ISSN 2543–5248

Tom 5 | Numer 5 | Rok 2020

Biuletyn Polskiego Towarzystwa Onkologicznego

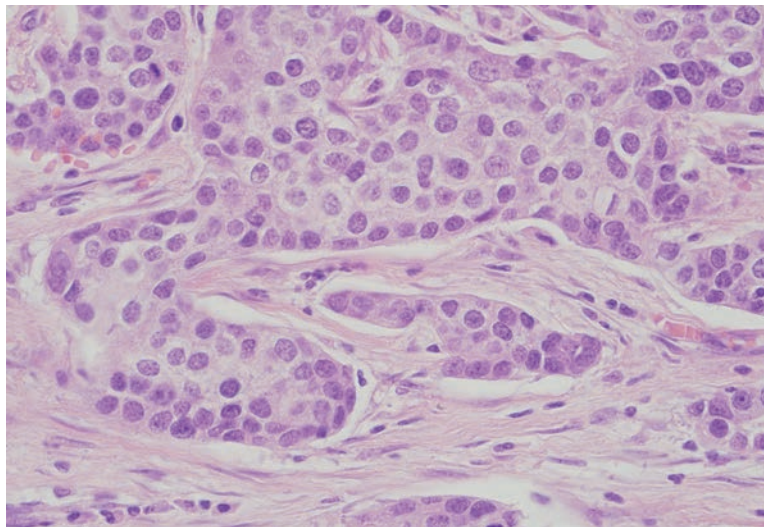
# Nowotwory

**The impact of cervical ($GTV_{CRX}$) and parametrial ($GTV_{LP}$, $GTV_{RP}$) volumetric status on efficacy of radiotherapy for uterine cervix cancer in stage IIB and IIIB**
*E. Telka, B. Maciejewski, L. Hawrylewicz, B. Jochymek, M. Markowska*

**Multiple myeloma – 2020 update on diagnosis and management**
*G. Charliński, A. Jurczyszyn*

**Genetyka i onkologia (część 2.). Podstawy medycyny personalizowanej w leczeniu raka piersi i raka jajnika**
*A. Doraczyńska-Kowalik, G. Janus-Szymańska, R. Matkowski, K. Gabalewicz, D. Michałowska, M.M. Sąsiadek*

**Rzadki przypadek złożonej translokacji wariantowej t(9;22;6;17;1) w przewlekłej białaczce szpikowej**
*A. Chudy, B. Pieńkowska-Grela, A. Kotyl, R. Woroniecka, J. Rygier, K. Wojtkowska, E. Wasińska, K. Wąsowska, R. Chodurska, A. Kowalik, B. Grygalewicz*



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

VIA MEDICA

**Od ponad 25 lat aktywnie uczestniczymy w rozwoju nauki i edukacji medycznej**

wydajemy ponad 1200 publikacji oraz broszur

wydajemy ponad 40 czasopism

organizujemy ponad 180 konferencji rocznie

udostępniamy ponad 8000 godzin filmów edukacyjnych

prowadzimy ponad 40 serwisów internetowych

**Zapraszamy do zapoznania się z różnorodną ofertą produktów proponowanych przez Via Medica już teraz!**

**www.viamedica.pl**

**Znajdź nas na**

Biuletyn Polskiego Towarzystwa Onkologicznego

# Nowotwory

**Redaktorzy Działów**

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

**Rada Redakcyjna**

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

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

Biuletyn Polskiego Towarzystwa Onkologicznego

# Nowotwory

dwumiesięcznik

oficjalny organ

POLSKIEGO TOWARZYSTWA
ONKOLOGICZNEGO

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

czasopismo

POLSKIEGO TOWARZYSTWA
CHIRURGII ONKOLOGICZNEJ

**Redaktorzy prowadzący:** Agnieszka Wrzesień, Aleksandra Cielecka

**Journal Club:** Anna Kowalczyk, Ewa Szutowicz-Zielińska, Anna Wrona, Krzysztof Konopa

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

**Adres korespondencyjny:**
Krakowska Akademia im. Andrzeja Frycza-Modrzewskiego
ul. Gustawa Herlinga-Grudzińskiego 1
30-705 Kraków
pokój 309
tel. 512 177 774
e-mail: redakcja@nowotwory.edu.pl
www.nowotwory.edu.pl

**Adres Wydawcy:**
VM Media sp. z o.o. VM Group sp.k.
ul. Świętokrzyska 73, 80-180 Gdańsk
tel. (48) 58 320 94 94, faks (48) 58 320 94 60
e-mail: viamedica@viamedica.pl, www.viamedica.pl

**Zdjęcie na okładce:** Naciekający rak apokrynowy piersi, powiększenie 200x, HE.
Dzięki uprzejmości dr Joanny Wysockiej.

19-0212.005.001

ISSN 2543–5248

Polska Liga Walki z Rakiem

*Virtual Meeting*

# PROGRAMY LEKOWE W ONKOLOGII

## — aspekty medyczne, organizacyjne i ekonomiczne

**28–29 października 2020 roku**

**Przewodniczący Komitetu Naukowego:**
prof. dr hab. n. med. Jacek Jassem
prof. dr hab. n. med. Maciej Krzakowski

Szczegółowe informacje i rejestracja na stronie internetowej:

**www.programylekowe.viamedica.pl**

ORGANIZATOR: VIA MEDICA

PATRONAT MEDIALNY: Onkoedu Serwis dla lekarzy specjalistów; tvmed

PARTNER: ikamed.pl

*Virtual Meeting* 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.)

20-0053.001.011

# NOWOŚCI W LECZENIU NOWOTWORÓW GINEKOLOGICZNYCH

## 18–20 LISTOPADA 2020 ROKU

VIRTUAL MEETING

Przewodniczący Komitetu Naukowego:
prof. dr hab. n. med. Maciej Krzakowski
dr hab. n. med. Radosław Mądry

**WWW.GINONKO.VIAMEDICA.PL**

ginonko@viamedica.pl

58 320 94 94

PATRONAT
Polskie Towarzystwo Onkologii Klinicznej

ORGANIZATOR
VIA MEDICA

PATRONAT MEDIALNY
Onkoedu Serwis dla lekarzy specjalistów
tvmed

PARTNER
ikamed.pl

19-0370,001,011

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

# Spis treści


## Artykuł oryginalny / Original article

**The impact of cervical ($GTV_{CRX}$) and parametrial ($GTV_{LP}$, $GTV_{RP}$) volumetric status on efficacy of radiotherapy for uterine cervix cancer in stage IIB and IIIB ..... 235**
*Ewa Telka, Bogusław Maciejewski, Leszek Hawrylewicz, Bożena Jochymek, Magdalena Markowska*

## Artykuły przeglądowe / Review articles

**Multiple myeloma – 2020 update on diagnosis and management ..... 241**
*Grzegorz Charliński, Artur Jurczyszyn*

**Oncogeriatrics (part 8.). Frailty screening tools ..... 252**
*Jakub Kenig*

**Genetyka i onkologia (część 2.). Podstawy medycyny personalizowanej w leczeniu raka piersi i raka jajnika ..... 255**
*Anna Doraczyńska-Kowalik, Gabriela Janus-Szymańska, Rafał Matkowski, Katarzyna Gabalewicz, Dagmara Michałowska, Maria M. Sąsiadek*

**Breast cancer – extracapsular extension in the sentinel lymph node ..... 273**
*Piotr Kędzierawski*

## Opis przypadku / Case report

**Rzadki przypadek złożonej translokacji wariantowej t(9;22;6;17;1) w przewlekłej białaczce szpikowej ..... 276**
*Agnieszka Chudy, Barbara Pieńkowska-Grela, Aleksandra Kotyl, Renata Woroniecka, Jolanta Rygier, Katarzyna Wojtkowska, Ewa Wasińska, Karolina Wąsowska, Renata Chodurska, Artur Kowalik, Beata Grygalewicz*

## Varia

**Anatomia chirurgiczna gruczołu piersiowego (część 1.). Budowa ogólna, embriogeneza, histologia, kompleks brodawka-otoczka, powięzie tkanki gruczołowej i ściany klatki piersiowej ..... 281**
*Sławomir Cieśla, Mateusz Wichtowski, Róża Poźniak-Balicka, Dawid Murawa*

**Dozwolony użytek w działalności publikacyjnej i naukowej ..... 290**
*Justyna Ożegalska-Trybalska*

## In memoriam

**Doktor nauk medycznych Brygida Białas ..... 294**

## Kronika

**Mistrz chirurgii onkologicznej – prof. Andrzej Kułakowski ..... 295**
**Z kalendarium Zarządu PTO (lipiec–wrzesień 2020) ..... 296**

**Journal Club ..... 298**

**Komunikaty ..... 303**

# V LUBELSKIE SPOTKANIA ONKOLOGICZNE

LUBLIN, 27–28.11.2020 r.

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

ORGANIZATOR LOGISTYCZNY

VIA MEDICA

PATRONAT MEDIALNY

tvmed

PARTNER

ikamed.pl internetowa księgarnia medyczna

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

19-0516.001.011

VIA MEDICA

Artykuł oryginalny / Original article

Biuletyn Polskiego
Towarzystwa Onkologicznego
NOWOTWORY
2020, tom 5, nr 5, 235–240
© Polskie Towarzystwo Onkologiczne
ISSN 2543–5248
www.nowotwory.edu.pl

# The impact of cervical ($GTV_{CRX}$) and parametrial ($GTV_{LP}$, $GTV_{RP}$) volumetric status on efficacy of radiotherapy for uterine cervix cancer in stage IIB and IIIB

Ewa Telka[1], Bogusław Maciejewski[2], Leszek Hawrylewicz[3], Bożena Jochymek[1], Magdalena Markowska[2]

[1]*Department of Radiotherapy, M. Skłodowska-Curie National Research Institute of Oncology, Gliwice Branch*
[2]*Division Research Programmes, M. Skłodowska-Curie National Research Institute of Oncology, Gliwice Branch*
[3]*Department of Radiotherapy Planning, M. Skłodowska-Curie National Research Institute of Oncology, Gliwice Branch*

**Introduction.** The impact of volumetric staging of cervix and parametria on treatment outcome after combined BRT and IMRT of 135 cervix cancer patients in stage IIB and IIIB is analysed.

**Material and methods.** Cervical $GTV_{CRX}$ and parametrial ($GTV_{LP, RP}$) volumes are subdivided into four subgroups. BRT with 30 Gy in three fractions was combined with IMRT 48 Gy in 24 fractions. For $GTV_{CRX}$ ≤35 $cm^3$ 5-year local control (LC) was 100%, which decreased to 87% for $GTV_{CRX}$ ≥130 $cm^3$.

**Results.** Cervix and parametrial local recurrence were not higher than 3%. Major failures were periaortal nodes metastases (PNM) occurring during 5-year follow-up. Dose of ≥60 $izoGy_{2.0}$ effectively prevented the PNM. Underdosage <55 $izoGy_{2.0}$ ($GTV_{RP}$) resulted in an increasing PNM from 7% to 53%, strongly correlated with enlarging $GTV_{CRX}$ from 5 $cm^3$ to >130 $cm^3$.

**Conclusion.** Although cervix and parametria volumetric status are highly heterogeneous, they turned out to be better prognostic predictors than traditional TNM grading.

**Key words:** cervix cancer, volumetric staging, radiotherapy outcomes

## Introduction

Uterine cervix cancer in the stage IIB or IIIB (FIGO) develops in about 50–60% of patients and in about 25% of them periaortal lymph nodes metastases develop during 5-year follow-up [1, 2]. The EMBRACE trial [2] has shown interstage overlapping of parametrial involvement in stage IIB and IIIB, and intra-stage heterogeneity. Brachytherapy (HDR) combined with external irradiation (3D-IMRT) are used as a standard treatment modality. Traditional end-points are locoregional control, incidence of local recurrence, disease-free and overall survival, referred to as rank FIGO stages. On the contrary to head and neck cancer [3–10], volumetric status has been incidentally explored as predictive and prognostic factors in radiotherapy for cervix cancer, although Magee et al. [12], Tsang et al. [13], Dubben et al. [3] clearly documented its importance. Doubling time (Tpot) and cervix volume have been found major significant predictors for disease-free survival. These observations were strongly supported by Ito et al. [21]. These findings lead us to quantify volumes of the cervix ($GTV_{CRX}$), and involved left and right parametria ($GTV_{LP}$ and $GTV_{RP}$) and to analyse its impact on local cervix (LTC) and parametrial control (PTC), the risk of local recurrences, and on development of the periaortal lymph nodes metastases during follow-up, as well.

**Jak cytować / How to cite:**

Telka E, Maciejewski B, Hawrylewicz L, Jochymek B, Markowska M. *The impact of cervical ($GTV_{CRX}$) and parametrial ($GTV_{LP}$, $GTV_{RP}$) volumetric status on efficacy of radiotherapy for uterine cervix cancer in stage IIB and IIIB.* *NOWOTWORY J Oncol 2020; 70, 167–172.*

## Material and methods

This retrospective study consists of 135 consecutive patients with IIB (26%) and IIIB (84%) cervix cancer treated during 2002–2008 in a single institution. The median age was 62 years (33–82 years). Using frequent serial CT scans, cervix volume ($GTV_{CRX}$) and volumes of both, left and right parametria ($GTV_{LP}$ and $GTV_{RP}$) were contoured and counted (fig. 1).

All patients were treated with hypofractionated HDR brachytherapy (BRT) using 30 Gy in three fractions combined with 3D-IMRT 48 Gy in 24 fractions. Majority of patients also received concurrent chemotherapy (cisplatin one-a-week) during radiotherapy. Overall treatment time ranged from 46 to 51 days. Follow-up was at least 5 years.

All data was subdivided into four groups (A–D) according to the cervix ($GTV_{CRX}$) and parametrial volumes ($GTV_{LP}$ and $GTV_{RP}$) (tab. I).

Brachytherapy of 30 Gy was hypofractionated, whereas EXRT with 48 Gy was delivered in conventional 2.0 Gy fractions. Physical doses of the HDR and EXRT should not be simply added, and therefore they were normalised to biologically izoeffective doses $EQED_{2.0}$, if given in 2.0 Gy fractions, using formula [14, 15, 16]:

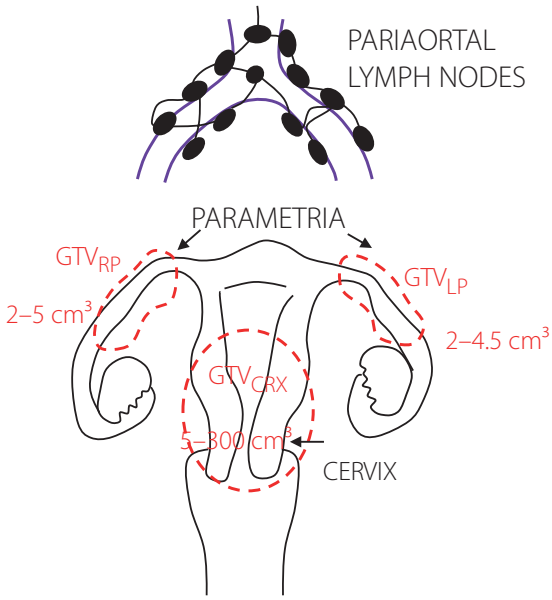



**Figure 1.** Topographical graph of cervix ( $GTV_{CRX}$) and parametria ($GTV_{LP}$, $GTV_{RP}$) volumes contoured and counted on serial CTS

**Table I.** Characteristics of cervical ($GTV_{CRX}$) and parametrial ($GTV_{LP}$, $GTV_{RP}$) subgroups

| Subgroup | No. cases | | $GTV_{CRX}$ cm³ | $GTV_{LP}$ cm³ | $GTV_{RP}$ cm³ |
|---|---|---|---|---|---|
| A | 13 | 10% | 5–7 | 2–3 | 2–3 |
| B | 93 | 69% | 25–35 | 2.2–4.2 | 2.2–4.1 |
| C | 14 | 10% | 44–75 | 3.5–4.4 | 3.0–4.4 |
| D | 15 | 11% | 130–300 | 4.0–4.6 | 4.0–4.7 |

$$EQED_{2.0} = TD_{EXRT}\,(d_i+\alpha/\beta)/(2.0+\alpha/\beta) + TD_{HDR}\,(1+d_i/\alpha/\beta)$$

where TD is a total physical dose, $d_i$ is dose per fraction and α/β equals 10 Gy. For cervix total $EQED_{2.0}$ ranged from 108 to 115 $izoGy_{2.0}$, and 47–67 $izoGy_{2.0}$ for each parametrium. Parametrial $EQED_{2.0}$ were estimated at the midline of each parametrium. Generally, the $EQED_{2.0}$ doses, for the right parametrium were unexpectedly lower (47–55 $izoGy_{2.0}$) than those for the left one (50–67 $izoGy_{2.0}$).

The relationship between $GTV_{CRX,}$ $GTV_{LP}$ and $GTV_{RP}$ and treatment outcomes was estimated using the following end-points:

- local cervix and parametrial control and incidence of local recurrence;
- incidence and time of occurrence of the periaortal lymph nodes metastases (PAM);
- $EQED_{2.0}$ doses *vs.* local control (LTC) of the respective GTV targets and PAM.

Dose-effect relationships were estimated using Shapiro-Wilk, Kaplan-Meier tests and Cox regression analysis. The significance of the results was estimated by a t-Student test modified by Yates, and p = 0.05 was accepted as the significance level.

## Results

### *Cervical and parametrial local control – distant failure*

Histogram of local control recurrences and the PAM as a function of cervical and parametrial GTV and the respective $EQED_{2.0}$ are shown in details in appendix 1 (A–D). Overall 5-year LTC for the cervix cancer was 97.8% and 95.6% for involved parametria (tab. II).

For the $GTV_{CRX}$ up to 35 cm³ (gr. A) no cervical and parametrial failures occurred. For the $GTV_{CRX}$ (gr. C) in the range 44–74 cm³, local or parametrial recurrence were incidental (7%), but for $GTV_{CRX}$ larger than 130 cm³ (gr. D) local recurrence rate increased to 13% and in the left parametrium to 20%.

Periaortal lymph nodes metastases (PAM) occurred during follow-up (fig. 2) were the major cause of failure (24%). They occurred mainly when the $GTV_{CRX}$ was larger than 44 cm³ and significantly ($p < 0.001$) more frequent (≥40%), if the $EQED_{2.0}$ to the right parametrium were lower than 54 $izoGy_{2.0}$ (tab. III). The PAM never developed when the left parametrium received $EQED_{2.0}$ of ≥60 $izoGy_{2.0}$.

### *$EQED_{2.0}$ dose – risk of periaortal nodes metastases*

Present results show that an underdosed right parametrium has likely been the main source of cancer cells that spread to the periaortal lymph nodes, although the incidence of three cervical local failures (group C and D) should not be ignored. Accumulated incidence of (PAM) as a function of follow-up time is shown in figure 2.

**Table II.** A – local tumour control (LTC) of the cervix and parametria depending on volumetric status (A–D) and $EQED_{2.0}$ doses; B – incidence of the PAM developing on parametrial volumes (A–D) and respective $EQED_{2.0}$ doses

| Total $EQED_{2.0}$ ($izoGy_{2.0}$) | 5-years local tumour control | | | | | | | | | | | |
|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|
| | Cervix | | | | Parametrium | | | | | | | |
| | | | | | Left | | | | Right | | | |
| | A | B | C | D | A | B | C | D | A | B | C | D |
| ≤55 | | | | | | | | | 100% | 100% | 88% | |
| 55.1–60 | | | | | 100% | 100% | **75%** | **75%** | 100% | 100% | | **77%** |
| 60.1–67 | | | | | 100% | 100% | 100% | **88%** | | 100% | 100% | |
| 105–110 | | 100% | | **33%** | | | | | | | | |
| 110.1–115 | 100% | 100% | **93%** | **92%** | | | | | | | | |
| >115 | 100% | | 100% | 100% | | | | | | | | |

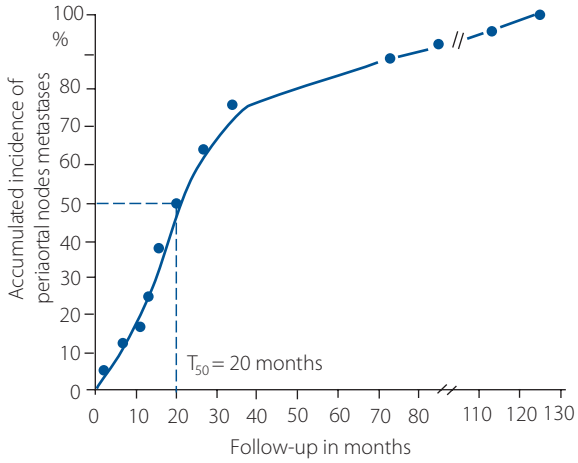



**Figure 2.** Accumulated incidence of periaortal nodal metastases occurring during follow-up

**Table III.** Risk of parametrial lymph nodes metastases depending on $EQED_{2.0}$ doses and cervical $GTV_{CRX}$

| $EQED_{2.0}$ in right parametrium | $GTV_{CRX}$ volumetric subgroups | | | | |
|---|---|---|---|---|---|
| | | A | B | C | D |
| ≥51 izoGy2.0 | NO RISK PAM | **50%** | **62%** | **100%** | **100%** |
| 51–53 | | | **17%** | **100%** | **100%** |
| 53.1–56 | | 0% | | **66%** | **50%** |
| 56.1–59 | | 0% | 0% | 0% | **12%** |
| 60–64 | | 0% | 0% | 0% | 0% |
| 65–67 | | 0% | 0% | 0% | 0% |
| | | PAM NO RISK | | | RISK PAM |

About 80% of the PAM occurred within 40 months of follow-up. From figure 2, the $T_{50}$ parameter (time of evidence of 50% of to be PAM) at 20 months was estimated. Assuming that $10^2$–$10^3$ cancer cells are enough to develop a nodal metastatic lesion, the $T_{50}$ indicated its repopulation kinetics doubling time of about 20–30 days. This may explain that 10–15% PAM occurred late, after 80 months of follow-up.

Figure 3 illustrates the significant increase in the PAM when the $EQED_{2.0}$ doses delivered to the right parametrium were lower than 55 $izoGy_{2.0}$. It has to be pointed that the $EQED_{2.0}$ doses were estimated in the midline of each parametrium. Therefore, its outer parts were even more underdosed, because of the high dose gradient using the 3D-IMRT technique.

Table III illustrates the significant increase in the risk of PAM (LP, RP) when the midline parametrial $EQED_{2.0}$ becomes lower than 53 $izoGy_{2.0}$, especially if the $GTV_{CRX}$ volume increases to more than 44 $cm^3$.

### *$EQED_{2.0}$ – $GTV_{CRX}$, $GTV_{LP}$ and $GTV_{RP}$ control relationship*

The incidences of cervix local control (LCC) and parametrial control (LPC) have been counted separately because of pronounced differences in the $EQED_{2.0}$ doses delivered to these two targets. Figure 4 shows 100% LCC for $GTV_{CRX}$ up to 35–40 $cm^3$

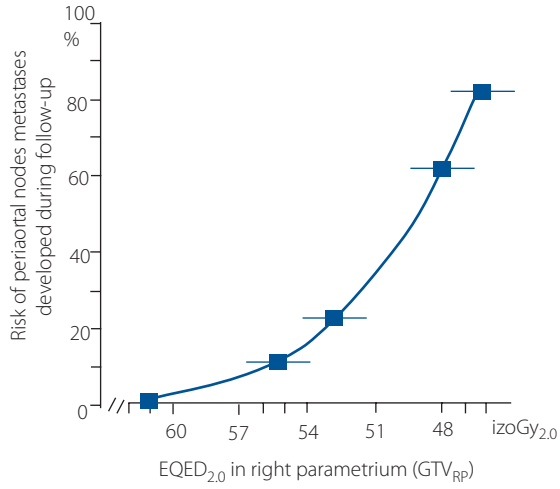



**Figure 3.** Risk of periaortal metastases depending on $EQED_{2.0}$ doses delivered to the right parametrium ($GTV_{RP}$)

(gr. A and B) for the $EQED_{2.0}$ doses higher than 110 $izoGy_{2.0}$. For $GTV_{CRX}$ larger than 130 $cm^3$, $EQED_{2.0}$ lower than 110 $Gy_{2.0}$ results in only 50% LCC, which steeply increases to 100% if $EQED_{2.0}$ gets higher than 116 $izoGy_{2.0}$.

Local parametrial control (LPC) was 100% for $EQED_{2.0}$ higher than 60–65 $izoGy_{2.0}$, independently of their initial volumes, which does not differ very much (2–4.5 $cm^3$) within the four analysed subgroups. However, when midline $EQED_{2.0}$ was lower than 60 $izoGy_{2.0}$ the LPC (group D) sharply decreases below 60% (fig. 4). It is also important that a parametrial $EQED_{2.0}$ lower than 55 $izoGy_{2.0}$ (usually in the right parametrium) with initial $GTV_{CRX}$ higher than 44 $cm^3$ led to a higher incidence of PNM occurring during follow-up.

On the contrary, too high LCC and LPC, metastases to the periaortal lymph nodes (PNM) were the major failure, which developed in 24% of cases during follow-up. The risk of the PNM increased steeply for parametrial $EQED_{2.0}$ doses lower than 54–55 $izoGy_{2.0}$. Such an underdosed parametrium can likely become a potential source of spread of the surviving cancer cells to the periaortal lymph nodes (fig. 3) to develop metastatic lesions. Uncontrolled cervix with $GTV_{CRX}$ higher than 130 $cm^3$ receiving $EQED_{2.0}$ <110 $izoGy_{2.0}$ should not be ignored, because it may also contribute to increasing the risk of the PNM (tab. III, gr. C and D).

## Discussion

In radiotherapy for locally advanced cervix cancer (IIB and IIIB), delivery of adequate doses to both the primary tumour and the involved parametria is a major determinant of high long-term local control. In the majority of studies, treatment outcome has been usually related to the rank of FIGO stage. Studies on radiotherapy efficacy related to initial cervix ($GTV_{CRX}$) and left and right parametria ($GTV_{LP}$, $GTV_{RP}$) volumes has been incidentally explored, although Dubben et al. [11] convincingly documented cervix target volume as being the only significant predictor for treatment outcome. In the EMBRACE trial [2], the importance of volumetric staging was quantified in a group of 481 patients with cervix cancer in stage IIB and IIIB. All data was divided into five volumetric subgroups with a mean GTV in the range of 12.6–79.4 $cm^3$. Mean total dose ($D_{100}$) was in the range of 88.3–103.1 Gy. However, the "dose-volume-local control relationship" was not accounted for in the analysis, and the authors have only confined themselves to the conclusion that cervical and parametrial volumes in cervix cancers stage IIB and IIIB represent a great degree of heterogeneity and radiation doses should be individually tailored to target volumes.

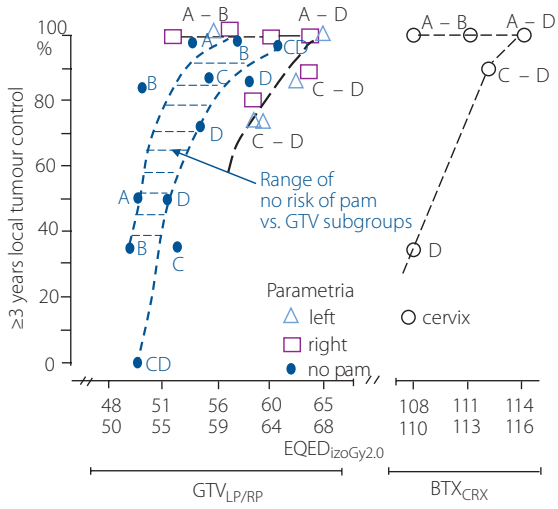



**Figure 4.** Local cervical and parametrial control depending on the $EQED_{2.0}$ doses

In the present study, instead of the rank FIGO stages, cervix ($GTV_{CRX}$) and parametria ($GTV_{LP}$, $GTV_{RP}$) volumes were estimated and subdivided into four volumetric groups. Table I shows a wide range of cervix $GTV_{CRX}$ within 2 FIGO stages, whereas parametria volumes ($GTV_{LP}$ and $GTV_{RP}$) did not differ very much. EXRT and BRT total physical doses were normalised to $EQED_{2.0}$, if given in 2.0 Gy fraction, using the L-Q model. A relatively high biological $EQED_{2.0}$ delivered to the cervix resulted in a high rate (98%) of 5-year LCC.

Local parametrial control (LPC) was also high, close to 96%. Unexpectedly, $EQED_{2.0}$ doses within the right parametrium were about 15–20% lower than within the left one. The large gradient of the HDR dose within a short distance beyond the point A may suggest its relatively small contribution to the total parametrial $EQED_{2.0}$. The 3D-IMRT also characterises heterogeneous dose distribution with a steep decrease outside of the cervix target volume [19, 20], and also in the peripheral part of the parametrium being out of its midline. Therefore, these areas can likely receive $EQED_{2.0}$ doses lower than 60 $izoGy_{2.0}$ as noted in case of right parametria. However, 5-year local parametrial control has not significantly differed from that noted for the cervix. The FIGO Cancer Report [1] and EMBRACE [2] studies pointed out that parametrial doses should not be lower than 60–65 $izoGy_{2.0}$ as noted for the left parametrium in the present study.

On the contrary, too high LCC and LPC, and metastases to periaortal lymph nodes (PAM) during follow-up occurred as a major cause of failure (24%). The risk of the PAM steeply increased when parametrial $EQED_{2.0}$ doses became lower than 54–55 $izoGy_{2.0}$. Such underdosage to the parametrium can likely be a potential source of spread of the survived cancer cells to the PNM (fig. 2) to develop metastatic lesions. The impact of uncontrolled $GTV_{CRX}$ higher 130 $cm^3$ ($EQED_{2.0}$ <110 $izoGy_{2.0}$) on the risk of the PAM also cannot be ignored (tab. II).

Perez and Karanagh [17], and Girinsky, Rey and Rache [20] indicated overall treatment time (OTT) as one of the major predictors of treatment outcome, also for cervix cancer. However, in the present study OTT did not differ significantly, being in the range of 49–54 days, and therefore impact of time factor on treatment outcome was ignored.

## Conclusion

The results presented clearly show a wide range of cervix cancer volumes within two FIGO stages (IIB and IIIB), and differences in the delivered biological total doses ($EQED_{2.0}$), mainly between the left and right parametria $GTV_{(LP, RP)}$. This convincingly suggests that the volumetric status of the cervix and parametria, even within the same FIGO ranks, can be a useful measurable predictor for treatment planning which should avoid "dose cold spots" (<55 $izoGy_{2.0}$) in the parametrium. A cervix volume higher than 44 $cm^3$ with biological total dose lower than 115 $izoGy_{2.0}$ and parametrial "dose cold spots" (<55 $izoGy_{2.0}$) may likely result in an increasing risk of development of periaortal lymph node metastases during follow-up. Therefore, such situation needs re-planning of dose distribution within the respective cervix and parametria volumes and prophylactic irradiation of the periaortic region should likely be considered.

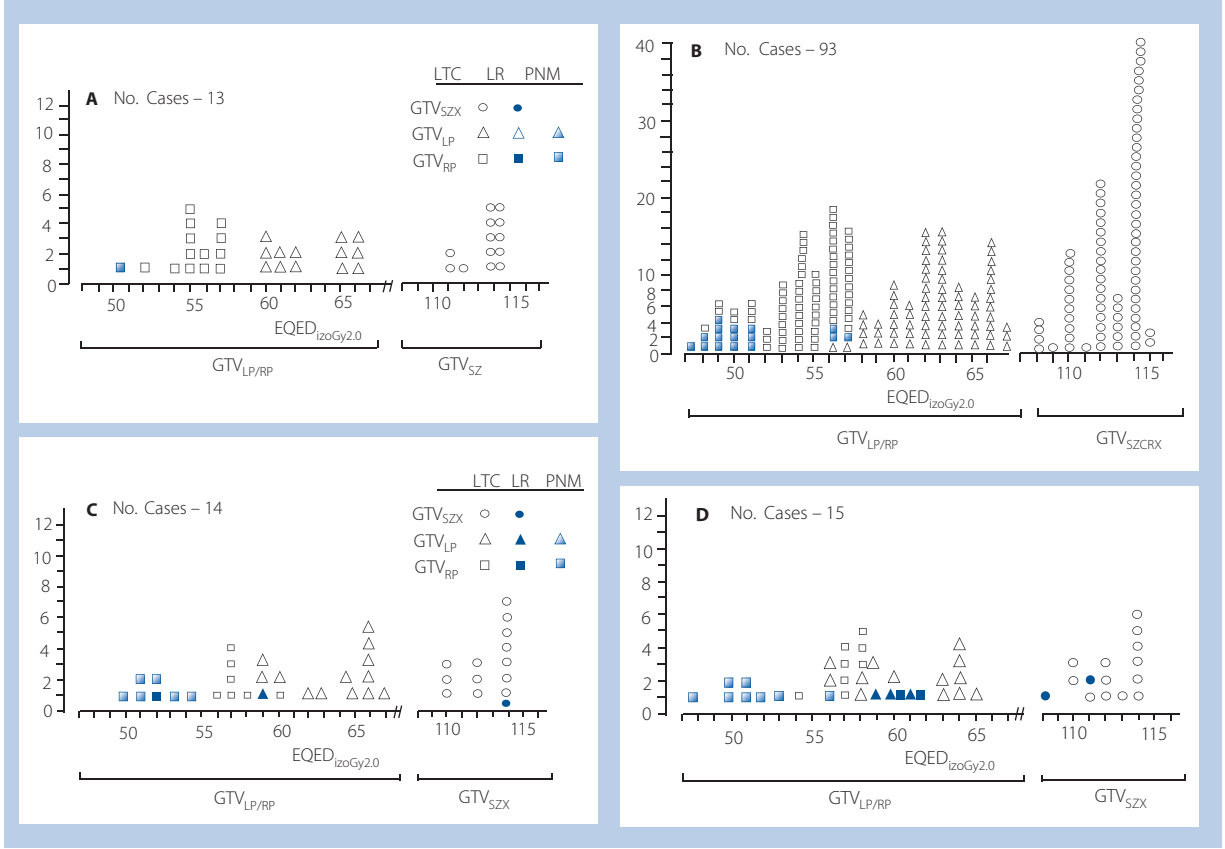
**Conflict of interest:** none declared

**Bogusław Maciejewski**
*M. Skłodowska-Curie National Research Institute of Oncology*
*Gliwice Branch*
*Division Research Programmes*
*Wybrzeże Armii Krajowej 15*
*44-102 Gliwice, Poland*
*email: boguslaw.maciejewski@io.gliwice.pl*

*Received: 5 Jun 2020*
*Accepted: 16 Jun 2020*

## References

1. Wiebe E, Denny L, Thomas G. Cancer of the uterine cervix. FIGO Cancer Report 2012. Int J Gynecol Obst. ; 2012: 100–109.
2. Jastaniyah N, Yoshida K, Tanderup K, et al. EMBRACE Collaborative Group. A volumetric analysis of GTV and CTV as defined by the GEC ESTRO recommendations in FIGO stage IIB and IIIB cervical cancer patients treated with IGABT in a prospective multicentric trial (EMBRACE). Radiother Oncol. 2016; 120(3): 404–411, doi: 10.1016/j.radonc.2016.05.029, indexed in Pubmed: 27452409.
3. Studer G, Lütolf UM, El-Bassiouni M, et al. Volumetric staging (VS) is superior to TNM and AJCC staging in predicting outcome of head and neck cancer treated with IMRT. Acta Oncol. 2007; 46(3): 386 394, doi: 10.1080/02841860600815407, indexed in Pubmed: 17450476.
4. Plataniotis GA, Theofanopoulou ME, Kalogera-Fountzila A, et al. Prognostic impact of tumor volumetry in patients with locally advanced head-and-neck carcinoma (non-nasopharyngeal) treated by radiotherapy alone or combined radiochemotherapy in a randomized trial. Int J Radiat Oncol Biol Phys. 2004; 59(4): 1018–1026, doi: 10.1016/j.ijrobp.2004.01.021, indexed in Pubmed: 15234035.
5. Mendenhall WM, Mancuso AA, Strojan P, et al. Impact of primary tumor volume on local control after definitive radiotherapy for head and neck cancer. Head Neck. 2014; 36(9): 1363–1367, doi: 10.1002/hed.23454, indexed in Pubmed: 23956049.
6. Studer G, Glanzmann C. Volumetric staging in oropharyngeal cancer patients treated with definitive IMRT. Oral Oncol. 2013; 49(3): 269–276, doi: 10.1016/j.oraloncology.2012.09.014, indexed in Pubmed: 23089460.
7. Studer G, Glanzmann C. Volumetric stratification of cT4 stage head and neck cancer. Strahlenther Onkol. 2013; 189(10): 867–873, doi: 10.1007/s00066-013-0413-3, indexed in Pubmed: 24002381.
8. Rutkowski T. The role of tumor volume in radiotherapy of patients with head and neck cancer. Radiat Oncol. 2014; 9: 23, doi: 10.1186/1748-717X-9-23, indexed in Pubmed: 24423415.




**Appendix 1.** Histograms of local tumour control of the cervix and parametria cancer lesion and the incidence of periaortal lymph node metastases in the group A, B, C, D (LTC – local tumour control, LR – local recurrence, PAM – periaortal lymph node metastases)

9. Been MJ, Watkins J, Manz RM, et al. Tumor volume as a prognostic factor in oropharyngeal squamous cell carcinoma treated with primary radiotherapy. Laryngoscope. 2008; 118(8): 1377–1382, doi: 10.1097/MLG.0b013e318172c82c, indexed in Pubmed: 18418275.
10. Johnson C, Thames H, Huang D, et al. The tumor voluem and clonogen number relationship: Tumor control predictions based upon tumor volume estimates derived from computed tomography. International Journal of Radiation Oncology*Biology*Physics. 1995; 33(2): 281–287, doi: 10.1016/0360-3016(95)00119-j.
11. Dubben HH, Thames H, Beck-Bornholdt HP. Tumor volume: a basic and specific response predictor in radiotherapy. Radiotherapy and Oncology. 1998; 47(2): 167–174, doi: 10.1016/s0167-8140(97)00215-6.
12. Magee BJ, Logue JP, Swindell R, et al. Tumour size as a prognostic factor in carcinoma of the cervix: assessment by transrectal ultrasound. Br J Radiol. 1991; 64(765): 812–815, doi: 10.1259/0007-1285-64-765-812, indexed in Pubmed: 1913045.
13. Tsang R, Fyles A, Kirkbride P, et al. Proliferation measurements with flow cytometry Tpot in cancer of the uterine cervix: Correlation between two laboratories and preliminary clinical results. International Journal of Radiation Oncology*Biology*Physics. 1995; 32(5): 1319–1329, doi: 10.1016/0360-3016(95)00201-9.
14. Steel GG. The growth kinetics of Tumors. Clarendon Press, Oxford 1977.
15. Brenner D. Dose, volume, and tumor-control predictions in radiotherapy. Int J Radiat Oncol Biol Phys. 1993; 26(1): 171–179, doi: 10.1016/0360-3016(93)90189-3.
16. Fowler JF. Practical Time-dose evaluation: How to stop worrying and learn to love Linear-Quadratics. In: Levitts S, Purdy J, Perez J, Poortmans P. ed. Technical Basis of radiotherapy. Practical Clinical Heidelberg Application. Heidelberg; Springer, Berlin 2012: 3–31.
17. Perez CA, Karanagh BD. Uterine cervix. w Perez and Brady's Principles and Practice of Radiation Oncology 5th Eds. Lippincott, Williams and Wilkins 2014: 1532–1609.
18. Weiss E, Richter S, Krauss T, et al. Conformal radiotherapy planning of cervix carcinoma: differences in the delineation of the clinical target volume. A comparison between gynaecologic and radiation oncologists. Radiother Oncol. 2003; 67(1): 87–95, doi: 10.1016/s0167-8140(02)00373-0, indexed in Pubmed: 12758244.
19. Kavanagh B, Schefter T, Wu Q, et al. Clinical application of intensity-modulated radiotherapy for locally advanced cervical cancer. Seminars in Radiation Oncology. 2002; 12(3): 260–271, doi: 10.1053/srao.2002.32471.
20. Girinsky T, Rey A, Roche B, et al. Overall treatment time in advanced cervical carcinomas: A critical parameter in treatment outcome. Int J Radiat Oncol Biol Phys. 1993; 27(5): 1051–1056, doi: 10.1016/0360-3016(93)90522-w.
21. Ito H, Kutuki S, Nishiguchi I, et al. Radiotherapy for cervical cancer with high-dose rate brachytherapy — correlation between tumor size, dose and failure. Radiother Oncol. 1994; 31(3): 240–247, doi: 10.1016/0167-8140(94)90429-4.

VIA MEDICA

Artykuł przeglądowy / Review article

Biuletyn Polskiego
Towarzystwa Onkologicznego
NOWOTWORY
2020, tom 5, nr 5, 241–251
© Polskie Towarzystwo Onkologiczne
ISSN 2543–5248
www.nowotwory.edu.pl

# Multiple myeloma – 2020 update on diagnosis and management

Grzegorz Charliński[1], Artur Jurczyszyn[2]

[1]*Department of Haematology, Warmian-Masurian Cancer Centre of The Ministry of The Interior and Administration's Hospital, Olsztyn*
[2]*Department of Hematology, Jagiellonian University Medical College, Krakow*

There has been remarkable progress made in the diagnosis and treatment of multiple myeloma (MM). The median survival of the disease has doubled as a result of several new active drugs. These advances have necessitated a revision of the disease definition and staging of MM. Until recently, MM was defined by the presence of end-organ damage, specifically hypercalcemia, renal failure, anaemia, and bone lesions (CRAB features) that can be attributed to the clonal process. In 2014, the International Myeloma Working Group (IMWG) updated the diagnostic criteria for MM to add three specific biomarkers that can be used to diagnose the disease in patients who did not have CRAB features: clonal bone marrow plasma cells greater than or equal to 60%, serum free light chain (FLC) ratio greater than or equal to 100 provided involved FLC level is 100 mg/l or higher, or more than one focal lesion on MRI. In addition, the definition was revised to allow CT and PET-CT to diagnose MM bone disease.

With the introduction of immunomodulatory agents (IMiDs) and proteasome inhibitors (PIs), major improvements have been achieved in the treatment and outcome of MM. Different treatment combinations are now in use and newer therapies are being developed. However, nearly all MM patients ultimately relapse, even those who experience a complete response to initial therapy. Management of the relapsed disease remains a critical aspect of MM care and an important area of ongoing research. The aim of this review is to summarise the current methods of diagnosis and treatment of MM.

**Key words:** multiple myeloma, diagnosis, treatment, novel agents, transplantation, supportive care

## Incidence and epidemiology

Multiple myeloma (MM) accounts for 1% of all cancers and 10–15% of all blood cancers. The incidence in Europe is 4.5–6.0/100 000/year with a median age at diagnosis of 72 years; the mortality is 4.1/100 000/year [1]. Over 90% of MM cases refer to patients >50 years old. Only 35% of the patients are younger than 65 years at the moment of diagnosis. Individuals under 40 years of age count for up to 2% of all cases [2]. The annual incidence in Poland in 2017 was approximately 8/100 000/year [3]. The median overall survival in MM is approximately 6 years [4]. In the subset of patients eligible for autologous stem cell transplantation (ASCT), 4-year survival rates are more than 80%; the median overall survival (OS) among these patients is approximately 8 years [5]. Among elderly patients (age >75 years), median OS is lower, and is approximately 5 years [4]. Particularly poor prognosis concerns MM patients with central nervous system involvement (median OS: 7 month) [6].

Multiple myeloma arises from a terminally differentiated postgerminal centre plasma cell. The pathogenesis of MM is complex, and many steps in the pathway are not fully elucidated. Most cases of MM are preceded by the premalignant asymptomatic states of monoclonal gammopathy of undetermined significance (MGUS) and smouldering MM (SMM) [7]. The progression of MGUS to MM is approximately 1% of cases

**Jak cytować / How to cite:**
Charliński G, Jurczyszyn A. ***Multiple myeloma – 2020 update on diagnosis and management.*** *NOWOTWORY J Oncol* 2020; 70: 173–183.

per year, whereas SMM has a much higher rate of progression of 10% of cases annually. Approximately 73% of SMM patients will progress to MM within 15 years [8].

Multiple myeloma is a heterogeneous disease that is based on various genetic aberrations. Many of the chromosomal abnormalities include translocations in the immunoglobulin--heavy chain of chromosome 14, aberrations in chromosomes 1, 5, 13, and 17, and trisomies [9]. Genetic abnormalities and molecular changes are thought to contribute to cell-cycle dysregulation and lead to active MM [10].

## Diagnosis

In 2014, the International Myeloma Working Group (IMWG) revised the diagnostic criteria for MM [10]. The revised diagnostic criteria for MM allow the use of specific biomarkers to define the disease in addition to the established CRAB (hyperCalcaemia, Renal failure, Anaemia, or lytic Bone lesions) features. They also allow the use of modern imaging tools to diagnose MM bone disease and clarify several other diagnostic requirements.

The diagnosis of MM requires the presence of one or more MM defining events in addition to evidence of either 10% or more clonal plasma cells (PC) in bone marrow (BM) examination or a biopsy-proven plasmacytoma. Multiple myeloma defining events consists of established CRAB features as well as three specific biomarkers: clonal PC in BM ≥60%, serum free light chain (sFLC) ratio ≥100 (provided involved FLC level is ≥100 mg/l), and more than one focal lesion on magnetic resonance imaging (MRI). Diagnosis of MM should be based on the following tests [11, 12]:

1. Detection and evaluation of the monoclonal (M) component by serum and/or urine protein electrophoresis (concentrate of 24 hours urine collection); nephelometric quantification of IgG, IgA and IgM immunoglobulins; characterisation of the heavy and light chains by immunofixation; and serum FLC measurement.
2. Evaluation of BM, PC infiltration: BM aspiration and/or biopsy. Moreover, the BM sample should be used for cytogenetic/fluorescent *in situ* hybridisation (FISH) studies on immunologically recognised or sorted PC and also has the potential for immunophenotypic and molecular investigations.
3. Evaluation of lytic bone lesions: whole-body low-dose computed tomography (WBLD-CT) is the new standard for the diagnosis of lytic disease. Conventional radiography can also be used if WBLD-CT is not available. $^{18}$F-fluorodeoxyglucose positron emission tomography with CT (PET--CT) can be performed to evaluate bone lesions, according to availability and resources.
4. Complete blood cell count, with differential serum creatinine, creatinine clearance and calcium level.

The definition of MGUS has not changed. Patients need to have less than 30 g/l serum M-protein, less than 10% clonal PC in BM, and no end-organ damage for this diagnosis. Currently no data is available to support the treatment of MGUS patients.

The diagnosis of a MM demands the presence of a serum M-protein of ≥30 g/l, and/or ≥10% of clonal PC in BM. Asymptomatic patients without myeloma-defining events have a so-called SMM, which may progress to a symptomatic MM over time. The presence of end organ damage, primarily the CRAB--criteria, define an underlying MM in need of therapy. In the most recent update of the criteria for diagnosis of MM, three additional myeloma-defining events have been introduced to discriminate symptomatic MM without evidence of classical end-organ damage from SMM: clonal PC of 60% or greater in the bone marrow, a serum FLC ratio of 100 or greater, or more than one focal lesion larger than 5 mm on MRI [10]. To address these additional MM defining events, the term "SLiM-CRAB" (SLiM: S = sixty; Li = light chain; M = MRI) was coined soon after publication of the updated criteria. The new definitions of MGUS, SMM and symptomatic MM are shown in table I [10].

## Staging and risk classification

The course of MM is highly variable, and the clinical behaviour is remarkably heterogeneous. Many studies have identified prognostic factors capable of predicting this heterogeneity in survival: serum ß2-microglobulin, albumin, C-reactive protein (CRP), and lactate dehydrogenase (LDH). More precise estimation of prognosis requires an assessment of multiple factors. As in other cancers, OS in MM is affected by host characteristics, tumour burden (stage), biology (cytogenetic abnormalities), and response to therapy [13].

Tumour burden in MM has traditionally been assessed using the Durie-Salmon Staging (DSS). The International Staging System (ISS) has now replaced the DSS system [14]. The R-ISS staging system is a new risk stratification algorithm with an improved prognostic power incorporating ISS, chromosomal abnormalities, and LDH levels (tab. II) [15].

Some institutions are also incorporating a risk-adapted approach to treatment decisions. The Mayo Stratification of Myeloma and Risk-Adapted Therapy (mSMART) classifies risk based on cytogenetic abnormalities [16]. Patients with deletions of the long arm of chromosome 13 and translocations of chromosomes 4 and 14 are considered to have high-risk disease. Deletion of 17p13, which results in mutations in the tumour-suppressor protein 53, is also associated with a poorer outcome [16].

## Response evaluation

The definition of response established by the IMWG in 2006 has been updated in 2016 [17]. The IMWG uniform response criteria are most often used to assess response to drug therapy. Responses include stringent complete response (sCR), complete response (CR), very good partial response (VGPR), partial response (PR), and stable disease (SD) [17]. The response criteria incorporate the degree of reduction of serum, and urine M-protein by electrophoresis and immunofixation, plasmacy-

**Table I.** Diagnostic criteria for monoclonal gammopathy of undetermined significance, smouldering multiple myeloma, and symptomatic multiple myeloma

| |
|---|
| **Definition of Monoclonal gammopathy of undetermined significance** |
| All tree criteria must be met:<br>• serum M-protein (non-IgM type) <30 g/l<br>• clonal bone marrow plasma cells <10%*<br>• absence of end-organ damage such as hypercalcemia, renal insufficiency, anaemia, and bone lesions (CRAB) that can be attributed to the plasma cell proliferative disorder |
| **Definition of smouldering multiple myeloma** |
| Both criteria must be met:<br>• serum M-protein (IgG or IgA) ≥30 g/l, or urinary monoclonal protein ≥500 mg per 24 hours and/or clonal bone marrow plasma cells 10–60%<br>• absence of MM defining events or amyloidosis |
| **Definition of symptomatic multiple myeloma** |
| Both criteria must be met:<br>• clonal bone marrow plasma cells ≥10% or biopsy-proven bony or extramedullary plasmacytoma<br>• any one or more of the following MM defining events:<br>– evidence of end organ damage that can be attributed to the underlying plasma cell proliferative disorder, specifically:<br>· hypercalcemia: serum Ca >0.25 mmol/l (>1 mg/dl) higher than the upper limit of normal or >2.75 mmol/l (>11 mg/dl),<br>· renal insufficiency: CrCl <40 ml per minute or serum creatinine >177 µmol/l (>2 mg/dl),<br>· anaemia: Hb value of >2 g/dl below the lower limit of normal, or a Hb value <10 g/dl,<br>· bone lesions: one or more osteolytic lesions on skeletal radiography, CT, or PET-CT<br>– clonal bone marrow plasma cell percentage ≥60%<br>– involved: uninvolved serum FLC ratio ≥100 (involved FLC level must be ≥100 mg/l)<br>– >1 focal lesions on MRI studies (at least 5 mm in size) |

Ca – calcium; CT – computed tomography; CrCl – creatinine clearance; FLC – free light chain; Hb – hemoglobin; Ig – immunoglobuline; MRI – magnetic resonance imaging; MM – multiple myeloma; PET-CT – positron emission tomography-CT

*A bone marrow can be deferred in patients with low risk MGUS (IgG type, M protein <15 g/l, normal free light chain ratio) in whom there are no clinical features concerning for myeloma

**Table II.** The International Staging System (ISS) and revised International Staging System (R-ISS) for multiple myeloma

| Stage | Criteria | Frequency (%) | Median OS (months) |
|---|---|---|---|
| | **ISS** | | |
| I | • β2-microglobulin <3.5 mg/l, and<br>• albumin (serum) ≥35 g/l | 28 | 62 |
| II | • neither I or III | 62 | 45 |
| III | • β2-microglobulin ≥5.5 mg/l | 10 | 29 |
| | **R-ISS** | | |
| I | • β2-microglobulin <3.5 mg/l,<br>• albumin (serum) ≥35 g/l, and<br>• no high-risk cytogenetics, and<br>• normal LDH (defined as less than ULN) | 28 | 82 |
| II | • not R-ISS stage I or III | 62 | 62 |
| III | • β2-microglobulin ≥5.5 mg/l regardless of albumin levels (serum), and<br>• high-risk cytogenetics: del(17p), t (4;14) or t (14;16) or<br>• high LDH (defined as higher than ULN) | 10 | 40 |

ISS – International Staging System; LDH – lactate dehydrogenase; OS – overall survival; R-ISS – revised International Staging System; ULN – upper limit of normal

tomas, and PC in BM. Standard IMWG uniform response criteria for MM are presented in table III [17].

The quality and the depth of response have improved over the last 5 years in the context of novel agent-based therapies, allowing for the introduction of new response grades, namely minimal residual disease (MRD) criteria including sequencing MRD negativity, flow MRD negativity, imaging plus negativity and sustained MRD negativity. There is a statistical relationship between the achievement of CR, MRD negativity and progression free survival (PFS), or OS.

## Treatment overview

The goals of MM treatment have evolved with advances in drug therapy, and more sensitive monitoring. The primary goal is to achieve a deep, long-lasting response. Additionally, therapy should control disease, minimise complications, and improve quality of life. Myeloma treatment depends on whether the patient is symptomatic. Patients with MGUS, and SMM are usually observed, and treatment is initiated upon disease progression to active MM. There is no evidence that early treatment of SMM prolongs OS. Patients with symptomatic

**Table III.** Standard International Myeloma Working Group uniform response criteria for multiple myeloma

| Response subcategory | Response criteria |
|---|---|
| Molecular CR | CR plus negative ASO-PCR, sensitivity $10^{-5}$ |
| Immunophenotypic CR | Stringent CR plus absence of phenotypically aberrant PCs (clonal) in BM with a minimum of 1 million total BM cells analysed by multiparametric flow cytometry (with >4 colours) |
| Stringent CR | CR as defined below plus normal sFLC ratio and absence of clonal PCs in BM biopsy by immunohistochemistry or 2- to 4-colour flow cytometry |
| CR | Negative IF on the serum and urine and disappearance of any soft tissue plasmacytomas and <5% PCs in BM |
| VGPR | Serum and urine M-protein detectable by IF but not on electrophoresis or ≥90% reduction in serum M-protein plus urine M-protein level <100 mg per 24 hours |
| PR | • ≥50% reduction of serum M-protein plus reduction in 24-hour urinary M-protein by ≥90% or to <200 mg per 24 hours. If the serum and urine M-protein are unmeasurable, a ≥50% decrease in the difference between involved and uninvolved FLC levels is required.<br>• If serum and urine M-protein are unmeasurable, and sFLC assay is also unmeasurable, ≥50% reduction in plasma cells is required in place of M-protein, provided baseline bone marrow PCs percentage was ≥30%.<br>• In addition to these criteria, if present at baseline, a ≥ 50% reduction in the size of soft tissue plasmacytomas is also required. |
| MR | • ≥25% but ≤49% reduction of serum M-protein and reduction in 24-hour urine M-protein by 50–89%.<br>• In addition to the above listed criteria, if present at baseline, a ≥50% reduction in the size of soft tissue plasmacytomas is also required. |
| PD | Any one or more of the following criteria:<br>• Increase of 25% from lowest confirmed response value in one or more of the following criteria:<br>– serum M-protein (absolute increase must be ≥5 g/l),<br>– serum M-protein increase ≥10 g/l, if the lowest M component was ≥5 g/dl,<br>– urine M-protein (absolute increase must be ≥ 200 mg/24 hours).<br>• In patients without measurable serum and urine M-protein levels, the difference between involved and uninvolved sFLC levels (absolute increase must be >10 mg/dl).<br>• In patients without measurable serum and urine M-protein levels and without measurable involved sFLC levels, BM PCs percentage irrespective of baseline status (absolute increase must be ≥10%).<br>• Appearance of (a) new lesion(s), ≥50% increase from nadir of >1 lesion, or ≥50% increase in the longest diameter of a previous lesion >1 cm in short axis, ≥50% increase in circulating PCs (minimum of 200 cells per µl) if this is the only measure of disease. |

ASO-PCR – allele-specific oligonucleotide polymerase chain reaction; BM – bone marrow; CR – complete response; IF – immunofixation; M – monoclonal; MR – minimal response; PR – partial response; PCs – plasma cells; PD – progression disease; sFLC – serum free light chain; VGPR – very good partial response

MM require treatment. This treatment is patient-specific and depends on numerous factors, including cytogenetics, disease stage, age, comorbidities, and performance status.

Survival in MM has improved significantly in the last 15 year. The initial impact came from the introduction of thalidomide, bortezomib, and lenalidomide. In the last decade, carfilzomib, pomalidomide, panobinostat, ixazomib, elotuzumab, daratumumab, isatuximab, and selinexor have been approved by the European Medicines Agency (EMA) for the treatment of relapsed MM, and promise to improve outcomes further.

All patients with a diagnosis of symptomatic MM require immediate treatment. Initial choice of therapy is driven by whether a patient is eligible for an ASCT, because certain agents, such as alkylating agents, should typically be avoided in those who are transplant eligible. Initial therapy for patients with MM is also based on genetic risk stratification of the disease. Patients with high-risk disease require a CR treatment for long-term OS and thus benefit from an aggressive treatment strategy. Standard-risk patients have similar OS regardless of whether or not CR is achieved and thus can either be treated with an aggressive approach, or a sequential therapy approach.

The clinician must decide whether the patient is eligible or not for ASCT. The eligibility criteria vary from country to country. In European countries, ASCT is recommended under 65–70 years of age, but nowadays it depends upon the "physiological age" rather than the chronological age of the patient. Furthermore, serum creatinine level, the Eastern Cooperation Oncology Group (ECOG) performance status, and the New York Heart Association functional status need to be considered. The current guidance of European Society for Medical Oncology (ESMO) for MM treatment is shown in figure 1 [18].

Initial treatment in patients eligible for autologous stem cell transplantation

The current treatment paradigm for newly diagnosed MM patient eligible for ASCT consists of four phases: induction remission, transplantation, post-transplant treatment (consolidation, and maintenance therapy).

### *Induction remission*

Induction therapy usually consists of four to six cycles of therapy with the aim of achieving rapid disease control, improving symptoms and allowing for subsequent stem cell collection. Bortezomib with dexamethasone (VD) is the standard back-

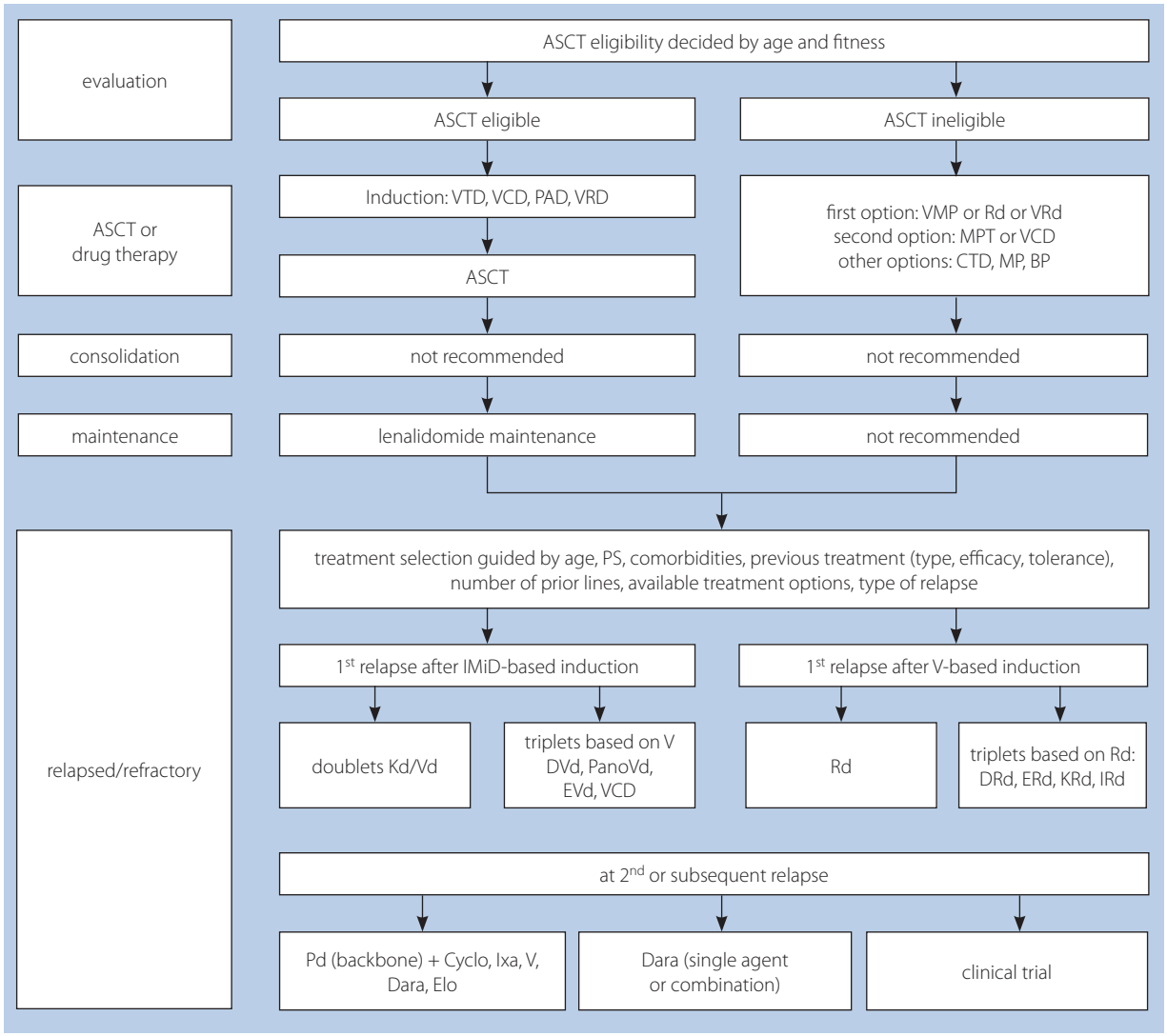



**Figure 1.** European Society for Medical Oncology guidance for multiple myeloma treatment; ASCT – autologous stem cell transplantation; BP – bendamustine, prednisone; Cyclo – cyclophosphamide; CTD – cyclophosphamide, thalidomide, dexamethasone; Dara – daratumumab; DVd – daratumumab, bortezomib, dexamethasone; Elo – elotuzumab; ERd – elotuzumab, lenalidomide, dexamethasone; EVd – elotuzumab, bortezomib, dexamethasone; IMiD – immunomodulathory drug; IRd – ixazomib, lenalidomide, dexamethasone; Ixa – ixazomib; Kd – karfilzomib, dexamethasone; MP – melphalan, prednisone; MPT – melphalan, prednisone, thalidomide; PAD – bortezomib, doxorubicin, dexamethasone; PanoVd – panobinostat, bortezomib, dexamethasone; Pd – pomalidomide, dexamethasone; PS – personal status; Rd – lenalidomide, low-dose dexamethasone; RVD – lenalidomide, bortezomib, dexamethasone; V – bortezomib; VCD – bortezomib, cyclophosphamide, dexamethasone; Vd – bortezomib, dexamethasone; VMP – bortezomib, melphalan, prednisone; VRd – bortezomib, lenalidomide, low-dose dexamethasone; VTD – bortezomib, thalidomide, dexamethasone

bone of induction therapy [19, 20]. The addition of a third agent, thalidomide (VTD) [21], cyclophosphamide (VCD) [22], doxorubicine (PAD) [23], or lenalidomide (VRD) [24] provides higher response rates. In prospective trials, induction with VTD is superior to VCD in terms of response rate, at the cost of a higher incidence of peripheral polyneuropathy (PN) but lower incidence of haematological toxicities [25]. To reduce the PN incidence, the French Intergroupe Francophone du Myelome (IFM) proposed the VTD regimen with reduced doses of bortezomib, and thalidomide, which is associated with a lower incidence grade 3.–4. PN (14% *vs.* 34%), but at the expense of lower response rates [26]. Bortezomib, cyclophosphamide, and dexamethasone was also shown to be, as effective as PAD in terms of response, but less toxic [27]. Replacement of thalidomide by lenalidomide in the VRD regimen induces higher CR rates before and after ASCT (47%, and 88% of patients with a VGPR or better, respectively) [24]. Current regimens used in the front-line are listed in table IV.

Other highly effective combinations such as carfilzomib, lenalidomide, and dexamethasone (KRd), or ixazomib, lenalidomide, and dexamethasone (IRd) are currently under evaluation in phase III trials.

However, the introduction of monoclonal antibodies will change the landscape of induction therapy in the near future. Ongoing prospective trials combining daratumumab with VTD (Cassiopeia) or VRD (Perseus), or elotuzumab with VRD are exploring the role of induction with antibody-based quadruplets.

### *Stem cell collection*

Peripheral blood progenitor cells are usually collected for more than one ASCT (at least 2.5 x $10^6$ CD34 + cells/kg per transplantation). Since the use of lenalidomide can impair stem cell collection, apheresis in this situation should be performed after 3–4 cycles, and may require the use of cyclophosphamide or plerixafor.

### *High dose melphalan (HDM) and ASCT*

High-dose melphalan (melphalan 200 mg/$m^2$, MEL200) remains the standard conditioning regimen prior to ASCT. A dose reduction (100–140 mg/$m^2$) is recommended in case of renal impairment (estimated GFR <60 ml/min). In this group of patients, including those requiring dialysis, ASCT is feasible but exposes the patient to severe mucositis, prolonged hospitalisation and an increased risk of transplant-related mortality (4% *vs.* <1%) [28].

### *Post-transplant treatment*

The concept of consolidation and/or maintenance is a commonly adopted approach after transplantation. Consolidation after ASCT is a short-term intensive therapy aimed at improving the quality of response after transplant. Maintenance consists of the administration of a therapy for a prolonged period in order to maintain the response achieved after ASCT and prevent progression.

### *Consolidation with second ASCT*

Before the era of novel agents, the main approach was to propose a second ASCT. However, tandem ASCT did not provide any OS, or PFS advantage, except in patients not achieving VGPR after the first transplant. [29, 30]. Currently, tandem ASCT with HDM as conditioning is recommended for transplant-eligible patients with high-risk cytogenetic features at diagnosis.

### *Consolidation with new drugs*

Initially, bortezomib or VT(D) consolidation were shown to increase the quality of response by 30% and were considered at least in patients who failed to achieve a VGPR or CR/near CR (nCR) after ASCT [31] Nowadays, the role of consolidation remains unclear. Trials using either carfilzomib or ixazomib in this setting are currently ongoing. Overall, consolidation remains a reasonable practice in patients who failed to achieve a VGPR or nCR/CR after transplantation.

### *Maintenance therapy*

In young patients following ASCT, phase III randomised trials have demonstrated that maintenance therapy with immunomodulatory drugs (IMiDs), either thalidomide or lenalidomide, prolongs PFS [19]. A meta-analysis demonstrated that lenalidomide maintenance following ASCT is associated with an overall OS benefit of more than two years [32]. Bortezomib maintenance was also evaluated during a two-year study and was associated with a survival benefit over thalidomide maintenance, but induction was not identical in the two arms of this prospective trial [23]. Currently, bortezomib and thalidomide are not approved in this setting.

In elderly patients following induction, several randomised trials have explored the benefit of maintenance therapy in terms of OS using either IMiDs or bortezomib: melphalan with prednisone (MP) or a reduced-dose regimen of cyclophosphamide, thalidomide, and dexamethasone (CTD) with or without thalidomide maintenance [33], MP versus melphalan, prednisone, lenalidomide (MPR) versus melphalan, prednisone, lenalidomide and followed by maintenance with lenalidomide (MPR-R) [34], bortezomib, melphalan, prednisone, thalidomide followed by maintenance with bortezomib, and thalidomide (VMPT-VT) versus bortezomib, melphalan, prednisone (VMP) [35], VMP versus bortezomib, thalidomide, prednisone (VTP) followed by either bortezomib, and prednisone (VP) or VT maintenance [36] systematic maintenance therapy currently can not be recommended in elderly patients.

### *Initial treatment in patients not eligible for ASCT*

For patients with newly-diagnosed (ND) MM who are ineligible for ASCT due to age or other comorbidities, chemotherapy is the only option. Many patients will benefit not only in survival, but also in quality of life. Immunomodulatory agents, such as lenalidomide and thalidomide, and proteasome inhibitors (PIs), such as bortezomib, are highly effective and well tolerated. There has been a general shift to using these agents upfront in transplant-ineligible patients.

All the previously mentioned regimens can also be used in transplant-ineligible patients. Although no longer the preferred treatment, melphalan can be considered in resource--poor settings [37]. Patients who are not transplant-eligible are treated for a fixed period of 9 to 18 months, although lenalidomide, and dexamethasone (Rd) is often continued until relapse [38, 39].

The two following options are recommended based on data from randomised phase III trials: VMP (bortezomib administered subcutaneously) [39] or Rd [40]; both VMP and Rd are approved in this setting by the European Medicines Agency (EMA). Melphalan, prednisone, thalidomide (MPT) is also approved by the EMA, but is inferior to Rd in terms of PFS and OS [40, 41]. The regimen has a high toxicity rate (>50%) and a deep vein thrombosis rate of 20%, so patients undergoing treatment with this regimen require thromboprophylaxis. Bortezomib, cyclophosphamide with dexamethasone induces high response rates and prolonged PFS [19]. Lenalidomide with dexamethasone has recently been compared prospectively with Rd with bortezomib (VRd), and the addition of bortezomib resulted in significantly improved PFS and OS and had an acceptable risk-benefit profile [42]. Bendamustine, and prednisone (BP) is also approved by the EMA in patients who have clinical neuropathy at time of diagnosis, precluding the use

**Table IV.** Currently used first-line regimens in eligible- and ineligible-transplant newly diagnosed multiple myeloma patients

| Regimen | ORR (%) | >VGPR (%) | Median PFS (months) | 3-years OS rate (%) |
|---|---|---|---|---|
| **Transplant-eligible** | | | | |
| VTD [21] | 93 | 63 | NR | 90 |
| VCD [22] | 88 | 71 | NA | NA |
| PAD [23] | 90 | 42 | 35 | 61 |
| VRD [24] | | CR: 49 | 50 | 81% at 4 years |
| **Transplant-ineligible** | | | | |
| MPT [40] | 62 | 28 | 21.2 | 51% at 4 years |
| VMP [39] | 71 | CR: 30 | 22 | 41 |
| once-weekly VMP [46] | 85 | 55 | 33.1 | 88 |
| VCD [22] | 88 | 71 | NA | NA |
| Rd [38] (continuous) | 75 | 44 | 25.5 | 59% at 4 years |
| VRd [42] | 81.5 | 27.8 | 43 | median OS: 75 months |

CR – complete response; MPT – melphalan, prednisone, thalidomide; NA – not available; NR – not reached; ORR – overall response rate; OS – overall survival; PAD – bortezomib, doxorubicin, dexamethasone; PFS – progression free survival; Rd – lenalidomide, low-dose dexamethasone; VCD – bortezomib, cyclophosphamide, dexamethasone; VGPR – very good partial response; VMP – bortezomib, melphalan, prednisone; VRd – bortezomib, lenalidomide, low-dose dexamethasone; VRD – bortezomib, lenalidomide, dexamethasone; VTD – bortezomib, thalidomide, dexamethasone

**Table V.** Definitions of relapsed and refractory multiple myeloma

| Multiple myeloma | Definition |
|---|---|
| primary refractory | non-responsive disease, in which MR or better has never been achieved, with no significant change in M-protein level, and no evidence of clinical progression |
| refractory | non-responsive disease, while on primary or salvage therapy, or progressing within 60 days of last therapy |
| relapsed | Previously responding disease that progresses and requires initiation of salvage therapy, but does not meet criteria for either primary refractory disease or relapsed and refractory disease |
| relapsed and refractory | non-responsive disease, while on salvage therapy or progressing within 60 days of last therapy, in patients who have achieved at least MR at some point previously before, then progressing in their course |
| double refractory | disease refractory to both PIs and IMiDs |

IMiDs – immunomodulatory inhibitors; MR – minimal response; PI – proteasome inhibitors

of thalidomide according to the MPT regimen or bortezomib according to the VMP regimen [43]. Melphalan, prednisone, and lenalidomide is not routinely used and cannot be considered as a standard of care. Cyclophosphamide, thalidomide, and dexamethasone has also been compared with MP and is superior in terms of response rates, but does not induce a clear survival advantage over MP. Current regimens used in front-line are listed in table IV.

### *Treatment of relapsed/refractory multiple myeloma*

Table V shows definitions of relapsed and refractory (RR) MM [44]. In the relapsed setting, optimal management of MM is complex and ESMO guidelines indicate that the selection of therapy should be guided by a number of different parameters including: patient age; performance status; comorbidities; the type, efficacy and tolerance of the previous treatment; the number of prior treatment lines; the available remaining treatment options; the interval since the last therapy; and the type of relapse [18]. Relapses in MM may be clinical or biochemical, and in the case of biochemical relapse, salvage treatment can be delayed. For the youngest, fittest patients who have initially benefited from their first ASCT, a second ASCT may be considered, although, this option is still infrequently used [18, 45].

For most patients, the treatment approach will need to be based on prior exposure and toxicity. Wherever prior treatment was IMiD-based, current guidelines advise a switch to a proteasome inhibitor (PI) doublet (bortezomib or carfilzomib with dexamethasone) or bortezomib-based triplet therapy with dexamethasone and either daratumumab, panobinostat, elotuzumab or cyclophosphamide (fig. 1) [18].

In first relapse after bortezomib-based induction, treatment should be changed to an IMiD-based treatment regimen with or without a novel agent. Other options include doublet Rd therapy or triplets on an Rd backbone – for example, with the addition of daratumumab, carfilzomib, ixazomib or elotuzumab (fig. 1) [18].

If both IMiD's and PI's have been exhausted and the patient is experiencing a second or subsequent relapse, current ESMO guidelines recommend the alternative option of a clinical trial or daratumumab monotherapy if this has not been previously

tried, while combinations based on a pomalidomide backbone with ixazomib, cyclophosphamide, bortezomib, daratumumab or elotuzumab should also be evaluated (fig. 1) [18].

Compelling data from randomised, controlled phase III trials support the ability of novel agent-based triplets to achieve both superior response rates and prolonged disease control versus doublet combinations. In several phase III studies Rd with ixazomib, carfilzomib, elotuzumab and daratumumab versus Rd alone in patients with RRMM have demonstrated statistically significant improvement in the primary clinical endpoint of PFS when combined with Rd versus Rd alone in patients with RRMM. Table VI shows the results of selected phase III clinical trials assessing IMiD-based (lenalidomide, pomalidomide) chemotherapy in RRMM. Significant improvements in PFS were also obtained with daratumumab or panobinostat when added to a Vd backbone compared to Vd in the relapsed/refractory setting in phase III studies. However, the clinical benefit of triplets may

**Table VI.** Results of selected phase III clinical trials assessing IMiD-based (lenalidomide, pomalidomide) chemotherapy in relapsed/refractory multiple myeloma

| Trial | Regimen | ORR (%) | >CR (%) | Median PFS (months) | Median OS (months) |
|---|---|---|---|---|---|
| **Lenalidomide-based** | | | | | |
| MM-010 [47] | Rd *vs.* Dex | 60 *vs.* 24<br>p < 0.001 | 16 *vs.* 3.4<br>p < 0.001 | 11.3 *vs.* 4.7<br>p < 0.001<br>HR = 0.66 | NR *vs.* 20.6<br>p = 0.03<br>HR = 0.66 |
| ASPIRE [48, 49] | KRd *vs.* Rd | 87 *vs.* 67<br>p < 0.001 | 32 *vs.* 9<br>p < 0.001 | 26 *vs.* 17.6<br>p = 0.0001<br>HR = 0.69 | 2-years: 73% *vs.* 65%<br>p = 0.04<br>HR = 0.79 |
| TOURMALINE-MM1 [50] | IRd *vs.* Rd | 78 *vs.* 71.5<br>p = 0.004 | ≥ VGPR:<br>48 *vs.* 39<br>p = 0.01 | 20.6 *vs.* 14.7<br>p = 0.01<br>HR = 0.74 | NR |
| POLLUX [51] | DRd *vs.* Rd | 93 *vs.* 76.4<br>p < 0.0001 | 51 *vs.* 21<br>p < 0.0001 | NR *vs.* 17.5<br>p < 0.0001<br>HR = 0.41 | NR<br>HR = 0.64 |
| ELOQUENT-2 [52] | ERd *vs.* Rd | 79 *vs.* 66<br>p < 0.001 | ≥VGPR:<br>35 *vs.* 29 | 18.5 *vs.* 14.4<br>p = 0.0004<br>HR = 0.72 | 43.7 *vs.* 39.6<br>p = 0.0257<br>HR = 0.77 |
| **Pomalidomide-based** | | | | | |
| MM-003 [53] | Pd *vs.* Dex | 32 *vs.* 11<br>p < 0.001 | 7 *vs.* 1 | 4.0 *vs.* 1.9<br>p < 0.001<br>HR = 0.5 | 13.1 *vs.* 8.1<br>p = 0.009<br>HR = 0.72 |
| OPTIMISMM [54] | VPd *vs.* Vd | 82 *vs.* 50<br>p < 0.0001 | 52.7 *vs.* 18.3<br>p < 0.0001 | 11.2 *vs.* 7.1<br>p < 0.0001<br>HR = 0.61 | NR |
| ELOQUENT-3 [55] | EPd *vs.* Pd | 53 *vs.* 26 | 20 *vs.* 9 | 10.3 *vs.* 4.7<br>p = 0.008<br>HR = 0.54 | NR<br>HR = 0.62 |

CR – complete response; DRd – daratumumab, lenalidomide, dexamethasone; Dex – dexamethasone; EPd – elotuzumab, pomalidomide, dexamethasone; ERd – elotuzumab, lenalidomide, dexamethasone; HR – hazard ratio; IRd – ixazomib, lenalidomide, dexamethasone; IMiD – immunomodulathory drug; KRd – karfilzomib, lenalidomide, dexamethasone; NR – not reached; ORR – overall response rate; OS – overall survival; Pd – pomalidomide, dexamethasone; PFS – progression free survival; Rd – lenalidomide, dexamethasone; Vd – bortezomib, dexamethasone; VPd – bortezomib, pomalidomide, dexamethasone

**Table VII.** Results of selected phase III clinical trials assessing inhibitor proteasoms-based chemotherapy in relapsed/refractory multiple myeloma

| Trial | Regimen | ORR (%) | >CR (%) | Median PFS (months) | Median OS (months) |
|---|---|---|---|---|---|
| APEX [56] | V *vs.* Dex | 38 *vs.* 18<br>p < 0.001 | 6 *vs.* 1<br>p < 0.001 | 6.2 *vs.* 3.5<br>p < 0.001<br>HR = 0.55 | 12 months: 80% *vs.* 66%<br>p = 0.001<br>HR = 0.57 |
| ENDEAVOR [57, 58] | Kd *vs.* Vd | 77 *vs.* 63<br>p < 0.0001 | 13 *vs.* 6<br>p = 0.001 | 18.7 *vs.* 9.4<br>p < 0.0001<br>HR = 0.53 | 47.6 *vs.* 40<br>p = 0.01<br>HR = 0.79 |
| CASTOR [59] | DVd *vs.* Vd | 83.8 *vs.* 63<br>p < 0.0001 | 28.8 *vs.* 9.8<br>p < 0.0001 | 16.7 *vs.* 7.1<br>p < 0.0001<br>HR = 0.31 | NR |
| Panorama-1 [60] | PanoVd *vs.* d | 61 *vs.* 57<br>p = 0.009 | 28 *vs.* 16 | 12.0 *vs.* 8.1<br>p < 0.0001<br>HR = 0.63 | 40.3 *vs.* 35.8<br>p = 0.54<br>HR = 0.94 |

Dex – dexamethasone; DVd – daratumumad, bortezomib, dexamethasone; HR – hazard ratio; Kd – karfilzomib, dexamethasone; ORR – overall response rate; OS – overall survival; PanoVd – panobinostat, bortezomib, dexamethasone; PFS – progression free survival; V – bortezomib; Vd – bortezomib, dexamethasone

be less evident in elderly or frail patients. The older or more unfit patients with poor performance status may benefit from less-intensive triplet regimens or dose reductions. Table VII shows the results of selected phase III clinical trials assessing IP-based chemotherapy in RRMM.

Treatment of patients with RRMM in Poland using new drugs (lenalidomide, pomalidomide, daratumumab, carfilzomib) is carried out in accordance with the Ministry of Health's drug programme "Treatment of patients with refractory or recurrent myeloma" which is available at the internet address www.gov.pl/web/zdrowie/zdrowie-onkologiczne [61].

### *Supportive care*

Patients with RRMM are more at risk of frequent infections, bone disease or anaemia.

Infections with encapsulated germs should be managed proactively, and patients should be vaccinated against influenza, haemophilus influenza and pneumococcus. Intravenous bisphosphonates should be started or restarted at relapse, in combination with calcium and vitamin D supplementation. Local radiation therapy (20–40 Gy) may be required for local bone lesions in case of pain or imminent fracture. Anaemia should be treated with EPO (erythropoietin 40.000 UI per week, or darbepoetin 500 µg per three weeks) or transfusion [62]. Prevention of PN and thrombosis should follow the published guidelines [63].

## Conclusions

Multiple myeloma can present a difficult diagnostic issue, as there are a wide variety of presenting symptoms. MM should be suspected in patients presenting signs of back pain combined with other systemic symptoms such as fatigue and weight loss, or back pain combined with abnormal blood tests. Confirmation of a MGUS and an increased (>10%) BM plasmacytosis are key determinants for the final diagnosis of MM. Despite significant advances in the management of MM, the disease remains incurable. Virtually all patients will develop relapsed disease, although strides in the field have provided opportunities for longer-term remissions.

**Conflict of interest:** none declared

**Artur Jurczyszyn**
*Jagiellonian University Medical College*
*Department of Hematology*
*Ul. Kopernika 17*
*30-501 Kraków, Poland*
*e-mail: mmjurczy@cyf-kr.edu.pl*

*Received: 27 May 2020*
*Accepted: 9 Jun 2020*

## References

1. Palumbo A, Bringhen S, Ludwig H, et al. Personalized therapy in multiple myeloma according to patient age and vulnerability: a report of the European Myeloma Network (EMN). Blood. 2011; 118(17): 4519–4529, doi: 10.1182/blood-2011-06-358812, indexed in Pubmed: 21841166.
2. Jurczyszyn A, Nahi H, Avivi I, et al. Characteristics and outcomes of patients with multiple myeloma aged 21-40 years versus 41-60 years: a multi-institutional case-control study. Br J Haematol. 2016; 175(5): 884–891, doi: 10.1111/bjh.14328, indexed in Pubmed: 27682187.
3. Waszczuk-Gajda A, Szafraniec-Buryło S, Kraj L, et al. Epidemiology of multiple myeloma in Poland in the years 2008–2017. Arch Med Sci. 2020, doi: 10.5114/aoms.2020.92908.
4. Durie B, Hoering A, Abidi M, et al. Bortezomib with lenalidomide and dexamethasone versus lenalidomide and dexamethasone alone in patients with newly diagnosed myeloma without intent for immediate autologous stem-cell transplant (SWOG S0777): a randomised, open--label, phase 3 trial. Lancet. 2017; 389(10068): 519–527, doi: 10.1016/s0140-6736(16)31594-x.
5. Attal M, Lauwers-Cances V, Hulin C, et al. Lenalidomide, Bortezomib, and Dexamethasone with Transplantation for Myeloma. N Engl J Med. 2017; 376(14): 1311–1320, doi: 10.1056/nejmoa1611750.
6. Jurczyszyn A, Grzasko N, Gozzetti A, et al. Central nervous system involvement by multiple myeloma: A multi-institutional retrospective study of 172 patients in daily clinical practice. Am J Hematol. 2016; 91(6): 575–580, doi: 10.1002/ajh.24351, indexed in Pubmed: 26955792.
7. Landgren O, Kyle RA, Pfeiffer RM, et al. Monoclonal gammopathy of undetermined significance (MGUS) consistently precedes multiple myeloma: a prospective study. Blood. 2009; 113(22): 5412–5417, doi: 10.1182/blood-2008-12-194241, indexed in Pubmed: 19179464.
8. Kyle RA, Remstein ED, Therneau TM, et al. Clinical course and prognosis of smoldering (asymptomatic) multiple myeloma. N Engl J Med. 2007; 356(25): 2582–2590, doi: 10.1056/NEJMoa070389, indexed in Pubmed: 17582068.
9. Fonseca R, Bergsagel PL, Drach J, et al. International Myeloma Working Group. International Myeloma Working Group molecular classification of multiple myeloma: spotlight review. Leukemia. 2009; 23(12): 2210–2221, doi: 10.1038/leu.2009.174, indexed in Pubmed: 19798094.
10. Rajkumar S, Dimopoulos M, Palumbo A, et al. International Myeloma Working Group updated criteria for the diagnosis of multiple myeloma. The Lancet Oncology. 2014; 15(12): e538–e548, doi: 10.1016/s1470-2045(14)70442-5.
11. Rajkumar S. Updated Diagnostic Criteria and Staging System for Multiple Myeloma. Am Soc Clin Oncol Educ Book. 2016(36): e418–e423, doi: 10.1200/edbk_159009.
12. Terpos E, Kleber M, Engelhardt M, et al. European Myeloma Network. European Myeloma Network guidelines for the management of multiple myeloma-related complications. Haematologica. 2015; 100(10): 1254–1266, doi: 10.3324/haematol.2014.117176, indexed in Pubmed: 26432383.
13. Russell SJ, Rajkumar SV. Multiple myeloma and the road to personalised medicine. Lancet Oncol. 2011; 12(7): 617–619, doi: 10.1016/S1470-2045(11)70143-7, indexed in Pubmed: 21664869.
14. Greipp PR, San Miguel J, Durie BGM, et al. International staging system for multiple myeloma. J Clin Oncol. 2005; 23(15): 3412–3420, doi: 10.1200/JCO.2005.04.242, indexed in Pubmed: 15809451.
15. Palumbo A, Avet-Loiseau H, Oliva S, et al. Revised International Staging System for Multiple Myeloma: A Report From International Myeloma Working Group. J Clin Oncol. 2015; 33(26): 2863–2869, doi: 10.1200/JCO.2015.61.2267, indexed in Pubmed: 26240224.
16. Mikhael JR, Dingli D, Roy V, et al. Mayo Clinic. Management of newly diagnosed symptomatic multiple myeloma: updated Mayo Stratification of Myeloma and Risk-Adapted Therapy (mSMART) consensus guidelines 2013. Mayo Clin Proc. 2013; 88(4): 360–376, doi: 10.1016/j.mayocp.2013.01.019, indexed in Pubmed: 23541011.
17. Kumar S, Paiva B, Anderson K, et al. International Myeloma Working Group consensus criteria for response and minimal residual disease assessment in multiple myeloma. The Lancet Oncology. 2016; 17(8): e328–e346, doi: 10.1016/s1470-2045(16)30206-6.
18. Moreau P, San Miguel J, Sonneveld P, et al. ESMO Guidelines Committee. Electronic address: clinicalguidelines@esmo.org, ESMO Guidelines Committee. Multiple myeloma: ESMO Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up. Ann Oncol. 2017; 28(suppl_4): iv52–iv61, doi: 10.1093/annonc/mdx096, indexed in Pubmed: 28453614.
19. Moreau P, Attal M, Facon T. Frontline therapy of multiple myeloma. Blood. 2015; 125(20): 3076–3084, doi: 10.1182/blood-2014-09-568915, indexed in Pubmed: 25838345.
20. Sonneveld P, Avet-Loiseau H, Lonial S, et al. Treatment of multiple myeloma with high-risk cytogenetics: a consensus of the International Myeloma Working Group. Blood. 2016; 127(24): 2955–2962, doi: 10.1182/blood-2016-01-631200, indexed in Pubmed: 27002115.

21. Cavo M, Tacchetti P, Patriarca F, et al. GIMEMA Italian Myeloma Network. Bortezomib with thalidomide plus dexamethasone compared with thalidomide plus dexamethasone as induction therapy before, and consolidation therapy after, double autologous stem-cell transplantation in newly diagnosed multiple myeloma: a randomised phase 3 study. Lancet. 2010; 376(9758): 2075–2085, doi: 10.1016/S0140-6736(10)61424-9, indexed in Pubmed: 21146205.
22. Reeder CB, Reece DE, Kukreti V, et al. Once- versus twice-weekly bortezomib induction therapy with CyBorD in newly diagnosed multiple myeloma. Blood. 2010; 115(16): 3416–3417, doi: 10.1182/blood-2010-02-271676, indexed in Pubmed: 20413666.
23. Sonneveld P, Schmidt-Wolf IGH, van der Holt B, et al. Bortezomib induction and maintenance treatment in patients with newly diagnosed multiple myeloma: results of the randomized phase III HOVON-65/GMMG-HD4 trial. J Clin Oncol. 2012; 30(24): 2946–2955, doi: 10.1200/JCO.2011.39.6820, indexed in Pubmed: 22802322.
24. Attal M, Lauwers-Cances V, Hulin C, et al. Lenalidomide, Bortezomib, and Dexamethasone with Transplantation for Myeloma. N Engl J Med. 2017; 376(14): 1311–1320, doi: 10.1056/nejmoa1611750.
25. Moreau P, Hulin C, Macro M, et al. VTD is superior to VCD prior to intensive therapy in multiple myeloma: results of the prospective IFM2013-04 trial. Blood. 2016; 127(21): 2569–2574, doi: 10.1182/blood-2016-01-693580, indexed in Pubmed: 27002117.
26. Moreau P, Avet-Loiseau H, Facon T, et al. Bortezomib plus dexamethasone versus reduced-dose bortezomib, thalidomide plus dexamethasone as induction treatment before autologous stem cell transplantation in newly diagnosed multiple myeloma. Blood. 2011; 118(22): 5752–8; quiz 5982, doi: 10.1182/blood-2011-05-355081, indexed in Pubmed: 21849487.
27. Mai EK, Bertsch U, Dürig J, et al. Phase III trial of bortezomib, cyclophosphamide and dexamethasone (VCD) versus bortezomib, doxorubicin and dexamethasone (PAd) in newly diagnosed myeloma. Leukemia. 2015; 29(8): 1721-1729, doi: 10.1038/leu.2015.80, indexed in Pubmed: 25787915.
28. Dimopoulos MA, Sonneveld P, Leung N, et al. International Myeloma Working Group Recommendations for the Diagnosis and Management of Myeloma-Related Renal Impairment. J Clin Oncol. 2016; 34(13): 1544–1557, doi: 10.1200/JCO.2015.65.0044, indexed in Pubmed: 26976420.
29. Kumar A, Kharfan-Dabaja MA, Glasmacher A, et al. Tandem versus single autologous hematopoietic cell transplantation for the treatment of multiple myeloma: a systematic review and meta-analysis. J Natl Cancer Inst. 2009; 101(2): 100–106, doi: 10.1093/jnci/djn439, indexed in Pubmed: 19141779.
30. Attal M, Harousseau JL, Facon T, et al. InterGroupe Francophone du Myélome. Single versus double autologous stem-cell transplantation for multiple myeloma. N Engl J Med. 2003; 349(26): 2495 2502, doi: 10.1056/NEJMoa032290, indexed in Pubmed: 14695409.
31. Mateos MV, Ocio EM, Paiva B, et al. Treatment for patients with newly diagnosed multiple myeloma in 2015. Blood Rev. 2015; 29(6): 387–403, doi: 10.1016/j.blre.2015.06.001, indexed in Pubmed: 26094881.
32. McCarthy P, Holstein S, Petrucci M, et al. Lenalidomide Maintenance After Autologous Stem-Cell Transplantation in Newly Diagnosed Multiple Myeloma: A Meta-Analysis. J Clin Oncol. 2017; 35(29): 3279–3289, doi: 10.1200/jco.2017.72.6679.
33. Morgan GJ, Davies FE, Gregory WM, et al. NCRI Haematological Oncology Study Group. Cyclophosphamide, thalidomide, and dexamethasone (CTD) as initial therapy for patients with multiple myeloma unsuitable for autologous transplantation. Blood. 2011; 118(5): 1231–1238, doi: 10.1182/blood-2011-02-338665, indexed in Pubmed: 21652683.
34. Palumbo A, Gay F, Cavallo F, et al. MM-015 Investigators. Continuous lenalidomide treatment for newly diagnosed multiple myeloma. N Engl J Med. 2012; 366(19): 1759–1769, doi: 10.1056/NEJMoa1112704, indexed in Pubmed: 22571200.
35. Palumbo A, Bringhen S, Larocca A, et al. Bortezomib-melphalan-prednisone-thalidomide followed by maintenance with bortezomib-thalidomide compared with bortezomib-melphalan-prednisone for initial treatment of multiple myeloma: updated follow-up and improved survival. J Clin Oncol. 2014; 32(7): 634–640, doi: 10.1200/JCO.2013.52.0023, indexed in Pubmed: 24449241.
36. Mateos MV, Oriol A, Martínez-López J, et al. Maintenance therapy with bortezomib plus thalidomide or bortezomib plus prednisone in elderly multiple myeloma patients included in the GEM2005MAS65 trial. Blood. 2012; 120(13): 2581 2588, doi: 10.1182/blood-2012-05-427815.
37. Vincent Rajkumar S. Multiple myeloma: 2014 Update on diagnosis, risk--stratification, and management. Am J Hematol. 2014; 89(10): 999–1009, doi: 10.1002/ajh.23810, indexed in Pubmed: 25223428.
38. Facon T, Dimopoulos M, Dispenzieri A, et al. Initial Phase 3 Results Of The First (Frontline Investigation Of Lenalidomide + Dexamethasone Versus Standard Thalidomide) Trial (MM-020/IFM 07 01) In Newly Diagnosed Multiple Myeloma (NDMM) Patients (Pts) Ineligible For Stem Cell Transplantation (SCT). Blood. 2013; 122(21): 2–2, doi: 10.1182/blood.v122.21.2.2.
39. San Miguel JF, Schlag R, Khuageva NK, et al. VISTA Trial Investigators. Bortezomib plus melphalan and prednisone for initial treatment of multiple myeloma. N Engl J Med. 2008; 359(9): 906–917, doi: 10.1056/NEJMoa0801479, indexed in Pubmed: 18753647.
40. Benboubker L, Dimopoulos MA, Dispenzieri A, et al. FIRST Trial Team. Lenalidomide and dexamethasone in transplant-ineligible patients with myeloma. N Engl J Med. 2014; 371(10): 906–917, doi: 10.1056/NEJMoa1402551, indexed in Pubmed: 25184863.
41. Fayers PM, Palumbo A, Hulin C, et al. Nordic Myeloma Study Group, Italian Multiple Myeloma Network, Turkish Myeloma Study Group, Hemato-Oncologie voor Volwassenen Nederland, Intergroupe Francophone du Myélome, European Myeloma Network. Thalidomide for previously untreated elderly patients with multiple myeloma: meta-analysis of 1685 individual patient data from 6 randomized clinical trials. Blood. 2011; 118(5): 1239-1247, doi: 10.1182/blood-2011-03-341669, indexed in Pubmed: 21670471.
42. Durie BGM, Hoering A, Abidi MH, et al. Bortezomib with lenalidomide and dexamethasone versus lenalidomide and dexamethasone alone in patients with newly diagnosed myeloma without intent for immediate autologous stem-cell transplant (SWOG S0777): a randomised, open--label, phase 3 trial. Lancet. 2017; 389(10068): 519–527, doi: 10.1016/S0140-6736(16)31594-X, indexed in Pubmed: 28017406.
43. Pönisch W, Mitrou PS, Merkle K, et al. East German Study Group of Hematology and Oncology (OSHO). Treatment of bendamustine and prednisone in patients with newly diagnosed multiple myeloma results in superior complete response rate, prolonged time to treatment failure and improved quality of life compared to treatment with melphalan and prednisone--a randomized phase III study of the East German Study Group of Hematology and Oncology (OSHO). J Cancer Res Clin Oncol. 2006; 132(4): 205–212, doi: 10.1007/s00432-005-0074-4, indexed in Pubmed: 16402269.
44. Rajkumar SV, Harousseau JL, Durie B, et al. International Myeloma Workshop Consensus Panel 1. Consensus recommendations for the uniform reporting of clinical trials: report of the International Myeloma Workshop Consensus Panel 1. Blood. 2011; 117(18): 4691–4695, doi: 10.1182/blood-2010-10-299487, indexed in Pubmed: 21292775.
45. Cook G, Liakopoulou E, Pearce R, et al. British Society of Blood & Marrow Transplantation Clinical Trials Committee. Factors influencing the outcome of a second autologous stem cell transplant (ASCT) in relapsed multiple myeloma: a study from the British Society of Blood and Marrow Transplantation Registry. Biol Blood Marrow Transplant. 2011; 17(11): 1638–1645, doi: 10.1016/j.bbmt.2011.04.005, indexed in Pubmed: 21565277.
46. Bringhen S, Larocca A, Rossi D, et al. Efficacy and safety of once-weekly bortezomib in multiple myeloma patients. Blood. 2010; 116(23): 4745–4753, doi: 10.1182/blood-2010-07-294983, indexed in Pubmed: 20807892.
47. Mateos MV, Spencer A, Nooka AK, et al. ENDEAVOR Investigators, ELOQUENT-2 Investigators, Multiple Myeloma (010) Study Investigators. Lenalidomide plus dexamethasone for relapsed or refractory multiple myeloma. N Engl J Med. 2007; 357(21): 2123–2132, doi: 10.1056/NEJMoa070594, indexed in Pubmed: 18032762.
48. Stewart AK, Rajkumar SV, Dimopoulos MA, et al. ASPIRE Investigators. Carfilzomib, lenalidomide, and dexamethasone for relapsed multiple myeloma. N Engl J Med. 2015; 372(2): 142–152, doi: 10.1056/NEJMoa1411321, indexed in Pubmed: 25482145.
49. Siegel D, Dimopoulos M, Ludwig H, et al. Improvement in Overall Survival With Carfilzomib, Lenalidomide, and Dexamethasone in Patients With Relapsed or Refractory Multiple Myeloma. J Clin Oncol. 2018; 36(8): 728–734, doi: 10.1200/jco.2017.76.5032.
50. Mateos MV, Masszi T, Grzasko N, et al. TOURMALINE-MM1 Study Group. Oral Ixazomib, Lenalidomide, and Dexamethasone for Multiple Myeloma. N Engl J Med. 2016; 374(17): 1621–1634, doi: 10.1056/NEJMoa1516282, indexed in Pubmed: 27119237.
51. Dimopoulos MA, San-Miguel J, Belch A, et al. POLLUX Investigators. Daratumumab, Lenalidomide, and Dexamethasone for Multiple Myeloma. N Engl J Med. 2016; 375(14): 1319–1331, doi: 10.1056/NEJMoa1607751, indexed in Pubmed: 27705267.
52. Dimopoulos MA, Lonial S, Betts KA, et al. Elotuzumab plus lenalidomide and dexamethasone in relapsed/refractory multiple myeloma: Extended 4-year follow-up and analysis of relative progression-free

survival from the randomized ELOQUENT-2 trial. Cancer. 2018; 124(20): 4032–4043, doi: 10.1002/cncr.31680, indexed in Pubmed: 30204239.
53. Miguel J, Weisel K, Moreau P, et al. Pomalidomide plus low-dose dexamethasone versus high-dose dexamethasone alone for patients with relapsed and refractory multiple myeloma (MM-003): a randomised, open-label, phase 3 trial. The Lancet Oncology. 2013; 14(11): 1055–1066, doi: 10.1016/s1470-2045(13)70380-2.
54. Richardson P, Oriol A, Beksac M, et al. Pomalidomide, bortezomib, and dexamethasone for patients with relapsed or refractory multiple myeloma previously treated with lenalidomide (OPTIMISMM): a randomised, open-label, phase 3 trial. The Lancet Oncology. 2019; 20(6): 781–794, doi: 10.1016/s1470-2045(19)30152-4.
55. Dimopoulos MA, Lonial S, Betts KA, et al. Elotuzumab plus lenalidomide and dexamethasone in relapsed/refractory multiple myeloma: Extended 4-year follow-up and analysis of relative progression-free survival from the randomized ELOQUENT-2 trial. Cancer. 2018; 124(20): 4032–4043, doi: 10.1002/cncr.31680, indexed in Pubmed: 30204239.
56. Richardson PG, Sonneveld P, Schuster MW, et al. Assessment of Proteasome Inhibition for Extending Remissions (APEX) Investigators. Bortezomib or high-dose dexamethasone for relapsed multiple myeloma. N Engl J Med. 2005; 352(24): 2487–2498, doi: 10.1056/NEJMoa043445, indexed in Pubmed: 15958804.
57. Dimopoulos MA, Moreau P, Palumbo A, et al. ENDEAVOR Investigators. Carfilzomib and dexamethasone versus bortezomib and dexamethasone for patients with relapsed or refractory multiple myeloma (ENDEAVOR): a randomised, phase 3, open-label, multicentre study. Lancet Oncol. 2016; 17(1): 27–38, doi: 10.1016/S1470-2045(15)00464-7, indexed in Pubmed: 26671818.
58. Dimopoulos MA, Goldschmidt H, Niesvizky R, et al. Carfilzomib or bortezomib in relapsed or refractory multiple myeloma (ENDEAVOR): an interim overall survival analysis of an open-label, randomised, phase 3 trial. Lancet Oncol. 2017; 18(10): 1327–1337, doi: 10.1016/S1470-2045(17)30578-8, indexed in Pubmed: 28843768.
59. Spencer A, Lentzsch S, Weisel K, et al. Daratumumab plus bortezomib and dexamethasone bortezomib and dexamethasone in relapsed or refractory multiple myeloma: updated analysis of CASTOR. Haematologica. 2018; 103(12): 2079–2087, doi: 10.3324/haematol.2018.194118, indexed in Pubmed: 30237264.
60. San-Miguel J, Hungria V, Yoon SS, et al. Overall survival of patients with relapsed multiple myeloma treated with panobinostat or placebo plus bortezomib and dexamethasone (the PANORAMA 1 trial): a randomised, placebo-controlled, phase 3 trial. The Lancet Haematology. 2016; 3(11): e506–e515, doi: 10.1016/s2352-3026(16)30147-8.
61. Charlinski G. Treatment options for relapsed/refractory multiple myeloma in Poland within the reach of the Ministry of Health drug program in relation to European Society for Medical Oncology recommendations. Hematologia. 2020: in print [in Polish].
62. Sonneveld P, Broijl A. Treatment of relapsed and refractory multiple myeloma. Haematologica. 2016; 101(4): 396–406, doi: 10.3324/haematol.2015.129189, indexed in Pubmed: 27033237.
63. Ludwig H, Miguel JS, Dimopoulos MA, et al. International Myeloma Working Group recommendations for global myeloma care. Leukemia. 2014; 28(5): 981–992, doi: 10.1038/leu.2013.293, indexed in Pubmed: 24177258.

VIA MEDICA

Artykuł przeglądowy / Review article

Biuletyn Polskiego
Towarzystwa Onkologicznego
NOWOTWORY
2020, tom 5, nr 5, 252–254
© Polskie Towarzystwo Onkologiczne
ISSN 2543–5248
www.nowotwory.edu.pl

# Oncogeriatrics (part 8.)
## Frailty screening tools

Jakub Kenig

*Department of General, Oncologic and Geriatric Surgery, III Chair of General Surgery, Jagiellonian University Medical College, Krakow*

Various frailty screening tools have been developed. However, there is currently no single ideal model; some scores are better for population-level, whereas others are best suited for clinical screening and preoperative assessment. Therefore, the choice of the score might relay on specific clinical condition, the aim of the tool and department resources. The G8 and the aCGA seem to be the the most suitable in the case of preoperative frailty assessments of older patients with solid abdominal cancer who are undergoing high-risk surgery. They also may be used to identify patients at risk for adverse postoperative outcomes. They may support the decision process particularly in situations of lack of experience in full Geriatric Assessment (easy to master and implement), in acute admitted patients (time pressure or some of the domains cannot be assessed) and in case of low-/moderate-risk surgery (where extensive frailty evaluation may not influence the postoperative outcome).

**Key words:** older cancer patients, frailty screening, G8, aCGA, VES-13, TRST, Fried, GFI, Rockwood, Balducci

As was mentioned in the previous paper, the routine format of current preoperative requirements do not provide the information needed for optimal, tailored treatment of older patients with cancer. Therefore, Geriatric Assessment (GA) was introduced which allows for an initial assessment of the patient's condition, the identification of previously unknown health problems, a diagnosis of frailty, and an assessment of the likelihood of complications [1]. However, GA requires experience, it is time-consuming (although the additional 40 minutes during the preoperative assessment seems to be a small price to pay to decrease perioperative morbidity) and not necessary in all patients [2, 3]. Therefore, various screening tools for frailty have been developed. The Vulnerable Elderly Survey (VES-13) [4], Triage Risk Screening Tool (TRST) [5], Geriatric 8 (G8) [6], Groningen Frailty Index (GFI) [7], abbreviated Comprehensive Geriatric Assessment (aCGA) [8], Rockwood [9], Balducci [10], and Fried [11] screening scores are commonly used. Table I presents the glossary of the above-mentioned tests, including the number of questions, rang and literature cut-off scores for a patient to be considered frail.

In 2015, an update on the International Society of Geriatric Oncology (SIOG) recommendations on the use of frailty screening tools was published [12]. In the review, the most common studied tools in older patients with cancer were the VES-13, the TRST and the G8. The highest results were observed for: G8 (median sensitivity and specificity was 77–92% and 39–75%, respectively), Balducci (94% and 50%) and TRST (91% and 47%). In our recently published paper, the G8 had the highest sensitivity and negative predictive value in frailty screening among patients with cancer undergoing high-risk abdominal surgery. In turn, the aCGA had the highest discriminatory ability in terms of frailty screening in this population [13].

Most of the mentioned screening tests (VES-13, TRST, GFI, Rockwood, Balducci, Fried criteria) were developed based on older general populations. Only the G8 and the aCGA were designed specifically for older oncology patients [4–11]. One of the most

**Jak cytować / How to cite:**
Kenig J. ***Oncogeriatrics (part 8.). Frailty screening tools.*** *NOWOTWORY J Oncol* 2020; 70: 184–186.

**Table I.** Glossary of the different screening tests used in the study

| Test | Developed for | Number of items | Range | Cut-off score* |
|---|---|---|---|---|
| VES-13 [4] | general older population | 13 | 0–15 | ≥3 |
| TRST [5] | older patients at ED | 6 | 0–6 | ≥1 |
| G8 [6] | oncology patients | 8 | 0–17 | ≤14 |
| GFI [7] | general older population | 15 | 0–15 | ≥4 |
| aCGA [8] | oncology patients | 15 | ADL: 3<br>IADL: 4<br>GDS: 4<br>MMS: 4 | ≥1 dependent<br>≥1 dependent<br>≥2<br>≤6 |
| Rockwood [9] | general older population | 4 | 0–3 | ≥2 |
| Balducci [10] | general older population | 4 | 0–4 | 1 |
| Fried score [11] | general older population | 5 | 0–5 | ≥3 |

VES-13 – Vulnerable Elders Survey, TRST – Triage Risk Screening Tool, G8 – Geriatric 8, GFI – Groningen Frailty Index, aCGA – abbreviated Comprehensive Geriatric Assessment, ED – Emergency Department, *Cut-off score for a patient to be considered frail

important characteristics of a screening tool is its ability to exclude the possibility of vulnerability, which is equivalent to a negative predictive value. Most of the papers regarding this topic present the G8 as a score meeting these conditions. In turn, its low specificity may result from the fact that it was not designed to specifically detect an abnormal GA. Thus, the aCGA, which does derive from the GA, may achieve the highest overall accuracy. The VES-13 and Fried criteria assess mainly functional status and do not identify impairments in other geriatric domains such as nutritional status, mood, or cognitive level. The TRST was designed for the screening of frailty in the emergency department but various authors have used it also in other settings [5].

To conclude, there is currently no single perfect frailty-screening tool; some scores are better for population-level, whereas others are best suited for clinical screening and preoperative assessment. Therefore, the choice of the score might relay on specific clinical conditions, the aim of the tool and department resources [14]. In the case of preoperative assessment of older patients with solid abdominal cancer, the G8 and the aCGA seems the most suitable [13].

The screening tests were not originally designed to predict the postoperative course, however, they are being increasingly studied as outcome predictors. Biganzoli et al. assessed patients with early-stage solid cancers using the Balducci, the Fried and the VES-13 score. The VES-13 score of ≥7 was a valuable discriminating tool for predicting functional decline or death. However, the authors used a higher cut-off level (≥7) in comparison to most publications (≥3) [15]. Bongue et al. evaluated the predictive performance of four frailty screening methods (aCGA, GFI, VES-13 and Fried score) and their AUC in predicting mortality ranged from 0.63 to 0.75. The tool with the greatest sensitivity for predicting the occurrence of disability, mortality and institutionalisation was the VES-13 [16]. In turn, Hall D et al. showed the clinical usefulness of the screening tool implemented in the preoperative decision process of 9153 patients undergoing various surgical procedures. On that basis, physicians decided to perform detailed evaluations of the patients and to modify their perioperative plans accordingly. As a result the mortality rate decreased significantly 30, 180 and 365 days after the surgery [17]. In turn, Huisman M.G. et al. analysing patients undergoing surgery for various solid tumours did not observe any significant predictive ability of the VES-13 and the GFI for the 30-day postoperative outcome [18].

Concluding, frailty-screening tools can be very beneficial in a variety of surgical fields. They can identify patients at risk of frailty and for adverse outcomes, particularly in situations of lack of experience in full GA (they are easy to master and implement), in acute admitted patients (when there is not enough time or some of the domains cannot be assessed) and in cases of low-/moderate-risk surgery (where extensive frailty evaluation may not influence the postoperative outcome). However, only a full Geriatric Assessment allows for: an appropriate preoperative evaluation (currently also the reference method for frailty diagnosis), identifying the age-related areas of vulnerability that can be missed in a routine clinical evaluation and enabling their preoperative modification. It also thoroughly supports the process of shared preoperative decision-making. In this age group the treatment goal is not only extension of life, but more importantly, a return to the preoperative functional and intellectual level in the postoperative period. Arguments raised about the time-consuming nature of this process are absurd, particularly when one considers the time and resources required to treat complications. Therefore, the use of the GA prior to high-risk surgery for all older patients with cancer should be recommended.

**Conflict of interest:** none declared

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

*Received: 13 Aug 2020*
*Accepted: 13 Aug 2020*

## References

1. Kenig J, Szabat K. Oncogeriatric (part 7). Geriatric Assessment for older patients with cancer. NOWOTWORY J Oncol. 2020; 70: 85–91.
2. Bolle S, Smets EMA, Hamaker ME, et al. Medical decision making for older patients during multidisciplinary oncology team meetings. J Geriatr Oncol. 2019; 10(1): 74–83, doi: 10.1016/j.jgo.2018.07.016, indexed in Pubmed: 30213454.
3. Eamer G, Taheri A, Chen SS, et al. Comprehensive geriatric assessment for older people admitted to a surgical service. Cochrane Database Syst Rev. 2018; 1: CD012485, doi: 10.1002/14651858.CD012485.pub2, indexed in Pubmed: 29385235.
4. Saliba S, Elliott M, Rubenstein LA, et al. The Vulnerable Elders Survey (VES-13): A Tool for Identifying Vulnerable Elders in the Community. JAGS. 2001; 49: 1691–1699.
5. Meldon SW, Mion LC, Palmer RM, et al. A brief risk-stratification tool to predict repeat emergency department visits and hospitalizations in older patients discharged from the emergency department. Acad Emerg Med. 2003; 10(3): 224–232, doi: 10.1111/j.1553-2712.2003.tb01996.x, indexed in Pubmed: 12615588.
6. Soubeyran P, Bellera CA, Gregoire F, et al. Validation of a screening tool in geriatric oncology: the Oncodage project. J Clin Oncol. 2008; 26: abstr.
7. Slaets JPJ. Vulnerability in the elderly: frailty. Med Clin North Am. 2006; 90(4): 593–601, doi: 10.1016/j.mcna.2006.05.008, indexed in Pubmed: 16843764.
8. Overcash JA, Beckstead J, Moody L, et al. The abbreviated comprehensive geriatric assessment (aCGA) for use in the older cancer patient as a prescreen: scoring and interpretation. Crit Rev Oncol Hematol. 2006; 59(3): 205–210, doi: 10.1016/j.critrevonc.2006.04.003, indexed in Pubmed: 16904902.
9. Rockwood K, Stadnyk K, MacKnight C, et al. A brief clinical instrument to classify frailty in elderly people. Lancet. 1999; 353(9148): 205–206, doi: 10.1016/S0140-6736(98)04402-X, indexed in Pubmed: 9923878.
10. Balducci L, Beghe C. The application of the principles of geriatrics to the management of the older person with cancer. Crit Rev Oncol Hematol. 2000; 35(3): 147–154, doi: 10.1016/s1040-8428(00)00089-5, indexed in Pubmed: 10960797.
11. Fried LP, Tangen CM, Walston J, et al. Cardiovascular Health Study Collaborative Research Group. Frailty in older adults: evidence for a phenotype. J Gerontol A Biol Sci Med Sci. 2001; 56(3): M146–M156, doi: 10.1093/gerona/56.3.m146, indexed in Pubmed: 11253156.
12. Decoster L, Van Puyvelde K, Mohile S, et al. Screening tools for multidimensional health problems warranting a geriatric assessment in older cancer patients: an update on SIOG recommendations†. Ann Oncol. 2015; 26(2): 288–300, doi: 10.1093/annonc/mdu210, indexed in Pubmed: 24936581.
13. Kenig J, Szabat K, Mituś J, et al. Usefulness of eight screening tools for predicting frailty and postoperative short- and long-term outcomes among older patients with cancer who qualify for abdominal surgery. Eur J Surg Oncol. 2020 [Epub ahead of print], doi: 10.1016/j.ejso.2020.07.040, indexed in Pubmed: 32800399.
14. Dent E, Kowal P, Hoogendijk EO. Frailty measurement in research and clinical practice: A review. Eur J Intern Med. 2016; 31: 3–10, doi: 10.1016/j.ejim.2016.03.007, indexed in Pubmed: 27039014.
15. Biganzoli L, Mislang AR, Di Donato S, et al. Screening for Frailty in Older Patients With Early-Stage Solid Tumors: A Prospective Longitudinal Evaluation of Three Different Geriatric Tools. J Gerontol A Biol Sci Med Sci. 2017; 72(7): 922–928, doi: 10.1093/gerona/glw234, indexed in Pubmed: 28158486.
16. Bongue B, Buisson A, Dupre C, et al. Predictive performance of four frailty screening tools in community-dwelling elderly. BMC Geriatr. 2017; 17(1): 262, doi: 10.1186/s12877-017-0633-y, indexed in Pubmed: 29126383.
17. Hall DE, Arya S, Schmid KK, et al. Association of a Frailty Screening Initiative With Postoperative Survival at 30, 180, and 365 Days. JAMA Surg. 2017; 152(3): 233–240, doi: 10.1001/jamasurg.2016.4219, indexed in Pubmed: 27902826.
18. Huisman MG, Audisio RA, Ugolini G, et al. Screening for predictors of adverse outcome in onco-geriatric surgical patients: A multicenter prospective cohort study. Eur J Surg Oncol. 2015; 41(7): 844–851, doi: 10.1016/j.ejso.2015.02.018, indexed in Pubmed: 25935371.

VIA MEDICA

Artykuł przeglądowy / Review article

Biuletyn Polskiego
Towarzystwa Onkologicznego
NOWOTWORY
2020, tom 5, nr 5, 255–272
© Polskie Towarzystwo Onkologiczne
ISSN 2543–5248
www.nowotwory.edu.pl

# Genetyka i onkologia (część 2.)
## Podstawy medycyny personalizowanej w leczeniu raka piersi i raka jajnika

Anna Doraczyńska-Kowalik[1, 2], Gabriela Janus-Szymańska[1, 2], Rafał Matkowski[2, 3], Katarzyna Gabalewicz[2], Dagmara Michałowska[2], Maria M. Sąsiadek[1]

[1]*Katedra i Zakład Genetyki, Uniwersytet Medyczny im. Piastów Śląskich we Wrocławiu*
[2]*Dolnośląskie Centrum Onkologii we Wrocławiu*
[3]*Katedra Onkologii, Uniwersytet Medyczny im. Piastów Śląskich we Wrocławiu*

Indywidualizacja postępowania medycznego oparta na markerach prognostycznych i predykcyjnych (medycyna personalizowana) pozwala na personalizację profilaktyki i zoptymalizowanie leczenia poprzez zwiększenie jego skuteczności i zminimalizowanie działań niepożądanych. W przypadku raka piersi podstawą doboru terapii pozostaje ocena histopatologiczna i immunohistochemiczna z analizą ekspresji receptora dla estrogenów (*estrogen receptor* – ER), ekspresji receptora dla progesteronu (*progesterone receptor* – PgR) oraz nadekspresji receptora ludzkiego naskórkowego czynnika wzrostu (*human epidermal growth factor receptor 2* – HER2) lub amplifikacji genu dla receptorowej kinazy tyrozynowej erbB-2 (ERBB2 aka HER2). Funkcję dodatkową, ułatwiającą podjęcie decyzji co do zastosowania lub rezygnacji z chemioterapii w przypadkach wczesnego raka piersi, mogą pełnić także panele oceniające ekspresję genów w obrębie tDNA (tumor DNA, tj. DNA wyizolowane z komórek guza) oraz badanie stężenia uPA (urokinazowy aktywator plazminogenu) i PAI-1 (inhibitor aktywatora plazminogenu typu 1) w komórkach guza. Coraz większe nadzieje pokłada się w nowych terapeutykach celowanych, jak: inhibitory CDK4/6 (kinaz 4 i 6 zależnych od cyklin), inhibitory mTOR (ssaczego celu rapamycyny), inhibitory polimerazy poli(ADP-rybozy) (PARP) czy inhibitory PI3K (fosfatydyloinozytolo-4,5-bisfosforan 3-kinaz). W przypadku raka jajnika, dobór leczenia opiera się na ocenie typu histopatologicznego, stopnia złośliwości, klasyfikacji FIGO oraz platynowrażliwości guza. Zwraca jednak uwagę coraz szersze zastosowanie inhibitorów PARP i inhibitorów angiogenezy. W kontekście medycyny personalizowanej obu nowotworów, ważnym elementem pozostaje także indywidualizacja zaleceń profilaktyczno-terapeutycznych u nosicieli mutacji germinalnych związanych z zespołami dziedzicznych predyspozycji do nowotworów.

**Słowa kluczowe:** medycyna personalizowana, rak piersi, rak jajnika, testy predykcyjne, testy prognostyczne, mutacje germinalne

## Wstęp do medycyny personalizowanej

Terapie personalizowane są aktualnie jednym z najwyraźniej zauważalnych trendów w medycynie, znajdującym zastosowanie szczególnie w leczeniu pacjentów onkologicznych. Postęp w dziedzinie genetyki i patologii molekularnej umożliwił wyselekcjonowanie szeregu biomarkerów o specyficznym dla danego pacjenta statusie, których analiza pozwala na dobór optymalnego, indywidualnie dopasowanego postępowania. Powyższe biomarkery mogą mieć charakter diagnostyczny (pomocny przy doprecyzowaniu rozpoznania), prognostyczny

**Jak cytować / How to cite:**

Doraczyńska-Kowalik A, Janus-Szymańska G, Matkowski R, Michałowska D, Sąsiadek MM. ***Genetics and Oncology (part 2.). Fundamentals of personalised medicine in the treatment of breast and ovarian cancer.*** *NOWOTWORY J Oncol* 2020; 70: 187–202.

(pozwalający oszacować prawdopodobny przebieg choroby w aspekcie ryzyka nawrotu), jak i predykcyjny (pozwalający przewidzieć prawdopodobną odpowiedź na specyficzne terapie, a więc pomocny w doborze terapii personalizowanej). Ocena markerów standardowo przeprowadzana jest na materiale biologicznym pochodzącym z guza i może odbywać się na poziomie zmian genetycznych (za pomocą odpowiednio dobranych testów cytogenetycznych i/lub molekularnych), jak i białkowych (zwykle z użyciem metod immunohistochemicznych). Pojęcie medycyny personalizowanej w onkologii jest na tyle szerokie, że obejmuje wybór specyficznego dla danego pacjenta postępowania z uwzględnieniem zarówno indywidualnej profilaktyki, jak i rodzaju, czasu oraz kolejności terapii, a także dawek stosowanych leków. Postępowanie tak skrojone na potrzeby konkretnego pacjenta ma na celu zwiększenie skuteczności profilaktyki i terapii oraz zmniejszenie częstotliwości i nasilenia działań niepożądanych [1].

W poniższym przeglądzie prezentujemy podstawy medycyny personalizowanej stosowanej u chorych na raka piersi i raka jajnika, ze szczególnym zwróceniem uwagi na wytyczne Europejskiego Towarzystwa Onkologii Klinicznej (European Society for Medical Oncology – ESMO).

## Podstawy genetyczne raka piersi i raka jajnika

Podstawą procesu transformacji nowotworowej są mutacje, których akumulacja prowadzi do niestabilności genetycznej w obrębie komórek nowotworu.

Większość nowotworów, w tym większość raków piersi (70–75%) i raków jajnika (75–90%), ma charakter sporadyczny i rozwija się na skutek nagromadzenia mutacji somatycznych, czyli zmian niedziedzicznych, nabywanych w trakcie życia osobniczego i ograniczonych do genomu komórek nowotworu. Obecność mutacji somatycznych jest zatem ograniczona do tDNA – DNA wyizolowanego z komórek guza. Nowotwory sporadyczne charakteryzują się zazwyczaj rozpoznaniem w dojrzałym wieku i nieobciążonym wywiadem rodzinnym.

Część nowotworów, w tym 15–20% raków piersi, ma charakter rodzinny. Rodowody w tych przypadkach cechuje agregacja późnych zachorowań na nowotwory określonego typu wśród krewnych. U pacjentów z nowotworami rodzinnymi w genomie konstytucyjnym obserwuje się obecność wielogenowych wariantów uwrażliwiających na działanie kancerogenów środowiskowych. Nowotwory rodzinne rozwijają się zatem na skutek sumarycznego działania konstytucyjnej podatności genetycznej i szkodliwych czynników środowiskowych, co łącznie prowadzi do pojawienia się mutacji związanych z transformacją nowotworową. Złożoność i ograniczona penetracja wariantów konstytucyjnych nie pozwala jednak na wykorzystanie ich jako markerów jednoznacznie określających osobnicze ryzyko rozwoju nowotworu rodzinnego.

Z kolei nowotwory dziedziczne występują stosunkowo rzadko, dziedziczny rak piersi stanowi 5–10% wszystkich rozpoznań raka piersi, a dziedziczny rak jajnika 10–25% wszystkich rozpoznań raka jajnika, charakteryzują się jednak wyjątkową specyfiką. Podejrzenie nowotworu dziedzicznego powinny wzbudzić m.in. takie cechy kliniczne jak: nietypowy, młody wiek w momencie rozpoznania rozpoznania (jak premenopauzalny rak piersi), wieloogniskowość i/lub obustronność zmian, występowanie 2 lub więcej nowotworów pierwotnych u jednej osoby czy występowanie nowotworów z danego spektrum wśród krewnych. U osób z dziedzicznym rakiem piersi i/lub jajnika w ciągu całego życia obserwuje się zwiększone ryzyko rozwoju nie tylko tych nowotworów, ale także innych nowotworów z charakterystycznego dla danego zespołu spektrum. Nowotwór dziedziczny wiąże się z nosicielstwem specyficznej mutacji germinalnej, czyli dziedzicznej, wrodzonej mutacji pojedynczego genu, obecnej we wszystkich komórkach organizmu, a zatem identyfikowanej zarówno w testach na tDNA, jak i na DNA izolowanym z komórek spoza nowotworu (np. limfocyty krwi obwodowej, komórki śliny, komórki śluzówki jamy ustnej, fibroblasty). Zidentyfikowanie osób z dziedzicznym rakiem piersi i/lub jajnika jest więc istotne nie tylko ze względu na indywidualizację zaleceń profilaktyczno-terapeutycznych dla chorych, ale i konieczność objęcia poradnictwem genetycznym pozostałych członków rodziny [1].

## Rak piersi – indywidualizacja terapii w oparciu o klasyfikację histologiczną i immunohistochemiczną

Podstawą doboru leczenia dla pacjentek z rakiem piersi nadal pozostaje analiza histopatologiczna i immunohistochemiczna guza.

Decyzje o terapii celowanej opiera się przede wszystkim na profilu biologicznym guza, który w przypadku raka piersi bazuje na immunohistochemicznej (IHC) analizie: ekspresji receptora dla estrogenów (ER), ekspresji receptora dla progesteronu (PgR) oraz nadekspresji receptora ludzkiego naskórkowego czynnika wzrostu typu 2 – HER2 lub (w przypadkach niejednoznacznego wyniku tej oceny) analizie amplifikacji genu dla receptorowej kinazy tyrozynowej erbB-2 *aka* receptora HER2 (*ERBB2 aka HER2*). Powyższe biomarkery mają zarówno charakter diagnostyczny, prognostyczny, jak i predykcyjny (tab. I).

Według rekomendacji ESMO badanie statusu HER2 powinno być przeprowadzone zgodnie ze standardami Amerykańskiego Stowarzyszenia Onkologów Klinicznych oraz Amerykańskiego Towarzystwa Patologów (American Society of Clinical Oncology – College of American Pathologists – ASCO-CAP). Dodatkowo amplifikacja genu *HER2* może być analizowana techniką hybrydyzacji *in situ* (*in situ hybridization* – ISH) lub fluorescencyjnej hybrydyzacji *in situ* (*fluorescence in situ hybridization* – FISH), co zwykle stosuje się jako badanie uzupełniające w przypadkach wątpliwej oceny immunohistochemicznej (+2) [2].

Ocena statusu ER, PgR i HER2 powinna być wykonana u każdej pacjentki z inwazyjnym rakiem piersi, najoptymal-

**Tabela I.** Indywidualizacja leczenia systemowego raka piersi w zależności od profilu biologicznego guza

| Klasyfikacja | ER | PgR | HER-2 | Rokowanie | Leczenie systemowe [2–6] |
|---|---|---|---|---|---|
| luminalny A | + | + | – | dobre | 1. hormonoterapia 5–10 lat:<br>• blokery receptora estrogenowego, jak tamoksyfen, toremifen, fulwestrant i/lub<br>• inhibitory aromatazy, jak anastrazol, letrozol, eksemestan<br>2. chemioterapia w przypadkach T3 i/lub zajęcia 4 węzłów chłonnych<br>3. inhibitory CDK4/6 (palbocyklib, rybocyklib, abemacyklib) lub inhibitory mTOR (ewerolimus) w przypadkach zaawansowanego raka<br>4. inhibitory PI3K (alpalisyb) z fulwestrantem w kolejnej linii leczenia (po hormonoterapii) u pacjentek z zaawansowanym rakiem piersi i mutacją PIK3CA w tDNA<br>5. inhibitory PARP (olaparyb lub talazaparyb) w kolejnej linii leczenia (po antracyklinie i taksanach) u pacjentek z mutacją germinalną *BRCA1* lub *BRCA2* w przypadkach zaawansowanego raka |
| luminalny B HER2-ujemny | + | – | – | umiarkowanie dobre | 1. hormonoterapia 5–10 lat:<br>• blokery receptora estrogenowego, jak: tamoksyfen, toremifen, fulwestrant i/lub<br>• inhibitory aromatazy, jak: anastrazol, letrozol, eksemestan<br>2. chemioterapia<br>3. terapia anty-HER2 w przypadkach HER2-dodatnich:<br>• przeciwciała monoklonalne, jak: trastuzumab, pertuzumab, T-DM1 i/lub<br>• inhibitory kinazy, jak: lapatynib, neratynib, tukatynib<br>4. inhibitory CDK 4/6 (palbocyklib, rybocyklib, abemacyklib) lub inhibitory mTOR (ewerolimus) w przypadkach zaawansowanego raka luminalnego B HER2-ujemnego<br>5. inhibitory PI3K (alpalisyb) z fulwestrantem w kolejnej linii leczenia (po hormonoterapii) u pacjentek z zaawansowanym rakiem piersi luminalnym B HER2-ujemnym i mutacją *PIK3CA* w tDNA<br>6. inhibitory PARP (olaparyb lub talazaparyb) w kolejnej linii leczenia (po antracyklinie i taksanach) u pacjentek z mutacją germinalną *BRCA1* lub *BRCA2* w przypadkach HER2-ujemnego, zaawansowanego raka |
| luminalny B HER2-dodatni | + | +/– | + | | |
| nieluminalny HER2-dodatni | – | – | + | umiarkowanie poważne | 1. terapia anty-HER2 w przypadkach HER2-dodatnich:<br>• przeciwciała monoklonalne, jak: trastuzumab, pertuzumab, T-DM1 i/lub<br>• inhibitory kinazy, jak: lapatynib, neratynib, tukatynib<br>2. chemioterapia |
| potrójnie ujemny (TNBC) | – | – | – | poważne | 1. chemioterapia (do rozważenia m.in. pochodne platyny)<br>2. inhibitory PARP (olaparyb lub talazaparyb) w kolejnej linii leczenia (po antracyklinie i taksanach) w przypadkach zaawansowanego raka u pacjentek z mutacją germinalną *BRCA1* lub *BRCA2* |

niej na etapie materiału biopsyjnego [2, 3]. W przypadkach wątpliwego lub potrójnie ujemnego statusu receptorowego w badaniu bioptatu, należy dodatkowo wykonać ocenę IHC (*immunohistochemistry)* na materiale pooperacyjnym. Poza tym, reewaluacja statusu HER2 na materiale pooperacyjnym powinna być wykonywana w przypadkach, gdy w badaniu bioptatu stwierdzono raka piersi NST G1 ER+, PgR+, HER2+, a także w wybranych przypadkach raka piersi specyficznego typu. We wszystkich powyższych sytuacjach, wyniki pooperacyjne należy uznać jako ostateczne [2]. ESMO rekomenduje także, by w przypadkach zaawansowanego raka piersi w fazie przerzutowania, wykonać co najmniej jedną ocenę IHC na materiale biologicznym pochodzącym z ogniska przerzutowego, celem oceny profilu biologicznego, który może być odmienny od profilu ogniska pierwotnego [4].

## Rak piersi – indywidualizacja terapii oparta na zmianach molekularnych i markerach pomocniczych

### *Inhibitory PI3K*

Duże nadzieje wiąże się z inhibitorami PI3K (fosfatydyloinozytolo-4,5-bisfosforan 3-kinaz), jak alpelisib, które są nowymi terapeutykami celowanymi wykorzystywanymi w kolejnej linii leczenia (po hormonoterapii antyestrogenowej) u pacjentek z zaawansowanym rakiem piersi ER-dodatnim, HER2-ujemnym i wykazującym obecność mutacji genu *PIK3CA* (podjednostka katalityczna alfa fosfatydyloinozytolo-4,5-bisfosforan 3-kinazy) w tDNA. W tych przypadkach rekomenduje się stosowanie inhibitora PI3K w połączeniu z fulwestrantem [5]. Co ważne, w tDNA luminalnych raków piersi to właśnie mutacja genu *PIK3CA* jest najczęściej występującą zmianą molekularną, a więc istotna grupa kobiet z luminalnym rakiem piersi czerpałaby potencjalne korzyści z zastosowania terapii celowanej z wykorzystaniem inhibitorów PI3K [5, 6].

### *Inhibitory PARP*

Najnowsze rekomendacje ESMO wskazują także na możliwość zastosowania inhibitorów PARP, czyli polimerazy poli(ADP-rybozy) (olaparybu lub talazaparybu) w kolejnej (po antracyklinie i taksanach) linii leczenia u pacjentek z obecną mutacją germinalną genu *BRCA1* lub *BRCA2* (mutacje odpowiedzialne za zespół dziedzicznego raka piersi i raka jajnika – tabela II) i rozpoznanym potrójnie ujemnym zaawansowanym rakiem piersi lub luminalnym zaawansowanym rakiem piersi HER2-ujemnym [4].

### *Panele ekspresji genów*

W terapii celowanej raka piersi można również wykorzystać panelowe badania ekspresji genów wykonywane na tDNA: MammaPrint (Agendia, Amsterdam, Holandia), Oncotype DX (Genomic Health, Redwood City, CA, USA). Prosigna (PAM 50, NanoString Technologies, Seattle, WA, USA), Endopredict (Myriad Genetics SaltLake City, UT), Breast Cancer Index (Biotheranostics, Inc., San Diego, CA, USA). W powyższych badaniach ocenia się ekspresję wybranych – zwykle kilkudziesięciu – genów, związanych m.in. z procesami proliferacji, angiogenezy i przerzutowania, co pozwala określić specyficzny profil ekspresyjny guza. Zgodnie z rekomendacjami ESMO, panele ekspresji genów znajdują zastosowanie jako uzupełniający marker prognostyczny (możliwość oszacowania przebiegu choroby nowotworowej i ryzyka przerzutowania) i predykcyjny, przede wszystkim w przypadkach wczesnego raka piersi ER-dodatniego i HER2-ujemnego, bez zajęcia lub z zajęciem do 3 węzłów chłonnych. W powyższych przypadkach, wyniki wspomnianych paneli pełnią funkcję pomocniczą w sytuacjach wątpliwych, gdzie rozważane jest zastosowanie lub rezygnacja z chemioterapii [2, 3].

### *Ocena stężeń uPA i PAI-1 w komórkach guza*

Podobne zastosowanie w indywidualizacji leczenia raka piersi, jak panele ekspresji genów, mają badania oceniające stężenie uPA (urokinazowy aktywator plazminogenu) i PAI-1 (inhibitor aktywatora plazminogenu typu 1) w komórkach guza. Badanie opiera się na technice ELISA, a do jego wykonania niezbędne jest dostarczenie świeżego i nieutrwalonego lub świeżo zamrożonego wycinka guza. Zgodnie z rekomendacjami ESMO, wykonanie testu powinno się rozważać przede wszystkim w przypadkach wczesnego raka piersi bez zajęcia węzłów chłonnych. Wysokie stężenia uPA i/lub PAI-1 są niepomyślnymi markerami prognostycznymi, sugerującymi wysokie ryzyko wznowy i wskazują na celowość włączenia chemioterapii adjuwantowej [2, 3].

### *Szerokopanelowe badania molekularne na tDNA*

Sekwencjonowanie następnej generacji (*next generation sequencing* – NGS), które pozawala na analizę całego eksomu (*whole-exome sequencing* – WES), a nawet całego genomu (*whole genome sequencing* – WGS) guza, dają nadzieję na zastosowanie nowych terapii celowanych. Szerokopanelowe badania molekularne wykazały, że najczęściej występujące zmiany molekularne w komórkach raka piersi obejmują: mutacje genów *PIK3CA, TP53, GATA3, PTEN, AKT1, CDH1, ARID1B, CASP8, BRCA1, RB1, MLL3, MAP3K1, MAP3K13, NCOR1, SMARCD1, CDKN1B, TBX3, RUNX1, CBFB, AFF2, PIK3R1, PTPN22, PTPRD, NF1, SF3B1* i *CCND3* a także warianty liczby kopii (CNV) w obrębie genów *PIK3CA, ERBB2, TP53, MAP2K4, MLL3, CDKN2A, PTEN* i *RB1* [6]. Kompleksowe profilowanie genomowe (*comprehensive genomic profiling* – CGG) umożliwiło utworzenie molekularnej klasyfikacji raka piersi opartej na zmianach w poszczególnych ścieżkach sygnałowych, jak m.in.: ścieżka PI3K / AKT / mTOR (cel molekularny dla takich terapeutyków jak ewerolimus, temsirolimus, alpalisyb), geny naprawy dwuniciowych złamań DNA *BRCA1 / BRCA2 / PALB2* (ich mutacje są dobrym markerem predykcyjnym dla inhibitorów PARP), ścieżka receptorów estrogenowych ER, ścieżka regulatorów cyklu komórkowego CCND1 / CDK4 / RB1 (cel molekularny palbocyklibu, rybocyklibu, abemacyklibu), czynniki wzrostu ERBB2 / EGFR / FGFR1 (cel molekularny dla takich terapeutyków jak trastuzumab, pertuzumab, afatynib, lapatynib, neratynib, pazopanib, ponatynib) [7]. Wykrycie zmian w obrębie wyodrębnionych w raku piersi szlaków komórkowych pozwala więc przypuszczać o potencjalnej skuteczności wycelowanych w nie terapii. Na rynku są dostępne komercyjne szerokopanelowe testy genetyczne oferujące sekwencjonowanie wielu genów w obrębie tDNA, zarówno w postaci badań WES i WGS genomu nowotworu, jak i dobranych pod kątem danego nowotworu paneli genów, których analiza jest potencjalnie istotna w kontekście ewentualnie proponowanych terapii celowanych. Rekomendacje ESMO nie zalecają jednak rutynowego wykonywania szerokopanelowych badań molekularnych na tDNA, ze względu na ich aktualnie ograniczone wykorzystanie w praktyce klinicznej u pacjentek z rakiem piersi.

## Dziedziczny rak piersi

Specyficzny wymiar medycyny personalizowanej stosowanej w raku piersi dotyczy nosicieli mutacji dla zespołów dziedzicznych predyspozycji do nowotworów z rakiem piersi w spektrum. Rak piersi znajduje się w spektrum wielu zespołów dziedzicznych predyspozycji do nowotworów, spowodowanych mutacjami germinalnymi, takich genów jak m.in.: *BRCA1* i *BRCA2* (HBOC tj. dziedziczny rak piersi i rak jajnika), *CHEK2, PALB2, TP53* (zespół Li i Fraumeniego), *ATM*, *PTEN* (zespół Cowdena), *CDH1* (dziedziczny rozlany rak żołądka) czy *STK11* (zespół Peutza-Jeghersa). Udział mutacji poszczególnych genów w etiopatogenezie dziedzicznego raka piersi różni się w zależności od badanej grupy etnicznej, jednak większość dziedzicznych raków piersi związana jest z nosicielstwem mutacji germinalnej genu *BRCA1* lub *BRCA2,* które odpowiadają za zespół dziedzicznej predyspozycji do raka piersi i raka jajnika [8, 9].

Obecnie w Polsce, zgodnie z założeniami modułu I Narodowego Programu Zwalczania Chorób Nowotworowych Ministerstwa Zdrowia (NPZChN MZ), wszystkim chorym na raka piersi zaleca się opiekę poradni genetycznej oraz wykonanie testu genetycznego oceniającego obecność pięciu, najczęstszych w populacji polskiej, mutacji germinalnych genu *BRCA1* (c.5266dupC, c.181T > G, c.4035del, c.66_67AG, c.3695_3699GTAAA) oraz dwóch wybranych mutacji germinalnych genu *PALB2* (c.509_510del, c.168_171TTGT) i trzech wybranych mutacji germinalnych genu *CHEK2* (c.1100del, del5395, c.444+1G >A). Powyższy zakres diagnostyki molekularnej został opracowany w oparciu o specyfikę polskiej populacji, w której dominuje nosicielstwo jednej z pięciu mutacji założycielskich

(fundatorowych) genu *BRCA1*, stanowiące etiologię około 64% przypadków dziedzicznego raka piersi [10].

W przypadkach obciążonych rodowodowo (tab. II) moduł I NPZChN MZ zaleca poszerzenie diagnostyki molekularnej o sekwencjonowanie genów *BRCA1* i *BRCA2*, które obecnie wykonywane jest techniką następnej generacji (*next generation sequencing* – NGS), jednak i to badanie posiada swoje ograniczenia, między innymi nie jest rekomendowane do analizy dużych rearanżacji (delecji i duplikacji), które stanowią do około 10% mutacji identyfikowanych w obrębie genów *BRCA1* i *BRCA2* [11], a których obecność należałoby weryfikować techniką MLPA (*multiplex ligation-dependent probe amplification*). Ponadto, sekwencjonowanie całych sekwencji kodujących genów jest analizą przynoszącą ogrom informacji, które wymagają rzetelnej analizy bioinformatycznej w celu weryfikacji znaczenia klinicznego wykrytych wariantów. Identyfikacja wariantów jest złożonym procesem, który wymaga m.in.: zaawansowanej analizy *in silico,* oceny częstości występowania wariantu w populacji ogólnej oraz użycia dostępnych baz danych: ClinVar, dbSNP, Breast Cancer Information Core, Varsome, 1000GP, Consensus PathDB, Gene Ontology, GWAS, OMIM, UniProt czy HGMD. Obecnie stosowana klasyfikacja, zalecana przez Amerykańskie Kolegium Genetyki Medycznej i Genomiki (American College of Medical Genetics and Genomics – ACMG), wyróżnia 5 klas patogenności wariantów:

- wariant niepatogenny (klasa 1.),
- wariant prawdopodobnie niepatogenny (klasa 2.),
- wariant o niejasnym znaczeniu klinicznym (*variant of unknown clinical significance* – VUS, klasa 3.),
- wariant prawdopodobnie patogenny (klasa 4.),
- wariant patogenny (klasa 5.) [12].

Za mutacje, czyli zmiany o istotnym znaczeniu klinicznym, uznaje się warianty klasy 4. i 5. Analiza germinalnych wariantów VUS pozostaje dużym wyzwaniem w poradnictwie genetycznym. Dlatego rekomenduje się oparcie zaleceń profilaktyczno-terapeutycznych na analizie rodowodowo-klinicznej. Ponadto – ze względu na postęp wiedzy dotyczącej zmian molekularnych i ciągłą aktualizację baz danych – podkreśla się potrzebę ponownej konsultacji znaczenia klinicznego wykrytego wariantu za 2–3 lata.

Jak różne może być znaczenie kliniczne poszczególnych wariantów w obrębie badanego genu można także zauważyć na przykładzie genu *CHEK2*, którego warianty skracające białko czy zmieniające ramkę odczytu (*frameshift*) mają zdecydowanie istotniejszy wpływ na ryzyko nowotworzenia niż warianty *missens*. Indywidualne zalecenia medyczne powinny więc opierać się nie tylko na tym, w jakim genie stwierdzono mutację, ale także jaki jest rodzaj zidentyfikowanej zmiany.

Identyfikacja mutacji germinalnej stanowi molekularne potwierdzenie specyficznego zespołu dziedzicznej predyspozycji do nowotworów. Jednak, ze względu na przedstawione wyżej ograniczenia testów genetycznych, brak wykrycia mutacji w badanym zakresie nie pozwala na jednoznaczne wykluczenie podejrzewanego zespołu dziedzicznej predyspozycji do nowotworów. Wynik testu genetycznego powinien być zatem poparty specjalistycznym poradnictwem genetycznym, a indywidualne rekomendacje medyczne powinny uwzględniać nie tylko wyniki badań molekularnych, lecz także ocenę kliniczną i rodowodową.

Wyzwaniem pozostają chorzy z obciążeniem rodowodowo-klinicznym, u których nie stwierdzono mutacji w sekwencjonowaniu genów *BRCA1* i *BRCA2*. Dziedziczny rak piersi i rak jajnika (HBOC), choć dominujący, nie jest jedynym zespołem dziedzicznej predyspozycji do nowotworów z rakiem piersi w spektrum. W przypadkach niektórych z pozostałych, rzadszych zespołów, współwystępują charakterystyczne cechy, które można zauważyć w badaniu przedmiotowym i podmiotowym, jak np. specyficzny wywiad rodzinny, makrocefalia (zespół Cowdena) czy typowe zmiany skórno-śluzówkowe (zespół Peutza-Jeghersa), co ułatwia postawienie konkretnego podejrzenia i zlecenie celowanego testu genetycznego. W przypadkach niecharakterystycznych pozostaje rozważenie szerokopanelowych testów genetycznych NGS, które pozwalają w ramach jednego badania na sekwencjonowanie wielu genów związanych z różnymi zespołami dziedzicznych predyspozycji do nowotworów. Na rynku dostępnych jest wiele komercyjnych testów szerokopanelowych różniących się zakresem badanych genów, mogących uwzględniać zarówno geny o wysokiej penetracji (w przypadku obecności mutacji germinalnej wysoko, ponad 5-krotnie, zwiększające ryzyko rozwoju nowotworów z danego spektrum), jak i umiarkowanej (w przypadku obecności mutacji germinalnej ok. 2–5-krotnie zwiększające ryzyko rozwoju nowotworów z danego spektrum).

Nosicieli mutacji germinalnych należy poinformować o ryzyku występowania mutacji u krewnych. Poradnictwem genetycznym trzeba objąć nie tylko osoby z dziedzicznym rakiem piersi, ale także ich wytypowanych członków rodziny. Indywidualizacja postępowania medycznego dotyczy wszystkich nosicieli mutacji (również tych z rozpoznaniem innego nowotworu ze spektrum danego zespołu predyspozycji, jak i tych bez rozpoznania onkologicznego), a także rodzin z obciążeniem nowotworami, w których nie wykryto mutacji sprawczej.

Szczegółowa charakterystyka najczęstszych zespołów dziedzicznych predyspozycji do nowotworów z rakiem piersi w spektrum oraz zalecenia terapeutyczno-profilaktyczne dla nosicieli mutacji, z uwzględnieniem wytycznych ESMO i modułu I Narodowego Programu Zwalczania Chorób Nowotworowych polskiego Ministerstwa Zdrowia (NPZChN MZ), zostały ujęte w tabeli II.

## Rak jajnika – klasyfikacja

U pacjentek z rozpoznaniem raka jajnika prognozowanie przebiegu leczenia oraz ewentualnej odpowiedzi na zastosowane terapie zależy od: typu histopatologicznego nowotworu, stop-

**Tabela II.** Wybrane zespoły dziedzicznych predyspozycji do nowotworów z rakiem piersi w spektrum – charakterystyka i postępowanie terapeutyczno-profilaktyczne

| Zespół dziedzicznej predyspozycji do nowotworów | Geny, w których obecne są mutacje germinalne | Wskazania do testów genetycznych | Ryzyko wystąpienia raka piersi u nosicieli mutacji | Inne nowotwory ze spektrum o zwiększonym ryzyku wystąpienia oraz objawy towarzyszące | Zalecenia |
|---|---|---|---|---|---|
| **dziedziczny rak piersi i jajnika (HBOC)** [8, 11] | *BRCA1* | zgodnie z ESMO[1]:<br>a) testy genetyczne w kierunku HBOC należy rozważyć w rodzinach, w których:<br>– rozpoznano raka piersi ≤50. r.ż.<br>– rozpoznano potrójnie negatywnego raka piersi (TNBC)<br>– rozpoznano iipsi- i/lub kontralateralnego raka piersi<br>– rozpoznano raka piersi u mężczyzny<br>– rozpoznano raka piersi u kobiety pochodzenia aszkenazyjskiego<br>– rozpoznano 2 raki piersi wśród krewnych I/II/III stopnia<br>– rozpoznano 3 raki piersi wśród krewnych I/II/III stopnia niezależnie od wieku<br>– rozpoznano raka jajnika<br>– rozpoznano raka trzustki i/lub raka prostaty o punktacji Gleasona ≥7 oraz raka piersi i/lub raka jajnika<br>b) optymalny zakres testu to sekwencjonowanie oraz ocena dużych rearanżacji (delecji/duplikacji) genów *BRCA1* i *BRCA2*<br>c) w rodzinach, w których zidentyfikowano specyficzną mutację *BRCA1/2*, należy wykonać analizę obecności rodzinnej mutacji u krewnych nosiciela, w pierwszej kolejności I stopnia<br>zgodnie z modułem I NPZChN MZ[2]:<br>a) analiza obecności 5, najczęstszych dla populacji polskiej, mutacji genu *BRCA1* (c.5266dupC, c.181T > G, c.4035del, c.66_67AG, c.3695_3699GTAAA) u:<br>– każdej osoby z rozpoznaniem raka piersi (w tym DCIS, rak sutka u mężczyzny)<br>– każdej pacjentki z rakiem jajnika (w tym rakiem otrzewnej i rakiem jajowodu)<br>– w rodzinach obciążonych wystąpieniem raka piersi i/lub raka jajnika, w przypadkach gdy osoba z chorobą nowotworową jest niedostępna badaniu, analizę należy wykonać u najbliższych krewnych (optymalnie I, ewentualnie II stopnia)<br>b) sekwencjonowanie genów *BRCA1* i *BRCA2:*<br>– tylko u osób z rozpoznaniem raka piersi i/lub raka jajnika<br>– tylko w przypadkach, gdy wykluczono obecność 5 najczęstszych dla populacji polskiej mutacji<br>– tylko w sytuacji, gdy:<br>• u pacjentki wystąpił zarówno rak piersi, jak i rak jajnika, w tym pierwsze rozpoznanie postawiono przed 50. r.ż.<br>• u pacjentki wystąpił obustronny rak piersi, w tym pierwsze rozpoznanie postawiono przed 50. r.ż. | – ryzyko rozwoju raka piersi u nosicielek do ok. 87%<br>– ryzyko rozwoju kontralateralnego raka piersi u nosicielek do ok. 83%<br>– ryzyko rozwoju raka sutka u męskich nosicieli do ok. 1% | – ryzyko rozwoju raka jajnika do ok. 63%<br>– ryzyko rozwoju raka prostaty do ok. 8,5%<br>– ryzyko rozwoju raka trzustki do ok. 3% | – każda nosicielka powinna wykonywać comiesięczną samokontrolę palpacyjną piersi<br>– u każdej nosicielki rekomenduje się długie karmienie piersią i rezygnację z/ograniczenie hormonalnej terapii zastępczej (HTZ)<br>– u każdej nosicielki rekomenduje się co 6 miesięcy lekarskie badanie palpacyjne piersi i badanie obrazowe piersi (wiek rozpoczęcia badań kontrolnych zależy od analizy rodowodowo-klinicznej, jednak należy ją rozpocząć nie później niż od 25. r.ż.): MRI na przemian z USG (do 30. r.ż.) lub mammografią (po 30.. r.ż.)<br>– u każdej nosicielki można rozważyć chemoprewencję z użyciem tamoksyfenu<br>– każda nosicielka może rozważyć obustronną profilaktyczną mastektomię, optymalnie z jednoczasową rekonstrukcją<br>– u nosicielek, u których doszło do rozwoju raka piersi, należy zrezygnować z operacji oszczędzającej piersi na rzecz mastektomii, z rozważeniem profilaktycznej mastektomii kontralateralnej, optymalnie z jednoczasową rekonstrukcją<br>– u nosicielek, u których doszło do rozwoju raka piersi typu potrójnie ujemnego lub luminalnego ulegającego progresji pomimo terapii antyestrogenowej, w kolejnej linii leczenia (po antracyklinie i taksanach) należy rozważyć inhibitory PARP (olaparyb lub talazaparyb)<br>– u każdej nosicielki od 30. r.ż. rekomenduje się wykonywanie TV-USG miednicy małej oraz ocenę stężenia CA-125 w surowicy co 6–12 miesięcy<br>– u każdej nosicielki rekomenduje się profilaktyczną, obustronną adneksektomię, optymalnie w wieku 35–40 l., po zakończeniu planów prokreacyjnych<br>– u nosicielek z rozpoznaniem raka jajnika przewiduje się dobrą odpowiedź na pochodne platyny i inhibitory PARP |
| | *BRCA2* | | – ryzyko rozwoju raka piersi u nosicielek do ok. 84%<br>– ryzyko rozwoju kontralateralnego raka piersi u nosicielek do ok. 62%<br>– ryzyko rozwoju raka sutka u męskich nosicieli do ok. 9% | – ryzyko rozwoju raka jajnika do ok. 27%<br>– ryzyko rozwoju raka prostaty do ok. 20%<br>– ryzyko rozwoju raka trzustki do ok. 7%<br>– dyskretnie zwiększone ryzyko rozwoju czerniaka (skóry i/lub gałki ocznej) | |

| Zespół dziedzicznej predyspozycji do nowotworów | Geny, w których obecne są mutacje germinalne | Wskazania do testów genetycznych | Ryzyko wystąpienia raka piersi u nosicieli mutacji | Inne nowotwory ze spektrum o zwiększonym ryzyku wystąpienia oraz objawy towarzyszące | Zalecenia |
|---|---|---|---|---|---|
| | | • u chorej rozpoznano raka piersi lub raka jajnika i posiada ona krewnego I i/lub II stopnia, u którego rozpoznano raka piersi i/lub raka jajnika, a przynajmniej jedno z tych zachorowań wystąpiło przed 50. r.ż.<br>• u chorej rozpoznano raka piersi przed 50. r.ż. lub raka jajnika w dowolnym wieku i dodatkowo wśród krewnych I i/lub II stopnia pojawiło się rozpoznanie raka piersi u mężczyzny i/lub raka jajnika<br>c) w rodzinach, w których zidentyfikowano specyficzną mutację *BRCA1/2,* należy wykonać analizę obecności rodzinnej mutacji u krewnych nosiciela, w pierwszej kolejności I stopnia<br>3) w przypadku zidentyfikowania specyficznej mutacji *BRCA1/2* w DNA z komórek guza (tDNA) należy wykonać analizę jej obecności na DNA wyizolowanym spoza komórek guza (krew, ślina, wymaz z jamy ustnej, bioptat skóry) w celu oceny charakteru mutacji (somatyczna tj. niedziedziczna czy germinalna tj. dziedziczna) | | | – każdy męski nosiciel powinien prowadzić regularną samokontrolę piersi, a od 30.–35. r.ż. rekomenduje się coroczne lekarskie badanie palpacyjne piersi (szczególnie u nosicieli mutacji *BRCA2*)<br>– każdy męski nosiciel (szczególnie mutacji *BRCA2*) może rozważyć coroczny sktyning w kierunku raka prostaty, począwszy od 40.–45. r.ż.<br>– u wszystkich nosicieli mutacji *BRCA2* można rozważyć coroczne badanie dermatologiczne i okulistyczne w kierunku czerniaka, szczególnie w przypadku wystąpienia tego nowotworu u krewnych<br>– u każdego nosiciela mutacji *BRCA2*, szczególnie w przypadkach z rodzinnym obciążeniem rakiem trzustki, można rozważyć coroczny sktyning w kierunku raka trzustki (EUS lub MRI), począwszy od 50. r.ż. lub 10 lat wcześniej niż najmłodsze rozpoznanie raka trzustki w rodzinie |
| **mutacje germinalne *PALB2*** [8, 11, 13] | *PALB2* | zgodnie z modułem I NPZChN MZ[2], analiza obecności 2 wybranych mutacji *PALB2* (c.509_510del, c.168_171TTGT) powinna zostać wykonana:<br>a) u każdej osoby z rakiem piersi<br>b) w przypadku, gdy osoba z rozpoznaniem raka piersi jest niedostępna badaniu, a w rodzinie rozpoznano:<br>– obustronnego rak piersi<br>– raka piersi przed 40. r.ż.<br>– raka piersi u mężczyzny<br>– 2 przypadki raka piersi i/lub raka jajnika u osób będących dla siebie krewnymi I/II stopnia | – ryzyko rozwoju raka piersi u nosicielek do ok. 58% | – zwiększone ryzyko rozwoju raka trzustki<br>– zwiększone ryzyko rozwoju raka sutka u męskich nosicieli | – każda nosicielka powinna wykonywać comiesięczną samokontrolę palpacyjną piersi<br>– u każdej nosicielki rekomenduje się co 6 miesięcy lekarskie badanie palpacyjne piersi i badanie obrazowe piersi (wiek rozpoczęcia badań kontrolnych zależy od analizy rodowodowo-klinicznej, jednak należy ją rozpocząć nie później niż od 20.–25. r.ż.): MRI na przemian z USG (do 30. r.ż.) lub mammografią (po 30 .r.ż.)<br>– każda nosicielka może rozważyć obustronną profilaktyczną mastektomię, optymalnie z jednoczasową rekonstrukcją, brak jednak takich rekomendacji w module I NPZChN MZ<br>– osobę, u której zidentyfikowano mutację, należy poinformować, że w przypadku ciąży ze związku z nosicielem mutacji *PALB2,* istnieje 25% ryzyko urodzenia dziecka z anemią Fanconiego typu N |
| **mutacje germinalne *CHEK2*** [8, 11] | *CHEK2* | zgodnie z modułem I NPZChN MZ[2], analiza obecności 3 wybranych mutacji *CHEK2* (c.1100del, del5395, c.444+1G > A) powinna zostać wykonana:<br>a) u każdej osoby z rakiem piersi<br>b) w przypadku, gdy osoba z rozpoznaniem raka piersi jest niedostępna badaniu, a w rodzinie rozpoznano: | – ryzyko rozwoju raka piersi do ok. 39%<br><br>*Spektrum i ryzyko rozwoju nowotworów w dużej mierze zależy* | – ryzyko rozwoju raka prostaty<br>– ryzyko rozwoju brodawkowatego raka tarczycy | – każda nosicielka powinna wykonywać comiesięczną samokontrolę palpacyjną piersi<br>– u każdej nosicielki rekomenduje się co 6 miesięcy lekarskie badanie palpacyjne piersi i badanie obrazowe piersi (wiek rozpoczęcia badań kontrolnych zależy od analizy rodowodowo-klinicznej, jednak należy ją rozpocząć nie później niż od 20.–25. r.ż.): MRI |

| Zespół dziedzicznej predyspozycji do nowotworów | Geny, w których obecne są mutacje germinalne | Wskazania do testów genetycznych | Ryzyko wystąpienia raka piersi u nosicieli mutacji | Inne nowotwory ze spektrum o zwiększonym ryzyku wystąpienia oraz objawy towarzyszące | Zalecenia |
|---|---|---|---|---|---|
| | | – obustronnego rak piersi<br>– raka piersi przed 40. r.ż.<br>– raka piersi u mężczyzny<br>– 2 przypadki raka piersi i/lub raka jajnika u osób będących dla siebie krewnymi I/II stopnia | *od rodzaju stwierdzanej mutacji. Dla wielu wariantów CHEK2 dane literaturowe są niejednoznaczne.* | *Spektrum i ryzyko rozwoju nowotworów w dużej mierze zależy od rodzaju stwierdzanej mutacji. Dla wielu wariantów CHEK2 dane literaturowe są niejednoznaczne.* | na przemian z USG (do 30. r.ż.) lub mammografią (po 30. r.ż.), brak jednak rekomendacji do MRI piersi w module I NPZChN MZ[2]<br>– moduł I NPZChN MZ[2] dodatkowo zaleca coroczne USG tarczycy |
| **zespół Li i Fraumeniego (LFS)**<br>[8, 14] | *TP53* | sekwencjonowanie genu *TP53* jest rekomendowane jeśli:<br>1. są spełnione kryteria Chompret:<br>– rozpoznano raka piersi u pacjentki w wieku ≤30. r.ż.<br>– u pacjenta rozpoznano nowotwór złośliwy ze spektrum LFS w wieku ≤45. r.ż. i ma on co najmniej jednego krewnego I/II stopniu u którego rozpoznano nowotwór złośliwy spektrum LFS (za wyjątkiem raka piersi, jeśli ten wystąpił u probandki) w ≤55. r.ż. lub w postaci wieloogniskowej<br>– u pacjenta rozpoznano liczne, pierwotne nowotwory złośliwe (za wyjątkiem mnogich pierwotnych ognisk raka piersi), z czego co najmniej 2 należą do spektrum LFS, a pierwsze rozpoznanie pojawiło się w wieku ≤45. r.ż.<br>– u pacjenta rozpoznano rzadki nowotwór złośliwy, typowy dla LFS, jak: rak kory nadnerczy, nowotwór splotu naczyniówkowego, mięśniakomięsak prążkowanokomórkowy typu zarodkowego anaplastycznego<br>2. u pacjenta rozpoznano hipodiploidalną ostrą białaczkę limfoblastyczną (ALL) przed 21. r..ż.<br>3. w badaniach na komórkach guza:<br>– w obrębie tDNA stwierdzono obecność mutacji *TP53* o częstości allelicznej bliskiej 50% lub większej<br>– w ocenie IHC stwierdzono brak lub osłabioną ekspresję TP53 | – ryzyko rozwoju raka piersi u nosicielek do ok. 54% [14] –79% [8] (zwykle raki piersi premenopauzalne) | – zwraca uwagę młody wiek rozpoznań onkologicznych (w tym <18. r.ż.) oraz ryzyko wystąpienia mnogich nowotworów pierwotnych u jednej osoby<br>– choroba nowotworowa rozwija się u co najmniej 90% nosicielek i 70% męskich nosicieli mutacji *TP53*<br>– ryzyko rozwoju mięsaka (*sarcoma*) tkanek miękkich do ok. 27%<br>– ryzyko rozwoju kostniakomięsaka (*osteosarcoma*) do ok. 16%<br>– ryzyko rozwoju nowotworu złośliwego OUN do ok. 14% (szczególnie *glioblastoma*, *astrocytoma*)<br>– ryzyko rozwoju raka kory nadnerczy (ACC) do ok. 13%<br>– ryzyko rozwoju białaczki (szczególnie ALL, AML, MDS) do ok. 4%<br>– ryzyko rozwoju chłoniaka do ok. 2%<br>– ryzyko rozwoju raka jelita grubego (do ok. 3–8%) oraz raka żołądka<br>– ryzyko rozwoju czerniaka | – każda nosicielka powinna wykonywać comiesięczną samokontrolę palpacyjną piersi<br>– u każdej nosicielki od 20. r.ż. rekomenduje się co 6–12 miesięcy lekarskie badanie palpacyjne piersi<br>– u każdej nosicielki od 20. r.ż. rekomenduje się coroczne MRI piersi<br>– u nosicielek, u których doszło do rozwoju raka piersi, należy zrezygnować z operacji oszczędzającej piersi na rzecz mastektomii, z rozważeniem profilaktycznej mastektomii kontralateralnej, optymalnie z jednoczasową rekonstrukcją<br>– każda nosicielka może rozważyć obustronną profilaktyczną mastektomię, optymalnie z jednoczasową rekonstrukcją<br>– u wszystkich nosicieli od 25. r.ż. rekomenduje się wykonywanie gastroduodenoskopii i kolonoskopii (minimum co 5 lat, o częstości badania decyduje obraz endoskopowy)<br>– u wszystkich nosicieli rekomenduje się coroczne badanie neurologiczne oraz rozważenie corocznego MRI całego ciała i copółrocznej oceny morfologii krwi<br>– u wszystkich nosicieli można rozważyć USG jamy brzusznej i miednicy małej: co 3–4 miesiące do ukończenia 18. r.ż. co rok po 18. r.ż.<br>– u wszystkich nosicieli rekomenduje się coroczne badanie dermatologiczne<br>– u wszystkich nosicieli należy rezygnować z (lub ograniczać wykonywanie) badań i terapii narażających na promieniowanie X i jonizujące |

| Zespół dziedzicznej predyspozycji do nowotworów | Geny, w których obecne są mutacje germinalne | Wskazania do testów genetycznych | Ryzyko wystąpienia raka piersi u nosicieli mutacji | Inne nowotwory ze spektrum o zwiększonym ryzyku wystąpienia oraz objawy towarzyszące | Zalecenia |
|---|---|---|---|---|---|
| **Zespół Cowdena** [8, 15] | *PTEN* | wskazaniem do wykonania testów genetycznych *PTEN* jest uzyskanie co najmniej 10 punktów w skali Cleveland Clinic (CC score), która obejmuje m.in. ocenę występowania nowotworów złośliwych (m.in. raka piersi, raka endometrium, raka tarczycy, raka nerki) oraz guzów niezłośliwych i zmian pozanowotworowych typowych dla spektrum zespołu Cowdena<br><br>*https://www.lerner.ccf.org/gmi/ccscore/* | – ryzyko rozwoju raka piersi u kobiecych nosicielek do ok. 50%, według niektórych źródeł nawet do ok. 85% | – ryzyko rozwoju raka tarczycy (szczególnie pęcherzykowego) do ok. 35%<br>– ryzyko rozwoju raka nerki (szczególnie brodawkowatego) do ok. 35 %<br>– ryzyko rozwoju raka endometrium do ok. 28%<br>– ryzyko rozwoju raka jelita grubego do ok. 9%<br>– ryzyko rozwoju czerniaka do ok. 5%<br>– bardzo częste występowanie guzów niezłośliwych: polipów przewodu pokarmowego (hamartomatycznych, młodzieńczych, gruczolaków), dysplazji włóknisto-torbielowatej piersi, wola guzkowego i/lub gruczolaków tarczycy, mięśniaków macicy, malformacji naczyniowych<br>– częste współwystępowanie zmian skórno-śluzówkowych: zmian o typie trichilemmoma twarzy, papilomatozy skóry, brodawczaków jamy ustnej, rogowacenia akralnego, zmian piegowatych na skórze prącia, tłuszczaków i włókniaków skórnych<br>– makrocefalia<br>– możliwe cechy ze spektrum autyzmu i opóźnienie rozwoju psychoruchowego w dzieciństwie<br>– możliwe współwystępowanie choroby Lhermitte'a-Ducrosa (LDD) tj. dysplastycznego zwojaka móżdżku | – każda nosicielka powinna wykonywać comiesięczną samokontrolę palpacyjną piersi<br>– u każdej nosicielki od 20.–25. r.ż. rekomenduje się lekarskie badanie palpacyjne piersi co 6–12 miesięcy<br>– u każdej nosicielki od 30. r.ż. rekomenduje się coroczne MRI piersi i/lub mammografię<br>– u każdej nosicielki od 30.–35. r.ż. rekomenduje się coroczne TV-USG z biopsją endometrium (o ile uprzednio nie wykonano histerektomii)<br>– każda nosicielka może rozważyć obustronną profilaktyczną mastektomię, optymalnie z jednoczasową rekonstrukcją<br>– każda nosicielka może rozważyć profilaktyczną histerektomię<br>– u wszystkich nosicieli do wskazana coroczna kontrola dermatologiczna i coroczne USG tarczycy<br>– u wszystkich nosicieli zaleca się kolonoskopię od 35. r.ż., częstość badania zależy od obrazu endoskopowego<br>– u wszystkich nosicieli od 40. r.ż. zaleca się coroczne TK lub MRI nerek |

| Zespół dziedzicznej predyspozycji do nowotworów | Geny, w których obecne są mutacje germinalne | Wskazania do testów genetycznych | Ryzyko wystąpienia raka piersi u nosicieli mutacji | Inne nowotwory ze spektrum o zwiększonym ryzyku wystąpienia oraz objawy towarzyszące | Zalecenia |
|---|---|---|---|---|---|
| **mutacje germinalne *ATM*** [8, 16] | *ATM* | | – ryzyko rozwoju raka piersi u nosicielek do ok. 52% | – prawdopodobnie u nosicieli występuje dodatkowo umiarkowanie zwiększone ryzyko rozwoju raka żołądka i raka jelita grubego | – każda nosicielka powinna wykonywać comiesięczną samokontrolę palpacyjną piersi<br>– u każdej nosicielki rekomenduje się lekarskie badanie palpacyjne piersi co 6–12 miesięcy oraz coroczne MRI piersi (brak jednoznacznych rekomendacji co do wieku rozpoczęcia kontroli, prawdopodobnie nie później niż od 25. r.ż.)<br>– u wszystkich nosicieli należy rezygnować z (lub ograniczać wykonywanie) badań i terapii narażających na promieniowanie X i jonizujące<br>– osobę, u której zidentyfikowano mutację, należy poinformować, że w przypadku ciąży ze związku z nosicielem mutacji ATM, istnieje 25% ryzyko urodzenia dziecka z ataksją-teleangiektazją |
| **dziedziczny rozlany rak żołądka** [8, 17, 18] | *CDH1* | sekwencjonowanie wraz z analizą rearanżacji (delecji/duplikacji) genu *CDH1* rekomenduje się w przypadkach gdy:<br>– u pacjenta rozpoznano rozlanego raka żołądka w dowolnym wieku, a u co najmniej 1 jego krewnego I/II stopniu rozpoznano raka żołądka dowolnego typu<br>– u pacjenta lub u krewnego I/II stopniu rozpoznano rozlanego raka żołądka przed 40. r.ż.<br>– u pacjenta lub w rodzinie, wystąpił zarówno rozlany rak żołądka, jak i zrazikowy rak piersi, a co najmniej jedno rozpoznanie pojawiło się przed 50. r.ż. | – ryzyko rozwoju zrazikowego raka piersi u nosicielek do ok. 42% | – ryzyko rozwoju rozlanego raka żołądka do ok. 70% u mężczyzn i do ok. 56% u kobiet | – każda nosicielka powinna wykonywać comiesięczną samokontrolę palpacyjną piersi<br>– u każdej nosicielki od 20 r.ż. rekomenduje się co 6 miesięcy lekarskie badanie palpacyjne piersi i regularne badanie obrazowe piersi: coroczne MRI (od 20. r.ż.) na przemian z coroczną mammografią (dodatkowo od 30. r.ż.)<br>– każda nosicielka może rozważyć obustronną profilaktyczną mastektomię, optymalnie z jednoczasową rekonstrukcją<br>– u każdego dorosłego nosiciela rekomenduje się rozważenie profilaktycznej gastrektomii, wykonywanej optymalnie pomiędzy 20. a 30. r.ż.<br>– u nosicieli, którzy nie decydują się na profilaktyczną gastrektomię, optymalnie wskazane jest wykonywanie wysokiej rozdzielczości chromoendoskopii z użyciem indygokarminu i protokołu Cambridge (począwszy od o 5–10 lat młodszego niż najmłodsze zachorowanie w rodzinie, badanie wykonywane co 6–12 miesięcy)<br>– u każdego nosiciela od 40. r.ż. rekomenduje się badanie kolonoskopowe wykonywane co najmniej co 5 lat (o częstości badania decyduje obraz endoskopowy) |

| Zespół dziedzicznej predyspozycji do nowotworów | Geny, w których obecne są mutacje germinalne | Wskazania do testów genetycznych | Ryzyko wystąpienia raka piersi u nosicieli mutacji | Inne nowotwory ze spektrum o zwiększonym ryzyku wystąpienia oraz objawy towarzyszące | Zalecenia |
|---|---|---|---|---|---|
| **zespół Peutza-Jeghersa (PJS)** [8, 18, 19] | *STK11* | sekwencjonowanie genu *STK11* jest rekomendowane w przypadku pacjentów, u których:<br>– stwierdzono występowanie ≥2 polipów hamartomatycznych przewodu pokarmowego, potwierdzonych histopatologicznie<br>– stwierdzono występowanie co najmniej 1 polipa hamartomatycznego przewodu pokarmowego oraz obciążenie rodowodowe wskazujące na PJS<br>– stwierdzono występowanie co najmniej 1 polipa hamartomatycznego oraz obecność skórno-śluzówkowych plam przebarwieniowych typowych dla PJS<br>– stwierdzono obecność skórno-śluzówkowych plam przebarwieniowych typowych dla PJS oraz obciążenie rodowodowe wskazujące na PJS | – ryzyko rozwoju raka piersi u nosicielek do ok. 54% | – występowanie licznych polipów (zwykle hamartomatycznych) przewodu pokarmowego<br>– ryzyko rozwoju raka jelita grubego do ok. 39%<br>– ryzyko rozwoju raka trzustki do 36%<br>– ryzyko rozwoju raka żołądka do ok. 29%<br>– ryzyko rozwoju raka jelita cienkiego do ok. 13%<br>– ryzyko rozwoju guza jajnika SCTAT (guzy sznurów płciowych z pierścieniowatymi kanalikami) do ok. 21%<br>– ryzyko rozwoju gruczolaka złośliwego szyjki macicy do ok. 10%<br>– ryzyko rozwoju raka endometrium do ok. 9%<br>– ryzyko rozwoju nowotworu złośliwego jądra z komórek Sertoliego do ok. 9%<br>– ryzyko rozwoju raka płuc do ok. 17%<br>– często współwystępujące skórno-śluzówkowe plamy przebarwieniowe: wokół ust, oczu i nosa oraz na śluzówkach jamy ustnej, w okolicach krocza i na palcach | – każda nosicielka powinna wykonywać comiesięczną samokontrolę palpacyjną piersi<br>– u każdej nosicielki od 20.–25. r.ż. rekomenduje się co 6 miesięcy lekarskie badanie palpacyjne piersi i regularne badanie obrazowe piersi: coroczne MRI (od 20.–25. r.ż.) na przemian z coroczną mammografią (dodatkowo od 30. r.ż.)<br>– każda nosicielka może rozważyć obustronną profilaktyczną mastektomię, optymalnie z jednoczasową rekonstrukcją<br>– u każdego nosiciela rekomenduje się obrazowanie górnego odcinka przewodu pokarmowego i jelita cienkiego (gastroskopia/ MR enteroskopia/ endoskopia kapsułkowa) i kolonoskopię po raz pierwszy w 8. r.ż. a kolejnie:<br>• co 2–3 lata w przypadku obecności zmian polipowatych w 8. r.ż.<br>• w 18. r.ż. w przypadku nieobecnych zmian polipowatych w 8. r.ż. i następnie od 18. r.ż. co 2–3 lata<br>– u dziewczynek zaleca się USG miednicy małej z oceną jajników od dzieciństwa do 12. r.ż.<br>– u każdej dorosłej nosicielki rekomenduje się coroczne badanie TV-USG i coroczną ocenę stężenia CA-125 w surowicy<br>– u każdego nosiciela od 30. r.ż. rekomenduje się coroczny skryning w kierunku raka trzustki (EUS lub MRI-MRCP)<br>– u chłopców rekomenduje się coroczne badanie jąder (palpacja i ewentualne USG) począwszy od dzieciństwa do ok. 12. r.ż. |

[1]ESMO – European Society for Medical Oncology

[2]Narodowy Program Zwalczania Chorób Nowotworowych Ministerstwa Zdrowia

nia złośliwości histologicznej guza (*grading*), czterostopniowej klasyfikacji FIGO oraz platynowrażliwości guza.

Zgodnie z klasyfikacją Światowej Organizacji Zdrowia (World Health Organization – WHO) w obrębie epitelialnych nowotworów jajnika można wyróżnić:

- typ surowiczy (około 80% przypadków),
- typ endometrioidny (około 10% przypadków),
- typ jasnokomórkowy (około 5% przypadków),
- typ śluzowy,
- guzy z nabłonka przejściowego (guz Brennera),
- typ mieszany,
- typ niezróżnicowany,
- typ niesklasyfikowany [20].

Dodatkowo odrębnie wyróżnia się grupę epitelialnych guzów jajnika z pogranicza (*borderline*), które stanowią 10–15% guzów jajnika i charakteryzują się niejednoznacznymi cechami histopatologicznymi, które nie pozwalają na zidentyfikowanie ich ani jako nowotworów jajnika złośliwych, ani jako niezłośliwych. Zazwyczaj obserwuje się guzy *borderline* o typie surowiczym, rzadziej o typie śluzowym lub endometrioidnym [20].

Poza klasyfikacją standardową stosowany jest także podział epitelialnych guzów jajnika biorący pod uwagę łącznie: mechanizmy etiopatogenetyczne, typ histopatologiczny, stopień złośliwości histologicznej, zmiany molekularne, odpowiedź na chemioterapię oraz rokowanie. Zgodnie z tą oceną, można wyróżnić:

- typ 1. raka jajnika, który charakteryzuje się m.in.: niskim stopniem złośliwości histologicznej, stabilniejszym przebiegiem oraz częstymi mutacjami genów *KRAS, BRAF, ERBB2, PTEN, PIK3CA* i *ARID1A* w materiale genetycznym guza (mutacje *ARID1A* są szczególnie często identyfikowane w przypadkach raka jajnika endometrioidnego oraz jasnokomórkowego). Do typu 1 raka jajnika zalicza się raki jajnika o niskim stopniu złośliwości typu surowiczego, endometrioidnego, śluzowego, jasnokomórkowego, złośliwe guzy Brennera oraz guzy epitelialne typu borderline;
- typ 2. raka jajnika, który charakteryzuje się m.in.: wysokim stopniem złośliwości histologicznej, agresywnym przebiegiem i tendencją do przerzutowania, złym rokowaniem oraz częstymi mutacjami genów *TP53* (bardzo częste w przypadkach surowiczego raka jajnika o wysokim stopniu złośliwości), *BRCA1* i *BRCA2* (łącznie identyfikowane w około 20% przypadków raka jajnika typu 2.) w materiale genetycznym guza. Do typu 2. raka jajnika zalicza się raki jajnika o wysokim stopniu złośliwości typu surowiczego lub endometrioidnego, guzy typu mieszanego oraz guzy niezróżnicowane. Co charakterystyczne, w najczęstszych przypadkach raków jajnika typu 2., czyli typu surowiczego i o wysokim stopniu złośliwości histologicznej, sugeruje się specyficzny mechanizm etiopatogenetyczny z punktem wyjścia procesu nowotworowego w obrębie strzępków jajowodu [20].

## Rak jajnika – indywidualizacja terapii

### *Klasyfikacja histopatologiczna a odpowiedź na chemioterapię*

Podstawą leczenia pacjentek z rakiem jajnika pozostaje radykalne leczenie chirurgiczne oraz chemioterapia adjuwantowa, zwykle z użyciem pochodnych platyny (karboplatyna, cisplatyna) w połączeniu z paklitakselem. W kolejnych liniach leczenia, zależnie od platynowrażliwości guza, możliwe jest zastosowanie preparatów platyny oraz paklitakselu, tradycyjnej lub pegylowanej liposomalnej doksorubicyny (PLD), topotekanu, gemcytabiny i trabektedyny [20].

Markerem predykcyjnym odpowiedzi na klasyczny schemat chemioterapii jest m.in. typ histopatologiczny i stopień złośliwości raka jajnika. Niska efektywność standardowych protokołów chemioterapeutycznych opartych na związkach platyny obserwowana jest m.in. w przypadkach raka jajnika surowiczego o niskim stopniu złośliwości histologicznej i raka jajnika typu jasnokomórkowego [20].

### *Inhibitory PARP*

W leczeniu systemowym u pacjentek z rakiem jajnika coraz większe znaczenie zyskują inhibitory polimerazy poli(ADP-rybozy) (PARP) jak: olaparyb, niraparyb i rukaparyb. Mechanizm działania tych terapeutyków opiera się na indukowaniu dwuniciowych złamań DNA w komórkach nowotworu, co prowadzi do zatrzymania cyklu komórkowego i śmierci komórki nowotworowej. W związku z tym, najlepsze efekty leczenia z użyciem inhibitorów PARP uzyskuje się w przypadku obecności mutacji *BRCA1* lub *BRCA2* w obrębie tDNA, gdyż w takich guzach dochodzi do zaburzenia naprawy pęknięć DNA drogą rekombinacji homologicznej (*homologous recombination deficiency* – HRD) i uzależnienia procesu naprawczego od mechanizmów związanych z polimerazami PARP. Ze względu na powyższe do diagnostyki wprowadzono rutynowe wykonywanie sekwencjonowania obu genów na tDNA wyizolowanym z materiału pooperacyjnego, bloczka parafinowego, ewentualnie bioptatu. Włączenie inhibitorów PARP do terapii raka jajnika do niedawna uzależniano od obecności zmiany patogennej (klasa 5.) lub prawdopodobnie patogennej (klasa 4.) genu *BRCA1* lub *BRCA2* w tDNA.

Do zaburzenia naprawy pęknięć DNA drogą rekombinacji homologicznej może dochodzić także z racji innych zmian molekularnych niż mutacje *BRCA1* lub *BRCA2*, a przeprowadzone kolejne badania kliniczne wykazały, że efekty terapeutyczne ze stosowania inhibitorów PARP zaobserwowano ogólnie w przypadkach raka jajnika z cechami deficytu homologicznej rekombinacji genów. Istnieją na rynku komercyjne testy, które umożliwiają ocenę deficytu homologicznej rekombinacji genów i wynikającej z niego niestabilności genomowej w komórkach guza. Testy te bazują na pomiarze m.in.: utraty heterozygotyczności (*loss of heterozygosity* – LOH), zaburzenia równowagi telomerów alleli (*telomeric allelic imbalance*

– TAI) i uszkodzeń struktury chromosomów (*large scale state transitions* – LST). Jednak zwraca uwagę wysoki koszt badania. Ponadto najnowsze wyniki badań klinicznych wskazują, że w grupie pacjentek z rakiem jajnika bez mutacji *BRCA1* i *BRCA2* w tDNA, a nawet bez cech HRD, inhibitory PARP wykazują nadal istotną klinicznie, choć mniejszą skuteczność [20].

Obecnie zaleca się zastosowanie dowolnego inhibitora PARP u pacjentek z nawrotem platynowrażliwego raka jajnika o wysokim stopniu złośliwości, niezależnie od statusu mutacyjnego *BRCA1* i *BRCA2* w tDNA w leczeniu podtrzymującym po zastosowaniu chemioterapii opartej na związkach platyny oraz u pacjentek z zaawansowanym (stopień III i IV według FIGO), platynowrażliwym rakiem jajnika o wysokim stopniu złośliwości, z obecną mutacją *BRCA1* lub *BRCA2* w tDNA w leczeniu podtrzymującym po zastosowaniu chemioterapii opartej o związki platyny.

Pojawiły się również rekomendacje zalecające rozważenie monoterapii rukaparibem w kolejnej linii leczenia u pacjentek z rakiem jajnika i obecną mutacją *BRCA1/2* w tDNA, u których istnieją przeciwwskazania do chemioterapii z użyciem pochodnych platyny [20].

### *Inhibitory angiogenezy*

Wzmożona angiogenza jest jednym z patomechanizmów powodujących wzrost masy guza u pacjentek z rakiem jajnika. W związku z tym, w leczeniu raka jajnika rozważa się zastosowanie inhibitorów angiogenezy, takich jak bewacyzumab będący przeciwciałem monoklonalnym skierowanym przeciwko czynnikowi wzrostu śródbłonka naczyniowego (*vascular endothelial growth factor* – VEGF). Aktualne rekomendacje ESMO zalecają zastosowanie bewacyzumabu w pierwszej linii leczenia wraz z paklitakselem i karboplatyną u pacjentek z zaawansowanym rakiem jajnika (IV stopień FIGO i III stopień FIGO po nieoptymalnej cytoredukcji ze zmianami resztkowymi o wymiarach powyżej 1 centymetra) w schemacie adjuwantowym i podtrzymującym przez rok oraz w przypadkach wznowy u pacjentek z platynowrażliwym rakiem jajnika, które nie otrzymywały bewacyzumabu w pierwszej linii leczenia [20].

## Dziedziczny rak jajnika

Medycyna personalizowana w przypadkach raka jajnika, analogicznie jak w przypadkach raka piersi, rozciąga się również na indywidualne podejście profilaktyczno-terapeutyczne u nosicieli mutacji germinalnych związanych z zespołami dziedzicznych predyspozycji do nowotworów z rakiem jajnika w spektrum. Podobnie jak w przypadku dziedzicznych raków piersi, większość dziedzicznych raków jajnika związana jest z nosicielstwem mutacji germinalnej genu *BRCA1* lub *BRCA2,* które odpowiadają za zespół dziedzicznej predyspozycji do raka piersi i raka jajnika. Jednak z wysokim ryzykiem rozwoju raka jajnika wiążą się także mutacje *MLH1, MSH2, MSH6, EPCAM, PMS2* odpowiedzialne za zespół dziedzicznego niepolipowatego raka jelita grubego (*hereditary non-polyposis colorectal cancer* – HNPCC) czy mutacje germinalne w genach *BRIP1, RAD51C* lub *RAD51D* (tab. III). [8, 21].

Obecnie u pacjentek z rakiem jajnika, ze względu na rosnące znaczenie inhibitorów PARP w terapii, rekomenduje się rozpoczęcie diagnostyki molekularnej od sekwencjonowania genów *BRCA1* i *BRCA2* na tDNA, które może być izolowane zarówno z materiału pooperacyjnego, biopsyjnego, jak i z bloczka tkankowego. Wyniki przeprowadzanego sekwencjonowania poddawane są następnie obróbce bioinformatycznej i wnikliwej analizie celem oceny znaczenia klinicznego stwierdzanych wariantów. Obecność mutacji *BRCA1* lub *BRCA2* (warianty klasy 5. i 4.) w tDNA jest dobrym markerem predykcyjnym, który wskazuje na prawdopodobną wysoką efektywność inhibitorów PARP w terapii. Dodatkowo zidentyfikowanie mutacji *BRCA1* lub *BRCA2* w tDNA wymaga weryfikacji charakteru wykrytej zmiany (mutacja germinalna – dziedziczna czy somatyczna – niedziedziczna) poprzez analizę jej obecności w DNA wyizolowanym z komórek spoza nowotworu. Wyzwaniem pozostaje interpretacja wariantów VUS (klasa 3., warianty o nieznanym znaczeniu klinicznym), zarówno w kontekście wątpliwej wartości predykcyjnej w odniesieniu do inhibitorów PARP, jak i nieznanego wpływu germinalnych VUS na ryzyko nowotworzenia.

Niemniej, oprócz pacjentek ze zidentyfikowaną mutacją w tDNA, poradnictwem genetycznym powinny być objęte chore, u których nie zidentyfikowano mutacji w tDNA oraz te, u których nie wykonano badań molekularnych na tDNA. U każdej chorej z rakiem jajnika skierowanej do poradni genetycznej przeprowadzana jest analiza rodowodowo-kliniczna i diagnostyka różnicowa z uwzględnieniem dziedzicznego raka piersi i raka jajnika (*hereditary breast-ovarian cancer* – HBOC) oraz dziedzicznego niepolipowatego raka jelita grubego (*hereditary nonpolyposis colorectal cancer* – HNPCC *aka* zespół Lyncha). Natomiast u pacjentek, u których nie wykonywano sekwencjonowania genów *BRCA1* i *BRCA2* na tDNA, zleca się test genetyczny na DNA genomu konstytucyjnego w kierunku 5 mutacji fundatorowych genu *BRCA1*. W przypadkach obciążonych rodowodowo test jest poszerzany następnie o sekwencjonowanie genów *BRCA1* i *BRCA2*. I dopiero na tej podstawie udzielane są indywidualne zalecenia profilaktyczno-terapeutyczne (tab. III). U pacjentek z rakiem jajnika, szczególnie w przypadkach obciążonych rodzinnie nowotworami, u których nie stwierdzono mutacji w sekwencjonowaniu genów *BRCA1* i *BRCA2,* można również rozważyć wykonanie szerokopanelowych, komercyjnych testów genetycznych NGS pozwalających w ramach jednego badania na sekwencjonowanie wielu genów związanych z różnymi zespołami dziedzicznych predyspozycji do nowotworów. Każdy test genetyczny ma jednak swoje ograniczenia, a niestwierdzenie mutacji w badanym zakresie nie stanowi jednoznacznego wykluczenia podejrzewanego zespołu dziedzicznej predyspozycji do nowotworów. Zatem ostateczne zalecenia powinny być formowane na podstawie całościowej analizy z uwzględnieniem wyników badań molekularnych i oceny rodowodowo-klinicznej.

**Tabela III.** Wybrane zespoły dziedzicznych predyspozycji do nowotworów z rakiem jajnika w spektrum – charakterystyka i postępowanie terapeutyczno-profilaktyczne

| Zespół dziedzicznej predyspozycji do nowotworów | Geny, w których obecne są mutacje germinalne | Wskazania do testów genetycznych | Ryzyko wystąpienia raka jajnika u nosicielek mutacji | Inne nowotwory ze spektrum o zwiększonym ryzyku wystąpienia oraz objawy towarzyszące | Zalecenia |
|---|---|---|---|---|---|
| **rak piersi i jajnika (HBOC)** [8, 11] | *BRCA1* | zgodnie z ESMO[1]:<br>a) testy genetyczne w kierunku HBOC należy rozważyć w rodzinach, w których:<br>– rozpoznano raka jajnika<br>– rozpoznano raka piersi ≤50. r.ż.<br>– rozpoznano potrójnie ujemnego raka piersi (TNBC)<br>– rozpoznano ipsi- i/lub kontralateralnego raka piersi<br>– rozpoznano raka piersi u mężczyzny<br>– rozpoznano raka piersi u kobiety pochodzenia aszkenazyjskiego<br>– rozpoznano 2 raki piersi wśród krewnych I/II/III stopnia<br>– rozpoznano 3 raki piersi wśród krewnych I/II/III stopnia niezależnie od wieku<br>– rozpoznano raka trzustki i/lub raka prostaty o punktacji Gleasona ≥7 oraz raka piersi i/lub raka jajnika<br>b) optymalny zakres testu to sekwencjonowanie oraz ocena dużych rearanżacji (delecji/duplikacji) genów *BRCA*1 i *BRCA2*<br>c) w rodzinach, w których zidentyfikowano specyficzną mutację *BRCA1/2*, należy wykonać analizę obecności rodzinnej mutacji u krewnych nosiciela, w pierwszej kolejności I stopnia<br>zgodnie z modułem I NPZChN MZ[2]:<br>a) analiza obecności 5, najczęstszych dla populacji polskiej, mutacji genu *BRCA1* (c.5266dupC, c.181T > G, c.4035del, c.66_67AG, c.3695_3699GTAAA) u:<br>– każdej osoby z rozpoznaniem raka piersi (w tym DCIS, rak sutka u mężczyzny)<br>– każdej pacjentki z rakiem jajnika (w tym rakiem otrzewnej i rakiem jajowodu)<br>– w rodzinach obciążonych wystąpieniem raka piersi i/lub raka jajnika, w przypadkach gdy osoba z chorobą nowotworową jest niedostępna badaniu, analizę należy wykonać u najbliższych krewnych (optymalnie I, ewentualnie II stopnia)<br>b) sekwencjonowanie genów *BRCA1* i *BRCA2:*<br>– tylko u osób z rozpoznaniem raka piersi i/lub raka jajnika<br>– tylko w przypadkach, gdy wykluczono obecność 5 najczęstszych dla populacji polskiej mutacji<br>– tylko w sytuacji, gdy:<br>• u pacjentki wystąpił zarówno rak piersi, jak i rak jajnika, w tym pierwsze rozpoznanie postawiono przed 50. r.ż.<br>• u pacjentki wystąpił obustronny rak piersi, w tym pierwsze rozpoznanie postawiono przed 50. r.ż.<br>• u chorej rozpoznano raka piersi lub raka jajnika i posiada ona krewnego I i/lub II stopnia, u którego rozpoznano raka piersi i/ lub raka jajnika, a przynajmniej jedno z tych zachorowań wystąpiło przed 50. r.ż. | – ryzyko rozwoju raka jajnika do ok. 63% | – ryzyko rozwoju raka piersi u nosicielek do ok. 87%<br>– ryzyko rozwoju raka piersi u męskich nosicieli do ok. 1%<br>– ryzyko rozwoju raka prostaty u nosicieli do ok. 8,5%<br>– ryzyko rozwoju raka trzustki do ok. 3% | – u każdej nosicielki od 30 r.ż. rekomenduje się wykonywanie TV-USG miednicy małej oraz ocenę stężenia CA125 w surowicy co 6–12 miesięcy<br>– u każdej nosicielki rekomenduje się profilaktyczną, obustronną adneksektomię, optymalnie w wieku 35.–40. r.ż., po zakończeniu planów prokreacyjnych<br>– u nosicielek z rozpoznaniem raka jajnika przewiduje się dobrą odpowiedź na pochodne platyny i inhibitory PARP<br>– każda nosicielka powinna wykonywać comiesięczną samokontrolę palpacyjną piersi<br>– u każdej nosicielki rekomenduje się długie karmienie piersią i rezygnację z/ ograniczenie hormonalnej terapii zastępczej (HTZ)<br>– u każdej nosicielki rekomenduje się co 6 miesięcy lekarskie badanie palpacyjne piersi i badanie obrazowe piersi (wiek rozpoczęcia badań kontrolnych zależy od analizy rodowodowo-klinicznej, jednak należy ją rozpocząć nie później niż od 25. r.ż.): MRI na przemian z USG (do 30. r.ż.) lub mammografią (po 30. r.ż.)<br>– u nosicielek, u których doszło do rozwoju raka piersi, należy zrezygnować z operacji oszczędzającej piersi na rzecz mastektomii, z rozważeniem profilaktycznej mastektomii kontralateralnej, optymalnie z jednoczasową rekonstrukcją<br>– każda nosicielka może rozważyć obustronną profilaktyczną mastektomię, optymalnie z jednoczasową rekonstrukcją<br>– u każdej nosicielki można rozważyć chemoprewencję z użyciem tamoksyfenu<br>– u nosicielek, u których doszło do rozwoju raka piersi typu potrójnie negatywnego lub luminalnego ulegającego progresji pomimo terapii antyestrogenowej, w kolejnej linii leczenia (po antracyklinie i taksanach) należy rozważyć inhibitory PARP (olaparyb lub talazaparyb) |
| | *BRCA2* | | – ryzyko rozwoju raka jajnika do ok. 27% | – ryzyko rozwoju raka piersi u nosicielek do ok. 84%<br>– ryzyko rozwoju raka piersi u męskich nosicieli do ok. 9%<br>– ryzyko rozwoju raka prostaty u nosicieli do ok. 20%<br>– ryzyko rozwoju raka trzustki do ok. 7%<br>– dyskretnie zwiększone ryzyko rozwoju czerniaka (skóry i/lub gałki ocznej) | |

| Zespół dziedzicznej predyspozycji do nowotworów | Geny, w których obecne są mutacje germinalne | Wskazania do testów genetycznych | Ryzyko wystąpienia raka jajnika u nosicielek mutacji | Inne nowotwory ze spektrum o zwiększonym ryzyku wystąpienia oraz objawy towarzyszące | Zalecenia |
|---|---|---|---|---|---|
| | | • u chorej rozpoznano raka piersi przed 50. r.ż. lub raka jajnika w dowolnym wieku i dodatkowo wśród krewnych I i/lub II stopnia pojawiło się rozpoznanie raka piersi u mężczyzny i/lub raka jajnika<br>c) w rodzinach, w których zidentyfikowano specyficzną mutację *BRCA1/2*, należy wykonać analizę obecności rodzinnej mutacji u krewnych nosiciela, w pierwszej kolejności I stopnia w przypadku zidentyfikowania specyficznej mutacji *BRCA1/2* w DNA z komórek guza (tDNA), należy wykonać analizę jej obecności na DNA wyizolowanym spoza komórek guza (krew, ślina, wymaz z jamy ustnej, bioptat skóry) celem oceny charakteru mutacji (somatyczna, tj. niedziedziczna czy germinalna, tj. dziedziczna) | | | – każdy męski nosiciel powinien prowadzić regularną samokontrolę piersi a od 30.–35. r.ż. rekomenduje się coroczne lekarskie badanie palpacyjne piersi (szczególnie u nosicieli mutacji *BRCA2*)<br>– każdy męski nosiciel (szczególnie mutacji *BRCA2*) może rozważyć coroczny screening w kierunku raka prostaty począwszy od 40.–45. r.ż.<br>– u wszystkich nosicieli mutacji *BRCA2* można rozważyć coroczne badanie dermatologiczne i okulistyczne w kieunku czerniaka, szczególnie w przypadku wystąpienia tego nowotworu u krewnych |
| **dziedziczny niepolipowaty rak jelita grubego (HNPCC, zespół Lyncha)**<br>[8, 18, 22] | *MLH1, MSH2, MSH6, EPCAM, PMS2* | zgodnie z rekomendacjami ESMO[1]:<br>a) w każdym przypadku raka jelita grubego należy wykonać badania IHC analizujące ekspresję białek MLH1, MSH2, MSH6 oraz PMS2 i/lub ocenę niestabilności mikrosatelitarnej (MSI) na komórkach guza, a test genetyczny (sekwencjonowanie i ocenę dużych rearanżacji genów związanych z HNPCC) należy wykonać tylko w przypadku nieprawidłowych wyników IHC i/lub MSI<br>b) w przypadkach, gdy komórki guza i/lub osoba z rozpoznaniem raka jelita grubego są niedostępne badaniu, test genetyczny (sekwencjonowanie i ocenę dużych rearanżacji genów związanych z HNPCC) należy wykonać, gdy są spełnione co najmniej rekomendacje Bethesda:<br>– rak jelita grubego rozpoznany przed 50. r.ż.<br>– wystąpienie u pacjenta co najmniej 2 nowotworów złośliwych ze spektrum HNPCC<br>– rak jelita grubego rozpoznany przed 60. r.ż. i prezentujący cechy histologiczne typowe dla wysokiej niestabilności mikrosatelitarnej<br>– pacjent z rakiem jelita grubego, którego co najmniej 1 krewny I stopnia zachorował na nowotwór złośliwy ze spektrum HNPCC, a przynajmniej jedno z tych rozpoznań postawiono przed 50. r.ż.<br>– pacjent z rakiem jelita grubego, którego co najmniej 2 krewnych I/II stopnia zachorowało na nowotwór złośliwy ze spektrum HNPCC niezależnie od wieku rozpoznania<br>zgodnie z modułem II NPZChN MZ[2]:<br>a) w przypadku spełnionych rekomendacji Bethesda, należy wykonać badanie IHC analizujące ekspresję białek MLH1, MSH2, MSH6 oraz PMS2 na komórkach raka jelita, a w przypadku nieprawidłowych wyników IHC rozszerzyć diagnostykę o a test genetyczny analizujący geny związane z HNPCC | – ryzyko rozwoju raka jajnika do ok. 20%<br><br>*Ryzyko rozwoju poszczególnych nowotworów zależy od genu, w obrębie którego doszło do mutacji germinalnej.* | – ryzyko rozwoju raka jelita grubego do ok. 74%<br>– ryzyko rozwoju raka endometrium do ok. 54%<br>– ryzyko rozwoju raka żołądka do ok. 18%<br>– ryzyko rozwoju raka jelita cienkiego do ok. 12%<br>– ryzyko rozwoju raka dróg żółciowych do ok. 6%<br>– ryzyko rozwoju raka dróg moczowych (urotelialnego) do ok. 25%<br>– ryzyko rozwoju guza OUN (tzw. zespół Turcota) do ok. 6%<br>– dodatkowo u nosicieli mutacji *MLH1* lub *MSH2*:<br>• zwiększone do ok. 30% ryzyko rozwoju raka prostaty<br>• zwiększone do ok. 18% ryzyko rozwoju raka piersi<br>• zwiększone do ok. 9% ryzyko rozwoju raka trzustki<br>• zwiększone do ok. 9% ryzyko wystąpienia guzów z gruczołów skóry (tzw. zespół Muir-Torre) | – u każdego nosiciela rekomenduje się coroczną kolonoskopię:<br>• począwszy od 20.–25. r.ż. u nosicieli mutacji *MLH1* i *MSH2*<br>• począwszy od 30.–35. r.ż. u nosicieli mutacji *MSH6, PMS2 i EPCAM*<br>– w przypadku rozpoznania raka jelita grubego rekomenduje się subtotalną kolektomię a następnie badania endoskopowe pozostawionej części jelita grubego co najmniej co 2 lata<br>– u każdego nosiciela od 30–35 r.ż. rekomenduje rozważenie gastroduodenoskopii co 1–3 lata<br>– u każdej nosicielki, rekomenduje się od 30.–35. r.ż. coroczne TV-USG z biopsją endometrium (o ile uprzednio nie wykonano histerektomii) oraz coroczną ocenę stężenia CA-125 w surowicy<br>– każda nosicielka może rozważyć profilaktyczną obustronną adneksektomię z histerktomią po zakończeniu planów prokreacyjnych (optymalnie ok. 35.–40. r.ż.)<br>– u każdego nosiciela zaleca się coroczne badanie neurologiczne |

| Zespół dziedzicznej predyspozycji do nowotworów | Geny, w których obecne są mutacje germinalne | Wskazania do testów genetycznych | Ryzyko wystąpienia raka jajnika u nosicielek mutacji | Inne nowotwory ze spektrum o zwiększonym ryzyku wystąpienia oraz objawy towarzyszące | Zalecenia |
|---|---|---|---|---|---|
| | | b) w przypadkach, gdy komórki guza i/lub osoba z rozpoznaniem raka jelita grubego są niedostępne badaniu, test genetyczny analizujący geny związane z HNPCC należy wykonać, gdy są spełnione co najmniej rekomendacje Bethesda | | *Ryzyko rozwoju poszczególnych nowotworów zależy od genu, w obrębie którego doszło do mutacji germinalnej.* | |
| **mutacje germinalne *RAD51*** [23] | *RAD51C* *RAD51D* | | – umiarkowanie zwiększone ryzyko rozwoju raka jajnika:<br>• dla mutacji *RAD51C* OR ok. 5%<br>• dla mutacji *RAD51D* OR ok. 7% | – aktualnie brak wystarczających danych na temat zwiększonego ryzyka rozwoju innych nowotworów | – każda nosicielka może rozważyć profilaktyczną obustronną adneksektomię po 45. r.ż. |
| **mutacje germinalne *BRIP1*** [23] | *BRIP1* | | – umiarkowanie zwiększone ryzyko rozwoju raka jajnika: OR ok. 4% | – aktualnie brak wystarczających danych na temat zwiększonego ryzyka rozwoju innych nowotworów | – każda nosicielka może rozważyć profilaktyczną obustronną adneksektomię po 45. r.ż. |

[1]ESMO – European Society for Medical Oncology

[2]Narodowy Program Zwalczania Chorób Nowotworowych Ministerstwa Zdrowia

W przypadku rozpoznania nosicielstwa mutacji germinalnej pacjentka powinna być poinformowana o ryzyku występowania mutacji w rodzinie. Podkreśla się konieczność objęcia poradnictwem genetycznym nie tylko chorych z dziedzicznym rakiem jajnika, ale także ich wytypowanych krewnych. Indywidualizacja zaleceń medycznych dotyczy wszystkich nosicieli mutacji (również tych z rozpoznaniem innego nowotworu ze spektrum danego zespołu predyspozycji, jak i tych bez rozpoznania onkologicznego), a także rodzin z obciążeniem nowotworami, w których nie wykryto mutacji sprawczej.

Szczegółowa charakterystyka najczęstszych zespołów dziedzicznych predyspozycji do nowotworów z rakiem jajnika w spektrum oraz zalecenia terapeutyczno-profilaktyczne dla nosicieli mutacji, z uwzględnieniem wytycznych ESMO i modułu I oraz modułu II NPZChN MZ, zostały ujęte w tabeli III.

## Podsumowanie

Medycyna personalizowana znajduje coraz szersze zastosowanie w profilaktyce i leczeniu raka piersi oraz raka jajnika. Wykorzystanie indywidualnie dobranej terapii opartej na markerach immunohistochemicznych i molekularnych zwiększa szanse pacjentów na uniknięcie działań niepożądanych czy wydłużenie czasu przeżycia i czasu przeżycia wolnego od progresji.

Coraz szerszy dostęp do molekularnych badań szerokopanelowych i całogenomowych pozwala poznać indywidualne patomechanizmy, które prowadzą do transformacji nowotworowej w obrębie guza, jak i do przerzutowania, zaś wiedza ta daje nadzieje na zastosowanie potencjalnie skutecznych terapii celowanych molekularnie. Z kolei identyfikacja chorych z dziedzicznym rakiem piersi i/lub dziedzicznym rakiem jajnika pozwala na sformułowanie spersonalizowanych zaleceń profilaktyczno-terapeutycznych, zarówno dla chorych, jak i dla członków ich rodzin. Zastosowanie takiego podejścia w przypadkach rozpoznania raka piersi czy raka jajnika wymaga jednak całościowego spojrzenia na pacjenta oraz wielospecjalistycznej, skoordynowanej opieki z udziałem onkologa, chirurga, ginekologa, genetyka, patomorfologa i diagnosty laboratoryjnego.

**Konflikt interesów:** nie zgłoszono

**Anna Doraczyńska-Kowalik**
*Uniwersytet Medyczny im. Piastów Śląskich we Wrocławiu*
*Katedra i Zakład Genetyki*
*ul. K. Marcinkowskiego 1*
*50-368 Wrocław*
*e-mail: a.dor.kow@gmail.com*

*Otrzymano i zaakceptowano: 15 sierpnia 2020*

## Piśmiennictwo

1. Sąsiadek M, Łaczmańska I, Maciejczyk A, et al. Fundamentals of personalised medicine in genetic testing-based oncology. NOWOTWORY J Oncol. 2020; 70(4): 144–149, doi: 10.5603/njo.2020.0029.
2. Cardoso F, Kyriakides S, Ohno S, et al. ESMO Guidelines Committee. Electronic address: clinicalguidelines@esmo.org. Early breast cancer: ESMO Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up†. Ann Oncol. 2019; 30(8): 1194–1220, doi: 10.1093/annonc/mdz173, indexed in Pubmed: 31161190.
3. Duffy MJ, Harbeck N, Nap M, et al. Clinical use of biomarkers in breast cancer: Updated guidelines from the European Group on Tumor Markers (EGTM). Eur J Cancer. 2017; 75: 284–298, doi: 10.1016/j.ejca.2017.01.017, indexed in Pubmed: 28259011.
4. Cardoso F, Senkus E, Costa A, et al. 4th ESO-ESMO International Consensus Guidelines for Advanced Breast Cancer (ABC 4)†. Ann Oncol. 2018; 29(8): 1634–1657, doi: 10.1093/annonc/mdy192, indexed in Pubmed: 30032243.
5. André F, Ciruelos E, Rubovszky G, et al. SOLAR-1 Study Group. Alpelisib for -Mutated, Hormone Receptor-Positive Advanced Breast Cancer. N Engl J Med. 2019; 380(20): 1929–1940, doi: 10.1056/NEJMoa1813904, indexed in Pubmed: 31091374.
6. Low SK, Zembutsu H, Nakamura Y. Breast cancer: The translation of big genomic data to cancer precision medicine. Cancer Sci. 2018; 109(3): 497–506, doi: 10.1111/cas.13463, indexed in Pubmed: 29215763.
7. Ross JS, Gay LM. Comprehensive genomic sequencing and the molecular profiles of clinically advanced breast cancer. Pathology. 2017; 49(2): 120–132, doi: 10.1016/j.pathol.2016.11.005, indexed in Pubmed: 28034454.
8. Paluch-Shimon S, Cardoso F, Sessa C, et al. ESMO Guidelines Committee. Prevention and screening in BRCA mutation carriers and other breast/ovarian hereditary cancer syndromes: ESMO Clinical Practice Guidelines for cancer prevention and screening. Ann Oncol. 2016; 27(suppl 5): v103–v110, doi: 10.1093/annonc/mdw327, indexed in Pubmed: 27664246.
9. Tung N, Lin NU, Kidd J, et al. Frequency of Germline Mutations in 25 Cancer Susceptibility Genes in a Sequential Series of Patients With Breast Cancer. J Clin Oncol. 2016; 34(13): 1460–1468, doi: 10.1200/JCO.2015.65.0747, indexed in Pubmed: 26976419.
10. Kowalik A, Siołek M, Kopczyński J, et al. BRCA1 founder mutations and beyond in the Polish population: A single-institution BRCA1/2 next-generation sequencing study. PLoS One. 2018; 13(7): e0201086, doi: 10.1371/journal.pone.0201086, indexed in Pubmed: 30040829.
11. Petrucelli N, Daly MB, Pal T. BRCA1- and BRCA2-Associated Hereditary Breast and Ovarian Cancer. 1998 Sep 4 [Updated 2016 Dec 15]. In: Adam MP, Ardinger HH, Pagon RA, et al. ed. GeneReviews® [Internet]. University of Washington, Seattle 1993-2020.
12. Li MM, Datto M, Duncavage EJ, et al. Standards and Guidelines for the Interpretation and Reporting of Sequence Variants in Cancer: A Joint Consensus Recommendation of the Association for Molecular Pathology, American Society of Clinical Oncology, and College of American Pathologists. J Mol Diagn. 2017; 19(1): 4–23, doi: 10.1016/j.jmoldx.2016.10.002, indexed in Pubmed: 27993330.
13. Antoniou AC, Casadei S, Heikkinen T, et al. Breast-cancer risk in families with mutations in PALB2. N Engl J Med. 2014; 371(6): 497–506, doi: 10.1056/NEJMoa1400382, indexed in Pubmed: 25099575.
14. Schneider K, Zelley K, Nichols KE, et al. Li-Fraumeni Syndrome. 1999 Jan 19 [Updated 2019 Nov 21]. In: Adam MP, Ardinger HH, Pagon RA, et al. ed. GeneReviews® [Internet]. University of Washington, Seattle 1993-2020.
15. Eng C. PTEN Hamartoma Tumor Syndrome. 2001 Nov 29 [Updated 2016 Jun 2]. In: Adam MP, Ardinger HH, Pagon RA, et al. ed. GeneReviews® [Internet]. University of Washington, Seattle 1993-2020.
16. Thompson D, Duedal S, Kirner J, et al. Cancer risks and mortality in heterozygous ATM mutation carriers. J Natl Cancer Inst. 2005; 97(11): 813–822, doi: 10.1093/jnci/dji141, indexed in Pubmed: 15928302.
17. Kaurah P, Huntsman DG. Hereditary Diffuse Gastric Cancer. 2002 Nov 4 [Updated 2018 Mar 22]. In: Adam MP, Ardinger HH, Pagon RA, et al. ed. GeneReviews® [Internet]. University of Washington, Seattle 1993-2020.
18. Stjepanovic N, Moreira L, Carneiro F, et al. ESMO Guidelines Committee. Electronic address: clinicalguidelines@esmo.org. Hereditary gastrointestinal cancers: ESMO Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up†. Ann Oncol. 2019; 30(10): 1558–1571, doi: 10.1093/annonc/mdz233, indexed in Pubmed: 31378807.
19. McGarrity TJ, Amos CI, Baker MJ. Peutz-Jeghers Syndrome. 2001 Feb 23 [Updated 2016 Jul 14]. In: Adam MP, Ardinger HH, Pagon RA, et al. ed. GeneReviews® [Internet]. University of Washington, Seattle 1993-2020.
20. Ledermann JA, Raja FA, Fotopoulou C, et al. ESMO Guidelines Working Group. Newly diagnosed and relapsed epithelial ovarian carcinoma: ESMO Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-

-up. Ann Oncol. 2013; 24 Suppl 6: vi24–vi32, doi: 10.1093/annonc/mdt333, indexed in Pubmed: 24078660.
21. Walsh T, Casadei S, Lee MK, et al. Mutations in 12 genes for inherited ovarian, fallopian tube, and peritoneal carcinoma identified by massively parallel sequencing. Proc Natl Acad Sci U S A. 2011; 108(44): 18032–18037, doi: 10.1073/pnas.1115052108, indexed in Pubmed: 22006311.
22. Kohlmann W, Gruber SB. Lynch Syndrome. 2004 Feb 5 [Updated 2018 Apr 12]. In: Adam MP, Ardinger HH, Pagon RA, et al. ed. GeneReviews® [Internet]. University of Washington, Seattle 1993-2020.
23. Suszynska M, Ratajska M, Kozlowski P. BRIP1, RAD51C, and RAD51D mutations are associated with high susceptibility to ovarian cancer: mutation prevalence and precise risk estimates based on a pooled analysis of ~30,000 cases. J Ovarian Res. 2020; 13(1): 50, doi: 10.1186/s13048-020-00654-3, indexed in Pubmed: 32359370.

VIA MEDICA

Artykuł przeglądowy / Review article

Biuletyn Polskiego
Towarzystwa Onkologicznego
NOWOTWORY
2020, tom 5, nr 5, 273–275
© Polskie Towarzystwo Onkologiczne
ISSN 2543–5248
www.nowotwory.edu.pl

# Breast cancer – extracapsular extension in the sentinel lymph node

Piotr Kędzierawski

*Institute of Health Sciences, Collegium Medicum Jan Kochanowski University Kielce, Radiotherapy Department the Holycross Cancer Centre, Kielce*

Invasive breast cancer is the most common malignancy in women. At present, in the majority of cases it is recognized at an early stage. Its most common site of metastasis is the axilla region, and for women without clinically suspected lymph nodes a sentinel lymph node biopsy (SLNB) is the method of choice in diagnostics and treatment process. It allows, in many cases, axillary lymphadenectomy to be avoided and the risk of complications after a surgical treatment to be diminished. Extracapsular extension (ECE) of nodal metastasis, defined as extension of cancer cells through the nodal capsule, is an important prognostic factor. The aim of this paper is to review the literature on ECE in the sentinel lymph node (SLN).

**Key words:** breast cancer, sentinel lymph node, extracapsular extension

## Introduction

For the last decade, axillary lymphadenectomy (ALND) has not been mandatory for patients with 1–2 sentinel nodes with macrometastases who were undergoing lumpectomy and adjuvant radiotherapy as part of their treatment, according to an ACOSOG Z0011 trial or an AMAROS trial. The outcomes of these trials showed no differences in recurrence and survival between patients who had undergone ALND and those who had not undergone ALND, but the presence or absence of extracapsular extension was not analyzed in these trials [1–3].

Extracapsular extension (ECE ) can be connected with poor prognosis and its diameter should be determined, because in many cases this factor determines the necessity of performing an ALND or regional lymph node radiotherapy.

## Biological subtype of breast cancer and positive SLN

Luminal tumours are the most common breast cancer and they represent about 70% of all cases of breast cancer [4–7]. In most patients with luminal A cancer, surgery is used up-front. In women with clinically negative lymph nodes, sentinel lymph node biopsy (SLNB) is the method of choice instead of an ALND. Some authors point to different factors influencing the presence of metastases in the sentinel lymph nodes, such as: age, the diameter of the tumour, grade, and the lobular type of the cancer. Luminal A breast cancers are usually of low histological grade with slow growth and a good prognosis, however quite frequently, the illness is more advanced at the moment of diagnosis [8–9]. For women with luminal B HER2-negative cancer, an additionally high Ki-67 factor is connected with the possibility of a positive sentinel lymph node [10–11].

For triple negative or HER2-positive cancer patients, the strategy of treatment has changed lately and therapy usually starts with chemotherapy [12]. For patients with an overexpression of the HER2 receptor, the probability of metastasis to SLN and ECE is much higher [11]. Systemic treatment leads, in more than 40% of patients, to a complete pathological response (ypT0N0) and very often SLNB is advised. However, for women with clinically suspected or with metastasis diagnosed before

**Jak cytować / How to cite:**
Kędzierawski P. ***Breast cancer – extracapsular extension in the sentinel lymph node.*** *NOWOTWORY J Oncol* 2020; 70: 203–205.

treatment an ALND is mandatory. On the other hand, for triple negative or HER2-positive T1 patients, with tumours less than 1cm in diameter, surgery is an up-front strategy [12–16].

## ECE in a sentinel lymph node and correlation with non-sentinel lymph node (NSLN) metastases

In most of the papers presented, ECE in sentinel lymph nodes is connected with metastases to NSLNs. More metastatic SLNs are connected with a higher probability of positive NSLNs. The ratio between metastatic sentinel lymph nodes and removed sentinel lymph nodes is very important. The higher the ratio, the greater the probability of metastases to NSLNs [17–21]. In his paper, Palamba showed that for patients with ECE the probability of the occupation of additional lymph nodes by cancer cells is much higher – 84.6% for massive, 58.5% for minimal, and only 14.5% for sentinel lymph nodes without extracapsular extension [22]. Similar conclusions were presented by Gooch et al. The risk of metastases to NSLNs was connected with the diameter of ECE. For infiltration greater than 2 mm, or for lesser than 2 mm, or for no extracapsular infiltration, the probability of the occupation of more than four axillary lymph nodes was 33%, 8.5% and 2.5%, respectively [10]. In yet another paper, this feature was also presented, but it was not an independent factor for disease free survival (DFS) and overall survival (OS) [23]. Schwentner, analyzing the outcomes of 324 women showed that the probability of increasing pN status (pN1 to pN2–3) was much higher in patients with ECE after performing an axillary dissection [24].

## The diameter of ECE in the sentinel lymph node

In the literature, we do not meet a correct definition of extracapsular extension in connection with its clinical meaning. In pathological reports, however, very often, we find only the sentence that ECE is present and in some that ECE is absent which can be understood as the true absence of ECE or as the situation that this feature was not assessed by the pathologist. In the analysis presented by Vane et al., in a group of 3502 patients, information on ECE was available for about 60% of them [10]. Nottegar et al. have performed an analysis of proper papers concerning the issue of ECE, and five articles were included by them in their meta-analysis. In four out of the five articles, the analysis was connected only with a short piece of information that ECE was present or absent without estimation of its diameter [25]. The lack of information on the diameter of the ECE can be accepted in a situation where an axillary dissection was performed and there is a huge number of metastatic lymph nodes, which is connected with poorer prognosis and the necessity of systemic treatment, not only for cancers with worse prognosis (triple negative or non-luminal) but also for patients with luminal ones. After SLNB and the presence of ECE, it is mandatory to estimate the diameter of the ECE, because not only is it connected with prognosis, but it also influences the planning of further therapy. The relevance for prognosis of extracapsular extension was proven in patients with other cancers [26–28].

In the 5$^{th}$ edition of The American Joint Committee of Cancer (AJCC) Cancer Staging Manual, the presence of ECE was recognised and named as subcategory pN1biii, but was removed from following editions [29]. This factor has also not been assessed in clinical trials. In the ACOSOG Z0011 trial, patients with ECE were excluded from the analysis and in the AMAROS trial this factor has not been evaluated. The authors pointed to the fact that the diameter of the ECE can influence both DFS and OS. When this diameter exceeded 2 mm, the risk of locoregional failure was greater than 20% and influenced DFS [30–32]. Nevertheless, this fact was not confirmed by others. In their paper Choi et al. presented the fact that in cases of ECE less than 2 mm the risk of recurrence was the same as for patients without ECE [33].

Similar conclusions were shown by Barrio et al. However, the mean time of observation was only 21 months, there were no nodal failures in patients with ECE in sentinel lymph nodes and they were not treated with an axillary dissection, but rather biologically oriented systemic treatment and locoregional radiotherapy were used. The risk of nodal failure in this group was only 1.5% [34]. The research of Kanyilmaz et al. has shown that the extent of the ECE is a prognostic factor for survival in pT1–2N1 breast cancer patients with a diameter of extracapsular extension greater than 1 mm. This factor, according to the authors, was connected with shorter OS and DFS [35].

## Conclusions

In an era of diminishing surgical treatment in the breast area and axilla region, it seems to be very important to precisely estimate the diameter of any extracapsular extension in the sentinel lymph nodes. In an era of biologically directed systemic treatment and conformal radiotherapy, it is probable that we can avoid the harmful consequences of surgical procedures in many patients [12].

Pathologists should include the diameter of the ECE in their reports to help, much more so than presently, clinicians take decisions about the best oncological treatment for women with breast cancer. As the data mentioned shows, a diameter of 1–2 mm for an extracapsular extension in SLN is crucial (pivotal). The prognostic importance of ECE must also be confirmed by future clinical trials.

**Conflict of interest:** none declared

**Piotr Kędzierawski**
*Jan Kochanowski University*
*Collegium Medicum, Institute of the Health Sciences*
*Department of Radiotherapy the Holycross Cancer Centre*
*ul. Artwińskiego 3*
*25-734 Kielce, Poland*
*e-mail: piotrkedzierawski@wp.pl*

*Received: 23 Apr 2020*
*Accepted: 20 May 2020*

## References

1. Giuliano AE, Ballman KV, McCall L, et al. Axillary dissection vs no axillary dissection in women with invasive breast cancer and sentinel node metastasis: a randomized clinical trial. JAMA. 2011; 305(6): 569–575, doi: 10.1001/jama.2011.90, indexed in Pubmed: 21304082.
2. Giuliano AE, Ballman K, McCall L, et al. Locoregional recurrence after sentinel lymph node dissection with or without axillary dissection in patients with sentinel lymph node metastases: the American College of Surgeons Oncology Group Z0011 randomized trial. Ann Surg. 2010; 252(3): 426–32; discussion 432, doi: 10.1097/SLA.0b013e3181f08f32, indexed in Pubmed: 20739842.
3. Rutgers E, Donker M, Straver M, et al. Radiotherapy or surgery of the axilla after a positive sentinel node in breast cancer patients: Final analysis of the EORTC AMAROS trial (10981/22023). J Clin Oncol. 2013; 31(18_suppl): LBA1001–LBA1001, doi: 10.1200/jco.2013.31.18_suppl.lba1001.
4. Voduc KD, Cheang MCU, Tyldesley S, et al. Breast cancer subtypes and the risk of local and regional relapse. J Clin Oncol. 2010; 28(10): 1684–1691, doi: 10.1200/JCO.2009.24.9284, indexed in Pubmed: 20194857.
5. Ribelles N, Perez-Villa L, Jerez JM, et al. Pattern of recurrence of early breast cancer is different according to intrinsic subtype and proliferation index. Breast Cancer Res. 2013; 15(5): R98, doi: 10.1186/bcr3559, indexed in Pubmed: 24148581.
6. La Verde N, Biagioli E, Gerardi C, et al. Role of patient and tumor characteristics in sentinel lymph node metastasis in patients with luminal early breast cancer: an observational study. Springerplus. 2016; 5: 114, doi: 10.1186/s40064-016-1720-9, indexed in Pubmed: 26885467.
7. Ding J, Jiang Li, Wu W. Predictive Value of Clinicopathological Characteristics for Sentinel Lymph Node Metastasis in Early Breast Cancer. Med Sci Monit. 2017; 23: 4102–4108, doi: 10.12659/msm.902795, indexed in Pubmed: 28839123.
8. Liu Z, Sahli Z, Wang Y, et al. Young age at diagnosis is associated with worse prognosis in the Luminal A breast cancer subtype: a retrospective institutional cohort study. Breast Cancer Res Treat. 2018; 172(3): 689–702, doi: 10.1007/s10549-018-4950-4, indexed in Pubmed: 30225619.
9. Lian W, Fu F, Lin Y, et al. The Impact of Young Age for Prognosis by Subtype in Women with Early Breast Cancer. Sci Rep. 2017; 7(1): 11625, doi: 10.1038/s41598-017-10414-x, indexed in Pubmed: 28912475.
10. Gooch J, King TA, Eaton A, et al. The extent of extracapsular extension may influence the need for axillary lymph node dissection in patients with T1-T2 breast cancer. Ann Surg Oncol. 2014; 21(9): 2897–2903, doi: 10.1245/s10434-014-3752-0, indexed in Pubmed: 24777858.
11. Chae AW, Vandewalker KM, Li YJ, et al. Quantitation of sentinel node metastatic burden and Her-2/neu over-expression accurately predicts residual axillary nodal involvement and extranodal disease in breast cancer. Eur J Surg Oncol. 2013; 39(6): 627–633, doi: 10.1016/j.ejso.2013.02.017, indexed in Pubmed: 23523315.
12. Cardoso F, Kyriakides S, Ohno S, et al. ESMO Guidelines Committee. Electronic address: clinicalguidelines@esmo.org. Early breast cancer: ESMO Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up†. Ann Oncol. 2019; 30(8): 1194–1220, doi: 10.1093/annonc/mdz173, indexed in Pubmed: 31161190.
13. Lebert JM, Lester R, Powell E, et al. Advances in the systemic treatment of triple-negative breast cancer. Curr Oncol. 2018; 25(Suppl 1): S142–S150, doi: 10.3747/co.25.3954, indexed in Pubmed: 29910657.
14. Dawson SJ, Provenzano E, Caldas C. Triple negative breast cancers: clinical and prognostic implications. Eur J Cancer. 2009; 45 Suppl 1: 27–40, doi: 10.1016/S0959-8049(09)70013-9, indexed in Pubmed: 19775602.
15. Gangi A, Mirocha J, Leong T, et al. Triple-negative breast cancer is not associated with increased likelihood of nodal metastases. Ann Surg Oncol. 2014; 21(13): 4098–4103, doi: 10.1245/s10434-014-3989-7, indexed in Pubmed: 25155393.
16. Pilewskie M, Morrow M. Axillary Nodal Management Following Neoadjuvant Chemotherapy: A Review. JAMA Oncol. 2017; 3(4): 549–555, doi: 10.1001/jamaoncol.2016.4163, indexed in Pubmed: 27918753.
17. Kędzierawski P, Bocian A, Radowicz-Chil A. Factors influencing the presence of metastases in non-sentinel nodes in breast cancer patients with a positive sentinel node. Med Sci. 2019; 7(9): 113–119.
18. Goyal A, Douglas-Jones A, Newcombe RG, et al. ALMANAC Trialists Group. Predictors of non-sentinel lymph node metastasis in breast cancer patients. Eur J Cancer. 2004; 40(11): 1731–1737, doi: 10.1016/j.ejca.2004.04.006, indexed in Pubmed: 15251163.
19. Fujii T, Yanagita Y, Fujisawa T, et al. Implication of extracapsular invasion of sentinel lymph nodes in breast cancer: prediction of nonsentinel lymph node metastasis. World J Surg. 2010; 34(3): 544–548, doi: 10.1007/s00268-009-0389-4, indexed in Pubmed: 20066412.
20. Gorgulu S, Can MF, Yagci G, et al. Extracapsular extension is associated with increased ratio of metastatic to examined lymph nodes in axillary node-positive breast cancer. Clin Breast Cancer. 2007; 7(10): 796–800, doi: 10.3816/CBC.2007.n.042, indexed in Pubmed: 18021482.
21. Meretoja TJ, Audisio RA, Heikkilä PS, et al. International multicenter tool to predict the risk of four or more tumor-positive axillary lymph nodes in breast cancer patients with sentinel node macrometastases. Breast Cancer Res Treat. 2013; 138(3): 817–827, doi: 10.1007/s10549-013-2468-3, indexed in Pubmed: 23558360.
22. Palamba HW, Rombouts MC, Ruers TJ, et al. Extranodal extension of axillary metastasis of invasive breast carcinoma as a possible predictor for the total number of positive lymph nodes. Eur J Surg Oncol. 2001; 27(8): 719–722, doi: 10.1053/ejso.2001.1173, indexed in Pubmed: 11735167.
23. Vane MLG, Willemsen MA, van Roozendaal LM, et al. Extracapsular extension in the positive sentinel lymph node: a marker of poor prognosis in cT1-2N0 breast cancer patients? Breast Cancer Res Treat. 2019; 174(3): 711–718, doi: 10.1007/s10549-018-05074-y, indexed in Pubmed: 30610488.
24. Schwentner L, Dayan D, Wöckel A, et al. Is extracapsular nodal extension in sentinel nodes a predictor for nonsentinel metastasis and is there an impact on survival parameters?-A retrospective single center cohort study with 324 patients. Breast J. 2018; 24(4): 480–486, doi: 10.1111/tbj.12983, indexed in Pubmed: 29265572.
25. Nottegar A, Veronese N, Senthil M, et al. Extra-nodal extension of sentinel lymph node metastasis is a marker of poor prognosis in breast cancer patients: A systematic review and an exploratory meta-analysis. Eur J Surg Oncol. 2016; 42(7): 919–925, doi: 10.1016/j.ejso.2016.02.259, indexed in Pubmed: 27005805.
26. Veronese N, Nottegar A, Pea A, et al. Prognostic impact and implications of extracapsular lymph node involvement in colorectal cancer: a systematic review with meta-analysis. Ann Oncol. 2016; 27(1): 42–48, doi: 10.1093/annonc/mdv494, indexed in Pubmed: 26483050.
27. Luchini C, Veronese N, Pea A, et al. Extranodal extension in N1-adenocarcinoma of the pancreas and papilla of Vater. Eur J Gastroenterol Hepatol. 2016; 28(2): 205–209, doi: 10.1097/meg.0000000000000520.
28. Veronese N, Luchini C, Nottegar A, et al. Prognostic impact of extra-nodal extension in thyroid cancer: A meta-analysis. J Surg Oncol. 2015; 112(8): 828–833, doi: 10.1002/jso.24070, indexed in Pubmed: 26493240.
29. Flaming ID, Cooper JS, Henson DE. et al. (ed.). AJCC Cancer Staging Manual 5th edition. Lippincott Raven Publishers, Philadelphia 1997.
30. Drinka E, Allen P, McBride A, et al. Metastatic Tumor Volume and Extranodal Tumor Extension: Clinical Significance in Patients With Stage II Breast Cancer. Arch Pathol Lab Med. 2015; 139(10): 1288–1294, doi: 10.5858/arpa.2014-0375-OA, indexed in Pubmed: 25768237.
31. Choi AH, Surrusco M, Rodriguez S, et al. Extranodal extension on sentinel lymph node dissection: why should we treat it differently? Am Surg. 2014; 80(10): 932–935, indexed in Pubmed: 25264632.
32. Shigematsu H, Taguchi K, Koui H, et al. Clinical Significance of Extracapsular Invasion at Sentinel Lymph Nodes in Breast Cancer Patients with Sentinel Lymph Node Involvement. Ann Surg Oncol. 2015; 22(7): 2365–2371, doi: 10.1245/s10434-014-4269-2, indexed in Pubmed: 25476029.
33. Choi AH, Blount S, Perez MN, et al. Size of Extranodal Extension on Sentinel Lymph Node Dissection in the American College of Surgeons Oncology Group Z0011 Trial Era. JAMA Surg. 2015; 150(12): 1141–1148, doi: 10.1001/jamasurg.2015.1687, indexed in Pubmed: 26331347.
34. Barrio AV, Downs-Canner S, Edelweiss M, et al. Microscopic Extracapsular Extension in Sentinel Lymph Nodes Does Not Mandate Axillary Dissection in Z0011-Eligible Patients. Ann Surg Oncol. 2020; 27(5): 1617–1624, doi: 10.1245/s10434-019-08104-1, indexed in Pubmed: 31820212.
35. Kanyılmaz G, Fındık S, Yavuz BB, et al. The Significance of Extent of Extracapsular Extension in Patients with T1-2 and N1 Breast Cancer. Eur J Breast Health. 2018; 14(4): 218–224, doi: 10.5152/ejbh.2018.4038, indexed in Pubmed: 30288496.

VIA MEDICA

Biuletyn Polskiego
Towarzystwa Onkologicznego
NOWOTWORY
2020, tom 5, nr 5, 276–280
© Polskie Towarzystwo Onkologiczne
ISSN 2543–5248
www.nowotwory.edu.pl

Opis przypadku / Case report

# Rzadki przypadek złożonej translokacji wariantowej t(9;22;6;17;1) w przewlekłej białaczce szpikowej

Agnieszka Chudy[1], Barbara Pieńkowska-Grela[1], Aleksandra Kotyl[1], Renata Woroniecka[1], Jolanta Rygier[1], Katarzyna Wojtkowska[1], Ewa Wasińska[2], Karolina Wąsowska[3], Renata Chodurska[3], Artur Kowalik[3], Beata Grygalewicz[1]

[1]*Samodzielna Pracownia Cytogenetyki, Narodowy Instytut Onkologii im. M. Skłodowskiej-Curie – Państwowy Instytut Badawczy, Warszawa*
[2]*Ośrodek Hematologii Dziennej, Klinika Hematologii i Transplantacji Szpiku, Świętokrzyskie Centrum Onkologii, Kielce*
[3]*Zakład Diagnostyki Molekularnej, Świętokrzyskie Centrum Onkologii, Kielce*

Obecność chromosomu Filadelfia (*Philadelphia* – Ph) w przewlekłej białaczce szpikowej (PBSz) jest swoistą zmianą cytogenetyczną wynikającą z wzajemnej translokacji pomiędzy chromosomami 9 i 22. W 5–10% nowo diagnozowanych przypadków dochodzi do translokacji wariantowych (vPh), które angażują więcej chromosomów. W pracy przedstawiono przypadek pacjenta z PBSz ze złożoną translokacją wariantową pomiędzy chromosomami: 1, 6, 9, 17 i 22. Analiza molekularna nie wykazała obecności mutacji w domenie kinazowej genu fuzyjnego *BCR-ABL1*, ani mutacji genu *TP53*. Po zastosowaniu leczenia imatynibem w 1. linii stwierdzono brak odpowiedzi cytogenetycznej oraz molekularnej. Zmiana leczenia na dazatynib spowodowała uzyskanie minimalnej (minCyR), a następnie mniejszej odpowiedzi cytogenetycznej (mCyR). Po zastosowaniu nilotynibu w 3. linii leczenia uzyskano całkowitą odpowiedź molekularną (CMolR) i powodzenie terapii. Prawdopodobnie przyczyną niepowodzeń 1. i 2. linii leczenia była utrata fragmentu obszaru 17p13 w rezultacie translokacji wariantowej. Zmiana ta jest funkcjonalnie równoważna utracie jednej kopii genu *TP53*. Analiza przedstawionego przypadku potwierdza, jak istotna jest szczegółowa ocena składu złożonych translokacji wariantowych vPh, a także wspólna diagnostyka cytogenetyczna i molekularna w monitorowaniu przebiegu leczenia PBSz. Pozwala to na rozpoznanie pacjentów podwyższonego ryzyka, a identyfikacja zaburzenia umożliwia zastosowanie skutecznych strategii leczenia.

**Słowa kluczowe:** przewlekła białaczka szpikowa, złożona translokacja wariantowa chromosomu Filadelfia, leczenie przewlekłej białaczki szpikowej

## Wstęp

Przewlekła białaczka szpikowa (PBSz) należy do grupy nowotworów mieloproliferacyjnych. Rozwój PBSz związany jest z pojawieniem się chromosomu Filadelfia (*Philadelphia* – Ph) i genu fuzyjnego o właściwościach onkogennych *BCR-ABL1*. Podczas wzajemnej translokacji t(9;22) dochodzi do przeniesienia protoonkogenu *ABL1*, znajdującego się na długim ramieniu chromosomu 9 (q34) i jego fuzji z genem *BCR* na długim ramieniu chromosomu 22 (q11). Skrócony chromosom 22 (Ph) niesie nowy onkogen *BCR-ABL1*, kodujący kinazę tyrozynową o konstytutywnej aktywności. Autofosforylacja tyrozyny w kinazie *BCR-ABL1* i aktywacja szlaku sygnałowego Ras/MAPK w pluripotencjalnej komórce macierzystej szpiku kostnego, prowadzi do nadmiernej proliferacji klonu komórek białacz-

**Jak cytować / How to cite:**

Chudy A, Pieńkowska-Grela B, Kotyl A, Woroniecka R, Rygier J, Wojtkowska K, Wasińska E, Wąsowska K, Chodurska R, Kowalik A, Grygalewicz B. ***A rare complex variant translocation t(9;22;6;17;1) in chronic myeloid leukemia: case report.*** *NOWOTWORY J Oncol* 2020; 70: 206–210.

kowych i przyczynia się do rozrostu nowotworu. Produktem translokacji chromosomów 9 i 22 jest białko *BCR-ABL1*: p210 (w 99% przypadków) lub rzadziej p190 czy p230, różniące się zarówno masą, jak i właściwościami biologicznymi [1].

Obecność chromosomu Ph jest swoistą zmianą cytogenetyczną i występuje w ponad 90% przypadków PBSz, niezależnie od stadium zaawansowania choroby. Jednak u 5–10% nowo zdiagnozowanych pacjentów może dochodzić do złożonych translokacji angażujących, oprócz chromosomów 9 i 22, jeden lub więcej innych chromosomów. Są to translokacje wariantowe (vPh). Mechanizm ich powstania nie jest do końca jasny, jednak pod uwagę brane są dwie alternatywne możliwości. Mechanizm jednostopniowy zakłada, że pęknięcia następują jednocześnie w kilku różnych chromosomach zaangażowanych w translokację, natomiast dwustopniowy mówi o dwóch następujących po sobie translokacjach: klasycznej a następnie obejmującej dodatkowe chromosomy. Drugi mechanizm powstania vPh mógłby skutkować gorszym rokowaniem, ponieważ jest analogiczny do mechanizmu ewolucji klonalnej. Obecnie uznaje się jednak, że pacjenci z wariantami Ph reagują na leczenie i rokują podobnie jak pacjenci z typową translokacją t(9;22) [2]. Wyjściowa analiza cytogenetyczna pozwala wykryć zmiany wtórne, które towarzyszą pierwotnej translokacji t(9;22), a wskazują na ewolucję klonalną. Najczęściej pojawiają się dodatkowe kopie chromosomów: 8, 19 i chromosomu Ph oraz izochromosom 17q. Rzadziej dochodzi do trisomii chromosomów 21 i 17, monosomii 7, 17, Y czy translokacji t(3;21)(q26;q22). Częstość występowania tych zmian wzrasta wraz z rozwojem choroby, odpowiednio w fazie przewlekłej do 5–10%, w fazie akceleracji do 30% i w fazie przełomu blastycznego do 80% [3, 4]. Wśród opisywanych aberracji jedynie niektóre zaburzenia, takie jak i(17)(q10) oraz –7/del(7q) i 3q26.2, związane są z pogorszeniem rokowania [5]. Według aktualnych zaleceń European LeukemiaNet (ELN) wykrycie dodatkowej aberracji w badaniu pierwotnym powinno być traktowane jako ostrzeżenie, natomiast w trakcie terapii pojawienie się aberracji wtórnej w klonie Ph+ wskazuje na niepowodzenie leczenia [6].

Diagnostyka molekularna PBSz, wykorzystująca techniki PCR (*polymerase chain reaction*), identyfikuje wyjściowo rodzaj transkryptu *BCR-ABL1*, którego ilość można odpowiednio monitorować w trakcie oceny odpowiedzi na leczenie inhibitorami kinazy tyrozynowej (*tyrosine kinase inhibitors* – TKI). Większość translokacji t(9;22) charakteryzuje fuzja egzonów e13 lub e14 genu *BCR*, z egzonem a2 genu *ABL1*. Tak powstałe połączenia genów są opisywane odpowiednio jako b2a2(e13a2) oraz b3a2 (e14a2). Około 2–5% pacjentów wykazuje rzadkie warianty transkryptów [2].

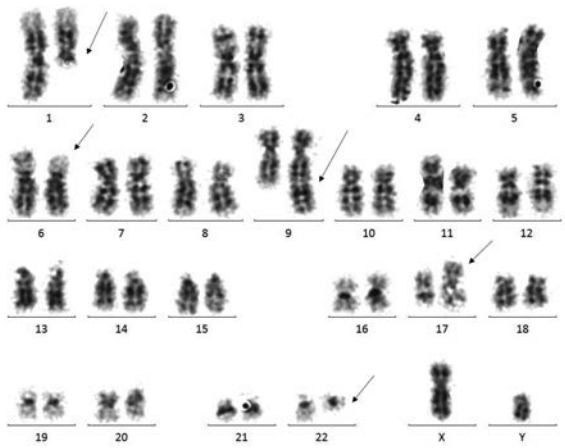
Współczesne leczenie PBSz polega na zastosowaniu inhibitorów kinazy tyrozynowej, które blokują miejsce wiązania ATP kinazy, hamują fosforylację reszt tyrozynowych i zapobiegają aktywacji sygnału komórkowego. Do takich leków zaliczamy: imatynib (lek pierwszej generacji), dazatynib, nilotynib, bosutynib (leki drugiej generacji) oraz inhibitory trzeciej generacji (np. ponatynib). Wieloośrodkowe badania dowodzą, że pacjenci leczeni imatynibem uzyskują wysoki odsetek całkowitej odpowiedzi cytogenetycznej i przeżyć wolnych od progresji (powyżej 80%) [7]. Jeśli chory nie osiągnął odpowiedzi na zastosowane leczenie 1. linii, włącza się leki kolejnych generacji. Wskazaniem do zastosowania innych leków jest oporność lub nietolerancja pierwszej linii leczenia. Główną przyczyna oporności na leczenie TKI są mutacje domeny kinazowej *BCR-ABL1* [8]. Najbardziej znana jest mutacja punktowa T315I, będąca główną przyczyną oporności zarówno na imatynib, jak i dazatynib, nilotynib i bosutynib.

Aby określić skuteczność leczenia TKI niezbędne jest badanie kariotypu, które ocenia stopień odpowiedzi cytogenetycznej. Całkowita odpowiedź cytogenetyczna (CCyR) oznacza brak metafaz z klonem Ph+ w badanym materiale szpiku, częściowa (PCyR) mówi o obecności Ph+ w 1–35% analizowanych płytek metafazalnych, mniejsza (mCyR) – odpowiednio w 36–65%, minimalna (minCyR) 66–95% metafaz z Ph+ i brak odpowiedzi cytogenetycznej (noCyR), gdy wykrywana jest obecność Ph+ w ponad 95% metafaz. Ocenia się również poziom odpowiedzi molekularnej na leczenie TKI, poprzez ilościowe określenie poziomu transkryptu *BCR-ABL1*. Tak więc bez określenia wariantu transkryptu w badaniu wyjściowym, monitorowanie leczenia chorych z rzadkimi wariantami transkryptów mogłoby dawać wynik fałszywie ujemny, sugerujący, że u pacjenta występuje całkowita odpowiedź molekularna (CMolR). CMolR oznacza brak mRNA *BCR-ABL1* w badaniu RQ-PCR (*real-time quantitative PCR*) lub RT-PCR (*reverse transcriptase PCR*) w dwóch kolejnych próbkach krwi, natomiast przy większej odpowiedzi molekularnej (MMR) stosunek ilościowy *BCR-ABL1* w stosunku do *ABL1* lub do innego genu referencyjnego wynosi ≤0,1% w skali międzynarodowej (IS) [9]. W przypadku wystąpienia oporności na leczenie pierwszej linii należy ocenić stan mutacji domeny kinazowej onkogenu *BCR-ABL1*.

## Opis przypadku

U 52-letniego mężczyzny rozpoznano w październiku 2015 roku białaczkę szpikową w fazie przewlekłej, potwierdzoną badaniami cytogenetycznymi i molekularnymi. W badaniu morfologii krwi stwierdzono: WBC (liczba białych krwinek) – 176 tys., Hb (hemoglobina) –7,4g%, Ht (hematokryt) – 23,4, PLT (liczba trombocytów) – 327 tys., natomiast w rozmazie krwi obwodowej przesunięcie w kierunku mieloblastów i MBL (monoklonalna limfocytoza z kom. B) – 6%. Badania biochemiczne pozostały bez odchyleń od normy, z wyjątkiem wysokiej aktywności LDH (dehydrogenaza mleczanowa). Wyjściowe badanie molekularne wykazało obecność transkryptu *BCR-ABL1* p210 typu b2a2, zaś analiza domeny kinazowej, wykonana po niepowodzeniu pierwszej linii leczenia, wykluczyła obecność mutacji w domenie kinazowej tego genu.

Badanie cytogenetyczne, wykonane w momencie rozpoznania, wykazało obecność złożonej translokacji t(9;22;6;17;1) (q34;q11;p11.2;p11.2;q21) (ryc. 1).



**Rycina 1.** Kariotyp: 46, XY, t(9;22;6;17;1)(q34;q11;p11.2;p11.2;q21)

Badanie techniką fluorescencyjnej hybrydyzacji *in situ* (FISH) potwierdziło obecność fuzji *BCR-ABL1* na zmienionym chromosomie 22 oraz brak drugiego sygnału fuzyjnego (widocznego w przypadkach typowych na zmienionym chromosomie 9). Stwierdzono natomiast zmniejszony sygnał genu *BCR* (z chr. 22), przeniesiony na krótkie ramię (p) chromosomu 6 (ryc. 2). Obecność wariantowej translokacji złożonej między chromosomami: 1, 6, 9, 17.oraz 22 potwierdziły dodatkowe badania z użyciem sond malujących. Wykazały one translokację fragmentu krótkiego ramienia chromosomu 6 na ramię (p) chromosomu 17 oraz przeniesienie części chromosomu 1 na chromosom 9q. Zmianie tej towarzyszyła delecja fragmentu obejmującego gen *ABL1* z translokacyjnego chromosomu 9.

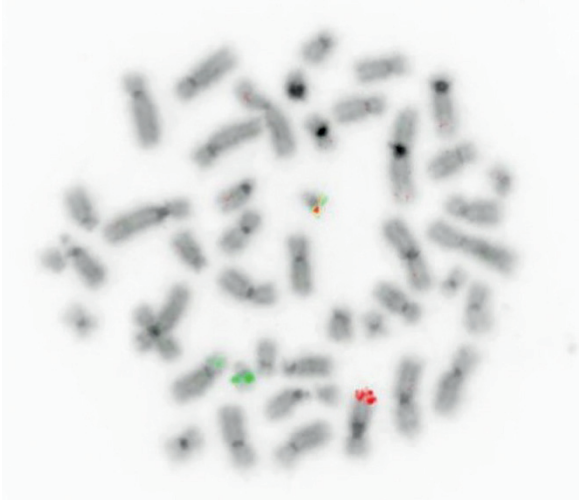
Równocześnie wykazano, że punkt pęknięcia w krótkim ramieniu chromosomu 17, zaangażowanego w translokację złożoną, doprowadził do zaburzenia struktury jednej z kopii genu *TP53*. W obrazie FISH zmiana ta ujawniła się jako zmniejszenie sygnału sondy znakującej gen *TP53* (dim) (ryc. 3).

Techniką NGS poszukiwano również mutacji onkogenów i genów supresorowych typowych dla nowotworów. Sekwencjonowanie 50 genów, w tym *TP53*, przy użyciu panelu *Ion AmpliSeq Cancer Hotspot Panel v2*, przeprowadzone na sekwenatorze Ion SS (Thermo Fisher Sci.) nie wykazało żadnych mutacji badanych 207 amplikonów. Wyniki sekwencjonowania (o głębokości x1881) dla genu *TP53,* analizowano w kierunku wykrycia mutacji patogenicznych wg bazy COSMIC, dodatkowo uzyskane sekwencje analizowano za pomocą przeglądarki Integrative Genomics Viever.

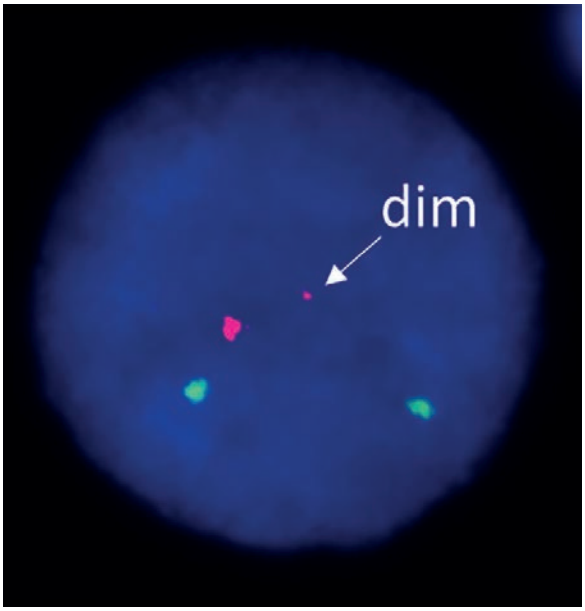
## Przebieg leczenia

W 1. linii leczenia zastosowano cytoredukcję hydroksykarbamidem. Leczenie imatynibem w dawce 400 mg/d rozpoczęto w listopadzie 2015 roku. W badaniu cytogenetycznym wykonanym po włączeniu imatynibu aberracja t(9;22;6;17;1) (q34;q11;p11.2;p11.2;q21) była nadal obecna we wszystkich komórkach (noCyR). Molekularna ocena ilościowa wykazała wysoką ilość transkryptu *BCR-ABL1*, wynoszącą 1,4467%. W trakcie monitorowania w kariotypie pacjenta pojawiły się nowe aberracje, w postaci dodatkowej kopii niezidentyfikowanego chromosomu w klonie Ph+ oraz chromosomu 8 w klonie Ph–, wskazujące na progresję zmian cytogenetycznych.

Z powodu braku odpowiedzi cytogenetycznej i molekularnej od lipca 2016 roku zastosowano leczenie dazatynibem. Zmiana leczenia spowodowała uzyskanie minimalnej odpowiedzi cytogenetycznej na poziomie 85% (minCyR), następnie, po 5 miesiącach leczenia, uzyskano mniejszą odpowiedź



**Rycina 2.** 46,XY,t(9;22;6;17;1)(q34;q11;p11.2;p11.2;q21).ish der(6) t(9;22;6;17;1)(BCR dim+) der(9)t(9;22;6;17;1)del(9)(q34q34)(ABL1-, BCR-),der(22)t(9;22;6;17;1)(BCR+,ABL1+)



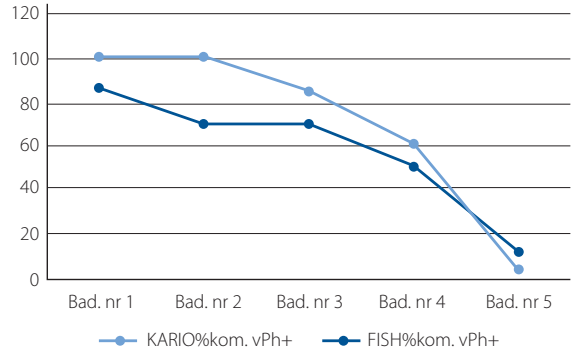

**Rycina 3.** Zróżnicowanie wielkości sygnału znakującego gen *TP53* w jadrze interfazowym. Znakowanie FISH przy użyciu sondy Vysis TP53/CEP 17 FISH Probe Kit (Abbott): region genu *TP53* – sygnał czerwony, centromer chromosomu 17 – sygnał zielony. Widoczne zmniejszenie jednego sygnału *TP53* (dim)

cytogenetyczną – 61% (mCyR). W maju 2017 roku wdrożono, jako kolejną linię leczenia, nilotynib w dawce 800 mg/d. Po 6 miesiącach leczenia zaobserwowano spadek liczby komórek z t(9;22;6;17;1) do 4% i uzyskano częściową odpowiedź cytogenetyczną (PCyR) (ryc. 4). Od stycznia 2018 roku poziom transkryptu *BCR-ABL1* również zmniejszył się do 0,0871%, co świadczyło o uzyskaniu większej odpowiedzi molekularnej (MMolR). Kolejne badania molekularne (z kwietnia 2018 roku oraz kwietnia i lipca 2019 roku) wykazały spadek poziomu transkryptu *BCR-ABL1* (odpowiednio 0,0527%, 0,0285% i 0,0019%), aż do uzyskania całkowitej odpowiedzi molekularnej (CMolR) w sierpniu 2019 roku, utrzymującej się także w ostatnim badaniu ze stycznia 2020 roku.

## Wnioski

Wartość prognostyczna aberracji cytogenetycznych w PBSz zmieniała się wraz z rozwojem nowoczesnych terapii. I tak, prognostyczna wartość delecji w obszarze fuzji *ABL1-BCR* na chromosomie 9 przestała być istotna wraz z marginalizacją leczenia interferonem alfa, gdzie był to niezależny czynnik złego rokowania [10]. W erze zaawansowanych terapii TKI ewoluuje też znaczenie innych cytogenetycznych czynników rokowniczych. Wykrycie dodatkowej aberracji w badaniu pierwotnym powinno być traktowane jako ostrzeżenie, natomiast pojawienie się aberracji wtórnej w klonie Ph+ w trakcie terapii wskazuje na niepowodzenie leczenia. Należy także pamiętać, że zarówno translokacje wariantowe jak i wtórne mogą być skutkiem zmian submikroskopowych, zatem klasyczne badanie cytogenetyczne może ich nie ujawnić. Ważne w takim przypadku jest zastosowanie cytogenetycznych technik molekularnych, takich jak fluorescencyjna hybrydyzacja *in situ* (FISH) [15, 16]. Obecnie wytyczne European LeukemiaNet (ELN) zachęcają do podjęcia pogłębionych badań przypadków podwyższonego ryzyka cytogenetycznego, jednak w codziennej praktyce nie nakazują jednoznacznie zróżnicowania początkowych terapii [6].

W opisywanym przez nas przypadku doszło do translokacji złożonej angażującej 5 chromosomów: 1, 6, 9, 17 oraz 22. Powstałej fuzji genów *BCR* i *ABL1* towarzyszyła utrata genu *ABL1* na zmienionym chromosomie 9. Wynikiem translokacji złożonej




**Rycina 4.** Zmiany odsetka komórek Ph+ w badaniu kariotypowym oraz FISH w trakcie leczenia

było również zaburzenie struktury krótkiego ramienia chromosomu 17. Gen *TP53*, zlokalizowany w tym rejonie, jest jednym z najważniejszych supresorów nowotworów. Utrata jego funkcji może być głównym czynnikiem oporności na leczenie inhibitorami kinaz tyrozynowych oraz wpływać na progresję choroby [12–14]. Wykazany przez nas udział chromosomu 17 w translokacji wariantowej, spowodował utratę fragmentu obszaru 17p13 z nietypowym zaburzeniem genu *TP53*, mogącym być funkcjonalnie równoważnym utracie jednej jego kopii. Równocześnie potwierdzono nieobecność mutacji genu *TP53*. Utrata *TP53*, zachodząca zwykle w wyniku utworzenia i(17q), jest cechą ostrzegającą o możliwości niepowodzenia leczenia TKI [5]. Utratę *TP53* w wyniku vPh opisywali też inni autorzy [13]. W analizowanym przypadku nie stwierdzono w wyjściowym badaniu molekularnym nietypowego transkryptu fuzji ani też mutacji w genie fuzyjnym po niepowodzeniu leczenia 1. linii.

Uznaje się powszechnie, że u chorych na PBSz w fazie przewlekłej, niepowodzenie terapii imatynibem wynika najczęściej z obecność mutacji onkogenu *BCR-ABL1* [18]. Próby wykazania wpływu typu transkryptu *BCR-ABL1* na wynik leczenia nie wykazały istotnych różnic w tym zakresie, choć wskazywano, że pacjenci z transkryptem b2a2 wykazywali lepsze wyniki przeżycia bez zdarzeń niepożądanych (EFS) [18, 19].

W trakcie leczenia 1. linii u pacjenta stwierdzono brak odpowiedzi na imatynib, a następnie słabą odpowiedź na leczenie 2. linii (dazatynib). Jak wiadomo, najwięcej problemów terapeutycznych sprawiają chorzy, u których stwierdzono nieskuteczność następujących po sobie dwóch linii leczenia [20], jednak w opisywanym przypadku leczenie nilotynibem w 3 linii okazało się skuteczne.

Obserwowano już powodzenie leczenia nilotynibem u pacjentów z delecją *TP53* opornych na imatynib [21]. Niedawne badania wykazały, że nilotynib jest skuteczniejszy niż imatynib w podnoszeniu poziomu p53 w surowicy u pacjentów z przewlekłą białaczką szpikową [22]. Tak więc przyczyna niepowodzenia leczenia 1. i 2. linii w opisywanym przypadku wynika najprawdopodobniej z utraty jednej funkcjonalnej kopii genu *TP53*, którą wykazano w badaniu FISH. Przy nieobecności mutacji domeny kinazowej *BCR-ABL1* i braku mutacji genu *TP53*, niepowodzenie terapii mogło być związane z utratą funkcji *TP53* w wyniku translokacji złożonej. Analiza przedstawionego przypadku potwierdza zasadność stosowania rozszerzonego badania cytogenetycznego w obecności translokacji złożonych vPh lub nietypowych zmian wtórnych podczas diagnostyki PBSz. Dzięki temu można wskazać tych pacjentów, u których ryzyko wystąpienia choroby jest większe.

W świetle powyższych wniosków potwierdza się szczególna waga wspólnego rozpatrywania wyników diagnostyki i monitorowania leczenia przewlekłej białaczki szpikowej, uzyskanych metodami analizy cytogenetycznej i molekularnej z poszerzonymi możliwościami diagnostyki NGS. Należy podkreślić, że ograniczanie analizy zaburzeń genetycznych do jednej tylko, nawet najbardziej innowacyjnej techniki,

grozi pominięciem istotnych danych, mających wpływ na przebieg i powodzenie leczenia. I tak, do dziś problemem pozostaje standaryzacja metody diagnostycznej w technice NGS, a ponadto brak dostępnych komercyjnie, kompletnych paneli diagnostycznych dla przewlekłej białaczki szpikowej. Kluczowa więc staje się ścisła współpraca pomiędzy ośrodkami diagnostycznymi i klinicznymi. Po to, aby wypracować skuteczniejsze strategie leczenia pacjentów z podwyższonym ryzykiem i wyeliminować zagrożenie związane z wyborem nieoptymalnego sposobu terapii.

**Konflikt interesów:** nie zgłoszono

**Agnieszka Chudy**
*Narodowy Instytut Onkologii im. M. Skłodowskiej-Curie – Państwowy Instytut Badawczy*
*Samodzielna Pracownia Cytogenetyki*
*ul. Roentgena 5*
*02-781 Warszawa*
*e-mail: agnieszka.chudy1@gmail.com*

*Otrzymano: 30 kwietnia 2020*
*Zaakceptowano: 15 czerwca 2020*

## Piśmiennictwo

1. Żołnierowicz J, Kawiak J, Hoser G. Patogeneza przewlekłej białaczki szpikowej — od genu do terapii celowanej. Hematologia. 2010; 1(3): 195–218.
2. Jabbour E, Kantarjian H. Chronic myeloid leukemia: 2018 update on diagnosis, therapy and monitoring. Am J Hematol. 2018; 93(3): 442–459, doi: 10.1002/ajh.25011, indexed in Pubmed: 29411417.
3. Alhuraiji A, Kantarjian H, Boddu P, et al. Prognostic significance of additional chromosomal abnormalities at the time of diagnosis in patients with chronic myeloid leukemia treated with frontline tyrosine kinase inhibitors. Am J Hematol. 2018; 93(1): 84–90, doi: 10.1002/ajh.24943, indexed in Pubmed: 29027261.
4. Caren H. Cytogenetics of Chronic Myelogenous Leukemia. US Pharm. 2008; 33(7 Oncology suppl): 14–22.
5. Wang W, Cortes JE, Tang G, et al. Risk stratification of chromosomal abnormalities in chronic myelogenous leukemia in the era of tyrosine kinase inhibitor therapy. Blood. 2016; 127(22): 2742–2750, doi: 10.1182/blood-2016-01-690230, indexed in Pubmed: 27006386.
6. Hochhaus A, Baccarani M, Silver RT, et al. European LeukemiaNet 2020 recommendations for treating chronic myeloid leukemia. Leukemia. 2020; 34(4): 966–984, doi: 10.1038/s41375-020-0776-2, indexed in Pubmed: 32127639.
7. Hellmann A. VI.F Przewlekła białaczka szpikowa. In: Gajewski P. ed. Interna Szczeklika: podręcznik chorób wewnętrznych. Medycyna Praktyczna, Kraków 2018: 1771.
8. Sasaki K, Strom SS, O'Brien S, et al. Relative survival in patients with chronic-phase chronic myeloid leukaemia in the tyrosine-kinase inhibitor era: analysis of patient data from six prospective clinical trials. Lancet Haematol. 2015; 2(5): e186–e193, doi: 10.1016/S2352-3026(15)00048-4, indexed in Pubmed: 26688093.
9. Sacha T, Foryciarz K. Diagnostyka i ocena skuteczności leczenia przewlekłej białaczki szpikowej. Hematologia. 2010; 1(3): 219–228.
10. Cohen N, Rozenfeld-Granot G, Hardan I, et al. Subgroup of patients with Philadelphia-positive chronic myelogenous leukemia characterized by a deletion of 9q proximal to ABL gene: expression profiling, resistance to interferon therapy, and poor prognosis. Cancer Genet Cytogenet. 2001; 128(2): 114–119, doi: 10.1016/s0165-4608(01)00412-5, indexed in Pubmed: 11463449.
11. Allen-Proctor K, Ruckdeschel E, Naous R. A novel three-way Philadelphia Variant t(9;22;17)(q34;q11.2;q12) in chronic myeloid leukemia: A case report. Mol Clin Oncol. 2018; 8(2): 300–301, doi: 10.3892/mco.2017.1529, indexed in Pubmed: 29435292.
12. Wendel HG, de Stanchina E, Cepero E, et al. Loss of p53 impedes the antileukemic response to BCR-ABL inhibition. Proc Natl Acad Sci U S A. 2006; 103(19): 7444–7449, doi: 10.1073/pnas.0602402103, indexed in Pubmed: 16651519.
13. Kokate P, Dalvi R, Mandava S. A complex three-way translocation with deletion of the TP53 gene in a blast crisis chronic myeloid leukemia patient. J Cancer Res Ther. 2015; 11(4): 1037, doi: 10.4103/0973-1482.144372, indexed in Pubmed: 26881646.
14. Studniak E, Zajączek S. Rola genu P53 i delecji w obszarze 17p w powstawaniu i przebiegu białaczek i zespołów mielodysplastycznych. Acta Haematol Pol. 2011; 42(4): 629–638.
15. Bennour A, Saad A, Sennana H. Chronic myeloid leukemia: Relevance of cytogenetic and molecular assays. Critical Reviews in Oncology/Hematology. 2016; 97: 263–274, doi: 10.1016/j.critrevonc.2015.08.020.
16. Marzocchi G, Castagnetti F, Luatti S, et al. Gruppo Italiano Malattie EMatologiche dell'Adulto (GIMEMA) Working Party on Chronic Myeloid Leukemia. Variant Philadelphia translocations: molecular-cytogenetic characterization and prognostic influence on frontline imatinib therapy, a GIMEMA Working Party on CML analysis. Blood. 2011; 117(25): 6793–6800, doi: 10.1182/blood-2011-01-328294, indexed in Pubmed: 21447834.
17. Weisberg E, Manley P, Mestan J, et al. AMN107 (nilotinib): a novel and selective inhibitor of BCR-ABL. Br J Cancer Suppl. 2006; 94(12): 1765–1769, doi: 10.1038/sj.bjc.6603170.
18. de Almeida Filho TP, Maia Filho PA, Barbosa MC, et al. Does BCR-ABL transcript type influence the prognosis of patients in chronic myelogenous leukemia chronic phase? Hematol Transfus Cell Ther. 2019; 41(2): 114–118, doi: 10.1016/j.htct.2018.10.003, indexed in Pubmed: 31079657.
19. Pagnano KB, Miranda EC, Delamain MT, et al. Influence of BCR-ABL Transcript Type on Outcome in Patients With Chronic-Phase Chronic Myeloid Leukemia Treated With Imatinib. Clin Lymphoma Myeloma Leuk. 2017; 17(11): 728–733, doi: 10.1016/j.clml.2017.06.009, indexed in Pubmed: 28822797.
20. Lipton JH, Bryden P, Sidhu MK, et al. Comparative efficacy of tyrosine kinase inhibitor treatments in the third-line setting, for chronic-phase chronic myelogenous leukemia after failure of second-generation tyrosine kinase inhibitors. Leuk Res. 2015; 39(1): 58–64, doi: 10.1016/j.leukres.2014.10.005, indexed in Pubmed: 25466286.
21. Al-Achkar W, Wafa A, Moassass F, et al. A novel dic (17;18) (p13.1;q11.2) with loss of TP53 and BCR/ABL rearrangement in an Imatinib resistant chronic myeloid leukemia. Mol Cytogenet. 2012; 5(1): 36, doi: 10.1186/1755-8166-5-36, indexed in Pubmed: 22901309.
22. Al-Kuraishy HM, Al-Gareeb AI, Al-Buhadilly AK. p53 Gene (NY-CO-13) Levels in Patients with Chronic Myeloid Leukemia: The Role of Imatinib and Nilotinib. Diseases. 2018; 6(1), doi: 10.3390/diseases6010013, indexed in Pubmed: 29370077.

VIA MEDICA

Varia

Biuletyn Polskiego
Towarzystwa Onkologicznego
NOWOTWORY
2020, tom 5, nr 5, 281–289
© Polskie Towarzystwo Onkologiczne
ISSN 2543–5248
www.nowotwory.edu.pl

# Anatomia chirurgiczna gruczołu piersiowego (część 1.)

## Budowa ogólna, embriogeneza, histologia, kompleks brodawka-otoczka, powięzie tkanki gruczołowej i ściany klatki piersiowej

Sławomir Cieśla[1], Mateusz Wichtowski[1, 2], Róża Poźniak-Balicka[3, 4], Dawid Murawa[1, 2]

[1]*Kliniczny Oddział Chirurgii Ogólnej i Onkologicznej, Szpital Uniwersytecki im. K. Marcinkowskiego, Zielona Góra*
[2]*Katedra Chirurgii i Onkologii, Collegium Medicum, Uniwersytet Zielonogórski, Zielona Góra*
[3]*Kliniczny Oddział Radioterapii i Zakład Radioterapii , Szpital Uniwersytecki im. K. Marcinkowskiego, Zielona Góra*
[4]*Katedra Urologii i Onkologii Urologicznej, Collegium Medicum, Uniwersytet Zielonogórski, Zielona Góra*

Szybki rozwój technik chirurgicznych stosowanych w chirurgii piersi wymusza doskonałe opanowanie wiedzy z zakresu anatomii gruczołu piersiowego. W artykule przedstawiono najnowsze wiadomości dotyczące embriogenezy i histologii i ogólnej anatomii piersi. Szczególną uwagę zwrócono na budowę kompleksu brodawkowo-otoczkowego oraz anatomię powięzi ściany klatki piersiowej i gruczołu piersiowego.

**Słowa kluczowe:** gruczoł piersiowy, anatomia, embriogeneza

Pierś jest parzystym narządem gruczołowym umiejscowionym na przedniej ścianie klatki piersiowej w obrębie powłoki zewnętrznej. Występuje zarówno u osób płci żeńskiej jak i męskiej, choć jest atrybutem anatomicznym związanym kulturowo, mentalnie a przede wszystkim funkcjonalnie z kobietą. Opisy anatomiczne dotyczące piersi kobiecych odnoszą się do swego rodzaju „wzorca". W większości opracowań anatomicznych ten „wzorzec" jest czysto teoretyczny, opisuje najczęściej piersi młodych kobiet o prawidłowej wadze i budowie ciała, krótko po osiągnięciu dojrzałości płciowej. Tworzy więc rodzaj piersi idealnej u kobiety idealnej. Ten ideał zmieniał się znacznie na przestrzeni wieków, ale również jest różny w zależności od rasy, lokalizacji geograficznej, regionalnej czy subkultury. Trudno więc zdefiniować prawidłową, uniwersalną wielkość piersi. Bardziej właściwe jest indywidualne określenie wielkości i kształtu piersi z zachowaniem harmonii uwzględniającej budowę ciała kobiety oraz budowę i kształt jej klatki piersiowej. Można przyjąć, że średnia objętość piersi waha się w granicach od 200 do 500 ml.

Piersi kobiece podlegają stałym zmianom zależnym od wielu czynników endogennych (głównie hormonalnych), stanu zdrowia ogólnego czy choroby, jak i egzogennych związanych z charakterem aktywności fizycznej, pracą, pielęgnacją, rozrodczością czy karmieniem. Naturalne zmiany anatomii gruczołu piersiowego zachodzą z wiekiem i kolejnymi etapami dojrzałości osobniczej.

Pierś kobiety w okresie pełnej dojrzałości płciowej zbudowana jest głównie z tkanki gruczołowej podlegającej dynamicznym cyklicznym zmianom hormonalnym spowodowanym naprzemienną stymulacją estrogenami (1. faza cyklu)

**Jak cytować / How to cite:**

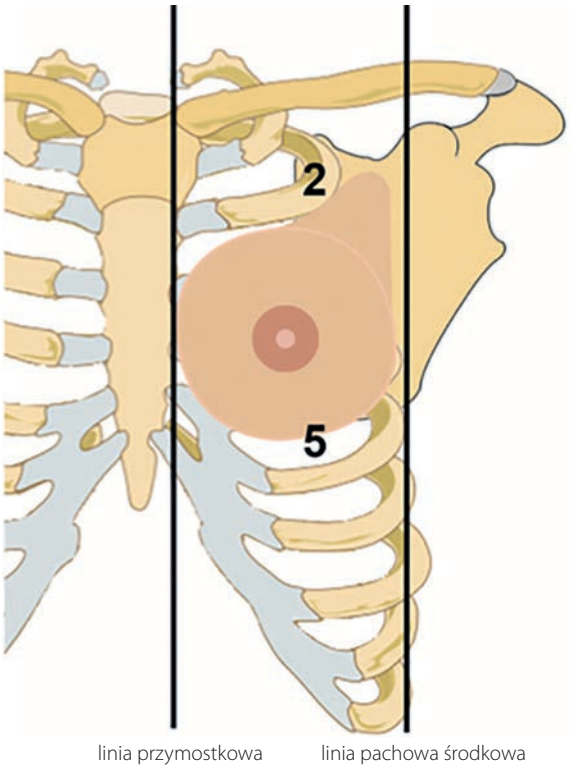
Cieśla S, Wichtowski M, Poźniak-Balicka R, Murawa D. ***The surgical anatomy of the mammary gland (part 1.). General structure, embryogenesis, histology, the nipple-areolar complex, the fascia of the glandular tissue and the chest wall.*** *NOWOTWORY J Oncol* 2020; 70: 211–219.

i progesteronem (2. faza cyklu). Ciąża stanowi szczególny czas stymulacji i wzrostu tkanki gruczołowej i przygotowania do karmienia pod wpływem prolaktyny. Natomiast pierś kobiety po menopauzie w przeważającej części wypełniona jest zastępującą ją tkanką tłuszczową mniej podatną na zmiany hormonalne [1, 2].

Lokalizacja na przedniej ścianie klatki piersiowej w obrębie powłoki zewnętrznej powoduje dużą zmienność położenia i kształtu gruczołów piersiowych w zależności od pozycji ciała, wielkości i ciężaru piersi oraz aktywności fizycznej kobiety. Różna ilość i lokalizacja receptorów hormonalnych w obrębie piersi, wpływ czynników zewnętrznych w trakcie rozwoju osobniczego mogą powodować częstą asymetrię obu piersi [1, 3, 4]. Wymienione czynniki uzasadniają szczególną konieczność znajomości anatomii nie tylko statycznej, ale również anatomii dynamicznej piersi. Chirurg przystępujący do operacji w obrębie gruczołu piersiowego, niezależnie od rodzaju planowanej ingerencji (działania leczniczego czy poprawy wyglądu), musi szczegółowo rozpoznać wyżej wymienione aspekty anatomii i przewidzieć wpływ przeprowadzonych procedur na zmiany w operowanej piersi związane z upływem czasu.

## Budowa ogólna

Pierś ma kształt stożka i położona jest pomiędzy mięśniem piersiowym większym a tkanką podskórną i skórą. Na tylnej ścianie pierś kontaktuje się z powięziami mięśni piersiowego większego, zębatego przedniego, skośnego zewnętrznego i prostego brzucha. Podstawę piersi stanowi owal o średnicy 10–12 cm rozciągnięty w kierunku dołu pachowego. Położenie na ścianie klatki piersiowej jest względnie stałe i obejmuje obszar pomiędzy przednim łukiem 2. lub 3. żebra od góry a przednim łukiem 5. lub 6. żebra od dołu oraz od linii mostkowej, przyśrodkowo do linii pachowej środkowej bocznie [5, 6].




**Rycina 1.** Rzut piersi na przednią ścianę klatki piersiowej (*footprint*)

Pierś zbudowana jest z trzech głównych składowych: tkanki gruczołowej (*glandula mammaria*) pokrytej skórą, brodawki (*papilla mamariae*) i otoczki (*areola mammae*) [7]. Tkanka gruczołowa składa się z kilkunastu płatów (*lobi glandulae mammariae*) ułożonych promieniście, poprzedzielanych przegrodami łącznotkankowymi i tkanką tłuszczową. Najbardziej gęsta, zbita tkanka gruczołowa występuje w kwadrancie górnym zewnętrznym i rozciąga się w kierunku dołu pachowego tworząc ogon Spence'a. Główne przewody wyprowadzające z płatów gruczołowych (*ductus lactiferi*) uchodzą osobno na szczycie brodawki. Tkanka podskórna (*tela subcutanea*) całkowicie otacza tkankę gruczołową z wyjątkiem otoczki i brodawki. Długo uważano część tkanki podskórnej za powięź powierzchowną, która w postaci dwóch blaszek: powierzchownej i głębokiej, otaczała pierś. W rzeczywistości powięź powierzchowna klatki piersiowej leży między piersią a powięzią głęboką mięśnia piersiowego [5, 6, 8]. W tkance podskórnej, szczególnie w górnej części piersi, znajdują się liczne włókna i ubogokomórkowe przegrody łącznotkankowe biegnące od skóry między płatami i zrazikami tkanki gruczołowej. Przyczepiają się one do powięzi mięśnia piersiowego. Struktury te – odpowiedzialne głównie za utrzymywanie piersi w prawidłowej pozycji na ścianie klatki piersiowej – zwane są więzadłami wieszadłowymi Coopera [9]. Rozwój nowotworu w obrębie gruczołu piersiowego może być przyczyną naciekania tych więzadeł i wciągnięcia skóry nad guzem [10, 11].

## Rozwój gruczołu piersiowego

### *Okres embrionalny*

Rozwój embriologiczny piersi, w początkowej fazie wspólny i identyczny u płodów żeńskich i męskich, składa się z szeregu uporządkowanych interakcji między wyspecjalizowanymi grupami komórek. Powłoka skórna ciała człowieka składa się z dwóch warstw: naskórka (*epidermis*) i skóry właściwej (*dermis*), które tworzą różnorodne struktury zapewniające prawidłowe interakcje organizmu ze środowiskiem zewnętrznym.

Naskórek pierwotnie powstaje z powierzchownych warstw ektodermy, które kolonizowane są przez trzy struktury:

1. pigment zawierający melanocyty pochodzące z pierwotnej cewy nerwowej,
2. antygenowo aktywne komórki Langerhansa pochodzące ze szpiku kości,
3. komórki receptorowe Merkla o nieznanym pochodzeniu, odbierające z powierzchni wrażenia związane z uciskiem.

Skóra właściwa powstająca pierwotnie z mezodermy zawiera liczne naczynia krwionośne i czuciowe zakończenia

nerwowe. W czwartym tygodniu życia płodowego pojedyncze grupy powierzchownie leżących komórek ektodermalnych ulegają pogrubieniu i jednocześnie rozpoczyna się proces ich proliferacji w kierunku leżących głębiej komórek mezodermalnych [6, 5, 12, 13]. Następuje ich intensywne różnicowanie do wielowarstwowej skóry obecnej u człowieka dojrzałego. Wysoce wyspecjalizowanymi strukturami powstającymi z różnych warstw skóry są: zęby, włosy, przydatki włosów, paznokcie, gruczoły łojowe, gruczoły apokrynowe, potowe oraz gruczoły piersiowe. Trzy ostatnie powstają z wypustek naskórka wnikających w postaci uchyłków w głąb skóry właściwej.

Gruczoły apokrynowe i potowe zlokalizowane są głównie w okolicach pachowych i odbytowo-płciowych. Szczególnym typem wysoko wyspecjalizowanych gruczołów apokrynowych są gruczoły piersiowe, których rozwój rozpoczyna się w 4. tygodniu życia płodowego w postaci podwójnego zgrubienia ektodermy w części brzusznej (*ventralnej*) zarodka w postaci kresy piersiowej (linii mlecznej) biegnącej łukowato, obustronnie od okolic pachowych do okolic pachwinowych. U człowieka w trakcie rozwoju zarodkowego struktury te szybko zanikają, z wyjątkiem zawiązków gruczołów piersiowych, które powstają obustronnie, na wysokości czwartej przestrzeni międzyżebrowej, na przedniej ścianie klatki piersiowej. W 5. tygodniu ta pozostała część kresy ektodermalnej rozpoczyna proliferację do głębszych warstw skóry. Powstaje w ten sposób pierwotny pączek piersiowy [14].

W 6.–7. tygodniu następuje dalszy aktywny wzrost uchyłka ektodermy do skóry właściwej, by w 10. tygodniu nastąpił rozdział pierwotnego pączka piersi na gałęzie, które w 12. tygodniu tworzą wtórny pączek piersi będący formą zrazika piersi dojrzałej. Opisany powyżej proces indukowany jest wpływem mezodermalnej siateczki pozakomórkowej (*matrix*). Powstające w niej oraz tkance tłuszczowej, będącej lipidowym depozytem, czynniki wzrostu i hormony stymulują pierwotny zawiązek piersi do rozwoju.

W kolejnym etapie rozwoju zarodkowego, do 20. tygodnia, wtórne zawiązki tkanki gruczołowej ulegają wydłużeniu, rozgałęziają się tworząc wąskie kanaliki, z których powstają ostateczne przewody mleczne (*ducti lactiferi*). Ten etap rozwoju piersi indukowany jest hormonami łożyskowymi, które przedostają się do płodu: progesteronem, hormonem wzrostu, insulinopodobnym czynnikiem wzrostu, estrogenami, prolaktyną, kortykoidami kory nadnerczy i trójjodotyroniną. W wyniku tej stymulacji powstają zraziki tkanki gruczołowej zawierające własne mleczne przewody wyprowadzające [1, 12, 13]. Wsparciem dla tworzących się piersi jest proces uniesienia skóry i powstanie więzadeł wieszadłowych Coopera, które zakotwiczają pierś do powięzi mięśnia piersiowego większego. Przewody mlekowe wyprowadzające zbiegają się promieniście, tworząc w okolicy zaotoczkowej rodzaj bańki zbiorczej, zagłębienie i otwór na skórze. W tym miejscu, na skutek stymulacji wzrostem ektodermy do wewnętrznych warstw mezodermy, ta ostatnia ulega pobudzeniu, na skutek którego tworzy się widoczne wzniesienie na skórze – zawiązek brodawki piersi. Zawiera ono liczne ułożone podłużnie i okrężnie włókna mięśni gładkich. Okalająca brodawkę otoczka piersi z wyspecjalizowanymi, apokrynowymi gruczołami naskórkowymi Montgomery'ego powstaje z ektodermy w 5. miesiącu życia płodowego. W 32. tygodniu w brodawce i otoczce rozpoczyna się proces pigmentacji, który trwa do zakończenia ciąży [3, 6, 14].

## Cztery etapy pozapłodowego rozwoju piersi

### *Okres neonatalny*

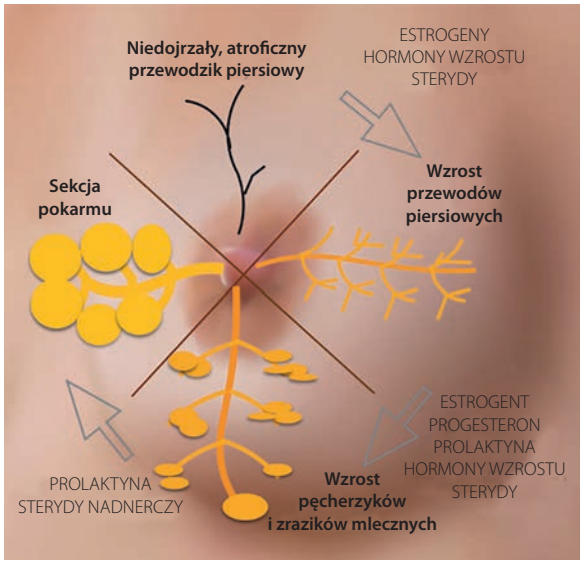
Pierś noworodka zbudowana jest z promieniście ułożonych zrazików. Ich przewody mleczne zbierają się w postaci bańki i uchodzą na brodawce. Brodawka ma wówczas postać wzniesienia z niewielkim dołkiem w części centralnej otoczki. Krótko po porodzie brodawka, na skutek proliferacji okolicznych tkanek, trwale unosi się, a otoczka ulega delikatnej pigmentacji. Wczesne fazy rozwoju piersi w niewielkim stopniu zależą od steroidowych hormonów płciowych. Jednak w okresie neonatalnym silna stymulacja testosteronem u osobników płci męskiej, poprzez wiązanie receptorów mezodermalnych, powoduje gwałtowną inwolucję tkanki gruczołowej i zahamowanie rozwoju piersi. W tym czasie stymulacja estrogenowa pobudza dalszy rozwój i dojrzewanie piersi u osobników płci żeńskiej [1, 13].

### *Okres dojrzewania*

Charakteryzuje go intensywny wzrost piersi – początkowo depozytowej tkanki tłuszczowej i okołoprzewodowej tkanki łącznej, a następnie rozrost tkanki gruczołowej, poszerzanie i wydłużanie przewodów piersiowych. Odbywa się to pod wpływem stymulacji krążących estrogenów, hormonu wzrostu i prolaktyny, bez udziału progesteronu. Zwykle okres rozwoju piersi u kobiety kończy się około 20. roku życia [1, 14].

### *Okres ciąży*

Podczas ciąży piersi osiągają funkcjonalną dojrzałość przez przygotowywanie pęcherzyków do aktywnej laktacji. Pod wpływem trwałego wzrostu stężenia krążących we krwi hormonów: progesteronu, estrogenów, prolaktyny i laktogenu łożyskowego, w komórkach nabłonka pęcherzyków następuje kumulacja organelli cytoplazmatycznych. Po porodzie, pod wpływem czynników środowiskowych i intensywnych zmian hormonalnych (prolaktyny – przysadkowej; somatomammotropiny – łożyskowej) następuje stymulacja laktocytów do produkcji mleka zawierającego proteiny, kazeinę i alfa-laktalbuminę oraz lipidy. Pod wpływem płaczu i ssania noworodka oraz oksytocyny uwalnianej z tylnego płata przysadki, a produkowanej w podwzgórzu, dochodzi do skurczów komórek mięśniowych otaczających pecherzyki. Następstwem tego jest wyrzut pokarmu z brodawki [15, 16]. Z chwilą ustania karmienia zanika również produkcja pokarmu, jako rezultat




**Rycina 2.** Wpływ stymulacji hormonalnej na dojrzewanie gruczołu piersiowego

mniejszego pobudzania mechanicznego piersi i obniżenia poziomu prolaktyny. Pęcherzyki wracają do stanu spoczynku.

### *Okres menopauzy*

Obniżająca się stymulacja hormonalna w okresie menopauzy (po 40. roku życia) prowadzi do trwałego stanu spoczynkowego piersi z zanikiem tkanki gruczołowej, która zastępowana jest tkanką łączną i tłuszczową.

## Anatomiczne zaburzenia rozwoju piersi

Istnieje wiele rodzajów zaburzeń budowy piersi związanych z wadami rozwojowymi. Jednym z najczęściej występujących (1–5% populacji) jest niecałkowita inwolucja embrionalnej kresy piersiowej pod postacią politelii (*hyperthelia*) czyli pozostałości elementów dodatkowych otoczki lub/i brodawki wzdłuż linii mlecznej. Dużo rzadziej występuje polimastia, czyli obecność dodatkowych gruczołów piersiowych. Mogą pojawiać się one na całym przebiegu linii mlecznej, od okolicy dołu pachowego do pachwiny. Ze względu na zabarwienie otoczki i brodawki mogą być mylone z brodawkami skórnymi lub znamionami. Hipoplazja, czyli niedorozwój piersi lub amastia, czyli brak tkanki gruczołowej z kompleksem brodawkowo-otoczkowym występują rzadko. Amastii, najczęściej jednostronnej, towarzyszy całkowity brak mięśnia piersiowego. Innym zaburzeniem budowy jest amastia występująca po jednej stronie, często jako jatrogenny efekt działania chirurgicznego lub radioterapii. Gdy dochodzi do przerwania lub zaburzenia procesu rozwoju embrionalnego na etapie tworzenia drugiego pączka piersi (12.–16. tydzień), otoczka przybiera kształt charakterystyczny dla piersi tubularnej. Występuje wówczas znaczna redukcja objętości tkanki łącznej (*parenchymy*) oraz rodzaj przepukliny, wypadania tkanki gruczołowej z wypchnięciem do przodu zespołu otoczkowo-brodawkowego [1, 3–5, 13].

## Histologia gruczołu piersiowego

Tkanka gruczołowa zbudowana jest z pęcherzyków (*alveolus lactiferi*) zgrupowanych w gronka (*acinum lactiferi*), które współtworzą podstawową jednostkę funkcjonalną piersi – zrazik (*lobulus*). Zraziki łączą się w większe struktury tworząc płaty (*lobus*). Zarówno zraziki jak i płaty otoczone są rodzajem przegród łącznotkankowych, grubszych wokół płatów. Trudno jednak dokonać identyfikacji dokładnych granic płatów dla potrzeb chirurgii segmantarnej piersi.

Pęcherzyki zbudowane są z dwóch warstw komórek: wewnętrznej (od strony światła pęcherzyków) zbudowanej z komórek nabłonkowych – laktocytów wydzielających pokarm w czasie laktacji – oraz zewnętrznej, z komórek mięśniowo-nabłonkowych.

Przewody mleczne rozpoczynające się w pęcherzykach mlecznych łączą się tworząc międzyzrazikowe, te z kolei tworzą przewody międzypłatowe i ostatecznie formują przewody główne rozpoczynające się około 8 mm pod powierzchnią otoczki. Biegną prawie równolegle do ujść w postaci otworów mlecznych (*lactiferous orifice*) na szczycie brodawki. Ściany przewodów mlecznych tworzy elastyczna tkanka łączna z dużą ilością włókien sprężystych o przebiegu okrężnym i podłużnym oraz komórki mięśni gładkich. W tkance podskórnej otoczki znajduje się znaczna ilość promieniście ułożonych włókien mięśniówki gładkiej. W brodawce mięśnie gładkie mają przebieg śrubowy, a na jej szczycie tworzą siatkę, przez którą przenikają przewody główne mleczne.

Histologicznie pierś zbudowana jest z dwóch komponentów: nabłonkowego i stromalnego. System przewodowo-zrazikowy oparty jest na dwóch warstwach komórek nabłonkowych spoczywających na błonie podstawnej (*basal lamina*) i otoczonych zrębem (*stroma*). Komórki nabłonka (*luminarne*) tworzą warstwę komórek sześciennych, pseudoprążkowanych leżących wewnętrznie – od strony światła przewodów wyprowadzających. Drugą, bardziej zewnętrzną warstwę tworzą komórki *myoepithelium*, które spoczywają sbezpośrednio na błonie podstawnej.

Błona podstawna otaczająca przewody mleczne, przewodziki i gronka gruczołu piersiowego, zbudowana z kolagenu typu IV i lamininy, oddziela system przewodów od otaczającej tkanki zrębu. Obecność nacieków błony podstawnej i komórek *myoepithelium* przez komórki raka inwazyjnego odróżnia go od nieinwazyjnego nowotworu *in situ* (*ductal carcinoma in situ* – DCIS) [6, 13].

Tkanki zrębu można podzielić na dwa rodzaje.

1. Wewnątrzzrazikowe – zawierają stosunkowo luźno rozmieszczone fibroblasty, rozrzucone limfocyty, makrofagi, komórki plazmatyczne oraz naczynia krwionośne. Ta tkanka nie zawiera włókien elastycznych, jest bogatośluzowa i reaguje na stymulację hormonalną.
2. Międzyzrazikowe – tworzą rodzaj tkanki łącznej otaczającej większego kalibru przewody mleczne, zawierającej więcej włókien kolagenowych, o bardziej zbitym charakterze.

Zwiększona gęstość tej tkanki sprawia trudność w interpretacji badań mammograficznych. Ta część gruczołu piersiowego zastępowana jest w okresie menopauzy tkanką tłuszczową i odpowiedzialna jest głównie za wzrost objętości piersi.

W obszarze zrębu spotykane są wielojądrzaste komórki olbrzymie (*giant cells*), które mogą budzić niepokój onkologiczny, jednak nie dowiedziono ich klinicznego znaczenia [17, 18]. Poza tym spotyka się wewnątrzsutkowe węzły chłonne – najczęściej przypadkowo podczas badania histologicznego usuniętej piersi. W przypadku stwierdzenia zmian nowotworowych zalicza się je w klasyfikacji TNM do węzłów pachy.

Skóra kompleksu brodawkowo-otoczkowego zawiera melanocyty o różnym stopniu wysycenia pigmentem. Zazwyczaj pigmentacja osiąga szczyt w okresie dojrzałości płciowej. Wyraźnie zaznaczona granica pigmentacji między otoczką i pozostałą skórą pokrywającą pierś stanowi dla chirurga dogodne miejsce cięć operacyjnych. Blizny w tym miejscu najczęściej są linijne i nie pozostawiają widocznych śladów. Skóra otoczki zawiera liczne gruczoły łojowe, niezależne od mieszków włosowych, układające się w postaci guzków Montgomery'ego, szczególnie widocznych w czasie ciąży i laktacji. Obecne są też gruczoły apokrynowe. We włóknistym zrębie występują także liczne pakiety włókien mięśni gładkich.

W obrębie naskórka brodawki u 10% kobiet znajduje się jasnokomórkowe struktury Tokera, które w 27% charakteryzują się cechami metaplazji i w 12% atypii [52]. Mogą być przyczyną pomyłek w różnicowaniu z wariantem jasnokomórkowym DCIS.

## Skóra piersi i kompleks brodawka-otoczka

Skóra pokrywająca gruczoł piersiowy ma zróżnicowaną budowę. Na obwodzie piersi jest grubsza, a w okolicy otoczki cieńsza, delikatniejsza. W okolicy okołootoczkowej nie ma podskórnej tkanki tłuszczowej, a skóra przytwierdzona jest do tkanki gruczołowej za pomocą więzadełek wieszadłowych, mięśni podskórnych i mięśni brodawkowych układających się okrężnie wokół ujść przewodów mlecznych na szczycie brodawki. Szczególnie gruba i mocna skóra znajduje się w dolnej części piersi, w okolicy fałdu podpiersiowego. Jakość skóry pokrywającej pierś jest zmienna osobniczo. U części kobiet jest bardzo cienka, wiotka, o małej elastyczności. Towarzyszy temu zawsze poluźnienie i rozciągnięcie aparatu wieszadłowego i skłonność do pogłębiającego się opadania piersi [1, 11, 19]. W takim przypadku podczas plastyki redukcyjnej i operacji podwieszenia piersi należy przestrzegać zasady, by nowa odległość między brzegiem otoczki a fałdem podpiersiowym była odpowiednia. Należy zachować szczególną ostrożność podczas odnaskórkowywania w okolicy okołootoczkowej, gdzie – ze względu na niewielką grubość skóry – łatwo można uszkodzić podskórne sploty naczyniowe [19].

Otoczka w piersi średniej wielkości ma kształt zbliżony do koła o średnicy 3,5 do 5 cm. W rzucie na ścianę klatki piersiowej znajduje się na wysokości 4. przestrzeni międzyżebrowej. Od otaczającej ją skóry różni się większym nagromadzeniem barwnika i obecnością drobnych wyniosłości (1–2 mm średnicy guzków Morgagniego) w postaci ujść gruczołów łojowych apokrynowych służących do nawilżania powierzchni skóry, zwanych gruczołami Montgomery'ego [1, 20].

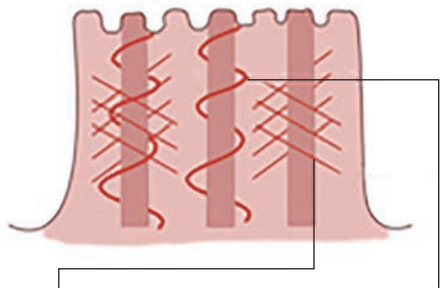
W centralnej części otoczki znajduje się brodawka, czyli zróżnicowana osobniczo wyniosłość, najczęściej o kształcie stożka lub walca o średnicy 10–12 mm i wysokości 9–10 mm. Na jej powierzchni znajdują się zagłębienia będące ujściami przewodów mlecznych wyprowadzających, w liczbie odpowiadającej płatom gruczołu piersiowego [1, 3].

Powszechnie uważano, że w każdej piersi znajduje się 15–25 płatów oraz ujść przewodów mlecznych. Nowsze doniesienia autorów sugerują obecność średnio 9 płatów i przewodów uchodzących na brodawce każdej piersi. Podaje się też w wątpliwość obecność zabrodawkowych zbiorników wydzielanego mleka w postaci zatok mlecznych (*sinus lactiferous*) [11]. Skóra kompleksu brodawkowo-otoczkowego nie spoczywa na tkance podskórnej lecz na cienkiej warstwie mięśni gładkich tworzących dwie warstwy:

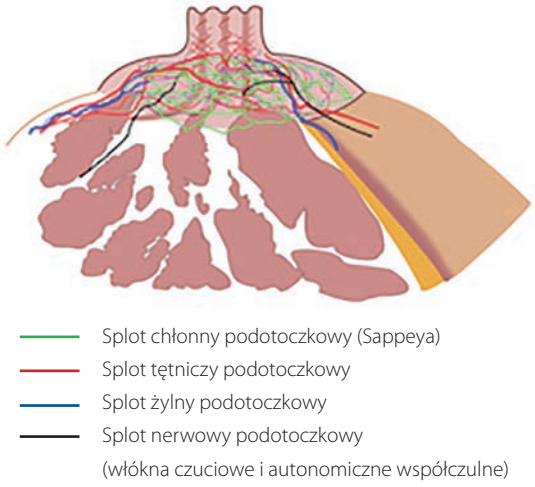
- okrężną, spiralnie otaczającą przewody mleczne wyprowadzające (włókna mięśniowe Sappeya),
- promienistą tworzącą rodzaj sieci (włókna mięśniowe Meyerholza).

Powyższe włókna mięśniowe przechodzą z otoczki na brodawkę i do końca towarzyszą przewodom mlecznym wyprowadzającym [20].

Głębiej od warstwy mięśniowej, pod otoczką znajduje się tkanka tłuszczowa zanikająca w kierunku brodawki. W tej tkance umiejscowiony jest podotoczkowy splot naczyniowy. Przewody mleczne rozpoczynające się w pęcherzykach mlecznych zbiegają się w międzyzrazikowe, większe międzypłatowe i ostatecznie tworzą przewody główne, rozpoczynające się około 8 mm od powierzchni otoczki i biegnące prawie równolegle do ujść w szczycie brodawki. Nabłonek przewodów wyprowadzających przechodzi bezpośrednio na skórę brodawki [3, 10, 11].




**Rycina 3.** Rodzaje mięśniówki gładkiej otaczającej przewody mleczne wyprowadzające w obrębie brodawki




**Rycina 4.** Przekrój poprzeczny kompleksu brodawka-otoczka

Stwarza to możliwość bezpośredniego rozprzestrzeniania się nowotworu tą drogą. Kompleks brodawka-otoczka zawiera rozbudowaną sieć naczyń krwionośnych, czuciowych zakończeń nerwowych, mięśniówkę gładką, zaopatrzoną przez włókna układu współczulnego oraz bogatą sieć naczyń chłonnych, zwaną splotem Sappeya [21, 22].

## Powięzie piersi i ściany klatki piersiowej

Pojęcie powięzi, uważanych przez długi czas za struktury pasywne osłaniające mięśnie, uległo radykalnej zmianie. Dzisiaj, na podstawie badań anatomów i klinicystów wiemy, że powięź stanowi dynamiczną tkankę bogato unerwioną i unaczynioną. Powięzie otaczające narządy stanowią też źródło komórek macierzystych, multipotencjalnych, wspomagających procesy naprawy i gojenia tkanek. Dokładne poznanie budowy powięzi, zarówno powierzchownej jak i głębokiej, oraz ich znaczenia klinicznego ma kluczowe znaczenie w chirurgii rekonstrukcyjnej i estetycznej piersi.

Powięź powierzchowna (*fascia superfitialis*) i głęboka (*fascia profunda*) różnią się znacznie budową morfologiczną oraz funkcją.

Powięź powierzchowna stanowi błoniastą warstwę tkanki łącznej utworzonej z luźno splecionych włókien kolagenowych wymieszanych z obficie obecnymi tu włóknami elastycznymi. Powierzchownie od niej, pionowo, bezpośrednio do skóry biegną nici włókniste zwane troczkami (więzadełkami) skóry (*skin ligaments; retinacula cutis*). Poniżej, między powięzią powierzchowną a głęboką, usytuowana jest druga warstwa troczków, ułożona ukośnie w stosunku do powięzi. W tej przestrzeni znajduje się nagromadzenie licznych zrazików tkanki tłuszczowej.

Rolą warstwy podskórnej jest:

1. umożliwienie przesuwania skóry ponad strukturami leżącymi głębiej,
2. termoregulacja,
3. wymiana metabolitów,
4. pasaż naczyń krwionośnych, chłonnych i nerwów.

Powięź powierzchowna jest odpowiednikiem warstwy mięśniowej skóry (*panniculus carnosus*) obecnej u ssaków. Również u człowieka obserwuje się w niektórych okolicach ciała obecność mięśniówki w obrębie powięzi powierzchownej: na szyi (*platysma*), na twarzy (*superficial muscular aponeurosis system* – SMAS), w okolicy odbytu (zwieracz zewnętrzny, *fascia perinealis superfitialis – Colles fascia*) i w worku mosznowym (*fascia dartos – tunica dartos*) [5, 23].

Powięź głęboka z kolei leży poniżej tkanki podskórnej, pokrywa mięśnie w postaci silnej wieloblaszkowej warstwy kolagenu poprzeplatanej stosunkowo nielicznymi włóknami elastycznymi. Przedłużeniem powięzi głębokiej są wnikające w głąb tkanki mięśniowej:

1. przegrody międzymięśniowe (*intermuscular septa, septi intermusculari*),
2. namięsna (*epimysium*),
3. omięsna (*perimysium*),
4. śródmięsna (*endomysium*) oraz w niektórych regionach
5. okostna (*periosteum*).

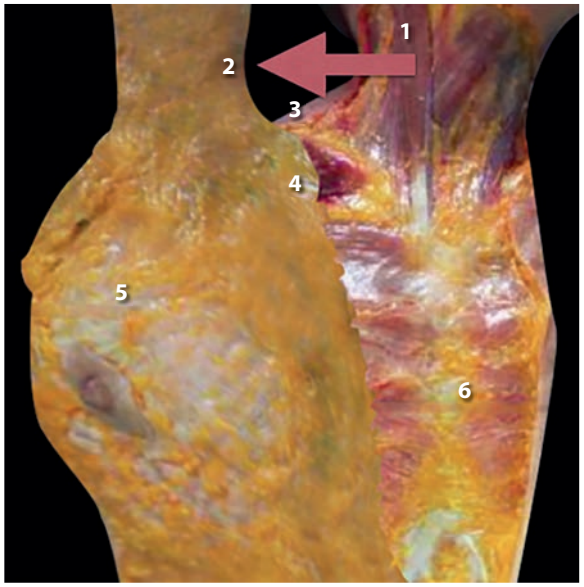
Powięź mięśniowa jest integralnie związana z tkanką mięśniową. Bierze udział w przenoszeniu siły skurczu między powiązanymi ze sobą grupami mięśni.

Ze względu na nagromadzenie zakończeń nerwowych w postaci mechanoreceptorów powięź głęboka odgrywa znaczą rolę w zakresie czucia głębokiego (proprioceptywnego).

Zwrócono uwagę na różnice w strukturze powięzi głębokiej w zależności od lokalizacji. Powięź głęboka kończyn górnych, dolnych i okolicy lędźwiowo-krzyżowej jest gruba, mocna i funkcjonalnie przenosi znaczne siły w czasie skurczu mięśni. Powięź pokrywająca powierzchowne mięśnie ściany klatki piersiowej (piersiowy większy, najszerszy grzbietu, czworoboczny) jest cieńsza, delikatniejsza i stanowi jednolitą trudną do oddzielenia warstwę pokrywającą mięśnie klatki piersiowej. Powięź ta przylega do mięśni dzięki licznym włóknistym przegrodom międzymięśniowym, do których przyczepiają się pojedyncze włókna mięśniowe zwiększające dodatkowo skuteczność skurczu mięśnia.

Mięśnie powierzchowne klatki piersiowej w trakcie rozwoju embrionalnego przemieszczając się z kończyny górnej nachodzą na głębiej leżące mięśnie klatki piersiowej. W ten sposób tworzą rodzaj dodatkowej warstwy powięziowo-mięśniowej. Tłumaczy to funkcjonalną tożsamość mięśni powierzchownych klatki piersiowej i kończyny górnej oraz istnienie połączeń mięśniowo-powięziowych między kończynami [23].

Gruczoł piersiowy zlokalizowany jest na przedniej ścianie klatki piersiowej i leży na powięzi mięśni powierzchownych (piersiowego większego, zębatego przedniego). Warstwa powierzchowna oddzielająca tkankę gruczołową od tkanki tłuszczowej podskórnej stanowi ważny element anatomiczny w chirurgii piersi. Preparowanie chirurgiczne na powierzchni tkanki gruczołowej, między splotami naczyniowymi podskórnym i przedgruczołowym, zapewnia radykalne usunięcie tkanki gruczołowej a zarazem umożliwia operacje w strefie pozbawionej naczyń krwionośnych [24].




1 Mięśnie szyi
2 Platyzma
3 Powięź powierzchowna klatki piersiowej
4 Tkanka tłuszczowa podskórna
5 Kompleks brodawkowo-otoczkowy
6 Skrzyżowanie włókien kolagenowych powięzi powierzchownej nad mostkiem

**Rycina 5.** Ściana klatki piersiowej z odpreparowaną powięzią powierzchowną, tkanką podskórną, tłuszczową i gruczołem piersiowym

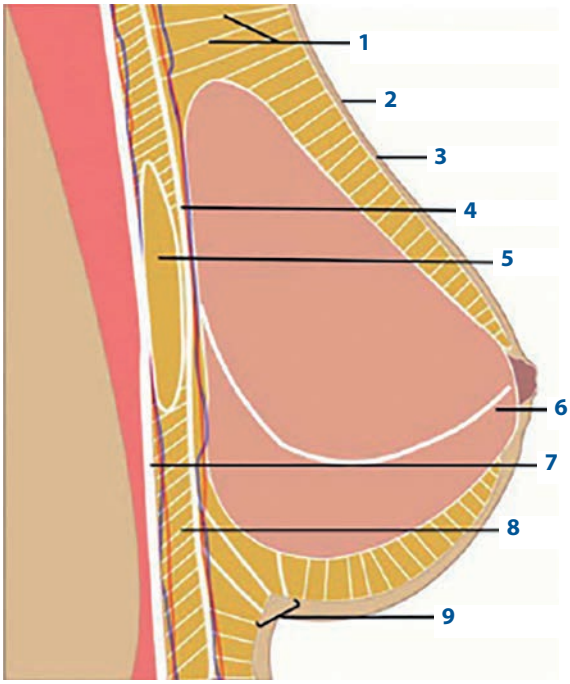
Skórę i powięź powierzchowną łączy z głęboką system włóknistych troczków zwanych więzadełkami Coopera. W głównej mierze są one odpowiedzialne za przytwierdzenie gruczołu piersiowego do skóry. Dlatego nie stwierdza się ruchomości skóry w stosunku do gruczołu piersiowego [25, 26].

Dotychczas powszechnie uważano, że pierwszym, który w 1840 roku opisał obecność więzadeł wieszadłowych piersi, był Sir Astley Paston Cooper (1768–1841) [9]. Okazuje się jednak, że szczegółowy opis anatomiczny piersi z całym aparatem więzadłowym znaleźć można już 300 lat wcześniej w pierwszym wydaniu *De Humani Corporis Fabrica Libri Septem* wydanej w 1543 roku przez Andreasa Vasaliusa. Opisał on obecność trzech struktur: cienkiej błony powięziowej, zbitej tkanki tłuszczowej między piersią a mięśniem ściany klatki piersiowej oraz licznych drobnych włókienek biegnących pionowo od wyżej wymienionych struktur do skóry [27–29].

Pomiędzy blaszkami powięzi powierzchownej i głębokiej, bezpośrednio za tkanką gruczołu piersiowego, znajduje się przestrzeń wypełniona rodzajem kaletki, poduszki tłuszczowo-surowiczej (*bursa retromammaris; Chassaignac bursa*). Liczne połączenia z więzadełkami Coopera pozwalają na swobodne przesuwanie się blaszek powięziowych w tym miejscu, co umożliwia przemieszczania się piersi na ścianie klatki piersiowej [23, 30, 31].

Najistotniejszym elementem powięziowym jest fałd podpiersiowy znajdujący się w okolicy dolnego brzegu mięśnia piersiowego większego. Szczegółowego opisu anatomicznego dokonał Riggio (2000) opierając się na własnych badaniach i wcześniejszych doświadczeniach Lockwooda (1991) i Navy (1998). Kluczowym elementem fałdu podpiersiowego jest system licznych połączeń podskórnych w postaci wyraźnie pogrubiałych w tym miejscu mocnych troczków (więzadełek), znajdujących się pomiędzy powięziami powierzchowną i głęboką, i tworzących zwartą strefę przylegania [8, 31].

Chirurgiczne preparowanie tkanek podczas podskórnej amputacji piersi (*skin sparing mastectomy* – SSM, *areola sparing mastectomy* – ASM) w celu utworzenia kieszeni pod mięśniem piersiowym w rekonstrukcji jednoczasowej (*immediate breast reconstruction* – IBR) wymaga zachowania na całej długości struktur fałdu podpiersiowego i powięzi głębokiej wzdłuż dolnego brzegu mięśnia piersiowego większego. Jakiekolwiek uszkodzenie tych struktur może uniemożliwić jednoczasową rekonstrukcję piersi z zastosowaniem implantu ostatecznego. Zachowanie w całości powięzi mięśnia piersiowego większego podczas amputacji z powodu raka jest onkologicznie bezpieczne. Zachowanie nieuszkodzonej powięzi w części dolno-przyśrodkowej (przymostkowej) zapobiega rozluźnieniu przyczepów mięśnia, co decyduje o równomiernym pokryciu implantu i umożliwia w części bocznej założenie szwów na




1 Więzadełka powięziowo-skórne powierzchowne
2 Naskórek
3 Skóra właściwa
4 Powięź powierzchowna
5 Kaletka Chassaignaca
6 Powięź poprzeczna piersi-krezka
7 Powięź głęboka
8 Więzadełka międzypowięziowe głębokie
9 Fałd podpiersiowy

**Rycina 6.** Schemat powięzi gruczołu piersiowego

granicy mięśni piersiowego większego i zębatego przedniego – aby zapobiec wysunięciu implantu do boku [8, 31, 32].

Badania anatomiczne wskazują na ścisłą relację między przebiegiem głównych naczyń i nerwów wewnątrz tkanki gruczołowej a wewnątrzpiersiowym aparatem powięziowym, utrzymującym kształt i formę piersi oraz przytwierdzającym pierś do okolicznych struktur ściany klatki piersiowej. Ten rodzaj wewnętrznego więzadła wieszadłowego piersi składa się z horyzontalnej zwartej, włóknistej przegrody biorącej początek na powięzi piersiowej, na wysokości 5. żebra, i biegnącej w płaszczyźnie poprzecznej do kompleksu brodawkowo-otoczkowego. Przegroda ta dzieli gruczoł piersiowy na dwa piętra: górne i dolne. Na obu brzegach tej przegrody znajduje się wzmocnienie tkanki włóknistej w postaci więzadeł przyśrodkowego i bocznego, których włókna ulegają na brzegach zawinięciu i biegną pionowo do ściany klatki piersiowej. Są to struktury powtarzalne, o stałej zdefiniowanej morfologii.

Więzadło wertykalne przyśrodkowe rozciąga się od mocnej powięzi mostka na wysokości przyczepu od 2. do 5. żebra, podczas gdy więzadło wertykalne boczne łączy się z bocznym brzegiem mięśnia piersiowego mniejszego. Dogłowowo pionowe więzadła łączą się na wysokości 2. żebra z powięzią piersiową i w ten sposób tworzą rodzaj owalnego przyczepu. Linie tego przyczepu pokrywają się z granicami mięśnia piersiowego większego. W kierunku ventralnym pionowe więzadła, zarówno boczne jak i przyśrodkowe, wnikają do tkanki gruczołowej tworząc rodzaj włóknistej torebki okalającej pierś [12, 31]. Większość autorów uważa, że blaszka powierzchowna powięzi klatki piersiowej leży na mięśniu piersiowym całkowicie poza tkanką gruczołową. Część jest zdania, że powięź powierzchowna dzieli się na górnym brzegu piersi na blaszkę głęboką – pozagruczołową i powierzchowną – przedgruczołową, które obejmują całą pierś. Jednak nawet ci drudzy przyznają, że można uwidocznić tylko część blaszki powierzchownej znajdujacej się na brzegu gruczołu piersiowego, gdzie łączy się z głęboką tworząc koronę Dureta, jako bezpośrednie przedłużenie więzadeł Coopera, podążających od ściany klatki piersiowej bezpośrednio do skóry. Te drobne więzadełka wyznaczają aktualny zasięg i kształt piersi. W części przyśrodkowej piersi więzadełka są delikatniejsze i przytrzymują skórę bezpośrednio nad mostkiem. W części bocznej są mocne, bardziej rozbudowane i tworzą silne pasmo między bocznym brzegiem mięśnia piersiowego mniejszego a skórą i powięzią okolicy pachowej. W ten sposób z udziałem więzadła wieszadłowego pachy tworzą sklepienie dołu pachowego [23, 32].

Fałd podpiersiowy zbudowany jest z powierzchownej, skórnej części powięzi, która poprzecznie rozciąga się na wysokości 5. żebra dzięki najliczniej w tym miejscu zgromadzonym więzadełkom Coopera. Oprócz funkcji utrzymywania gruczołu piersiowego na ścianie klatki piersiowej oraz nadawania kształtu piersi, system więzadeł wieszadłowych tworzy rodzaj drogi dla naczyń i nerwów wnikających bezpośrednio ze ściany klatki piersiowej do gruczołu piersiowego i podążających tą drogą do kompleksu brodawka-otoczka. Zdwojona blaszka powięzi poprzecznej piersi, dzielącej ją na piętra górne i dolne, w której ze ściany klatki piersiowej wychodzą naczynia i nerwy, tworzy rodzaj krezki, bardzo podobny w strukturze i budowie do krezki jelita cienkiego.

**Konflikt interesów:** nie zgłoszono

**Mateusz Wichtowski**
*Szpital Uniwersytecki im. K. Marcinkowskiego*
*Kliniczny Oddział Chirurgii Ogólnej i Onkologicznej*
*ul. Zyty 26*
*65-046 Zielona Góra*
*e-mail: mawichto@gmail.com*

*Otrzymano: 11 maja 2020*
*Zaakceptowano: 13 maja 2020*

## Piśmiennictwo

6. Stone K, Wheeler A. A Review of Anatomy, Physiology, and Benign Pathology of the Nipple. Ann Surg Oncol. 2015; 22(10): 3236–3240, doi: 10.1245/s10434-015-4760-4, indexed in Pubmed: 26242366.
7. Zhang X, Mu D. Mastopexy with Autologous Augmentation in Women After Massive Weight Loss: A Randomized Clinical Trial. Aesthetic Plast Surg. 2020; 44(3): 1075–1076, doi: 10.1007/s00266-020-01688-0, indexed in Pubmed: 32206861.
8. Hassiotou F, Geddes D. Anatomy of the human mammary gland: Current status of knowledge. Clin Anat. 2013; 26(1): 29–48, doi: 10.1002/ca.22165, indexed in Pubmed: 22997014.
9. Melita D, Innocenti A. Breast Asymmetry, Classification and Algorithm of Treatment: Our Experience. Aesthetic Plast Surg. 2020; 44(1): 247–248, doi: 10.1007/s00266-019-01506-2, indexed in Pubmed: 31586216.
10. Netter FH. Atlas of Human Anatomy. 6th; Gold 25th Anniversary Edition. Elsevier 2014.
11. Lemaine V, Simmons PS. The Adolescent Female: Breast and Reproductive Embriology and Anatomy. Clin Anat. 2013; 26: 22–28.
12. Zanon E, Harp Ch. Skin cleavage lines of the female breast. Eur J Plast Surg. 1993; 16(6): 276–279, doi: 10.1007/bf00210564.
13. Riggio E, Quattrone P, Nava M. Anatomical study of the breast superficial fascial system: the inframammary fold unit. Eur J Plast Surg. 2000; 23(6): 310–315, doi: 10.1007/s002380000163.
14. Cooper AP. Anatomy of the Breast. London, UK: Longman, Orme, Green, Browne, and Longmans, 1840. https://jdc.jefferson.edu/cooper/60/ (6.09.2018).
15. Rusby JE, Brachtel EF, Michaelson JS, et al. Breast duct anatomy in the human nipple: three-dimensional patterns and clinical implications. Breast Cancer Res Treat. 2007; 106(2): 171–179, doi: 10.1007/s10549-006-9487-2, indexed in Pubmed: 17221150.
16. Love SM, Barsky SH. Anatomy of the nipple and breast ducts revisited. Cancer. 2004; 101(9): 1947–1957, doi: 10.1002/cncr.20559, indexed in Pubmed: 15382093.
17. Macéa J, Fregnani J. Anatomy of the Thoracic Wall, Axilla and Breast. Int J Morphol. 2006; 24(4): 691–704, doi: 10.4067/s0717-95022006000500030.
18. Hall JE. Guyton and Hall Textbook of Medical Physiology.13th. Elsevier 2016.
19. Pandya S, Moore RG. Breast development and anatomy. Clin Obstet Gynecol. 2011; 54(1): 91–95, doi: 10.1097/GRF.0b013e318207ffe9, indexed in Pubmed: 21278507.
20. Ramsay DT, Kent JC, Owens RA, et al. Ultrasound imaging of milk ejection in the breast of lactating women. Pediatrics. 2004; 113(2): 361–367, doi: 10.1542/peds.113.2.361, indexed in Pubmed: 14754950.
21. Ramsay DT, Mitoulas LR, Kent JC, et al. The use of ultrasound to characterize milk ejection in women using an electric breast pump. J Hum Lact. 2005; 21(4): 421–428, doi: 10.1177/0890334405280878, indexed in Pubmed: 16280558.
22. Gastounioti A, Hsieh MK, Cohen E, et al. Incorporating Breast Anatomy in Computational Phenotyping of Mammographic Parenchymal Patterns for Breast Cancer Risk Estimation. Sci Rep. 2018; 8(1): 17489, doi: 10.1038/s41598-018-35929-9, indexed in Pubmed: 30504841.

23. Saeed D, Shousha S. Toker cells of the nipple are commonly associated with underlying sebaceous glands but not with lactiferous ducts. J Clin Pathol. 2014; 67(11): 1010–1012, doi: 10.1136/jclinpath-2014-202280, indexed in Pubmed: 25086135.
24. Komiya T, Ito N, Imai R, et al. Anatomy of the superficial layer of superficial fascia around the nipple-areola complex. Aesthetic Plast Surg. 2015; 39(2): 209–213, doi: 10.1007/s00266-015-0455-2, indexed in Pubmed: 25691081.
25. Sappey MPC. Anatomie, Physiologie, Pathologie des vaisseaux Lymphatiques consideres chez L'homme at les Vertebres. A Delahaye and E Lecrosnier, Paris : 1874.
26. Schlenz I, Kuzbari R, Gruber H, et al. The sensitivity of the nipple-areola complex: an anatomic study. Plast Reconstr Surg. 2000; 105(3): 905–909, doi: 10.1097/00006534-200003000-00012, indexed in Pubmed: 10724249.
27. Mota BS, Riera R, Ricci MD, et al. Nipple- and areola-sparing mastectomy for the treatment of breast cancer. Cochrane Database Syst Rev. 2016; 11: CD008932, doi: 10.1002/14651858.CD008932.pub3, indexed in Pubmed: 27898991.
28. Rehnke RD, Groening RM, Van Buskirk ER, et al. Anatomy of the Superficial Fascia System of the Breast: A Comprehensive Theory of Breast Fascial Anatomy. Plast Reconstr Surg. 2018; 142(5): 1135–1144, doi: 10.1097/PRS.0000000000004948, indexed in Pubmed: 30511967.
29. Komiya T, Ito N, Imai R, et al. Anatomy of the superficial layer of superficial fascia around the nipple-areola complex. Aesthetic Plast Surg. 2015; 39(2): 209–213, doi: 10.1007/s00266-015-0455-2, indexed in Pubmed: 25691081.
30. Lockwood TE. Superficial fascial system (SFS) of the trunk and extremities: a new concept. Plast Reconstr Surg. 1991; 87(6): 1009–1018, doi: 10.1097/00006534-199106000-00001, indexed in Pubmed: 2034721.
31. Stecco A, Masiero S, Macchi V, et al. The pectoral fascia: anatomical and histological study. J Bodyw Mov Ther. 2009; 13(3): 255–261, doi: 10.1016/j.jbmt.2008.04.036, indexed in Pubmed: 19524850.
32. Richardson WF, Carman JB. Andreas Vesalius on the Fabric of the Human Body. Book V: The Organs of Nutrition and Generation. Calif: Norman Publishing, Novato 2007.
33. Brinkman RJ, Hage JJ. Andreas Vesalius' 500th Anniversary: First Description of the Mammary Suspensory Ligaments. World J Surg. 2016; 40(9): 2144–2148, doi: 10.1007/s00268-016-3481-6, indexed in Pubmed: 26943658.
34. Stecco A, Macchi V, Masiero S, et al. Pectoral and femoral fasciae: common aspects and regional specializations. Surg Radiol Anat. 2009; 31(1): 35–42, doi: 10.1007/s00276-008-0395-5, indexed in Pubmed: 18663404.
35. Vázquez G. Commentary on "anatomy of the surface layer of superficial fascia around the nipple-areola complex". Aesthetic Plast Surg. 2015; 39(3): 396–397, doi: 10.1007/s00266-015-0472-1, indexed in Pubmed: 25874765.
36. Nava M, Quattrone P, Riggio E. Focus on the breast fascial system: a new approach for inframammary fold reconstruction. Plast Reconstr Surg. 1998; 102(4): 1034–1045, doi: 10.1097/00006534-199809040-00018, indexed in Pubmed: 9734421.
37. Stecco L, Stecco C. Fascial Manipulation: Practical Part. Piccin, Padova 2009.

VIA MEDICA

Varia

Biuletyn Polskiego
Towarzystwa Onkologicznego
NOWOTWORY
2020, tom 5, nr 5, 290–293
© Polskie Towarzystwo Onkologiczne
ISSN 2543–5248
www.nowotwory.edu.pl

# Dozwolony użytek w działalności publikacyjnej i naukowej

Justyna Ożegalska-Trybalska

*Katedra Prawa Własności Intelektualnej, Uniwersytet Jagielloński, Kraków*

**Wprowadzenie.** Korzystanie z wyników badań, twierdzeń naukowych, ilustracji, które pochodzą z publikacji innych autorów, jest powszechnie stosowaną praktyką badawczą. Stanowi część naukowego dyskursu wspierającego ponowne wykorzystywanie i rozpowszechnianie wiedzy oraz ustaleń naukowych. Powinno jednak odbywać się z poszanowaniem praw autorskich do cudzych publikacji oraz zasad dozwolonego korzystania w ramach tzw. dozwolonego użytku.

**Materiał i metody.** Analiza zasad i granic wykorzystywania materiału z cudzych publikacji w działalności publikacyjnej i naukowej obejmuje krajowe i międzynarodowe regulacje w dziedzinie prawa autorskiego, ochrony dóbr osobistych oraz standardów etyki w nauce.

**Rezultaty i dyskusja.** Aby indywidualni autorzy i ośrodki naukowe mogli legalnie korzystać z wcześniejszych publikacji i ich elementów we własnej działalności naukowej, mogą w tym celu skorzystać z przepisów dotyczących dozwolonego użytku. Chodzi tu o tzw. prawo cytatu, licencję ustawową dla instytucji naukowych i badawczych oraz tzw. prawo przedruku. Wzbogacanie własnych publikacji fragmentami wcześniejszych opracowań naukowych i ich graficznymi elementami jest dozwolone, o ile służy celom prowadzenia badań, wyjaśnianiu, analizie naukowej i krytycznej oraz respektuje autorstwo materiału źródłowego. Oznaczenia źródła i autora jest wymaganą praktyką także w odniesieniu do treści, które nie są chronionych prawami autorskim, ale stanowią rezultat twórczości naukowej.

**Podsumowanie.** Wykorzystywanie cudzych fragmentów publikacji i ilustracji w ramach dozwolonego użytku nie wymaga zgody właściciela praw autorskich oraz zapłaty wynagrodzenia za korzystanie, ale musi odbywać się na zasadach i w granicach określonych w prawie autorskim oraz uwzględniać standardy rzetelnego oznaczania cudzych badań i ustaleń naukowych. Niedochowanie lub nienależyte stosowanie tego obowiązku może skutkować zarzutem naruszeniem praw autorskich lub dobra osobistego w postaci twórczości naukowej oraz kolidować z uznanymi standardami rzetelności w nauce.

**Słowa kluczowe:** dozwolony użytek utworów, dozwolone korzystanie z cudzych utworów, prawo cytatu, licencje *Creative Commons*.

## Wprowadzenie

Korzystanie z cudzych publikacji i materiałów źródłowych jest nieodzownym elementem prowadzenia badań naukowych i działalności publikacyjnej indywidualnych naukowców oraz ośrodków naukowych. W przypadku publikacji medycznych szczególne znaczenie ma wykorzystywanie ilustracji (rycin, tabel, wykresów, zdjęć). Autorzy artykułów czy monografii medycznych dane liczbowe, wyniki badań i prób, dane statystyczne czy rezultaty diagnostyki obrazowej przedstawiają często w formacie graficznym. Zapewnia to zbiorczą i czytelną prezentację ustaleń naukowych. Dzięki temu czytelnicy mogą zapoznać się z komentowanymi zagadnieniami w sposób, który ułatwia zrozumienie i weryfikację założeń badawczych, metodyki badań oraz wniosków.

Trzeba jednak pamiętać, że utwory naukowe w całości i ich fragmenty i wyniki badań podlegają ochronie na podstawie prawa autorskiego oraz przepisów chroniących dobra osobiste, do których należy twórczość naukowa. Ważne jest także, aby

**Jak cytować / How to cite:**
Ożegalska-Trybalska J. ***The copyright fair use in scientific and publication activities.*** *NOWOTWORY J Oncol* 2020; 70: 220–223.

podczas przygotowywania własnych publikacji przestrzegać zasad legalnego wykorzystywania treści pochodzących z publikacji innych autorów. Szczególną rolę w tym zakresie odgrywa tzw. dozwolony użytek utworów. Jest to ustawowe ograniczenie autorskich praw majątkowych, które umożliwia bezpłatne korzystanie z cudzych utworów, bez wynagrodzenia, w ramach realizacji swobody prowadzenia badań oraz swobody wymiany informacji i wypowiedzi.

## Materiał i metody

Zwielokrotnienie treści chronionych prawem autorskim wymaga – w świetle ustawy z 4 lutego 1994 roku o prawie autorskim i prawach pokrewnych (dalej: pr. aut.) [1] – zgody podmiotu, który dysponuje majątkowymi prawami autorskimi oraz poszanowania autorskich praw osobistych, w szczególności prawa do autorstwa (art. 16 i 17 pr. aut.). Zgoda taka udzielana jest zwykle na podstawie licencji.

Jeśli w publikacjach naukowych wykorzystywane są elementy z zagranicznych czasopism i opracowań (w tym zdjęcia, grafiki, ryciny), znaczenie mają licencje, które określają zasady korzystania z chronionych treści. Niekiedy te zasady są dość liberalne, jak na przykład *Creative Commons* (CC). Poszczególne typy nieodpłatnych licencji CC wymagają:

- uznania autorstwa wykorzystywanego elementu publikacji,
- niekomercyjnego jego użycia,
- użycia go na tych samych warunkach, na jakich udostępniany jest pierwotny utwór [2].

Na podstawie licencji CC – w tym także w ramach *Open Access* – udostępniane są często zasoby internetowe. Jednak istniejące repozytoria naukowe i czasopisma, które coraz częściej publikowane są w wersji elektronicznej, mogą określać własne warunki korzystania ze swoich zasobów (w tym na zasadach nieodpłatnych).

Alternatywną podstawą legalnego korzystania z utworów bez zgody uprawnionego oraz bez wynagrodzenia są zagraniczne i krajowe przepisy dotyczące dozwolonego użytku (art. 23–35 pr. aut.), określane jako licencje ustawowe. Na ich podstawie można wykorzystywać we własnych opracowaniach zawartość czasopism, monografii, raportów, baz oraz niektóre ilustracje (ryciny, tabele, wykresy).

Podstawową formą dozwolonego użytku w szerokim zakresie wykorzystywaną w działalności naukowej i publikacyjnej jest tzw. prawo cytatu (art. 29 pr. aut.). Na jego podstawie „wolno przytaczać w utworach stanowiących samoistną całość urywki rozpowszechnionych utworów oraz rozpowszechnione utwory plastyczne, utwory fotograficzne lub drobne utwory w całości, w zakresie uzasadnionym celami cytatu, takimi jak wyjaśnianie, polemika, analiza krytyczna lub naukowa, nauczanie lub prawami gatunku twórczości".

Prawo autorskie przewiduje także szczególną formę dozwolonego użytku, która jest przeznaczona dla instytucji naukowych i instytucji badawczych (art. 27 pr. aut.). Na potrzeby zilustrowania treści przekazywanych w celach dydaktycznych lub prowadzenia działalności naukowej mogą one korzystać z rozpowszechnionych utworów w oryginale i w tłumaczeniu oraz zwielokrotniać w tym celu rozpowszechnione drobne utwory lub fragmenty większych utworów. Jeśli utwory, wykorzystywane w tych celach są udostępniane przez nie w internecie, korzystać z nich może wyłącznie ograniczona grupa osób (uczących się, nauczających lub prowadzących badania naukowe). Osoby te muszą być zidentyfikowane przez instytucję, która treści udostępnia.

Czasopisma medyczne z zarejestrowanymi tytułami prasowymi i prowadzące działalność publikacyjną na podstawie ustawy Prawo prasowe z 26 stycznia 1984 roku [4], mogą korzystać z tzw. prawa przedruku (art. 25 pr. aut.). Dzięki tej formie dozwolonego użytku czasopisma mogą w celach informacyjnych rozpowszechniać treści opublikowane wcześniej gdzie indziej. Dotyczy to publikacji w celach informacyjnych wcześniej rozpowszechnionych przeglądów publikacji i utworów oraz krótkich streszczeń wcześniejszych, rozpowszechnionych krajowych i zagranicznych artykułów naukowych. Zawsze jednak należy oznaczyć autorstwo przedrukowywanych artykułów oraz podać źródło, z którego pochodzi przedrukowywany materiał.

Choć prezentowane w publikacjach w formie tekstowej lub graficznej wyniki badań, doświadczeń, które jako takie nie są chronione jako utwory (a zatem nie podlegają omawianym zasadom) – z uwagi na wartość naukową – mogą stanowić chronione dobro osobiste osoby fizycznej i podlegać kodeksom etyki naukowej. Niekiedy ich użycie może także być regulowane wytycznymi wydawców. Korzystając z nich, zawsze trzeba oznaczyć źródło i autora, aby jasno zaznaczyć, że pewne treści i ustalenia naukowe nie pochodzą od autora tekstu.

## Rezultaty i dyskusja

Aby określić zasady i granice dozwolonego korzystania z cudzych publikacji w działalności naukowej i publikacyjnej, należy wyjaśnić ustawowe warunki posługiwania się prawem cytatu.

Z powołaniem się na prawo cytatu mogą być wykorzystywane nie tylko fragmenty tekstowe z cudzych opracowań naukowych, ale także utwory plastyczne, graficzne oraz fotograficzne, w tym ilustracje (ryciny, tabele, zdjęcia), pod warunkiem, że spełniają wymogi ochrony prawnoautorskiej. Należy jednak zaznaczyć, że zdjęcia diagnostyczne (RTG, USG, zdjęcia przedstawiające objawy chorobowe czy zdjęcia z operacji), proste wykresy sporządzone przy zastosowaniu ogólnodostępnych narzędzi informatycznych, standardowe tabele z danymi statystycznymi czy wynikami badań zwykle nie są obwarowane tym wymogiem. Mimo że mają istotną wartość naukową, zwykle nie są chronione prawami autorskimi. Oznacza to, że z perspektywy prawa autorskiego można je zwielokrotniać bez oznaczania autorstwa. Nie jest to jednak równoznaczne ze swobodą w zakresie przejmowania samych wyników i danych. Obowiązek oznaczenia autorstwa

i źródła przejmowanych treści może w takim wypadku wynikać z ochrony dobra osobistego w postaci twórczości naukowej pierwotnego autora. Zaniechanie w tym zakresie może także narazić autora, który zapożycza te treści na zarzut nierzetelności w nauce, którym jest przywłaszczenie cudzych wyników badań i osiągnięć naukowych.

Ochrona autorska i prawo cytatu mogą jednak w pewnych wypadkach dotyczyć rozbudowanych graficznie tabel, wykresów, infografik, w których w sposób standardowy i nieszablonowy zaprezentowano wyniki, dane czy statystyki. Jako całość mogą one stanowić też chronioną bazę danych. Taka kwalifikacja może wyjątkowo dotyczyć także zdjęć, które zawierają dodatkowe opisy, znaczniki, lub są indywidualnie przetworzone w celu lepszego przedstawienia zmian chorobowych czy rezultatów leczenia. Tego typu ilustracje i fragmenty tekstowe mogą być zwielokrotniane w innych publikacjach i materiałach naukowych (np. wystąpieniach konferencyjnych, wykładach), jeśli są zachowane następujące warunki dozwolonego cytowania.

**Po pierwsze**, opracowania z których pochodzą treści lub zawarte w nich ilustracje, powinny być wcześniej rozpowszechnione. Jest to wymóg dla wszystkich postaci dozwolonego użytku. W rozumieniu prawa autorskiego „utwór jest rozpowszechniony", jeżeli za zgodą uprawnionego został w jakikolwiek sposób udostępniony publicznie (art. 6 ust. 3 pr. aut.). Warunek rozpowszechnienia spełniają wcześniejsze publikacje w czasopismach, monografie opublikowane w kraju i za granicą, treści umieszczone na ogólnodostępnych stronach internetowych i w repozytoriach online, w materiałach konferencyjnych, prezentacjach z publicznych wystąpień. Teksty źródłowe, które są udostępnione jedynie jako manuskrypty, wersje robocze, publikacje wyłącznie dostępne dla zamkniętego kręgu (np. za pośrednictwem logowania czy dla grupy uczestniczącej w spotkaniu naukowym), nie mają statusu rozpowszechnionych utworów i nie mogą być materiałem do cytowania. Można je cytować jedynie za zgodą autora. Niekiedy teksty naukowe w wersji elektronicznej są formalnie rozpowszechnione, ale są dostępne wyłączone w odpłatnych bazach. I choć mogłyby stanowić źródło cytowania, w praktyce skorzystanie z nich w ramach nieodpłatnego dozwolonego użytku jest utrudnione.

**Po drugie**, korzystanie z prawa cytatu wymaga dosłownego przejęcia niezmienionego fragmentu utworu lub całego drobnego utworu. Chodzi o poszanowania prawa do integralności utworu. Modyfikacja tekstu lub ilustracji w celu wyeliminowania wrażenia podobieństwa z cudzą publikacją wykracza poza zakres dozwolonego korzystania i może być podstawą zarzutu naruszenia integralności i praw zależnych do utworu. Rzetelność i dokładność przy przejęciach ma szczególne znaczenie w odniesieniu do rycin, tabel, wykresów zawierających dane i parametry liczbowe oraz ilościowe. Jak wskazują badania prowadzone w czasopismach medycznych, niemal jedna czwarta odesłań zawartych w publikowanych artykułach zawiera błędy w cytowaniu, w tym błędne lub niepełne dane w porównaniu z cytowanym źródłem [5].

**Po trzecie**, dokonane przejęcia muszą być łatwo rozpoznawalne, tzn. oznaczone w taki sposób, żeby czytelnik mógł się łatwo zorientować, który element tekstu danego autora nie pochodzi od niego, ale jest fragmentem cytowanym z innej publikacji (pochodzącym od innego autora lub autorów). Zwyczajowo cytowany fragment tekstu oznacza się znakiem cudzysłowu. Użycie cudzysłowu jest jednak trudne w przypadku oznaczenia choćby zapożyczonej ilustracji. Wówczas taką sytuację można uzasadnić brakiem „istniejących możliwości" w zakresie wyraźnego oznaczenia cytowanego elementu. Dlatego zgodnie z rozumieniem przepisów (art. 34 pr. aut.) oznaczenia źródła i autora powinny być jednoznaczne i bezpośrednie. Nie wystarczy ogólne odwołanie się do wykorzystanych źródeł na końcu opracowania. Poprawną formą jest umieszczenie stosownych odwołań w przypisach (w nawiasach lub przypisach dolnych) lub w formie numeracji cytowanych fragmentów czy ilustracji (rycin, tabel) z precyzyjnym odniesieniem się w zbiorczej bibliografii do źródeł, z których pochodzą. Zachowanie obowiązku wskazania cytowanych publikacji innych autorów ma dodatkowo istotne znaczenie w monitorowaniu liczby cytowań. Liczba cytowań jest przecież ważna podczas oceniania wartości naukowej publikacji i dorobku naukowego danego autora.

**Po czwarte**, o ile autorzy zwykle respektują dwa wskazane powyżej warunki w postaci stosowania oznaczenia źródła i autora, rzadziej mają świadomości istnienia jeszcze jednego ważnego ograniczenia przy korzystaniu z prawa cytatu. Wynika ono z ustawowo określonych celów, jakim ma służyć posiłkowanie się cudzą twórczością, którymi są:

- wyjaśnianie,
- polemika,
- analiza krytyczna lub naukowa,
- nauczanie,
- prawa gatunku twórczości.

Cele te są zrealizowane w szczególności, gdy odwołanie się do fragmentu lub chronionej ilustracji jest elementem dyskusji naukowej, recenzji, wspiera własne badania autora publikacji, poglądy, służy zilustrowaniu tekstu jako punktu referencyjnego do dyskusji, polemiki czy krytyki. Konieczność wykorzystania tabel, wykresów, zdjęć diagnostycznych i dokumentacyjnych w ich oryginalnej formie może być uzasadniona m.in. potrzebą wskazania w nich błędów, posłużenia się nimi jako materiałem porównawczym, podstawą dla kontynuacji lub aktualizacji danych. Dozwolone zwielokrotnianie cudzego tekstu lub ilustracji nie obejmuje sytuacji, w których służy to jedynie uatrakcyjnieniu swojego utworu lub zaoszczędzeniu wysiłku w zbieraniu, dobraniu, opisaniu lub graficznym przedstawieniu twierdzeń, wyników badań czy argumentów. Należy również pamiętać, że zakres wykorzystanych treści i ilustracji nie powinien być taki, aby tekst, w którym się one znajdują, konkurował z nimi i/lub eliminował potrzebę zapoznania się

czytelnika z materiałem, z którego te zapożyczenia pochodzą [6]. Przejęte fragmenty powinny być jedynie subsydiarne w stosunku do treści zawartych w cytowanym źródle. Choć z przepisów prawa autorskiego nie wynikają żadne wiążące wskazówki co do rozmiaru cytowanych treści, dopuszczalny zakres i charakter przejęć w każdym indywidualnym przypadku powinien być uzasadniony właśnie konkretnym celem.

**Po piąte**, przejęcia z materiału źródłowego muszą być dosłowne. Prawo cytatu nie obejmuje parafrazowania czy modyfikacji tekstu pierwotnego. Mogą one powodować, że taki zmodyfikowany tekst będzie stanowił opracowanie utworu, a na to konieczna jest dodatkowa zgoda właściciela praw autorskich (zgoda na wykonywania tzw. praw zależnych do utworu [7]).

## Podsumowanie

Podczas przygotowywania własnych publikacji, w których wykorzystywane są fragmenty i ilustracje z cudzych publikacji, należy pamiętać o następujących zasadach:

1. Podstawą legalnego wykorzystania cudzych publikacji chronionych prawem autorskim jest zgoda autora lub wydawnictwa (jeśli nabyło prawa autorskie od autora) na ich zwielokrotnienie. Takie korzystanie może się odbywać na określonych zasadach (odpłatnych lub nieodpłatnych). Podstawą wykorzystania cudzych publikacji mogą być także przepisy dotyczące dozwolonego użytku utworów, umożliwiające nieodpłatne korzystanie z utworów bez zgody właściciela praw autorskich i bez wynagrodzenia.
2. Dozwolony użytek stanowi ustawowe ograniczenie autorskich praw majątkowych. Oznacza to, że nie można go wyłączyć (np. w umowie), zakazać lub ograniczyć korzystania z cudzych utworów w sytuacjach, w których jest to dozwolone przez prawo autorskie. Nie może też zarzucić naruszenia praw autorskich osobie, która w ustawowych granicach i na zasadach określonych w prawie autorskim zwielokrotnia fragmenty lub elementy cudzych publikacji.
3. Podstawową formą dozwolonego użytku powszechnie wykorzystywaną w działalności publikacyjnej jest prawo cytatu. Na jego podstawie można we własnej publikacji bez zgody i bez wynagrodzenia przytaczać fragmenty z krajowych i zagranicznych artykułów i opracowań naukowych bez względu na to, czy taka publikacja będzie udostępniana na warunkach nieodpłatnych czy komercyjnych. Warunkami dozwolonego cytowania są:
   - wcześniejsze publiczne rozpowszechnienie źródłowej publikacji,
   - dosłowne przejęcie i precyzyjne oznaczenie przejętego fragmentu oraz wskazanie źródła i autorstwa,
   - konkretny cel, jakiemu służą dozwolone przejęcia (wyjaśnianie, lepsza ilustracja własnych poglądów i/lub wyników badań, analiza krytyczna cudzych ustaleń naukowych).
4. Choć w wielu wypadkach ilustracje w postaci prostych tabel czy wykresów służących wyłącznie do szablonowej prezentacji wyników badań i/lub danych nie są chronione prawami autorskimi (nie mają do nich zastosowania wskazane zasady cytowania), także przy ich wykorzystywaniu należy respektować wymóg oznaczenia źródła i autorstwa. Obowiązek taki wynika z przepisów dotyczących ochrony twórczości naukowej jako dobra osobistego osoby fizycznej. Zgodnie z obowiązującymi kodeksami etyki w nauce, przywłaszczenie cudzych idei, wyników badań lub treści bez poprawnego podania źródła jest traktowane jako naruszenie standardów rzetelności w nauce [8].
5. Prawo autorskie przewiduje szczególną formę dozwolonego użytku dla ośrodków naukowych, które mogą nieodpłatnie korzystać z cudzych publikacji w celach prowadzenia badań oraz celach dydaktycznych. Zarejestrowane czasopisma naukowe mogą korzystać z prawa przedruku, ograniczonego do przeglądów publikacji oraz krótkich streszczeń rozpowszechnionych krajowych i zagranicznych artykułów naukowych (tzn. nie obejmują przedruku oryginalnych artykułów publikowanych w innych czasopismach).

**Konflikt interesów:** nie zgłoszono

**Justyna Ożegalska-Trybalska**
*Uniwersytet Jagielloński*
*Katedra Prawa Własności Intelektualnej*
*ul. Józefa 19*
*31-056 Kraków*
*e-mail: j.ozegalska-trybalska@uj.edu.pl*

*Otrzymano i zaakceptowano: 11 sierpnia 2020*

## Piśmiennictwo

1. t.j. Dz. U. z 2019 r. poz. 1231.
2. Typy i warunki licencji Creative Commons. https://creativecommons.pl/poznaj-licencje-creative-commons/ (8.8.2020).
3. Zob. Art. 10 Konwencji berneńskiej o ochronie dzieł literackich i artystycznych z dnia 9 września 1886 r., Dz.U. 1935 nr 84 poz. 515; art. 5 Dyrektywy 2001/29/WE Parlamentu Europejskiego i Rady z dnia 22 maja 2001 r. w sprawie harmonizacji niektórych aspektów praw autorskich i pokrewnych w społeczeństwie informacyjnym, Dz. Urz. UE L 167, 22.6.2001, p. 10–19.
4. Dz. U. z 2018 r. poz. 1914.
5. Jergas H, Baethge C. Quotation accuracy in medical journal articles-a systematic review and meta-analysis. PeerJ. 2015; 3: e1364, doi: 10.7717/peerj.1364, indexed in Pubmed: 26528420.
6. Barta J, Markiewicz R. Prawo autorskie. , Warszawa 2016: 239.
7. Ożegalska-Trybalska J. Status of derivative works of scientific publications under copyright law and publication standards. NOWOTWORY J Oncol. 2020; 70: 47–53.
8. Kodeks etyki pracownika naukowego, 2016, s. 15. https://instytucja.pan.pl/index.php/kodeks-etyki-pracownika-naukowego (8.8.2020).

VIA MEDICA



Biuletyn Polskiego
Towarzystwa Onkologicznego
NOWOTWORY
2020, tom 5, nr 5, 294
© Polskie Towarzystwo Onkologiczne
ISSN 2543–5248
www.nowotwory.edu.pl

# Doktor nauk medycznych Brygida Białas

Zdjęcie: archiwum

Dr n. med. Brygida Białas od początku pracy w Centrum Onkologii – Instytucie, Oddziale w Gliwicach, czyli od 1984 roku skoncentrowała swoje zainteresowania lekarskie i naukowe na brachyterapii nowotworów i na zawsze pozostała im wierna.

Początkowo doskonaliła umiejętności i doświadczenie lekarskie pod kierownictwem dr n. med. Pawła Rattki, który wprowadzał w brachyterapię nowatorskie rozwiązania technologiczne i metodyczne. Poszerzała swoją wiedzę w ośrodkach niemieckich i w 1987 roku uzyskuała stopień doktora nauk medycznych. Po śmierci dr Rattki w 2001 roku objęła kierownictwo Zakładu Brachyterapii. Przeszła w tej specjalności drogę od klasycznej brachyterapii manchesterskiej do nowoczesnej trójwymiarowej brachyterapii w czasie rzeczywistym monitorowanej obrazowo metodą SWIFT, którą wdrożyła w 2005 roku.

Nie sposób przemilczeć i pominąć jej znaczącego wkładu w historię współczesnej brachyterapii. Była autorką wielu nowatorskich rozwiązań metodycznych, w tym jako jedna z pierwszych wdrożyła do praktyki brachyterapię śródnaczyniową. Wszystkie osiągnięcia naukowe dedykowała chorym. Zależało jej na tym, aby zwiększyć skuteczność brachyterapii nie tylko w raku szyjki macicy, ale również w leczeniu nowotworów o innej lokalizacji.

Napisała ponad 50 oryginalnych prac naukowych, opublikowanych w czasopismach krajowych i zagranicznych. Była autorką wielu prezentacji naukowych, które przedstawiała na zjazdach międzynarodowych. W 2009 roku dołączyła do zespołu redakcyjnego *Journal of Contemporary Brachytherapy*.

Dr Brygida Białas była zawsze bezpośrednia i serdeczna w stosunku do wszystkich kolegów, ale przede wszystkim do chorych, których leczyła. Była otwarta na wszelkie opinie i uwagi współpracowników, jednocześnie była nieprzejednana w wyrażaniu własnych argumentów, o słuszności których była przekonana.

Do 2018 roku sprawnie i skutecznie kierowała Zakładem Brachyterapii. Niestety, choroba, która ją dotknęła, przez ostatnie lata nieubłaganie postępowała i nie było od niej odwrotu. Stopniowo przynosiła coraz większe cierpienie i nieustający, narastający ból, aż wreszcie w sierpniu 2020 roku doprowadziła życiową drogę dr Brygidy Białas do końca. Odeszła od nas kolejna wspaniała lekarka, specjalistka brachyterapii. Nie powinna zostać zapomniana zarówno jako osoba, jak i wzorowy lekarz.

*Bogusław Maciejewski*
*Leszek Miszczyk*
*Piotr Wojcieszek*

VIA MEDICA

Biuletyn Polskiego
Towarzystwa Onkologicznego
NOWOTWORY
2020, tom 5, nr 5, 295
© Polskie Towarzystwo Onkologiczne
ISSN 2543–5248
www.nowotwory.edu.pl



# Mistrz chirurgii onkologicznej – prof. Andrzej Kułakowski

W sierpniu tego roku w auli im. prof. T. Koszarowskiego Narodowego Instytutu Onkologii im. M. Skłodowskiej-Curie w Warszawie odbyła się uroczysta premiera filmu Andrzeja Machnowskiego pt. *Mistrz chirurgii onkologicznej – prof. Andrzej Kułakowski*. Pan Profesor Kułakowski, wieloletni pracownik ówczesnego Centrum Onkologii im. Marii Skłodowskiej-Curie i dyrektor tej instytucji, współtwórca polskiej chirurgii onkologicznej, założyciel Polskiego Towarzystwa Chirurgii Onkologicznej, wybitny chirurg, został niedawno uhonorowany najważniejszym polskim odznaczeniem – Orderem Orła Białego. Film będzie emitowany m.in. na antenie TVP Historia.

Zdjęcia: Archiwum Andrzeja Machnowskiego

Profesor Andrzej Kułakowski. Kadr z filmu Andrzeja Machnowskiego pt. *Mistrz chirurgii onkologicznej – prof. Andrzej Kułakowski*

# Z kalendarium Zarządu PTO

## lipiec–wrzesień 2020

### Wywiady i artykuły

**Prezes Polskiego Towarzystwa Onkologicznego dla PZ o liście refundacyjnej**

(…) Każda nowa lista refundacyjna otwiera od lat tę samą dyskusję – część pacjentów pozostaje wykluczona z dostępu do nowoczesnych terapii. – Dzieje się tak, ponieważ mamy problem z obiektywnymi parametrami, którymi moglibyśmy się posługiwać przy ustalaniu kolejności włączania nowych leków. W mojej opinii, dopóki nie będziemy mieli w Polsce obiektywnego algorytmu oceny nowych technologii lekowych, dopóty tworzenie listy refundacyjnej nigdy nie będzie do końca transparentne – uważa Prezes PTO.

Źródło:
https://www.politykazdrowotna.com/63635,prezes-polskiego-towarzystwa-onkologicznego-dla-pz-o-liscie-refundacyjnej

**Prof. Jan Walewski o opiece onkologicznej w czasie epidemii**

– Zauważyliśmy od tego marca, że dzięki czujności wszystkich i odpowiedzialności personelu, pacjentów i innych osób mamy zdecydowanie mniej wszelkich zakażeń. To jest ważne dlatego, że pacjenci w onkologii często cierpią z powodu zakażeń dodatkowo, nie tylko wirusa SARS-CoV-2, ale i wszelkich innych – prof. Jan Walewski. Nagranie zrealizowane w ramach projekt NFZ *Bezpieczni w czasie epidemii* – Odc. 5: *Jak korzystać z opieki szpitalnej?*

Źródło:
https://www.youtube.com/watch?v=LOrbiXWqnfQ&feature=youtu.be

**Drastyczna prognoza profesora onkologii: więcej pacjentów w 4 stadium zaawansowania raka**

– Szpitale cały czas pracują w trybie zaostrzonego reżimu sanitarnego, dodatkowo wdrażają zmiany organizacji pracy, aby udzielić pomocy każdemu pacjentowi. Pacjenci nie powinni się niczego obawiać, dużo groźniejsze jest pozostanie w domu i niepodjęcie leczenia – mówi *Super Expressowi* szef Polskiego Towarzystwa Onkologicznego, prof. Adam Maciejczyk.

Źródło:
https://www.se.pl/wiadomosci/polityka/drastyczna-prognoza-profesora-onkologii-wiecej-pacjentow-w-4-stadium-zaawansowania-raka-aa-UQ2q-sGmH-Sbo3.html

**Lekarz ostrzega przed II falą koronawirusa: obawiam się, że mogą nie przetrwać**

– Epidemia uwypukliła wszystkie niedostatki szpitali – przede wszystkim przestarzałą infrastrukturę, która bardzo często uniemożliwia dostosowanie się do współczesnych zasad bezpieczeństwa sanitarnego. Po drugie, w trakcie pierwszej fali ogromne finansowanie otrzymały szpitale jednoimienne, a szpitale realizujące procedury ratujące życie, jak np. szpitale onkologiczne, zostały całkowicie pominięte. Nie przewidziano dodatkowych środków na koszty związane z utrzymaniem ostrego reżimu sanitarnego. Centra onkologii odnotowały ogromne straty finansowe. Obawiam się, że drugiej fali mogą nie przetrwać – mówi portalowi DoRzeczy.pl prezes Polskiego Towarzystwa Onkologicznego, prof. Adam Maciejczyk.

Źródło:
https://dorzeczy.pl/kraj/147028/lekarz-ostrzega-przed-ii-fala-koronawirusa-obawiam-sie-ze-moga-nie-przetrwac.html

**Jakie będą konsekwencje epidemii SARS-CoV-2 dla wyników leczenia nowotworów w Polsce?**

Komentarz dr. hab. n. med. Wojciecha M. Wysockiego, prof. KAiAFM do artykułów: *Wpływ opóźnień w realizacji procedur szybkiej ścieżki onkologicznej spowodowanych pandemią COVID-19 na wyniki leczenia chorych w Wielkiej Brytanii* oraz *Wpływ pandemii COVID-19 na śmiertelność spowodowaną opóźnioną diagnostyką chorób nowotworowych w Anglii*.

Źródło:
https://www.mp.pl/covid19/badania/242865,jakie-beda-konsekwencje-epidemii-sars-cov-2-dla-wynikow-leczenia-nowotworow-w-polsce

**Leczenie zaawansowanego czerniaka: doniesienia ze spotkania *Po ASCO 2020***

Kolejne wyniki badań klinicznych potwierdzają skuteczność terapii adjuwantowej u chorych po wycięciu czerniaka

w III stopniu zaawansowania. W Polsce leczenie uzupełniające wciąż dostępne jest w ramach ratunkowego dostępu do technologii lekowej (RDTL), przez co nie wszyscy chorzy otrzymują je na czas. O terapii adjuwantowej i najnowszych doniesieniach zaprezentowanych i omówionych podczas tegorocznego spotkania *Po ASCO* rozmawiamy z prof. dr. n. med. Piotrem Rutkowskim, kierownikiem Kliniki Nowotworów Tkanek Miękkich, Kości i Czerniaków Narodowego Instytutu Onkologii im. Marii Skłodowskiej-Curie – Państwowego Instytutu Badawczego w Warszawie.

Źródło:
https://pulsmedycyny.pl/leczenie-zaawansowanego-czerniaka-doniesienia-ze-spotkania-po-asco-2020-996944

**Powstała Koalicja dla Życia Osób z Mutacjami w Genach *BRCA***

21 lipca 2020 roku działalność zainaugurowała Koalicja Dla Życia Osób z Mutacjami w Genach *BRCA*. Przedstawiciele organizacji pacjenckich, eksperci oraz towarzystwa naukowe zainicjowali wspólnie #KoalicjęDlaŻycia, której celem jest wydłużenie i poprawa jakości życia kobiet chorujących na raka jajnika. Do koalicji przystąpiło Polskie Towarzystwo Onkologiczne.

Źródło:
https://www.zwrotnikraka.pl/?p=17323

**Prognozy zachorowań na nowotwory w Polsce wg European Cancer Information System (ECIS)**

– Prognoza ECIS dotyczącą zachorowań na nowotwory w Polsce w 2020 roku wskazuje na wzrost liczby zachorowań o ponad 30 tysięcy w stosunku do ostatnich dostępnych danych epidemiologicznych z naszego kraju (165 tys. w 2017 r.). Trafność tej prognozy będziemy mogli ocenić w 2022 roku, kiedy będą dostępne dane Krajowego Rejestru Nowotworów z 2020 roku. Pamiętajmy jednak, że każda prognoza obarczona jest błędem oszacowania wynikającym z zastosowanej metody prognozowania – komentuje dr hab. Joanna Didkowska, kierownik Zakładu Epidemiologii i Prewencji Nowotworów w Narodowym Instytucie Onkologii im. Marii Skłodowskiej-Curie.

Źródło:
https://dzienniknaukowy.pl/zdrowie/na-jakie-nowotwory-najczesciej-choruja-polacy

## Konferencje naukowe

- 2 lipca 2020 roku odbyło się Virtual Meeting: *Webinar Polskiego Towarzystwa Onkologicznego – część 2*, którego tematem przewodnim była uroonkologia. Podczas webinaru członkowie Zarządu Głównego PTO przedstawili prezentacje: *Epidemiologia raka pęcherza moczowego, organizacja opieki uroonkologicznej w ramach krajowej sieci onkologicznej* – dr hab. n. med. Adam Maciejczyk, *Radioterapia raka stercza w ramach opieki wielodyscyplinarnej – jak daleko do ideału?* – prof. dr hab. n. med. Jacek Fijuth.
- W dniach 6–10 lipca 2020 roku odbyło się V Międzynarodowe Forum Medycyny Personalizowanej, w którym wzięli udział członkowie PTO. Relacja z wykładów oraz debat dostępna jest online pod adresem: http://mfmp.pl/.

## Inne ważne wydarzenia

29 czerwca 2020 roku odbył się Międzynarodowy Kongres *Patient Empowerment*. W debacie o wyzwaniach w onkologii w świecie poepidemicznym wziął udział Prezes PTO, dr hab. Adam Maciejczyk. Relacja z kongresu dostępna jest online pod adresem: https://www.medexpress.pl/kongres-pacjencki-patient-empowerment-on-line/78158

VIA MEDICA

Journal Club

Biuletyn Polskiego
Towarzystwa Onkologicznego
NOWOTWORY
2020, tom 5, nr 5, 298–302
© Polskie Towarzystwo Onkologiczne
ISSN 2543–5248
www.nowotwory.edu.pl

## Association of aspirin with hepatocellular carcinoma and liver-related mortality

Simon T.G., Duberg A.S., Aleman S. i wsp.
*N Engl J Med.* 2020; 382: 1018–1028

W przypadku leczenia chorych na przewlekłe wirusowe zapalenie wątroby typu B lub C potrzebne są dodatkowe informacje dotyczące długotrwałego wpływu małej dawki kwasu acetylosalicylowego (≤160 mg) na występowanie raka wątrobowokomórkowego, umieralność związaną z chorobami wątroby i krwawienie z przewodu pokarmowego.

**Metody.** W szwedzkich krajowych rejestrach znaleziono wszystkich dorosłych, u których od 2005 do 2015 roku rozpoznano przewlekłe wirusowe zapalenie wątroby typu B lub C, niestosujących w przeszłości kwasu acetylosalicylowego (50 275 chorych). Chorzy, którzy zaczynali przyjmować kwas acetylosalicylowy w małej dawce (14 205 chorych), zostali znalezieni na podstawie pierwszych wypełnionych recept na 90 lub więcej kolejnych dawek kwasu acetylosalicylowego. Skonstruowano wskaźnik skłonności i zastosowano odwrotne prawdopodobieństwo ważenia leczenia, aby zrównoważyć podstawowe parametry pomiędzy grupami. Korzystając z modelu regresji Coxa, oszacowano ryzyko zachorowania na raka wątrobowokomórkowego i umieralności związanej z chorobami wątroby, uwzględniając występowanie innych zdarzeń.

**Wyniki.** Po obserwacji, której mediana wyniosła 7,9 roku, oszacowano skumulowaną zachorowalność na raka wątrobowokomórkowego na 4,0% wśród osób przyjmujących kwas acetylosalicylowy i 8,3% wśród osób, które go nie stosowały (różnica –4,3 punktów procentowych; 95% przedział ufności [*confidence interval* – CI] –5,0 do –3,6; skorygowany współczynnik ryzyka 0,69; 95% CI 0,62–0,76). Wydawało się, że ta odwrotna zależność ma związek z czasem trwania leczenia kwasem acetylosalicylowym. Skorygowane współczynniki ryzyka wyniosły odpowiednio: 0,90 (95% CI 0,76–1,06) wśród przyjmujących kwas acetylosalicylowy od roku do <3 lat, 0,66 (95% CI 0,56–0,78) wśród leczonych przez 3 do <5 lat i 0,57 (95% CI 0,42 do 0,70) wśród leczonych ≥5 lat w porównaniu z krótkotrwałym stosowaniem tego leku (od 3 miesięcy do <1 roku). Dziesięcioletnia umieralność związana z chorobami wątroby wyniosła 11,0% wśród przyjmujących kwas acetylosalicylowy i 17,9% wśród nieprzyjmujących tego leku (różnica 6,9 punktów procentowych [95% CI –8,1 –5,7]; skorygowany współczynnik ryzyka 0,73 [95% CI 0,67–0,81]), natomiast 10-letnie ryzyko krwawienia z przewodu pokarmowego nie różniło się znacząco pomiędzy grupami i wyniosło odpowiednio 7,8% i 6,9% (różnica 0,9 punktu procentowego; 95% CI 0,6–2,4).

**Wnioski.** W ogólnokrajowym badaniu przeprowadzonym w Szwecji wśród chorych na przewlekłe wirusowe zapalenie wątroby, przyjmowanie małej dawki kwasu acetylosalicylowego wiązało się ze znacznie mniejszym ryzykiem wystąpienia raka wątrobowokomórkowego i mniejszą umieralnością związaną z chorobami wątroby w porównaniu z jego nieprzyjmowaniem, bez znamiennie większego ryzyka krwawienia z przewodu pokarmowego.

## MRI-targeted, systematic, and combined biopsy for prostate cancer diagnosis

Ahdoot M., Wilbur A.R., Reese S.E. i wsp.
*N Engl J Med.* 2020; 382: 917–928

Zastosowanie systematycznej biopsji gruczołu krokowego obejmującej 12 wycinków wiąże się z niedokładnością diagnostyczną, która przyczynia się zarówno do „nadrozpoznawania", jak i „niedorozpoznawania" raka gruczołu krokowego. Biopsja wykonywana z wykorzystaniem rezonansu magnetycznego (MRI) może zmniejszać udział błędnych rozpoznań raka gruczołu krokowego u mężczyzn ze zmianami widocznymi w MRI.

**Metody.** Chorych z widocznymi w MRI zmianami w gruczole krokowym poddano zarówno biopsji z wykorzystaniem MRI, jak i systematycznej. Pierwszorzędowym punktem końcowym oceny było wykrycie raka w określonej grupie ryzyka (tj. wg stopni Gleasona): 1. stopnia – choroba klinicznie nieistotna; stopnia ≥2 – rak o korzystnym pośrednim ryzyku lub gorszym oraz stopnia ≥3 – rak o niekorzystnym pośrednim ryzyku lub gorszym. U chorych poddanych radykalnej prostatektomii porównywano wyniki biopsji z wynikiem badania histopatologicznego po zabiegu i odnotowywano podwyższenie lub obniżenie stopnia ryzyka. Drugorzędowymi punktami końcowymi oceny były: wykrycie nowotworów w grupie ryzyka ≥2 i grupie ryzyka ≥3 oraz zmiana grupy ryzyka po wykonaniu badania histopatologicznego po zabiegu operacyjnym.

**Wyniki.** Dwa tysiące stu trzech mężczyzn poddano biopsji przy użyciu obu metod (biopsja łączona). Wśród nich raka rozpoznano u 1312 (62,4%), a 404 (19,2%) poddano radykalnej prostatektomii. Udział raków wykrytych w biopsji z użyciem MRI był znacznie mniejszy w porównaniu z wykrytymi za pomocą systematycznej biopsji wśród chorych na nowotwory z 1. grupy ryzyka i znacznie większy w grupach 3.–5. (p <0,01 dla wszystkich porównań). Połączona biopsja doprowadzi-

ła do rozpoznania raka dodatkowo u 208 mężczyzn (9,9%) niż w przypadku każdej z tych metod stosowanych osobno i wiązała się z przejściem do grupy wyższego ryzyka przez 458 mężczyzn (21,8%). Gdyby wykonano tylko biopsję z wykorzystaniem MRI, 8,8% klinicznie istotnych nowotworów (grupa stopnia ≥3) zostałoby błędnie zaklasyfikowanych. Wśród 404 mężczyzn, którzy zostali poddani radykalnej prostatektomii, połączona biopsja wiązała się z najmniejszym udziałem podwyższenia grupy ryzyka do 3. lub wyższego stopnia w badaniu histopatologicznym próbek pobranych podczas zabiegu operacyjnego (3,5%) w porównaniu z biopsją z wykorzystaniem MRI (8,7%) i biopsją systematyczną (16,8%).

**Wnioski.** Wśród chorych ze zmianami widocznymi w MRI połączona biopsja wiązała się z wykryciem większej liczby nowotworów gruczołu krokowego, jednak wykonanie wyłącznie biopsji celowanej przy użyciu MRI skutkowało niedoszacowaniem stopnia histologicznego niektórych nowotworów. Wśród chorych poddanych połączonej biopsji podwyższenie ryzyka do stopnia ≥3 w pooperacyjnej ocenie histopatologicznej zdarzało się znacznie rzadziej.

## Systemic chemotherapy with or without cetuximab in patients with resectable colorectal liver metastasis (New EPOC): long-term results of a multicentre, randomised, controlled, phase 3 trial

Bridgewater J.A., Pugh S.A., Maishman T. i wsp.
*Lancet Oncol.* 2020;21: 398–411

Analiza przeprowadzona w trakcie wieloośrodkowego badania New EPOC wykazała znaczne skrócenie czasu wolnego od progresji u chorych z resekcyjnym przerzutem raka jelita grubego w obrębie wątroby, leczonych przy użyciu cetuksymabu w połączeniu z chemioterapią w porównaniu z chorymi poddawanymi wyłącznie chemioterapii. Celem niniejszej analizy była ocena czasu całkowitego przeżycia.

**Metody.** W wieloośrodkowym otwartym badaniu III fazy z grupą kontrolną dorosłych chorych (w wieku ≥18 lat) bez mutacji *KRAS* (kodony 12, 13 i 61) z resekcyjnymi lub granicznie resekcyjnymi przerzutami raka jelita grubego w wątrobie, w stanie sprawności 0–2 według WHO, przydzielano losowo (1:1) do leczenia przy użyciu chemioterapii z zastosowaniem cetuksymabu lub bez cetuksymabu, stosowanego przed i po usunięciu przerzutu z wątroby. Randomizację przeprowadzono centralnie i stratyfikowano według ośrodka, rokowania oraz wcześniejszego uzupełniającego leczenia z użyciem oksaliplatyny. Chemioterapia składała się z oksaliplatyny 85 mg/m$^2$ podawanej dożylnie przez 2 godziny, kwasu l-folinowego (stała dawka 175 mg podawana dożylnie przez 2 godziny) lub kwasu d, l-folinowego (stała dawka 350 mg podawana dożylnie przez 2 godziny) i fluorouracylu 400 mg/m$^2$ podawanego dożylnie w ciągu 5 minut, a następnie 46-godzinnego wlewu fluorouracylu 2400 mg/m$^2$ powtarzanych co 2 tygodnie (schemat 1. – FOLFOX) lub z oksaliplatyny 130 mg/m$^2$ podawanej dożylnie w ciągu 2 godzin i doustnej kapecytabiny 1000 mg/m$^2$ dwa razy dziennie w dniach 1.–14. powtarzanych co 3 tygodnie (schemat 2. – CAPOX). Chorzy, którzy otrzymali oksaliplatynę w leczeniu uzupełniającym, stosowali zamiast oksaliplatyny irynotekan w dawce 180 mg/m$^2$ podawany dożylnie przez 30 minut w połączeniu z fluorouracylem (schemat 3. – FOLFIRI). Cetuksymab podawano dożylnie w dawce 500 mg/m$^2$ co 2 tygodnie w schemacie 1. i 3. lub w dawce nasycającej 400 mg/ m$^2$, a następnie co tydzień wlew 250 mg/m$^2$ w schemacie 2. Pierwotnym punktem końcowym był czas do progresji, a analizę tego parametru opublikowano wcześniej. Drugorzędowymi punktami końcowymi były: czas całkowitego przeżycia, odpowiedź przedoperacyjna, ocena doszczętności resekcji dokonana przez patmorfologa i bezpieczeństwo. Badanie przerwano na podstawie opinii Komitetu Sterującego Badania, w dniu 1 listopada 2012 roku. Wszystkie analizy (z wyjątkiem bezpieczeństwa) przeprowadzono w grupie zgodnej z intencją leczenia. Analizy bezpieczeństwa obejmowały wszystkich chorych przydzielonych losowo do leczenia.

**Wyniki.** Od 26 lutego 2007 roku do 12 października 2012 roku 257 chorych przydzielono losowo do chemioterapii z cetuksymabem (n = 129) lub do wyłącznej chemioterapii (n = 128). Analiza została przeprowadzona zgodnie z protokołem, 5 lat po włączeniu ostatniego chorego, po obserwacji o medianie wynoszącej 66,7 miesiąca (IQR 58,0–77,5). Mediana czasu wolnego od progresji wyniosła 22,2 miesiąca (95% CI 18,3–26,8) w grupie poddanej wyłącznie chemioterapii i 15,5 miesiąca (13,8–19–0,0) w grupie poddanej chemioterapii w połączeniu z cetuksymabem (współczynnik ryzyka [HR] 1,17, 95% CI 0,87–1,56; p = 0,304). Mediana czasu całkowitego przeżycia wyniosła 81,0 miesięcy (59 ± 6 do nieosiągnięcia) w grupie poddanej wyłącznie chemioterapii i 55,4 miesiąca (43,5–71,5) w grupie stosującej chemioterapię w połączeniu z cetuksymabem (HR 1,45, 1,02–2,55; p = 0,036). Nie stwierdzono znamiennych różnic pomiędzy grupami w uzyskanych odpowiedziach na leczenie przedoperacyjne ani w doszczętności resekcji. Pięć zgonów mogło być związanych z leczeniem (jeden w grupie poddanej wyłącznie chemioterapii i cztery w grupie poddanej chemioterapii w połączeniu z cetuksymabem). Najczęściej zgłaszanymi zdarzeniami niepożądanymi 3.–4. stopnia były: zmniejszenie liczby neutrofilów (26 spośród 134 [19%] w grupie poddanej wyłącznie chemioterapii w porównaniu z 21 spośród 137 [15%] w grupie otrzymującej chemioterapię w połączeniu z cetuksymabem), biegunka (13 [10%] *vs* 14 [10%]), wysypka skórna (1 [1%] *vs* 22 [16%]), zdarzenia zakrzepowo-zatorowe (10 [7%] *vs* 11 [8%]), letarg (10 [7%] *vs* 9 [7%]), zapalenie błon śluzowych jamy ustnej (3 [2%] *vs* 14 [10%]), wymioty (7 [5%] *vs* 7 [5%]), neuropatia obwodowa (8 [6%] *vs* 5 [4%]) i ból (6 [4%] *vs* 6 [4%]).

**Wnioski.** Chociaż w niektórych badaniach łączne zastosowanie cetuksymabu i chemioterapii wydłużyło czas całkowitego prze-

życia chorych na nieoperacyjne rozsiane nowotwory, to jego zastosowanie w okresie okołooperacyjnym u chorych zakwalifikowanych do zabiegu operacyjnego wiąże się ze znamiennym skróceniem czasu całkowitego przeżycia. Nie należy stosować cetuksymabu w tej grupie chorych.

## KTE-X19 CAR T-cell therapy in relapsed or refractory mantle-cell lymphoma

Wang M., Munoz J., Goy A. i wsp.
*N Engl J Med.* 2020; 382: 1331–1342

Chorzy na nawrotowego lub opornego na leczenie chłoniaka z komórek płaszcza, z progresją podczas lub po leczeniu inhibitorem kinazy tyrozynowej Brutona (BTK), mają złe rokowanie. KTE-X19, leczenie komórkami T chimerycznego receptora antygenowego CD19 (CAR), może być korzystne w tej grupie chorych.
**Metody.** W wieloośrodkowym badaniu II fazy oceniono skuteczność KTE-X19 u chorych na nawrotowego lub opornego na leczenie chłoniaka z komórek płaszcza, po otrzymaniu do pięciu wcześniejszych linii leczenia. Wszyscy chorzy musieli przejść wcześniej leczenie inhibitorem BTK. Chorych poddawano leukoferezie i opcjonalnemu leczeniu pomostowemu, a następnie kondycjonowaniu i pojedynczemu wlewowi KTE-X19 w dawce $2\times10^6$ komórek TCAR na kilogram masy ciała. Pierwszorzędowym punktem końcowym był udział chorych z obiektywną odpowiedzią (odpowiedź całkowita lub częściowa) ocenianą przez niezależny komitet ds. oceny radiologicznej zgodnie z klasyfikacją Lugano. Zgodnie z protokołem pierwotną analizę skuteczności należało przeprowadzić po leczeniu 60 chorych i 7-miesięcznej obserwacji.
**Wyniki.** Do badania włączono ogółem 74 chorych. KTE-X19 został wyprodukowany dla 71 chorych i podano go 68. W pierwotnej analizie skuteczności udział obiektywnych odpowiedzi wśród 60 chorych wyniósł 93% (95% przedział ufności [CI] 84–98), a całkowitych odpowiedzi – 67% (95% CI 53–78), a w analizie przeprowadzonej w grupie leczonej zgodnie z intencją leczenia (obejmującej wszystkich 74 chorych), odpowiednio 85% i 59%. Po obserwacji o medianie wynoszącej 12,3 miesiąca (zakres 7,0–32,3) 57% spośród 60 chorych w pierwotnej analizie skuteczności było w stanie remisji. Po 12 miesiącach szacowane przeżycie wolne od progresji i przeżycie całkowite wynosiły odpowiednio 61% i 83%. Częstymi zdarzeniami niepożądanymi stopnia 3. lub wyższego były cytopenie (u 94% chorych) i zakażenia (u 32%). Zespół uwalniania cytokin stopnia 3. lub wyższego oraz zdarzenia neurologiczne wystąpiły odpowiednio u 15% i 31% chorych; żaden nie był śmiertelny. Wystąpiły dwa zakaźne zdarzenia niepożądane stopnia 5.
**Wnioski.** KTE-X19 indukował trwałe remisje u większości chorych z nawrotowym lub opornym na leczenie chłoniakiem z komórek płaszcza. Leczenie doprowadziło do poważnych i zagrażających życiu działań toksycznych, które były zgodne ze zgłaszanymi podczas leczenia limfocytami T CAR.

## Apixaban for the Treatment of Venous Thromboembolism Associated with Cancer

Agnelli G., Becattini C., Meyer G. i wsp.
*N Engl J Med.* 2020; 382: 1599–1607

Najnowsze wytyczne zalecają rozważenie zastosowania doustnego edoksabanu lub rywaroksabanu w leczeniu żylnej choroby zakrzepowo-zatorowej u chorych na nowotwory. Jednak zalety tych doustnych środków są ograniczone, z uwagi na zwiększone ryzyko krwawienia związane z ich stosowaniem.
**Metody.** W międzynarodowym otwartym badaniu typu *non-inferiority*, z zaślepioną centralną oceną wyników, przydzielano losowo chorych na nowotwory, u których wystąpiła objawowa lub przypadkowa ostra zakrzepica żył głębokich bliższych lub zatorowość płucna, do otrzymywania doustnego apiksabanu (w dawce 10 mg 2 razy dziennie przez pierwsze 7 dni, a następnie 5 mg 2 razy dziennie) lub do otrzymywania podskórnej dalteparyny (w dawce 200 j. m. na kilogram masy ciała raz dziennie przez pierwszy miesiąc, a następnie 150 j. m. na kilogram raz dziennie). Leczenie prowadzono przez 6 miesięcy. Głównym punktem końcowym oceny był udział obiektywnie potwierdzonych nawrotów żylnej choroby zakrzepowo-zatorowej w czasie badania. Głównym ocenianym działaniem niepożądanym związanym z bezpieczeństwem było poważne krwawienie.
**Wyniki.** Nawracająca żylna choroba zakrzepowo-zatorowa wystąpiła u 32 spośród 576 chorych (5,6%) w grupie leczonej apiksabanem oraz u 46 spośród 579 chorych (7,9%) w grupie leczonej dalteparyną (współczynnik ryzyka 0,63; 95% CI 0,37–1,07; $p < 0{,}001$ dla *non-inferiority*). Duże krwawienie wystąpiło u 22 chorych (3,8%) w grupie leczonej apiksabanem oraz u 23 chorych (4,0%) w grupie leczonej dalteparyną (współczynnik ryzyka 0,82; 95% CI 0,40–1,69; $p = 0{,}60$).
**Wnioski.** Doustny apiksaban nie był gorszy od podskórnej dalteparyny w leczeniu żylnej choroby zakrzepowo-zatorowej związanej z nowotworem, jego zastosowanie nie wiązało się ze zwiększonym ryzykiem poważnego krwawienia.

## Adjuvant chemotherapy in upper tract urothelial carcinoma (the POUT trial): a phase 3, open-label, randomised controlled trial

Birtle A., Johnson M., Chester J. i wsp.
*Lancet.* 2020; 395: 1268–1277

Raki z nabłonka górnych dróg moczowych (*upper tract urothelial cancer* – UTUC) są rzadkie i mają gorsze rokowanie w porównaniu z rakami pęcherza moczowego w takich samych stopniach zaawansowania. Nie istnieje międzynarodowy konsensus dotyczący korzyści z zastosowania uzupełniającej chemioterapii u chorych na UTUC po nefroureterektomii. Badanie POUT (chemioterapia okołooperacyjna w porównaniu z wyłączną obserwacją) miało na celu ocenę skuteczności chemioterapii zawierającej pochodne platyny u chorych na UTUC.

**Metody.** Przeprowadzono otwarte badanie III fazy z randomizacją i grupą kontrolną w 71 szpitalach w Wielkiej Brytanii. Chorych na UTUC po nefroureterektomii w stopniu zaawansowania pT2–4pN–M0 lub pT1–4N1–3M0 przydzielano losowo (1:1) do obserwacji lub czterech 21-dniowych cykli chemioterapii. Podawano dożylnie cisplatynę (70 mg/m$^2$) lub karboplatynę (pole pod krzywą [AUC] 4,5 lub 5, tylko w przypadku filtracji kłębuszkowej <50 ml/min) w dniu 1. oraz gemcytabinę (1000 mg/m$^2$) w dniach 1. i 8. Chemioterapię rozpoczynano w ciągu 90 dni od operacji. Obserwacja obejmowała standardowe oceny cystoskopowe, radiologiczne i kliniczne. Pierwszorzędowym punktem końcowym był czas wolny od choroby oceniany w grupie leczonej zgodnie z intencją leczenia za pomocą reguły zatrzymania Peto-Haybittle dla braku skuteczności. Zaplanowana wstępna analiza spełniła kryterium skuteczności wcześniejszego zamknięcia po włączeniu 261 chorych.

**Wyniki.** Od 19 czerwca 2012 roku do 8 listopada 2017 roku włączono do badania 261 chorych z 57 spośród 71 otwartych ośrodków badawczych. Do chemioterapii przydzielono 132 chorych, a 129 – poddano obserwacji. Jeden chory przydzielony do chemioterapii wycofał zgodę na wykorzystanie danych po randomizacji i został wyłączony z analiz. Uzupełniająca chemioterapia znacząco wydłużyła czas wolny od choroby (współczynnik ryzyka 0,45, 95% CI 0,30–0,68; p = 0,0001) przy medianie okresu obserwacji wynoszącej 30,3 miesiąca (IQR 18,3–47,5). Udziały 3-letnich przeżyć bez zdarzeń wyniosły 71% (95% CI 61–78) i 46% (36–56) odpowiednio wśród poddanych chemioterapii i obserwacji. U 55 spośród 126 chorych (44%), którzy rozpoczęli chemioterapię, wystąpiły ostre zdarzenia niepożądane związane z leczeniem stopnia 3. lub wyższego, zgodne z częstymi zdarzeniami występującymi po zastosowaniu tego schematu chemioterapii. U 5 spośród 129 chorych (4%) poddanych wyłącznie obserwacji wystąpiły ostre zdarzenia niepożądane stopnia 3. lub gorsze. Nie zgłoszono zgonów związanych z leczeniem.

**Wnioski.** Uzupełniająca chemioterapia z użyciem gemcytabiny i pochodnej platyny rozpoczęta w ciągu 90 dni po nefroureterektomii znamiennie wydłużyła czas wolny od choroby u chorych na miejscowo zaawansowanego UTUC. Uzupełniającą chemioterapię z udziałem pochodnych platyny należy uznać za nowy standard leczenia w tej grupie chorych.

## Acalabrutinib with or without obinutuzumab versus chlorambucil and obinutuzumab for treatment-naive chronic lymphocytic leukaemia (ELEVATE-TN): a randomised, controlled, phase 3 trial

Sharman J.P., Egyed M., Jurczak W. i wsp.
*Lancet.* 2020; 395: 1278–1291

Akalabrutynib jest wybiórczym, kowalencyjnym inhibitorem kinazy tyrozynowej Brutona, aktywnym w przewlekłej białaczce limfatycznej. Porównano skuteczność akalabrutynibu stosowanego łącznie z obinutuzumabem lub bez niego, ze skutecznością chlorambucylu z obinutuzumabem u chorych na wcześniej nieleczoną przewlekłą białaczkę limfatyczną.

**Metody.** Globalne wieloośrodkowe otwarte badanie kliniczne III fazy ELEVATE-TN prowadzono w 142 ośrodkach w 18 krajach. Do badania włączano chorych na wcześniej nieleczoną przewlekłą białaczkę limfatyczną, w wieku 65 lat lub starszych, albo w wieku 18–65 lat z klirensem kreatyniny 30–69 ml/min (obliczonym na podstawie równania Cockcrofta-Gaulta) lub z wynikiem >6 w geriatrycznej skali oceniającej liczbę chorób towarzyszących (Cumulative Illness Rating Scale for Geriatrics). Dodatkowe kryteria obejmowały stan sprawności według ECOG ≤2 oraz odpowiednie parametry hematologiczne, wątrobowe i nerkowe. Kryterium wyłączenia stanowiła zaawansowana choroba sercowo-naczyniowa oraz leczenie warfaryną lub równoważnymi antagonistami witaminy K. Chorych przydzielano losowo (1:1:1) do przyjmowania akalabrutynibu i obinutuzumabu, leczenia wyłącznie akalabrutynibem lub obinutuzumabem w połączeniu z doustnym chlorambucylem. Leczenia podawano w 28-dniowych cyklach. Aby zmniejszyć ryzyko reakcji związanych z wlewem, 1. cykl akalabrutynibu podawano przed podaniem obinutuzumabu. Podawano doustnie akalabrutynib (100 mg) dwa razy dziennie do progresji choroby lub do wystąpienia nieakceptowalnej toksyczności. W grupie leczonej akalabrutynibem w połączeniu z obinutuzumabem ten drugi lek podawano dożylnie w dniach: 1. (100 mg), 2. (900 mg), 8. (1000 mg) i 15. (1000 mg) 2. cyklu oraz w dniu 1. (1000 mg) cykli 3.–7. W grupie leczonej obinutuzumabem z chlorambucylem obinutuzumab podawano dożylnie w dniach: 1. (100 mg), 2. (900 mg), 8. (1000 mg) i 15. (1000 mg) 1. cyklu oraz w dniu 1. (1000 mg) cykli 2.–6. Doustny chlorambucyl (0,5 mg/kg) podawano w dniach 1. i 15. każdego cyklu przez 6 cykli. Pierwszorzędowym punktem końcowym był czas przeżycia wolnego od progresji wśród chorych leczonych w sposób skojarzony. Dopuszczono leczenie akalabrutynibem u chorych, u których doszło do progresji po leczeniu obinutuzumabem z chlorambucylem. Bezpieczeństwo oceniono u wszystkich chorych, którzy otrzymali co najmniej jedną dawkę leczenia. Rejestracja do badania została zakończona.

**Wyniki.** Od 14 września 2015 roku do 8 lutego 2017 roku włączono do badania 675 chorych, spośród których 140 chorych nie spełniało kryteriów włączenia, a 535 chorych przydzielono losowo do leczenia, w tym 179 do leczenia akalabrutynibem z obinutuzumabem, 179 do leczenia wyłącznie akalabrutynibem, a 177 chorych – do leczenia obinutuzumabem z chlorambucylem. Po obserwacji o medianie wynoszącej 28,3 miesiąca (IQR 25,6–33,1) mediana czasu wolnego od progresji była dłuższa wśród leczonych akalabrutynibem z obinutuzumabem oraz wyłącznie akalabrutynibem w porównaniu z leczonymi obinutuzumabem z chlorambucylem (mediana nie została osiągnięta wśród leczonych akalabrutynibem z obinutuzuma-

bem w porównaniu z 22,6 miesiąca wśród leczonych obinutuzumabem, współczynnik ryzyka [HR] 0,1; 95% CI 0,06–0,17, p < 0,0001; mediany nie osiągnięto wśród leczonych wyłącznie akalabrutynibem w porównaniu z 22,6 miesiąca wśród leczonych obinutuzumabem, 0,20; 0,13–0,3, p < 0,0001). Szacowany udział 24-miesięcznych przeżyć wolnych od progresji wyniósł 93% wśród leczonych akalabrutynibem z obinutuzumabem (95% CI 87–96%), 87% wśród leczonych wyłącznie akalabrutynibem (81–92%) oraz 47% wśród leczonych obinutuzumabem z chlorambucylem (39–55%). Najczęstszym zdarzeniem niepożądanym 3. lub wyższego stopnia we wszystkich grupach była neutropenia (53 spośród 178 chorych [30%] wśród leczonych akalabrutynibem z obinutuzumabem, 17 spośród 179 chorych [10%] wśród leczonych wyłącznie akalabrutynibu i 70 spośród 169 chorych [41%] wśród leczonych obinutuzumabem z chlorambucylem). Reakcje związane z wlewem we wszystkich stopniach nasilenia występowały rzadziej wśród leczonych akalabrutynibem z obinutuzumabem (24 spośród 178 chorych [14%]) w porównaniu z leczonymi obinutuzumabem z chlorambucyl (67 spośród 169 chorych [40%]). Zakażenia 3. lub wyższego stopnia wystąpiły u 37 chorych (21%) otrzymujących akalabrutynib z obinutuzumabem, 25 chorych (14%) otrzymujących wyłącznie akalabrutynib oraz u 14 chorych (8%) otrzymujących obinutuzumab z chlorambucylem. Zgony wystąpiły u ośmiu chorych (5%) otrzymujących akalabrutynib z obinutuzumabem, 12 chorych (7%) otrzymujących akalabrutynib i 15 chorych (9%) leczonych obinutuzumabem z chlorambucylem.

**Wnioski.** Akalabrutynib z obinutuzumabem lub bez niego wydłużył czas do progresji w porównaniu z leczeniem obinutuzumabem z chlorambucylem, zapewniając opcję leczenia bez chemioterapii z akceptowalnym profilem działań niepożądanych, który był zgodny z opisywanym w poprzednich badaniach. Akalabrutynib w skojarzeniu z obinutuzumabem lub w monoterapii stanowi nową opcję leczenia chorych na wcześniej nieleczoną objawową przewlekłą białaczkę limfocytową.

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

VIA MEDICA

Komunikaty

Biuletyn Polskiego
Towarzystwa Onkologicznego
NOWOTWORY
2020, tom 5, nr 5, 303
© Polskie Towarzystwo Onkologiczne
ISSN 2543–5248
www.nowotwory.edu.pl

## V Kongres Onkologii Polskiej

19–23 października 2021 r.

Wrocław

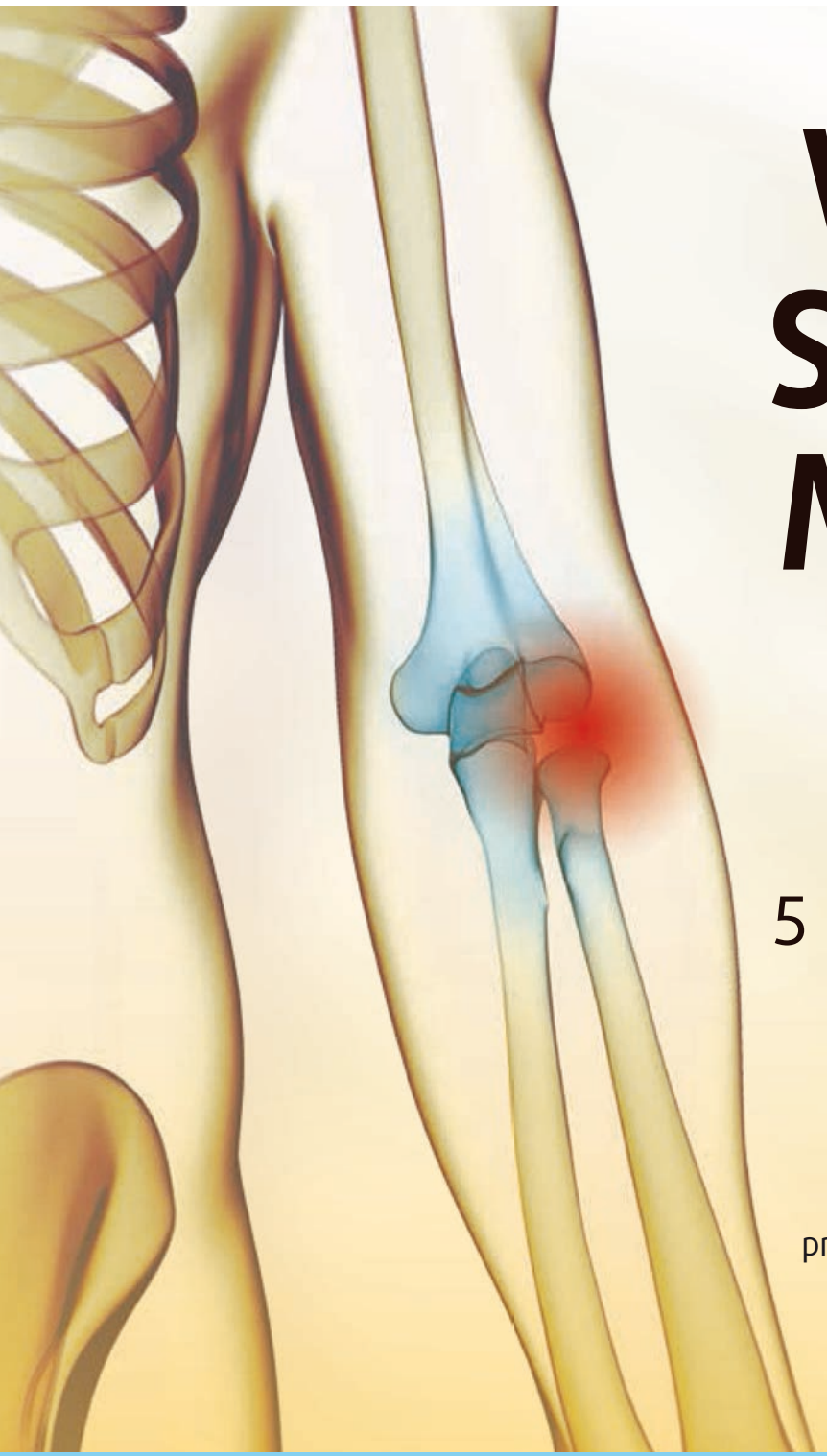
Informacje dostępne na stronie www.pto.med.pl

## IX Zimowe Forum Onkologiczne

22–23 stycznia 2021 r.

Zakopane

Informacje dostępne są na stronie www.zimoweforumonkologiczne.viamedica.pl



# Warsaw Sarcoma Meeting 2020

## Warszawa
5 grudnia 2020 roku

**Przewodniczący Komitetu Naukowego**

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

PATRONAT

Polskie Towarzystwo Onkologii Klinicznej

Szczegółowe informacje oraz rejestracja na stronie internetowej:

**www.warsawsarcoma.viamedica.pl**

ORGANIZATOR

VIA MEDICA

PATRONAT MEDIALNY

tvmed

PARTNER

ikamed.pl

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

# IX ZIMOWE FORUM ONKOLOGICZNE

## ZAKOPANE, 22–23 stycznia 2021 roku

**W PROGRAMIE SESJE DEDYKOWANE OSOBOM PRZYGOTOWUJĄCYM SIĘ DO EGZAMINU SPECJALIZACYJNEGO Z CHIRURGII ONKOLOGICZNEJ**

Szczegóły oraz rejestracja na stronie internetowej:
www.zimoweforumonkologiczne.viamedica.pl

ORGANIZATOR

VIA MEDICA

PATRONAT MEDIALNY

Onkoedu
Serwis dla lekarzy specjalistów

PARTNER

tvmed

ikamed.pl
internetowa księgarnia medyczna

20-0605.001.011

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

# V KONGRES ONKOLOGII POLSKIEJ

## WROCŁAW, 20–23 PAŹDZIERNIKA 2021 ROKU

**Uwaga! Nowy termin Kongresu!**

www.kongres.pto.med.pl

ORGANIZATOR

VIA MEDICA

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.).

16-0500.001.011