źródło:

<https://www.termedia.pl/mz/Prof-Walewski-Przydalaby-sie-Krajowa-Siec-Onkologiczna,37495.html>

#### Dyrektor Narodowego Instytutu Onkologii: rozpoczęły prace nad lekiem na koronawirusa

Nasz pomysł polega na połączeniu bakteriofaga z nanoprzeciwciałami. W naturalnych warunkach bakteriofag jest wirusem atakującym bakterie. Można powiedzieć, że nie „widzi” ludzkiego wirusa, dlatego naszym zadaniem jest wyposażyć takiego bakteriofaga w urządzenie, które umożliwi mu rozpoznanie i przyłączenie się do tego konkretnego patogenu. W naszym projekcie chcemy wykorzystać nanoprzeciwciało, które umieścimy na główce bakteriofaga. To nanoprzeciwciało rozpozna wirusa nSARS-CoV-2 i uniemożliwi mu wnikięcie do ludzkich komórek. Bakteriofagi są wykorzystywane w terapii od dziesięcioleci i są bezpieczne dla człowieka. Nanoprzeciwciała są od niedawna testowane jako potencjalne leki. Dotychczas nikt jeszcze nie wykorzystał połączenia bakteriofag-nanoprzeciwciało do walki z wirusami ludzkimi. Jesteśmy pionierami.

Źródło:

<https://www.rp.pl/Zdrowie-/200419539-Dyrektor-Narodowego-Institutu-Onkologii-Rozpoczeliśmy-prace-nad-lekiem-na-koronawirusa.html>

#### Oblicza Medycyny. Prof. Piotr Rutkowski: leczenie pacjentów z czerniakiem trwa mimo pandemii

W Polsce rocznie wykrywa się czerniaka u ok. 4 tys. osób. W wielu przypadkach choroba jest rozpoznawana w zaawansowanym stadium, wymagającym – oprócz leczenia chirurgicznego – terapii systemowej i uzupełniającej. Mimo pandemii COVID-19 leczenie chorych na czerniaka jest kontynuowane.

Jak wygląda leczenie pacjentów w realiach pandemii SARS-CoV-2? Co zawierają polskie minimalne rekomendacje diagnostyczno-terapeutyczne u chorych na czerniaki w sytuacji ograniczonych zasobów i restrykcji związanych z pandemią SARS-CoV-2? Z jakich działań, w świetle tych rekomendacji, można zrezygnować bądź odsunąć je w czasie bez szkody dla pacjenta? Jak powinien wyglądać schemat dawkowania leków u pacjentów z zaawansowanym czerniakiem w okresie pandemii? – na te i inne pytania w programie *Oblicza Medycyny* odpowiada prof. Piotr Rutkowski.

Źródło:

<https://pulsmedycyny.pl/oblicza-medycyny-prof-piotr-rutkowski-leczenie-pacjentow-z-czerniakiem-trwa-mimo-pandemii-989462>

### **Prof. Maciej Krzakowski: chorzy na raka płuca powinni być objęci działaniami ochronnymi**

Rak płuca jest najczęściej występującym nowotworem w Polsce. U ilu osób rocznie jest on wykrywany, ilu z nich umiera? Według Krajowego Rejestru Nowotworów, rak płuca jest w Polsce rozpoznawany u ok. 24 tys. osób rocznie, częściej u mężczyzn. Około 1/3 wszystkich rozpoznań raka płuca dotyczy kobiet, u których jednak częstość jego występowania szybko się zwiększa. Rocznie z powodu raka płuca umiera w Polsce ok. 23 tys. chorych. Jak w dobie pandemii koronawirusa SARS-CoV-2 powinni być leczeni chorujący na raka płuca?

Źródło:

<https://pulsmedycyny.pl/chorzy-na-raka-pluca-powinni-byc-objeci-dzialaniami-ochronnymi-988876>

### **Prof. Adam Maciejczyk: apel o zawieszenie pilotażu KSO jest antysystemowy i antypacjencki**

– Obecna trudna sytuacja nie oznacza, że należy przestać ją kontrolować. Jest wręcz odwrotnie. Im jest trudniejsza, tym bardziej trzeba analizować dane. To właśnie teraz, w czasie pandemii, wychodzą jak na dłoń problemy związane z organizacją opieki onkologicznej, a ich rozwiązaniem jest Krajowa Sieć Onkologiczna i koordynacja opieki onkologicznej – oce-

nia przewodniczący Polskiego Towarzystwa Onkologicznego, dyrektor Dolnośląskiego Centrum Onkologii we Wrocławiu.

Źródło:

<https://www.rynekzdrowia.pl/Serwis-Onkologia/Prof-Adam-Maciejczyk-apel-o-zawieszenie-pilotazu-KSO-jest-antysystemowy-i-antypacjencki,206296,1013.html>

### **All.Can Polska apeluje o podjęcie działań na rzecz poprawy stabilności i efektywności opieki nad pacjentami onkologicznymi w dobie pandemii COVID-19**

Inicjatywa All.Can Polska mając na uwadze ciągłość i efektywność opieki onkologicznej w Polsce wystosowała apel do Ministra Zdrowia Łukasza Szumowskiego, prezesa Narodowego Funduszu Zdrowia Adama Niedzielskiego i prezesa Agencji Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji Romana Topora-Mądrego z prośbą o wprowadzenie niezbędnych zmian w organizacji opieki nad pacjentami onkologicznymi.

Źródło:

<https://pto.med.pl/allcan-polska-apeluje-o-podjecie-dzialan-na-rzecz-poprawy-stabilnosci-i-efektywnosci-opieki-nad>

### **Konferencje naukowe**

#### **V Kongres Onkologii Polskiej przełożony o rok**

Informujemy, że w związku z panującą sytuacją epidemiologiczną w kraju, Zarząd Główny Polskiego Towarzystwa Onkologicznego zdecydował o przełożeniu V Kongresu Onkologii Polskiej na 2021 rok. V Kongres Onkologii Polskiej odbędzie się w dniach 19–23 października 2021 r. we Wrocławiu.

### **Inne ważne wydarzenia**

W maju 2020 r. uruchomiona została nowa strona internetowa Polskiego Towarzystwa Onkologicznego [www.pto.med.pl](http://www.pto.med.pl). Od czerwca 2020 r. także w nowej formie wydawany będzie newsletter PTO.

### Population-level impact and herd effects following the introduction of human papillomavirus vaccination programmes: updated systematic review and meta-analysis

Drolet M., Bénard E., Pérez N. i wsp.

*Lancet.* 2019; 394: 497–509

Minęło ponad 10 lat od wprowadzenia szczepienia przeciwko ludzkiemu wirusowi brodawczaka (*human papillomavirus* – HPV). Dokonano przeglądu systematycznego danych i wykonano metaanalizę, aby ocenić wpływ szczepienia dziewcząt i kobiet przeciwko HPV na zakażenia HPV, częstość występowania kłykciny narządów płciowych i odbytu oraz śród nabłonkowej neoplazji szyjki macicy 2. stopnia (*cervical intraepithelial neoplasia grade 2+ – CIN2+*) oraz zebrać najnowsze dowody na skuteczność szczepienia przeciw HPV w warunkach świata rzeczywistego i ocenić skuteczność szczepień w różnych grupach wiekowych.

**Metody.** Przeszukano bazy danych MEDLINE i Embase. Do analizy włączano badania opublikowane od 1 lutego 2014 roku do 11 października 2018 roku, jeśli porównywano w nich częstość (chorobowość lub zachorowalność) przynajmniej jednego punktu końcowego związanego z HPV (zakażenia HPV narządów płciowych, kłykciny kończyste narządów płciowych i odbytu lub histologicznie potwierdzona CIN2+) przed szczepieniem i po szczepieniu w ogólnej populacji oraz – jeżeli wykorzystywano te same źródła i metody rekrutacji – przed i po szczepieniu. Główna ocena dotyczyła ryzyka względnego (*relative risk* – RR) częstości występowania (chorobowości lub zachorowalności) punktów końcowych związanych z HPV pomiędzy okresami przed szczepieniem i po szczepieniu. Wszystkie analizy stratyfikowano według płci, wieku, lat od wprowadzenia szczepienia przeciwko HPV. Stosowano modele efektów losowych do określenia zbiorczego względnego ryzyka.

**Wyniki.** Znalaziono 1702 badania wstępnie spełniające kryteria włączenia do metaanalizy. Ostatecznie uwzględniono 65 badań z 14 krajów z wysokim przychodem: 23 dotyczyły zakażenia HPV, 29 – kłykciny kończyste narządów płciowych i odbytu, a 13 – CIN2+. Częstość zakażeń HPV-16 i -18 po upływie 5–8 lat od szczepienia zmniejszyła się znamienne o 83% (RR 0,17, 95% przedział ufności [*confidence interval* – CI] 0,11–0,25) w grupie dziewcząt w wieku 13–19 lat i o 66% (RR 0,34, 95% CI 0,23–0,49) w grupie kobiet mających 20–24 lat. Udział zakażeń HPV-31, -33 i -45 zmniejszył się znamienne o 54% (RR 0,46, 95% CI 0,33–0,66) w grupie dziewcząt w wieku 13–19 lat. Częstość występowania kłykciny kończyste narządów

płciowych i odbytu również znamienne się zmniejszyła: o 67% (RR 0,33, 95% CI 0,24–0,46) w przypadku dziewcząt w wieku 15–19 lat, o 54% (RR 0,46, 95% CI 0,36–0,60) dla kobiet w wieku 20–24 lat oraz o 31% (RR 0,69, 95% CI 0,53–0,89) wśród kobiet w wieku 25–29 lat. W przypadku chłopców w wieku 15–19 lat częstość występowania kłykciny kończyste narządów płciowych i odbytu zmniejszyła się znamienne: o 48% (RR 0,52, 95% CI 0,37–0,75), a w grupie mężczyzn w wieku 20–24 lat – o 32% (RR 0,68, 95% CI 0,47–0,98). Również częstość CIN2+ po upływie 5–9 lat po szczepieniu uległa zmniejszeniu w stopniu znaminnym: o 51% (RR 0,49, 95% CI 0,42–0,58) wśród dziewcząt w wieku 15–19 lat i o 31% (RR 0,69, 95% CI 0,57–0,84) w grupie kobiet w wieku 20–24 lat.

**Wnioski.** Uaktualniony przegląd systematyczny i metaanaliza były oparte na danych 60 milionów osób, a okres obserwacji sięgał 8 lat po szczepieniu. Wyniki opisanego badania wskazują na znamienne wpływy programów szczepienia przeciwko HPV na częstość tych zakażeń i występowanie CIN2+ u dziewcząt i kobiet oraz na rozwój kłykciny kończyste narządów płciowych i odbytu u dziewcząt, kobiet, chłopców i mężczyzn. Dodatkowo programy, w ramach których szczepieniem objęto różne grupy wiekowe i duże populacje miały większą skuteczność bezpośrednią i ogólną.

### Ultra-hypofractionated versus conventionally fractionated radiotherapy for prostate cancer: 5-year outcomes of the HYPO-RT-PC randomised, non-inferiority, phase 3 trial

Widmark A., Gunnlaugsson A., Beckman L. i wsp.

*Lancet.* 2019; 394: 385–395

Hipofrakcjonowana radioterapia u chorych na raka gruczołu krokowego może się wiązać z większą radiowrażliwością. Wyniki ostatnich badań, porównujących umiarkowanie hipofrakcjonowaną radioterapię z konwencjonalnie frakcjonowaną, potwierdzają kliniczne zastosowanie umiarkowanego hipofrakcjonowania. Dotychczas nie opublikowano badań z losowym doбором chorych poddanych ultra-hipofrakcjonowanej radioterapii. Przedstawiono wyniki skandynawskiego badania III fazy HYPO-RT-PC, którego celem było wykazanie *non-inferiority* ultra-hipofrakcjonowanej radioterapii w porównaniu z konwencjonalnie frakcjonowaną.

**Metody.** Do otwartego badania III fazy typu *non-inferiority* prowadzonego w 12 ośrodkach w Szwecji i Danii włączano chorych (w wieku  $\leq 75$  lat) na raka gruczołu krokowego z grupy

pośredniego lub wysokiego ryzyka, w stopniu sprawności 0–2 według WHO. Chorych przydzielano losowo do ultra-hipofrakcjonowanej (42,7 Gy w 7 frakcjach, 3 dni w tygodniu przez 2,5 tygodnia) lub do konwencjonalnie frakcjonowanej (78,0 Gy w 39 frakcjach, 5 dni w tygodniu przez 8 tygodni) radioterapii. Blokada androgenowa nie była dozwolona. Głównym punktem końcowym był czas do biochemicznego lub klinicznego nawrotu, oceniany w grupie leczonej zgodnie z protokołem. Margines *non-inferiority* określono na 4% w ciągu 5 lat, co odpowiadało krytycznej granicy współczynnika ryzyka (*hazard ratio* – HR) 1,338. Do oceny toksyczności przez lekarzy stosowano skalę Radiation Therapy Oncology Group (RTOG), a do oceny przez chorych – kwestionariusz Prostate Cancer Symptom Scale (PCSS).

**Wyniki.** Od 1 lipca 2005 roku do 4 listopada 2015 roku 1200 chorych przydzielono losowo do konwencjonalnie frakcjonowanej (n = 602) lub ultra-hipofrakcjonowanej (n = 598) radioterapii, spośród których 1180 (591 poddanych konwencjonalnie frakcjonowanej i 589 – ultra-hipofrakcjonowanej radioterapii) stanowiło grupę leczoną zgodnie z protokołem. U 1054 chorych (89%) stwierdzono średnie ryzyko, a u 126 (11%) – wysokie. Mediana czasu obserwacji wyniosła 5,0 lat (IQR 3,1–7,0). Udział szacowanych 5-letnich przeżyć wolnych od niepowodzenia leczenia wyniósł 84% (95% CI 80–87) w obu leczonych grupach, z szacowanym HR 1,002 (95% CI 0,758–1,325; log-rank; p = 0,99). Ostre działania niepożądane związane z układem moczowym w stopniu 2. lub wyższym według RTOG po zakończeniu leczenia (określane przez lekarzy) występowały nieznacznie częściej wśród poddanych ultra-hipofrakcjonowanej radioterapii (158 spośród 569 chorych [28%] vs. 132 spośród 578 chorych [23%]; p = 0,057). Nie stwierdzono znamienych różnic pomiędzy grupami w częstości występowania działań niepożądanych w stopniu 2. lub wyższym związanych z późnym odczynem ze strony układu moczowego lub jelita grubego w okresie obserwacji po radioterapii, oprócz zwiększenia toksyczności ze strony układu moczowego po rocznej obserwacji wśród poddanych radioterapii ultra-hipofrakcjonowanej w porównaniu z konwencjonalnie frakcjonowaną (32 spośród 528 chorych [6%] vs. 13 spośród 529 chorych [2%]; (p = 0,0037). Nie stwierdzono także różnic pomiędzy grupami w częstości występowania działań niepożądanych w stopniu 2. lub wyższym według RTOG związanych z układem moczowym (11 spośród 243 chorych [5%] w grupie poddanej ultra-hipofrakcjonowanej vs. 12 spośród 249 chorych [5%] w grupie poddanej konwencjonalnie frakcjonowanej radioterapii; p = 1,00) oraz ze strony jelita grubego (2 spośród 244 chorych [1%] vs. 9 spośród 249 chorych [4%]; p = 0,14). Chorzy poddani ultra-hipofrakcjonowanej radioterapii znamienne częściej zgłaszali występowanie objawów ze strony układu moczowego i jelita grubego w porównaniu ze stosującymi konwencjonalnie frakcjonowaną, bez znamienego zwiększenia późnych objawów, oprócz zwiększenia toksyczności ze strony układu moczowego po rocznej obserwacji wśród

poddanych ultra-hipofrakcjonowanej w porównaniu z konwencjonalnie frakcjonowaną radioterapią, zgodnie z oceną toksyczności przez lekarzy.

**Wnioski.** Ultra-hipofrakcjonowana radioterapia nie jest gorsza od konwencjonalnie frakcjonowanej u chorych na raka gruczołu krokowego średniego lub wysokiego ryzyka, w odniesieniu do czasu wolnego od niepowodzenia. Wczesne działania niepożądane były bardziej nasilone wśród poddanych ultra-hipofrakcjonowanej w porównaniu z radioterapią konwencjonalnie frakcjonowaną, podczas gdy późna toksyczność była podobna w obu grupach. Wyniki potwierdzają korzyść ze stosowania ultra-hipofrakcjonowanej radioterapii u chorych na raka gruczołu krokowego.

### **Bortezomib, thalidomide, and dexamethasone with or without daratumumab before and after autologous stem-cell transplantation for newly diagnosed multiple myeloma (CASSIOPEIA): a randomised, open-label, phase 3 study**

Moreau P., Attal M., Hulin C. i wsp.

*Lancet.* 2019; 394: 29–38

Bortezomib, talidomid i deksametazon (VTd) w połączeniu z autologicznym przeszczepieniem komórek macierzystych stanowi standard leczenia chorych na nowo rozpoznanego szpiczaka mnogiego w Europie. Oceniono, czy dołączenie daratumumabu do VTd przed i po autologicznym przeszczepieniu komórek macierzystych zwiększy udział rygorystycznych całkowitych remisji w tej grupie chorych.

**Metody.** Do otwartego, składającego się z 2 części, badania III fazy CASSIOPEIA włączano chorych na nowo rozpoznanego szpiczaka mnogiego, kwalifikujących się do przeszczepienia, w 111 europejskich ośrodkach. Chorych przydzielano losowo (1:1) do leczenia przy użyciu VTd (4 indukcyjne cykle przed przeszczepieniem i 2 konsolidująco – po przeszczepieniu) lub do leczenia za pomocą połączenia VTd z daratumumabem (D-VTd). Pierwotnym punktem końcowym części pierwszej był udział rygorystycznych całkowitych remisji ocenianych 100 dni po przeszczepieniu. Część druga badania (podtrzymująca) trwa.

**Wyniki.** Od 3 września 2015 roku do 1 sierpnia 2017 roku 1085 chorych przydzielono losowo do grupy D-VTd (n = 543) lub do grupy leczonej jedynie VTd (n = 542). W 100. dniu po przeszczepieniu rygorystyczną całkowitą remisję stwierdzono u 157 spośród 543 chorych (29%) w grupie przyjmującej D-VTd i u 110 spośród 542 chorych (20%) w grupie VTd, ocenianych zgodnie z intencją leczenia (iloraz szans 1,60, 95% przedział ufności [*confidence interval* – CI] 1,21–2,12; p = 0,0010). Odpowiedź całkowitą lub jeszcze lepszy wynik stwierdzono u 211 chorych (39%) w grupie D-VTd oraz u 141 (26%) w grupie VTd, a brak minimalnej choroby resztkowej (próg czułości 10<sup>-5</sup> oceniony przy użyciu wieloczynnikowej cytometrii przepływowej; oba

$p < 0,0001$ ) – u 346 spośród 543 (64%) w porównaniu z 236 spośród 542 (44%). Mediana czasu wolnego od progresji od pierwszej randomizacji nie została osiągnięta w żadnej z grup (współczynnik ryzyka 0,47, 95% CI 0,33–0,67;  $p < 0,0001$ ). Podczas badania odnotowano 46 zgonów (14 vs. 32, 0,43, 95% CI 0,23–0,80). Najczęstszym działaniem niepożądanym w 3. lub 4. Stopniu nasilenia była neutropenia (28% vs. 15%), limfopenia (17% vs. 10%) i zapalenie błon śluzowych jamy ustnej (13% vs. 16%).

**Wnioski.** Zastosowanie D-VTd przed i po autologicznym przeszczepieniu komórek macierzystych zwiększyło głębokość odpowiedzi i wydłużyło czas wolny od progresji przy akceptowalnym bezpieczeństwie. CASSIOPEIA jest pierwszym badaniem pokazującym kliniczną korzyść z zastosowania daratumumabu w połączeniu ze standardowym leczeniem u chorych na nowo rozpoznanego szpiczaka mnogiego kwalifikujących się do przeszczepienia.

### 6 months versus 12 months of adjuvant trastuzumab in early breast cancer (PHARE): final analysis of a multicentre, open-label, phase 3 randomised trial

Pivot X., Romieu G., Debled M. i wsp.

*Lancet.* 2019; 393: 2591–2598

W 2013 roku w analizie przeprowadzonej w trakcie badania Protocol for Herceptin as Adjuvant therapy with Reduced Exposure (PHARE) nie wykazano, że 6 miesięcy uzupełniającego leczenia trastuzumabem nie jest gorsze od 12 miesięcy. Przedstawiono zaplanowaną końcową analizę opartą na wcześniej określonej liczbie zdarzeń.

**Metody.** W otwartym badaniu III fazy PHARE typu *non-inferiority* porównywano skuteczność uzupełniającego leczenia trastuzumabem trwającego 6 i 12 miesięcy u chorych na HER2-dodatniego wczesnego raka piersi w połączeniu ze standardową indukcyjną lub uzupełniającą chemioterapią stosowaną jednocześnie lub sekwencyjnie. Badanie przeprowadzono w 156 ośrodkach we Francji. Włączano do niego chore (w wieku  $\geq 18$  lat) na nierozsianego, operacyjnego, histologicznie potwierdzonego gruczolakoraka piersi z zajętymi pachowymi węzłami chłonnymi lub bez ich zajęcia, u których średnica guza wynosiła przynajmniej 10 mm. Chore musiały wcześniej przejść przynajmniej 4 cykle chemioterapii z powodu tego raka piersi i rozpocząć uzupełniające leczenie trastuzumabem. Chore spełniające kryteria włączenia do badania przydzielano losowo pomiędzy 3. a 6. miesiącem uzupełniającego leczenia trastuzumabem do kontynuacji leczenia do 6 lub 12 miesięcy. Randomizację stratyfikowano według jednoczesnej lub sekwencyjnej chemioterapii, stanu receptorów estrogenowych oraz ośrodka. Głównym celem było wykazanie *non-inferiority* w grupie leczonej zgodnie z intencją leczenia wśród leczonych przez 6 miesięcy w zakresie przeżycia wolnego od choroby z określonym marginesem ryzyka wynoszącym 1,15.

**Wyniki.** Losowo przydzielono 3384 chore do uzupełniającego leczenia trastuzumabem przez 12 ( $n = 1691$ ) lub 6 miesięcy ( $n = 1693$ ). Jedną chorą z grupy leczonej przez 12 miesięcy i 3 chore z grupy leczonej przez 6 miesięcy wyłączono z badania, więc do analizy przeprowadzonej w grupie zgodnej z intencją leczenia włączono 1690 chorych. Po obserwacji, której mediana wyniosła 7,5 roku (IQR 5,3–8,8) wystąpiły 704 zdarzenia związane z czasem wolnym od choroby (345 [20,4%] w grupie leczonej przez 12 miesięcy i 359 [21,2%] w grupie leczonej przez 6 miesięcy). Skorygowany współczynnik ryzyka czasu wolnego od choroby dla leczonych przez 12 miesięcy w porównaniu z leczonymi przez 6 miesięcy wyniósł 1,08 (95% CI 0,93–1,25;  $p = 0,39$ ). Margines *non-inferiority* znalazł się w 95% CI. Nie stwierdzono różnic w wynikach związanych z długością leczenia trastuzumabem w żadnej z podgrup. Rzadkie działania niepożądane występowały z biegiem czasu po zakończeniu leczenia trastuzumabem, analiza bezpieczeństwa pozostała podobna do wcześniej opublikowanej. Szczególnie nie stwierdzono zmian w bezpieczeństwie kardiologicznym, i tylko 3 dodatkowe przypadki z obniżeniem frakcji wyrzutowej lewej komory  $>50\%$  wystąpiły w grupie leczonej przez 12 miesięcy.

**Wnioski.** W badaniu PHARE nie wykazano *non-inferiority* 6-miesięcznego uzupełniającego leczenia trastuzumabem w porównaniu z leczeniem trwającym 12 miesięcy. Standardem pozostaje uzupełniające leczenie trastuzumabem przez 12 miesięcy.

### 6 versus 12 months of adjuvant trastuzumab for HER2-positive early breast cancer (PERSEPHONE): 4-year disease-free survival results of a randomised phase 3 non-inferiority trial

Earl H.M., Hiller L., Vallier A.-L. i wsp.

*Lancet.* 2019; 393: 2599–2612

Uzupełniające leczenie trastuzumabem znamienne poprawia wyniki u chorych na HER2-dodatniego wczesnego raka piersi. Standardowe leczenie trwa 12 miesięcy, ale krótsze leczenie mogłoby przynieść podobną skuteczność przy zmniejszeniu toksyczności i kosztów. Celem badania było określenie, czy 6-miesięczne uzupełniające leczenie trastuzumabem jest nie gorsze od standardowego 12-miesięcznego w odniesieniu do czasu wolnego od choroby.

**Metody.** Do otwartego badania III fazy typu *non-inferiority* włączano uczestniczki w 152 ośrodkach w Wielkiej Brytanii. Chore (w wieku  $\geq 18$  lat) na HER2-dodatniego wczesnego raka piersi, z jasnymi wskazaniami do chemioterapii (1:1), przydzielano losowo do leczenia trastuzumabem trwającego 6 lub 12 miesięcy. Lek ten podawano co 3 tygodnie dożylnie (dawka nasycająca 8 mg/kg mc., a następnie 6 mg/kg mc.) lub podskórnie (600 mg), w połączeniu z chemioterapią (jednocześnie lub sekwencyjnie). Głównym punktem końcowym był czas wolny

od choroby oceniany w grupie zgodnej z intencją leczenia, z marginesem *non-inferiority* 3% dla udziału 4-letnich przeżyć wolnych od choroby. Bezpieczeństwo oceniano u wszystkich chorych, które otrzymały trastuzumab.

**Wyniki.** Od 4 października 2007 roku do 31 lipca 2015 roku 2045 chorych przydzielono do 12-miesięcznego leczenia trastuzumabem, a 2044 do leczenia trwającego 6 miesięcy (jedną chorą wyłączono, ponieważ została podwójnie przydzielona do leczenia). Mediana czasu obserwacji wyniosła 5,4 roku (IQR 3,6–6,7) w obu leczonych grupach. W tym okresie zdarzenia związane z czasem wolnym od choroby wystąpiły u 265 spośród 2043 (13%) chorych w grupie leczonej przez 6 miesięcy i u 247 spośród 2045 chorych (12%) leczonych przez 12 miesięcy. Udział 4-letnich przeżyć wolnych od choroby wyniósł 89,4% (95% przedział ufności [confidence interval – CI] 87,9–90,7) wśród leczonych przez 6 miesięcy i 89,8% (88,3–91,1) w grupie leczonych przez 12 miesięcy (współczynnik ryzyka 1,07 [90% CI 0,93–1,24], *non-inferiority*  $p = 0,011$ ), co potwierdziło *non-inferiority* 6 miesięcy leczenia. U leczonych przez 6 miesięcy wystąpiło mniej poważnych działań niepożądanych (373 spośród 1939 chorych [19%] w porównaniu z 459 spośród 1894 chorych [24%],  $p = 0,0002$ ) oraz rzadziej przerywano leczenie z powodu kardiotoxyczności (61 spośród 1939 chorych [3%] w porównaniu z 146 spośród 1894 chorych [8%],  $p < 0,0001$ ).

**Wnioski.** Wykazano, że leczenie trastuzumabem chorych na HER2-dodatniego wczesnego raka piersi przez 6 miesięcy jest nie gorsze niż leczenie trwające 12 miesięcy, a jednocześnie charakteryzuje się mniejszą kardiotoxycznością i mniejszą liczbą poważnych działań niepożądanych. Te wyniki potwierdzają, że można rozważyć skrócenie leczenia trastuzumabem u chorych z czynnikami ryzyka podobnymi do występujących u chorych biorących udział w opisanym badaniu.

### Oral selinexor-dexamethasone for triple-class refractory multiple myeloma

Chari A., Vogl D.T., Gavriatopoulou M. i wsp.  
*N. Engl. J. Med.* 2019; 381: 727–738

Selinexor, wybiórczy inhibitor składnika eksportu jądrowego (*nuclear export compound*), który blokuje eksportynę 1. (XPO1) i wymusza gromadzenie w jądrze oraz aktywację białek blokujących rozwój guza, blokuje jądrowy czynnik transkrypcyjny κB, który zmniejsza translację onkoprotein poprzez mRNA, może być skuteczny u chorych na szpiczaka opornego na standardowe leczenie.

**Metody.** Selinexor (80 mg) z deksametazonem (20 mg) podawano doustnie 2 razy w tygodniu chorym na szpiczaka mnogiego po leczeniu bortezomibem, karfilzomibem, lenalidomidem, pomalidomidem, daratumumabem oraz czynnikami alkilującymi z chorobą oporną na przynajmniej jeden inhibitor proteasomu, jeden czynnik immunomodulujący i daratumumab (*triple-class refractory*). Głównym punktem końcowym

oceny był udział odpowiedzi częściowych lub lepszych, ocenianych przez niezależną komisję. Kliniczna korzyść określana jako odpowiedź minimalna lub lepsza stanowiła dodatkowy punkt końcowy oceny.

**Wyniki.** W badaniu wzięło udział 122 chorych ze Stanów Zjednoczonych i Europy włączonych do zmodyfikowanej grupy zgodnej z intencją leczenia (główna analiza) i 123 przypisanych do grupy bezpieczeństwa. Mediana wieku wyniosła 65 lat, mediana liczby wcześniejszych linii leczenia: 7; 53% chorych miało cytogenetyczne zaburzenia wysokiego ryzyka. Częściowe lub lepsze odpowiedzi stwierdzono u 26% chorych (95% przedział ufności [confidence interval – CI] 19–35), w tym 2 rygorystyczne całkowite odpowiedzi; u 39% chorych uzyskano odpowiedź minimalną lub lepszą. Mediana czasu trwania odpowiedzi wyniosła 4,4 miesiąca, mediana czasu wolnego od progresji – 3,7 miesiąca, a mediana czasu całkowitego przeżycia – 8,6 miesiąca. Zmęczenie, nudności oraz zmniejszenie apetytu występowały często i zazwyczaj miały 1. lub 2. stopień nasilenia (3. stopień odnotowano u do 25% chorych, nie wystąpiły działania niepożądane w stopniu 4.). Małopłytkowość stwierdzono u 73% chorych (3. stopień u 25% i 4. stopień u 33%), i u 6 chorych doprowadziła ona do zdarzeń związanych z krwawieniem w stopniu 3. lub wyższym.

**Wnioski.** Selineksor stosowany łącznie z deksametazonem pozwolił na uzyskanie obiektywnych odpowiedzi na leczenie u chorych na szpiczaka opornego na obecnie dostępne sposoby leczenia.

### Ibrutinib-rituximab or chemoimmunotherapy for chronic lymphocytic leukemia

Shanafelt T.D., Wang X.V., Kay N.E. i wsp.  
*N. Engl. J. Med.* 2019; 381: 432–443

Dane dotyczące skuteczności połączenia ibrutinibu z rytuksymabem u chorych na wcześniej nieleczoną przewlekłą białaczkę limfatyczną (*chronic lymphocytic leukemia* – CLL) w porównaniu z standardową chemoimmunoterapią przy użyciu fludarabiny oraz cyklofosfamidu z rytuksymabem są ograniczone.

**Metody.** W badaniu III fazy chorych na wcześniej nieleczoną CLL w wieku  $\leq 70$  lat przydzielono losowo (w stosunku 2:1) do 6 cykli połączenia ibrutinibu z rytuksymabem (po jednym cyklu ibrutinibu) z kontynuacją leczenia ibrutinibem do progresji lub do 6 cykli chemoimmunoterapii fludarabiną, cyklofosfamidem z rytuksymabem. Głównym punktem końcowym był czas wolny od progresji, a dodatkowym czas całkowitego przeżycia. Przedstawiono wyniki zaplanowanej częściowej analizy w trakcie leczenia.

**Wyniki.** 529 chorych przydzielono losowo do leczenia (354 chorych do połączenia ibrutinibu z rytuksymabem i 175 do chemoimmunoterapii). Mediana czasu obserwacji wyniosła 33,6 miesiąca, czas wolny od progresji był dłuższy w przy-



padku stosujących połączenie ibrutinibu z rytuksymabem w porównaniu z osobami poddanymi chemioimmunoterapii (udział 3-letnich przeżyć 89,4% vs. 72,9%; współczynnik ryzyka progresji lub zgonu wyniósł 0,35; 95% przedział ufności [confidence interval – CI] 0,22–0,56;  $p < 0,001$ ), określone w protokole kryteria skuteczności dla częściowej analizy zostały spełnione. Również czas całkowitego przeżycia był dłuższy w grupie leczonych ibrutinibem z rytuksymabem w porównaniu z poddanymi chemioimmunoterapii (udział 3-letnich przeżyć 98,8% vs. 91,5%; współczynnik ryzyka zgonu 0,17; 95% CI 0,05–0,54;  $p < 0,001$ ). W analizie dokonanej w podgrupach wśród chorych z mutacją w zmiennym regionie łańcuchów ciężkich immunoglobulin (*heavy-chain variable region* – IGHV) leczenie ibrutinibem z rytuksymabem wiązało się z dłuższym czasem wolnym od progresji niż po chemioimmunoterapii (udział 3-letnich przeżyć 90,7% vs. 62,5%; współczynnik ryzyka progresji lub zgonu 0,26; 95% CI 0,14–0,50). Wśród chorych z mutacją IGHV udział 3-letnich przeżyć wolnych od progresji wyniósł 87,7% dla leczonych ibrutinibem z rytuksymabem oraz 88,0% wśród poddanych chemioimmunoterapii (współczynnik

ryzyka progresji lub zgonu 0,44; 95% CI 0,14–1,36). Częstość występowania działań niepożądanych 3. lub wyższego stopnia (niezależnie od przyczyny) była podobna w obu grupach (u 282 spośród 352 chorych [80,1%] leczonych ibrutinibem z rytuksymabem i u 126 spośród 158 [79,7%] poddanych chemioimmunoterapii), jedynie zakażenia w stopniu 3. lub wyższym występowały rzadziej u leczonych połączeniem ibrutinibu z rytuksymabem niż u poddanych chemioimmunoterapii (odpowiednio u 37 chorych [10,5%] vs. 32 [20,3%];  $p < 0,001$ ).

**Wnioski.** Leczenie ibrutinibem z rytuksymabem wiązało się z dłuższym czasem wolnym od progresji i czasem całkowitego przeżycia chorych na wcześniej nieleczoną CLL w wieku  $\leq 70$  lat w porównaniu z przeżyciem po zastosowaniu standardowej chemioimmunoterapii.

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

---

## **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](http://www.zjazdptcho.viamedica.pl)

---

## **III Konferencja Akademii Dermatologii**

18–19 września 2020 r.

Wrocław

Informacje dostępne na stronie <http://akademidermatologii.pl>

---

## **V Kongres Onkologii Polskiej**

19–23 października 2021 r.

Wrocław

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

---



# V KONGRES ONKOLOGII POLSKIEJ

WROCLAW, 20–23 PAŹDZIERNIKA 2021 ROKU

**Uwaga! Nowy termin Kongresu!**



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

ORGANIZATOR



PATRON GŁÓWNY



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



TCOOL.ORG.PL



**Uwaga! Nowe miejsce i termin Zjazdu!**

**Kraków, 10–12 września 2020 roku**

**XXVI**

**ZJAZD POLSKIEGO TOWARZYSTWA  
CHIRURGII ONKOLOGICZNEJ**

**XXXVII Konferencja Naukowo-Szkoleniowa PTChO**

**WWW.ZJAZD.PTCHO.ORG.PL**

**Przewodniczący Komitetu Naukowego:**

dr hab. n. med. Dawid Murawa, prof. nadzw.  
dr hab. n. med. Wojciech M. Wysocki, prof. nadzw.

**Przewodniczący Komitetu Organizacyjnego:**

dr n. med. Leszek Kozłowski

ORGANIZATORZY



Zjazd 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.).

