ISSN 2543–5248
e-ISSN 2543–8077

Tom 7 | Numer 6 | Rok 2022

NOWOTWORY 2022, tom 7, numer 6, 411–476

Biuletyn Polskiego Towarzystwa Onkologicznego

Nowotwory

Badania kontrolne po leczeniu najczęstszych nowotworów litych u dorosłych: zalecenia panelu ekspertów
J. Jassem, A. Kowalczyk, A. Biesiada, R. Duchnowska, R. Dziadziuszko, A. Mastalerz-Migas, A. Kawecki, M. Krzakowski, P. Potemski, P. Rutkowski, P. Wysocki

Tumor-infiltrating lymphocytes and levels of PD-L1 and BRCA protein expression may identify patients with breast cancer with a higher rate of *BRCA1* mutations
P. Damyanova Dimitrova, S. Ljubenova Popovska, A. Danchev Yordanov

Avelumab use in Merkel cell carcinoma treatment
M. Dudzisz-Śledź, M. Zwierzchowska, E. Bylina, P. Rutkowski, A.M. Czarnecka

Short-course radiotherapy as part of total neoadjuvant therapy for locally advanced rectal cancer – a new standard?
R. Suwiński, M. Zeman, I. Dębosz-Suwińska, A. Idasiak

Treatment of metastatic uveal melanoma
M.M. Polaczek, H. Koseła-Paterczyk

90 lat od otwarcia Instytutu Radowego

VIA MEDICA

6/2022

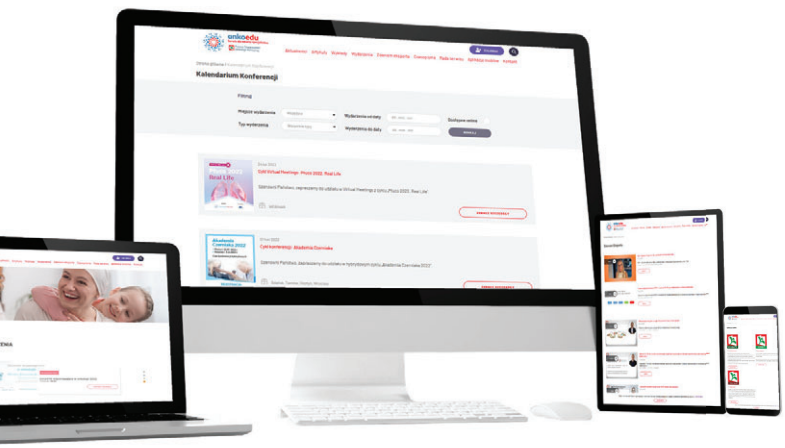
Nowotwory. Journal of Oncology – indeksacja:
Scopus, EMBASE, Google Scholar, CrossRef, 100 punktów MEiN

Polskie Towarzystwo Onkologii Klinicznej

VIA MEDICA

onkoedu

Serwis dla lekarzy onkologów



- Artykuły, wywiady, wykłady, materiały pokonferencyjne — wszystko w jednym miejscu
- Intuicyjna nawigacja — materiały ułożone tematycznie
- Kalendarium konferencji onkologicznych
- *Virtual meetings* — relacje z kongresów, wykłady z konferencji

www.onko.edu.pl

Rzetelne źródło wiedzy, odwiedź stronę i sprawdź!

22-0012.001.002

Biuletyn Polskiego Towarzystwa Onkologicznego

Nowotwory

Redaktor naczelny

Wojciech M. Wysocki

Radioterapia w leczeniu skojarzonym – Redaktor działu: Beata Sas-Korczyńska

Nowotwory rzadkie w onkologii – Redaktorzy działu: Iwona Ługowska, Piotr Rutkowski

Epidemiologia nowotworów – Radaktor działu: Marta Mańczuk

Profilaktyka nowotworów i zdrowie publiczne – Redaktor działu: Paweł Koczkodaj

Rada redakcyjna

M. Baum (Wielka Brytania)
B. Bobek-Billewicz
L. Cataliotti (Włochy)
M. Dębiec-Rychter (Belgia)
J. Didkowska
R. Duchnowska
R. Dziadziuszko
A. Eggermont (Francja)
J. Fijuth
K. Herman
S. Grodecka-Gazdecka
H. zur Hausen (Niemcy)
J. Jassem
A. Jeziorski
A. Kawecki
R. Kordek
M. Krawczyk
M. Krzakowski
J. Kużdżał
M. Litwiniuk
A. Maciejczyk
B. Maciejewski
S. Mrowiec
A. Nasierowska-Guttmejer
Z.I. Nowecki
J. Overgaard (Dania)
J. Piekarski
W. Polkowski
J. Reguła
R. Rosell (Hiszpania)
P. Rutkowski
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
M. Wełnicka-Jaśkiewicz
P. Wysocki

Redaktor honorowy

Edward Towpik

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, Magdalena Dróżka

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

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

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

ISSN: 2543–5248
e-ISSN: 2543–8077

21-0502.006.001

Spis treści

Artykuł oryginalny / Original article

Tumor-infiltrating lymphocytes and levels of PD-L1 and BRCA protein expression may identify patients with breast cancer with a higher rate of *BRCA1* mutations 411
Polina Damyanova Dimitrova, Savelina Ljubenova Popovska, Angel Danchev Yordanov

Artykuł przeglądowy / Review article

Avelumab use in Merkel cell carcinoma treatment 421
Monika Dudzisz-Śledź, Martyna Zwierzchowska, Elżbieta Bylina, Piotr Rutkowski, Anna M. Czarnecka

Radioterapia w leczeniu skojarzonym / Radiotherapy in the combined treatment

Short-course radiotherapy as part of total neoadjuvant therapy for locally advanced rectal cancer – a new standard? 428
Rafał Suwiński, Marcin Zeman, Iwona Dębosz-Suwińska, Adam Idasiak

Nowotwory rzadkie w onkologii / Rare neoplasms in oncology

Treatment of metastatic uveal melanoma 434
Mateusz M. Polaczek, Hanna Koseła-Paterczyk

Wytyczne i rekomendacje / Guidelines and recommendations

Badania kontrolne po leczeniu najczęstszych nowotworów litych u dorosłych: zalecenia panelu ekspertów 440
Jacek Jassem, Anna Kowalczyk, Aleksander Biesiada, Renata Duchnowska, Rafał Dziadziuszko, Agnieszka Mastalerz-Migas, Andrzej Kawecki, Maciej Krzakowski, Piotr Potemski, Piotr Rutkowski, Piotr Wysocki

Obrazy w onkologii / Pictures in oncology

Deeply located Merkel cell carcinoma 466
Rafał R. Robak, Tomasz Wojewoda, Wojciech M. Wysocki

Stereotactic body radiation therapy for treatment of oligometastatic EGFR-mutated non-small cell lung cancer 467
Artur S. Bandura, Rafał Dziadziuszko

Kronika / Chronicle

Z kalendarium Zarządu PTO (wrzesień–październik 2022) 468

Journal Club 471

Komunikaty 476

Aplikacja mobilna Polskiego Towarzystwa Onkologii Klinicznej **Programy lekowe** to:

- zbiór opisów aktualnych programów lekowych NFZ z zakresu onkologii
- łatwa nawigacja
- szybki i intuicyjny dostęp do konkretnego programu i do jego elementów składowych w formie zakładek:
  - kryteria kwalifikacji
  - czas leczenia w programie
  - kryteria wyłączenia
  - schemat dawkowania
  - badania przy kwalifikacji
  - monitorowanie bezpieczeństwa
  - monitorowanie skuteczności

PROGRAMY

Aplikacja dostępna dla członków Polskiego Towarzystwa Onkologii Klinicznej z opłaconą składką członkowską na dany rok.

Aby uruchomić aplikację, należy pobrać ze strony **www.ptok.pl** kod aktywujący. Znajduje się on w zakładce „Twoje konto" widocznej po zalogowaniu. Po wprowadzeniu kodu można korzystać z wszystkich funkcji aplikacji.

Pobierz w App Store

POBIERZ Z Google Play

Polskie Towarzystwo Onkologii Klinicznej

VIA MEDICA

22-8164.001.002

VIA MEDICA

Artykuł oryginalny / Original article

Biuletyn Polskiego
Towarzystwa Onkologicznego
NOWOTWORY
2022, tom 7, nr 6, 411–420
© Polskie Towarzystwo Onkologiczne
ISSN: 2543–5248, e-ISSN: 2543–8077
www.nowotwory.edu.pl

Tumor-infiltrating lymphocytes and levels of PD-L1 and BRCA protein expression may identify patients with breast cancer with a higher rate of *BRCA1* mutations

Polina Damyanova Dimitrova[1], Savelina Ljubenova Popovska[1], Angel Danchev Yordanov[2]

[1]*Department of General and Clinical Pathology, Medical University-Pleven, Pleven, Bulgaria*
[2]*Department of Gynaecologic Oncology, Medical University Pleven, Pleven, Bulgaria*

Introduction. Breast cancer (BC) is a heterogeneous disease, treated as per the predictive role of immunohistochemistry (IHC) identifiers as estrogen/progesterone and HER2 receptor proteins. Deeper molecular classification (MC) identifies molecular subtypes according to the gene-expression profiles, with different molecular genetic alterations and biological features, present in the different subtype. An overlap between IHC and MC exists, even if somewhat incomplete. We aimed to identify the overlap between IHC and MC, and identify patients with basal-like subtype of BC. We hypothesized that the rates of tumor expression of breast cancer-related protein 1 (BRCA1), the type of tumor-infiltrating lymphocytes, and the expression of programmed death ligand 1 (PD-L1) by immune cells vary among different subtypes of BC.

Material and methods. Parafin-embedded samples from 100 patients with primary invasive BC were analyzed and expression levels of estrogen and progesterone receptors, HER2 status, and Ki-67 were assessed *via* IHC, defining four groups – luminal A-like, luminal B-like (LumA, LumB), HER2-positive non-luminal, and triple negative (TN). The primary endpoint of our study was to identify *via* IHC with CK5/6 and 17 basal-like subtypes of BC amongst others, and to describe specific clinicopathological features together with protein expression of BRCA1 and PD-L1 and tumor-infiltrating lymphocytes, using CD20, CD3, CD4, CD8, and FoxP3.

Results. Basal-like BC were predominantly characterized as triple negative by IHC ($p < 0.05$) and were more frequently seen among special BC subtypes as compared to no special type (NST), with $p = 0.036$. Their immune response was represented mostly by high concentration of intratumoral cytotoxic CD8 (+) T-lymphocytes ($p < 0.05$) and stromal PD-L1-positive immune cells ($p = 0.008$). In these tumors, absence of expression of BRCA1 protein was more frequent ($p < 0.001$). Basal-like subtype of BC with absent expression of BRCA1 is associated with poorer <5-year survival ($p = 0.001$ and $p = 0.017$, respectively).

Conclusions. The use of IHC can establish basal-like BC, the type of its immune response and possible dysfunction in the *BRCA*-gene, reflected in the lack of expression in the BRCA-related protein.

Key words: breast cancer, PD-L1, BRCA1, tumor-infiltrating lymphocytes

Jak cytować / How to cite:

Damyanova Dimitrova P, Ljubenova Popovska S, Danchev Yordanov A. ***Tumor-infiltrating lymphocytes and levels of PD-L1 and BRCA protein expression may identify patients with breast cancer with a higher rate of*** **BRCA1** ***mutations.*** *NOWOTWORY J Oncol* 2022; 72: 355–364.

Introduction

Currently, conflicting data exist about the effects of the interaction of tumor-infiltrating lymphocytes (TILs) and tumor cells, the importance of immune "checkpoint" pathways in the regulation of the immune response (IR) as well as their role in patients with breast cancer (BC), having impaired function in *BRCA1* and *BRCA2* genes [1, 2].

The complexity of the problem is due to the heterogeneity of the primary tumor in this type of neoplasm [3–5]. Different groups of BC are characterized by different molecular and genetic alterations. The defined molecular types – luminal A and B, basal, and HER2-positive – are subtypes with different prognosis and response to therapy. The basal subtypes, expressing basal cell cytokeratins such as CK5/6 and CK17, are often characterized by immunohistochemistry (IHC) as a triple negative (TN) phenotype. Basal-like (BL) subtype is characterized by the most unfavorable prognosis and genetic instability due to a multitude of mutations, including *BRCA1* and *BRCA2* genes [6]. On the other hand, mutational products are perceived by the body as neo-antigens, inducing IR and transforming these types of tumors into more immunogenic neoplasms, characterized by a more pronounced inflammatory infiltrate in the stroma, tumor, and non-neoplastic tissue. However, whether the detected in the tumor immune cells (IC) are active with an effective antitumor IR, or whether they are suppressed as a result of interaction with the tumor cells (TC), or due to the involvement of immune checkpoint inhibitory pathways, remains questionable. Further clarification of this may increase the possibility of desired immune modulation [1, 7].

Impaired function of the *BRCA1* and *BRCA2* genes due to germline/somatic mutations and/or epigenetic mechanisms is involved in the pathogenesis of some hereditary and sporadic cases of BC. Using IHC, it is possible to establish correlations in the expression of relevant proteins, reflecting the altered activity of their genes [8, 9].

The aim of our study was to determine the basal-like subtype of BC, its tumor expression of the BRCA1 protein, the predominant type of lymphocytes, and the expression of the programmed cell death- ligand (PD-L1) by IC, using the IHC method.

Material and methods

Patients

This project was approved by the Ethics Commission at the Medical University, Pleven. After anonimization and coding of patient data, no personal information of the studied patients can be identified.

We retrospectively analyzed 25 IHC characterized as luminal A-like, luminal B-like (LumA; LumB), HER2-positive, and TN primary breast cancer samples – a total of 100 BC samples. A random selection from a list of archival tumor blocks at the University Hospital Georgi Stranski and the department of pathology was undertaken. All paraffin-embedded tumor blocks were rechecked in order to confirm the availability of sufficient quantity of tumor tissue. Tumor blocks that had enough remaining tissue with no risk of tumor depletion after the planned research were selected for the analysis.

The list of patients consisted of two hundred and ninety samples with a diagnosis of primary BC for the period 01.01.2011–05.01.2015. Clinical description of inflammatory BC or other inflammatory or inflammation reactions or conditions within the breast were not considered eligible. Core biopsies or tumor samples after systemic therapy were also considered ineligible for the purposes of our analysis. The selected patients of each subtype of breast carcinoma are few, because a small number of cases diagnosed during the indicated period met the study's inclusion and exclusion criteria. We followed the overall 5-year survival of all of them, but we did not have access to information on their progression-free survival.

Standard stained by hematoxylin/eosin (HE) slides from the archival tissue were examined with additional IHC tests, consisting of staining for estrogen receptor (ER), progesterone receptor (PR), HER2, and proliferation index Ki-67. One slide per each tumor was selected to assess the expression of CK5/6, CK17, BRCA1, PD-L1 and TILs subtypes (B-lymphocytes – CD20(+), T-lymphocytes – CD3(+), T-helpers – CD4(+), T-cytotoxic cells – CD8(+) and regulatory cells – FoxP3(+)) in staining with IHC. In our cases, the BRCA status determined by genetic analysis is was done and we cannot correlate it definitely with the protein expression.

A formulary, listing the anonymized data, was specifically elaborated for this analysis. We collected and filled in data for demographics (sex and age), clinical characteristics (type of surgical intervention and clinical staging), pathological description (grade of differentiation [G], morphological description, lymph node [LN] involvement, lymphovascular invasion [LVI] and IHC for ER/PR, HER2 and Ki-67), and 5-year survival.

Histological examination as per the current recommendations for the period of the diagnosis

Classification of the BC was done as per the 4th edition of the WHO histology classification [10]. The Nottingham grading system (Ellston and Elis, 1991) was applied in order to assess the grade (G) of the invasive cancers [11]. Staging of the disease was done as per the 7th edition of the Tumor-Node-Metastasis (TNM) classification by the American Joint Committee on Cancer (AJCC) staging manual and the 2010th Union for International Cancer Control (UICC) [12].

IHC and expression of proteins for ER/PR, HER2, and Ki-67 was used to histologically classify among the four pathological subtypes of BC as per the 2013 St. Gallen's expert recommendations for the management of early BC [13]. IHC assessment of ER/PR and HER2 was done as per the ASCO/CAP recommendations [14, 15]. The IHC levels of Ki-67 expression were interpreted as per the Working Group on BC recommendations [16].

Immunohistochemistry

Silanized microscopic slides 7109-A from sections with a 3–4 µm thickness were done from the identified for the analysis formalin-fixed (in 10% neutral buffered formalin) and paraffin-embedded (FFPE) tumor blocks.

A visualization EnVision™ FLEX, High pH (DAKO) system and AutostainerLink 48 technique (DAKO) were used for the preparation of the IHC slides. All tissue samples were stained using the following primary antibodies:

- CD3 (polyclonal antibody, Rb, dilution 1:50, Dako, DK),
- CD4 (4B12 clone, mo, dilution 1:50, Dako, DK),
- CD8 (C8 /144B clone, mo, dilution 1:50, Dako, DK),
- CD20 (L26 clone, mo, dilution 1:200, Dako, DK),
- CK17 (E3, clone, mo, RTU, Dako, DK),
- CK5/6 (D5/16 B4 clone, mo, RTU; Dako, DK),
- FoxP3 (236A/E7 clone, mo, dilution 1:100, Bioscience, California, USA),
- PD-L1 (Clone 22C3, monoclonal mouse anti-human PD-L1, dilution 1:50, Dako, DK),
- BRCA1 (MS110 clone, mo, dilution 1:100; Abcam, UK).

At the time of our study, there were no generally accepted recommendations for reporting the markers we investigated. The cut-offs for them were determined by a research team based on the average values of the results obtained for all studied patients.

Immunohistochemistry (IHC) staining with CK5/6 and CK17 antibodies was used to identify basal-like subtype of BC. IHC definition of basal-like subtype was identified when the samples of BC had a positive expression of >60% (cytoplasmic for CK5/6; cytoplasmic and/or membrane for CK17) for both cytokeratins or expression >80% of any of them.

Immunohistochemistry staining for PD-L1 (22C3 clone) was also done and the levels of PD-L1 expression were scored as per the percentage of positivity in immune cells (IC). PD-L1 staining was considered positive at magnification ×20 if membrane and/or cytoplasmic staining in lymphocytes directly associated with the response was detected in the invasive tumor. The cut-off accepted for positivity was 1%.

BRCA protein expression on tumor cells was also assessed by IHC staining with the MS110 clone antibody. Detection of nuclear staining in the tumor cells was compared to that of normal epithelial cells (in which strong nuclear staining is normal and used as an internal control) and intensity was graded as 1(+), 2(+) and 3(+). The percentage of viable cancer cells and the intensity of marking were largely variable. Negative BRCA1 expression was considered in case of detection of >20% of viable tumor cells and intensity of 1(+) or in the absence of any staining. Positive expression of BRCA1 was considered if nuclear staining was measured as 2(+) and/or 3(+) in >80% of tumor cells.

Subtyping of immune infiltrates was done by IHC staining with CD20, CD3, CD4, CD8 and FoxP3, detecting respectively B-, T- and T subtypes – helper, cytotoxic, and regulatory lymphocytes.

Immunohistochemistry expression for different lymphocyte populations was considered positive if the following expression was detected:

- CD3 – membrane and/or cytoplasmic,
- CD4 – membrane,
- CD8 – membrane and cytoplasmic,
- CD20 – membrane,
- FoxP3 – nuclear staining.

The lymphocytes were the subject of immune phenotypisation and were divided into intratumoural and stromal. Their levels were separately calculated, semi-quantitatively graded, and further analyzed. Depending on the average number of IHC positive cells, the results were recorded as: 0 (no positive cells), low and high number of TILs subsets.

Using antibodies against CD3, CD4, CD8 and CD20 and positive staining (membranous for CD4 and CD20; membranous and cytoplasmic for CD3 and CD8) identified TILs both in tumor and stroma. Their respective levels were measured and this was done at high magnification of high power field (HPF) ×400 in 5 randomly selected fields. The interpretation of the results was semi-quantitatively graded and divided into binary groups: TILs were considered as low in cases of detection of less than 25 IHC positive cells and high if ≥25 IHC-positive cells were measured. Lymphocytes in the tumor and the stroma, stained by the FoxP3 (with nuclear expression), were also differentiated into two groups semi-quantitatively and were counted in minimum 10 tumor fields at 400× HPF magnification: detection of less than 15 FoxP3-positive cells was interpreted as low lymphocyte expression and levels ≥15 were considered as high level of regulatory lymphocyte expression.

Statistical design and analysis

The results of the testing of the prespecified biomarkers were summarized and data was statistically analyzed using IBM SPSS Statistics 25.0 and MedCalc software version 14.8.1. Descriptive statistics was used and categorical features were summarized with frequencies and percentages. P-values were calculated and values <0.05 were considered as significant.

Results

Patient and tumor characteristics

The median age of all 100 patients was 63.90 ± 12.17 years and most of them were over 50 years (84.0%) at the time of their diagnosis (tab. I). Included in the study were mainly tissue samples from mastectomy (78%). Invasive ductal carcinoma (IDC) of no special type (NST) was the most common histology in 80.0% of the cases, and different special morphological types of IDC were detected in 11.0%:

- mucinous: (n = 4),
- neuroendocrine features (n = 1),
- tubular (n = 1),
- with apocrine differentiation, metaplastic (n = 3),
- with medullary features (n = 1),
- adenoid cystic (n = 1).

Table I. Percentage distribution of clinico-pathological data in all studied patients and in different subtypes of BC

Variables	LumA	LumB	HER2	TN	All patients
	%	%	%	%	%
age (yr)					
≤50	24.0	20.0	16.0	4.0	16.0
>50	76.0	80.0	84.0	96.0	84.0
5 years					
no	8.0	36.0	72.0	64.0	45.0
yes	92.0	64.0	28.0	36.0	55.0
grade					
G1	32.0	8.0	4.0	0.0	11.0
G2	68.0	44.0	24.0	28.0	41.0
G3	0.0	48.0	72.0	72.0	48.0
stage					
I	36.0	12.0	8.0	8.0	16.0
II	48.0	56.0	56.0	64.0	56.0
III	16.0	32.0	32.0	28.0	27.0
IV	0.0	0.0	4.0	0.0	1.0
metastatic lymph nodes					
no	76.0	36.0	36.0	64.0	53.0
yes	24.0	64.0	64.0	36.0	47.0
LVI					
no	96.0	72.0	60.0	76.0	76.0
yes	4.0	28.0	40.0	24.0	24.0
tumor size					
≤3 cm	36.0	12.0	12.0	24.0	21.0
>3 cm	64.0	88.0	88.0	76.0	79.0
samples					
excision biopsy	28.0	12.0	24.0	24.0	22.0
mastectomy	72.0	88.0	76.0	76.0	78.0
histological type					
NST	68.0	80.0	92.0	80.0	80.0
lobular carcinoma	12.0	20.0	4.0	0.0	9.0
other special type	20.0	0.0	4.0	20.0	11.0
basal-like subtype					
no	96.0	92.0	88.0	52.0	82.0
yes	4.0	8.0	12.0	48.0	18.0

Lobular type of histology was identified in 9% of the BC samples. Low and intermediate grade (G1–2) tumors was the most common differentiation degree, detected in 52% of the tumor samples, whereas the remaining samples were G3 tumors (48%). 79% of all patients had tumors larger than 3 cm in size, with most (88% each) having LumB and HER2 subtypes.

The highest percentage (36%) of tumors ≤3 cm were from the LumA subtype group. The majority of patients (72%) were diagnosed in stage I–II, the remaining were stage III (27%) and stage IV (1%). The axillary lymph nodes were not involved by metastatic dissemination in 53% of the patients (pN0) and were positive in the remaining 47%. Lymphovascular invasion (LVI+) was observed in 24% LVI, and it was present in 16.9% of the pN0 patients. The 5-year survival rate of the cohort of all 100 patients was 55%. All patients included in our study were not treated preoperatively. However, we did not have access to the ongoing therapy of most of them, therefore we did not include this type of information in the clinical data studied.

Rates of basal-like subtype among groups

Basal-like subtype of BC (BLBC) was identified by positivity in CK5/6 and/or CK17 as described above and was found in 18% of all 100 cases with BC. Most BLBC were detected in the group of TNBC (48%) – 12 out of 25 patients, followed by 12% in the HER2-positive group (3 out of 25), 8% in the luminal B-like group (2 out of 25) and the smallest percentage – 4% was in luminal A-like type (1 out of 25) and this distribution of BL cancers was statistically significant ($p < 0.05$) (fig. 1).

If analyzed by BC subtype, patients were divided into NST (80%), ILC (9%), and special type IDC (11%). Within the special type the relative rate of BL subtype was significantly higher ($p = 0.036$) compared to those of non-BLBC. With other words, patients with IHC for TNBC have a significantly higher percentage of non-BL subtype in the presence of the NST histological type, while in the spacial type the relative proportion of those with basal subtype is significantly higher ($p = 0.036$).

Assessment of immune response in BLBC – lymphocyte subtypes and PD-L1 expression

Immune response (IR) in BLBC was more represented and consisted predominantly of significantly higher rates of intratumoral cytotoxic CD8(+) T-lymphocytes ($p < 0.05$) and stromal PD-L1-positive immune cells ($p = 0.008$) (fig. 2).

Type of BRCA1 protein expression in BLBC

In BLBC, absent expression of BRCA1 protein from the tumor cells was more frequently noted ($p < 0.001$) (fig. 3).

Prognostic significance of the results

Patients with BLBC (18%) and IHC negative expression of BRCA1 protein (26%) had poorer 5-year survival ($p = 0.001$ and $p = 0.017$, respectively) (tab. II and III).

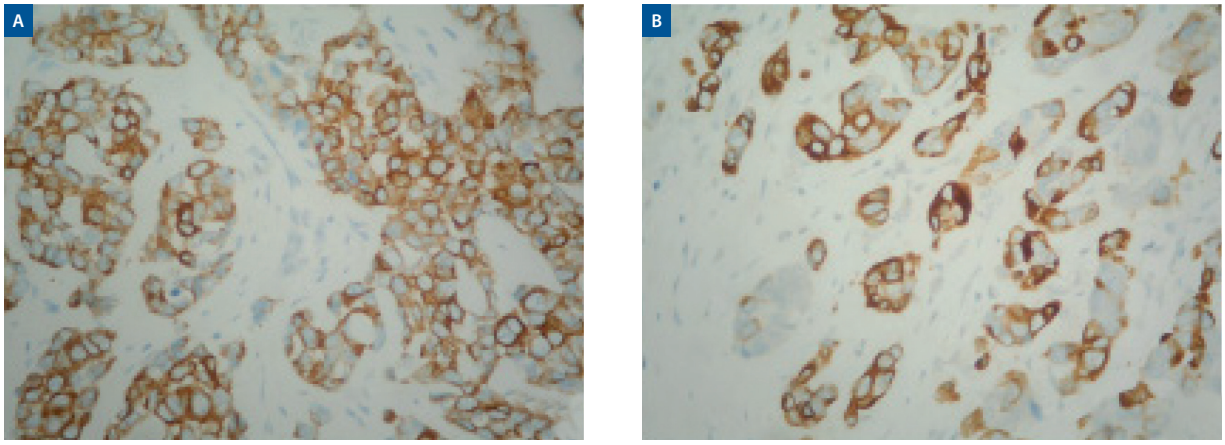


Figure 1. IHC expression model of CK5/6 (**A**) and CK17 (**B**) in basal-like TNBC (×400)

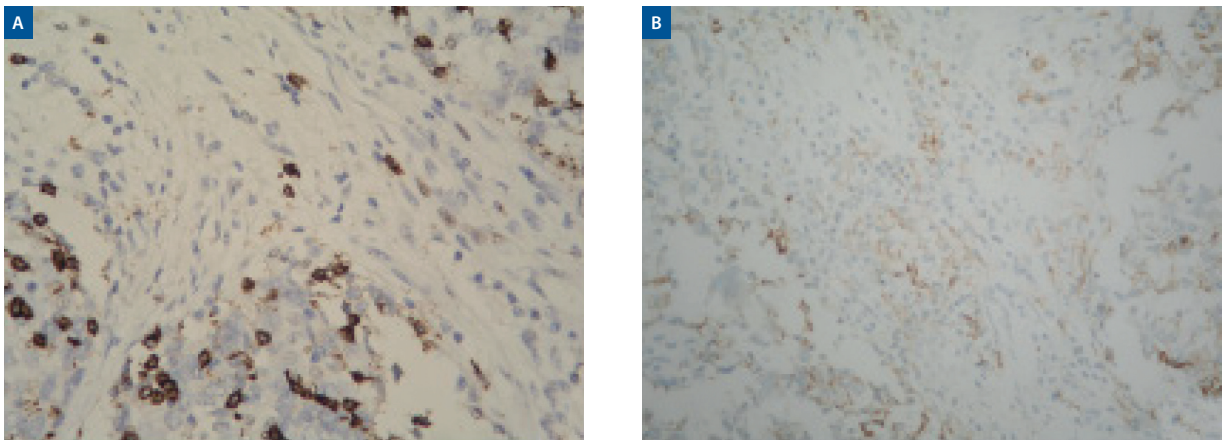


Figure 2. IHC staining for CD8 (**A**) and PD-L1 (**B**) in basal-like TNBC (×400)

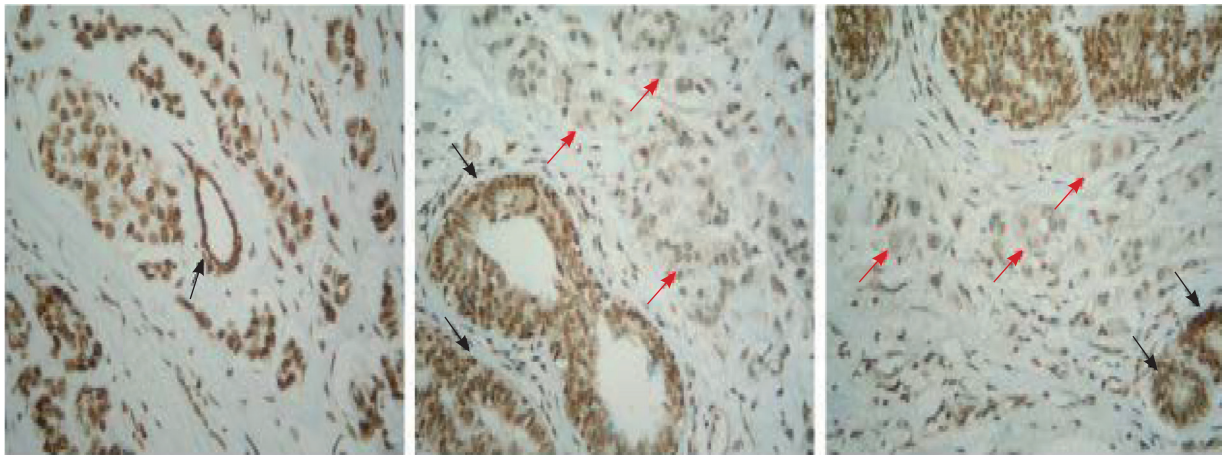


Figure 3. IHC staining for BRCA1 protein in BL TNBC – positive and negative expression in normal epithelial cells of breast (black arrow) and tumor cells of BC (red arrow), respectively (HPF ×400)

Table II. Comparative analysis of 5-year survival according to basal/non-basal-like BC (all patients)

Indicator	Non-basal-like		Basal-like		p
	n	%	n	%	
5-year survival					0.017
no	32	39.0	13	72.2	
yes	50	61.0	5	27.8	

Table III. Comparative analysis of 5-year survival according to BRCA1 expression (all patients)

Indicator	Negative		Positive		p
	n	%	n	%	
5-year survival					0.001
no	19	73.1	26	35.1	
yes	7	26.9	48	64.9	

Discussion

Knowledge about heterogeneity of primary breast cancer (BC) is continuously evolving and the discrepancy between clinical behavior and the histologically, molecularly, and biologically determined subtype is being largely discussed [1, 17]. There are different risk factors for development of BC, divided into non-genetic (reproductive and lifestyle-related), genetic (mainly inherited mutations), and epigenetic (leading to genetic dysfunction) [18, 19]. Among the genes involved in the pathogenesis of this neoplasm, scientific data is mostly available for the breast cancer susceptibility genes type 1 and type 2 (*BRCA1* and *BRCA2*), located in 17q21 and 13q12, respectively. Their normal function in non-neoplastic cells is basically related to the repair of damaged DNA, regulation of the cell cycle, the processes of transcription, and replication of DNA, providing the genetic stability of the cell. The two genes function in coordination at different stages of implementation, although they are not located on homologous chromosomes [18, 20]. Molecular genetic testing has been extensively studied during the last years, but its introduction into real, daily, clinical practice will take more time due to its high financial burden. Thus, treatment decisions still remain based on IHC markers.

The function of *BRCA1* and *BRCA2* genes may be impaired due to germline/somatic mutation or epigenetic silencing mechanisms (decreased gene expression, decreased *BRCA1* mRNA levels and corresponding protein expression, methylation of the *BRCA1* promoter region, amplification of the *BRCA2* gene, etc.). Such abnormalities may cause deficiencies in the *BRCA*--dependent double-stranded DNA homologous recombination repair. Cells with *BRCA1* and *BRCA2* alterations become dependent on alternative repair mechanisms, and unresolved genetic defects lead to genomic instability with an increased risk of cancer initiation. Women with a *BRCA1* germline mutation, have an increased oncogenic risk for different cancer localizations: up to 85% lifetime risk for BC, up to 60% for epithelial ovarian cancer (eOC). Elevated oncogenic risk exists

in *BRCA2* mutations carriers as well with up to 49% of lifetime risk for BC, and up to 18% for eOC [1, 8, 9, 20, 21].

There are conflicting data on the subcellular distribution of the protein product through which the *BRCA* genes perform its functions. It accumulates in the nucleus, but the movement of protein from the nucleus into the cytoplasm has also been found [8]. The complete loss of function of the *BRCA1* gene in mammary epithelial cells is considered to be an accelerator of proliferation and tumor progression. Altered gene activity leads to impaired function with abnormal expression and subcellular distribution of their respective proteins.

There are few publications, related to the use of the IHC method to determine the status of BRCA-related proteins. According to some of them, decreased or absent expression is observed only in tumor cells, but in normal – it is strong and monomorphic [8, 9, 19]. In our study, BRCA1 expression also showed homogeneous strong nuclear and weak cytoplasmic expression in epithelial cells of terminal duct lobular units in normal breast; in some of these cases, loss of expression in tumor cells was observed.

Breast cancer may be most frequently sporadic and rarely hereditary [22]. Only 5–10% of all BC are inherited and are due to germline mutations in highly penetrating sensitive genes, such as *BRCA1* and *BRCA2*, *PALB2*, T*P53*, *CDH1* and *PTEN*, leading to a cumulative risk of the development of this and other neoplasms. However, penetrance is incomplete and depends on various factors, such as the type and location of the mutation, the influence of population and exogenous factors. Only <5% of the familial BC have a mutation in the *BRCA1* and *BRCA2* genes, with the frequency and types of mutations varying by geographical location [18].

Most cases are sporadic and are not the result of a hereditary genetic predisposition. Some of them have characteristics (phenotype) of *BRCA1* and *BRCA2* germ-mutated tumors [1] and are associated with somatic mutations and/or epigenetic alterations that inactivate the *BRCA1* and *BRCA2* genes, the so-called "BRCAness" BC. Epigenetic mechanisms important for the regulation of gene expression may also be involved in hereditary cases, but are more common in sporadic cases [8, 9, 18, 20–23].

BRCA1 mutated and BRCAness tumors are a heterogeneous group with various pathological and clinical data, molecularly associated with increased genomic instability. Predominant morphological features include invasive ductal (no special type – NST) histological type, tumors with a high proliferative index and low differentiation, i.e. with high histological degree (high grade/G3). Often manifest with pronounced necrosis and lymphocyte infiltrate (possibly more immunogenic), medullary characteristics, well demarcated from peripheral non-tumor tissue, negative hormonal receptor status for ER and PR, HER2-negative, without an *in situ* component [20, 21, 24–27].

Among the major molecular surrogate subtypes of BC, the TN subtype includes 15–20% of all BC cases. This subtype is most common in patients with *BRCA1* and *BRCA2* mutations or "BRCAness" BC, with 70% of germline *BRCA* mutated tumors being TN and 10–20% of TNBC having germline *BRCA1* and *BRCA2* mutations [1, 7, 8, 17, 23]. TNBC has aggressive clinical behavior and unfavorable morphological characteristics [1, 7, 8, 17, 23]. This reflects a poorer prognosis and necessitates the development of targeted therapy and the establishment of appropriate predictive markers, allowing the selection of patients in whom it would have a more favorable effect. 56% of TNBC have a basal-like phenotype in which the molecular and IHC profile shows expression of basal cell or myoepithelial markers (e.g., CK5/6, CK14, CK17, p-cadherin, EGFR, etc.). The majority of these tumors are non-special/ductal type [28]. But most special histological types of TNBC are basal subset [29]. 80% of basal-like carcinomas are TN, but TN and basal-like carcinomas are not synonymous. BLBC have the highest mutational load, including often having a *BRCA1* mutation and *vice versa*, most (about 80%) *BRCA1*-related carcinomas are basal-like [7, 8, 17, 23]. The predominant proportion of basal type of BC have aggressive clinical behavior [6, 28].

Existing similarities between *BRCA1* mutated, TNBC, and BLBC may be critical for clinical behavior, as well as prognostic and predictive value in patients with impaired function in the *BRCA1* and *BRCA2* genes [1, 23].

In our study there are also similar results regarding TN, basal-like BC, and these tumors with lost *BRCA1* IHC expression. The basal-like subtype was also found mainly in TNBC, compared to other surrogate molecular subtypes of BC. Furthermore basal-like BC predominates in the group of other special histological variants compared to NST and the lobular type of BC. In addition, we noticed that in the tumor cells of basal-like subtype, the negative expression for *BRCA1* is more common, compared to the non-basal category of the tumors, where IHC positivity is often preserved. The disadvantage of our study is that we do not know the *BRCA* genetic status of the studied patients. Thus, the likelihood that expression loss for *BRCA1* reflects genetic dysfunction in this gene is only an assumption.

Women with BRCA1-associated BLBC have been found to have a similar clinical course as compared to no mutation carriers [28, 30]. In our series there was a similar result, showing the unfavorable prognostic value of the combination of the basal-like subtype of BC and an absent IHC expression of the BRCA1 protein. Both were associated with <5-year survival of patients.

The immune system (IS) is important for the outcome of BC disease, but its relationship to tumor development and progression is complex and influenced by genetic, tumor-specific, and environmental factors. It is a dynamic process and depends on the inhibition and activation of signals forming a pro- or antitumor environment, reflected in a different amount and variety of TILs, with possible participation of inhibitory pathways (e.g. associated with PD-L1).

The modulation of the IR, e.g. through immune checkpoint inhibitors or some chemotherapeutics (e.g. anthracyclines),

facilitates the so-called "immunogenic cell death" and has a possible effect on highly mutated/genomically unstable tumors, e.g. BLBC [7, 26]. The optimization of predictive biomarkers for response to immunotherapy continues. Germinative mutations in the *BRCA1* and *BRCA2* genes associated with defective homologous DNA repair lead to pronounced carcinoma antigen presentation, with the formation of multiple carcinoma-specific antigens activating IS with pronounced IR. This makes the *BRCA1* and *BRCA2* mutated BC a subtype, in which immune modulation and immunotherapy would have a beneficial effect [7, 26]. TILs are thought to be a possible prognostic factor in *BRCA* mutated BC, and a high TILs count may be predicting factor for positive BRCA status [26]. Determination of additional immune factors, incl. TILs subtypes and the expression of checkpoint molecules may help to clarify the role of IR in basal-like and TNBC, incl. with impaired BRCA function.

In our study, a comparative analysis of the results for PD-L1 expression and cancer immune cell infiltrate according to BRCA1 expression showed no statistically significant differences ($p>0.05$). However we found that there is an activae tion of the immune response in the BLBC subtype, including TNBC, confirmed by the higher levels of tumor-infiltrating cytotoxic CD8 (+) T-lymphocytes and PD-L1-positive immune cells, infiltrating the tumor stroma. It is still unknown whether the mutation rate of breast tumor cells contributes to specific differences in the tumor infiltration of immune cells and PD-L1 expression [31]. We did not find data on the simultaneous study of PD-L1, lymphocyte subtypes, and BRCA status, using the IHC method.

Treatment in cases of BC is still a problem, especially in the TN subtype, in which there is no *HER2*-targeted or endocrine therapy. Patients with the same therapy have different responses due to the heterogeneous molecular and genomic nature of this neoplasm [1, 7, 8, 17, 23]. Despite advances in the study of tumor characteristics, there are a small number of approved prognostic and predictive markers for treatment choice in patients with TNBC. Ensuring the most effective therapy by finding new predictive markers for therapeutic response is of paramount importance in the implementation of personalized medicine in these cases [22, 23, 25].

It is essential to understand the importance of *BRCA1/BRCA2* genetic dysfunction in BC, and some molecular characteristics may affect sensitivity to chemotherapy and DNA-damaging agents in these patients. Cases with TN, *BRCA*-mutated BC have been suggested to be more sensitive to chemotherapy than high grade TNBC without the *BRCA1/BRCA2* mutation [1, 17, 22, 27]. According to some studies, *BRCA*-mutated BC, incl. the basal-like subtype, show higher sensitivity to DNA-damaging agents, for example platinum-containing (e.g. cisplatin) and poly (ADP ribose) polymerase (PARP) inhibitors. PARP inhibitors have an established effect in patients with metastatic HER2-negative BC with germline *BRCA1* and *BRCA2* mutations, but whether they are effective in those with acquired somatic *BRCA1* and *BRCA2* mutations or the BRCA-ness phenotype is not entirely clear. Some epigenetic mechanisms, mainly acquired *BRCA1* methylation, have been suggested to be a promising predictor for response to PARP inhibitor therapy in sporadic cases of BC [23]. Various mechanisms lead to primary resistance to platinum and PARP inhibitors, some of which are associated with inherited mutations in the *BRCA1* gene. During treatment, secondary mutations in the *BRCA* genes can lead to acquired resistance to therapy, and others to the recovery of their activity and the expression of the proteins encoded by them [20, 25].

Therefore, determining the status of *BRCA* allows the identification of some genetic and epigenetic disorders with probable prognostic and predictive therapeutic value in sporadic and familial cases of BC [20–22]. Finding test(s) that are safe, quick to implement and easily accessible to patients is essential.

There are currently some clear criteria for conducting genetic counseling and testing for *BRCA1/BRCA2* status in patients with BC [32–35]. It is recommended mainly in patients with some personal and family history (e.g. cancer diagnosed at age ≤45 years old; the presence of a neoplastic process in both breasts; diagnosed at age ≤60 years old with TNBC; the presence of the disease in at least two first-line relatives; a first- or second-line relative who has BC younger than 50 years old; male breast cancer and second female breast cancer, diagnosed at any age, regardless of familial history etc.). The establishment of morphological, immunohistochemical and molecular characteristics suggesting alterations in the *BRCA1* and *BRCA2* genes may assist in the selection of patients suitable for genetic testing. The pathologist should suggested genetic counseling in the histological response due to the possibility of carrying a *BRCA1/BRCA2* mutation [1, 21, 25].

When selecting for genetic analysis, not only familial but also sporadic cases of BC should be keep in mind; identification of some alterations in the *BRCA1* and *BRCA2* genes may allow more precise clinical and therapeutic behavior in these patients [20–22]. Clarification of *BRCA1/BRCA2* status and screening for specific mutations is no less prognostic for close relatives in the family of patients with BC, due to the possibility of detecting healthy individuals, but with a high risk of developing some neoplasms, including BC/ovarian cancer (OC) and others [1, 20].

There is a wide variety of molecular-genetic tests to determine the *BRCA* carrier, but they are expensive and time consuming to obtain a result due to the large size of the genes studied, the presence of hundreds of different mutations, including those without proven clinical significance, the lack of hot-spot regions with mutations to study. This requires a more precise selection of applicant families for mutation testing [1, 7].

Histopathological features, together with clinical data, can be used as a predictive factor for determining *BRCA1/BRCA2* status by mutation screening. Validation of IHC results

using molecular confirmation may allow IHC also to facilitate the selection of high-risk cases suitable for genetic analysis [8]. An IHC analysis, which determine the expression of BRCA-linked proteins that reflect impaired gene function, is a promising quick, low cost, and easy to implement test.

The established contradictory data regarding the prognostic role of BRCA status in hereditary or sporadic cases with BC require further studies to clarify it. Finding correlations between clinico-pathological (morphological and IHC) and molecular characteristics of BRCA tumors can give a clearer picture of their biological behavior. This may allow the development of a prognostic algorithm in patients with BC, which is important for more accurate determination of the clinical and therapeutic approach in them [1, 8, 18, 22, 36].

Conclusions

Our results show that there is a difference in the expression of the BRCA1 protein in tumor cells in different surrogate molecular subtypes of BC; it is most significant in the basal-like subtypes, which is more often with the TN phenotype. Using immunohistochemistry, it is possible to detect a clinically relevant type of protein expression that may reflect altered *BRCA1* gene activity, allowing better selection of patients for subsequent molecular genetic analysis. More studies are needed to confirm the clinically meaningful applicability of IHC expression for BRCA in BC.

The phenotype of BLBC, with absent BRCA1 protein expression and higher rate of TILs, may identify a group of patients who may be subjected to genetic screening for the search of pathological mutations in *BRCA*. Further research and prospective validation are necessary to confirm our hypothesis.

Acknowledgements

Our work and data are a result of a research project № D2/2020, that is running at the Medical University of Pleven, together with another project BG05M2OP001-1.002-0010, funded by the Science and Education for Smart Growth Operational Program and the European Regional Development Fund.

Conflict of interest: none declared

Angel Danchev Yordanov
Medical University Pleven
Department of Gynaecologic Oncology
Saint Kliment Ohridski Street 1
5800 Pleven, Bulgaria
e-mail: angel.jordanov@gmail.com

Received: 26 Jun 2022
Accepted: 7 Aug 2022

References

1. Xie Y, Gou Q, Wang Q, et al. The role of BRCA status on prognosis in patients with triple-negative breast cancer. Oncotarget. 2017; 8(50): 87151–87162, doi: 10.18632/oncotarget.19895, indexed in Pubmed: 29152070.
2. Konsoulova A. Principles of Cancer Immunobiology and Immunotherapy of Solid Tumors. Immunopathology and Immunomodulation. 2015, doi: 10.5772/61211.
3. Godoy-Ortiz A, Sanchez-Muñoz A, Chica Parrado MR, et al. Deciphering HER2 Breast Cancer Disease: Biological and Clinical Implications. Front Oncol. 2019; 9: 1124, doi: 10.3389/fonc.2019.01124, indexed in Pubmed: 31737566.
4. Kim H, Park K, Kim Y, et al. Discordance of the PAM50 Intrinsic Subtypes Compared with Immunohistochemistry-Based Surrogate in Breast Cancer Patients: Potential Implication of Genomic Alterations of Discordance. Cancer Research and Treatment. 2019; 51(2): 737–747, doi: 10.4143/crt.2018.342, indexed in Pubmed: 30189722.
5. Russnes HG, Navin N, Hicks J, et al. Insight into the heterogeneity of breast cancer through next-generation sequencing. J Clin Invest. 2011; 121(10): 3810–3818, doi: 10.1172/JCI57088, indexed in Pubmed: 21965338.
6. Volovat SR, Volovat C, Hordila I, et al. MiRNA and LncRNA as Potential Biomarkers in Triple-Negative Breast Cancer: A Review. Front Oncol. 2020; 10: 526850, doi: 10.3389/fonc.2020.526850, indexed in Pubmed: 33330019.
7. Sønderstrup IMH, Jensen MB, Ejlertsen B, et al. Evaluation of tumor-infiltrating lymphocytes and association with prognosis in BRCA-mutated breast cancer. Acta Oncol. 2019; 58(3): 363–370, doi: 10.1080/0284186X.2018.1539239, indexed in Pubmed: 30614364.
8. Honrado E, Benítez J, Palacios J. The molecular pathology of hereditary breast cancer: genetic testing and therapeutic implications. Mod Pathol. 2005; 18(10): 1305–1320, doi: 10.1038/modpathol.3800453, indexed in Pubmed: 15933754.
9. Tapia T, Smalley SV, Kohen P, et al. Promoter hypermethylation of BRCA1 correlates with absence of expression in hereditary breast cancer tumors. Epigenetics. 2008; 3(3): 157–163, doi: 10.4161/epi.3.3.6387, indexed in Pubmed: 18567944.
10. Lakhani SR, Ellis IO, Schnitt SJ, et al. WHO Classification of Tumours of the Breast, 4th ed. IARC Press, Lyon 2012.
11. Elston CW, Ellis IO, Elston CW, et al. Pathological prognostic factors in breast cancer. I. The value of histological grade in breast cancer: experience from a large study with long-term follow-up. Histopathology. 1991; 19(5): 403–410, doi: 10.1111/j.1365-2559.1991.tb00229.x, indexed in Pubmed: 1757079.
12. Edge SB, Byrd DR, Compton CC, et al. AJCC Cancer Staging Manual. 7th ed. Springer, New York 2010.
13. Goldhirsch A, Winer EP, Coates AS, et al. Panel members. Personalizing the treatment of women with early breast cancer: highlights of the St Gallen International Expert Consensus on the Primary Therapy of Early Breast Cancer 2013. Ann Oncol. 2013; 24(9): 2206–2223, doi: 10.1093/annonc/mdt303, indexed in Pubmed: 23917950.
14. Hammond MEH, Hayes DF, Dowsett M, et al. American Society of Clinical Oncology/College of American Pathologists Guideline Recommendations for Immunohistochemical Testing of Estrogen and Progesterone Receptors in Breast Cancer. J Clin Oncol. 2010; 28(16): 2784–2795, doi: 10.1200/JCO.2009.25.6529, indexed in Pubmed: 20404251.
15. Wolff AC, Hammond MEH, Hicks DG, et al. Recommendations for Human Epidermal Growth Factor Receptor 2 Testing in Breast Cancer: American Society of Clinical Oncology/College of American Pathologists Clinical Practice Guideline Update. J Clin Oncol. 2013; 31(31): 3997–4013, doi: 10.1200/JCO.2013.50.9984, indexed in Pubmed: 24101045.
16. Nielsen TO, Leung SCY, Rimm DL, et al. International Ki-67 in Breast Cancer Working Group. Assessment of Ki67 in breast cancer: recommendations from the International Ki67 in Breast Cancer working group. J Natl Cancer Inst. 2011; 103(22): 1656–1664, doi: 10.1093/jnci/djr393, indexed in Pubmed: 21960707.
17. Garrido-Castro AC, Lin NU, Polyak K. Insights into Molecular Classifications of Triple-Negative Breast Cancer: Improving Patient Selection for Treatment. Cancer Discov. 2019; 9(2): 176–198, doi: 10.1158/2159-8290.CD-18-1177, indexed in Pubmed: 30679171.
18. Mylavarapu S, Das A, Roy M. Role of BRCA Mutations in the Modulation of Response to Platinum Therapy. Front Oncol. 2018; 8: 16, doi: 10.3389/fonc.2018.00016, indexed in Pubmed: 29459887.
19. Mahmoud AM, Macias V, Al-Alem U, et al. BRCA1 protein expression and subcellular localization in primary breast cancer: Automated digital microscopy analysis of tissue microarrays. PLoS One. 2017; 12(9): e0184385, doi: 10.1371/journal.pone.0184385, indexed in Pubmed: 28863181.
20. Hedau S, Batra M, Singh UR, et al. Expression of BRCA1 and BRCA2 proteins and their correlation with clinical staging in breast cancer. J Can Res Ther. 2015; 11(1): 158–163, doi: 10.4103/0973-1482.140985.

21. Verma D, Agarwal K, Tudu SK. Expression of breast cancer type 1 and its relation with expression of estrogen receptors, progesterone receptors, and human epidermal growth factor receptor 2/neu in breast carcinoma on trucut biopsy specimens. Indian J Pathol Microbiol. 2018; 61(1): 31–38, doi: 10.4103/IJPM.IJPM_393_16, indexed in Pubmed: 29567881.
22. Osman MA, Eltom FM, Abdallah ME, et al. The Role of HER2/Neu and BRCA1 Genes in the Diagnosis of Breast Cancer among Sudanese Women . Journal of Cancer Therapy. 2020; 11(8): 491–496, doi: 10.4236/jct.2020.118042.
23. Jeibouei S, Akbari ME, Kalbasi A, et al. Personalized medicine in breast cancer: pharmacogenomics approaches. Pharmgenomics Pers Med. 2019; 12: 59–73, doi: 10.2147/PGPM.S167886, indexed in Pubmed: 31213877.
24. Ha SuM, Chae EY, Cha JH, et al. Association of BRCA Mutation Types, Imaging Features, and Pathologic Findings in Patients With Breast Cancer With BRCA1 and BRCA2 Mutations. AJR Am J Roentgenol. 2017; 209(4): 920–928, doi: 10.2214/AJR.16.16957, indexed in Pubmed: 28796549.
25. Comănescu M, Popescu CF. BRCA1 expression in invasive breast carcinomas and clinicopathological correlations. Rom J Morphol Embryol. 2009; 50(3): 419–424, indexed in Pubmed: 19690768.
26. Lee KL, Kuo YC, Ho YS, et al. Triple-Negative Breast Cancer: Current Understanding and Future Therapeutic Breakthrough Targeting Cancer Stemness. Cancers (Basel). 2019; 11(9), doi: 10.3390/cancers11091334, indexed in Pubmed: 31505803.
27. Ribeiro-Silva A, Garcia SB, Chahud F, et al. Prognostic impact of BRCA1 immunohistochemistry expression in sporadic breast carcinomas. J Bras Patol Med Lab. 2005; 41(3): 197–203, doi: 10.1590/S1676-24442005000300010.
28. Yersal O, Barutca S. Biological subtypes of breast cancer: Prognostic and therapeutic implications. World J Clin Oncol. 2014; 5(3): 412–424, doi: 10.5306/wjco.v5.i3.412, indexed in Pubmed: 25114856.
29. Lehmann BD, Jovanović B, Chen Xi, et al. Refinement of Triple-Negative Breast Cancer Molecular Subtypes: Implications for Neoadjuvant Chemotherapy Selection. PLoS One. 2016; 11(6): e0157368, doi: 10.1371/journal.pone.0157368, indexed in Pubmed: 27310713.
30. Foulkes WD, Brunet JS, Stefansson IM, et al. The prognostic implication of the basal-like (cyclin E high/p27 low/p53+/glomeruloid-microvascular-proliferation+) phenotype of BRCA1-related breast cancer. Cancer Res. 2004; 64(3): 830–835, doi: 10.1158/0008-5472.can-03-2970, indexed in Pubmed: 14871808.
31. Sobral-Leite M, Van de Vijver K, Michaut M, et al. Assessment of PD-L1 expression across breast cancer molecular subtypes, in relation to mutation rate, -like status, tumor-infiltrating immune cells and survival. Oncoimmunology. 2018; 7(12): e1509820, doi: 10.1080/2162402X.2018.1509820, indexed in Pubmed: 30524905.
32. Pujol P, Barberis M, Beer P, et al. Clinical practice guidelines for BRCA1 and BRCA2 genetic testing. Eur J Cancer. 2021; 146: 30–47, doi: 10.1016/j.ejca.2020.12.023.
33. Daly MB, Pal T, Berry MP, et al. CGC, CGC, LCGC, CGC, CGC. Genetic/Familial High-Risk Assessment: Breast, Ovarian, and Pancreatic, Version 2.2021, NCCN Clinical Practice Guidelines in Oncology. J Natl Compr Canc Netw. 2021; 19(1): 77–102, doi: 10.6004/jnccn.2021.0001, indexed in Pubmed: 33406487.
34. Burstein HJ, Curigliano G, Thürlimann B, et al. Panelists of the St Gallen Consensus Conference. Customizing local and systemic therapies for women with early breast cancer: the St. Gallen International Consensus Guidelines for treatment of early breast cancer 2021. Ann Oncol. 2021; 32(10): 1216–1235, doi: 10.1016/j.annonc.2021.06.023, indexed in Pubmed: 34242744.
35. Russo A, Incorvaia L, Capoluongo E, et al. Italian Scientific Societies. Implementation of preventive and predictive BRCA testing in patients with breast, ovarian, pancreatic, and prostate cancer: a position paper of Italian Scientific Societies. ESMO Open. 2022; 7(3): 100459, doi: 10.1016/j.esmoop.2022.100459, indexed in Pubmed: 35597177.
36. Soenderstrup IMH, Laenkholm AV, Jensen MB, et al. Clinical and molecular characterization of BRCA-associated breast cancer: results from the DBCG. Acta Oncol. 2018; 57(1): 95–101, doi: 10.1080/0284186X.2017.1398415, indexed in Pubmed: 29164974.

VIA MEDICA

Artykuł przeglądowy / Review article

Biuletyn Polskiego
Towarzystwa Onkologicznego
NOWOTWORY
2022, tom 7, nr 6, 421–427
© Polskie Towarzystwo Onkologiczne
ISSN: 2543–5248, e-ISSN: 2543–8077
www.nowotwory.edu.pl

Avelumab use in Merkel cell carcinoma treatment

Monika Dudzisz-Śledź, Martyna Zwierzchowska, Elżbieta Bylina, Piotr Rutkowski, Anna M. Czarnecka

Department of Soft Tissue/Bone Sarcoma and Melanoma, Maria Sklodowska-Curie National Research Institute of Oncology, Warsaw, Poland

Avelumab is a programmed death-ligand 1 (PD-L1) blocking human IgG1 lambda monoclonal antibody. It was the first immunotherapy to be approved for the treatment of MCC. In March 2017, the FDA granted accelerated approval to avelumab for the treatment of adults and pediatric patients 12 years and older with metastatic Merkel cell carcinoma (MCC) –irrespective of prior therapy. In July 2017, the European Medicines Agency (EMA) recommended the approval of avelumab as a monotherapy for the treatment of adult patients with metastatic Merkel cell carcinoma (mMCC). Approvals were based on the efficacy and safety demonstrated in JAVELIN Merkel 200 (NCT02155647), a multi-center, open-label, single-arm, phase II clinical trial [1]. Part A of the study consisted of patients treated in the second line with metastatic, chemotherapy-refractory MCC. Part B consisted of systemic treatment-naive patients who received avelumab as a first-line treatment for metastatic or distally recurrent MCC. In the first line the ORR is 39.7%. Durable responses lasting at least 6 months were observed and the majority of responses are observed early with the median time to response of 6.1 week. PFS rate at 6 and 12 months are 41% and 31%, respectively. Median OS is 20.3 months. The OS rate at 1 year is 60%.

Key words: Merkel cell carcinoma, avelumab, immunotherapy, skin

Introduction

The development of immune checkpoint inhibitors (ICIs) represents a revolutionary innovation in the field of oncology. It is rapidly evolving and offers an attractive therapeutic option for many cancers, including Merkel cell carcinoma (MCC). MCC is a rare, neuroendocrine, clinically aggressive, cutaneous malignancy with a high mortality rate and a dramatically increasing incidence rate, rising from 0.5 to 0.7 per 100,000 persons between 2000 and 2013 [2, 3]. In both Europe and the United States, approximately 2500 new cases of MCC are diagnosed each year and metastatic disease is diagnosed in 5–12% of patients [4, 5]. Population ageing in the 21st century is predicted to have a major impact on MCC incidence, which is estimated to reach 3,284 cases in 2025 [3, 6, 7].

Merkel cell carcinoma has a significantly higher prevalence in elderly people and tends to affect individuals later in life compared with melanoma. The median age at diagnosis is 75–79 years for both genders *versus* 65–69 years and 60–64 years for male and female melanoma patients, respectively [3]. Of note, the rate of most cancers tends to decline among individuals over the age of 85, however, the rate of MCC continues to rise. Important risk factors associated with this cancer type include light skin colour, male sex, immunosuppression, exposure to ultraviolet radiation, and Merkel cell polyomavirus (MCPyV) infection, which is present in approximately 80% of MCC tumors [8]. Its most significant characteristics are summarized in an acronym: AEIOU – asymptomatic/lack of tenderness, expanding rapidly, immunosuppression, older than age 50, and UV-exposed site on a person with fair skin [7, 9].

Historically, MCC was associated with very poor outcomes, especially for patients with metastatic disease. Traditional treatment options for MCC included surgery, radiation,

Jak cytować / How to cite:
Dudzisz-Śledź M, Zwierzchowska M, Bylina E, Rutkowski P, Czarnecka AM. ***Avelumab use in Merkel cell carcinoma treatment.*** *NOWOTWORY J Oncol* 2022; 72: 365–371.

chemotherapy, and treatment for metastatic or stage IV MCC was most often palliative. Before the dawn of immunotherapy in the treatment of MCC in 2016, there was no effective therapeutic option that offered a confirmed survival benefit for MCC patients with metastatic disease not amenable to surgery and/or radiotherapy. Despite its low incidence compared with melanoma, research on immune-checkpoint inhibitors in MCC continues to gain attention. Patients with this tumor type have been shown to be good candidates for immunotherapy due to high immunogenicity [6, 7, 10]. A study of 5823 prospectively enrolled MCC cases from the National Cancer Data Base (NCDB) reported that the relative survival at five years post diagnosis was:

- ~64% for patients presenting with local disease,
- ~39% for patients with regional nodal disease,
- ~18% for patients presenting with distant metastatic MCC [11, 12].

It has been estimated that mortality rates increased from 0.03 to 0.43 per 100,000 persons, from 1986 to 2011 in the US, based on data from the Surveillance, Epidemiology and End Results program [5]. Moreover, MCC is generally associated with less favourable prognoses, higher recurrence and mortality rates compared with melanoma [13].

In 2017, the U.S. Food and Drug Administration (FDA) granted accelerated approval to avelumab (BAVENCIO, EMD Serono, Inc.), an anti-PD-L1 blocking human IgG1 lambda monoclonal antibody, for first-line treatment of patients 12 years and older with metastatic MCC. Approval was based on data from an open-label, single-arm, multi-center clinical trial (JAVELIN Merkel 200) demonstrating a clinically meaningful and durable overall response rate (ORR). In 2018, the FDA granted accelerated approval to pembrolizumab (KEYTRUDA®, Merck & Co. Inc.) for adult and pediatric patients with recurrent locally advanced or metastatic MCC. Approval was based on data from a multi-center, non-randomized, open-label clinical trial (KEYNOTE-017). The major efficacy outcome measures were overall response rate (ORR) and response duration assessed by blinded independent central review per RECIST 1.1. [14].

Avelumab – second-line treatment

Avelumab was first studied in second line treatment. The eligibility criteria for part A of the JAVELIN Merkel 200 study required that all enrolled patients were at least 18 years of age, had a good performance status (Eastern Cooperative Oncology Group 0–1 [ECOG 0–1]), life expectancy of >3 months, histologically confirmed mMCC with disease progression following at least one previous systemic therapy used in the metastatic setting, at least one unidimensional measurable lesion by RECIST v. 1.1 criteria (response evaluation criteria in solid tumors), and adequate hematological, renal, and hepatic function. Patients with autoimmune conditions were ineligible for enrollment. The participants received avelumab at a dose of 10 mg/kg of body weight intravenously once every 2 weeks until experiencing disease progression or unacceptable toxicity. 59% of patients were reported to have had one prior anti-cancer therapy for mMCC and 41% had two or more prior therapies. The median age was 72.5 years (range, 64.5–77.0). Tumors were assessed every 6 weeks and the primary end-point was confirmed objective response (OR; CR or PR) based on independent assessment and RECIST v. 1.1 criteria. Efficacy and safety populations included patients who received at least one dose of the study drug.

The study cohort included 88 patients with a median follow-up time of 10.4 months from the first received dose of avelumab treatment to the first analysis cut-off date in 2016 [1]. The ORR was found to be 31.8% (95% CI: 21.9–43.1%; n = 28), with CR in eight patients and PR in 20 patients. Stable disease (SD) was observed in nine patients. The responses were long-lasting and, at the time of analysis, were maintained in 23 patients. The duration of response (DOR) was at least 6 months in 92% of cases. In comparison, an observational study published in the same year, reported that the proportion of patients with chemotherapy-refractory mMCC who responded to chemotherapy in the second-line setting was 23%, with a 6-month DOR in 6–7% of cases [15].

In this study the mPFS was 2.7 months (95% CI: 1.4–6.9), and the rate of PFS at 6 months was 40%. The PFS curve reached a plateau. The mOS was 11.3 months (95% CI: 7.5–14.0) and the OS rate at 6 months was 69%. In this analysis, five grade 3 treatment-related adverse events were reported in four (5%) patients: lymphopenia in two patients, aminotransferase increase in one patient, creatine phosphokinase increase in one patient, and blood cholesterol increase in one patient. There were no treatment-related grade 4 AEs or treatment-related deaths reported. PD-L1 expression (≥1% positive cells) was assessable in 74 patients and it was found to be present in 58 cases (78%). MCPyV status was assessed in 77 cases and 60% (n = 46) were positive. Better outcomes were reported in patients who received fewer prior lines of systemic therapy [1].

Updated analyses were published in 2018 and provided confirmation of continued durable responses and meaningful survival outcomes. The patient cohort had a median follow up for 29.2 months (24.8–38.1) [16]. The mOS was 12.6 months (95% CI: 7.5–17.1), and the OS rate at 2 years was 36%. The median treatment duration was 3.9 months (0.5–36.3). The confirmed ORR was 33.0% (95% CI: 23.3–43.8) and remained unchanged from analyses conducted at 12 and 18 months [17]. The median DOR was not reached (2.8–31.8). The PFS values were 29% after 12, 29% after 18, and 26% after 24 months of follow-up. Clinical activity was observed irrespectively of PD-L1 expression status and MCPyV status [16, 18]. The results of the next updated analysis were published in 2020, and provided further confirmation of avelumab efficacy in the group of previously pretreated patients [19]. Again, the ORR was

33.0% (95% CI: 23.3–43.8%). CR was observed in 10 patients (11.4%). In 17 of 29 patients who achieved a response to treatment (58.6%), the response was maintained. Four patients had a continuous response lasting at least 3 years. DOR was 40.5 months (median; 95% CI: 18.0 months – not estimable). PFS rate at 2 years and 3 years was 26% (95% CI: 17–36%) and 21% (95% CI: 12–32%), respectively. After ≥44 months of follow-up, OS was 12.6 months (median; 95% CI: 7.5–17.1 months). OS rates at 3 years and 3.5 years were 32% (95% CI: 23–42%), and 31% (95% CI: 22–41%) respectively.

In avelumab therapy, high tumor mutational burden and high expression of MHC I (major histocompatibility complex class I) were associated with trends in the improvement of OS and ORR. Long-term responses, i.e., responses for at least 3 years, were observed regardless of PD-L1 expression. Any grade AEs and grade ≥3 AEs were reported in 97.7% and 73.9%, respectively. Any grade TRAEs and TRAES G ≥3 occurred in 77.3% and 11.4% of participants, respectively. The most frequently reported TRAEs were fatigue, diarrhea, and nausea. Immune-related adverse events (irAE) were reported in 19 patients (21.6%). Four irAE were grade ≥3: increased transaminases, increased alanine aminotransferase, autoimmune disorder, and hypothyroidism. Eight patients (9.1%) discontinued therapy due to TRAEs. There were no deaths related to the study treatment [19].

The most recent analysis of this patient group was performed after >5 years of follow-up (median 65.1 months, range 60.8–74.1 months) and published in December 2021 [20]. The median OS remained unchaged at 12.6 months (95% confidence interval [CI] 7.5–17.1 months). The 5-year OS rate was reduced to 26% (95% CI: 17–36%). Only one patient (1.1%) continued to receive avelumab, and another patient (1.1%) had reinitiated treatment following previous discontinuation. Despite the fact that resposes to avelumab occurred regardless of PD-L1 status, interestingly, it was observed that patients with PD-L1+ tumors had longer OS and higher 5-year OS rate compared with patients with PD-L1 negative tumors. Consistent with the trends observed in previous analyses, the median OS was 12.9 months (95% CI: 8.7–29.6 months) *versus* 7.3 months (95% CI: 3.4–14.0 months) and the 5-year OS rate was 28% (95% CI: 17–40%) *versus* 19% (95% CI: 5–40%), respectively (HR 0.67; 95% CI: 0.36–1.25) [19]. Nonetheless, the OS of both subgroups greatly exceeded that recorded in retrospective analyses of second-line or subsequent chemotherapy in patients with mMCC, whose 1-year OS rate was 0%. This further supports the evidence that avelumab can offer a significant OS benefit irrespective of tumor PD-L1 status. During the course of the >5 year follow-up, death occurred in 71.6% of patients, however, there were no cases attributed to treatment-related adverse events. In conclusion, avelumab showed durable responses in the long-term OS study and manageable safety profile in patients who received prior systemic chemotherapy.

Avelumab – first-line treatment

Subsequently avelumab was studied in first line. The enrollment criteria for patients who participated in part B of the JAVELIN Merkel 200 trial were the same as those in part A, however, the efficacy of avelumab was explored in a cohort of eligible patients with metastatic MCC who had not received prior systemic therapy for metastatic disease [21]. As previously mentioned, the therapy was approved in 2017 by the US FDA and the EMA as a first-line treatment for patients who were at least 12 years of age with metastatic MCC. The preliminary results of part B of the study using avelumab in chemotherapy-naive mMCC patients were published in 2017 [22]. At the analysis cut-off point, 29 of the 112 planned patients had been enrolled in the trial. The median age was 75.0 years (range 47–87). The drug was administered at a dose of 10 (mg/kg) as a 1-hour intravenous infusion once every 2 weeks until the patient experienced unacceptable toxicity, therapeutic failure or significant clinical decline [22].

After a follow-up period of at least 3 months, 16 of 29 patients were found to have an unconfirmed ORR of 68.8% (95% CI: 41.3–89.0) with CR in 18.8% and confirmed ORR 56.3% (95% CI: 29.9–80.2; 1 unconfirmed PR with discontinuation) [22]. All recorded responses were ongoing at the time of this analysis. The safety assessment revealed that 20 of 29 patients (69.0%) experienced a TRAE, including grade ≥3 TRAE in 5 patients (17.2%), which led to treatment discontinuation in all cases. They included two cases of infusion-related reactions, one case of aspartate aminotransferase increase, one case of alanine aminotransferase increase, one case of cholangitis, and one case of paraneoplastic syndrome [22]. There were no treatment related deaths at this time [21].

Subsequent analyses were published in 2018 and used novel statistical methods to extrapolate long-term patient survival data. For patients treated with avelumab in the first-line setting, the expected mean survival rate was calculated to be 49.9 months (6.3; 179.4), and 1 year and 5 year survival rates were 66% and 23%, respectively [23]. For patients treated with avelumab in the second-line or later setting, the expected mean survival rate was calculated to be 42.3 months (28.4; 77.4), and 1 year and 5 year survival rates were 51% and 19%, respectively. Based on this extrapolation, it was expected that the hazard of death was greater for chemotherapy-refractory patients than for treatment-naive patients.

At the next analysis cut-off point, 39 of 112 planned patients had been enrolled in the trial, with a median follow-up of 5.1 months (range, 0.3–11.3 months) [21]. Efficacy was assessed in 29 of 39 patients who had at least 3 months of follow-up. They were found to have a confirmed ORR of 62% (95% CI: 42.3–79.3%), which consisted of 4 patients (13.8%) having CR and 14 patients (48.3%) having PR. At the time of analysis 14 of 18 responses (77.8%) were continuing. Additionally, 3 patients (10.3%) had stable disease. The majority of responses to treatment (89%) were recorded during the first assessment since treatment initiation, approximately at 6 weeks [21].

All enrolled participants were evaluable for safety and 28 of 39 (71.8%) experienced a TRAE, while TRAEs of grade 3 occurred in 8 patients (20.5%). There were no grade 4 TRAEs or treatment-related deaths reported. In patients who responded to aveumab treatment, the proportion of responses with a duration ≥3 months was 93% (95% CI: 61–99%), while the proportion of responses with a duration ≥6 months was 83% (95% CI: 49–96%), based on the Kaplan-Meier estimates [21].

For all the 116 patients in longer follow-up, the ORR was 39.7% (95% CI: 30.7–49.2%), of which 19 patients (16.4%) showed CR and 27 patients (23.3%) showed PR. Durable responses lasting at least 6 months were observed in 35 patients, resulting in a DRR of 30.2% (95% CI: 22.0–39.4%). Importantly, the majority of responses were observed early; 43 (93.5%) of 46 patients responded to treatment by 3 months and the median time to response was 6.1 weeks (range: 5–36). In PD-L1+ patients (n = 21) ORR was 61.9% (95% CI: 38.4–81.9%), and in the PD-L1--participants (n = 87) the ORR was 33.3% (95% CI: 23.6–44.3%). Median DOR was 18.2 months (95% CI: 11.3 months – not estimable). The PFS rate at 6 months and at 12 months was 41% (95% CI: 32–50%) and 31% (95% CI: 23–40%), respectively. Median OS was 20.3 months (95% CI: 12.4 months – not evaluable). The OS rate at 1 year was 60% (95% CI: 50–68%), and in PD-L1+ and PD-L1 groups 1 year OS rates were 71% (95% CI: 47–86%) and 56% (95% CI: 45–66%), respectively [19].

The most recent efficacy and safety data analysis of this study was published in July 2021. A cohort of 116 patients treated with avelumab in the first-line setting had a median follow-up of 21.2 months (range: 14.9–36.6) [24]. The median duration of treatment was 24 weeks (range: 2.0–154.0). At this cut-off point, 26 patients (22.4%) continued to receive treatment. The most numerous reasons for treatment cessation were PD (n = 48; 41.4%) and AE (n = 23; 19.8%). Any grade TRAEs occurred in 94 patients (81.0%), which included grade ≥3 reported in 21 patients (18.1%). Any grade irAEs occurred in 35 patients (30.2%), which included grade ≥3 reported in 7 patients (6%), namely pruritus, increased ALT, autoimmune nephritis, autoimmune neuropathy, dermatitis psoriasiform, diabetes mellitus, and increased liver function tests. There were no treatment-related deaths reported in this cohort (tab. I).

For avelumab, first line treatment patients whose response rates were numerically higher had tumors that were

Table I. Major avelumab toxicities reported in JAVELIN Merkel 200 study

Study	Grade 1 or 2 toxicity	Grade 3 or 4 toxicity
JAVELIN Merkel 200 treatment line 1 [24]	ALT increased* (n = 4; 3.5%) AST increase (n = 1; 0.9%) asthenia (n = 16; 13.8%) chills (n = 12; 10.3%) decreased appetite (n = 5; 4.3%) fatigue (n = 23; 19.8%) infusion-related reaction (n = 12; 10.4%) lipase increase (n = 2; 1.7%) maculopapular rash* (n = 6; 5.2%) pruritus* (n = 14; 12%)	ALT increased* (n = 1; 0.9%) amylase increase (n = 3; 2.6%) AST increase (n = 1; 0.9%) autoimmune nephritis* (n = 1; 0.9%) autoimmune neuropathy* (n = 1; 0.9%) cholangitis (n = 1; 0.9%) colitis (n = 1; 0.9%) decreased appetite (n = 1; 0.9%) dehydration (n = 1; 0.9%) dermatitis psoriasiform* (n = 1; 0.9%) diabates mellitus* (n = 1; 0.9%) fatigue (n = 1; 0.9%) gait disturbance (n = 1; 0.9%) infusion-related reaction (n = 1; 0.9%) lipase increase (n = 4; 3.4%) liver function test increase* (n = 1; 0.9%) paraneoplastic encephalomyelitis (n = 1; 0.9%) paraneoplastic syndrome (n = 1; 0.9%) polyneuropathy in malignant disease (n = 1; 0.9%) pruritus* (n = 1; 0.9%) troponin increase (n = 1; 0.9%) tumor lysis syndrome (n = 1; 0.9%)
JAVELIN Merkel 200 treatment line >1 [20]	asthenia (n = 7; 8%) blood creatine phosphokinase increase (n = 1; 1%) decreased appetite (n = 5; 6%) diarrhoea (n = 8; 9%) fatigue (n = 21; 24%) hyperthyroidism* (n = 2; 2%) hypothyroidism* (n = 3; 3%) infusion-related reaction (n = 15; 17%) maculopapular rash (n = 5; 6%) nausea (n = 8; 9%) pneumonitis* (n = 1; 1%) rash (n = 6; 7%) type I diabetes mellitus* (n = 1; 1%)	aminotransferase increase (n = 1) blood cholesterol increase (n = 1; 1%) blood creatine phosphokinase increase (n = 1; 1%) lymphopenia (n = 2; 2%)

* – TRAEs including immune-related adverse events (irAEs)

PD-L1 positive, Merkel cell polyomavirus (MCPyV) negative, and with increased intratumoral CD8+ T-cell density. The study cohort was largely dominated by patients with PD-L1– tumors (75.0% *vs.* 18.1% with PD-L1+ tumors). Conversely, part A of the JAVELIN Merkel 200 trial, which examined the efficacy of avelumab in mMCC patients in the second-line setting, had a majority of participants with PD-L1+ tumors, specifically 78% of assessable patients had PD-L1+ tumors [1]. This was also true for the Keynote-027 trial, which examined the efficacy of pembrolizumab in mMCC patients in the first--line setting, including patients having PD-L1+ tumors [25]. Consistent with results from part A of this trial, patients with both PD- L1+ and PD-L1– tumors in the systemic treatment--naive cohort experienced responses to treatment, however, higher response rates were observed in those with PD- L1+ tumors. MHC class I expression did not correlate with response to treatment or patient OS [1].

Based on the findings reported from part A and B of the trial, it appears that response rates of mMCC patients treated with avelumab (anti-PD-L1) in the first-line setting may be higher than those with chemotherapy-refractory tumors treated in the second-line or later setting. The ORR of participants in part A (n = 88) of the JAVELIN Merkel 200 trial was 33.0% *versus* 39.7% in part B (n = 116) and the median OS was 12.6 months *versus* 20.3 months, respectively [20, 24]. This finding is also supported by results from the phase II Keynote-017 trial (n = 50) of first-line treatment with pembrolizumab (anti-PD-1) of patients with stage IIIB (n = 7) or stage IV (n = 43) MCC, where the ORR was 56% and median OS was not reached after a median follow-up of 14.9 months [25].

Avelumab – expanded access program

The efficacy of avelumab in the real world was assessed in the expanded access program, which included mMCC patients with disease progression during or after chemotherapy and patients ineligible for chemotherapy or clinical trial participation. The efficacy and safety results were consistent with these from the JAVELIN Merkel 200 clinical trial. The enrolled population also included patients who had an ECOG PS 2 or 3, who had brain metastases stable after therapy, or were potentially immunocompromised. The median duration of avelumab treatment was 7.9 months (range, 1.0–41.7). 240 of 494 enrolled patients were evaluable for efficacy. The ORR was 46.7% in the evaluable patients, 22.9%, and 23.8% of participants achieved CR and PR. The safety data are limited. The most frequently reported AEs were an infusion-related reaction, fever, fatigue, rash, asthenia, abdominal pain, chills, and dyspnea. The relatively high number of infusion-related reactions resulted in the recommendation to use a premedication (paracetamol with antihistaminic) for at least the first four cycles of avelumab therapy [26]. In a European EAP 150 patients were treated and the objective response rate was 48.0%. In the responding patients, the median duration of treatment (DoT) was 7.4 months, with the longest duration of 41.7 months. Again the most common AEs were infusion-related reaction reported in 2.4% of cases and pyrexia in next 2.1% of patients. No new toxicities were observed in this study [27]. Moreover, in our real world study we enrolled 161 MCC patients who were treated with curative intent. Lymph node metastases at diagnosis were found in 26.9% of patients. Sentinel lymph node biopsy (SLNB) was performed in 36.5% of patients and was positive in 10.5%; 51.9% of our patients received perioperative treatment. After treatment, the relapse rate was 38.3%. With a median follow-up of 2.3 years, the median DFS was not reached, and the 1-year rate was 65%. The negative risk factors for shorter DFS were male gender, metastases in LN at diagnosis, no SLNB performed in patients without clinical nodal metastases, and no perioperative radiotherapy treatment. The estimated OS was 6.9 years with negative independent risk factors again male gender, age above 70, metastases in lymph nodes at diagnosis, and no SLNB in patients without clinical nodal metastases [10].

Avelumab – adjuvant treatment

More avelumab studies are being conducted (tab. II). A multicenter, randomized, double-blinded, placebo-controlled, phase III trial of adjuvant avelumab (anti-PDL-1 antibody) in MCC patients with clinically detected lymph node metastases is currently ongoing. This is the ADAM trial: a multicenter, randomized, double-blinded, placebo-controlled, phase 3 trial of adjuvant avelumab in Merkel cell carcinoma patients with clinically detected lymph node metastases (NCT03271372). It is expected to analyze 100 MCC patients. Enrolled patients must have clinically detected nodal MCC metastases before surgery with or without concurrent adjuvant radiotherapy. Avelumab is given every 15 days for the first 120 days (induction phase 1), and later on every 30 days for the next 120 days (induction phase 2), and finally every 120 days (maintenance phase) up to 2 years in total, or until disease progression, or unacceptable toxicity. Later on patients are followed up every 6 months for 3 years. The primary objective of the study is relapse-free survival (RFS), while secondary objectives are OS, distant metastases-free survival (DMFS), disease-specific survival (DSS), and toxicity analysis. This trial is investigator-sponsored study [28, 29]. The immunotherapy adjuvant trial in patients with stage I–III Merkel cell carcinoma (I-MAT) (NCT04291885) is still in the recruitment process. This is a phase II, prospective, randomised, placebo-controlled, multi-institutional trial for patients with stage I–III Merkel cell carcinoma. Patients receive either avelumab or a placebo for 6 months. RFS is the primary outcome. Overall survival rates at 12 and 24 months are the secondary endpoints.

Conclusions

The programmed death-1 (PD-1)/programmed death-ligand 1 (PD-L1) immunosuppressive pathway is commonly upregula-

Table II. Current avelumab clinical trials for Merkel cell carcinoma (April 2022)

Clinical trial	Agent/interventions	Phase	Study population
NCT04261855	avelumab external beam radiation therapy (EBRT) lutetium-177 (177Lu)-DOTATATE	1 2	Merkel cell carcinoma
NCT03747484	autologous MCPyV-specific HLA-A02-restricted TCR-transduced CD4+ and CD8+ T-cells FH-MCVA2TCR avelumab pembrolizumab fludarabine cyclophosphamide	1 2	Merkel cell carcinoma
NCT04551885	FT516 avelumab cyclophosphamide fludarabine drug: IL-2	1	advanced solid tumors
NCT04792073	avelumab comprehensive ablative radiation therapy	2	Merkel cell carcinoma
NCT04393753	domatinostat in combination with avelumab	2	Merkel cell carcinoma
NCT03853317	avelumab N-803 haNK™	2	Merkel cell carcinoma
NCT03271372	avelumab	3	Merkel cell carcinoma

ted in MCC and thus ICIs offer clinicians a promising approach to treat this cancer type. Data from non-randomized phase II clinical trials in patients with MCC have demonstrated high activity of PD-1/PD-L1 blockade and improved rates of durable response compared with cytotoxic therapy. On account of this, current guidelines recommend their use as the treatment of choice for patients with metastatic MCC [12]. Avelumab (Bavencio, EMD Serono, Inc.) is a programmed death-ligand 1 (PD-L1) blocking human IgG1 lambda monoclonal antibody. It was the first immunotherapy to be approved for the treatment of MCC. In March 2017, the FDA granted accelerated approval to avelumab for the treatment of adults and pediatric patients from 12 years and older with metastatic Merkel cell carcinoma (MCC) – irrespective of prior therapy. Building on this, in July 2017, the European Medicines Agency (EMA) recommended the approval of avelumab as a monotherapy for the treatment of adult patients with metastatic Merkel cell carcinoma (mMCC). These approvals were a meaningful development for patients suffering from this particularly aggressive form of skin cancer. Approvals of avelumab by the FDA and the EMA were based on the efficacy and safety demonstrated in JAVELIN Merkel 200 (NCT02155647), a multi-center, open-label, single-arm, phase II clinical trial [1].

The study was split into two parts, A and B. Part A consisted of patients treated in the second line (n = 88), with metastatic, chemotherapy-refractory MCC, life expectancy of >3 months and a follow-up of at least 18 months. Part B consisted of systemic treatment-naive patients (n = 116), who received avelumab as first-line treatment for metastatic or distally recurrent MCC. Data obtained from part A of this study, first published in 2016, resulted in the approval of this drug for MCC therapy [1]. Subsequently, the FDA approved avelumab to be used in combination with axitinib (Inlyta) for the first-line treatment of patients with advanced renal cell carcinoma (RCC) in May 2019, as well as for maintenance treatment of patients with locally advanced metastatic urothelial carcinoma (UC) that has not progressed with first-line platinum-based chemotherapy. More avelumab studies are currently running (tab. II).

Conflict of interest: none declared

Anna M. Czarnecka
Maria Sklodowska-Curie National Research Institute of Oncology
Department of Soft Tissue/Bone Sarcoma and Melanoma
ul. Roentgena 5
02-781 Warszawa, Poland
e-mail: am.czarnecka@pib-nio.pl

Received: 6 Jun 2022
Accepted: 30 Aug 2022

References

1. Kaufman H, Russell J, Hamid O, et al. Avelumab in patients with chemotherapy-refractory metastatic Merkel cell carcinoma: a multicentre, single-group, open-label, phase 2 trial. Lancet Oncol. 2016; 17(10): 1374–1385, doi: 10.1016/s1470-2045(16)30364-3.
2. Becker J, Stang A, DeCaprio J, et al. Merkel cell carcinoma. Nat Rev Dis Primers. 2017; 3(1), doi: 10.1038/nrdp.2017.77.
3. Paulson KG, Park SY, Vandeven NA, et al. Merkel cell carcinoma: Current US incidence and projected increases based on changing demographics . J Am Acad Dermatol. 2018; 78(3): 457–463.e2, doi: 10.1016/j.jaad.2017.10.028, indexed in Pubmed: 29102486.
4. Becker JC, Stang A, Hausen AZ, et al. Epidemiology, biology and therapy of Merkel cell carcinoma: conclusions from the EU project IMMOMEC. Cancer Immunol Immunother. 2018; 67(3): 341–351, doi: 10.1007/s00262-017-2099-3, indexed in Pubmed: 29188306.
5. Fitzgerald TL, Dennis S, Kachare SD, et al. Dramatic Increase in the Incidence and Mortality from Merkel Cell Carcinoma in the United States. Am Surg. 2015; 81(8): 802–806, doi: 10.1177/000313481508100819, indexed in Pubmed: 26215243.
6. Dudzisz-Śledź M, Zdzienicki M, Rutkowski P. Merkel cell carcinoma (MCC) – neuroendocrine skin cancer. Nowotwory. Journal of Oncology. 2019; 69(3-4): 111–116, doi: 10.5603/njo.2019.0022.

7. Stachyra K, Dudzisz-Śledź M, Bylina E, et al. Merkel Cell Carcinoma from Molecular Pathology to Novel Therapies. Int J Mol Sci. 2021; 22(12), doi: 10.3390/ijms22126305, indexed in Pubmed: 34208339.
8. Feng H, Shuda M, Chang Y, et al. Clonal integration of a polyomavirus in human Merkel cell carcinoma. Science. 2008; 319(5866): 1096–1100, doi: 10.1126/science.1152586, indexed in Pubmed: 18202256.
9. Heath M, Jaimes N, Lemos B, et al. Clinical characteristics of Merkel cell carcinoma at diagnosis in 195 patients: the AEIOU features. J Am Acad Dermatol. 2008; 58(3): 375–381, doi: 10.1016/j.jaad.2007.11.020, indexed in Pubmed: 18280333.
10. Dudzisz-Sledz M, Sobczuk P, Kozak K, et al. Treatment of Locally Advanced Merkel Cell Carcinoma-A Multi-Center Study. Cancers (Basel). 2022; 14(2), doi: 10.3390/cancers14020422, indexed in Pubmed: 35053584.
11. Lemos B, Storer B, Iyer J, et al. Pathologic nodal evaluation improves prognostic accuracy in Merkel cell carcinoma: Analysis of 5823 cases as the basis of the first consensus staging system. J Am Acad Dermatol. 2010; 63(5): 751–761, doi: 10.1016/j.jaad.2010.02.056.
12. Schmults CDD, Park S, Blitzblau R, et al. NCCN Clinical Practice Guidelines in Oncology (NCCN Guidelines®) Merkel Cell Carcinoma Version 1.2021 — February 18, 2021. National Comprehensive Cancer Network: Plymouth Meeting, PA, USA 2021.
13. Becker JC. Merkel cell carcinoma. Ann Oncol. 2010; 21: vii81–vii85, doi: 10.1093/annonc/mdq366.
14. Chandra S, Zheng Y, Pandya S, et al. Real-world outcomes among US Merkel cell carcinoma patients initiating immune checkpoint inhibitors or chemotherapy. Future Oncol. 2020; 16(31): 2521–2536, doi: 10.2217/fon-2020-0453, indexed in Pubmed: 32883109.
15. Iyer JG, Blom A, Doumani R, et al. Response rates and durability of chemotherapy among 62 patients with metastatic Merkel cell carcinoma. Cancer Med. 2016; 5(9): 2294–2301, doi: 10.1002/cam4.815, indexed in Pubmed: 27431483.
16. Nghiem P, Bhatia S, Brohl A, et al. Two-year efficacy and safety update from JAVELIN Merkel 200 part A: A registrational study of avelumab in metastatic Merkel cell carcinoma progressed on chemotherapy. J Clin Oncol. 2018; 36(15_suppl): 9507–9507, doi: 10.1200/jco.2018.36.15_suppl.9507.
17. D'Angelo S, Russell J, Bhatia S, et al. 18-month efficacy and safety update from JAVELIN Merkel 200 part A: A phase II study of avelumab in metastatic Merkel cell carcinoma progressed on chemotherapy. J Clin Oncol. 2018; 36(5_suppl): 192–192, doi: 10.1200/jco.2018.36.5_suppl.192.
18. Kaufman HL, Russell JS, Hamid O, et al. Updated efficacy of avelumab in patients with previously treated metastatic Merkel cell carcinoma after ≥1 year of follow-up: JAVELIN Merkel 200, a phase 2 clinical trial. J Immunother Cancer. 2018; 6(1): 7, doi: 10.1186/s40425-017-0310-x, indexed in Pubmed: 29347993.
19. D'Angelo SP, Bhatia S, Brohl AS, et al. Avelumab in patients with previously treated metastatic Merkel cell carcinoma: long-term data and biomarker analyses from the single-arm phase 2 JAVELIN Merkel 200 trial. J Immunother Cancer. 2020; 8(1), doi: 10.1136/jitc-2020-000674, indexed in Pubmed: 32414862.
20. D'Angelo SP, Bhatia S, Brohl AS, et al. Avelumab in patients with previously treated metastatic Merkel cell carcinoma (JAVELIN Merkel 200): updated overall survival data after >5 years of follow-up. ESMO Open. 2021; 6(6): 100290, doi: 10.1016/j.esmoop.2021.100290, indexed in Pubmed: 34715570.
21. D'Angelo SP, Russell J, Lebbé C, et al. Efficacy and Safety of First-line Avelumab Treatment in Patients With Stage IV Metastatic Merkel Cell Carcinoma: A Preplanned Interim Analysis of a Clinical Trial. JAMA Oncol. 2018; 4(9): e180077, doi: 10.1001/jamaoncol.2018.0077, indexed in Pubmed: 29566106.
22. D'Angelo S, Russell J, Hassel J, et al. First-line (1L) avelumab treatment in patients (pts) with metastatic Merkel cell carcinoma (mMCC): Preliminary data from an ongoing study. J Clin Oncol. 2017; 35(15_suppl): 9530–9530, doi: 10.1200/jco.2017.35.15_suppl.9530.
23. Bullement A, D'Angelo SP, Amin A, et al. Predicting overall survival in patients (pts) with treatment-naive metastatic Merkel cell carcinoma (mMCC) treated with avelumab . J Clin Oncol. 2018; 36(15_suppl): e21620–e21620.
24. D'Angelo SP, Lebbé C, Mortier L, et al. First-line avelumab in a cohort of 116 patients with metastatic Merkel cell carcinoma (JAVELIN Merkel 200): primary and biomarker analyses of a phase II study. J Immunother Cancer. 2021; 9(7), doi: 10.1136/jitc-2021-002646, indexed in Pubmed: 34301810.
25. Nghiem P, Bhatia S, Lipson E, et al. Durable Tumor Regression and Overall Survival in Patients With Advanced Merkel Cell Carcinoma Receiving Pembrolizumab as First-Line Therapy. J Clin Oncol. 2019; 37(9): 693–702, doi: 10.1200/jco.18.01896.
26. Correction: Efficacy and safety of avelumab treatment in patients with metastatic Merkel cell carcinoma: experience from a global expanded access program. J Immunother Cancer. 2020; 8(1), doi: 10.1136/jitc-2019-000313corr1, indexed in Pubmed: 32434786.
27. Ascierto PA, Orlova K, Grignani G, et al. Avelumab expanded access program in metastatic Merkel cell carcinoma: Efficacy and safety findings from patients in Europe and the Middle East. Int J Cancer. 2021; 149(11): 1926–1934, doi: 10.1002/ijc.33746, indexed in Pubmed: 34310716.
28. Tai P, Au J. Skin cancer management-updates on Merkel cell carcinoma. Ann Transl Med. 2018; 6(14): 282, doi: 10.21037/atm.2018.06.13, indexed in Pubmed: 30105232.
29. Bhatia S, Brohl A, Brownell I, et al. ADAM trial: A multicenter, randomized, double-blinded, placebo-controlled, phase 3 trial of adjuvant avelumab (anti-PD-L1 antibody) in merkel cell carcinoma patients with clinically detected lymph node metastases; NCT03271372. J Clin Oncol. 2018; 36(15_suppl): TPS9605–TPS9605, doi: 10.1200/jco.2018.36.15_suppl.tps9605.

VIA MEDICA

Biuletyn Polskiego
Towarzystwa Onkologicznego
NOWOTWORY
2022, tom 7, nr 6, 428–433
© Polskie Towarzystwo Onkologiczne
ISSN: 2543–5248, e-ISSN: 2543–8077
www.nowotwory.edu.pl

Short-course radiotherapy as part of total neoadjuvant therapy for locally advanced rectal cancer – a new standard?

Rafał Suwiński[1], Marcin Zeman[2], Iwona Dębosz-Suwińska[3], Adam Idasiak[1]

[1] *II Radiotherapy and Chemotherapy Clinic and Teaching Hospital, Maria Sklodowska-Curie National Research Institute of Oncology, Gliwice Branch, Gliwice, Poland*
[2] *Department of Oncological and Reconstructive Surgery, Maria Sklodowska-Curie National Research Institute of Oncology, Gliwice Branch, Gliwice, Poland*
[3] *Radiotherapy Department, Maria Sklodowska-Curie National Research Institute of Oncology, Gliwice Branch, Gliwice, Poland*

Selection of optimal perioperative treatment for rectal cancer remains a subject of controversy. Recently established new rationales for the use of short-course preoperative radiotherapy (SCRT – 25 Gy in 5 fractions), instead of standard long-course preoperative radio-chemotherapy (LCRT-CT), are presented and discussed in the present review. New data suggest that short-course radiotherapy combined with 6 cycles of CAPOX, or 9 of FOLFOX4, at present may be considered the best option for perioperative treatment of high-risk rectal cancer. However, there is a clear need to further optimize preoperative treatment using rapidly evolving markers of treatment response, including microsatellite instability and targetable or predictive tumour mutations.

Key words: rectal cancer, preoperative radiotherapy, total neoadjuvant treatment, chemotherapy, systemic treatment

The rationale for short-course preoperative radiotherapy in rectal cancer

Despite extensive clinical research, that has included several randomized trials, the selection of the optimal perioperative treatment for rectal cancer remains a subject of controversy. While there is quite strong evidence to support the superiority of preoperative radiotherapy compared to postoperative treatment [1–4], several doubts remain over the selection of the optimal preoperative regimen. The origins of this debate are illustrated by the analysis of reduction in incidence of pelvic relapse rates as a function of total radiation dose and overall treatment time, determined based on the outcome of historical studies on preoperative radiotherapy for rectal cancer [5]. The results of the analysis indicate that short-course preoperative radiotherapy (25 Gy in 5.0 Gy per fraction) and long-course preoperative radiotherapy (50.4 Gy in 1.8 Gy per fraction) are, in general, iso-effective in terms of locoregional control, providing the adequate dose increment is delivered in long-course regimens to compensate for the extension in overall treatment time and reduction in the fraction size. The exact contribution of each of these factors (i.e. overall treatment time and fraction size) towards local effectiveness of preoperative therapy is, however, still not well established, although existing studies suggest that subclinical deposits of rectal cancer repopulate rapidly [5] and the fractionation sensitivity of rectal cancer clonogens is relatively high with α/β estimates of approximately 5.0 Gy [6]. Considering the iso-effectiveness of adequately selected short-course and long-course regiments in terms of tumour control, both schedules have keen opponents and supporters. Diverse arguments have been raised (tumour response rate, sphincter preservation rate, early and late tolerance)

Jak cytować / How to cite:
Suwiński R, Zeman M, Dębosz-Suwińska I, Idasiak A. ***Short-course radiotherapy as part of total neoadjuvant therapy for locally advanced rectal cancer – a new standard?*** *NOWOTWORY J Oncol* 2022; 72: 372–377.

in favour of a preferred option. A third, somewhat less explored option, which will not be further debated in this article, is preoperative treatment of an intermediate duration (e.g. accelerated fractionation or moderate hypofractionation) which, according to some judgements, may be considered as a rationally supported compromise between long and short treatment [6–8].

To further improve the outcome of preoperative treatment, several attempts have been made to combine radiotherapy with chemotherapy, both in concurrent and sequential fashion. The rationale for such a combination is enhancement of the local effectiveness of treatment (usually mild chemotherapy regimens given concurrently to radiotherapy) and a reduction in the rate of distant metastases (mostly intense chemotherapy given sequentially to radiotherapy). One of the earliest prospective studies that explored the effectiveness and tolerance of long-course preoperative radiotherapy combined with chemotherapy (LCRT-CT), as compared to short-course radiotherapy alone (SCRT), was the Polish Colorectal Study Group Trial (Bujko et al. 2004, 2006) [9, 10]. In general, the outcome of this study showed no difference in long-term outcome between SCRT and LCRT-CT. Importantly, despite significant downsizing, chemoradiation did not result in an increased sphincter preservation rate in comparison with SCRT. Considering that the duration of SCRT is shorter compared to LCRT-CT, one could conclude that SCRT is a favourable option, also bearing in mind the labour intensity comparison of both therapeutic protocols.

Similar conclusions could be drawn based on results of the Trans-Tasman Radiation Oncology Group phase III Trial 01.04 (Ngan et al. 2012) [11]. No difference in long-term outcome between SCRT and LCRT-CT was recorded in this trial. Notably, both Polish and Trans-Tasman trial protocols required surgery to be performed shortly after the completion of radiotherapy. This raised some controversies, because delaying surgery after SCRT could potentially increase the response rate and improve the tolerance of treatment. On the other hand, delayed surgery could result in diminished local effectiveness, should repopulation during waiting time for surgery counterbalance the effect of radiotherapy. These concerns were resolved by the Stockholm III trial (Erlandsson 2017) [12], which showed a therapeutic advantage (improved tumour downstaging, and a lower postoperative complication rate) providing surgery was delayed for 4–8 weeks after SCRT, compared to surgery within 1 week after radiotherapy. Based on the outcome of the trials discussed, one could conclude that SCRT with delayed surgery is, at present, the best therapeutic option available for locally advanced rectal cancer, at least considering the evidence-based data from the prospective randomized trials. High incidence of distant metastases after optimal loco-regional therapy necessitates, however, a search for the most effective systemic therapy that can also be safely combined with radiotherapy.

The rationale for preoperative chemotherapy

Several prospective randomized trials evaluated the role of adjuvant postoperative chemotherapy for patients with rectal cancer who underwent preoperative radiotherapy or radio-chemotherapy. In some of these trials, postoperative chemotherapy was given regardless of tumour response to preoperative radiotherapy/radio-chemotherapy, while in the other, chemotherapy was scheduled only for patients with upStage II–III disease. None of the trials demonstrated a statistically significant benefit of chemotherapy for OS or DFS. Two meta-analyses of these trials (Breugom 2015, Bujko 2015) [13, 14] confirmed that postoperative chemotherapy for rectal cancer did not significantly improve overall survival. Unsatisfactory clinical effectiveness of postoperative chemotherapy prompted attempts to deliver chemotherapy before surgery. The biological rationale for neoadjuvant systemic treatment is that subclinical cancer deposits would be eliminated before cytokines released at surgery and wound healing had triggered rapid repopulation of malignant clonogenes.

Early trials of total neoadjuvant therapy (TNT-like treatment)

Based on the aforementioned results of the clinical trials, it was hypothesised that SCRT followed by preoperative chemotherapy and surgery may offer the best outcomes in high-risk rectal cancer. Such hypothesis was tested in a randomized trial performed by the Polish Colorectal Study Group (Bujko 2016, Ciseł 2019) [15, 16]. The trial compared 25 Gy in 5 fractions and three cycles of FOLFOX4, to LCRT-CT (50.5 Gy in 28 fractions) combined with 5-Fu/oxaliplatin-based chemotherapy. Eligibility included cT4 or fixed cT3 cases, only those with middle and low rectal cancer were included. These criteria indicated that only the patients with the highest risk of loco-regional relapses were included; the R0 resection rate was selected as the main trial end point. During the patients' accrual, new data emerged demonstrating no benefit of oxaliplatin addition to preoperative chemoradiation. For this reason, the protocol of the trial was amended to postpone the use of oxaliplatin. Postoperative chemotherapy in both groups was optional, meaning that part of the perioperative treatment was delivered after surgery. For this reason, from the present-day perspective, such therapy cannot be accounted for as total neoadjuvant (TNT) because a substantial part of the systemic treatment was delivered after surgery in some patients. Recent literature refer to such protocols as TNT-like treatment [17]. The long-term outcome of this trial did not demonstrate the superiority of SCRT plus chemotherapy over LCRT-CT, although acute toxicity of the SCRT group was lower than in the control arm.

STELLAR (Jin 2022) [18] is a trial of similar design, SCRT was, however, followed by four courses of CAPOX. Two additional cycles of CAPOX (intravenous oxaliplatin [130 mg/m^2, once a day] on day 1 and capecitabine [1000 mg/m^2, twice a day] from days 1 to 14) were given in the TNT group, while

six cycles of CAPOX were prescribed in the CRT group after surgery. Considering that a significant portion of systemic therapy was delivered after surgery, the proposed schedule should be accounted for as another example of TNT-like therapy. There was no significant difference in metastasis-free survival or locoregional recurrence, but the TNT-like group had better 3-year overall survival than the CRT group. The prevalence of acute grade III–V toxicities during preoperative treatment was 26.5% in the TNT-like group, *versus* 12.6% in the CRT group ($p < 0.001$), meaning that an improvement in OS was achieved at the expense of an approximately twofold increase in toxicity. Another criticism to this treatment schedule is that the origin of survival improvement in the TNT-like arm is unclear, considering that the therapy did not significantly reduce the rate of distant metastases, compared to standard treatment.

Recent trials on total neoadjuvant therapy

As opposed to Polish [15, 16] and STELLAR trials [18], the RAPIDO trial (van der Valk 2020, Bahadoer 2021) [19, 20] took advantage of exploring a more intense neoadjuvant chemotherapy protocol (6 cycles of CAPOX, or 9 of FOLFOX4) that was given after SCRT (25 Gy in 5 fractions) in the experimental arm. Only patients diagnosed with rectal cancer, less than 16 cm from the anal verge, with a high-risk features on MRI were included. While the protocol allowed for 9 cycles of FOLFOX, most of the patients recruited received 6 cycles of CAPOX (capecitabine 1000 mg/m^2 twice daily on day 1–14; and oxaliplatin 130 mg/m^2 *i.v.* on day 1). From the present point of view, intensification of preoperative systemic therapy, as proposed in experimental arm of the RAPIDO trial appears crucial, considering that distant metastases are the most common site cause of treatment failure, and postoperative chemotherapy did not significantly improve the outcome.In the control arm of RAPIDO trial LCRT-CT (50–50.4 Gy in 25–28 fractions) with concomitant capecitabine followed by surgery and optional postoperative chemotherapy (8 cycles CAPOX or 12 cycles FOLFOX4) was used. According to the protocol, the overall treatment duration was 22–24 weeks in TNT, compared to 44–48 weeks in the control arm. The compliance to chemotherapy was considerably better in the experimental arm: 84% of patients in the TNT arm received at least 75% of the prescribed chemotherapy, compared to 58% of those who received postoperative chemotherapy in the control arm [19]. Disease-free survival in STELLAR was significantly improved in the experimental group (23.7% *vs.* 30.4%; HR = 0.75), mostly due to a significant reduction in the rate of distant metastases. There was, however, no significant improvement in overall survival [20].

It is worthwhile mentioning that similar outcomes were presented in non-randomized studies, including matched-pair analysis of SCRT and FOLFOX chemotherapy, compared to LCRT-CT (Markovina 2017) [21]. The meta-analyses of total neoadjuvant therapy (TNT) *versus* standard neoadjuvant chemoradiotherapy for locally advanced rectal cancer (Liu 2021, Kasi 2020, Petrelli 2020) [17, 22, 23], including randomized and non-randomized studies, consistently showed an improved tumour response rate, disease-free survival and tendency for improved overall survival in TNT and TNT-like protocols, as compared to standard treatment.

One of the alternative approaches to TNT with SCRT may be TNT with intense induction preoperative chemotherapy followed by LCRT-CT and surgery. Such a treatment schedule was explored in PRODIGE 23 trial (Conroy 2021) [24]. The patients in the experimental arm received neoadjuvant chemotherapy with FOLFIRINOX (oxaliplatin 85 mg/m^2, irinotecan 180 mg/m^2, leucovorin 400 mg/m^2, and fluorouracil 2400 mg/m^2 intravenously every 14 days for 6 cycles), chemoradiotherapy (50 Gy during 5 weeks and 800 mg/m^2 concurrent oral capecitabine twice daily 5 days per week), total mesorectal excision, and adjuvant chemotherapy (3 months of modified FOLFOX6 [intravenous oxaliplatin 85 mg/m^2 and leucovorin 400 mg/m^2, followed by intravenous 400 mg/m^2 fluorouracil bolus and then a continuous infusion at a dose of 2400 mg/m^2 over 46 h every 14 days for six cycles] or capecitabine [1250 mg/m^2 orally twice daily on days 1–14 every 21 days]). This experimental therapy improved the disease-free survival (76% *vs.* 69%; HR = 0.69) and complete response rate, compared to the control arm. A criticisms that might be raised of this protocol is that a substantial part of chemotherapy was given postoperatively. For this reason, the novel therapeutic protocol proposed in the PRODIGE 23 trial can be accounted for as TNT-like, and not "true" TNT treatment. Another criticism refers to the duration of the therapy: it takes at least 31 weeks to complete PRODIGE 23 protocol, compared to 22–24 weeks of therapy offered in the RAPIDO trial. An attempt to compare the studies of TNT with SCRT and LCRT-CT was provided in the Liu meta-analysis [17]. While such effort has several limitations, the only difference found was a higher tumour response rate in SCRT *vs.* LCRT-CT trials. Considering the long duration of PRODIGE treatment and the lack of apparent difference in effectiveness compared to the RAPIDO protocol, bearing in mind that only 32% of the patients in the experimental arm of the PRODIGE 23 trial were aged of ≥65 years, the practical utility of the proposed protocol raises some controversies, at least according to our opinion.

Total neoadjuvant therapy and the potential for organ preservation

One of the outcomes that were significantly improved in the TNT arm of the STELLAR trial, as compared to the control arm, were pathological complete tumour responses (28% *vs.* 14%, OR = 2.37). Notably, an improved rate of CT offers the potential opportunity for organ preservation. This issue is of rising interest, and is further explored in the other trials, specifically dedicated to explore this subject.

An example of such research is a large phase II OPRA trial (Garcia-Aguilar 2020) [25] in which induction preoperative chemotherapy was followed by radio-chemotherapy (INCT-CRT) or radio-chemotherapy was followed by preoperative consolidation chemotherapy (CRT-CNCT). Chemotherapy in both groups consisted of 4 months of infusional fluorouracil-leucovorin-oxaliplatin or capecitabine-oxaliplatin and conventionally fractionated radiotherapy (5000 to 5600 cGy) combined with either continuous infusion fluorouracil or capecitabine during the radiation course. Based on tumour response, the patients were offered either a total mesorectal excision (TME) or active follow-up (watch-and-wait). The three-year DFS MFS and OS were the same in the INCT-CRT and CRT-CNCT groups. The proportion of patients who actually preserved the rectum (TME-free survival) was, however, higher in the consolidation preoperative chemotherapy arm (CRT-CNCT), compared to the induction preoperative chemotherapy (INCT-CRT); the respective proportions were 60% *vs.* 47%, the difference was statistically significant.

The higher organ preservation rate in patients treated with CRT-CNCT compared with INCT-CRT is consistent with results of the other phase II trial (CAO/ARO/AIO-12) which reported a higher rate of pathologic complete response in patients with rectal cancer treated with CRT followed by three cycles of FOLFOX and TME, compared with patients treated with three cycles of FOLFOX followed by CRT and TME [26]. It has been hypothesised that the different time interval from the end of radio-chemotherapy to the assessment of response in INCT-CRT *vs.* CRT-CNCT may be considered a potential factor contributing to the difference in organ preservation between the groups [25].

Future directions

Modern-day clinical oncology has been enjoying, over the last years, rapid expansion of novel therapies and of molecular biomarkers that are of indispensable value in the selection of optimal systemic therapy. Therapy for colorectal cancer is among the beneficiaries of this progress [27]. The selection of treatment schedule in metastatic colorectal cancer is now routinely based on KRAS, NRAS and BRAF mutational status. Anti-EGFR antibodies (cetuximab, panitumumab), VEGF inhibitors (bevacizumab, aflibercept) and the VEGFR tyrosine kinase inhibitor (regorafenib) are among the targeted drugs used in therapy for metastatic disease. The encorafenib and cetuximab combination was recently introduced for therapy of BRAF V600E mutated colorectal cancer based on results of the phase III BEACON trial [28]. Novel therapeutic targets and biomarkers of practical clinical importance include a common KRAS mutation and sotorasib, a small molecule that specifically and irreversibly inhibits KRAS [29]. Other, less common, targetable mutations of therapeutic importance in metastatic colorectal cancer include *NTRK1/2/3*, *ROS1*, *ALK* and *HER2*.

Among the greatest breakthroughs in systemic therapy for colorectal cancer are findings restricted to the relatively small subset (1–6%) of patients who harbour microsatellite instability (MSI): a molecular disorder typical for hereditary syndromes (e.g. Lynch syndrome) related to this disease. MSI is associated with impairment of the functions of the mismatch repair (MMR) genes that are encoding the proteins responsible for DNA repair. Several studies have demonstrated clinical activity of immune checkpoint inhibitors in MSI/MMR-deficient tumours, including colorectal cancer.

Pembrolizumab (PD-1 inhibitor) monotherapy appears to be more effective and better tolerated than chemotherapy in metastatic colorectal cancer patients with MSI, based on the results of phase III Keynote-177 study [30]. Likewise, nivolumab plus low-dose ipilimumab demonstrated very promising clinical activity and good tolerance as a first-line treatment for patients with metastatic colorectal cancer who harbour MSI [31].

While clinical oncology has rapidly implemented most of these innovations in clinical practice, particularly in metastatic patients, radiation oncology for rectal cancer seems to considerably lag behind, at least until recently. The first clinical attempts to combine preoperative radio-chemotherapy with immune checkpoint inhibitors in MSI/MMR-deficient colorectal cancer have, however, already been published, suggesting the promising safety and efficacy of such a combination [32].

One of the most stimulating recent findings, particularly considering the topic of the present article, is the outcome of a prospective phase 2 study in which single-agent dostarlimab, – an anti-PD-1 monoclonal antibody – was administered every 3 weeks for 6 months in patients with mismatch repair-deficient stage II or III rectal adenocarcinoma [33]. Patients who had a complete clinical response after completion of dostarlimab therapy would proceed without chemoradiotherapy and surgery (watch-and-wait policy). At progression after dostarlimab, chemoradiotherapy was to be used. Surgery would be restricted to those who did not have a complete response to chemoradiotherapy or who locally progressed after achieving a complete response. A total of 12 patients completed treatment with dostarlimab and have undergone at least 6 months of follow-up. All 12 patients had a clinical complete response, with no evidence of a tumour on the MRI, PET/CT, endoscopy, digital rectal examination, or biopsy. While a longer follow-up is needed to assess the duration of response to dostarlimab, and a prospective phase III trial would be needed to maturely assess the safety and efficacy of the proposed treatment, the outcome of this study confirms that MMR deficient, locally advanced rectal cancer is highly sensitive to single-agent PD-1 blockade. Also, it is increasingly recognized that the above-mentioned studies well designate the future directions and strategies of highly individualized, biomarker-driven, neoadjuvant strategies for locally advanced rectal cancer [34].

Conclusions

Short-course radiotherapy combined with 6 cycles of CAPOX may be considered, at present, as one of the best option for perioperative treatment of high-risk rectal cancer. The use of clinical and molecular predictive markers may help, in the future, to optimize such treatment and help to identify subgroups of patients who may benefit from TNT with SCRT with respect to overall survival, as well as those who may need a different treatment schedule.

Acknowledgement

The present ideas were presented as an oral presentation at the ESTRO 2022 meeting during the debate "This house believes that short-course radiotherapy is the ideal schedule as part of total neoadjuvant therapy programs for rectal cancer: for the motion".

Conflict of interest: Rafał Suwiński received travel grants from BMS and MSD.

Rafał Suwiński

Maria Skłodowska-Curie National Research Institute of Oncology
Gliwice Branch
Radiotherapy and Chemotherapy Clinic and Teaching Hospital
Wybrzeże Armii Krajowej 15
44-100 Gliwice, Poland
e-mail: rafal.suwinski@io.gliwice.pl

Received: 9 Aug 2022
Accepted: 24 Aug 2022

References

1. Frykholm GJ, Isacsson U, Nygård K, et al. Preoperative or postoperative irradiation in adenocarcinoma of the rectum: final treatment results of a randomized trial and an evaluation of late secondary effects. Dis Colon Rectum. 1993; 36(6): 564–572, doi: 10.1007/BF02049863, indexed in Pubmed: 8500374.
2. Cedermark B, Dahlberg M, Glimelius B, et al. Swedish Rectal Cancer Trial. Improved survival with preoperative radiotherapy in resectable rectal cancer. N Engl J Med. 1997; 336(14): 980–987, doi: 10.1056/NEJM199704033361402, indexed in Pubmed: 9091798.
3. Sauer R, Liersch T, Merkel S, et al. Preoperative versus postoperative chemoradiotherapy for locally advanced rectal cancer: results of the German CAO/ARO/AIO-94 randomized phase III trial after a median follow-up of 11 years. J Clin Oncol. 2012; 30(16): 1926–1933, doi: 10.1200/JCO.2011.40.1836, indexed in Pubmed: 22529255.
4. Kapiteijn E, Marijnen CA, Nagtegaal ID, et al. Dutch Colorectal Cancer Group. Preoperative radiotherapy combined with total mesorectal excision for resectable rectal cancer. N Engl J Med. 2001; 345(9): 638–646, doi: 10.1056/NEJMoa010580, indexed in Pubmed: 11547717.
5. Suwinski R, Taylor JM, Withers HR. Rapid growth of microscopic rectal cancer as a determinant of response to preoperative radiation therapy. Int J Radiat Oncol Biol Phys. 1998; 42(5): 943–951, doi: 10.1016/s0360-3016(98)00343-5, indexed in Pubmed: 9869214.
6. Suwinski R, Wzietek I, Tarnawski R, et al. Moderately low alpha/beta ratio for rectal cancer may best explain the outcome of three fractionation schedules of preoperative radiotherapy. Int J Radiat Oncol Biol Phys. 2007; 69(3): 793–799, doi: 10.1016/j.ijrobp.2007.03.046, indexed in Pubmed: 17499451.
7. Coucke PA, Notter M, Stamm B, et al. All Surgeons From Public Hospitals And Private Clinics. Preoperative hyper-fractionated accelerated radiotherapy (HART) in locally advanced rectal cancer (LARC) immediately followed by surgery. A prospective phase II trial. Radiother Oncol. 2006; 79(1): 52–58, doi: 10.1016/j.radonc.2006.02.004, indexed in Pubmed: 16564590.
8. Idasiak A, Galwas-Kliber K, Rajczykowski M, et al. Tumor regression grading after preoperative hyperfractionated radiotherapy/chemoradiotherapy for locally advanced rectal cancers: interim analysis of phase III clinical study. Neoplasma. 2021; 68(3): 631–637, doi: 10.4149/neo_2021_201217N1366, indexed in Pubmed: 33618522.
9. Bujko K, Nowacki MP, Nasierowska-Guttmejer A, et al. Sphincter preservation following preoperative radiotherapy for rectal cancer: report of a randomised trial comparing short-term radiotherapy vs. conventionally fractionated radiochemotherapy. Radiother Oncol. 2004; 72(1): 15–24, doi: 10.1016/j.radonc.2003.12.006, indexed in Pubmed: 15236870.
10. Bujko K, Nowacki MP, Nasierowska-Guttmejer A, et al. Long-term results of a randomized trial comparing preoperative short-course radiotherapy with preoperative conventionally fractionated chemoradiation for rectal cancer. Br J Surg. 2006; 93(10): 1215–1223, doi: 10.1002/bjs.5506, indexed in Pubmed: 16983741.
11. Ngan SY, Burmeister B, Fisher RJ, et al. Randomized trial of short-course radiotherapy versus long-course chemoradiation comparing rates of local recurrence in patients with T3 rectal cancer: Trans-Tasman Radiation Oncology Group trial 01.04. J Clin Oncol. 2012; 30(31): 3827–3833, doi: 10.1200/JCO.2012.42.9597, indexed in Pubmed: 23008301.
12. Erlandsson J, Holm T, Pettersson D, et al. Optimal fractionation of preoperative radiotherapy and timing to surgery for rectal cancer (Stockholm III): a multicentre, randomised, non-blinded, phase 3, non-inferiority trial. Lancet Oncol. 2017; 18(3): 336–346, doi: 10.1016/S1470-2045(17)30086-4, indexed in Pubmed: 28190762.
13. Breugom AJ, Swets M, Bosset JF, et al. Adjuvant chemotherapy after preoperative (chemo)radiotherapy and surgery for patients with rectal cancer: a systematic review and meta-analysis of individual patient data. Lancet Oncol. 2015; 16(2): 200–207, doi: 10.1016/S1470-2045(14)71199-4, indexed in Pubmed: 25589192.
14. Bujko K, Glimelius B, Valentini V, et al. Postoperative chemotherapy in patients with rectal cancer receiving preoperative radio(chemo) therapy: A meta-analysis of randomized trials comparing surgery ± a fluoropyrimidine and surgery + a fluoropyrimidine ± oxaliplatin. Eur J Surg Oncol. 2015; 41(6): 713–723, doi: 10.1016/j.ejso.2015.03.233, indexed in Pubmed: 25911110.
15. Bujko K, Wyrwicz L, Rutkowski A, et al. Polish Colorectal Study Group. Long-course oxaliplatin-based preoperative chemoradiation versus 5 × 5 Gy and consolidation chemotherapy for cT4 or fixed cT3 rectal cancer: results of a randomized phase III study. Ann Oncol. 2016; 27(5): 834–842, doi: 10.1093/annonc/mdw062, indexed in Pubmed: 26884592.
16. Ciseł B, Pietrzak L, Michalski W, et al. Polish Colorectal Study Group. Long-course preoperative chemoradiation versus 5 × 5 Gy and consolidation chemotherapy for clinical T4 and fixed clinical T3 rectal cancer: long-term results of the randomized Polish II study. Ann Oncol. 2019; 30(8): 1298–1303, doi: 10.1093/annonc/mdz186, indexed in Pubmed: 31192355.
17. Liu S, Jiang T, Xiao L, et al. Total Neoadjuvant Therapy (TNT) versus Standard Neoadjuvant Chemoradiotherapy for Locally Advanced Rectal Cancer: A Systematic Review and Meta-Analysis. Oncologist. 2021; 26(9): e1555–e1566, doi: 10.1002/onco.13824, indexed in Pubmed: 33987952.
18. Jin J, Tang Y, Hu C, et al. Multicenter, Randomized, Phase III Trial of Short-Term Radiotherapy Plus Chemotherapy Versus Long-Term Chemoradiotherapy in Locally Advanced Rectal Cancer (STELLAR). J Clin Oncol. 2022; 40(15): 1681–1692, doi: 10.1200/JCO.21.01667, indexed in Pubmed: 35263150.
19. van der Valk MJM, Marijnen CAM, van Etten B, et al. Collaborative investigators. Compliance and tolerability of short-course radiotherapy followed by preoperative chemotherapy and surgery for high-risk rectal cancer - Results of the international randomized RAPIDO-trial. Radiother Oncol. 2020; 147: 75–83, doi: 10.1016/j.radonc.2020.03.011, indexed in Pubmed: 32240909.
20. Bahadoer RR, Dijkstra EA, van Etten B, et al. RAPIDO collaborative investigators. Short-course radiotherapy followed by chemotherapy before total mesorectal excision (TME) versus preoperative chemoradiotherapy, TME, and optional adjuvant chemotherapy in locally advanced rectal cancer (RAPIDO): a randomised, open-label, phase 3 trial. Lancet Oncol. 2021; 22(1): 29–42, doi: 10.1016/S1470-2045(20)30555-6, indexed in Pubmed: 33301740.
21. Markovina S, Youssef F, Roy A, et al. Improved Metastasis- and Disease-Free Survival With Preoperative Sequential Short-Course Radiation Therapy and FOLFOX Chemotherapy for Rectal Cancer Compared With Neoadjuvant Long-Course Chemoradiotherapy: Results of a Matched Pair Analysis. Int J Radiat Oncol Biol Phys. 2017; 99(2): 417–426, doi: 10.1016/j.ijrobp.2017.05.048, indexed in Pubmed: 28871992.
22. Kasi A, Abbasi S, Handa S, et al. Total Neoadjuvant Therapy vs Standard Therapy in Locally Advanced Rectal Cancer: A Systematic Review

and Meta-analysis. JAMA Netw Open. 2020; 3(12): e2030097, doi: 10.1001/jamanetworkopen.2020.30097, indexed in Pubmed: 33326026.
23. Petrelli F, Trevisan F, Cabiddu M, et al. Total Neoadjuvant Therapy in Rectal Cancer: A Systematic Review and Meta-analysis of Treatment Outcomes. Ann Surg. 2020; 271(3): 440–448, doi: 10.1097/SLA.0000000000003471, indexed in Pubmed: 31318794.
24. Conroy T, Bosset JF, Etienne PL, et al. Unicancer Gastrointestinal Group and Partenariat de Recherche en Oncologie Digestive (PRODIGE) Group. Neoadjuvant chemotherapy with FOLFIRINOX and preoperative chemoradiotherapy for patients with locally advanced rectal cancer (UNICANCER-PRODIGE 23): a multicentre, randomised, open-label, phase 3 trial. Lancet Oncol. 2021; 22(5): 702–715, doi: 10.1016/S1470-2045(21)00079-6, indexed in Pubmed: 33862000.
25. Garcia-Aguilar J, Patil S, Gollub MJ, et al. Organ Preservation in Patients With Rectal Adenocarcinoma Treated With Total Neoadjuvant Therapy. J Clin Oncol. 2022; 40(23): 2546–2556, doi: 10.1200/JCO.22.00032, indexed in Pubmed: 35483010.
26. Fokas E, Schlenska-Lange A, Polat B, et al. German Rectal Cancer Study Group, German Rectal Cancer Study Group. Randomized Phase II Trial of Chemoradiotherapy Plus Induction or Consolidation Chemotherapy as Total Neoadjuvant Therapy for Locally Advanced Rectal Cancer: CAO/ARO/AIO-12. J Clin Oncol. 2019; 37(34): 3212–3222, doi: 10.1200/JCO.19.00308, indexed in Pubmed: 31150315.
27. Wysocki P. Recent progress in the systemic treatment of colorectal cancer. Oncol Clin Pract. 2021; 17(4): 157–163, doi: 10.5603/OCP.2020.0044.
28. Kopetz S, Grothey A, Tabernero J, et al. Encorafenib, binimetinib, and cetuximab in BRAF V600E-mutated colorectal cancer. N Engl J Med. N Engl J Med. 2019; 381(17): 1632–1643, doi: 10.1056/NEJMoa1908075, indexed in Pubmed: 31566309.
29. Hong DS, Fakih MG, Strickler JH, et al. KRAS Inhibition with Sotorasib in Advanced Solid Tumors. N Engl J Med. 2020; 383(13): 1207–1217, doi: 10.1056/NEJMoa1917239, indexed in Pubmed: 32955176.
30. Diaz LA, Shiu KK, Kim TW, et al. KEYNOTE-177 Investigators. Pembrolizumab versus chemotherapy for microsatellite instability-high or mismatch repair-deficient metastatic colorectal cancer (KEYNOTE-177): final analysis of a randomised, open-label, phase 3 study. Lancet Oncol. 2022; 23(5): 659–670, doi: 10.1016/S1470-2045(22)00197-8, indexed in Pubmed: 35427471.
31. Lenz HJ, Van Cutsem E, Luisa Limon M, et al. First-Line Nivolumab Plus Low-Dose Ipilimumab for Microsatellite Instability-High/Mismatch Repair-Deficient Metastatic Colorectal Cancer: The Phase II CheckMate 142 Study. J Clin Oncol. 2022; 40(2): 161–170, doi: 10.1200/JCO.21.01015, indexed in Pubmed: 34637336.
32. Bando H, Tsukada Y, Inamori K, et al. Preoperative Chemoradiotherapy plus Nivolumab before Surgery in Patients with Microsatellite Stable and Microsatellite Instability-High Locally Advanced Rectal Cancer. Clin Cancer Res. 2022; 28(6): 1136–1146, doi: 10.1158/1078-0432.CCR-21-3213, indexed in Pubmed: 35063964.
33. Cercek A, Lumish M, Sinopoli J, et al. PD-1 Blockade in Mismatch Repair-Deficient, Locally Advanced Rectal Cancer. N Engl J Med. 2022; 386(25): 2363–2376, doi: 10.1056/NEJMoa2201445, indexed in Pubmed: 35660797.
34. Bhudia J, Glynne-Jones R. The Evolving Neoadjuvant Treatment Paradigm for Patients with Locoregional mismatch Repair Proficient Rectal Cancer. Curr Treat Options Oncol. 2022; 23(4): 453–473, doi: 10.1007/s11864-022-00961-5, indexed in Pubmed: 35312962.

VIA MEDICA

Biuletyn Polskiego
Towarzystwa Onkologicznego
NOWOTWORY
2022, tom 7, nr 6, 434–439
© Polskie Towarzystwo Onkologiczne
ISSN: 2543–5248, e-ISSN: 2543–8077
www.nowotwory.edu.pl

Treatment of metastatic uveal melanoma

Mateusz M. Polaczek, Hanna Koseła-Paterczyk

Department of Soft Tissue/Bone Sarcoma and Melanoma; Maria Sklodowska-Curie National Research Institute of Oncology, Warsaw, Poland

Uveal melanoma is a rare malignancy with a poor prognosis. The risk of metastatic disease (mainly to the liver) exceeds 50% and is often observed many years after the primary treatment. The methods of local surgical treatment of metastatic lesions in the liver provide some chance for long-term survival but are possible in a small percentage of patients. The therapies currently used as a standard for cutaneous melanoma are not as effective in ocular melanoma. The first drug that prolongs the survival of patients is tebentafusp, but its applicability depends on the presence of HLA-A*02:01 expression.

Key words: uveal melanoma, local treatment, immunotherapy

Introduction

Uveal melanoma (UM) is the most common primary neoplasm of the eye in adult patients [1–2]. Nevertheless, its occurrence is rare, and there are an estimated 2–11 cases per 1 million per year, with geographical differences [1–5]. UM differs from cutaneous and mucosal (including conjunctiva) melanoma; thus, the diagnostic and therapeutic approach is different [6].

Less than 3% of UM is present at the metastatic stage at primary diagnosis, and modern local treatment modalities offer high disease control rates [7–9]. Unfortunately, up to 70% of patients eventually develop metastases and will need systemic treatment [10, 11]. The recent advancement in the systemic treatment of metastatic cutaneous melanoma did not change the landscape of UM treatment; with median survival reaching 3 to 30 months in different studies and the 5-year survival rate under 20%, the necessity for improvement is evident [11–13].

This review discusses the monitoring and risk factors for metastatic disease development and current treatment approaches for metastatic uveal melanoma.

Follow-up for metastases and risk factors

After initial treatment, the patient requires follow-up, which should be considered for local recurrence and distant metastasis' monitoring. Local monitoring is typically performed during clinical visits of 3 to 6 months during the first two years and 6 to 12 months after that. This monitoring can be performed using ultrasound, magnetic resonance imaging (MRI), gonioscopy, and optical coherence tomography (OCT), depending on the resources and the primary treatment modality [14]. The rate of local recurrences is low, occurring in less than 10% [15–18]. It is also noteworthy to state that there is no evidence of increased risk for melanoma in the contralateral eye [5, 19], or for that matter, cutaneous melanoma, either [20].

Patients with uveal melanoma need many years of monitoring, and the risk of metastases steadily rises during a 20-year observation across stages I to III [11, 21]. In the COMS studies, the 2-, 5- and 10-year metastasis rates were 10%, 25%, and 34%, respectively, in the study population [22].

There is no commonly adopted observation schedule after local treatment for the disease's spread. The evidence for survival benefit in early detected (asymptomatic) metastases

Jak cytować / How to cite:
Polaczek MM, Koseła-Paterczyk H. ***Treatment of metastatic uveal melanoma.*** *NOWOTWORY J Oncol* 2022; 72: 378–383.

is not strong [23]. The patient's consent to undergo repetitive radiation-related tests should be obtained. The most important prognostic factor for metastases development is tumor size (based on AJCC TNM) [21]. Also, genetic information from the primary tumor can be informative: some known chromosomal abnormalities and several gene mutations are risk-related, separately or together [8]. A gene expression profile was proposed by Onken et al. [24]. The detailed description of clinical and genetic prognostic factors is summarized in table I [25–29]. Surveillance for high-risk patients should be made every 3 to 6 months during the first five years, then every 6 to 12 months until ten years, and yearly after that, although no evidence from prospective studies supports this [14]. Prospective studies have typically adopted a complete physical examination, chest X-ray, abdominal (liver) ultrasound, and liver function tests (LFTs) every six months [18, 22, 30, 31]. Other modalities commonly used in cancer patient monitoring have also been proven beneficial, although computed tomography (CT) and positron emission tomography/computed tomography (PET-CT) bear the risk of repetitive exposure to radiation; on the other hand, liver MRI has high sensitivity in detecting liver metastases in the early stage [32, 33]. LFTs are being debated [33–35], in the COMS study, the alkaline phosphatase (ALP), considered the most useful, has a sensitivity of only 14.7% at the time of final testing before the metastatic disease was revealed with imaging studies [22].

Liver metastases are the primary and most expected place of uveal melanoma spread in up to 90% of cases [36]. The rates of other sites are much lower; for the lungs, bones, skin, and lymph nodes, it varies – around 20%, 16%, 11%, and 10%, respectively. The rate of brain metastases is considered very low, under 5%; thus, no routine brain monitoring is indicated during the follow-up [22, 37, 38].

Metastatic disease characteristics and workup

At the time of diagnosis of metastatic disease, a biopsy is encouraged. This material will confirm the diagnosis and serve for molecular findings, which may navigate the treatment choices and is often mandatory for enrollment in clinical trials. Chest to pelvis CT or full-body PET-CT may assess the spread of the disease if only liver involvement is suspected. Blood work is also routinely done. Early detection of the human leukocyte antigen (HLA) A*02:01 allele can benefit future decision-making.

Different negative prognostic factors for survival in stage IV were identified: older age, male sex, and poor performance status [13, 30, 31]. Also, elevated ALP and lactate dehydrogenase (LDH) are believed to be negative prognostic factors [13, 30, 39, 40]. The symptomatic patients also have a poorer prognosis, either those with a shorter time to progression and more disease burden [13, 30, 31]. Careful consideration of these prognostic factors helps to select who will benefit from treatment and who should only be offered supportive care.

Many treatment approaches for UM can be divided into local, i.e., liver-oriented and systemic methods. `Therapy selection should be based on the involved sites and the number of metastases: a small disease burden may result in complete response and more prolonged survival [40, 41]. Local modalities have led to longer median overall survival in clinical studies. That said, until now, the only UM-oriented treatment with FDA and EMA approvals is for a bispecific antibody – tebentafusp, which has shown meaningful survival benefits in a recently published clinical trial [42–44].

Local treatment

Local treatment should be offered to patients with isolated liver involvement of UM. There are different methods used in this setting. The clear numerical benefit of prolonged overall survival observed in many studies of isolated hepatic metastases treatment may be partly related to patient selection bias [45–47]. Nevertheless, meaningful disease-free survival is observed in some patients when a complete response is obtained. Thus, the median overall survival (OS) in many trials exceeded 20 months and reached 35 months in one [45–47].

Table I. Known genetic alteration in uveal melanoma cells and their postulated prognostic role for disease spread and survival [24–29]

Genetic alteration	Clinical information
Onken et al. class 2 gene expression profile: the assay includes 12 discriminating genes and is prognostic regardless of chromosome 3 status	5 to 20 times higher risk of metastatic disease for class 2
chromosome 3 disomy, chromosome 6p gain	better prognosis
chromosome 3 monosomy, chromosome 8q gain	increased risk of metastatic disease, risk rises when both are present
loss of chromosome 8p, loss of 1p, loss of 16q and loss of 6q	increased risk of metastases
gain of chromosome 6q (with the presence of chromosome 3 monosomy and chromosome 8q gain)	decreased risk of metastases in the presence of unfavorable genetic alterations
EIF1AX mutations	low risk of metastases
SF3B1 mutations	medium risk of metastases
BAP1 mutations or loss of BAP expression	high risk of metastases
preferentially expressed antigen in melanoma (PRAME) expression	increased risk of metastases

Surgical resection of metastases should be offered to patients with 1–2 lesions which are possible for R0 resection. In other cases, surgical techniques and local procedures should be considered [47].

Perfusion techniques are used to administer a high dose of a cytotoxic agent through the hepatic artery; during open surgery – isolated hepatic perfusion (IHP) or less invasive procedures – percutaneous hepatic perfusion (PHP) and hepatic arterial infusion (HAI) [41, 47]. These methods result in moderate response rates (40–60%), with low rates of morbidity (<10%), and can be repeated if indicated [41, 47].

The embolization approach combines the use of cytotoxic agents (hepatic chemoembolization), immunotherapy (immunoembolization), or radiation techniques (transarterial radiation with yttrium-90) with the induction of ischemia [41, 48]. Multiple retrospective and prospective studies confirmed a high disease control rate after radioembolization (under 50%), even when used after previous local treatment failure [49–51].

The ablative procedures are used in complex tumors; they have low rates of complications, the most common being radiofrequency ablation (RFA) and microwave ablation (MWA). The ablation procedures offer modest efficacy, with survival time exceeding 20 months in most retrospective reports [52, 53].

When a complete response is achieved, patients can be offered adjuvant treatment in clinical trials. In all other cases, the observation algorithm remains similar to the high-risk patients after the primary treatment (discussed above).

Systemic treatment

Many treatment approaches were tested for metastatic UM, including cytotoxic agents, targeted therapies, and immunotherapy. Small phase II and some phase III studies often delivered conflicting results. Thus, patients with advanced UM should be offered participation in clinical trials whenever possible.

Different cytotoxic agents can be used in monotherapy and combinations, most commonly dacarbazine (DTIC), paclitaxel, temozolomide, fotemustine, bendamustine, treosulfan, vincristine, arsenic trioxide, and lenalidomide [14]. Combination therapies often contain the platinum compound. Objective responses for monotherapy are rarely observed; the highest objective response rate (ORR) of 20% was demonstrated in a minor study of cisplatin/dacarbazine/vinblastine combination, with a median progression-free survival (PFS) of 5.5 months and OS of 13.0 months [54]. This need to be interpreted with caution because no other trial of cytotoxic agents, even in combinations, has failed to reach over 6% ORR [55–58]. Based on meta-analyses, chemotherapy results in ORR of around 4% with poor PFS of 2.6 months and median OS of 9 to 11 months [13, 59, 60]. In an interesting EORTC 10821 study, patients with isolated liver metastases were randomized to obtain local HAI or systemic treatment with fotemustine. The median OS was not different between the treatment arms (14.6 months *vs.* 13.8 months), and it seemed that the main factor for survival benefit was the disease burden and not the treatment itself [61].

Molecular alterations in UM cells are distinct from cutaneous melanoma, most notably KIT overexpression and GNAQ and GNA11 mutations resulting in MAP kinase activation [6, 62–64]. Many single-arm trials were conducted using targeted therapies, including imatinib (for KIT) [65–67], trametinib [68], and selumetinib (MEK inhibitors, the latter is not registered for use by FDA nor EMA) [69, 70], and many others. No meaningful benefit was demonstrated, and it is widely accepted that targeted therapies did not significantly improve survival over chemotherapy. The combination of chemotherapy and targeted agents also failed to achieve any PFS or OS prolongation [70–72].

Immunotherapy remains the best out of all poor options for metastatic UM. Although unlike cutaneous melanoma, no significant benefit was seen with single-agent anti-CTLA-4 antibodies ipilimumab and tremelimumab [73, 74], nor with single-agent anti-PD-1 antibodies nivolumab and pembrolizumab (ORR under 10%) [75–77]; some more hope was seen with the nivolumab/ipilimumab combination. Lately, breakthrough results of the phase III study of tebentafusp have been published [44].

As for the nivolumab/ipilimumab combination, one phase II study reported a median OS of 19.1 and median PFS of 5.5 months [78], which is numerically high compared to all past studies. Also, ORR was relatively high – 18%. These results were not repeated in the second nivolumab/ipilimumab trial, and further investigation is needed [79].

Tebentafusp, previously known as IMCgp100, was tested in a phase III randomized trial. Patients with HLA-A*02:01 expressing T-cells (about 45% of the screened population) were randomized 2:1 to receive tebentafusp or investigator choice treatment (monotherapy with pembrolizumab, ipilimumab, or DTIC). The study demonstrated a significant survival benefit at one year: 73% *vs.* 59%, which translated into a hazard ratio (HR) for death of 0.51 (95% CI: 0.37–0.71, $p < 0.001$). Median OS was prolonged from 16.0 months in the control arm to 21.7 months in the tebentafusp arm, despite a cross-over being allowed. It is also noteworthy that 43% of tebentafusp patients continued the treatment post-progression. A moderate benefit was also seen in median PFS prolongation from 2.9 to 3.3. Nevertheless, the ORR was relatively low, only 9% in the investigated arm. The toxicity profile was manageable, with no treatment-related deaths and only 2% of events that led to treatment discontinuation in the tebentafusp arm. Cytokine release syndrome, related to tebentafusp infusion, is prevalent during the first few cycles (occurs in more than 30% of patients); the injection needs to be monitored in the hospital [42–44].

Conclusions

Local therapies should be considered the best option when suitable for metastatic UM, despite the efficacy not being

confirmed in randomized trials. The recent approval of tebentafusp has impacted the treatment landscape of UM, but the requirement of HLA-A*02 positivity will limit its use. This orphan disease still has an inferior prognosis at the metastatic stage, and the need for new compounds is high.

Conflict of interest: Mateusz M. Polaczek – lectures and advisory boards: BMS, Roche; travel grants: BMS, Pierre Fabre.

Mateusz M. Polaczek
Maria Sklodowska-Curie National Research Institute of Oncology
Department of Soft Tissue/Bone Sarcoma and Melanoma
ul. Roentgena 5
02-781 Warszawa, Poland
e-mail: mateusz.polaczek@pib-nio.pl

Received: 13 Sep 2022
Accepted: 5 Oct 2022

References

1. Kaliki S, Shields CL. Uveal melanoma: relatively rare but deadly cancer. Eye (Lond). 2017; 31(2): 241–257, doi: 10.1038/eye.2016.275, indexed in Pubmed: 27911450.
2. Singh AD, Turell ME, Topham AK. Uveal melanoma: trends in incidence, treatment, and survival. Ophthalmology. 2011; 118(9): 1881–1885, doi: 10.1016/j.ophtha.2011.01.040 , indexed in Pubmed: 21704381.
3. Kivelä T. The epidemiological challenge of the most frequent eye cancer: retinoblastoma, an issue of birth and death. Br J Ophthalmol. 2009; 93(9): 1129–1131, doi: 10.1136/bjo.2008.150292, indexed in Pubmed: 19704035.
4. Shields CL, Kaliki S, Cohen MN, et al. Prognosis of uveal melanoma based on race in 8100 patients: The 2015 Doyne Lecture. Eye (Lond). 2015; 29(8): 1027–1035, doi: 10.1038/eye.2015.51, indexed in Pubmed: 26248525.
5. Mahendraraj K, Shrestha S, Lau CS, et al. Ocular melanoma-when you have seen one, you have not seen them all: a clinical outcome study from the Surveillance, Epidemiology and End Results (SEER) database (1973-2012). Clin Ophthalmol. 2017; 11: 153–160, doi: 10.2147/OPTH.S120530, indexed in Pubmed: 28115829.
6. Rodrigues M, Koning L, Coupland SE, et al. So Close, yet so Far: Discrepancies between Uveal and Other Melanomas. A Position Paper from UM Cure 2020. Cancers (Basel). 2019; 11(7): 1032, doi: 10.3390/cancers11071032, indexed in Pubmed: 31336679.
7. Freton A, Chin KJ, Raut R, et al. Initial PET/CT staging for choroidal melanoma: AJCC correlation and second nonocular primaries in 333 patients. Eur J Ophthalmol. 2012; 22(2): 236–243, doi: 10.5301/ejo.5000049, indexed in Pubmed: 21959680.
8. Bagger M, Andersen MT, Andersen KK, et al. The prognostic effect of American Joint Committee on Cancer staging and genetic status in patients with choroidal and ciliary body melanoma. Invest Ophthalmol Vis Sci. 2014; 56(1): 438–444, doi: 10.1167/iovs.14-15571, indexed in Pubmed: 25537201.
9. The Collaborative Ocular Melanoma Study (COMS) randomized trial of pre-enucleation radiation of large choroidal melanoma I: characteristics of patients enrolled and not enrolled. COMS report no. 9. Am J Ophthalmol. 1998; 125(6): 767–778, doi: 10.1016/s0002-9394(98)00038-5, indexed in Pubmed: 9645715.
10. Shields CL, Furuta M, Thangappan A, et al. Metastasis of uveal melanoma millimeter-by-millimeter in 8033 consecutive eyes. Arch Ophthalmol. 2009; 127(8): 989–998, doi: 10.1001/archophthalmol.2009.208, indexed in Pubmed: 19667335.
11. AJCC Ophthalmic Oncology Task Force. International Validation of the American Joint Committee on Cancer's 7th Edition Classification of Uveal Melanoma. JAMA Ophthalmol. 2015; 133(4): 376–383, doi: 10.1001/jamaophthalmol.2014.5395, indexed in Pubmed: 25555246.
12. Kolandjian NA, Wei C, Patel SP, et al. Delayed systemic recurrence of uveal melanoma. Am J Clin Oncol. 2013; 36(5): 443–449, doi: 10.1097/COC.0b013e3182546a6b, indexed in Pubmed: 22706174.
13. Khoja L, Atenafu EG, Suciu S, et al. Meta-analysis in metastatic uveal melanoma to determine progression free and overall survival benchmarks: an international rare cancers initiative (IRCI) ocular melanoma study. Ann Oncol. 2019; 30(8): 1370–1380, doi: 10.1093/annonc/mdz176, indexed in Pubmed: 31150059.
14. NCCN Guidelines. Uveal Melanoma. Version 1.2022.
15. The Collaborative Ocular Melanoma Study (COMS) randomized trial of pre-enucleation radiation of large choroidal melanoma III: local complications and observations following enucleation COMS report no. 11. Am J Ophthalmol. 1998; 126(3): 362–372, doi: 10.1016/s0002-9394(98)00091-9, indexed in Pubmed: 9744369.
16. Jampol LM, Moy CS, Murray TG, et al. COMS Follow-up of Plaqued Eyes Working Group, Collaborative Ocular Melanoma Study Group (COMS Group). The COMS randomized trial of iodine 125 brachytherapy for choroidal melanoma: IV. Local treatment failure and enucleation in the first 5 years after brachytherapy. COMS report no. 19. Ophthalmology. 2002; 109(12): 2197–2206, doi: 10.1016/s0161-6420(02)01277-0, indexed in Pubmed: 12466159.
17. Chang MY, McCannel TA. Local treatment failure after globe-conserving therapy for choroidal melanoma. Br J Ophthalmol. 2013; 97(7): 804–811, doi: 10.1136/bjophthalmol-2012-302490, indexed in Pubmed: 23645818.
18. Marinkovic M, Horeweg N, Fiocco M, et al. Ruthenium-106 brachytherapy for choroidal melanoma without transpupillary thermotherapy: Similar efficacy with improved visual outcome. Eur J Cancer. 2016; 68: 106–113, doi: 10.1016/j.ejca.2016.09.009, indexed in Pubmed: 27741435.
19. Collaborative Ocular Melanoma Study Group. Assessment of metastatic disease status at death in 435 patients with large choroidal melanoma in the Collaborative Ocular Melanoma Study (COMS): COMS report no. 15. Arch Ophthalmol. 2001; 119(5): 670–676, doi: 10.1001/archopht.119.5.670, indexed in Pubmed: 11346394.
20. Hemminki K, Zhang H, Czene K. Association of first ocular melanoma with subsequent cutaneous melanoma: results from the Swedish Family-Cancer Database. Int J Cancer. 2003; 104(2): 257–258, doi: 10.1002/ijc.10934, indexed in Pubmed: 12569585.
21. Shields CL, Kaliki S, Furuta M, et al. American Joint Committee on Cancer Classification of Uveal Melanoma (Anatomic Stage) Predicts Prognosis in 7,731 Patients: The 2013 Zimmerman Lecture. Ophthalmology. 2015; 122(6): 1180–1186, doi: 10.1016/j.ophtha.2015.01.026, indexed in Pubmed: 25813452.
22. Diener-West M, Reynolds SM, Agugliaro DJ, et al. Development of metastatic disease after enrollment in the COMS trials for treatment of choroidal melanoma: Collaborative Ocular Melanoma Study Group Report No. 26. Arch Ophthalmol. 2005; 123(12): 1639–1643, doi: 10.1001/archopht.123.12.1639, indexed in Pubmed: 16344433.
23. Kim IK, Lane AM, Gragoudas ES. Survival in patients with presymptomatic diagnosis of metastatic uveal melanoma. Arch Ophthalmol. 2010; 128(7): 871–875, doi: 10.1001/archophthalmol.2010.121, indexed in Pubmed: 20625048.
24. Onken MD, Worley LA, Char DH, et al. Collaborative Ocular Oncology Group report number 1: prospective validation of a multi-gene prognostic assay in uveal melanoma. Ophthalmology. 2012; 119(8): 1596–1603, doi: 10.1016/j.ophtha.2012.02.017, indexed in Pubmed: 22521086.
25. Shields CL, Say EA, Hasanreisoglu M, et al. Personalized Prognosis of Uveal Melanoma Based on Cytogenetic Profile in 1059 Patients over an 8-Year Period: The 2017 Harry S. Gradle Lecture. Ophthalmology. 2017; 124(10): 1523–1531, doi: 10.1016/j.ophtha.2017.04.003, indexed in Pubmed: 28495150.
26. Cassoux N, Rodrigues MJ, Plancher C, et al. Genome-wide profiling is a clinically relevant and affordable prognostic test in posterior uveal melanoma. Br J Ophthalmol. 2014; 98(6): 769–774, doi: 10.1136/bjophthalmol-2013-303867, indexed in Pubmed: 24169649.
27. Vaquero-Garcia J, Lalonde E, Ewens KG, et al. PRiMeUM: A Model for Predicting Risk of Metastasis in Uveal Melanoma. Invest Ophthalmol Vis Sci. 2017; 58(10): 4096–4105, doi: 10.1167/iovs.17-22255, indexed in Pubmed: 28828481.
28. Trolet J, Hupe P, Huon I, et al. Genomic profiling and identification of high-risk uveal melanoma by array CGH analysis of primary tumors and liver metastases. Invest Ophthalmol Vis Sci. 2009; 50(6): 2572–2580, doi: 10.1167/iovs.08-2296, indexed in Pubmed: 19151381.
29. Ewens KG, Kanetsky PA, Richards-Yutz J, et al. Chromosome 3 status combined with BAP1 and EIF1AX mutation profiles are associated with metastasis in uveal melanoma. Invest Ophthalmol Vis Sci. 2014; 55(8): 5160–5167, doi: 10.1167/iovs.14-14550, indexed in Pubmed: 24970262.
30. Lorenzo D, Ochoa M, Piulats JM, et al. Prognostic Factors and Decision Tree for Long-Term Survival in Metastatic Uveal Melanoma. Cancer Res Treat. 2018; 50(4): 1130–1139, doi: 10.4143/crt.2017.171, indexed in Pubmed: 29198096.

31. Rietschel P, Panageas KS, Hanlon C, et al. Variates of survival in metastatic uveal melanoma. J Clin Oncol. 2005; 23(31): 8076–8080, doi: 10.1200/JCO.2005.02.6534, indexed in Pubmed: 16258106.
32. Marshall E, Romaniuk C, Ghaneh P, et al. MRI in the detection of hepatic metastases from high-risk uveal melanoma: a prospective study in 188 patients. Br J Ophthalmol. 2013; 97(2): 159–163, doi: 10.1136/bjophthalmol-2012-302323, indexed in Pubmed: 23159448.
33. Piperno-Neumann S, Servois V, Mariani P, et al. Prospective study of surveillance testing for metastasis in 100 high-risk uveal melanoma patients. J Fr Ophtalmol. 2015; 38(6): 526–534, doi: 10.1016/j.jfo.2015.04.005, indexed in Pubmed: 25978872.
34. Hendler K, Pe'er J, Kaiserman I, et al. Trends in liver function tests: a comparison with serum tumor markers in metastatic uveal melanoma (part 2). Anticancer Res. 2011; 31(1): 351–357, indexed in Pubmed: 21273623.
35. Mouriaux F, Diorio C, Bergeron D, et al. Liver function testing is not helpful for early diagnosis of metastatic uveal melanoma. Ophthalmology. 2012; 119: 1590–1595.
36. Rantala ES, Hernberg M, Kivelä TT. Overall survival after treatment for metastatic uveal melanoma: a systematic review and meta-analysis. Melanoma Res. 2019; 29(6): 561–568, doi: 10.1097/CMR.0000000000000575, indexed in Pubmed: 30664106.
37. Kim JH, Shin SJ, Heo SJ, et al. Prognoses and Clinical Outcomes of Primary and Recurrent Uveal Melanoma. Cancer Res Treat. 2018; 50(4): 1238–1251, doi: 10.4143/crt.2017.534, indexed in Pubmed: 29281872.
38. Collaborative Ocular Melanoma Study Group. Assessment of metastatic disease status at death in 435 patients with large choroidal melanoma in the Collaborative Ocular Melanoma Study (COMS): COMS report no. 15. Arch Ophthalmol. 2001; 119(5): 670–676, doi: 10.1001/archopht.119.5.670, indexed in Pubmed: 11346394.
39. Eskelin S, Pyrhönen S, Hahka-Kemppinen M, et al. A prognostic model and staging for metastatic uveal melanoma. Cancer. 2003; 97(2): 465–475, doi: 10.1002/cncr.11113, indexed in Pubmed: 12518371.
40. Jochems A, van der Kooij MK, Fiocco M, et al. Metastatic Uveal Melanoma: Treatment Strategies and Survival-Results from the Dutch Melanoma Treatment Registry. Cancers (Basel). 2019; 11(7), doi: 10.3390/cancers11071007, indexed in Pubmed: 31323802.
41. Agarwala SS, Eggermont AM. Metastatic melanoma to the liver: a contemporary and comprehensive review of surgical, systemic, and regional therapeutic options. Cancer. 2014; 120(6): 781–789, doi: 10.1002/cncr.28480, indexed in Pubmed: 24301420.
42. European Medicines Agency. KIMMTRAK Summary of Product Characteristics (April 22, 2022).
43. Sacco JJ, Carvajal R, Butler MO, et al. A phase (ph) II, multi-center study of the safety and efficacy of tebentafusp (tebe) (IMCgp100) in patients (pts) with metastatic uveal melanoma (mUM). SMO Immuno-Oncology Virtual Congress 2020 (9-12 December 2020).
44. Nathan P, Hassel JC, Rutkowski P, et al. IMCgp100-202 Investigators. Overall Survival Benefit with Tebentafusp in Metastatic Uveal Melanoma. N Engl J Med. 2021; 385(13): 1196–1206, doi: 10.1056/NEJMoa2103485, indexed in Pubmed: 34551229.
45. Kodjikian L, Grange JD, Baldo S, et al. Prognostic factors of liver metastases from uveal melanoma. Graefes Arch Clin Exp Ophthalmol. 2005; 243(10): 985–993, doi: 10.1007/s00417-005-1188-8, indexed in Pubmed: 15891893.
46. Rivoire M, Kodjikian L, Baldo S, et al. Treatment of liver metastases from uveal melanoma. Ann Surg Oncol. 2005; 12: 422–428.
47. Rowcroft A, Loveday BPT, Thomson BNJ, et al. Systematic review of liver directed therapy for uveal melanoma hepatic metastases. HPB (Oxford). 2020; 22(4): 497–505, doi: 10.1016/j.hpb.2019.11.002, indexed in Pubmed: 31791894.
48. Eschelman DJ, Gonsalves CF, Sato T. Transhepatic therapies for metastatic uveal melanoma. Semin Intervent Radiol. 2013; 30(1): 39–48, doi: 10.1055/s-0033-1333652, indexed in Pubmed: 24436516.
49. Gonsalves CF, Eschelman DJ, Sullivan KL, et al. Radioembolization as salvage therapy for hepatic metastasis of uveal melanoma: a single-institution experience. AJR Am J Roentgenol. 2011; 196(2): 468–473, doi: 10.2214/AJR.10.4881, indexed in Pubmed: 21257902.
50. Ponti A, Denys A, Digklia A, et al. First-Line Selective Internal Radiation Therapy in Patients with Uveal Melanoma Metastatic to the Liver. J Nucl Med. 2020; 61(3): 350–356, doi: 10.2967/jnumed.119.230870, indexed in Pubmed: 31481579.
51. Gonsalves CF, Eschelman DJ, Adamo RD, et al. A Prospective Phase II Trial of Radioembolization for Treatment of Uveal Melanoma Hepatic Metastasis. Radiology. 2019; 293(1): 223–231, doi: 10.1148/radiol.2019190199, indexed in Pubmed: 31453767.
52. Mariani P, Almubarak MM, Kollen M, et al. Radiofrequency ablation and surgical resection of liver metastases from uveal melanoma. Eur J Surg Oncol. 2016; 42(5): 706–712, doi: 10.1016/j.ejso.2016.02.019, indexed in Pubmed: 26968227.
53. Bale R, Schullian P, Schmuth M, et al. Stereotactic Radiofrequency Ablation for Metastatic Melanoma to the Liver. Cardiovasc Intervent Radiol. 2016; 39(8): 1128–1135, doi: 10.1007/s00270-016-1336-z, indexed in Pubmed: 27055850.
54. Schinzari G, Rossi E, Cassano A, et al. Cisplatin, dacarbazine and vinblastine as first line chemotherapy for liver metastatic uveal melanoma in the era of immunotherapy: a single institution phase II study. Melanoma Res. 2017; 27(6): 591–595, doi: 10.1097/CMR.0000000000000401, indexed in Pubmed: 29076951.
55. Schmittel A, Schmidt-Hieber M, Martus P, et al. A randomized phase II trial of gemcitabine plus treosulfan versus treosulfan alone in patients with metastatic uveal melanoma. Ann Oncol. 2006; 17(12): 1826–1829, doi: 10.1093/annonc/mdl309, indexed in Pubmed: 16971664.
56. Schmittel A, Schuster R, Bechrakis NE, et al. A two-cohort phase II clinical trial of gemcitabine plus treosulfan in patients with metastatic uveal melanoma. Melanoma Res. 2005; 15(5): 447–451, doi: 10.1097/00008390-200510000-00014, indexed in Pubmed: 16179873.
57. Schmittel A, Scheulen ME, Bechrakis NE, et al. Phase II trial of cisplatin, gemcitabine and treosulfan in patients with metastatic uveal melanoma. Melanoma Res. 2005; 15(3): 205–207, doi: 10.1097/00008390-200506000-00010, indexed in Pubmed: 15917703.
58. Schinzari G, Rossi E, Cassano A, et al. Cisplatin, dacarbazine and vinblastine as first line chemotherapy for liver metastatic uveal melanoma in the era of immunotherapy: a single institution phase II study. Melanoma Res. 2017; 27(6): 591–595, doi: 10.1097/CMR.0000000000000401, indexed in Pubmed: 29076951.
59. Rantala ES, Hernberg M, Kivelä TT. Overall survival after treatment for metastatic uveal melanoma: a systematic review and meta-analysis. Melanoma Res. 2019; 29(6): 561–568, doi: 10.1097/CMR.0000000000000575, indexed in Pubmed: 30664106.
60. Buder K, Gesierich A, Gelbrich G, et al. Systemic treatment of metastatic uveal melanoma: review of literature and future perspectives. Cancer Med. 2013; 2(5): 674–686, doi: 10.1002/cam4.133, indexed in Pubmed: 24403233.
61. Leyvraz S, Piperno-Neumann S, Suciu S, et al. Hepatic intra-arterial versus intravenous fotemustine in patients with liver metastases from uveal melanoma (EORTC 18021): a multicentric randomized trial. Ann Oncol. 2014; 25(3): 742–746, doi: 10.1093/annonc/mdt585, indexed in Pubmed: 24510314.
62. de Lange MJ, Razzaq L, Versluis M, et al. Distribution of GNAQ and GNA11 Mutation Signatures in Uveal Melanoma Points to a Light Dependent Mutation Mechanism. PLoS One. 2015; 10(9): e0138002, doi: 10.1371/journal.pone.0138002, indexed in Pubmed: 26368812.
63. Van Raamsdonk CD, Bezrookove V, Green G, et al. Frequent somatic mutations of GNAQ in uveal melanoma and blue naevi. Nature. 2009; 457(7229): 599–602, doi: 10.1038/nature07586, indexed in Pubmed: 19078957.
64. Beadling C, Jacobson-Dunlop E, Hodi FS, et al. KIT gene mutations and copy number in melanoma subtypes. Clin Cancer Res. 2008; 14(21): 6821–6828, doi: 10.1158/1078-0432.CCR-08-0575, indexed in Pubmed: 18980976.
65. Hofmann UB, Kauczok-Vetter CS, Houben R, et al. Overexpression of the KIT/SCF in uveal melanoma does not translate into clinical efficacy of imatinib mesylate. Clin Cancer Res. 2009; 15(1): 324–329, doi: 10.1158/1078-0432.CCR-08-2243, indexed in Pubmed: 19118061.
66. Penel N, Delcambre C, Durando X, et al. O-Mel-Inib: a Cancéro-pôle Nord-Ouest multicenter phase II trial of high-dose imatinib mesylate in metastatic uveal melanoma. Invest New Drugs. 2008; 26(6): 561–565, doi: 10.1007/s10637-008-9143-2, indexed in Pubmed: 18551246.
67. Nathan PD, Marshall E, Smith CT, et al. A Cancer Research UK two-stage multicenter phase II study of imatinib in the treatment of patients with c-kit positive metastatic uveal melanoma (ITEM). J Clin Oncol. 2012; 30: 8523–8523.
68. Shoushtari AN, Kudchadkar RR, Panageas K, et al. A randomized phase 2 study of trametinib with or without GSK2141795 in patients with advanced uveal melanoma. J Clin Oncol. 2016; 34: 9511–9511.
69. Carvajal RD, Sosman JA, Quevedo JF, et al. Effect of selumetinib vs chemotherapy on progression-free survival in uveal melanoma: a randomized clinical trial. JAMA. 2014; 311(23): 2397–2405, doi: 10.1001/jama.2014.6096, indexed in Pubmed: 24938562.
70. Carvajal RD, Piperno-Neumann S, Kapiteijn E, et al. Selumetinib in Combination With Dacarbazine in Patients With Metastatic Uveal Melanoma: A Phase III, Multicenter, Randomized Trial (SUMIT). J Clin Oncol.

2018; 36(12): 1232–1239, doi: 10.1200/JCO.2017.74.1090, indexed in Pubmed: 29528792.
71. Bhatia S, Moon J, Margolin KA, et al. Phase II trial of sorafenib in combination with carboplatin and paclitaxel in patients with metastatic uveal melanoma: SWOG S0512. PLoS One. 2012; 7(11): e48787, doi: 10.1371/journal.pone.0048787, indexed in Pubmed: 23226204.
72. Piperno-Neumann S, Diallo A, Etienne-Grimaldi MC, et al. Phase II Trial of Bevacizumab in Combination With Temozolomide as First-Line Treatment in Patients With Metastatic Uveal Melanoma. Oncologist. 2016; 21(3): 281–282, doi: 10.1634/theoncologist.2015-0501, indexed in Pubmed: 26911405.
73. Zimmer L, Vaubel J, Mohr P, et al. Phase II DeCOG-study of ipilimumab in pretreated and treatment-naïve patients with metastatic uveal melanoma. PLoS One. 2015; 10(3): e0118564, doi: 10.1371/journal.pone.0118564, indexed in Pubmed: 25761109.
74. Joshua AM, Monzon JG, Mihalcioiu C, et al. A phase 2 study of tremelimumab in patients with advanced uveal melanoma. Melanoma Res. 2015; 25(4): 342–347, doi: 10.1097/CMR.0000000000000175, indexed in Pubmed: 26050146.
75. Johnson DB, Bao R, Ancell KK, et al. Response to Anti-PD-1 in Uveal Melanoma Without High-Volume Liver Metastasis. J Natl Compr Canc Netw. 2019; 17(2): 114–117, doi: 10.6004/jnccn.2018.7070, indexed in Pubmed: 30787124.
76. van der Kooij MK, Joosse A, Speetjens FM, et al. Anti-PD1 treatment in metastatic uveal melanoma in the Netherlands. Acta Oncol. 2017; 56(1): 101–103, doi: 10.1080/0284186X.2016.1260773, indexed in Pubmed: 27911126.
77. Schadendorf D, Ascierto PA, Haanen JB, et al. Efficacy and safety of nivolumab (NIVO) in patients with advanced melanoma (MEL) and poor prognostic factors who progressed on or after ipilimumab (IPI): Results from a phase II study (CheckMate 172). J Clin Oncol. 2017; 35: 9524–9524.
78. Piulats JM, Espinosa E, de la Cruz Merino L, et al. Nivolumab Plus Ipilimumab for Treatment-Naïve Metastatic Uveal Melanoma: An Open-Label, Multicenter, Phase II Trial by the Spanish Multidisciplinary Melanoma Group (GEM-1402). J Clin Oncol. 2021; 39(6): 586–598, doi: 10.1200/JCO.20.00550, indexed in Pubmed: 33417511.
79. Pelster MS, Gruschkus SK, Bassett R, et al. Nivolumab and Ipilimumab in Metastatic Uveal Melanoma: Results From a Single-Arm Phase II Study. J Clin Oncol. 2021; 39(6): 599–607, doi: 10.1200/JCO.20.00605, indexed in Pubmed: 33125309.

VIA MEDICA

Biuletyn Polskiego
Towarzystwa Onkologicznego
NOWOTWORY
2022, tom 7, nr 6, 440–465
© Polskie Towarzystwo Onkologiczne
ISSN: 2543–5248, e-ISSN: 2543–8077
www.nowotwory.edu.pl

Wytyczne i rekomendacje /
Guidelines and recommendations

Badania kontrolne po leczeniu najczęstszych nowotworów litych u dorosłych: zalecenia panelu ekspertów

Jacek Jassem[1], Anna Kowalczyk[1], Aleksander Biesiada[2, 3], Renata Duchnowska[4], Rafał Dziadziuszko[1], Agnieszka Mastalerz-Migas[5], Andrzej Kawecki[6], Maciej Krzakowski[7], Piotr Potemski[8, 9], Piotr Rutkowski[10], Piotr Wysocki[11]

[1]*Katedra i Klinika Onkologii i Radioterapii, Gdański Uniwersytet Medyczny, Gdańsk*
[2]*Przychodnia Zdrowia Ad Vitam Sp. z o.o., Skawina*
[3]*Hospicjum Domowe Siloe, Kraków*
[4]*Klinika Onkologii, Wojskowy Instytut Medyczny w Warszawie, Warszawa*
[5]*Zakład Medycyny Rodzinnej, Uniwersytet Medyczny we Wrocławiu, Wrocław*
[6]*Klinika Nowotworów Głowy i Szyi, Narodowy Instytut Onkologii im. Marii Skłodowskiej-Curie – Państwowy Instytut Badawczy, Warszawa*
[7]*Klinika Nowotworów Płuca i Klatki Piersiowej, Narodowy Instytut Onkologii im. Marii Skłodowskiej-Curie – Państwowy Instytut Badawczy, Warszawa*
[8]*Klinika Chemioterapii Nowotworów, Uniwersytet Medyczny, Łódź*
[9]*Wojewódzkie Wielospecjalistyczne Centrum Onkologii i Traumatologii im. Mikołaja Kopernika w Łodzi, Łódź*
[10]*Klinika Nowotworów Tkanek Miękkich, Kości i Czerniaków, Narodowy Instytut Onkologii im. Marii Skłodowskiej-Curie – Państwowy Instytut Badawczy, Warszawa*
[11]*Katedra i Klinika Onkologii, Collegium Medicum, Uniwersytet Jagielloński, Kraków*

Badania kontrolne po leczeniu onkologicznym stanowią niezbędny element całościowej opieki nad chorymi na nowotwory. Określenie ich optymalnego schematu ma istotne znaczenie kliniczne, organizacyjne i ekonomiczne. Istnieje niewiele prospektywnych badań klinicznych dotyczących badań kontrolnych, zatem zalecenia na ten temat opierają się najczęściej na retrospektywnych obserwacjach lub opiniach ekspertów. W 2014 roku ukazała się pierwsza w Polsce propozycja schematów badań kontrolnych po leczeniu najczęstszych nowotworów litych, przygotowana przez specjalistów w dziedzinie onkologii i medycyny rodzinnej. W niniejszej pracy przedstawiamy aktualizację tego opracowania z uwzględnieniem aktualnego piśmiennictwa oraz jakości dowodów naukowych.

Słowa kluczowe: nowotwory złośliwe, obserwacja po leczeniu, zalecenia

Wstęp

Badania kontrolne po zakończonym leczeniu stanowią niezbędny element całościowej opieki nad chorymi na nowotwory. Mają one na celu wykrycie nawrotu lub wtórnego nowotworu w stadium umożliwiającym podjęcie ponownego, potencjalnie skutecznego leczenia, rozpoznanie i leczenie późnych powikłań, poradnictwo psychologiczne i społeczne oraz ocenę odległych wyników leczenia. Bardzo ważnym aspektem tego problemu jest również rehabilitacja fizyczna i psychiczna chorych, ułatwiająca powrót do wcześniejszych ról w rodzinie i społeczeństwie. U chorych po zakończeniu paliatywnego leczenia najważniejszym celem jest zapewnienie możliwie dobrej jakości życia. Obserwacja po leczeniu onkologicznym powinna stanowić rozsądny kompromis pomiędzy

Jak cytować / How to cite:

Jassem J, Kowalczyk A, Biesiada A, Duchnowska R, Dziadziuszko R, Mastalerz-Migas A, Kawecki A, Krzakowski M, Potemski P, Rutkowski P, Wysocki P. ***Post-treatment follow-up in common solid malignancies: expert panel recommendations.*** *NOWOTWORY J Oncol* 2022; 72: 384–407.

oczekiwaniami pacjentów i ich rodzin a rzeczywistą wartością poszczególnych badań diagnostycznych i ich kosztem. Wzrastające oczekiwania społeczeństwa, połączone często z roszczeniowymi postawami, skłaniają lekarzy do wykonywania wielu zbędnych procedur. Równocześnie brak jednoznacznych i powszechnie akceptowanych standardów badań kontrolnych stwarza lukę w wiedzy medycznej i naraża lekarzy na oskarżenia o niezachowanie właściwej staranności. W Polsce nie opracowano dotychczas ogólnych zaleceń dotyczących badań kontrolnych lub mają one niejednolitą strukturę. Utrudnia to klinicystom prowadzenie codziennej praktyki, powoduje dużą dowolność i nie pozwala sformułować przejrzystych zasad finansowania.

Wskazanie optymalnych schematów badań kontrolnych nie jest łatwe, bowiem w przypadku wielu nowotworów brakuje prospektywnych badań klinicznych, które mogłyby dostarczyć dowodów naukowych o najwyższym stopniu wiarygodności. Nawet tam, gdzie takie badania w przeszłości przeprowadzono, szybki rozwój diagnostyki i leczenia nie pozwala na wierne przeniesienie ich wyników do współczesnej praktyki klinicznej.

W roku 2014 ukazały się opracowane pod patronatem Polskiego Towarzystwa Onkologicznego polskie wytyczne dotyczące badań kontrolnych po leczeniu najczęstszych nowotworów złośliwych [1]. Obecnie, po ośmiu latach, zachodzi potrzeba aktualizacji tego dokumentu. W obecnej wersji określono dodatkowo jakość dowodów, na których oparte są poszczególne zalecenia oraz ich siłę (tab. I–II) [2].

Tabela I. Jakość dowodów naukowych

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

Tabela II. Siła zaleceń

Stopień	Siła zalecenia
1	zalecenie oparte na materiale dowodowym wysokiej jakości, dla którego osiągnięto jednomyślność lub wysoki poziom zgodności zespołu eksperckiego
2A	zalecenie oparte na materiale dowodowym niższej jakości, dla którego osiągnięto jednomyślność lub wysoki poziom zgodności zespołu eksperckiego
2B	zalecenie oparte na materiale dowodowym niższej jakości, dla którego osiągnięto umiarkowany poziom zgodności zespołu eksperckiego
3	zalecenie oparte na materiale dowodowym na jakimkolwiek poziomie jakości, dla którego nie osiągnięto zgodności zespołu eksperckiego

Nowotwory narządów głowy i szyi

W nowotworach głowy i szyi ryzyko niewyleczenia lub nawrotu wynosi około 20–30% w stadium wczesnym i 60–70% w zaawansowanym [3]. Niezależnie od tego, chorzy w tej grupie nowotworów mają zwiększone, wynoszące 3–5% rocznie, ryzyko zachorowania na drugi, niezależny nowotwór dróg oddechowych lub górnego odcinka przewodu pokarmowego [4].

Główną przyczyną nowotworów głowy i szyi jest czynne narażenie na dym tytoniowy. Kontynuacja palenia tytoniu po rozpoznaniu nowotworu istotnie pogarsza wyniki leczenia i zwiększa ryzyko wtórnych nowotworów tytoniozależnych [5]. Podczas każdej wizyty kontrolnej należy ustalić ewentualne uzależnienie od palenia tytoniu i udzielić nadal palącym pacjentom opartej na dowodach naukowych pomocy w wyjściu z nałogu [6].

Chorzy po radykalnym leczeniu wymagają ścisłej obserwacji, bowiem wczesne rozpoznanie nawrotu lub progresji daje szansę na ponowne leczenie z radykalną intencją. U chorych z miejscowo-regionalnym nawrotem lub rozpoznaniem drugiego nowotworu głowy i szyi po radioterapii leczeniem z wyboru jest ratująca chirurgia. Rzadziej stosuje się powtórne napromienianie. Ponowne radykalne leczenie jest jednak możliwe tylko u około 20% chorych z nawrotem; u pozostałych stosuje się leczenie systemowe o założeniu paliatywnym lub leczenie objawowe [7].

Istotnym aspektem obserwacji po radykalnym leczeniu jest monitorowanie odległych następstw choroby i leczenia, które mogą skutkować zaburzeniami czynnościowymi i pogorszeniem jakości życia [8]. Szczególną rolę odgrywa wizyta po 2–3 miesiącach od zakończenia leczenia, w trakcie której należy ostatecznie ocenić jego efekt. Częstość kolejnych wizyt kontrolnych oraz zakres badań diagnostycznych należy dostosować do sytuacji klinicznej (tab. III). Przez wiele lat zalecano 5-letnią aktywną obserwację po leczeniu. Obecnie uważa się, że z uwagi na wysokie ryzyko zachorowania na drugi niezależny nowotwór dróg oddechowych lub górnego odcinka przewodu pokarmowego, mimo niskiego prawdopodobieństwa progresji pierwotnego nowotworu po upływie 3 lat, nie należy ograniczać okresu obserwacji [9]. Wizyta kontrolna powinna obejmować ocenę stanu miejscowego, regionalnego oraz ogólnego, a także szczegółowe badanie przedmiotowe, w tym endoskopię górnych dróg oddechowych. W celu oceny efektu przeprowadzonego leczenia na ogół konieczne jest także wykonanie po 2–3 miesiącach od jego zakończenia tomografii komputerowej (TK) lub, najlepiej, magnetycznego rezonansu (MR) twarzoczaszki i szyi. W dalszej obserwacji badania te są uzasadnione wyłącznie u chorych z objawami lub podejrzanymi zmianami w badaniu przedmiotowym.

Tabela III. Zalecane badania kontrolne u chorych na nowotwory narządów głowy i szyi (IV, 2B/3)

Rodzaj leczenia	Badania kontrolne	Częstotliwość	Uwagi
leczenie radykalne	badanie podmiotowe i przedmiotowe z oceną endoskopową górnych dróg oddechowych	co 1–2 mies. przez pierwsze pół roku, co 2–3 mies. przez następne pół roku, co 4 mies. w 2. roku, co 6 mies. w latach 3.–5., następnie co 12 mies.	konieczna weryfikacja histopatologiczna wszystkich zmian podejrzanych o nawrót/progresję nowotworu; TSH[a] co 6–12 miesięcy u chorych po napromienianiu obszaru tarczycy
	TK lub MR twarzoczaszki i szyi	po 2–3 mies. od zakończenia leczenia, następnie tylko u chorych z objawami lub podejrzanymi zmianami w badaniu przedmiotowym	leczenie przeciwtytoniowe i TK klatki piersiowej co 12 mies. u chorych palących
	RTG klatki piersiowej	co 12 mies.	
	USG szyi z biopsją cienkoigłową podejrzanych węzłów	u chorych z cechami nawrotu w węzłach chłonnych	
leczenie paliatywne	badanie podmiotowe i przedmiotowe	1–2 mies. po zakończeniu leczenia, następnie zależnie od występowania i nasilenia objawów	obserwacja i leczenie w zespole opieki paliatywnej
	badania laboratoryjne i obrazowe	według indywidualnych wskazań	głównie w celu wyjaśnienia przyczyny uporczywych dolegliwości (zwłaszcza bólu)

[a] – TSH (*thyroid-stimulating hormone*), hormon tyreotropowy

W trakcie wizyt kontrolnych, nie rzadziej niż raz w roku, wykonuje się także tradycyjnie zdjęcie rentgenowskie (RTG) lub TK klatki piersiowej, choć nie udowodniono przydatności tych badań u chorych bez objawów [10]. U chorych narażonych na dym tytoniowy, oprócz pomocy w wyjściu z nałogu, preferowane jest coroczne wykonywanie TK klatki piersiowej. Badania obrazowe innych narządów są uzasadnione jedynie w przypadku wystąpienia objawów lub podejrzenia wznowy nowotworu. W przypadku uogólnienia nowotworu radykalne leczenie stosuje się rzadko; z reguły możliwe jest wyłącznie leczenie paliatywne lub objawowe. Wykrycie drugiego, niezależnego nowotworu, np. raka płuca, wymaga, w zależności od stopnia zaawansowania i ogólnego stanu chorego, wdrożenia odrębnego postępowania. W rakach narządów głowy i szyi nie znalazły klinicznego zastosowania markery nowotworowe [11]. Nieuzasadnione jest także regularne wykonywanie kontrolnych badań laboratoryjnych, poza oceną czynności tarczycy u chorych po napromienianiu obejmującym ten gruczoł [9].

Skutki radykalnego leczenia operacyjnego, oprócz niedających się uniknąć w niektórych sytuacjach trwałych okaleczeń, występują zwykle już w okresie pooperacyjnym i z czasem się zmniejszają. Z kolei zmiany w narządach i tkankach związane z radioterapią są trudno odwracalne i mogą się nasilać. W ocenie późnych odczynów popromiennych szczególną rolę odgrywa wywiad oraz ocena obszaru objętego napromienianiem. U chorych otrzymujących równocześnie radykalną radioterapię i chemioterapię skumulowane dawki leków cytotoksycznych są na ogół małe, zatem ryzyko późnych następstw chemioterapii jest niewielkie.

U chorych otrzymujących paliatywne leczenie najważniejsze jest utrzymanie jak najlepszej jakości życia. W tym celu należy starannie ocenić dolegliwości chorego i w razie potrzeby podjąć doraźne działania. Badania obrazowe znajdują zastosowanie w szczególnych sytuacjach, na przykład dla ustalenia przyczyny dolegliwości.

W nowotworach głowy i szyi nie przeprowadzono dobrej jakości kohortowych badań prospektywnych oraz z randomizacją chorych, zatem schematy obserwacji po leczeniu stanowią odzwierciedlenie praktyk przyjętych w poszczególnych ośrodkach oraz opinii ekspertów. Ponieważ ta grupa nowotworów jest niejednorodna, istotne jest dostosowanie postępowania do indywidualnej sytuacji chorego [10, 11].

Pierwotne nowotwory ośrodkowego układu nerwowego

Największą grupę pierwotnych nowotworów ośrodkowego układu nerwowego (OUN) stanowią glejaki. W opublikowanej w 2021 roku nowej klasyfikacji WHO istotną rolę w określeniu poszczególnych typów i stopnia zróżnicowania glejaków przypisano zaburzeniom molekularnym, takim jak mutacje IDH (korzystne rokowniczo), kodelecje 1p/19q (korzystne rokowniczo) czy delecje CDKN2A/B (niekorzystne rokowniczo) [12]. Glejaki o 2. stopniu złośliwości to m.in. gwiaździaki, skąpodrzewiaki i glejaki mieszane; stopień 3. tworzą gwiaździaki lub skąpodrzewiaki anaplastyczne, a stopień 4. – glejak wielopostaciowy.

Zasady obserwacji chorych na glejaki po radykalnym leczeniu – w zależności od stopnia złośliwości według WHO – przedstawiono w tabeli IV. Nie ma dowodów, że regularna obserwacja poprawia w tej grupie rokowanie [13]. Ogólnie przyjęte postępowanie po leczeniu złośliwych nowotworów mózgu obejmuje regularne wizyty kontrolne w ośrodku, w którym chory był leczony, z oceną stanu neurologicznego

Tabela IV. Zalecane badania kontrolne u chorych na nowotwory mózgu

Nowotwór	Badania kontrolne	Częstotliwość	Uwagi
glejaki 2. i 3. stopnia złośliwości	badanie podmiotowe i przedmiotowe	co 3–6 mies. przez 5 lat, następnie co 6–12 mies.	możliwie jak najszybciej po leczeniu należy odstawić glikokortykosteroidy lub zmniejszyć ich dawkę
	badania laboratoryjne	ze wskazań klinicznych (np. monitorowanie toksyczności chemioterapii lub leków przeciwpadaczkowych)	
	badania obrazowe	MR co 3–6 mies. przez 5 lat, następnie co 12 mies.	
glejaki 4. stopnia złośliwości	badanie podmiotowe i przedmiotowe	co 3–4 mies. przez 2–3 lata, następnie rzadziej	
	badania laboratoryjne	ze wskazań klinicznych (np. monitorowanie przewlekłej toksyczności chemioterapii, glikokortykosteroidów lub leków przeciwpadaczkowych)	
	badania obrazowe	MR co 2–6 tygodni po zakończeniu radioterapii, następnie co 3–4 mies. przez 2–3 lata, potem rzadziej	
oponiaki	badanie podmiotowe i przedmiotowe	w 6. i 12. mies. po leczeniu, co 6–12 mies. przez 5 lat i następnie co 2–3 lata	częstość badań powinna uwzględniać ryzyko nawrotu
	badania laboratoryjne	ze wskazań klinicznych	
	badania obrazowe	MR w schemacie j.w.	

i powtarzanymi regularnie badaniami MR (V, 2B) [14]. Wczesne rozpoznanie ograniczonej wznowy lub progresji nowotworu umożliwia u części chorych wykonanie ponownej resekcji lub radioterapii. Częstość wykonywanych badań obrazowych powinna uwzględniać typ histologiczny, stopień zróżnicowania, ew. obecność zaburzeń molekularnych nowotworu oraz rokowanie [15]. Należy pamiętać, że glejaki 2. stopnia i korzystne rokowniczo glejaki 3. stopnia po adekwatnym leczeniu mogą ulec transformacji histologicznej i progresji nawet po kilku latach.

We wczesnej ocenie obrazowej po leczeniu operacyjnym i radiochemioterapii glejaka wielopostaciowego szczególną trudność może sprawiać zjawisko tzw. pseudoprogresji, czyli zmiany spowodowanej leczeniem, przypominającej progresję nowotworu. Do pseudoprogresji dochodzi najczęściej w ciągu kilku miesięcy po leczeniu. W różnicowaniu pseudoprogresji i rzeczywistej progresji przydatne są badania dyfuzji, perfuzji i spektroskopii rezonansu magnetycznego [16], jak również pozytonowa tomografia emisyjna z tomografią komputerową (PET-TK) z wykorzystaniem znakowanej tyrozyny, choliny, tymidyny lub metioniny [16].

Drugą co do częstości grupę nowotworów OUN stanowią oponiaki. Są one często wykrywane przypadkowo i jeżeli nie powodują objawów, preferuje się wyłączną obserwację z powtarzanymi badaniami MR z kontrastem. Obserwacja po leczeniu oponiaków jest długotrwała i dostosowywana do sytuacji pacjenta. U chorych po leczeniu operacyjnym jej głównym celem jest wczesne wykrycie wznowy lub progresji nowotworu. Dochodzi do niej w ciągu 5 lat od kilku procent chorych po resekcji Simpson 0 (całkowita resekcja guza z marginesem 2–3 cm) do 80–100% chorych z cechą Simpson 5 (biopsja guza). Wczesne wykrycie wznowy lub progresji nieusuniętego albo napromienianego guza u większości chorych umożliwia podjęcie dalszego leczenia. U chorych po radykalnej radioterapii ważnym celem obserwacji jest wykrycie nowych objawów neurologicznych, które mogą być zarówno powikłaniem leczenia, jak i nawrotem nowotworu. Podstawą obserwacji są badania MR z kontrastem, które wykonuje się 3–6 miesięcy po leczeniu, co 6–12 miesięcy przez 5 lat i następnie co 2–3 lata (V, 2B). Nie ma jednak dowodów, aby obrazowe badania kontrolne wpływały na zmianę decyzji terapeutycznych u chorych bez objawów klinicznych [17]. Częstość badań kontrolnych należy dostosować do ryzyka progresji, wieku i współistniejących chorób [18]. Ponieważ wznowy oponiaków zdarzają się nawet po kilkunastu latach, nie można określić terminu zakończenia obserwacji.

Podobne zalecenia dotyczą obserwacji chorych po leczeniu rzadszych i łagodnych nowotworów OUN. Częstość badań powinna być dostosowana do sytuacji pacjenta, wyniku pierwotnego leczenia, lokalizacji guza i jego postaci histologicznej. Z tego powodu obserwację po leczeniu nowotworów OUN powinien prowadzić zespół, który leczył chorego i ma dostęp do dokumentacji – w tym do planu zastosowanej radioterapii.

Nowotwory klatki piersiowej

Badania kontrolne u chorych na pierwotne nowotwory klatki piersiowej (rak płuca, rakowiaki, międzybłoniak opłucnej, nowotwory grasicy) mają na celu wczesne wykrycie nawrotu choroby oraz powikłań związanych z leczeniem [19]. U chorych na raka płuca istotne jest również wykrywanie wtórnych pierwot-

nych nowotworów związanych z paleniem tytoniu [20]. Ważną część badań kontrolnych stanowi również przeciwdziałanie uzależnieniu od tytoniu i pomoc w wyjściu z nałogu [5, 20].

W związku z brakiem badań z randomizacją zasady prowadzenia badań kontrolnych chorych na pierwotne nowotwory klatki piersiowej oparte są na względnie słabych dowodach naukowych. Postępowanie w ramach obserwacji zależy od intencji leczenia. U chorych leczonych radykalnie obserwację należy prowadzić według założonego schematu, natomiast u chorych leczonych paliatywnie rodzaj i częstotliwość badań kontrolnych zależy od indywidualnej sytuacji klinicznej; w obu przypadkach nie ma uzasadnienia aktywne poszukiwanie bezobjawowych przerzutów poza klatką piersiową [19, 21].

Niedrobnokomórkowy rak płuca

Nawroty nowotworu po doszczętnej resekcji miąższu płucnego oraz radykalnej radiochemioterapii lub radioterapii występują najczęściej w ciągu pierwszych 2 lat [20, 22], co uzasadnia większą częstość wykonywania badań kontrolnych w tym okresie (tab. V). Standardową metodą obrazowania w obserwacji chorych po doszczętnej resekcji miąższu płucnego jest TK klatki piersiowej z dożylnym podaniem środka kontrastowego (II, A). Badanie TK pozwala wcześniej niż badanie RTG wykryć nawrót lub wtórny nowotwór w obrębie klatki piersiowej, jednak jego wpływ na wskaźniki przeżycia jest niepewny [19, 21, 23–26]. Wykonywanie TK częściej niż co 6 miesięcy nie poprawia wyników leczenia [27]. Po 2 latach obserwacji, w zależności od ryzyka nawrotu, można rozważyć kontynuowanie obserwacji przy użyciu niskodawkowej TK bez kontrastu. Wykonywanie badania PET-TK w ramach obserwacji po radykalnym leczeniu nie ma naukowego uzasadnienia. Obserwację chorych po radykalnej radiochemioterapii lub radioterapii prowadzi się według takich samych zasad, jednak stanowią one ekstrapolację schematu stosowanego u chorych leczonych chirurgicznie (IV, 2A).

Obserwację chorych na niedrobnokomórkowego raka płuca po paliatywnym leczeniu należy dostosować do indywidualnej sytuacji klinicznej – rodzaj i częstotliwość badań powinny w największym stopniu uwzględniać możliwości ew. leczenia w przypadku progresji. Najważniejsze znaczenie ma badanie podmiotowe i przedmiotowe wykonywane co 3 miesiące, a u chorych z odpowiedzią na leczenie – badania obrazowe (przede wszystkim – RTG, a w sytuacjach wątpliwych – TK) (III, 2A). W badaniu z randomizacją wykazano, że schematy badań kontrolnych dostosowane do objawów zgłaszanych elektronicznie przez chorych pozwalają wcześniej niż tradycyjny system wykryć progresję nowotworu i zwiększają możliwości leczenia, co przekłada się na wydłużenie czasu całkowitego przeżycia [28].

Wydłużenie przeżycia chorych na zaawansowanego niedrobnokomórkowego raka płuca związane z upowszechnieniem leczenia ukierunkowanego molekularnie i immunoterapii uzasadnia bardziej aktywną obserwację wybranych chorych. Istotne jest również monitorowanie swoistych powikłań (np. wczesnych i późnych narządowych działań niepożądanych inhibitorów immunologicznych punktów kontrolnych).

Drobnokomórkowy rak płuca

Schemat badań kontrolnych po leczeniu chorych na drobnokomórkowego raka płuca w stopniach zaawansowania I–III jest podobny do zalecanego w niedrobnokomórkowym raku po radykalnym leczeniu (tab. V). Zalecenie to jest jednak oparte jedynie na wynikach badań obserwacyjnych (III, B). Korzyści mogą dotyczyć szczególnie chorych z całkowitą odpowiedzią po radiochemioterapii w dobrym stanie sprawności i bez przetrwałych powikłań, u których w przypadku nawrotu nowotworu można ponownie zastosować leczenie przyczynowe [29].

Obserwacja chorych na drobnokomórkowego raka płuca w IV stopniu zaawansowania jest podobna do zalecanej w zaawansowanym niedrobnokomórkowym raku płuca (III, B). U chorych, którzy w ramach pierwotnego leczenia nie otrzymali elektywnego napromieniania mózgu można rozważyć wykonywanie badania MR mózgowia co 3 miesiące w pierwszym roku i następnie co 6 miesięcy [30] (I, 2A).

Rakowiaki

Obserwacja chorych na rakowiaki układu oddechowego, w zależności od typu histologicznego (rakowiaki typowe lub atypowe) i założenia leczenia (radykalne lub paliatywne), jest podobna jak w raku płuca (IV, 2A) [31].

Międzybłoniak opłucnej

W zależności od założenia leczenia (radykalna resekcja lub postępowanie paliatywne) obserwacja chorych na międzybłoniaka opłucnej obejmuje badanie podmiotowe i przedmiotowe oraz TK klatki piersiowej (IV, 2A) [32].

Nowotwory grasicy

W obserwacji chorych na grasiczaki w stopniach I i II poddanych radykalnemu leczeniu, oprócz badania podmiotowego i przedmiotowego (co 3 miesiące), należy wykonywać TK klatki piersiowej po 3 miesiącach, a następnie co 12 miesięcy. W bardziej zaawansowanych grasiczakach badania obrazowe należy wykonywać co 6 miesięcy przez 2 lata i następnie co 12 miesięcy (IV, B) [33].

Nowotwory układu pokarmowego

Obserwację po radykalnym leczeniu chorych na nowotwory układu pokarmowego prowadzi się na ogół przez 5 lat (tab. VI). Należy jednak podkreślić, że zasady prowadzenia badań kontrolnych są wypadkową zaleceń towarzystw naukowych, opinii ekspertów i przyjętej praktyki klinicznej, a nie wyników badań z randomizacją. W związku z tym jakość dowodów naukowych i siłę zaleceń dla wszystkich zasad wymienionych w tabeli VI należy określić na, co najwyżej, V, 2A. Co istotne, nie wykazano, aby regularne wizyty kontrolne poprawiały rokowanie

Tabela V. Zalecane badania kontrolne u chorych na nowotwory klatki piersiowej

Typ nowotworu i intencja leczenia	Badania kontrolne	Częstotliwość	Uwagi
rak niedrobnokomórkowy			
intencja radykalna	badanie podmiotowe i przedmiotowe (uwzględnienie objawów związanych z ewentualnym nawrotem nowotworu i niepożądanymi działaniami przebytego leczenia)	przez pierwsze 2 lata co 3 miesiące, następnie co 6 miesięcy lub w zależności od wskazań klinicznych	obserwacja oparta na zgłaszanych elektronicznie objawach może być skuteczniejsza; nie ma wskazań do poszukiwania bezobjawowych przerzutów poza klatką piersiową; większa częstość badań TK w przypadku obecności zmian resztkowych
	TK klatki piersiowej z dożylnym podaniem środka kontrastowego	przez pierwsze 2 lata co 6 miesięcy, następnie co 12 miesięcy[a]	
intencja paliatywna	z uwzględnieniem indywidualnej sytuacji klinicznej		ew. z zastosowaniem elektronicznych aplikacji
rak drobnokomórkowy			
stopień I–III	jak w raku niedrobnokomórkowym po radykalnym leczeniu		
stopień IV	jak w zaawansowanym raku niedrobnokomórkowym		
rakowiaki	jak w raku płuca, w zależności od intencji leczenia		
międzybłoniak opłucnej	jak w raku płuca, w zależności od intencji leczenia		
nowotwory grasicy			
stopień I–II, intencja radykalna	badanie podmiotowe i przedmiotowe	co 3 miesiące	
	TK klatki piersiowej	po 3 miesiącach, następnie co 12 miesięcy	
wyższe stopnie zaawansowania	TK klatki piersiowej	co 6 miesięcy przez 2 lata, następnie co 12 miesięcy	

[a] – po 2 latach można rozważyć kontynuację obserwacji przy zastosowaniu niskodawkowej TK

w jakimkolwiek umiejscowieniu nowotworu. Wskazuje to na możliwość i potrzebę indywidualizacji postępowania w zależności od ryzyka nawrotu, uwarunkowań organizacyjnych i oczekiwań chorego.

Szerszego omówienia wymaga postępowanie u chorych na raka jelita grubego (RJG), przede wszystkim ze względu na dostępność wyników badań z randomizacją, a także ustaloną rolę leczenia operacyjnego w rozsianej chorobie. RJG charakteryzuje się dużą częstością nawrotów potencjalnie kwalifikujących się do radykalnego leczenia (ograniczony rozsiew do wątroby, nawroty miejscowe). Sugeruje to, że regularna obserwacja chorych po radykalnym leczeniu (w tym zwłaszcza wykonywanie badań obrazowych) może się przekładać na wcześniejsze wykrywanie nawrotów i związane z tym częstsze stosowanie radykalnego ich leczenia, a w efekcie – na poprawę rokowania.

Wyniki kolejnych metaanaliz badań z randomizacją publikowanych w bazie Cochrane, oceniających wartość intensywnej, regularnej obserwacji w porównaniu z tzw. minimalną obserwacją u chorych na RJG po radykalnym leczeniu miejscowym prowadzą do zaskakujących wniosków. Przeglądy publikowane w latach 2002 i 2007 wskazywały, że regularne wizyty kontrolne i wykonywanie badań dodatkowych związane są z mniejszą ogólną umieralnością, ale nie mają istotnego wpływu na umieralność związaną z nowotworem. Tłumaczono to m.in. pozytywnym wpływem intensywnej obserwacji na skuteczniejszą ogólną edukację prozdrowotną, częstsze wykrywanie i leczenie późnych niepożądanych objawów oraz skuteczniejsze wykrywanie i leczenie współistniejących chorób, w tym innych nowotworów. Wydłużenie czasu całkowitego przeżycia stanowiło w przeszłości silny dowód przemawiający za celowością prowadzenia intensywnego nadzoru u chorych na RJG, pomimo że heterogenność badań objętych metaanalizą nie pozwalała na określenie optymalnego schematu i zakresu obserwacji. Począwszy od 2016 roku aktualizacje tej publikacji, obejmujące coraz większą liczbę badań, nie potwierdziły jednak korzystnego wpływu intensywnych badań kontrolnych. Ostatnia metaanaliza Cochrane, zawierająca dane z 16 badań klinicznych, w tym 15 (ponad 12,5 tysiąca chorych)

Tabela VI. Zalecane badania kontrolne u chorych na nowotwory układu pokarmowego (V, 2A)

Nowotwór	Badania kontrolne	Częstotliwość	Uwagi
rak przełyku	badanie podmiotowe i przedmiotowe	co 3–6 mies. przez 2 lata, następnie co 12 mies.	korzyści z regularnego wykonywania badań endoskopowych i obrazowych mogą odnieść chorzy, u których możliwe jest radykalne leczenie miejscowego nawrotu (np. po chemioradioterapii); u pozostałych osób należy przede wszystkim oceniać powikłania przebytego leczenia, w tym stan odżywienia
	badania laboratoryjne, obrazowe i endoskopia	ze wskazań klinicznych	
rak żołądka	badanie podmiotowe i przedmiotowe, morfologia krwi	co 3–6 mies. przez 2 lata, następnie co 12 mies.	należy oceniać następstwa przebytego leczenia przeciwnowotworowego, w tym stan odżywienia; konieczne jest uzupełnienie niedoborów witaminy B_{12}
	inne badania laboratoryjne, obrazowe i endoskopia	ze wskazań klinicznych.	
rak trzustki	badanie podmiotowe i przedmiotowe	co 3–6 mies. przez 2 lata, następnie co 12 mies.	głównie rozpoznawanie i terapia następstw radykalnego leczenia (np. cukrzyca, niedobór enzymów trzustkowych)
	badania laboratoryjne i obrazowe	ze wskazań klinicznych	
rak wątrobowokomórkowy	badanie podmiotowe i przedmiotowe, badania laboratoryjne oceniające czynność wątroby, TK lub MR jamy brzusznej	co 3–6 mies. przez 2 lata, następnie co 6–12 mies.	uzasadnieniem regularnego wykonywania badań obrazowych jest możliwość zastosowania miejscowego leczenia u znacznej części chorych z nawrotem w wątrobie; u wszystkich chorych należy oceniać wydolność wątroby; chorzy po przeszczepieniu wątroby, z uwagi na konieczność prowadzenia immunosupresyjnego leczenia, powinni być obserwowani w ośrodkach transplantacyjnych
rak dróg żółciowych	badanie podmiotowe i przedmiotowe	co 3–6 mies. przez 2 lata, następnie co 6–12 mies.	ESMO[a] zaleca regularne wykonywanie badań laboratoryjnych i obrazowych
	badania laboratoryjne (w tym oznaczenie CA 19.9 u osób z wyjściowo podwyższonym stężeniem) oraz obrazowe	ze wskazań klinicznych	
rak okrężnicy	badanie podmiotowe i przedmiotowe	co 3–6 mies. przez 3 lata, następnie co 6–12 mies. przez 2 lata	możliwe modyfikacje w zależności od ryzyka nawrotu. Kontrowersje przedstawiono w tekście
	badania laboratoryjne, obrazowe i kolonoskopia	stężenie CEA[b] w surowicy co 3-6 mies. przez 3 lata, następnie co 6–12 mies. przez 2 lata. TK j. brzusznej, miednicy i klatki piersiowej co 6-12 mies. przez 3 lata, następnie co 12 mies. przez 2 lata kolonoskopia[c] w 1. roku, następnie co 3–5 lat; inne badania (w tym PET-TK) – ze wskazań klinicznych	
rak odbytnicy	badanie podmiotowe i przedmiotowe	co 3–6 mies. przez 3 lata, następnie co 6–12 mies. przez 2 lata	możliwe modyfikacje w zależności od ryzyka nawrotu; kontrowersje przedstawiono w tekście; wartość intensywnej obserwacji budzi jeszcze więcej wątpliwości niż w przypadku raka okrężnicy, bowiem u chorych z nawrotem miejscowym częściej występują objawy kliniczne; u chorych poddanych endoskopowym zabiegom oszczędzającym albo leczonych bez udziału chirurgii po uzyskaniu całkowitej remisji klinicznej po chemioradioterapii, prowadzi się ścisły nadzór endoskopowy i obrazowy w wyspecjalizowanych ośrodkach
	badania laboratoryjne, obrazowe i kolonoskopia	stężenie CEA[b] w surowicy co 3–6 mies. przez 3 lata, następnie co 6–12 mies. przez 2 lata. TK j. brzusznej, miednicy (albo MR miednicy) i klatki piersiowej co 6–12 mies. przez 3 lata, następnie co 12 mies. przez 2 lata; kolonoskopia[c] w 3.–5. roku; inne badania (w tym PET-TK) – ze wskazań klinicznych	

→

Tabela VI cd. Zalecane badania kontrolne u chorych na nowotwory układu pokarmowego (V, 2A)

Nowotwór	Badania kontrolne	Częstotliwość	Uwagi
rak kanału odbytu	badanie podmiotowe i przedmiotowe	pierwsza ocena po 2 mies. od zakończenia chemioradioterapii, następnie co 3 mies. przez 3 lata i co 6 mies. przez kolejne 2 lata (zawsze łącznie z badaniem *per rectum*); u kobiet badanie cytologiczne wymazu z szyjki macicy co 12 mies.	stwierdzenie resztkowego guza w pierwszym badaniu kontrolnym nie upoważnia do rozpoznania niepowodzenia leczenia
	badania laboratoryjne i obrazowe	ze wskazań klinicznych	

[a] – European Society for Medical Oncology; [b] – antygen zarodkowo-płodowy (*carcino-embryonic antigen*); [c] – jeśli nie wykonano pełnej kolonoskopii przed leczeniem radykalnym, należy ją wykonać w ciągu kilku miesięcy po zabiegu w celu wykrycia ewentualnych guzów synchronicznych

z analizą czasu ogólnego przeżycia ukazała się w 2019 roku [34]. Podobnie jak we wcześniejszych publikacjach, u osób poddanych intensywniejszemu nadzorowi niemal dwukrotnie częściej stosowano radykalne operacyjne leczenie nawrotu, a niemal dwukrotnie rzadziej wykrywano nawroty interwałowe tj. rozpoznawane po wystąpieniu klinicznych objawów pomiędzy zaplanowanymi wizytami kontrolnymi. Mimo to, względne ryzyko zgonu (*hazard ratio* – HR) pacjentów poddanych intensywniejszym badaniom kontrolnym wyniosło 0,91 (95% CI: 0,80–1,04) w porównaniu do minimalnego nadzoru, co dowodzi z najwyższym stopniem wiarygodności naukowej, że postępowanie takie nie zmniejsza ogólnej umieralności. Podobnie jak wcześniej, nie wykazano także zmniejszenia liczby zgonów związanych z RJG (HR 0,93; 95% CI: 0,81–1,07). Żadna z ocenianych interwencji (częstsze wizyty kontrolne, oznaczanie stężenia CEA, wykonywanie badań obrazowych) nie wpływała na czas ogólnego przeżycia w porównaniu do braku takiej interwencji. Pomimo tak silnych dowodów, publikowane ostatnio zalecenia towarzystw naukowych nie uległy istotnym zmianom.

Pewne światło na to, jaki rodzaj badań kontrolnych ma wpływ na częstość leczenia chirurgicznego nawrotów, mogą rzucić wyniki opublikowanego w 2014 roku prospektywnego badania z randomizacją FACS (*follow-up after colorectal surgery*) [35]. Włączono do niego 1202 chorych radykalnie leczonych z powodu RJG i porównano 4 rodzaje strategii badań kontrolnych:

1. oznaczanie stężenia CEA (*carcino-embryonic antigen* – antygen rakowo-zarodkowy) w surowicy co 3 miesiące przez 2 lata, następnie co 6 miesięcy przez 3 lata,
2. wykonywanie TK jamy brzusznej, miednicy i klatki piersiowej co 6 miesięcy przez 2 lata i co 12 miesięcy przez następne 3 lata,
3. oznaczanie CEA i wykonywanie TK łącznie,
4. minimalną obserwację, podczas której badania były wykonywane tylko w razie wystąpienia objawów.

W grupach 1 i 4 możliwe było – na wyrażone na początku trwania badania życzenie lekarza – jednorazowe wykonanie TK jamy brzusznej, miednicy i klatki piersiowej pomiędzy 12. a 18. miesiącem obserwacji. U wszystkich chorych w 1. roku wykonywano kolonoskopię i powtarzano ją po 5 latach; u chorych z grupy 2 i 3 kolonoskopię wykonywano także w 2. roku obserwacji. Po niemal 5 latach obserwacji wykazano, że częstość radykalnego leczenia operacyjnego nawrotów była większa w grupach 1–3 w porównaniu z grupą 4 (odpowiednio 6,7%, 8%, 6,7% oraz 2,3%); nie stwierdzono jednak istotnej różnicy w częstości zgonów. Wyniki tego badania pozostają w sprzeczności z zaleceniami dotyczącymi intensywnego nadzoru, a w szczególności zasadnością kojarzenia regularnej oceny obrazowej z oznaczaniem stężenia CEA. Prawdopodobnie jednorazowe wykonanie TK pomiędzy 12. a 18. miesiącem obserwacji, połączone z oznaczaniem stężenia CEA co 3 miesiące przez 2 lata a następnie co 6 miesięcy przez 3 lata, może z powodzeniem zastąpić wielokrotne badania TK.

Wyniki badania FACS są ignorowane, a zarówno ESMO (European Society for Medical Oncology), jak i amerykańskie NCCN (National Comprehensive Cancer Network) i ASCO (American Society of Clinical Oncology) zalecają wykonywanie u chorych na RJG zarówno regularnych oznaczeń stężenia CEA, jak i badań obrazowych, co znalazło odzwierciedlenie w obecnym dokumencie (tab. VI) [36–40].

Rak piersi

Głównym celem badań kontrolnych po leczeniu z powodu raka piersi jest wczesne wykrycie miejscowego i regionalnego nawrotu choroby oraz wtórnych nowotworów, obserwacja w kierunku późnych powikłań (związanych także z wcześniejszą menopauzą czy osteoporozą), poradnictwo psychologiczne i socjologiczne (w tym zalecanie fizycznej aktywności i zachowania właściwej masy ciała), a także ocena późnych wyników leczenia. Mniejsze znaczenie ma natomiast aktywne poszukiwanie bezobjawowych przerzutów odległych, ponieważ ich wcześniejsze wykrycie w wyniku rozszerzonego zakresu badań kontrolnych nie ma istotnego wpływu na czas i jakość życia (I, 1) [41–44].

Wyniki badań wykazują, że skuteczność badań kontrolnych prowadzonych przez specjalistów dziedzin onkologicznych i przeszkolonych lekarzy rodzinnych jest porównywalna

(I, 1) [41, 42, 45, 46]. Co prawda nawroty raka piersi zdarzają się nawet po wielu latach, ale z upływem czasu ich ryzyko maleje, a równocześnie pojawiają się inne problemy zdrowotne związane ze starzeniem. W tej sytuacji, po okresie największego ryzyka nawrotu, preferowana jest opieka sprawowana przez lekarza pierwszego kontaktu, która ma bardziej kompleksowy charakter. Rozwiązanie takie znalazło się w wielu międzynarodowych zaleceniach [41, 42, 45].

Zasady obserwacji chorych po radykalnym leczeniu przedinwazyjnego raka przewodowego oraz raka inwazyjnego w stopniu I–III przedstawiono w tabeli VII [47]. W ciągu pierwszych 2 lat od zakończenia leczenia zaleca się wizyty kontrolne co 3–4 miesiące, następnie od 3. do 5. roku co 6–8 miesięcy, a po 5 latach – co 12 miesięcy (II, 2A). Schemat ten ma charakter empiryczny, bowiem nie przeprowadzono badań oceniających częstość badań kontrolnych wśród ogółu chorych na raka piersi i w poszczególnych podgrupach [41–44, 46, 48].

Największe znaczenie w rozpoznawaniu nawrotu choroby ma badanie przedmiotowe i podmiotowe [47]. Należy także ocenić stan psychiczny chorej i obecność objawów endokrynologicznych (uderzenia gorąca, dyspareunia, suchość pochwy, zaburzenia płciowe). Jedynym zalecanym obrazowym badaniem w ramach kontroli po leczeniu jest rentgenowska mammografia (MMG) (II, 2A) [41–44, 48, 49]. Wykazano, że – niezależnie od wieku chorych – wykonywana co 12 miesięcy MMG pozwala obniżyć ryzyko zgonu z powodu raka piersi [48, 49]. U chorych leczonych z oszczędzeniem piersi pierwszą kontrolną MMG należy wykonać po 6 miesiącach od zakończenia pooperacyjnej radioterapii. Nie ma natomiast wskazań do rutynowego wykonywania USG i MR piersi; badania te są uzasadnione jedynie w przypadku trudności w ocenie MMG [50, 51]. U chorych po zabiegach rekonstrukcyjnych piersi z wykorzystaniem endoprotez MMG ma ograniczoną wartość i nie jest zalecana. W tej grupie chorych większe znaczenie w rozpoznaniu nawrotu w tkance podskórnej lub w obrębie mięśni klatki piersiowej ma badanie przedmiotowe uzupełnione MR [52].

U chorych bez podejrzanych objawów nie zaleca się wykonywania badań laboratoryjnych (morfologii krwi, biochemii), stężenia surowiczych markerów nowotworowych (CA15-3/CA27.29, CEA) ani innych niż MMG badań obrazowych, takich jak USG jamy brzusznej, RTG klatki piersiowej, TK, MR, PET czy scyntygrafia kości, bowiem nie mają one wpływu na czas przeżycia (I, 2A) [41–44]. U chorych z zachowaną macicą, które otrzymują uzupełniające leczenie tamoksyfenem, istnieje zwiększone ryzyko raka endometrium, co uzasadnia wykonywanie co 12 miesięcy badania ginekologicznego (I, 1) [41–43, 53]. Częstość kontrolnych badań ginekologicznych można zmniejszyć u chorych po histerektomii i owariektomii, nie ma natomiast dowodów uzasadniających rutynowe wykonywanie śródpochwowego badania USG [41–43].

U chorych po menopauzie (naturalnej lub indukowanej farmakologicznie czy chirurgicznie), zwłaszcza leczonych inhibitorami aromatazy, istnieje podwyższone ryzyko osteoporozy [41, 42, 54, 55]. Do grupy podwyższonego ryzyka zdarzeń kostnych należą również chore powyżej 65 r.ż. oraz młodsze z rozpoznaną osteoporozą lub jej rodzinnym występowaniem, wskaźnikiem masy ciała <18 kg/m^2, palące tytoń, nadużywające alkoholu i mało aktywne ruchowo [56]. Z tego powodu w tych grupach wskazana jest regularna ocena gęstości kości z wykorzystaniem densytometrii, a także uzupełnianie niedoborów wapnia i witaminy D3 (I, 1).

U chorych na HER2-dodatniego raka piersi po zakończonym uzupełniającym leczeniu trastuzumabem i bez objawów polekowego uszkodzenia układu krążenia nie ma potrzeby regularnego wykonywania badań echo- i elektrokardiograficznych (I, 1) [41–43].

U chorych obciążonych wywiadem rodzinnym należy rozważyć wykonanie badania genetycznego w kierunku nosicielstwa mutacji *BRCA,* jeśli nie przeprowadzono ich wcześniej. Chore należy zachęcać do aktywności fizycznej (co najmniej 4 godziny ćwiczeń w tygodniu), unikania nadużywania alkoholu i palenia tytoniu (II, 2A) oraz do właściwej diety w celu zachowania wskaźnika masy ciała w zakresie 20–25 (II, 2A) [57, 58].

Ciąża po przebytym leczeniu z powodu raka piersi nie zwiększa ryzyka nawrotu. Dotychczas nie określono bezpiecznego odstępu, jaki należy zachować pomiędzy zakończeniem leczenia a ciążą. Ciąża jest przeciwwskazana u chorych w trakcie uzupełniającego leczenia tamoksyfenem. W zapobieganiu ciąży zalecane jest stosowanie środków mechanicznych (prezerwatywa, wkładka domaciczna), bowiem istnieje mało danych dotyczących bezpieczeństwa stosowania po leczeniu z powodu raka piersi hormonalnych preparatów antykoncepcyjnych. Hormonalna terapia zastępcza (HTZ) zwierająca estrogen i progestagen zwiększa ryzyko nawrotu nowotworu i jest przeciwwskazana (I, 1) [59]. Bezpieczeństwo stosowania HTZ z wykorzystaniem wyłącznie estrogenów wymaga dalszych badań [60]. U chorych z objawami dyspareunii i innych pochwowych objawów menopauzy można rozważyć stosowanie estrogenów w postaci kremów i dopochwowych tabletek, przy czym wpływ takiego postępowania na ryzyko nawrotu jest niejasny [61–64].

Nie ma zaleceń dotyczących schematu badań kontrolnych u chorych na rozsianego raka piersi. Racjonalne jest dostosowanie rodzaju wykonywanych badań do zgłaszanych dolegliwości, lokalizacji nowotworu oraz stanu ogólnego.

Nowotwory kobiecego układu płciowego

Dane z prospektywnych badań oceniających wpływ badań kontrolnych na czas przeżycia chorych na nowotwory kobiecego układu płciowego są skąpe, a zalecenia oparte głównie na przeglądach piśmiennictwa oraz opiniach towarzystw naukowych i ekspertów [65–68]. Koniecznym elementem kontroli po leczeniu w tej grupie jest badanie ginekologiczne. Ponieważ w Polsce tego badania nie wykonują rutynowo lekarze POZ, obserwację prowadzą głównie onkolodzy lub ginekolodzy. Chore poddane radioterapii powinny pozostać pod opieką

Tabela VII. Badania kontrolne u chorych na raka piersi po radykalnym leczeniu zalecane przez Polskie Towarzystwo Onkologii Klinicznej [47]

Badania kontrolne	Częstotliwość	Jakość, siła
samobadanie	co miesiąc	III, 1
badanie przedmiotowe	pierwsze 2 lata co 3–4 mies.[a]	III, 1
	przez 3–5 lat co 6–8 mies.	
	>5 lat co 12 mies.	
mammografia[b]	co 12 mies.; u chorych po leczeniu oszczędzającym pierwsze badanie po 6 mies.	I, 1
badanie ginekologiczne	co 12 mies. u kobiet z zachowaną macicą, leczonych tamoksyfenem[c]	III, 2B
badania obrazowe i laboratoryjne	tylko ze wskazań klinicznych	V, 3
ocena stanu mineralizacji kości (densytometria)[d]	co 12–24 mies.	III, 2B
ocena masy ciała	zalecane utrzymanie wskaźnika masy ciała w przedziale 20–25	III, 2A

[a] – W przedinwazyjnym raku badania kontrolne co 6 miesięcy przez pierwsze 2 lata, następnie co 12 miesięcy; [b] – MR do rozważenia u nosicielek mutacji w genach *BRCA*; [c] – u chorych bez objawów ze strony narządu rodnego nie ma wskazań do wykonywania śródpochwowego USG oraz biopsji endometrium; [d] – dotyczy chorych o wysokim ryzyku osteoporozy związanej z leczeniem inhibitorami aromatazy lub z zahamowaniem czynności hormonalnej jajników

radioterapeutów, m.in. ze względu na możliwość wystąpienia późnych odczynów popromiennych oraz wtórnych nowotworów. Badania kontrolne rzadszych nowotworów ginekologicznych (mięsaki macicy, nienabłonkowe nowotwory jajnika, choroba trofoblastyczna) należy prowadzić w specjalistycznych ośrodkach, a chorych po leczeniu z oszczędzeniem narządu – w ośrodku, w którym przeprowadzono zabieg.

Badanie ginekologiczne powinno obejmować wizualną ocenę krocza i sromu, ocenę pochwy i szyjki macicy we wziernikach, badanie dwuręczne przez pochwę, badanie palpacyjne przez odbyt i ocenę obwodowych węzłów chłonnych (tab. VIII). W Polsce w ramach badania ginekologicznego często wykonuje się również przezpochwowe badanie USG, jednak w większości międzynarodowych zaleceń nie jest ono ujęte [65–67, 69–71], a Society of Gynecologic Oncologists wręcz nie zaleca jego przeprowadzania [65].

Nawroty nowotworów ginekologicznych najczęściej rozpoznaje się na podstawie objawów klinicznych lub badania przedmiotowego. W związku z tym szczególnie istotne jest edukowanie chorych co do objawów wznowy oraz wyjaśnienie bezzasadności wykonywania badań obrazowych i laboratoryjnych w przypadku braku objawów.

W niektórych krajach u części chorych na nowotwory ginekologiczne o niskim ryzyku nawrotu zaleca się prowadzoną przez pielęgniarki obserwację telefoniczną, uzupełnioną wizytami kontrolnymi w przypadku wystąpienia objawów tzw. *patient initiated follow-up*. Takie rekomendacje przedstawiło m. in. British Gynaecological Cancer Society [72].

Rak błony śluzowej trzonu macicy

Nawroty tego nowotworu w I stopniu zaawansowania występują u 2–15% chorych, natomiast w wyższych stopniach lub w niekorzystnych typach histologicznych mogą sięgać 50% [65]. Około 70–100% wznów występuje w ciągu pierwszych 3 lat [65, 71, 73]. U około połowy chorych wznowie towarzyszą objawy kliniczne, natomiast u chorych bez objawów badanie przedmiotowe pozwala wykryć 35–70% wznów [65]. Objawy kliniczne lub zmiany w badaniu przedmiotowym występują u ponad 80% chorych ze wznową [65]. W prospektywnym badaniu porównującym mniej i bardziej intensywną obserwację, nawet w grupie zwiększonego ryzyka nawrotu nie wykazano wydłużenia czasu przeżycia w wyniku częstszych wizyt kontrolnych wzbogaconych o badania dodatkowe [74]. U chorych bez objawów nie zaleca się wykonywania badania cytologicznego, RTG klatki piersiowej i oznaczania stężenia CA125. Society of Gynecologic Oncologists nie zaleca również wykonywania śródpochwowego USG [65]. Badania obrazowe, takie jak TK, MR czy PET-TK, mają zastosowanie w weryfikacji podejrzenia wznowy oraz przy kwalifikacji do leczenia chorych ze wznową [65, 71].

Rak szyjki macicy

Około 75% nawrotów raka szyjki macicy występuje w ciągu pierwszych 2–3 lat po zakończeniu leczenia [75]. Typowymi objawami wznowy są ból brzucha lub ból w okolicy miednicy mniejszej, krwawienie z pochwy, ból lub obrzęk limfatyczny kończyn dolnych, objawy ze strony układu moczowego, kaszel i ubytek masy ciała. Tylko 26–36% nawrotów wykrywa się w trakcie badań kontrolnych. Badanie fizykalne, które powinno obejmować również badanie przez pochwę i odbyt, pozwala wykryć 29–75% bezobjawowych nawrotów [76]. Badanie cytologiczne pozwala wykryć głównie nowe zmiany w obrębie pochwy i należy je wykonywać raz w roku (tab. VIII). Stwierdzenie zmian w badaniu cytologicznym jest bezwzględnym wskazaniem do wykonania kolposkopii z pobraniem wycinków [75, 76]. Wyniki retrospektywnych badań wskazują jednak, że dzięki tej metodzie rozpoznaje się jedynie 0–17% wznów. Badanie cytologiczne jest mniej przydatne po radioterapii [75].

Tabela VIII. Zalecane badania kontrolne u chorych na nowotwory szyjki i trzonu macicy (IV, 2B), sromu (V, 2B), pochwy (V, 2B), jajnika i jajowodu oraz pierwotnego raka otrzewnej (IV, 2B)

Nowotwór	Badania kontrolne[a]	Częstotliwość
rak trzonu macicy		
stopień FIGO[b] IA G1/G2 (typ endometrioidalny)	podmiotowe i przedmiotowe z badaniem ginekologicznym i *per rectum*, ew. przezpochwowe USG	co 6 mies. w 1. roku, co 6–12 mies. W 2. roku, następnie co 12 mies.
stopień FIGO[b] IA G3, IB-II (typ endometrioidalny)	j.w.	co 3 mies. w pierwszym roku, co 6 mies. do 5 lat, następnie co 12 mies.
stopień FIGO[b] III–IV oraz wszystkie stopnie w przypadku raków innych niż endometrialne	j.w.	co 3 mies. w 1. i 2. roku, co 6 mies. do 5 lat, następnie co 12 mies.
rak szyjki macicy		
niskie ryzyko wznowy: IA, chore leczone wyłącznie chirurgicznie	podmiotowe i przedmiotowe wraz z badaniem ginekologicznym i *per rectum*	co 6 mies. w pierwszych 2 latach, co 12 mies. do 5 lat, po 5 latach powrót do badań obejmujących populację ogólną
	badanie cytologiczne	co 12 mies.
	badania obrazowe	jedynie w sytuacji wskazań klinicznych
podwyższone ryzyko wznowy: chore leczone chirurgicznie z leczeniem uzupełniającym lub poddane radio(chemio)terapii	podmiotowe i przedmiotowe wraz z badaniem ginekologicznym i *per rectum*	co 3 mies. w pierwszych 2 latach, co 12 mies. do 5 lat, po 5 latach powrót do badań obejmujących populację ogólną
	badania obrazowe	jedynie w sytuacji wskazań klinicznych
rak pochwy i sromu		
stopień I–IV	podmiotowe i przedmiotowe z badaniem ginekologicznym i badaniem *per rectum*; u chorych na raka sromu szczególnie uważna ocena makroskopowa sromu, krocza oraz badanie pachwin (ew. wulwoskopia)	co 3 mies. w pierwszych 2 latach, co 6 mies. do 5 lat, następnie co 12 mies.
rak jajnika, jajowodu, pierwotny rak otrzewnej		
stopień FIGO[b] I–IV	podmiotowe i przedmiotowe badanie ginekologiczne, badanie *per rectum* oraz przezpochwowa USG	co 3 mies. w pierwszych 2 latach; co 3–6 mies. w 3. roku, co 6 mies. do 5 lat, następnie co 12 mies.
	antygen CA125	po dyskusji z chorą, razem z badaniem
	badania obrazowe	jedynie w sytuacji wskazań klinicznych
	zalecana konsultacja genetyczna	w chwili rozpoczynania obserwacji lub wystąpienia nowego zachorowania w rodzinie
guzy jajnika o granicznej złośliwości		
stopień FIGO[b] I–IV	zakres badań jak w raku jajnika	co 6 mies. do 5 lat, następnie co 12 mies.
stopień FIGO[b] I z zachowaniem narządu rodnego (po usunięciu przydatka lub guza)	dodatkowo rozważyć usunięcie macicy i drugiego przydatka/przydatków	po zakończeniu rozrodu
guzy jajnika wywodzące się z komórek rozrodczych		
I. rozrodczak (*dysgerminoma*)	zakres badań jak w raku jajnika	co 3 mies. w pierwszych 2 latach, następnie co 12 mies.
II. nie-rozrodczak		
1. guz pęcherzyka żółtkowego (*endodermal sinus tumor / yolk sac tumor*)	stężenie AFP[c], HCG[d], LDH[e]	co 3 mies. do 2 lat wraz z badaniem przedmiotowym
2. potworniak niedojrzały (*teratoma immaturum/malignum*)	badania obrazowe	jedynie w sytuacji wskazań klinicznych i wzrostu stężenia markerów, ew. częściej w ciągu pierwszych 2 lat w przypadku prawidłowego stężenia markerów w trakcie pierwotnego leczenia
3. rak zarodkowy (*carcinoma embryonale*)		
4. kosmówczak zarodkowy (*non-gestational chorioncarcinoma*)		
III. mieszany germinalny guz złośliwy (*tumor mixtus mesodermalis malignus*)		

→

Tabela VIII cd. Zalecane badania kontrolne u chorych na nowotwory szyjki i trzonu macicy (IV, 2B), sromu (V, 2B), pochwy (V, 2B), jajnika i jajowodu oraz pierwotnego raka otrzewnej (IV, 2B)

Nowotwór	Badania kontrolne[a]	Częstotliwość
guzy ze sznurów płciowych		
I. grupa guzów z komórek ziarnistych i podścieliska	jak w raku jajnika	co 3 mies. w pierwszych 2 latach, co 6 mies. po 2 latach
1. ziarniszczak (*folliculoma, granulosa cell tumor*)	badania obrazowe	jedynie w sytuacji wskazań klinicznych
2. guzy z grupy otoczkowiak-włókniak (*thecoma-fibroma*)		
II. guzy z komórek Sertoliego i podścieliska		
1. guz z komórek Sertoliego		
2. guz z komórek Leydiga		
III. guzy pochodzące ze sznurów płciowych i zrębu z obrączkowatymi cewkami (SCTAT – *sex cord tumor with annular tubules*)		

[a] – we wszystkich stopniach zaawansowania badania obrazowe jedynie w sytuacji wskazań klinicznych; [b] – International Federation of Gynecology and Obstetrics (FIGO); [c] – alfa-fetoproteina (AFP); [d] – *human chorionic gonadotropin* (HCG), gonadotropina kosmówkowa; [e] – dehydrogenaza mleczanowa (LDH)

Nie zaleca się wykonywania corocznego badania RTG klatki piersiowej [65, 67, 69, 75]. To i inne badania obrazowe (TK, MR, PET-TK) są wskazane wyłącznie u chorych z podmiotowymi objawami lub nieprawidłowościami w badaniu fizykalnym [77]. Wartość przezpochwowego badania USG jest wątpliwa. Nie zaleca się oznaczania stężenia antygenu SCC (*squamous cell carcinoma antigen*). Ponieważ prawie 40% chorych zgłasza się na nieplanowane wizyty kontrolne z powodu niepokojących objawów, istotne jest zaznajomienie ich z objawami wznowy [75]. Chore, u których wykonano trachelektomię (zabieg z zachowaniem macicy), wymagają badań kontrolnych w ośrodku, w którym przeprowadzono leczenie.

Rak sromu

Do wznowy najczęściej dochodzi w ciągu pierwszych 2 lat po leczeniu, częściej u chorych z przerzutami do węzłów chłonnych. Po 24 miesiącach od zakończenia leczenia ryzyko wznowy jest takie samo u chorych z zajętymi i niezajętymi węzłami chłonnymi, jednak utrzymuje się przez wiele lat (wznowy po 5 latach występują u 35% chorych) [78]. Późna wznowa u ponad 90% chorych ma charakter miejscowy [79]. Z uwagi na rolę wirusów HPV (*human papilloma virus*) w raku sromu istotna jest diagnostyka w kierunku mających tę samą etiologię raka szyjki macicy, pochwy oraz okolicy odbytu. Nie udowodniono wartości klinicznej i nie zaleca się wykonywania dodatkowych badań obrazowych (tab. VIII). Wartość przezpochwowego badania USG jest wątpliwa. W razie występowania objawów podmiotowych lub podejrzenia przerzutów należy wykonać badania obrazowe i postępować tak jak w raku szyjki macicy [65].

Rak pochwy

Rak pochwy jest względnie rzadkim nowotworem, a dane na temat obserwacji po leczeniu są skąpe. Nie wykazano korzyści wynikających z rutynowego wykonywania badań cytologicznych lub obrazowych u kobiet bez objawów podmiotowych (tab. VIII) [65]. W piśmiennictwie nie ma danych dotyczących wartości przezpochwowego USG.

Rak jajnika, rak jajowodu i pierwotny rak otrzewnej

U około 75% chorych na raka jajnika po pierwszorazowym leczeniu dochodzi do nawrotu. Mediana czasu do nawrotu w stopniu IIB–IV wynosi około 22 miesiące [65]. Najczęściej pierwszym objawem wznowy (37% chorych) jest wzrost stężenia CA125, który średnio o 5 miesięcy poprzedza kliniczne objawy nowotworu. U 15% chorych wznowa manifestuje się objawami klinicznymi, a u 4% towarzyszy im wzrost stężenia CA125 [65, 80]. W dużym prospektywnym badaniu klinicznym z losowym doborem chorych wykazano, że rozpoczęcie chemioterapii jedynie na podstawie wzrostu stężenia CA125 nie wydłuża czasu przeżycia [81]. Należy zatem rozważyć i przedyskutować z chorą celowość regularnego oznaczania stężenia tego markera. W ramach obserwacji chorych po leczeniu nie zaleca się również rutynowego oznaczania stężenia białka HE4 [82].

Badania obrazowe (TK, MR, PET-TK) mają zastosowanie w weryfikacji podejrzenia wznowy i w kwalifikacji do leczenia operacyjnego z powodu nawrotu [83]. Nie ma wskazań do rutynowego wykonywania tych badań u chorych bez klinicznych objawów nawrotu.

W nowotworach jajnika o granicznej złośliwości ryzyko nawrotu wynosi około 8%, przy czym około 30% nawrotów ma charakter złośliwy [84]. Wznowy występują często wiele lat po zakończeniu pierwszorazowego leczenia: 70% po 5 latach i 30% po 10 latach [65]. Ryzyko wznowy jest większe po zabiegach oszczędzających [84, 85]. W tej grupie istotne jest

okresowe wykonywanie przezpochwowego badania USG, co pozwala wcześnie rozpoznać nawrót w pozostawionym jajniku i ew. przeprowadzić zabieg [86, 87]. Badania obrazowe (TK, MR, PET-TK) mają zastosowanie wyłącznie w weryfikacji podejrzenia wznowy.

Nienabłonkowe nowotwory jajnika i guzy ze sznurów płciowych

U dużej części chorych na nienabłonkowe nowotwory jajnika można zastosować pierwotne leczenie oszczędzające z zachowaniem macicy i drugiego jajnika. Zalecenia w tej grupie oparte są jedynie na opiniach ekspertów [65, 68]. Konieczna jest wieloletnia obserwacja, ponieważ połowa wznów występuje po 5 latach od zakończeniu leczenia, w tym około połowa – w miednicy. U chorych na nowotwory ze sznurów płciowych wznowy występują nawet po 20 latach od zakończeniu leczenia [88]. Część chorych może otrzymać skuteczną chemioterapię drugiej linii [89].

Nowotwory układu moczowo-płciowego

Rak gruczołu krokowego

Rutynowa kontrola po radykalnym leczeniu raka gruczołu krokowego (RGK) powinna obejmować wywiad i ocenę stężenia swoistego antygenu sterczowego (*prostate-specific antygen* – PSA) oraz, w razie potrzeby, badanie *per rectum* (tab. IX). Wywiad powinien uwzględniać aspekty psychologiczne, ewentualne objawy sugerujące nawrót choroby lub późne powikłania po leczeniu. Badania należy wykonywać co 3 miesiące przez pierwszy rok, co 6 miesięcy w dwóch kolejnych latach, a następnie co rok. Wykonywanie badań obrazowych u chorych bez objawów lub bez wznowy biochemicznej jest nieuzasadnione. Jednorazowe stwierdzenie wzrostu stężenia PSA należy zweryfikować powtórnym badaniem przed podjęciem decyzji o pogłębianiu diagnostyki w celu poszukiwania wznowy. Nadal trwa dyskusja dotycząca definicji wznowy biochemicznej. Jeśli najniższe stężenie PSA po radykalnej prostatektomii nie przekracza 0,01 ng/ml, ryzyko nawrotu wynosi około 4% [90]. Spośród chorych,

Tabela IX. Zalecane badania kontrolne u chorych na nowotwory układu moczowo-płciowego

Nowotwór	Badania kontrolne	Częstotliwość
rak gruczołu krokowego		
	badanie podmiotowe, stężenie PSA[a]	po 3 mies. od zakończenia leczenia, co 6 mies. przez 3 lata, następnie co 12 mies.
	badanie *per rectum*[b]	j.w.
rak nerki		
niskie ryzyko nawrotu[c]	USG i RTG	w 6. mies. i 2. roku
	TK (klatka piersiowa, jama brzuszna)	w 1. i 3. roku, powyżej 3 lat TK co 2 lata; ponadto edukacja pacjenta dotycząca ryzyka nawrotu, wynoszącego około 10%
średnie i wysokie ryzyko nawrotu[c]	TK (klatka piersiowa, jama brzuszna)	co 6 mies. w 1. roku, następnie przez 2 lata co rok, po 3 latach od leczenia – co 2 lata[d]
rak pęcherza moczowego		
I. rak nieinwazyjny		
1. niskie ryzyko nawrotu	cytoskopia	w 3. i 9. mies., następnie co 12 mies.
2. wysokie ryzyko nawrotu	cytoskopia	co 3 mies. przez 2 lata, następnie co 6 mies. przez 3 lata
	cytologia moczu	co 3 mies. przez 2 lata, następnie co 6 mies. przez 3 lata
	TK jamy brzusznej i miednicy, RTG klatki piersiowej	co rok ocena górnych dróg moczowych
	losowe biopsje ściany pęcherza	w przypadku dodatniej cytologii i prawidłowej cystoskopii
II. rak naciekający		
1. radykalna cystektomia	cytologia moczu	co 3–6 mies. przez 2 lata[d], co 6–12 mies. w kolejnych latach[d]
	TK jamy brzusznej i miednicy, RTG klatki piersiowej	co 3–6 mies. przez 2 lata , co 6–12 mies. w kolejnych latach
2. leczenie z zachowaniem pęcherza	cytoskopia	co 3–4 mies. przez 3 lata, co 6–12 mies. w kolejnych latach
	cytologia moczu	co 3–4 mies. przez 3 lata, co 6–12 mies. w kolejnych latach
	TK jamy brzusznej i miednicy, RTG klatki piersiowej	co 3–6 mies. przez 2 lata, co 6–12 mies. w kolejnych latach

→

Tabela IX cd. Zalecane badania kontrolne u chorych na nowotwory układu moczowo-płciowego

Nowotwór	Badania kontrolne	Częstotliwość
	losowe biopsje ściany pęcherza	co 3–6 mies. przez 2 lata
III. rak urotelialny górnego odcinka układu moczowego po nefroureterektomii		
1. niskie ryzyko	cystoskopia	w 3. i 9. mies. następnie co 12 mies.
	TK jamy brzusznej i miednicy, RTG klatki piersiowej	co 6 mies. przez 2 lata, potem co 12 mies.
2. wysokie ryzyko		
	cystoskopia	co 3 mies. przez 2 lata, następnie co 6 mies. przez 3 lata, potem co 12 mies.
	cytologia moczu	co 3 mies. przez 2 lata, następnie co 6 mies. przez 3 lata, potem co 12 mies.
	TK jamy brzusznej i miednicy, RTG klatki piersiowej	co 6 mies. przez 2 lata, potem co 12 mies.
IV. rak urotelialny górnego odcinka układu moczowego po zabiegu oszczędzającym		
1. niskie ryzyko	cytoskopia	w 3. i 6. mies. następnie co rok przez 5 lat
	ureteroskopia	w 3 mies. po zabiegu
	TK jamy brzusznej i miednicy, RTG klatki piersiowej	co 6 mies. przez 2 lata, potem co rok
2. wysokie ryzyko	cystoskopia	w 3. i 6. mies. następnie co rok przez 5 lat
	ureteroskopia	w 3. i 6. mies. po zabiegu
	cytologia moczu	w 3. i 6. mies. następnie co rok przez 5 lat
	cytologia osadu moczu (*in situ*)	w 3. i 6. mies.
złośliwe nowotwory jądra[e] [103]		
	badanie przedmiotowe, markery nowotworowe – alfa-fetoproteina (AFP), beta-gonadotropina kosmówkowa (B-hCG) i dehydrogenaza mleczanowa (LDH), RTG klatki piersiowej	co 3 mies. przez pierwsze 2 lata, co 6 mies. przez kolejne 3 lata, następnie co rok
	TK jamy brzusznej i miednicy	co 6 mies. przez pierwsze 2 lata, następnie według wskazań
	TK klatki piersiowej	według wskazań
	TK głowy	według wskazań
rak prącia [104]		
	badanie przedmiotowe	co 3 mies. przez pierwsze 2 lata, następnie według wskazań
	TK lub MR miednicy[f]	co 3 mies. przez pierwsze 2 lata, następnie według wskazań

[a] – *prostate-specific antygen* (PSA), swoisty antygen sterczowy; [b] – szczególnie uzasadnione u chorych na nowotwory niezróżnicowane lub niewywodzące się z tkanki gruczołowej (np. mięsaki), które nie wydzielają PSA; [c] – oparte na nomogramach uwzględniających stopnie T, N i M, obecność objawów w momencie rozpoznania, zróżnicowanie nowotworu i średnicę guza [98–101]; [d] – tylko w przypadkach uzasadnionych klinicznie i na podstawie indywidualnej oceny ryzyka; [e] – wytyczne European Association of Urology; według wytycznych ESMO u każdego chorego na nowotwory jądra w 2. i 5. roku obserwacji należy także wykonać badania biochemiczne surowicy, oceniające odległe działania niepożądane leczenia (stężenie mocznika, kreatyniny, trójglicerydów, glukozy, LH, FSH, testosteronu oraz frakcji cholesterolu); [f] – tylko u chorych z pierwotnym zajęciem pachwinowych węzłów chłonnych

u których stężenie PSA przekracza 0,05 ng/ml, około 2/3 przeżywa 5 lat bez wznowy biochemicznej [91]. Definicja wznowy biochemicznej po radioterapii według ustaleń RTOG-ASTRO (Radiation Therapy Oncology Group – American Society for Radiation Oncology) z 2006 roku to wzrost stężenia PSA o 2 ng/ml powyżej osiągniętego najniższego stężenia [92]. Stężenie PSA po skutecznym zabiegu operacyjnym powinno się stać nieoznaczalne w ciągu 6 tygodni [93]. Utrzymujące się wykrywalne stężenie PSA świadczy o istnieniu aktywnej choroby (mikroprzerzuty lub choroba resztkowa w miednicy). Gwałtownie wzrastające stężenie PSA świadczy raczej o rozsiewie, podczas gdy nawroty miejscowe cechuje późny i powolny wzrost stężenia PSA [94]. W odróżnieniu od radykalnej prostatektomii, po radioterapii stężenie PSA obniża się do najniższego poziomu dużo wolniej i czasami przekracza nawet 3 lata. Obniżenie stężenia PSA poniżej 0,05 ng/ml związane jest z dobrym rokowaniem [95]. Czas podwojenia stężenia PSA (*PSA doubling time* – PSADT) zależy od lokalizacji nawrotu – PSADT wynoszący kilkanaście miesięcy sugeruje raczej nawrót miejscowy, natomiast kilka miesięcy – rozsiew [96].

Badanie *per rectum* jest szczególnie uzasadnione u chorych na nowotwory niezróżnicowane lub niewywodzące się z tkanki gruczołowej stercza (np. mięsaki) [97]. W takich przypadkach w trakcie progresji nie dochodzi do wzrostu stężenia PSA i badanie *per rectum* może być jedyną metodą rozpoznania bezobjawowej wznowy.

U chorych po radioterapii, u których występują objawy ze strony dolnego odcinka przewodu pokarmowego, należy rozważyć diagnostykę endoskopową w celu ustalenia ich przyczyny (enteropatia po napromienianiu, przewlekłe procesy zapalne, zmiany nowotworowe w obrębie jelita grubego).

Rak nerki

Nie wykazano, aby jakikolwiek schemat obserwacji po radykalnym leczeniu operacyjnym wczesnego raka nerki poprawiał rokowanie. Zasady obserwacji chorych po radykalnym leczeniu raka nerki zawarte są w tabeli IX. Wytyczne te uwzględniają ryzyko nawrotu określone za pomocą zwalidowanych nomogramów, uwzględniających m.in. stopnie T, N i M, obecność objawów w momencie rozpoznania, zróżnicowanie nowotworu i jego średnicę [98–101]. Należy pamiętać, że przerzuty u chorych na raka nerki najczęściej pojawiają się w obrębie płuc i monitorowanie tego obszaru powinno być wykonywane równolegle z oceną jamy brzusznej.

Rak pęcherza moczowego

Ryzyko nawrotu choroby u chorych poddanych radykalnemu wycięciu pęcherza zależy ściśle od tzw. patologicznego stopnia zaawansowania i wynosi od 5% w stopniu pT1 G3 do niemal 100% u chorych z cechą pN2. Ryzyko nawrotu jest największe w pierwszych 2 latach po cystektomii, maleje pomiędzy 2. a 3. rokiem i jest względnie małe po upływie 3 lat. Wykonanie cystoskopii po 3 miesiącach jest uzasadnione u wszystkich chorych poddanych przezcewkowej elektroresekcji nieinwazyjnego raka pęcherza moczowego (*transurethral resection of bladder tumor* – TURbt) oraz u chorych poddanych leczeniu trójmodalnemu z powodu raka naciekającego (tab. IX). W przypadku guzów pT1 G2/G3 sugeruje się przeprowadzenie w ciągu 3 miesięcy powtórnej elektroresekcji miejsc, w których wcześniej wykonano TURbt – w tej grupie u ponad 1/3 chorych stwierdza się utkanie raka. W przypadku guzów małego ryzyka (pojedynczy guz, pTa G1, średnica <3 cm), bez nawrotu w ciągu 3 miesięcy od pierwszej TURbt, kontrolną cystoskopię można opóźnić do 9. miesiąca, a następnie wykonywać ją co 12 miesięcy. U chorych z wysokim ryzykiem nawrotu cystoskopię wykonuje się co 3 miesiące w ciągu pierwszych 2 lat obserwacji, co 4 miesiące w 3. roku, co 6 miesięcy w latach 4. i 5., a następnie co rok. Określenie standardowego postępowania w przypadku guzów średniego ryzyka jest trudne ze względu na dużą zmienność czynników rokowniczych. Jeżeli wystąpi wznowa, schemat kontrolnych badań cystoskopowych wdraża się na nowo. U chorych z pojedynczym guzem pTa G1, u których w ciągu 5 lat nie doszło do nawrotu, można odstąpić od dalszych cystoskopii. U pozostałych chorych wskazane jest ich wykonywanie co rok przez 10 lat, a u chorych z dużym ryzykiem nawrotu – przez całe życie. Wizyty kontrolne, obejmujące także USG nerek i zbiornika jelitowego oraz oznaczenie stężenia kreatyniny i elektrolitów we krwi, przeprowadza się co 3 miesiące w ciągu pierwszych 2 lat, a później co 6 miesięcy do 5 lat po cystektomii. Chorzy poddani radioterapii z zachowaniem pęcherza moczowego wymagają wykonywania kontrolnych cystoskopii co 3 miesiące przez pierwsze 2 lata, a następnie co 6 miesięcy [102].

Nowotwory jądra

Nie ma ogólnie przyjętego schematu dotyczącego rytmu i zakresu badań kontrolnych u chorych leczonych z powodu nowotworów jądra. Wczesne wykrycie i leczenie nawrotu są podstawowym celem regularnie wykonywanych badań kontrolnych w ciągu 5–10 lat od rozpoznania. Rutynowo wykonuje się okresowe oznaczenie surowiczych markerów nowotworowych (AFP, BHCG i LDH) oraz TK jamy brzusznej i miednicy. W ostatnim czasie pojawia się coraz więcej sugestii, aby zamiast TK wykonywać MR, co zmniejsza ryzyko związane z wielokrotnym podawaniem kontrastu i wielokrotną ekspozycją na promieniowanie jonizujące [103].

Rak prącia

W raku prącia ograniczonym do narządu 5-letnie przeżycie wynosi około 85%, a w raku z przerzutami do regionalnych węzłów chłonnych lub okolicznych tkanek – około 60%. W przypadku uogólnionej choroby jedynie 11% chorych przeżywa 5 lat. Pojawiają się doniesienia, że raki prącia związane z zakażeniem HPV charakteryzują się lepszym rokowaniem, jednak obserwacje te wymagają potwierdzenia. W tabeli IX przedstawiono wytyczne Europejskiego Towarzystwa Urologów, dotyczące obserwacji po radykalnym leczeniu z powodu raka prącia [104].

Czerniaki skóry

Dotychczas nie opracowano opartych na dowodach uniwersalnych zaleceń prowadzenia badań kontrolnych po radykalnym leczeniu czerniaków skóry. Częstotliwość i rodzaj badań oraz okres obserwacji należy uzależnić od indywidualnego ryzyka nawrotu związanego z wyjściowym stopniem zaawansowania nowotworu (II, 2A).

Ryzyko nawrotu jest największe w ciągu pierwszych 3 lat po leczeniu, dlatego badania kontrolne powinny być w tym okresie bardziej intensywne (tab. X). Należy jednak pamiętać, że nawroty czerniaka zdarzają się nawet po 10 latach od pierwotnego leczenia [105–112]. Wykrycie nawrotu miejscowo-regionalnego stwarza niejednokrotnie możliwość wyleczenia metodami chirurgicznymi [113–117]. Około 20–28% pierwszych nawrotów czerniaka stanowi wznowa miejscowa lub przerzuty *in transit*, ponad 25% – przerzuty do regionalnych węzłów chłonnych (odsetek ten zmniejszył się po

Tabela X. Zalecane badania kontrolne w czerniaku skóry

Stadium czerniaka	Badania kontrolne	Częstotliwość
wczesne czerniaki po wycięciu ogniska pierwotnego bez przerzutów do węzłów chłonnych (stopnie IA–IIA)	badanie przedmiotowe i podmiotowe obejmujące dokładną ocenę całej skóry, okolicy blizny po usuniętym czerniaku oraz regionalnych węzłów chłonnych; USG regionalnych węzłów chłonnych w stopniach ≥pT1b, gdy nie wykonano biopsji węzła wartowniczego; nie ma wskazań do rutynowego wykonywania badań laboratoryjnych; ew. RTG klatki piersiowej badania obrazowe (TK klatki piersiowej, jamy brzusznej, miednicy, ew. szyi z kontrastem lub PET-TK oraz MR mózgu lub inne) zawsze w razie objawów klinicznych; edukacja chorego obejmująca czynniki ryzyka oraz samokontrolę (ocena skóry i węzłów chłonnych)	co 6–12 miesięcy przez pierwsze 5 lat, następnie raz w roku jeśli są wskazanie kliniczne (kontrolę można prowadzić poza ośrodkiem specjalistycznym)
miejscowo zaawansowane czerniaki po wycięciu ogniska pierwotnego bez przerzutów do węzłów chłonnych (stopnie IIB-IIC)	badanie przedmiotowe i podmiotowe, obejmujące dokładną ocenę całej skóry, okolicy blizny po usuniętym czerniaku oraz regionalnych węzłów chłonnych; RTG klatki piersiowej, USG jamy brzusznej – opcjonalnie; USG regionalnych węzłów chłonnych, jeśli w stopniach ≥pT1b nie wykonano biopsji węzła wartowniczego; badania obrazowe (TK klatki piersiowej, jamy brzusznej, miednicy +/– szyi z kontrastem lub PET-TK oraz MR mózgu) co 3–12 miesięcy przez pierwsze 2 lata, następnie co 6–12 miesięcy przez kolejne 3 lata i zawsze w razie objawów klinicznych; stopniu IIB–IIC można zastosować badania TK co 6–12 miesięcy i ewentualnie raz w roku badanie MR mózgu (przez pierwsze 2–3 lata); nie ma wskazań do rutynowego wykonywania badań obrazowych po 3–5 latach; nie ma wskazań do rutynowego wykonywania badań laboratoryjnych; edukacja chorego, obejmująca czynniki ryzyka oraz samokontrolę (ocena skóry i węzłów chłonnych)	co 3–6 miesięcy przez pierwsze 2–3 lata, następnie co 6–12 miesięcy do 5 lat i raz w roku po upływie 5 lat jeśli są wskazania kliniczne
po wycięciu przerzutów do okolicznych węzłów chłonnych lub wznowy miejscowej/ogniska satelitarnego/*in-transit* (stopnie IIIA–IIID) lub obecność przerzutu do wartowniczego węzła chłonnego bez wykonania limfadenektomii	badanie przedmiotowe i podmiotowe, obejmujące dokładną ocenę całej skóry, okolicy blizny po usuniętym czerniaku oraz regionalnych węzłów chłonnych; ew. RTG klatki piersiowej; USG spływu chłonnego co 4–6 miesięcy w razie stwierdzenia przerzutu do węzła wartowniczego bez wykonania limfadenektomii; należy rozważyć badania obrazowe (TK klatka piersiowa, jama brzuszna, miednica +/– szyja z kontrastem lub PET-TK oraz MR mózgu) co 3–12 miesięcy przez pierwsze 2 lata, następnie co 6–12 miesięcy przez kolejne 3 lata, zwłaszcza w stopniu IIIC/IIID; nie ma wskazań do rutynowego wykonywania badań obrazowych po 3–5 latach; nie ma wskazań do rutynowego wykonywania badań laboratoryjnych; badania obrazowe (TK kl. piersiowa, jama brzuszna, miednica +/– szyja z kontrastem lub PET-TK oraz MR mózgu lub inne) zawsze w razie objawów klinicznych; edukacja chorego obejmująca czynniki ryzyka oraz samokontrolę (ocena skóry i węzłów chłonnych)	co 3–4 miesiące przez pierwsze 2 lata, co 3–6 miesięcy przez kolejne 3 lata i następnie raz w roku po upływie 5 lat jeśli są wskazania kliniczne
po leczeniu przerzutów odległych (stopień IV)	ocena zmian przerzutowych, stężenie LDH w surowicy krwi badania obrazowe (TK kl. piersiowa, jama brzuszna, miednica, ew. szyja z kontrastem lub PET-TK oraz MR mózgu lub inne) w zależności od lokalizacji	program wizyt kontrolnych indywidualny dla danego chorego

wprowadzeniu biopsji węzła wartowniczego), a 15–50% – odległe przerzuty.

Podstawą obserwacji jest ocena blizn po wycięciu ogniska pierwotnego i limfadenektomii. Szczególnej staranności wymaga ocena regionalnego spływu chłonnego (ewentualny rozsiew *in transit*). W ocenie regionalnych węzłów chłonnych, oprócz badania fizykalnego, zaleca się również USG. Swoistość RTG klatki piersiowej dla wykrywania przerzutów czerniaka do płuc wynosi jedynie około 50%; badanie to ma niewielkie zastosowanie u chorych w stopniach zaawansowania I–II i bez objawów klinicznych [118]. Ponieważ około 60% nawrotów miejscowo-regionalnych może wykryć sam chory, należy go zachęcić do samokontroli okolicy po wyciętym pierwotnym czerniaku oraz regionalnych węzłach chłonnych (do końca życia, również we wczesnych czerniakach) (III, 2A) [111]. Po upływie 5 lat od pierwotnego leczenia do nawrotu dochodzi

u mniej niż 5% chorych [111, 117]. Wydaje się, że u chorych na czerniaki we wcześniejszych stopniach zaawansowania wystarczające są mniej intensywne schematy badań kontrolnych (II, 2A) [119, 120]. Hipotezę tę potwierdzono w prospektywnym badaniu klinicznym MelFo [121, 122].

Wykonywanie kontrolnych badań obrazowych (np. TK) nie ma uzasadnienia u chorych bez objawów klinicznych w stopniach zaawansowania IA–IIA; można je natomiast rozważać przez pierwsze 2–3 lata po zabiegu lub systemowym leczeniu pooperacyjnym u chorych w wyższych stopniach zaawansowania IIB–IIIC (IV, 2B) [109, 110, 118]. Zalecenie to wynika m. in. z coraz skuteczniejszych metod leczenia rozsianych czerniaków [123]. U chorych w stopniu zaawansowania IIIC/D ryzyko przerzutów do mózgu w ciągu pierwszych 13 miesięcy od miejscowego leczenia wynosi około 5%, co może uzasadniać wykonywanie w tej grupie kontrolnego MR mózgu [124]. Z kolei u chorych z klinicznymi objawami sugerującymi obecność przerzutów odległych (zaburzenia enzymów wątrobowych, bóle kości, objawy neurologiczne, kaszel czy osłabienie) należy przeprowadzić szczegółową diagnostykę obrazową, w tym TK, MR, PET-TK i scyntygrafię kości – w zależności od wskazań klinicznych [115, 124, 125]. W ramach rutynowej obserwacji nie oznacza się surowiczych markerów nowotworowych.

Podczas badań kontrolnych, niezależnie od wyjściowego stopnia zaawansowania czerniaka, obowiązuje badanie całej skóry (a nie tylko okolicy pierwotnego ogniska). W związku z przekraczającym nawet 10% ryzykiem rozwoju drugiego niezależnego ogniska czerniaka lub innego nowotworu skóry, co 6–12 miesięcy należy wykonywać okresowe badania dermoskopowe [126–130]. W przypadku zespołu atypowych znamion można wykorzystywać technikę powtarzanych zdjęć fotograficznych całej skóry lub regularną ocenę wideodermatoskopową. Chorzy muszą stosować zasady fotoprotekcji skóry oraz należy ich poinformować, że ich krewni mają większe ryzyko zachorowania na czerniaka. Nie ma jednak wskazań do badań genetycznych. Dodatkowe informacje dla pacjentów dostępne są między innymi na stronach towarzystw naukowych (np. www.akademiaczerniaka.pl).

Mięsaki tkanek miękkich

Celem badań kontrolnych po leczeniu mięsaków tkanek miękkich (MTM) jest wczesne wykrycie ewentualnego miejscowego nawrotu lub przerzutu nowotworu, przy założeniu, że ich wcześniejsze leczenie może przedłużyć przeżycie. Strategia badań kontrolnych opiera się na trzech zasadach: niezbyt skomplikowanych i skutecznych metodach, ich dokładności oraz efektywności kosztowej [131, 132]. Przedstawiono kilka propozycji standardowych zaleceń prowadzenia obserwacji po leczeniu MTM, jednak sa one oparte o nieliczne badania i znacznie się różnią [131, 133–138].

Szacuje się, że nawrót po leczeniu pierwotnego MTM (w zależności od stopnia złośliwości histologicznej, wielkości pierwotnego nowotworu, typu histologicznego, doszczętności miejscowego leczenia oraz lokalizacji) wystąpi u około 40–60% chorych [131, 135, 136, 139]. Około 80% nawrotów szczególnie w przypadku MTM o wysokim stopniu złośliwości histologicznej, występuje w ciągu 3 lat po leczeniu pierwotnym leczeniu. Lokalizacja nawrotów MTM zależy w dużym stopniu od umiejscowienia pierwotnego ogniska. U chorych na najczęściej występujące MTM zlokalizowane w obrębie kończyn pierwszy nawrót rozwija się najczęściej w płucach. Przy właściwym, skojarzonym leczeniu ogniska pierwotnego rzadziej zdarzają się wznowy miejscowe. W rzadkich podtypach MTM kończyn i tułowia (np. *rhabdomyosarcoma, epithelioid sarcoma, clear cell sarcoma* czy *synovial sarcoma*) częściej występują przerzuty do węzłów chłonnych, a w *myxoid liposarcoma* – do jamy brzusznej i tkanek miękkich. Z kolei w MTM przestrzeni zaotrzewnowej (najczęściej *liposarcoma*) lub trzewi (głównie nowotwory podścieliskowe przewodu pokarmowego, GIST) najczęściej dochodzi do nawrotów miejscowych lub śródotrzewnowych, a w drugiej kolejności do przerzutów do wątroby.

W MTM o wysokim stopniu złośliwości histologicznej u około połowy chorych przyczyną zgonu jest rozsiew. Skojarzone leczenie resekcyjnych nawrotów pozwala uzyskać długoletnie przeżycia. Radykalne wycięcie przerzutów do płuc pozwala uzyskać znacząco lepsze wyniki niż leczenie zachowawcze [137, 139, 140]. Wskazuje to na celowość wcześniejszego wykrywania resekcyjnych (często policzalnych) przerzutów do płuc (III, 2A). Regularne wykonywanie RTG klatki piersiowej pozwala w ponad połowie przypadków wykryć bezobjawowe przerzuty w płucach [131, 139, 141]. Szacuje się, że radykalna resekcja przerzutów MTM ograniczonych do płuc pozwala uzyskać 30–40% długotrwałych przeżyć [140, 142, 143]. Co ważne, długoletnie przeżycia uzyskuje się jedynie w wyniku resekcji bezobjawowych klinicznie, policzalnych przerzutów do płuc [144, 145]. Ocenia się, że kontrolne badania RTG klatki piersiowej pozwalają na wykrycie w fazie bezobjawowej ponad 60% przerzutów do płuc. Po 5 latach obserwacji RTG klatki piersiowej należy wykonywać co 12 miesięcy. W rutynowych badaniach kontrolnych nie ma potrzeby wykonywania TK klatki piersiowej. Wskazaniem do jej wykonania jest natomiast wykrycie lub podejrzenie obecności zmian w RTG klatki piersiowej, co dokładniej pozwala ocenić ich liczbę i lokalizację, a także ocenić opłucną, śródpiersie oraz węzły chłonne wnęk i śródpiersia. Według American College of Radiology okresowe badania TK klatki piersiowej należy wykonywać jedynie u chorych na MTM o bardzo dużym ryzyku rozsiewu oraz po wycięciu przerzutów (II, 2A). Z drugiej strony, jedyne badanie z losowym doborem oceniające schemat i technikę badań kontrolnych u chorych na MTM nie wykazało przewagi TK klatki piersiowej nad RTG klatki piersiowej [146].

Badania kontrolne w celu wykrycia nawrotów miejscowych MTM powinny przede wszystkim obejmować staranne badanie przedmiotowe z ewentualnym badaniem USG blizny dla łatwo dostępnych zmian (np. w obrębie kończyn czy powłok tułowia [147–149] (III, 2B). Należy również poinformować chorego o ob-

jawach ewentualnej wznowy miejscowej, gdyż samokontrola blizny po wyciętym ognisku pierwotnym mięsaka często pozwala wykryć nawrót pomiędzy wizytami kontrolnymi. Część ekspertów zaleca, aby u chorych na MTM kończyn o dużym stopniu złośliwości wykonywać również USG lub MR okolicy pierwotnego nowotworu, przy czym zalecenia odnośnie MR wydają się kontrowersyjne [150, 151] (III, 2B). W odróżnianiu nawrotów nowotworu od zmian pooperacyjnych w badaniach MR szczególne znaczenie ma charakterystyczne dla wznowy wzmocnienie sygnału w obrazach T2-zależnych po podaniu kontrastu. Rutynowe wykonywanie MR nie jest jednak uzasadnione przy uwzględnieniu efektywności kosztowej.

W przypadku MTM pierwotnie zlokalizowanych w przestrzeni zaotrzewnowej, śródotrzewnowo lub w okolicy pachwinowej skuteczne są badania obrazowe (spiralne TK z kontrastem lub MR) [134, 135] (III, 2A). Nawroty miejscowe MTM w przestrzeni zaotrzewnowej lub śródotrzewnowo są częstsze i trudniej dostępne w badaniu przedmiotowym niż w lokalizacji kończynowej lub na powłokach. Nie ma dowodów, że wcześniejsze wykrycie kolejnego nawrotu MTM przestrzeni zaotrzewnowej poprawia przeżycie (III, 2B).

Dotychczas nie opracowano standardowych zaleceń prowadzenia obserwacji po leczeniu MTM [134–137, 152–154]. Na ogół stosuje się badania kontrolne co 3–4 miesiące przez pierwsze 2–3 lata po leczeniu, co 6 miesięcy przez następne 2 lata i później raz w roku. Ryzyko nawrotu choroby zależy od stopnia złośliwości histologicznej i wielkości pierwotnego ogniska, radykalności skojarzonego leczenia oraz czasu, jaki upłynął od zakończenia leczenia [134, 135, 137, 139] (III, 2A). W MTM o niskim stopniu złośliwości oraz wielkości poniżej 5 cm ryzyko nawrotu choroby po radykalnym leczeniu jest bardzo małe. Jeśli bliznę pooperacyjną można łatwo ocenić w badaniu przedmiotowym, nie ma potrzeby wykonywania badań obrazowych, oprócz ewentualnego RTG klatki piersiowej w dwóch płaszczyznach co 6–12 miesięcy przez pierwsze 3 lata, a następnie co rok (III, 2A). Z kolei w MTM o dużym stopniu złośliwości, w których ryzyko przerzutów do płuc oraz nawrotu miejscowego jest znacznie większe, konieczne jest cykliczne wykonywanie RTG klatki piersiowej [139] (III, 2A). Ocena regionalnych węzłów chłonnych jest uzasadniona jedynie w wybranych podtypach MTM (np. *clear cell sarcoma, epithelioid sarcoma*), a ocena jamy brzusznej w *liposarcoma myxoides*. Badania laboratoryjne są nieprzydatne w wykrywaniu nawrotów MTM [152] (III, 1). W przypadku guzów trudno dostępnych w badaniu przedmiotowym, np. w przestrzeni zaotrzewnowej czy lokalizacji śródotrzewnowej (np. GIST), należy wykonywać okresowe badanie TK z podwójnym kontrastem. Wartość badania PET-TK w schemacie badań kontrolnych po leczeniu MTM jest niepewna. Istotne jest poinformowanie chorego, że nawet po 10 latach od pierwotnego leczenia może wystąpić nawrót nowotworu lub nowotwór indukowany skojarzonym leczeniem z udziałem radioterapii [154, 155].

W przypadku resekcji GIST o niskim stopniu agresywności badania kontrolne można wykonywać raz w roku [154, 156]. Chorych z wysokim i pośrednim stopniu agresywności, którzy nie otrzymują uzupełniającego leczenia, należy poddać ścisłej obserwacji z użyciem TK jamy brzusznej i miednicy z kontrastem. Badania te należy wykonywać co 3–4 miesiące przez

Tabela XI. Zalecane badania kontrolne u chorych na mięsaki tkanek miękkich (z wyłączeniem nowotworów podścieliska przewodu pokarmowego)

Sytuacja kliniczna	Badania kontrolne	Częstotliwość
po radykalnym leczeniu MTM w stopniu IA–IB (o niskim stopniu złośliwości histologicznej G1)	badanie przedmiotowe i podmiotowe co 3-6 miesięcy przez pierwsze 2–3 lata, potem raz w roku; RTG klatki piersiowej co 6–12 miesięcy, TK klatki piersiowej jedynie w przypadku podejrzenia zmian w RTG; po 6 miesiącach od operacji rozważyć ocenę miejscową za pomocą MR, TK lub USG; regularne kontrole co 6 miesięcy (przez pierwsze 2–3 lata, potem raz w roku) za pomocą TK jamy brzusznej i miednicy z kontrastem (jedynie w mięsakach przestrzeni zaotrzewnowej i śródotrzewnowych; w innych przypadkach badania obrazowe jedynie przy klinicznym podejrzeniu wznowy); edukacja chorego w kierunku samokontroli	co 3–6 miesięcy przez pierwsze 2–3 lata, następnie co 12 miesięcy (powyżej 10 lat tylko u chorych poddawanych okołooperacyjnej radioterapii)
po radykalnym leczeniu MTM w stopniu II–III (o wyższym stopniu złośliwości histologicznej G2/G3 lub po wycięciu przerzutów do regionalnych węzłów chłonnych)	badanie przedmiotowe i podmiotowe, zwłaszcza okolicy blizny po wyciętym mięsaku i regionalnych węzłów chłonnych, RTG lub TK klatki piersiowej; do rozważenia ocena miejsca po resekcji po 3–6 miesiącach od operacji za pomocą MR, TK lub USG; następnie nie częściej niż raz w roku; w MTM przestrzeni zaotrzewnowej i śródotrzewnowych TK jamy brzusznej i miednicy z kontrastem; co 6 miesięcy przez pierwsze 2–3 lata, potem raz w roku; edukacja chorego w kierunku samokontroli	co 3–4 miesiące przez pierwsze 2–3 lata, następnie co 6 miesięcy do 5 lat, następnie raz w roku
po leczeniu przerzutów odległych (stopień IV)	badania obrazowe w zależności od lokalizacji mierzalnych ognisk przerzutowych	program wizyt kontrolnych indywidualny dla danego chorego

Tabela XII. Zalecane badania kontrolne u chorych na nowotwory podścieliska przewodu pokarmowego (GIST)

Sytuacja kliniczna	Badania kontrolne	Częstotliwość
po radykalnym leczeniu GIST o niskim i bardzo niskim ryzyku nawrotu (stopień I)	nie ma bezwzględnych wskazań do regularnej kontroli, można rozważyć USG lub TK jamy brzusznej i miednicy; chorego należy poinformować o istniejącym niewielkim ryzyku nawrotu po długim czasie od leczenia	raz na rok
po radykalnym leczeniu GIST o pośrednim ryzyku nawrotu (stopień II)	badanie przedmiotowe i podmiotowe z TK jamy brzusznej i miednicy z kontrastem; inne badania indywidualizowane i zależne od lokalizacji pierwotnego guza (np. MR miednicy w GIST odbytnicy, TK klatki piersiowej w GIST przełyku)	co 3–6 miesięcy przez pierwsze 2–3 lata, co 6–12 miesięcy do 5 lat i raz w roku po upływie 5 lat
po radykalnym leczeniu GIST o wysokim ryzyku nawrotu (stopień III)	badanie przedmiotowe i podmiotowe, TK jamy brzusznej i miednicy z kontrastem; inne badania w zależności od lokalizacji pierwotnego guza (np. MR miednicy dla GIST odbytnicy, TK klatki piersiowej w GIST przełyku)	co 3–4 miesiące przez pierwsze 2–3 lata, co 6 miesięcy do 5 lat i raz w roku po 5 latach (w przypadku uzupełniającego leczenia imatynibem schemat taki obowiązuje od zakończenia tej terapii)
po leczeniu przerzutów odległych (stopień IV)	ocena w badaniach obrazowych w zależności od lokalizacji mierzalnych ognisk przerzutowych z reguły TK lub MR jamy brzusznej i miednicy	indywidualizowany program wizyt kontrolnych; podczas leczenia inhibitorami kinaz tyrozynowych badania kontrolne co 2–3 miesiące

pierwsze 2–3 lata po resekcji pierwotnego guza (wówczas ryzyko nawrotu jest największe), następnie co 6 miesięcy do 5 lat i raz w roku po upływie 5 lat [153–156] (II, 2A). Taki schemat badań kontrolnych należy także wdrożyć po zakończeniu uzupełniającego leczenia imatynibem.

Mięsaki kości

Celem badań kontrolnych po leczeniu mięsaków kości jest wczesne wykrycie ewentualnego nawrotu lub przerzutu nowotworu przy założeniu, że ich wcześniejsze leczenie może przedłużyć przeżycie [157–161]. W mięsakach kości 70% nawrotów stanowią przerzuty do płuc (u chorych po leczeniu mięsaka Ewinga stosunkowo często obserwuje się również przerzuty do kości) [158–161]. Ponieważ większość nawrotów u chorych na mięsaki kości występuje w ciągu 2–3 lat po leczeniu, w tym czasie, szczególnie w mięsakach o wyższym stopniu złośliwości histologicznej zaleca się wizyty kontrolne co 3–4 miesiące. W ramach tych wizyt należy wykonać badanie RTG okolicy operowanej kości i klatki piersiowej (IV, 2A). Chorych należy także poinformować o konieczności obserwacji operowanej okolicy, gdyż mogą oni sami wykryć część wznów miejscowych. W kolejnych latach wizyty mogą się odbywać co 6–12 miesięcy (IV, 2A). Odmienną i najpoważniejszą konsekwencją intensywnego skojarzonego leczenia mięsaków kości są wtórne nowotwory, które pojawiają się u 7–10% wyleczonych chorych na mięsaki drobnokomórkowe [162, 163]. Istotne są również inne późne następstwa skojarzonego leczenia (chemioterapii, radioterapii czy leczenia chirurgicznego), takie jak niewydolność serca, niepłodność czy powikłania endoprotezoplastyki. Spostrzeżenia te uzasadniają wieloletnią obserwację chorych [164–166] (V, 2A).

Nie opracowano standardowych, opartych na badaniach klinicznych z randomizacją, zaleceń dotyczących obserwacji po leczeniu mięsaków kości u dorosłych. Rutynowo badania kontrolne odbywają się co 3–4 miesiące przez pierwsze 2–3 lata, co 6 miesięcy przez następne 2 lata i później raz w roku (tab. XIII). Ryzyko nawrotu zależy od stopnia złośliwości histologicznej i wielkości pierwotnego mięsaka, radykalności skojarzonego leczenia oraz czasu, jaki upłynął od pierwotnego leczenia. W mięsakach kości o niskim stopniu złośliwości oraz wielkości poniżej 5 cm ryzyko nawrotu po radykalnym leczeniu jest bardzo małe. W takich przypadkach wystarcza zatem wykonanie RTG co 6–12 miesięcy przez pierwsze 3 lata, a następnie co rok. Z kolei w mięsakach o dużym stopniu złośliwości, w których ryzyko przerzutów do płuc oraz nawrotu miejscowego jest znacznie większe, oprócz starannego badania przedmiotowego, należy regularnie wykonywać RTG klatki piersiowej oraz badania obrazowe okolicy po wyciętym guzie pierwotnym.

W pierwotnych nowotworach złośliwych kości u dzieci i młodzieży prowadzi się nieco bardziej intensywną obserwację według schematu co 6 tygodni w 1 i 2 roku, co 3 miesiące w 3 roku, co 6 miesięcy w 4. roku i co rok od 5 roku od zakończenia leczenia (IV, 2A).

Rola lekarzy podstawowej opieki zdrowotnej w obserwacji chorych po leczeniu onkologicznym

Obserwacja pacjentów po leczeniu onkologicznym nowotworów litych w praktyce lekarza podstawowej opieki zdrowotnej (POZ) ma istotne znaczenie dla wykrycia nawrotu nowotworu, pojawienia się wtórnego nowotworu i profilaktyki powikłań po wcześniejszym leczeniu onkologicznym [167]. W gabinecie lekarza rodzinnego pacjent oczekuje także wsparcia psychologicznego oraz pomocy w organizacji opieki i życia codziennego [167]. Z kolei pacjenci, u których leczenie nie powiodło się lub od niego odstąpiono, oczekują pomocy w zapewnieniu możliwie najwyższej jakości życia.

Znaczna część chorych na nowotwory nie jest właściwie nadzorowana po zakończonym leczeniu, przy czym oznacza

Tabela XIII. Zalecane badania kontrolne u chorych na mięsaki kości

Sytuacja kliniczna	Badania kontrolne	Częstotliwość
po radykalnym leczeniu mięsaka w stopniu IA–IB (o niskim stopniu złośliwości histologicznej G1/G2)	badanie przedmiotowe i podmiotowe co 6 miesięcy przez pierwsze 2–3 lata, potem raz w roku; RTG klatki piersiowej co 6–12 miesięcy; TK klatki piersiowej jedynie w przypadku podejrzenia zmian w RTG	co 6 miesięcy przez pierwsze 2–3 lata, następnie co 12 miesięcy
	ocena miejsca po resekcji za pomocą RTG, MR lub TK	co 6 miesięcy przez pierwsze 2–3 lata, potem raz w roku
	edukacja chorego w kierunku samokontroli	
po radykalnym leczeniu mięsaka w stopniu II–III (o wyższym stopniu złośliwości histologicznej G3)	badanie przedmiotowe i podmiotowe, zwłaszcza okolicy po wyciętym mięsaku i regionalnych węzłów chłonnych; RTG lub TK klatki piersiowej; ocena miejsca po resekcji za pomocą RTG, MR lub TK; u chorych na mięsaka Ewinga ew. kontrolna scyntygrafia kości lub badanie PET-TK; edukacja chorego w kierunku samokontroli	co 3–4 miesiące przez pierwsze 2–3 lata, następnie co 6 miesięcy do 5 lat, następnie raz w roku
po leczeniu przerzutów odległych (stopień IV)	ocena w badaniach obrazowych w zależności od lokalizacji mierzalnych ognisk przerzutowych	indywidualizowany program wizyt kontrolnych

to zarówno niedostateczną, jak i nadmierną kontrolę [168]. Brakuje badań naukowych o wysokiej jakości dowodów, a tym samym jasnych i uniwersalnych wytycznych dotyczących optymalnego momentu przejścia pacjenta spod specjalistycznej opieki onkologicznej do POZ [169, 170]. Ze względu na niewielką liczbę specjalistów onkologii klinicznej, radioterapii i chirurgii onkologicznej w porównaniu do liczby specjalistów pracujących w POZ, coraz odważniej należy określać rolę lekarza POZ w sprawowaniu opieki nad chorymi na nowotwory [171, 172]. Im więcej czasu mija od zakończenia leczenia onkologicznego, tym większa liczba chorych zgłasza się na kontrolę nie do onkologów, ale do lekarzy POZ [173]. Jednocześnie wielu chorych w okresie intensywnego leczenia nowotworu traci kontakt ze swoim lekarzem POZ i nie wie kiedy, ani jak ten kontakt odnowić [174].

Wystandaryzowanie zasad koordynacji opieki nad pacjentem po leczeniu onkologicznym jest trudne, zwłaszcza wobec braku danych dotyczących ryzyka związanego z samym nowotworem oraz czasem upływającym od leczenia. Autorzy pracy *Defining Survivorship Trajectories Across Patients With Solid Tumors. An Evidence-Based Approach* z 2018 roku próbowali oszacować czas wysokiego ryzyka od zakończenia leczenia dla poszczególnych typów nowotworów na podstawie ryzyka zgonu po zakończeniu leczenia oraz czasu od zakończenia leczenia [175]. W tym okresie opiekę powinien sprawować onkolog lub zespół terapeutyczny, w skład którego wchodzi onkolog; następnie mógłby ją przejmować lekarz POZ.

Czas podwyższonego ryzyka zgonu różni się w poszczególnych nowotworach, np. dla raka gruczołu krokowego bez rozsiewu pozostaje krótki (bliski 1 roku), dla raka płuca – długi (6–7 lat), a dla niektórych nowotworów układu pokarmowego – bardzo długi (kilkanaście lat). Głównymi przyczynami zgonów pacjentów po zakończonym leczeniu onkologicznym są nowotwór pierwotny (średnio u nieco ponad połowy chorych), nowotwór wtórny, ale także choroby układu krążenia [176]. Ta ostatnia grupa (pacjentów umierających z powodów kardiologicznych) potencjalnie mogłaby uzyskać wyższą korzyść z opieki sprawowanej przez lekarza POZ, a nie onkologa. W wyborze optymalnego modelu opieki nad pacjentem po leczeniu onkologicznym należy także uwzględnić jego jakość życia, jakość opieki oraz zachorowalność na inne choroby [169].

Monitorowanie przestrzegania przez pacjentów zaleceń w zakresie okresowej kontroli po zakończeniu leczenia powinno obejmować [177]:

- nadzór nad realizacją wizyt kontrolnych w poradni onkologicznej,
- nadzór nad prowadzeniem okresowych badań kontrolnych (MR, TK, USG),
- kierowanie pacjentów do specjalistycznej opieki w poradniach medycyny paliatywnej/Zespołach Domowej Opieki Paliatywnej czy w poradniach leczenia bólu,
- ocenę ryzyka i monitorowanie w kierunku nawrotu nowotworu,
- ocenę ryzyka i monitorowanie w kierunku wtórnego nowotworu,
- edukację pacjentów w zakresie obu powyższych zagrożeń,
- ocenę ryzyka powikłań po leczeniu, przeciwdziałanie im, ich rozpoznawanie oraz leczenie.

Szczególne wskazania do podejmowania działań przez lekarza POZ w wybranych nowotworach litych przedstawiono w tabeli XIV.

Tabela XIV. Szczególne wskazania do podejmowania działań przez lekarza POZ w wybranych nowotworach litych

Nowotwór	Zalecenia dla lekarza POZ	Jakość dowodów	Siła zalecenia
nowotwory głowy i szyi	ocena regularności kontroli specjalistycznej, zwłaszcza w kierunku drugiego nowotworu dróg oddechowych lub układu pokarmowego	II	2A
	zachęcanie chorego do zaprzestania palenia tytoniu		
nowotwory OUN	ocena regularności kontroli MR (wg wskazań specjalistycznych)	II	2A
niedrobnokomórkowy rak płuca	ocena regularności kontroli TK klatki piersiowej wg zaleceń onkologa	II	2A
	zachęcanie chorego do zaprzestania palenia tytoniu	III	2B
rak przełyku i rak żołądka	ocena ryzyka powikłań leczenia, w tym zaburzeń odżywiania i niedoborów, np. witaminy B_{12}	IV	2B
rak trzustki i brodawki Vatera	rozpoznawanie następstw leczenia (w tym cukrzycy i zaburzeń wydzielania enzymów trzustkowych) i ich leczenie	II	2A
rak jelita grubego	badanie przedmiotowe i podmiotowe co 3–6 miesięcy przez 3 lata i co 6–12 miesięcy przez kolejne 2 lata	II	2A
rak piersi	obserwacja w kierunku wznowy miejscowej oraz ocena ryzyka i monitorowanie w kierunku wcześniejszej menopauzy i zaburzeń gęstości mineralnej kości	II	2A
	u chorych z zachowaną macicą leczonych tamoksyfenem badanie ginekologiczne co 12 miesięcy	II	2A
	zachęcanie chorych do utrzymania BMI w zakresie 20–25, aktywności ruchowej oraz właściwej diety	II	2A
rak gruczołu krokowego	badanie podmiotowe i przedmiotowe oraz monitorowanie stężenia PSA, początkowo po 3 miesiącach od zakończenia leczenia, potem co 6 miesięcy do 3 lat po leczeniu i następnie co 12 miesięcy	II	2A
czerniak	edukacja chorych w zakresie samobadania skóry i okolicznych węzłów chłonnych leczonej okolicy	II	2A

Istnieją różnice pomiędzy zaleceniami przekazywanymi przez specjalistów onkologii i specjalistów medycyny rodzinnej [178]. Ci pierwsi zwracają większą uwagę na kontrolę choroby nowotworowej i jej następstw, a drudzy na prewencję chorób cywilizacyjnych. Szczególnie istotne jest budowanie doświadczenia i kompetencji zawodowych lekarzy POZ. Biorąc pod uwagę średnią liczbę blisko 200 tysięcy nowych rozpoznań nowotworów złośliwych w ciągu roku w Polsce oraz łączną liczbę lekarzy pracujących w POZ (w tym jako praca dodatkowa), lekarz POZ może w ciągu roku rozpoznać średnio zaledwie 3–4 chorych na nowotwór [179]. Jednocześnie prowadzi on większą liczbę pacjentów po zakończonym leczeniu onkologicznym. Monitorowanie tych chorych pod kątem powikłań po leczeniu oraz nowotworów wtórych pozostaje na niskim poziomie [180].

Działania lekarza POZ w zakresie opieki nad pacjentami po zakończonym leczeniu onkologicznym nowotworów litych powinny obejmować dodatkowo także:

- monitorowanie przestrzegania zaleceń specjalistycznych, w tym stosowania leków, szczególnie sterydów czy leków przeciwpadaczkowych,
- monitorowanie wskazań do rehabilitacji po zakończonym leczeniu onkologicznym, w szczególności terapii przeciwobrzękowej oraz ogólnousprawniającej,
- monitorowanie i nadzór nad rodziną pacjenta, w tym w kierunku zwiększonego ryzyka nowotworów w rodzinie (uwarunkowanego czynnikami genetycznymi, ale także środowiskowymi, np. bierne palenie),
- zabezpieczenie pacjentów w wyroby medyczne stosownie do potrzeb,
- kierowanie pacjentów do grup wsparcia i organizacji pacjentów,
- zachęcanie do szczepień ochronnych przeciw pneumokokom, meningokokom, grypie sezonowej oraz SARS-CoV-2.

Dotyczy to zwłaszcza grup wysokiego ryzyka, np. chorych po chemioterapii i radioterapii.

Istnieje potrzeba koordynacji opieki nad pacjentami po zakończeniu leczenia onkologicznego, z uwzględnieniem specyfiki różnych grup chorych, możliwości systemu POZ oraz opieki specjalistycznej. Właśnie taki, mieszany model opieki (tzw. opieka koordynowana, opieka łączona) jest najskuteczniejszy w odniesieniu do czasu i jakości życia [178, 181].

Należy zaznaczyć systemowe ograniczenia nałożone na lekarza POZ w zakresie zlecania wskazywanych w niniejszym dokumencie badań, w tym w szczególności TK czy markerów nowotworowych. Pozbawiony możliwości diagnostycznych lekarz w POZ nie może skutecznie uzupełniać specjalistycznej opieki onkologicznej, w tym po zakończonym leczeniu onkologicznym. Lekarze POZ mogą skutecznie realizować takie monitorowanie [182], pod warunkiem właściwego wytypowania grup pacjentów [169] i systemowego wsparcia.

Konflikt interesów: R. Dziadziuszko brał udział w posiedzeniach komitetów doradczych firm: Roche, AstraZeneca, Amgen, Novartis, Takeda, MSD, Pfizer. J. Jassem uczestniczył w posiedzeniach komitetów doradczych firm MSD, Astra Zeneca, Exact Sciences. P. Rutkowski otrzymywał honoraria za wykłady i uczestnictwo w komitetach doradczych firm Novartis, BMS, MSD, Pierre Fabre, Merck, Sanofi, Philogen, Astra Zeneca, Blueprint Medicines. Pozostali autorzy nie zgłaszają konfliktu interesów.

Jacek Jassem
Gdański Uniwersytet Medyczny
Katedra i Klinika Onkologii i Radioterapii
ul. M. Skłodowskiej-Curie 3a
80-210 Gdańsk
e-mail: jjassem@gumed.edu.pl

Zgłoszono: 15 września 2022
Zaakceptowano: 5 października 2022

Piśmiennictwo

1. Jassem J, Duchnowska R, Kawecki A, et al. Badania kontrolne po leczeniu w najczęstszych nowotworach litych u dorosłych. Nowotwory. Journal of Oncology. 2014; 64(5): 415–435, doi: 10.5603/njo.2014.0070.
2. Appraisal of Guidelines for Research and Evaluation (AGREE). http://www.agreetrust.org (30.08.2022).
3. Kearney PL, Watkins JM, Shirai K, et al. Salvage Resection for Isolated Local and/or Regional Failure of Head/Neck Cancer Following Definitive Concurrent Chemoradiotherapy Case Series and Review of the Literature. Mcgill J Med. 2011; 13(2): 29, indexed in Pubmed: 22363192.
4. Lee DH, Roh JL, Baek S, et al. Second cancer incidence, risk factor, and specific mortality in head and neck squamous cell carcinoma. Otolaryngol Head Neck Surg. 2013; 149(4): 579–586, doi: 10.1177/0194599813496373, indexed in Pubmed: 23820107.
5. Jassem J. Tobacco smoking after diagnosis of cancer: clinical aspects. Transl Lung Cancer Res. 2019; 8(Suppl 1): S50–S58, doi: 10.21037/tlcr.2019.04.01, indexed in Pubmed: 31211105.
6. Bała MM, Cedzyńska M, Balwicki Ł, et al. Wytyczne leczenia uzależnienia od nikotyny. Med Prakt. 2022: 22–40.
7. Goodwin WJ. Salvage surgery for patients with recurrent squamous cell carcinoma of the upper aerodigestive tract: when do the ends justify the means? Laryngoscope. 2000; 110(3 Pt 2 Suppl 93): 1–18, doi: 10.1097/00005537-200003001-00001, indexed in Pubmed: 10714711.
8. Oral Care Study Group. Evidence-based management strategies for oral complication from cancer treatment. MASCC/ISOO; 2011. www.mascc.org/isoo (30.08.2022).
9. National Comprehensive Cancer Network Clinical Practice Guidelines in Oncology. Head and Neck Cancers. Wersja 2.2022. www.nccn.org (30.08.2022).
10. Manikantan K, Khode S, Dwivedi RC, et al. Making sense of post-treatment surveillance in head and neck cancer: when and what of follow-up. Cancer Treat Rev. 2009; 35(8): 744–753, doi: 10.1016/j.ctrv.2009.08.007, indexed in Pubmed: 19744793.
11. Simo R, Homer J. Follow-up of Head and Neck Cancers. Head and neck cancer: multidisciplinary management guidelines. ENT-UK, London 2011: 362–366.
12. Louis D, Perry A, Wesseling P, et al. The 2021 WHO Classification of Tumors of the Central Nervous System: a summary. Neuro Oncol. 2021; 23(8): 1231–1251, doi: 10.1093/neuonc/noab106.
13. Monroe CL, Travers S, Woldu HG, et al. Does Surveillance-Detected Disease Progression Yield Superior Patient Outcomes in High-Grade Glioma? World Neurosurg. 2020; 135: e410–e417, doi: 10.1016/j.wneu.2019.12.001, indexed in Pubmed: 31821913.
14. National Comprehensive Cancer Network Clinical Practice Guidelines in Oncology. Central Nervous System Cancers. Wersja 1.2022. www.nccn.org (30.08.2022).
15. Jo J, van den Bent MJ, Nabors B, et al. Surveillance imaging frequency in adult patients with lower-grade (WHO Grade 2 and 3) gliomas. Neuro Oncol. 2022; 24(7): 1035–1047, doi: 10.1093/neuonc/noac031, indexed in Pubmed: 35137214.
16. Abdalla G, Hammam A, Anjari M, et al. Glioma surveillance imaging: current strategies, shortcomings, challenges and outlook. BJR Open. 2020; 2(1): 20200009, doi: 10.1259/bjro.20200009, indexed in Pubmed: 33178973.
17. Geßler F, Dützmann S, Quick J, et al. Is postoperative imaging mandatory after meningioma removal? Results of a prospective study. PLoS One. 2015; 10(4): e0124534, doi: 10.1371/journal.pone.0124534, indexed in Pubmed: 25915782.
18. Islim AI, Kolamunnage-Dona R, Mohan M, et al. A prognostic model to personalize monitoring regimes for patients with incidental asymptomatic meningiomas. Neuro Oncol. 2020; 22(2): 278–289, doi: 10.1093/neuonc/noz160, indexed in Pubmed: 31603516.
19. Colt HG, Murgu SD, Korst RJ, et al. Follow-up and surveillance of the patient with lung cancer after curative-intent therapy: Diagnosis and management of lung cancer, 3rd ed: American College of Chest Physicians evidence-based clinical practice guidelines. Chest. 2013; 143(5 Suppl): e437S–e454S, doi: 10.1378/chest.12-2365, indexed in Pubmed: 23649451.
20. Lou F, Huang J, Sima CS, et al. Patterns of recurrence and second primary lung cancer in early-stage lung cancer survivors followed with routine computed tomography surveillance. J Thorac Cardiovasc Surg. 2013; 145(1): 75–81; discussion 81, doi: 10.1016/j.jtcvs.2012.09.030, indexed in Pubmed: 23127371.
21. Schmidt-Hansen M, Baldwin DR, Hasler E. What is the most effective follow-up model for lung cancer patients? A systematic review. J Thorac Oncol. 2012; 7(5): 821–824, doi: 10.1097/JTO.0b013e31824afc55, indexed in Pubmed: 22481234.
22. Aupérin A, Le Péchoux C, Rolland E, et al. Meta-analysis of concomitant versus sequential radiochemotherapy in locally advanced non-small-cell lung cancer. J Clin Oncol. 2010; 28(13): 2181–2190, doi: 10.1200/JCO.2009.26.2543, indexed in Pubmed: 20351327.
23. Nakamura R, Kurishima K, Kobayashi N, et al. Postoperative follow-up for patients with non-small cell lung cancer. Onkologie. 2010; 33(1-2): 14–18, doi: 10.1159/000264623, indexed in Pubmed: 20164657.
24. Crabtree TD, Puri V, Chen SB, et al. Does the method of radiologic surveillance affect survival after resection of stage I non-small cell lung cancer? J Thorac Cardiovasc Surg. 2015; 149(1): 45–52, 53.e1, doi: 10.1016/j.jtcvs.2014.07.095, indexed in Pubmed: 25218540.
25. Srikantharajah D, Ghuman A, Nagendran M, et al. Is computed tomography follow-up of patients after lobectomy for non-small cell lung cancer of benefit in terms of survival? Interact Cardiovasc Thorac Surg. 2012; 15(5): 893–898, doi: 10.1093/icvts/ivs342, indexed in Pubmed: 22859511.
26. Westeel V, Foucher P, Scherpereel A, et al. Chest CT scan plus x-ray versus chest x-ray for the follow-up of completely resected non-small-cell lung cancer (IFCT-0302): a multicentre, open-label, randomised, phase 3 trial. Lancet Oncol. 2022; 23(9): 1180–1188, doi: 10.1016/S1470-2045(22)00451-X, indexed in Pubmed: 35964621.
27. McMurry T, Stukenborg G, Kessler L, et al. More Frequent Surveillance Following Lung Cancer Resection Is Not Associated With Improved Survival. Ann Surg. 2018; 268(4): 632–639, doi: 10.1097/sla.0000000000002955.
28. Denis F, Lethrosne C, Pourel N, et al. Randomized Trial Comparing a Web-Mediated Follow-up With Routine Surveillance in Lung Cancer Patients. J Natl Cancer Inst. 2017; 109(9), doi: 10.1093/jnci/djx029, indexed in Pubmed: 28423407.
29. Sugiyama T, Hirose T, Hosaka T, et al. Effectiveness of intensive follow-up after response in patients with small cell lung cancer. Lung Cancer. 2008; 59(2): 255–261, doi: 10.1016/j.lungcan.2007.08.016, indexed in Pubmed: 17900754.
30. Takahashi T, Yamanaka T, Seto T, et al. Prophylactic cranial irradiation versus observation in patients with extensive-disease small-cell lung cancer: a multicentre, randomised, open-label, phase 3 trial. Lancet Oncol. 2017; 18(5): 663–671, doi: 10.1016/S1470-2045(17)30230-9, indexed in Pubmed: 28343976.
31. Baudin E, Caplin M, Garcia-Carbonero R, et al. ESMO Guidelines Committee. Electronic address: clinicalguidelines@esmo.org. Lung and thymic carcinoids: ESMO Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up. Ann Oncol. 2021; 32(4): 439–451, doi: 10.1016/j.annonc.2021.01.003, indexed in Pubmed: 33482246.
32. Sinha S, Swift AJ, Kamil MA, et al. The role of imaging in malignant pleural mesothelioma: an update after the 2018 BTS guidelines. Clin Radiol. 2020; 75(6): 423–432, doi: 10.1016/j.crad.2019.12.001, indexed in Pubmed: 32081346.

33. Falkson CB, Bezjak A, Darling G, et al. Lung Cancer Disease Site Group of Cancer Care Ontario's Program in Evidence-Based Care. The management of thymoma: a systematic review and practice guideline. J Thorac Oncol. 2009; 4(7): 911–919, doi: 10.1097/jto.0b013e3181a4b8e0, indexed in Pubmed: 19557895.
34. Jeffery M, Hickey BE, Hider PN. Follow-up strategies for patients treated for non-metastatic colorectal cancer. Cochrane Database Syst Rev. 2019; 9(9): CD002200, doi: 10.1002/14651858.CD002200.pub4, indexed in Pubmed: 31483854.
35. Primrose JN, Perera R, Gray A, et al. FACS Trial Investigators. Effect of 3 to 5 years of scheduled CEA and CT follow-up to detect recurrence of colorectal cancer: the FACS randomized clinical trial. JAMA. 2014; 311(3): 263–270, doi: 10.1001/jama.2013.285718, indexed in Pubmed: 24430319.
36. Argilés G, Tabernero J, Labianca R, et al. ESMO Guidelines Committee. Electronic address: clinicalguidelines@esmo.org. Localised colon cancer: ESMO Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up. Ann Oncol. 2020; 31(10): 1291–1305, doi: 10.1016/j.annonc.2020.06.022, indexed in Pubmed: 32702383.
37. National Comprehensive Cancer Network Clinical Practice Guidelines in Oncology. Colon cancer. Wersja 3.2022. www.nccn.org (30.08.2022).
38. Meyerhardt JA, Mangu PB, Flynn PJ, et al. American Society of Clinical Oncology. Follow-up care, surveillance protocol, and secondary prevention measures for survivors of colorectal cancer: American Society of Clinical Oncology clinical practice guideline endorsement. J Clin Oncol. 2013; 31(35): 4465–4470, doi: 10.1200/JCO.2013.50.7442, indexed in Pubmed: 24220554.
39. National Comprehensive Cancer Network Clinical Practice Guidelines in Oncology. Rectal cancer. Wersja 1.2022. www.nccn.org (30.08.2022).
40. Glynne-Jones R, Wyrwicz L, Tiret E, et al. ESMO Guidelines Committee. Rectal cancer: ESMO Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up. Ann Oncol. 2017; 28(suppl_4): iv22–iv40, doi: 10.1093/annonc/mdx224, indexed in Pubmed: 28881920.
41. Khatcheressian JL, Hurley P, Bantug E, et al. American Society of Clinical Oncology. Breast cancer follow-up and management after primary treatment: American Society of Clinical Oncology clinical practice guideline update. J Clin Oncol. 2013; 31(7): 961–965, doi: 10.1200/JCO.2012.45.9859, indexed in Pubmed: 23129741.
42. Senkus E, Kyriakides S, Penault-Llorca F, et al. ESMO Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up. Ann Oncol. 2013; 24(supl. 6): vi7–vi23.
43. Rojas MP, Telaro E, Russo A, et al. Follow-up strategies for women treated for early breast cancer. Cochrane Database Syst Rev. 2000(4): CD001768, doi: 10.1002/14651858.CD001768, indexed in Pubmed: 11034727.
44. Impact of follow-up testing on survival and health-related quality of life in breast cancer patients. A multicenter randomized controlled trial. The GIVIO Investigators. JAMA. 1994; 271(20): 1587–1592, doi: 10.1001/jama.1994.03510440047031, indexed in Pubmed: 8182811.
45. Goldhirsch A, Winer EP, Coates AS, et al. Panel members. Personalizing the treatment of women with early breast cancer: highlights of the St Gallen International Expert Consensus on the Primary Therapy of Early Breast Cancer 2013. Ann Oncol. 2013; 24(9): 2206–2223, doi: 10.1093/annonc/mdt303, indexed in Pubmed: 23917950.
46. Grunfeld E, Levine MN, Julian JA, et al. Randomized trial of long-term follow-up for early-stage breast cancer: a comparison of family physician versus specialist care. J Clin Oncol. 2006; 24(6): 848–855, doi: 10.1200/JCO.2005.03.2235, indexed in Pubmed: 16418496.
47. Jassem J, Krzakowski M, Bobek-Billewicz B, et al. Rak piersi. Onk Prakt Klin Edu. 2020; 6: 297–532.
48. Lu W, de Bock GH, Schaapveld M, et al. The value of routine physical examination in the follow up of women with a history of early breast cancer. Eur J Cancer. 2011; 47(5): 676–682, doi: 10.1016/j.ejca.2010.11.006, indexed in Pubmed: 21130643.
49. Lash TL, Fox MP, Silliman RA. Reduced mortality rate associated with annual mammograms after breast cancer therapy. Breast J. 2006; 12(1): 2–6, doi: 10.1111/j.1075-122X.2006.00177.x, indexed in Pubmed: 16409580.
50. Berg WA, Zhang Z, Cormack JB, et al. ACRIN 6666 Investigators. Detection of breast cancer with addition of annual screening ultrasound or a single screening MRI to mammography in women with elevated breast cancer risk. JAMA. 2012; 307(13): 1394–1404, doi: 10.1001/jama.2012.388, indexed in Pubmed: 22474203.
51. Quinn EM, Coveney AP, Redmond HP. Use of magnetic resonance imaging in detection of breast cancer recurrence: a systematic review. Ann Surg Oncol. 2012; 19(9): 3035–3041, doi: 10.1245/s10434-012-2341-3, indexed in Pubmed: 22476755.
52. Barnsley GP, Grunfeld E, Coyle D, et al. Surveillance mammography following the treatment of primary breast cancer with breast reconstruction: a systematic review. Plast Reconstr Surg. 2007; 120(5): 1125–1132, doi: 10.1097/01.prs.0000279143.66781.9a, indexed in Pubmed: 17898585.
53. Smid M, Wang Y, Zhang Yi, et al. Subtypes of breast cancer show preferential site of relapse. Cancer Res. 2008; 68(9): 3108–3114, doi: 10.1158/0008-5472.CAN-07-5644, indexed in Pubmed: 18451135.
54. Khan QJ, Reddy PS, Kimler BF, et al. Effect of vitamin D supplementation on serum 25-hydroxy vitamin D levels, joint pain, and fatigue in women starting adjuvant letrozole treatment for breast cancer. Breast Cancer Res Treat. 2010; 119(1): 111–118, doi: 10.1007/s10549-009-0495-x, indexed in Pubmed: 19655244.
55. Rastelli AL, Taylor ME, Gao F, et al. Vitamin D and aromatase inhibitor-induced musculoskeletal symptoms (AIMSS): a phase II, double-blind, placebo-controlled, randomized trial. Breast Cancer Res Treat. 2011; 129(1): 107–116, doi: 10.1007/s10549-011-1644-6, indexed in Pubmed: 21691817.
56. Głuszko P, Tłustochowicz W, Korkosz M. Choroby metaboliczne kości. In: Gajewski P, Korkosz M. ed. Interna Szczeklika 2021. Medycyna Praktyczna, Kraków 2021: 2165–2175.
57. Kroenke CH, Chen WY, Rosner B, et al. Weight, weight gain, and survival after breast cancer diagnosis. J Clin Oncol. 2005; 23(7): 1370–1378, doi: 10.1200/JCO.2005.01.079, indexed in Pubmed: 15684320.
58. Holmes M, Chen WY, Feskanich D, et al. Physical Activity and Survival After Breast Cancer Diagnosis. JAMA. 2005; 293(20): 2479, doi: 10.1001/jama.293.20.2479.
59. Holmberg L, Anderson H. HABITS (hormonal replacement therapy after breast cancer—is it safe?), a randomised comparison: trial stopped. Lancet. 2004; 363(9407): 453–455, doi: 10.1016/s0140-6736(04)15493-7.
60. Zhao S, Chlebowski RT, Anderson GL, et al. Sex hormone associations with breast cancer risk and the mediation of randomized trial postmenopausal hormone therapy effects. Breast Cancer Res. 2014; 16(2): R30, doi: 10.1186/bcr3632, indexed in Pubmed: 24670297.
61. Moegele M, Buchholz S, Seitz S, et al. Vaginal Estrogen Therapy for Patients with Breast Cancer. Geburtshilfe Frauenheilkd. 2013; 73(10): 1017–1022, doi: 10.1055/s-0033-1350876, indexed in Pubmed: 24771890.
62. Le Ray I, Dell'Aniello S, Bonnetain F, et al. Local estrogen therapy and risk of breast cancer recurrence among hormone-treated patients: a nested case-control study. Breast Cancer Res Treat. 2012; 135(2): 603–609, doi: 10.1007/s10549-012-2198-y, indexed in Pubmed: 22903687.
63. Sánchez-Rovira P, Hirschberg AL, Gil-Gil M, et al. A Phase II Prospective, Randomized, Double-Blind, Placebo-Controlled and Multicenter Clinical Trial to Assess the Safety of 0.005% Estriol Vaginal Gel in Hormone Receptor-Positive Postmenopausal Women with Early Stage Breast Cancer in Treatment with Aromatase Inhibitor in the Adjuvant Setting. Oncologist. 2020; 25(12): e1846–e1854, doi: 10.1634/theoncologist.2020-0417, indexed in Pubmed: 32459035.
64. Melisko ME, Goldman ME, Hwang J, et al. Vaginal Testosterone Cream vs Estradiol Vaginal Ring for Vaginal Dryness or Decreased Libido in Women Receiving Aromatase Inhibitors for Early-Stage Breast Cancer: A Randomized Clinical Trial. JAMA Oncol. 2017; 3(3): 313–319, doi: 10.1001/jamaoncol.2016.3904, indexed in Pubmed: 27832260.
65. Salani R, Khanna N, Frimer M, et al. An update on post-treatment surveillance and diagnosis of recurrence in women with gynecologic malignancies: Society of Gynecologic Oncology (SGO) recommendations. Gynecol Oncol. 2017; 146(1): 3–10, doi: 10.1016/j.ygyno.2017.03.022, indexed in Pubmed: 28372871.
66. National Comprehensive Cancer Network Clinical Practice Guidelines in Oncology. Uterine Neoplasms. Wersja 1.2022. www.nccn.org (30.08.2022).
67. National Comprehensive Cancer Network Clinical Practice Guidelines in Oncology. Cervical cancer. Wersja 1.2022. www.nccn.org (30.08.2022).
68. National Comprehensive Cancer Network Clinical Practice Guidelines in Oncology. Ovarian Cancer/Fallopian Tube Cancer/Primary Peritoneal Cancer. Wersja 4.2022. www.nccn.org (30.08.2022).
69. Marth C, Landoni F, Mahner S, et al. ESMO Guidelines Committee. Cervical cancer: ESMO Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up. Ann Oncol. 2017; 28(suppl_4): iv72–iv83, doi: 10.1093/annonc/mdx220, indexed in Pubmed: 28881916.
70. 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.

71. Colombo N, Preti E, Landoni F, et al. ESMO Guidelines Working Group. Endometrial cancer: ESMO Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up. Ann Oncol. 2013; 24 Suppl 6: vi33–vi38, doi: 10.1093/annonc/mdt353, indexed in Pubmed: 24078661.
72. Newton C, Nordin A, Rolland P, et al. British Gynaecological Cancer Society recommendations and guidance on patient-initiated follow--up (PIFU). Int J Gynecol Cancer. 2020; 30(5): 695–700, doi: 10.1136/ijgc-2019-001176, indexed in Pubmed: 32312719.
73. Fung-Kee-Fung M, Dodge J, Elit L, et al. Cancer Care Ontario Program in Evidence-based Care Gynecology Cancer Disease Site Group. Follow--up after primary therapy for endometrial cancer: a systematic review. Gynecol Oncol. 2006; 101(3): 520–529, doi: 10.1016/j.ygyno.2006.02.011, indexed in Pubmed: 16556457.
74. Zola P, Ciccone G, Piovano E, et al. Intensive versus minimalist follow-up in patients treated for endometrial cancer: A multicentric randomized controlled trial (The TOTEM study—NCT00916708). J Clinl Oncol. 2021; 39(15_suppl): 5506–5506, doi: 10.1200/jco.2021.39.15_suppl.5506.
75. Elit L, Fyles AW, Oliver TK, et al. Follow-Up for Women after Treatment for Cervical Cancer. Curr Oncol. 2010; 17(3): 65–69, doi: 10.3747/co.v17i3.514.
76. Zanagnolo V, Ming L, Gadducci A, et al. Surveillance procedures for patients with cervical carcinoma: a review of the literature. Int J Gynecol Cancer. 2009; 19(2): 194–201, doi: 10.1111/IGC.0b013e31819c9ffd, indexed in Pubmed: 19395993.
77. Brooks RA, Rader JS, Dehdashti F, et al. Surveillance FDG-PET detection of asymptomatic recurrences in patients with cervical cancer. Gynecol Oncol. 2009; 112(1): 104–109, doi: 10.1016/j.ygyno.2008.08.028, indexed in Pubmed: 18929403.
78. Gonzalez Bosquet J, Magrina JF, Gaffey TA, et al. Long-term survival and disease recurrence in patients with primary squamous cell carcinoma of the vulva. Gynecol Oncol. 2005; 97(3): 828–833, doi: 10.1016/j.ygyno.2005.03.006, indexed in Pubmed: 15896831.
79. Tantipalakorn C, Robertson G, Marsden DE, et al. Outcome and patterns of recurrence for International Federation of Gynecology and Obstetrics (FIGO) stages I and II squamous cell vulvar cancer. Obstet Gynecol. 2009; 113(4): 895–901, doi: 10.1097/AOG.0b013e31819b413f, indexed in Pubmed: 19305336.
80. Gadducci A, Fuso L, Cosio S, et al. Are surveillance procedures of clinical benefit for patients treated for ovarian cancer?: A retrospective Italian multicentric study. Int J Gynecol Cancer. 2009; 19(3): 367–374, doi: 10.1111/IGC.0b013e3181a1cc02, indexed in Pubmed: 19407561.
81. Rustin GJ, van de, Griffin CL, et al. Early versus delayed treatment of relapsed ovarian cancer (MRC OV05/EORTC 55955): a randomised trial. Lancet. 2010; 376(9747): 1155–1163, doi: 10.1016/S0140-6736(10)61268-8, indexed in Pubmed: 20888993.
82. Scaletta G, Plotti F, Luvero D, et al. The role of novel biomarker HE4 in the diagnosis, prognosis and follow-up of ovarian cancer: a systematic review. Expert Rev Anticancer Ther. 2017; 17(9): 827–839, doi: 10.1080/14737140.2017.1360138, indexed in Pubmed: 28756722.
83. Bois Adu, Reuss A, Pujade-Lauraine E, et al. Role of surgical outcome as prognostic factor in advanced epithelial ovarian cancer: A combined exploratory analysis of 3 prospectively randomized phase 3 multicenter trials. Cancer. 2009; 115(6): 1234–1244, doi: 10.1002/cncr.24149.
84. du Bois A, Ewald-Riegler N, de Gregorio N, et al. Arbeitsgmeinschaft Gynäkologische Onkologie (AGO) Study Group. Borderline tumours of the ovary: A cohort study of the Arbeitsgmeinschaft Gynäkologische Onkologie (AGO) Study Group. Eur J Cancer. 2013; 49(8): 1905–1914, doi: 10.1016/j.ejca.2013.01.035, indexed in Pubmed: 23490647.
85. Vasconcelos I, de Sousa Mendes M. Conservative surgery in ovarian borderline tumours: a meta-analysis with emphasis on recurrence risk. Eur J Cancer. 2015; 51(5): 620–631, doi: 10.1016/j.ejca.2015.01.004, indexed in Pubmed: 25661104.
86. Zanetta G, Rota S, Lissoni A, et al. Ultrasound, physical examination, and CA 125 measurement for the detection of recurrence after conservative surgery for early borderline ovarian tumors. Gynecol Oncol. 2001; 81(1): 63–66, doi: 10.1006/gyno.2000.6099, indexed in Pubmed: 11277651.
87. Kane A, Uzan C, Rey A, et al. Prognostic factors in patients with ovarian serous low malignant potential (borderline) tumors with peritoneal implants. Oncologist. 2009; 14(6): 591–600, doi: 10.1634/theoncologist.2008-0263, indexed in Pubmed: 19487334.
88. Schumer ST, Cannistra SA. Granulosa cell tumor of the ovary. J Clin Oncol. 2003; 21(6): 1180–1189, doi: 10.1200/JCO.2003.10.019, indexed in Pubmed: 12637488.
89. Gershenson DM. Management of ovarian germ cell tumor. J Clin Oncol. 2007; 25: 2938–2943.
90. Shen S, Lepor H, Yaffee R, et al. Ultrasensitive serum prostate specific antigen nadir accurately predicts the risk of early relapse after radical prostatectomy. J Urol. 2005; 173(3): 777–780, doi: 10.1097/01.ju.0000153619.33446.60, indexed in Pubmed: 15711268.
91. Eisenberg ML, Davies BJ, Cooperberg MR, et al. Prognostic implications of an undetectable ultrasensitive prostate-specific antigen level after radical prostatectomy. Eur Urol. 2010; 57(4): 622–629, doi: 10.1016/j.eururo.2009.03.077, indexed in Pubmed: 19375843.
92. Cheung R, Roach M, Hanks G, et al. Defining biochemical failure following radiotherapy with or without hormonal therapy in men with clinically localized prostate cancer: recommendations of the RTOG--ASTRO Phoenix Consensus Conference. Int J Radiat Oncol Biol Phys. 2006; 65(4): 965–974, doi: 10.1016/j.ijrobp.2006.04.029, indexed in Pubmed: 16798415.
93. Stamey T, Kabalin J, Mcneal J, et al. Prostate Specific Antigen in the Diagnosis and Treatment of Adenocarcinoma of the Prostate. II. Radical Prostatectomy Treated Patients. J Urol. 1989; 141(5): 1076–1083, doi: 10.1016/s0022-5347(17)41175-x.
94. Partin AW, Pearson JD, Landis PK, et al. Evaluation of serum prostate--specific antigen velocity after radical prostatectomy to distinguish local recurrence from distant metastases. Urology. 1994; 43(5): 649–659, doi: 10.1016/0090-4295(94)90180-5, indexed in Pubmed: 7513108.
95. Ray ME, Thames HD, Levy LB, et al. PSA nadir predicts biochemical and distant failures after external beam radiotherapy for prostate cancer: a multi-institutional analysis. Int J Radiat Oncol Biol Phys. 2006; 64(4): 1140–1150, doi: 10.1016/j.ijrobp.2005.07.006, indexed in Pubmed: 16198506.
96. Hancock S, Cox R, Bagshaw M. Prostate Specific Antigen After Radiotherapy for Prostate Cancer. J Urol. 1995: 1412–1417, doi: 10.1097/00005392-199510000-00043.
97. Oefelein M, Smith N, Carter M, et al. The Incidence of Prostate Cancer Progression with Undetectable Serum Prostate Specific Antigen in a Series of 394 Radical Prostatectomies. J Urol. 1995: 2128–2131, doi: 10.1097/00005392-199512000-00046.
98. Sorbellini M, Kattan MW, Snyder ME, et al. A postoperative prognostic nomogram for renal cell carcinoma. J Urol. 2001; 166(1): 63–67, indexed in Pubmed: 11435824.
99. Lam J, Shvarts O, Leppert J, et al. Postoperative surveillanceprotocol for patients with localized and locally advanced renal cell carcinoma based on a validated prognostic nomogram and risk group stratification system. J Urol. 2005; 174(2): 466–472, doi: 10.1097/01.ju.0000165572.38887.da.
100. Leibovich BC, Blute ML, Cheville JC, et al. Prediction of progression after radical nephrectomy for patients with clear cell renal cell carcinoma: a stratification tool for prospective clinical trials. Cancer. 2003; 97(7): 1663–1671, doi: 10.1002/cncr.11234, indexed in Pubmed: 12655523.
101. Karakiewicz PI, Briganti A, Chun FKH, et al. Multi-institutional validation of a new renal cancer-specific survival nomogram. J Clin Oncol. 2007; 25(11): 1316–1322, doi: 10.1200/JCO.2006.06.1218, indexed in Pubmed: 17416852.
102. Bellmunt J, Orsola A, Leow JJ, et al. ESMO Guidelines Working Group. Bladder cancer: ESMO Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up. Ann Oncol. 2014; 25 Suppl 3: iii40–iii48, doi: 10.1093/annonc/mdu223, indexed in Pubmed: 25096609.
103. Albers P, Albrecht W, Algaba F, et al. Guidelines on Testicular Cancer. Eur Urol. 2011; 60: 304–319.
104. Hakenberg OW, Compérat EM, Minhas S, et al. EAU guidelines on penile cancer: 2014 update. Eur Urol. 2015; 67(1): 142–150, doi: 10.1016/j.eururo.2014.10.017, indexed in Pubmed: 25457021.
105. Francken AB, Hoekstra HJ. Follow-up of melanoma patients: the need for evidence-based protocols. Ann Surg Oncol. 2009; 16(4): 804–805, doi: 10.1245/s10434-009-0318-7, indexed in Pubmed: 19189190.
106. Fields RC, Coit DG. Evidence-based follow-up for the patient with melanoma. Surg Oncol Clin N Am. 2011; 20(1): 181–200, doi: 10.1016/j.soc.2010.09.009, indexed in Pubmed: 21111966.
107. Scally CP, Wong SL. Intensity of follow-up after melanoma surgery. Ann Surg Oncol. 2014; 21(3): 752–757, doi: 10.1245/s10434-013-3295-9, indexed in Pubmed: 24114053.
108. Weiss M, Loprinzi CL, Creagan ET, et al. Utility of follow-up tests for detecting recurrent disease in patients with malignant melanomas. JAMA. 1995; 274(21): 1703–1705, indexed in Pubmed: 7474276.
109. Michielin O, van Akkooi ACJ, Ascierto PA, et al. ESMO Guidelines Committee. Electronic address: clinicalguidelines@esmo.org. Cutaneous melanoma: ESMO Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up†. Ann Oncol. 2019; 30(12): 1884–1901, doi: 10.1093/annonc/mdz411, indexed in Pubmed: 31566661.

110. National Comprehensive Cancer Network Clinical Practice Guidelines in Oncology. Melanoma: Cutaneous. Wersja 3.2022. www.nccn.org (30.08.2022).
111. Francken A, Bastiaannet E, Hoekstra H. Follow-up in patients with localised primary cutaneous melanoma. Lancet Oncol. 2005; 6(8): 608–621, doi: 10.1016/s1470-2045(05)70283-7.
112. Francken AB, Shaw HM, Accortt NA, et al. Detection of first relapse in cutaneous melanoma patients: implications for the formulation of evidence--based follow-up guidelines. Ann Surg Oncol. 2007; 14(6): 1924–1933, doi: 10.1245/s10434-007-9347-2, indexed in Pubmed: 17357855.
113. Garbe C, Paul A, Kohler-Späth H, et al. Prospective evaluation of a follow--up schedule in cutaneous melanoma patients: recommendations for an effective follow-up strategy. J Clin Oncol. 2003; 21(3): 520–529, doi: 10.1200/JCO.2003.01.091, indexed in Pubmed: 12560444.
114. Meyers MO, Yeh JJ, Frank J, et al. Method of detection of initial recurrence of stage II/III cutaneous melanoma: analysis of the utility of follow-up staging. Ann Surg Oncol. 2009; 16(4): 941–947, doi: 10.1245/s10434-008-0238-y, indexed in Pubmed: 19101766.
115. Romano E, Scordo M, Dusza SW, et al. Site and timing of first relapse in stage III melanoma patients: implications for follow-up guidelines. J Clin Oncol. 2010; 28(18): 3042–3047, doi: 10.1200/JCO.2009.26.2063, indexed in Pubmed: 20479405.
116. Rueth NM, Xing Y, Chiang YJ, et al. Is surveillance imaging effective for detecting surgically treatable recurrences in patients with melanoma? A comparative analysis of stage-specific surveillance strategies. Ann Surg. 2014; 259(6): 1215–1222, doi: 10.1097/SLA.0000000000000233, indexed in Pubmed: 24096759.
117. Turner RM, Bell KJL, Morton RL, et al. Optimizing the frequency of follow-up visits for patients treated for localized primary cutaneous melanoma. J Clin Oncol. 2011; 29(35): 4641–4646, doi: 10.1200/JCO.2010.34.2956, indexed in Pubmed: 22067399.
118. Tsao H, Feldman M, Fullerton JE, et al. Early detection of asymptomatic pulmonary melanoma metastases by routine chest radiographs is not associated with improved survival. Arch Dermatol. 2004; 140(1): 67–70, doi: 10.1001/archderm.140.1.67, indexed in Pubmed: 14732662.
119. Autier P, Coebergh JW, Boniol M, et al. Management of melanoma patients: benefit of intense follow-up schedule is not demonstrated. J Clin Oncol. 2003; 21(19): 3707; author reply 3707–8, doi: 10.1200/JCO.2003.99.112, indexed in Pubmed: 14512409.
120. Einwachter-Thompson J, MacKie RM. An evidence base for reconsidering current follow-up guidelines for patients with cutaneous melanoma less than 0.5 mm thick at diagnosis. Br J Dermatol. 2008; 159(2): 337–341, doi: 10.1111/j.1365-2133.2008.08641.x, indexed in Pubmed: 18510665.
121. Moncrieff MD, Underwood B, Garioch JJ, et al. The MelFo Study UK: Effects of a Reduced-Frequency, Stage-Adjusted Follow-Up Schedule for Cutaneous Melanoma 1B to 2C Patients After 3-Years. Ann Surg Oncol. 2020; 27(11): 4109–4119, doi: 10.1245/s10434-020-08758-2, indexed in Pubmed: 32623608.
122. Deckers EA, Hoekstra-Weebers JE, Damude S, et al. The MELFO Study: A Multicenter, Prospective, Randomized Clinical Trial on the Effects of a Reduced Stage-Adjusted Follow-Up Schedule on Cutaneous Melanoma IB-IIC Patients-Results After 3 Years. Ann Surg Oncol. 2020; 27(5): 1407–1417, doi: 10.1245/s10434-019-07825-7, indexed in Pubmed: 31535302.
123. Park TS, Phan GQ, Yang JC, et al. Routine Computer Tomography Imaging for the Detection of Recurrences in High-Risk Melanoma Patients. Ann Surg Oncol. 2017; 24(4): 947–951, doi: 10.1245/s10434-017-5768-8, indexed in Pubmed: 28144760.
124. Rutkowski P, Lugowska I. Follow-up in melanoma patients. Memo. 2014; 7(2): 83–86, doi: 10.1007/s12254-014-0151-y, indexed in Pubmed: 25089158.
125. Xing Y, Bronstein Y, Ross MI, et al. Contemporary diagnostic imaging modalities for the staging and surveillance of melanoma patients: a meta-analysis. J Natl Cancer Inst. 2011; 103(2): 129–142, doi: 10.1093/jnci/djq455, indexed in Pubmed: 21081714.
126. Titus-Ernstoff L, Perry AE, Spencer SK, et al. Multiple primary melanoma: two-year results from a population-based study. Arch Dermatol. 2006; 142(4): 433–438, doi: 10.1001/archderm.142.4.433, indexed in Pubmed: 16618861.
127. Schuurman MS, de Waal AC, Thijs EJM, et al. Risk factors for second primary melanoma among Dutch patients with melanoma. Br J Dermatol. 2017; 176(4): 971–978, doi: 10.1111/bjd.15024, indexed in Pubmed: 27596937.
128. Youlden DR, Youl PH, Soyer HP, et al. Distribution of subsequent primary invasive melanomas following a first primary invasive or in situ melanoma Queensland, Australia, 1982-2010. JAMA Dermatol. 2014; 150(5): 526–534, doi: 10.1001/jamadermatol.2013.9852, indexed in Pubmed: 25093216.
129. Lallas A, Apalla Z, Kyrgidis A, et al. Second primary melanomas in a cohort of 977 melanoma patients within the first 5 years of monitoring. J Am Acad Dermatol. 2020; 82(2): 398–406, doi: 10.1016/j.jaad.2019.08.074, indexed in Pubmed: 31499156.
130. Salama AKS, de Rosa N, Scheri RP, et al. Hazard-rate analysis and patterns of recurrence in early stage melanoma: moving towards a rationally designed surveillance strategy. PLoS One. 2013; 8(3): e57665, doi: 10.1371/journal.pone.0057665, indexed in Pubmed: 23516415.
131. Cool P, Grimer R, Rees R. Surveillance in patients with sarcoma of the extremities. Eur J Surg Oncol. 2005; 31(9): 1020–1024, doi: 10.1016/j.ejso.2005.07.015, indexed in Pubmed: 16171968.
132. Goel A, Christy MEL, Virgo KS, et al. Costs of follow-up after potentially curative treatment for extremity soft-tissue sarcoma. Int J Oncol. 2004; 25(2): 429–435, indexed in Pubmed: 15254741.
133. Gerrand CH, Billingham LJ, Woll PJ, et al. Follow up after Primary Treatment of Soft Tissue Sarcoma: A Survey of Current Practice in the United Kingdom. Sarcoma. 2007; 2007: 34128, doi: 10.1155/2007/34128, indexed in Pubmed: 18270541.
134. Casali PG, Blay JY, Abecassis N, et al. ESMO Guidelines Committee, EURACAN and GENTURIS. Electronic address: clinicalguidelines@esmo.org, ESMO Guidelines Committee, EURACAN and GENTURIS. Electronic address: clinicalguidelines@esmo.org. Soft tissue and visceral sarcomas: ESMO-EURACAN-GENTURIS Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up. Ann Oncol. 2021; 32(11): 1348–1365, doi: 10.1016/j.annonc.2021.07.006, indexed in Pubmed: 34303806.
135. National Comprehensive Cancer Network Clinical Practice Guidelines in Oncology, Soft Tissue Sarcoma. Wersja 2.2022. www.nccn.org (30.08.2022).
136. Grimer R, Judson I, Peake D, et al. Guidelines for the management of soft tissue sarcomas. Sarcoma. 2010; 2010: 506182, doi: 10.1155/2010/506182, indexed in Pubmed: 20634933.
137. Ruka W, Rutkowski P, Krzakowski M, et al. Mięsaki tkanek miękkich u dorosłych– zasady postępowania diagnostyczno-terapeutycznego. Nowotwory J Oncol. 2010; 60: 55–65.
138. Sakata K, Beitler AL, Gibbs JF, et al. How surgeon age affects surveillance strategies for extremity soft tissue sarcoma patients after potentially curative treatment. J Surg Res. 2002; 108(2): 227–234, doi: 10.1006/jsre.2002.6544, indexed in Pubmed: 12505046.
139. Chou YS, Liu CY, Chen WM, et al. Follow-up after primary treatment of soft tissue sarcoma of extremities: impact of frequency of follow--up imaging on disease-specific survival. J Surg Oncol. 2012; 106(2): 155–161, doi: 10.1002/jso.23060, indexed in Pubmed: 22297812.
140. Geel Av, Pastorino U, Jauch K, et al. Surgical treatment of lung metastases: The European Organization for Research and Treatment of Cancer-Soft Tissue and Bone Sarcoma Group study of 255 patients. Cancer. 1996; 77(4): 675–682, doi: 10.1002/(sici)1097-0142(19960215)77:4<675::aid--cncr13>3.0.co;2-y.
141. Patel SR, Zagars GK, Pisters PWT. The follow-up of adult soft-tissue sarcomas. Semin Oncol. 2003; 30(3): 413–416, doi: 10.1016/s0093-7754(03)00101-5, indexed in Pubmed: 12870143.
142. Casson A, Putnam J, Natarajan G, et al. Five-year survival after pulmonary metastasectomy for adult soft tissue sarcoma. Cancer. 1992; 69(3): 662–668, doi: 10.1002/1097-0142(19920201)69:3<662::aid--cncr2820690311>3.0.co;2-i.
143. Gadd MA, Casper ES, Woodruff JM, et al. Development and treatment of pulmonary metastases in adult patients with extremity soft tissue sarcoma. Ann Surg. 1993; 218(6): 705–712, doi: 10.1097/00000658-199312000-00002, indexed in Pubmed: 8257219.
144. Whooley BP, Gibbs JF, Mooney MM, et al. Primary extremity sarcoma: what is the appropriate follow-up? Ann Surg Oncol. 2000; 7(1): 9–14, doi: 10.1007/s10434-000-0009-x, indexed in Pubmed: 10674442.
145. Whooley BP, Mooney MM, Gibbs JF, et al. Effective follow-up strategies in soft tissue sarcoma. Semin Surg Oncol. 1999; 17(1): 83–87, doi: 10.1002/(sici)1098-2388(199907/08)17:1<83::aid-ssu11>3.0.co;2-w, indexed in Pubmed: 10402642.
146. Puri A, Gulia A, Hawaldar R, et al. Does intensity of surveillance affect survival after surgery for sarcomas? Results of a randomized noninferiority trial. Clin Orthop Relat Res. 2014; 472(5): 1568–1575, doi: 10.1007/s11999-013-3385-9, indexed in Pubmed: 24249538.
147. Choi H, Varma DG, Fornage BD, et al. Soft-tissue sarcoma: MR imaging vs sonography for detection of local recurrence after surgery. AJR Am J Roentgenol. 1991; 157(2): 353–358, doi: 10.2214/ajr.157.2.1853821, indexed in Pubmed: 1853821.

148. Arya S, Nagarkatti DG, Dudhat SB, et al. Soft tissue sarcomas: ultrasonographic evaluation of local recurrences. Clin Radiol. 2000; 55(3): 193–197, doi: 10.1053/crad.1999.0343, indexed in Pubmed: 10708612.
149. Briccoli A, Galletti S, Salone M, et al. Ultrasonography is superior to computed tomography and magnetic resonance imaging in determining superficial resection margins of malignant chest wall tumors. J Ultrasound Med. 2007; 26(2): 157–162, doi: 10.7863/jum.2007.26.2.157, indexed in Pubmed: 17255176.
150. Labarre D, Aziza R, Filleron T, et al. Detection of local recurrences of limb soft tissue sarcomas: is magnetic resonance imaging (MRI) relevant? Eur J Radiol. 2009; 72(1): 50–53, doi: 10.1016/j.ejrad.2009.05.027, indexed in Pubmed: 19744809.
151. Vanel D, Shapeero LG, De Baere T, et al. MR imaging in the follow-up of malignant and aggressive soft-tissue tumors: results of 511 examinations. Radiology. 1994; 190(1): 263–268, doi: 10.1148/radiology.190.1.8259417, indexed in Pubmed: 8259417.
152. Brennan MF. Follow-up is valuable and effective: true, true and unrelated? Ann Surg Oncol. 2000; 7(1): 2–3, doi: 10.1007/s10434-000-0002-4, indexed in Pubmed: 10674440.
153. Casali PG, Blay JY, Abecassis N, et al. Gastrointestinal stromal tumours: ESMO–EURACAN–GENTURIS Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up. Ann Oncol. 2022; 33(1): 20–33, doi: 10.1016/j.annonc.2021.09.005.
154. Rutkowski P, Ługowska I, Fijuth J, et al. Soft tissue sarcomas in adults. Oncol Clin Pract. 2017; 13: 181–201, doi: 10.5603/OCP.2018.0044.
155. Rutkowski P, Wozniak A, Dębiec-Rychter M, et al. Clinical utility of the new American Joint Committee on Cancer staging system for gastrointestinal stromal tumors: current overall survival after primary tumor resection. Cancer. 2011; 117(21): 4916–4924, doi: 10.1002/cncr.26079, indexed in Pubmed: 21456019.
156. Joensuu H, Eriksson M, Sundby Hall K, et al. One vs three years of adjuvant imatinib for operable gastrointestinal stromal tumor: a randomized trial. JAMA. 2012; 307(12): 1265–1272, doi: 10.1001/jama.2012.347, indexed in Pubmed: 22453568.
157. Rutkowski P, Świtaj T, Mazurkiewicz T, et al. Bone sarcomas. Oncol Clin Pract. 2018; 14: 115–128, doi: 10.5603/OCP.2018.001.
158. Strauss SJ, Frezza AM, Abecassis N, et al. ESMO Guidelines Committee, EURACAN, GENTURIS and ERN PaedCan. Electronic address: clinicalguidelines@esmo.org. Bone sarcomas: ESMO-EURACAN-GENTURIS--ERN PaedCan Clinical Practice Guideline for diagnosis, treatment and follow-up. Ann Oncol. 2021; 32(12): 1520–1536, doi: 10.1016/j.annonc.2021.08.1995, indexed in Pubmed: 34500044.
159. Lin PP, Patel S. Bone sarcoma. Springer, New York 2013.
160. Grimer R, Athanasou N, Gerrand C, et al. UK Guidelines for the Management of Bone Sarcomas. Sarcoma. 2010; 2010: 317462, doi: 10.1155/2010/317462, indexed in Pubmed: 21253474.
161. National Comprehensive Cancer Network Clinical Practice Guidelines in Oncology. Bone Cancer. Wersja 1.2023. www.nccn.org (30.08.2022).
162. Bassal M, Mertens AC, Taylor L, et al. Risk of selected subsequent carcinomas in survivors of childhood cancer: a report from the Childhood Cancer Survivor Study. J Clin Oncol. 2006; 24(3): 476–483, doi: 10.1200/JCO.2005.02.7235, indexed in Pubmed: 16421424.
163. Rodriguez-Galindo C, Poquette CA, Marina NM, et al. Hematologic abnormalities and acute myeloid leukemia in children and adolescents administered intensified chemotherapy for the Ewing sarcoma family of tumors. J Pediatr Hematol Oncol. 2000; 22(4): 321–329, doi: 10.1097/00043426-200007000-00008, indexed in Pubmed: 10959902.
164. Aksnes LH, Bauer H, Dahl AA, et al. Health status at long-term follow-up in patients treated for extremity localized Ewing Sarcoma or osteosarcoma: A Scandinavian sarcoma group study. Pediatr Blood Cancer. 2009; 53(1): 84–89, doi: 10.1002/pbc.22027.
165. Langer T, Stöhr W, Paulides M, et al. Prospective multicenter registration of major late sequelae in sarcoma patients using the Late Effects Surveillance System (LESS). Klin Padiatr. 2005; 217(3): 176–181, doi: 10.1055/s-2005-836503, indexed in Pubmed: 15858710.
166. Goryń T, Szostakowski B, Pieńkowski A, et al. Long-term follow-up in adults with extremity osteosarcoma: comparison of different surgical procedures - single-center experience. Contemp Oncol (Pozn). 2019; 23(4): 234–238, doi: 10.5114/wo.2019.89782, indexed in Pubmed: 31992956.
167. Hewitt M, Greenfield S, Stovall E. From Cancer Patient to Cancer Survivor. National Academies Press, Washington 2005.
168. Lafata J, Simpkins J, Schultz L, et al. Routine Surveillance Care After Cancer Treatment With Curative Intent. Med Care. 2005; 43(6): 592–599, doi: 10.1097/01.mlr.0000163656.62562.c4.
169. McCabe MS, Partridge AH, Grunfeld E, et al. Risk-based health care, the cancer survivor, the oncologist, and the primary care physician. Semin Oncol. 2013; 40(6): 804–812, doi: 10.1053/j.seminoncol.2013.09.004, indexed in Pubmed: 24331199.
170. Howell D, Hack TF, Oliver TK, et al. Models of care for post-treatment follow-up of adult cancer survivors: a systematic review and quality appraisal of the evidence. J Cancer Surviv. 2012; 6(4): 359–371, doi: 10.1007/s11764-012-0232-z, indexed in Pubmed: 22777364.
171. Radecka B, Streb J. Czy kontrolę po leczeniu onkologicznym powinien prowadzić onkolog? Nowotwory. 2016; 1: 274–277.
172. Halpern MT, Viswanathan M, Evans TS, et al. Models of Cancer Survivorship Care: Overview and Summary of Current Evidence. J Oncol Pract. 2015; 11(1): e19–e27, doi: 10.1200/JOP.2014.001403, indexed in Pubmed: 25205779.
173. Del Gi, Bondy SJ, Maarten S. Physician care of cancer patients: ICES atlas. Ontario 2006: 162–174.
174. McWhinney IR, Hoddinott SN, Bass MJ, et al. Role of the family physician in the care of cancer patients. Can Fam Physician. 1990; 36: 2183–2186, indexed in Pubmed: 20469510.
175. Dood RL, Zhao Y, Armbruster SD, et al. Defining Survivorship Trajectories Across Patients With Solid Tumors: An Evidence-Based Approach. JAMA Oncol. 2018; 4(11): 1519–1526, doi: 10.1001/jamaoncol.2018.2761, indexed in Pubmed: 29860375.
176. Chang HM, Moudgil R, Scarabelli T, et al. Cardiovascular Complications of Cancer Therapy: Best Practices in Diagnosis, Prevention, and Management: Part 1. J Am Coll Cardiol. 2017; 70(20): 2536–2551, doi: 10.1016/j.jacc.2017.09.1096, indexed in Pubmed: 29145954.
177. Hewitt M, Greenfield S, Stovall E. From Cancer Patient to Cancer Survivor: Lost in Transition. The National Academies Press, Washington 2006.
178. Grunfeld E, Earle CC. The interface between primary and oncology specialty care: treatment through survivorship. J Natl Cancer Inst Monogr. 2010; 2010(40): 25–30, doi: 10.1093/jncimonographs/lgq002, indexed in Pubmed: 20386051.
179. Krajowy Rejestr Nowotworów. http://onkologia.org.pl/ (30.08.2022).
180. Nekhlyudov L, Aziz NM, Lerro C, et al. Oncologists' and primary care physicians' awareness of late and long-term effects of chemotherapy: implications for care of the growing population of survivors. J Oncol Pract. 2014; 10(2): e29–e36, doi: 10.1200/JOP.2013.001121, indexed in Pubmed: 24222054.
181. Snyder CF, Earle CC, Herbert RJ, et al. Preventive care for colorectal cancer survivors: a 5-year longitudinal study. J Clin Oncol. 2008; 26(7): 1073–1079, doi: 10.1200/JCO.2007.11.9859, indexed in Pubmed: 18309941.
182. Grunfeld E, Mant D, Vessey MP, et al. Specialist and general practice views on routine follow-up of breast cancer patients in general practice. Fam Pract. 1995; 12(1): 60–65, doi: 10.1093/fampra/12.1.60, indexed in Pubmed: 7665044.

VIA MEDICA

Obrazy w onkologii / Pictures in oncology

Biuletyn Polskiego
Towarzystwa Onkologicznego
NOWOTWORY
2022, tom 7, nr 6, 466
© Polskie Towarzystwo Onkologiczne
ISSN: 2543–5248, e-ISSN: 2543–8077
www.nowotwory.edu.pl

Deeply located Merkel cell carcinoma

Rafał R. Robak[1, 2], Tomasz Wojewoda[1, 2], Wojciech M. Wysocki[1, 2, 3]

[1]*Department of General, Oncological and Vascular Surgery, 5th Military Clinical Hospital in Kracow, Kracow, Poland*
[2]*Chair of Surgery, Faculty of Medicine and Health Sciences, Andrzej Frycz Modrzewski Cracow University, Kracow, Poland*
[3]*Scientific Editorial Office, Maria Sklodowska-Curie National Research Institute of Oncology, Warsaw, Poland*

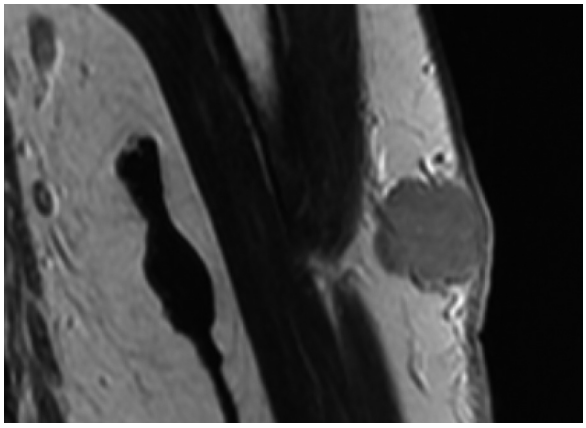


Figure 1. Polycyclic tumor in the adipose tissue lying at the level of the deltoid muscle attachment

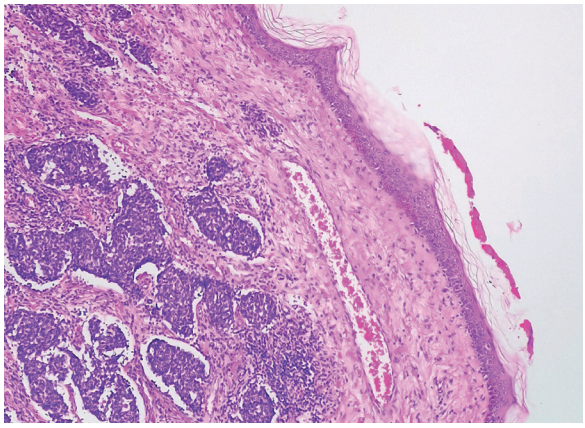


Figure 2. MCC infiltration. Tumor outbreaks in the dermal and subcutaneous tissue on the left arm (courtesy of Dariusz Pabis, MD)

Merkel cell carcinoma (MCC) is 40 times less frequent compared to melanoma and typically develops superficially on the head and neck skin in elderly patients. However there are infrequent cases located initially not superficially (i.e. not directly on the surface of the skin) [1]. In 89-years old female with a soft tissue tumor on her left arm not related to the skin, on palpation located subcutaneously, on MRI there was polycyclic 3 cm large tumor in the adipose tissue lying at the level of the deltoid muscle attachment with heterogenous contrast enhancement and edema of the adjacent adipose tissue (fig.1) In the axilla no enlarged lymph nodes were seen. The patient underwent core-needle biopsy guided by USG showing neuroendocrine carcinoma, probably MCC. Patient underwent a wide local excision for MCC with sentinel node biopsy. Histopathology revealed MCC pT2N0R0 with angioinvasion (LVI1) and epidermal ulceration (fig. 2). There were no sentinel nodes metastases. MCC typically presents as a rapidly growing, erythematous lesion in the dermal layer of the skin. MCC are grouped into growth patterns: nodular and infiltrative. Nodular type is characterized by relatively well – circumscribed – composed of one or two nodules. Infiltrative type is defined as ill-circumscribed tumor, cells infiltrate through dermal layer or deeper into soft tissue. MCC rarely occurs only in the subcutaneous tissues [2].

References

1. Erovic I, Erovic BM. Merkel cell carcinoma: the past, the present, and the future. J Skin Cancer. 2013; 2013: 929364, doi: 10.1155/2013/929364, indexed in Pubmed: 23691324.
2. Dellambra E, Carbone ML, Ricci F, et al. Merkel Cell Carcinoma. Biomedicines. 2021; 9(7), doi: 10.3390/biomedicines9070718, indexed in Pubmed: 34201709.

Jak cytować / How to cite:
Robak RR, Wojewoda T, Wysocki WM. ***Deeply located Merkel cell carcinoma***. *NOWOTWORY J Oncol* 2022; 72: 408.

VIA MEDICA

Obrazy w onkologii / Pictures in oncology

Biuletyn Polskiego
Towarzystwa Onkologicznego
NOWOTWORY
2022, tom 7, nr 6, 467
© Polskie Towarzystwo Onkologiczne
ISSN: 2543–5248, e-ISSN: 2543–8077
www.nowotwory.edu.pl

Stereotactic body radiation therapy for treatment of oligometastatic EGFR-mutated non-small cell lung cancer

Artur S. Bandura, Rafał Dziadziuszko

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

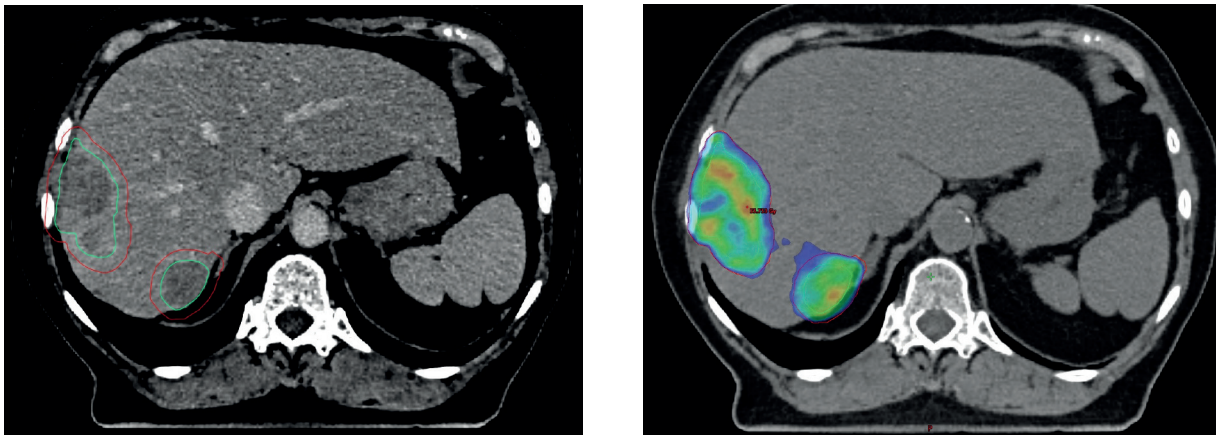


Figure 1. A: CT showing delineation of the lesion in the liver; green – gross tumor volume; red – planning target volume; **B:** SBRT with 50 Gy in 5 fractions

A 74-year old female was treated (from 2010) for a disseminated EGFR-mutated lung adenocarcinoma with chemotherapy (cisplatin + pemetrexed) then docetaxel, erlotinib and paclitaxel. Finally, because of *T790M* mutation detected in the tumour, she started osimertinib. In October 2019, solitary metastases in the liver were observed. According to ESMO guidelines [1], local therapy and continuation of tyrosine kinase inhibitors (TKI) was an option, therefore she was referred for SBRT to liver metastases with 50 Gy in 5 fractions (fig. 1). After 3 months, stabilization of the disease was noted in control CT. She remains free of progression with good performance (ECOG 1), and continues osimertinib treatment (progression-free survival after SBRT: 32 months). This case shows the importance of local ablative treatment with oligometastatic lung cancer. Oligoprogression is defined as a limit on the number and locations where progressive disease appears [2]. Hypothetically, when PD is observed in oligoprogressive state, local treatment could eradicate resistant clones of the tumor cells before they seed into other organs. Such management could enable continuation of the same TKI, as it is active in all other affected areas. Local treatment in oligoprogressive NSCLC is one of the options leading to clinical benefit for the patients as shown in this case.

References

1. Planchard D, Popat S, Kerr K, et al. ESMO Guidelines Committee, ESMO Guidelines Committee. Electronic address: clinicalguidelines@esmo.org. Metastatic non-small cell lung cancer: ESMO Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up. Ann Oncol. 2018; 29 Suppl 4(Suppl 4): iv192–iv237, doi: 10.1093/annonc/mdy275, indexed in Pubmed: 32169226.
2. Ramadan S, Quan K, Schnarr K, et al. Impact of stereotactic body radiotherapy (SBRT) in oligoprogressive metastatic disease. Acta Oncol. 2022; 61(6): 705–713, doi: 10.1080/0284186X.2022.2063067, indexed in Pubmed: 35435129.

Jak cytować / How to cite:

Bandura AS, Dziadziuszko R. ***Stereotactic body radiation therapy for treatment of oligometastatic EGFR-mutated non-small cell lung cancer***. *NOWOTWORY J Oncol* 2022; 72: 409.

Z kalendarium Zarządu PTO

wrzesień–październik 2022

Komunikaty PTO

- Firma Servier Polska przekazała Polskiemu Towarzystwu Onkologicznemu Grant Onkologiczny w wysokości 450 tys. zł na projekty edukacyjno-naukowe, które mają poprawić opiekę nad pacjentem z rakiem trzustki. Konkurs będzie realizowany w trzech, corocznych edycjach. Łącznie zostanie wyłonionych od 3 do 9 projektów o możliwie różnym charakterze: technologicznym, badawczym czy edukacyjnym. Więcej informacji: www.pto.med.pl.
- Polskie Towarzystwo Onkologiczne przyznało dwa stypendia zjazdowe na kongres ESMO 2022, który odbywał się w dniach 9–13 września 2022 r. Stypendia zostały ufundowane dzięki grantowi naukowemu uzyskanemu od firmy Astellas Pharma Sp. z o.o. Więcej informacji: www.pto.med.pl.
- 27 września 2022 r. odbyło się kolejne posiedzenie Zarządu Głównego PTO. Podczas zebrania omówiono m.in. *Stanowisko PTO w sprawie RTDL*, *Regulamin przyznawania patronatów PTO*, kwestie dotyczące porządkowania spraw finansowych Towarzystwa oraz zmian w Statucie. Kolejne posiedzenie Zarządu zaplanowano na 6 grudnia tego roku.
- Od 10 października 2022 r. obowiązuje nowy *Regulamin udzielania patronatu Polskiego Towarzystwa Onkologicznego (PTO)*. Wszystkie uczelnie, instytuty, towarzystwa naukowe, komitety naukowe i/lub organizacyjne oraz inne instytucje i organizacje pozarządowe, które chcą uzyskać patronat PTO nad wydarzeniem szkoleniowo-naukowym mającym formę konferencji, sympozjum, kongresu, forum dyskusyjnego, zjazdu lub nad innym przedsięwzięciem, proszone są o zapoznanie się z regulaminem oraz wypełnienie wniosku o udzielenie patronatu. Więcej informacji: www.pto.med.pl.

Publikacje

- Wyrwicz L, Walewski J, Rutkowski P. Challenges of oncological care in Poland hosting Ukrainian refugees of war. European Journal of Cancer, November 09, 2022
- Rutkowski P, Bonvalot S. New roads in retroperitoneal sarcomas. Eur J Surg Oncol. 2022 Sep 15:S0748-7983(22)00656-4. doi: 10.1016/j.ejso.2022.09.005. Epub ahead of print. PMID: 36153224.
- Czarnecka AM, Kleibert M, Płachta I, Rogala P, Wągrodzki M, Leszek P, Rutkowski P. Myocarditis Induced by Immunotherapy in Metastatic Melanoma-Review of Literature and Current Guidelines. J Clin Med. 2022 Sep 1;11(17):5182. doi: 10.3390/jcm11175182. PMID: 36079112; PMCID: PMC9457343.

Wywiady i artykuły

Pacjenci po raz pierwszy wezmą udział w pracach nad wytycznymi w onkologii. Przykład z USA

Ważnym zadaniem w ramach Narodowej Strategii Onkologicznej jest opracowanie standardów postępowania diagnostyczno-terapeutycznego i organizacyjno-jakościowego w onkologii. Podeszliśmy do tego w sposób nowatorski. Bierzemy przykład z USA i po raz pierwszy włączamy w to działanie stowarzyszenia pacjenckie – mówi prof. Piotr Rutkowski.

Źródło: www.rynekzdrowia.pl

Czy prezydent Duda powtórzy w Polsce plan Bidena? Prof. Rutkowski: Chciałbym, żeby tak się stało

Jakie zmiany organizacyjne są potrzebne? Choćby Krajowa Sieć Onkologiczna w całej Polsce czy twarde wdrażanie Narodowej Strategii Onkologicznej. Narodowa Strategia Onkologiczna to bardzo dobrze dobrany plan minimum dla Polski, który może poprawić zdrowie społeczeństwa. Jeśli jednak nie będzie właściwego zaangażowania urzędników Ministerstwa Zdrowia, od których wiele zależy, to jej realizacja się nie uda. Nie jest normalne, że przez zwykłe zaniedbanie administracyjne przez 9 miesięcy nie ma możliwości wykonania kolonoskopii w ramach badań przesiewowych

Źródło: www.zdrowie.wprost.pl

***Orły Wprost*: nagrodzone osobowości polskiej ochrony zdrowia. Nagrody wręczał minister Niedzielski**

Podczas Forum Ekonomicznego w Karpaczu nagrody *Orły Wprost* otrzymali prof. Adam Maciejczyk, Krystyna Wechmann

i ks. Arkadiusz Nowak. Nagrody wręczał minister zdrowia Adam Niedzielski.

Źródło: www.biznes.wprost.pl

Polska onkologia – postępy, szanse i wyzwania

W debacie *Polska onkologia – postępy, szanse i wyzwania* na FOZ w Karpaczu eksperci dyskutowali na temat Narodowej Strategii Onkologicznej, wdrażania Krajowej Sieci Onkologii oraz sytuacji pacjentów cierpiących na raka płuca i raka pęcherza moczowego. – Tworzenie tzw. unitów to tylko część opieki onkologicznej, ponieważ mogą one powstać jedynie w takich miejscach, gdzie jest dostęp do odpowiedniej opieki kompleksowej i jest wystarczająca liczba pacjentów. Pacjenci chorują nie tylko w dużych miastach. Konieczna jest koordynacja między ośrodkami różnych referencyjności, współpraca poszczególnych jednostek na tych samych poziomach choćby w zakresie diagnostyki. Nie jest tak, że leczeniem onkologicznym zajmują się wyłącznie onkologiczne jednostki czy instytuty. W momencie, gdy pojawiła się lepsza wycena tych świadczeń, a później okazało się, że nie spełniają one kryteriów jakościowych, musimy nadrabiać teraz te braki krajową siecią onkologiczną – wyjaśniał dr hab. Adam Maciejczyk.

Źródło: www.mzdrowie.pl

Lekarze apelują o dodatkową ochronę przed koronawirusem dla części pacjentów

Eksperci apelują o dodatkową ochronę przed koronawirusem dla pacjentów z najsłabszą odpornością. Chodzi o to, by te osoby – poza szczepieniami – dostawały gotowe przeciwciała monoklonalne. Stanowisko w tej sprawie wydała grupa lekarzy. Wśród nich są prezes Polskiego Towarzystwa Onkologii – profesor Piotr Rutkowski i krajowa konsultant w dziedzinie hematologii – profesor Ewa Lech-Marańda.

Źródło: www.twojezdrowie.rmf24.pl

Które obszary onkologii ucierpiały w pandemii?

– Obszarami, które zostały najbardziej dotknięte skutkami pandemii COVID-19 w 2021 roku były profilaktyka (wykonywanie badań przesiewowych m.in. raka piersi, czy jelita grubego), rehabilitacja onkologiczna oraz diagnostyka w zakresie nowych rozpoznań onkologicznych.

– To nie dziwi, ponieważ w okresie ścisłego lockdownu liczba m.in. pacjentów w trakcie rehabilitacji onkologicznej spadła praktycznie do zera. W tym czasie medycyna była ukierunkowana właściwie jedynie na działania ratunkowe – wskazał prof. dr hab. Piotr Rutkowski, prezes Polskiego Towarzystwa Onkologicznego. W okresie od kwietnia do maja 2020 roku zaobserwowano 85 proc. spadek w przypadku cytologii, 94 proc. – mammografii i 85 proc. – kolonoskopii.

Źródło: www.cowzdrowiu.pl

Prof. Wyrwicz: możemy mieć duży problem z kształceniem studentów medycyny

Zmiany demograficzne i związane z tym starzenie się społeczeństwa nie omijają personelu medycznego i akademickiego. Widzimy duży odpływ kadry na uczelniach, a zarazem rekordowy nabór na kierunkach lekarskich. – To oznacza, że możemy mieć duże problemy z zapewnieniem dydaktyków potrzebnych do wykształcenia dla tak dużej liczby studentów – mówi prof. Lucjan Wyrwicz.

Źródło: www.pulsmedycyny.pl

KSO jest pomysłem pacjentocentrycznym – oceniają onkolodzy realizujący pilotaż

- Krajowa Sieć Onkologiczna daje szansę na to, by ustawić Polskę w tym samym szeregu pod względem opieki onkologicznej, co resztę Europy. Nie powinna być wprowadzana chaotycznie, ale stopniowo i w oparciu o raportowane dane – powiedział prof. Adam Maciejczyk, przewodniczący Krajowej Rady ds. Onkologii, prezes Ogólnopolskiego Zrzeszenia Publicznych Centrów i Instytutów Onkologicznych podczas konferencji dotyczącej pilotażu i planów szerokiego wdrożenia KSO.

Źródło: www.medexpress.pl

Konferencje i wydarzenia

- W dniach 6–8 września 2022 r. odbyło się Forum Ekonomiczne w Karpaczu, w którym wzięli udział prof. Piotr Rutkowski (sesja: *Dostęp i zarządzanie danymi zdrowotnymi podstawą innowacyjnej medycyny*) oraz dr hab. Adam Maciejczyk (*Oncoroundtable 2022*).
- 8 września 2022 r. podczas międzynarodowej konferencji onkologicznej ESMO w Paryżu prof. Piotr Rutkowski i dr Marcin Hańczaruk, Prezes Polsko-Amerykańskiej Fundacji Alliance For Innovation poprowadzili Sesję Panelową National Comprehensive Cancer Network (NCCN). Panel ekspercki dotyczył polsko-amerykańskiej współpracy nad adapatacją wytycznych.
- W dniach 9–13 września 2022 r. obył się kongres ESMO2022, w którym wziął udział prof. Piotr Rutkowski.
- 11 września 2022 r. w Institute de France – Institute Curie w Paryżu miała miejsce debata o przyszłości onkologii w Europie. Uczestniczył w niej prof. Piotr Rutkowski.
- 16 września 2022 r. zorganizowano ostatni z cyklu *Virtual Meetings Nowotwory Skóry 2022. Update dla chirurgów*, w którym wzięli udział członkowie ZG PTO: prof. Piotr Rutkowski, dr hab. Bożena Cybulska-Stopa i dr Marcin Ziętek.
- W dniach 22–24 września 2022 r. odbył się XXVI Międzynarodowy Kongres Polskiego Towarzystwa Kardiologicznego. W sesji kardioonkologicznej uczestniczył dr hab. Adam Maciejczyk.

- 24 września 2022 r. w Olsztynie zorganizowano *Akademię Czerniaka 2022*. Przewodniczącym komitetu naukowego konferencji był prof. Piotr Rutkowski.
- 28 września 2022 r. odbyło się posiedzenie Krajowej Rady ds. Onkologii z udziałem prof. Piotra Rutkowskiego, Przewodniczącego PTO. Obradom przewodniczył dr hab. Adam Maciejczyk, past-prezes PTO.
- 29 września 2022 r. miała miejsce konferencja Polskiego Towarzystwa Onkologicznego *Wytyczne diagnostyczno-terapeutyczne w nowotworach złośliwych*.
- W dniach 30.09–1.10.2022 r. odbył się X Zjazd Polskiego Towarzystwa Radioterapii Onkologicznej 2022. Wykłady wygłosili członkowie Zarządu Głównego PTO: prof. Piotr Rutkowski (*Współpraca chirurga i onkologa radioterapeuty podstawą sukcesu nowoczesnej onkologii*) i dr hab. Adam Maciejczyk (*Mierniki jakości w radioterapii*).
- 12 października 2022 r. Krajowa Rada ds. Onkologii, Ogólnopolskie Zrzeszenie Publicznych Centrów i Instytutów Onkologicznych, Narodowy Instytut Onkologii – Państwowy Instytut Badawczy oraz Polskie Towarzystwo Onkologiczne wspólnie zorganizowały konferencję prasową na temat Krajowej Sieci Onkologicznej.
- 14 października 2022 r. odbyła się konferencja hybrydowa *Nowości w leczeniu nowotworów złośliwych skóry*. Przewodniczącym komitetu naukowego był prof. Piotr Rutkowski.
- 17 października 2022 r. Instytut Rozwoju Spraw Społecznych (IRSS) zorganizował konferencję *Healthcare Policy Summit – Onkologia*. Uczestniczyli w niej prof. Piotr Rutkowski i dr hab. Adam Maciejczyk.
- W dniach 17–18 października odbył się 4. Kongres Zdrowie Polaków. W sesji unitowej Polskiego Towarzystwa Onkologicznego uczestniczył dr hab. Adam Maciejczyk.
- 20 października 2022 r. miały miejsce XIV Warmińsko-Mazurskie Warsztaty Onkologiczne, w których wzięli udział dr hab. Tomasz Kubiatowski (prof. CMKP, Sekretarz ZG PTO) oraz prof. Lucjan Wyrwicz.
- 24 października 2022 r. w Waszyngtonie odbyła się konferencja *Polish-American cooperation in public-private partnership in the field of biotechnology*. Udział w niej wziął prof. Piotr Rutkowski. Wydarzenie zorganizował Instytut Rozwoju Spraw Społecznych (IRSS) we współpracy z Fundacją Kulskich.
- 28 października 2022 r. prof. Piotr Rutkowski uczestniczył w webinarze European Society of Surgical Oncology (ESSO) *Dermoscopy for surgeons. How to recognize malignant lesions?*

VIA MEDICA

Journal Club

Biuletyn Polskiego
Towarzystwa Onkologicznego
NOWOTWORY
2022, tom 7, nr 6, 471–475
© Polskie Towarzystwo Onkologiczne
ISSN: 2543–5248, e-ISSN: 2543–8077
www.nowotwory.edu.pl

Adjuvant atezolizumab versus placebo for patients with renal cell carcinoma at increased risk of recurrence following resection (IMmotion010): a multicentre, randomised, double-blind, phase 3 trial

Kumar Pal S., Uzzo R., Karam J.A. i wsp.
Lancet, 2022; 400: 1103–1116

Standardem postępowania w przypadku chorych na miejscowo zaawansowanego raka nerkowokomórkowego jest leczenie chirurgiczne, jednak u wielu chorych dochodzi po nim do nawrotu choroby. Celem badania było określenie, czy podanie atezolizumabu (*vs.* placebo) jako leczenia uzupełniającego opóźni pojawienie się nawrotu choroby po zabiegu operacyjnym u chorych z grupy podwyższonego ryzyka.

Metody. Do podwójnie zaślepionego wieloośrodkowego badania III fazy IMmotion 100 prowadzonego w 215 ośrodkach w 28 krajach włączano chorych (powyżej 18. r.ż.) na raka nerkowokomórkowego (z utkaniem raka jasnokomórkowego lub częściowym utkaniem mięsaka) z grupy o zwiększonym ryzyku nawrotu choroby, po nefrektomii połączonej z metastezektomią lub bez metastezektomii. Chorych przydzielano losowo (1:1) do stosowania atezolizumabu (1200 mg dożylnie) lub otrzymywania placebo – obie substancje podawano co 3 tygodnie do 16. cyklu lub przez rok. Czynnikami stratyfikacji były: stopień zaawansowania choroby (T2 lub T3a *vs.* T3 b–c lub T4 lub N+ *vs.* M1 przy braku oznak choroby), region geograficzny (Ameryka Północna [z wyłączeniem Meksyku] *vs.* pozostałe kraje) oraz ekspresja PD-L1 (ekspresja <1% *vs.* ≥1%). Pierwszorzędowym punktem końcowym było ocenione przez badacza przeżycie wolne od choroby w grupie zgodnej z intencją leczenia, którą stanowili wszyscy losowo przydzieleni chorzy bez względu na zastosowane postępowanie. Pod względem bezpieczeństwa oceniano wszystkich chorych przydzielonych losowo do leczenia, którzy otrzymali dowolną ilość badanego leku (tj. atezolizumabu lub placebo), niezależnie od tego, czy otrzymali pełną, czy częściową dawkę.

Wyniki. Od 3 stycznia 2017 roku do 15 lutego 2019 roku do badania włączono 778 chorych; 390 (50%) przydzielono do leczenia atezolizumabem, a 388 (50%) do grupy otrzymującej placebo. W chwili odcięcia danych (3 maja 2022) mediana obserwacji wyniosła 44,7 miesiąca (rozkład międzykwartylowy [*interquartile range* – IQR] 39,1–51,0), a mediana czasu wolnego od choroby w ocenie badacza 57,2 miesiąca (95% przedział ufności [*confidence interval* – CI] 44,6–niemożliwy do oceny) wśród leczonych atezolizumabem oraz 29,5 miesiąca (47,4–niemożliwy do oceny) w grupie otrzymującej placebo (współczynnik ryzyka 0,93; 95% CI: 0,75–1,15; p = 0,50). Najczęstszym działaniem niepożądanym w stopniu 3.–4. było nadciśnienie tętnicze (które wystąpiło u 7 chorych [2%] leczonych atezolizumabem *vs.* 15 chorych [4%] otrzymujących placebo), hiperglikemia (10 [3%] *vs.* 6 [2%]) oraz biegunka (2 [1%] *vs.* 7 [2%]). U 69 chorych (18%) stosujących atezolizumab i u 46 chorych (12%) otrzymujących placebo stwierdzono poważne działania niepożądane. Nie odnotowano zgonów związanych z leczeniem.

Wnioski. Zastosowanie atezolizumabu w ramach leczenia uzupełniającego po zabiegu operacyjnym u chorych na raka nerkowokomórkowego charakteryzujących się zwiększonym ryzykiem nawrotu nie poprawiło wyników klinicznych w porównaniu z użyciem placebo. Wyniki tego badania nie uzasadniają użycia atezolizumabu w uzupełniającym leczeniu chorych na raka nerkowokomórkowego.

Combined nivolumab and ipilimumab with or without stereotactic body radiation therapy for advanced Merkel-cell carcinoma: a randomised, open label, phase 2 trial

Kim S., Wuthrick E., Blakaj D. i wsp.
Lancet, 2022; 400: 1008–1019

Rak z komórek Merkla jest jednym z najbardziej agresywnych i śmiertelnych pierwotnych nowotworów złośliwych skóry z wysokim udziałem odległych przerzutów. Leczenie przeciwciałem skierowanym przeciwko receptorowi programowanej śmierci 1 (anty-PD-1) i przeciwciałem skierowanym przeciwko ligandowi receptora programowanej śmierci 1 (PD-L1) jest obecnie leczeniem z wyboru w przypadku chorych na nieoperacyjnego, nawrotowego oraz rozsianego raka z komórek Merkla. Oceniono skojarzone leczenie niwolumabem i ipilimumabem w połączeniu z radioterapią stereotaktyczną (*stereotactic body radiation therapy* – SBRT) lub wyłączną immunoterapię u chorych na zaawansowanego raka z komórek Merkla w leczeniu 1. linii oraz po uprzednim leczeniu anty-PD-1 lub anty-PD-L1.

Metody. W otwartym, badaniu 2 fazy z randomizacją przydzielono losowo chorych (w stosunku 1:1) z dwóch ośrodków w USA (z Florydy oraz z Ohio) do grupy A (leczenie niwolumabem z ipilimumabem) oraz do grupy B (leczenie niwolumabem z ipilimumabem w połączeniu z SBRT). Do badania włączano

chorych po 18. r.ż. na potwierdzonego histopatologicznie nieoperacyjnego, nawrotowego lub rozsianego raka z komórek Merkla, z co najmniej dwiema zmianami mierzalnymi w TK, MR lub w badaniu przedmiotowym oraz dostępnym materiałem tkankowym do analizy biomarkerów. Chorych stratyfikowano według uprzedniego leczenia inhibitorami punktów kontrolnych i przydzielano do otrzymania niwolumabu w dawce 240 mg dożylnie co 2 tygodnie i ipilimumabu 1 mg/kg mc. dożylnie co 6 tygodni (grupa A) lub do otrzymywania takiego samego schematu leczenia niwolumabem i ipilimumabem w połączeniu z SBRT w obszarze co najmniej jednej zmiany (24 Gy w trzech frakcjach, w drugim tygodniu leczenia; grupa B). Chorzy musieli mieć co najmniej dwie zmiany mierzalne, aby odpowiedź zmiany nienapromienianej mogła być oceniona w obserwacji. Pierwszorzędowym punktem końcowym był udział obiektywnych odpowiedzi u wszystkich chorych, którym podano przynajmniej jedną dawkę niwolumabu z ipilimumabem. Udział obiektywnych odpowiedzi został określony jako całkowita lub częściowa odpowiedź związana z immunoterapią. Odpowiedź była oceniana co 12 tygodni. Bezpieczeństwo postępowania oceniano u wszystkich chorych.

Wyniki. 50 chorych (po 25 w grupie A i B) włączono do badania od 14 marca 2017 roku do 21 grudnia 2021 roku. Spośród nich 24 osoby nie otrzymywały uprzednio immunoterapii (13 chorych [52%] chorych spośród 25 w grupie A oraz 11 chorych [44%] spośród 25 w grupie B]), a 26 u chorych stosowano wcześniej immunoterapię (12 chorych [48%] spośród 25 w grupie A i 14 chorych [56%] spośród 25 w grupie B]). Jeden chory z grupy B nie otrzymał SBRT z powodu obaw przed działaniami niepożądanymi. Mediana obserwacji wynosiła 14,6 miesiąca (IQR 9,1–26,5). Dwóch chorych z grupy B zostało wykluczonych z analizy pierwszorzędowego punktu końcowego, ponieważ docelowe zmiany zostały napromienione, a zatem chorych uznano za niemożliwych do oceny. Wśród chorych, u których wcześniej nie stosowano immunoterapii, u 22 chorych (100%) spośród 22 (95% CI: 82–100) stwierdzono obiektywną odpowiedź, w tym u 9 (41% [95% CI: 21–63]) była ona całkowita. Wśród chorych, którzy otrzymali uprzednio immunoterapię u 8 chorych (31%) spośród 26 (95% CI: 15–52) stwierdzono obiektywną odpowiedź, w tym u 4 chorych (15% [5–36]) była to odpowiedź całkowita. Nie stwierdzono istotnych różnic w zakresie odsetka obiektywnych odpowiedzi na leczenie (*objective response rate* – ORR) między grupą A (18 chorych [72%] spośród 25) a grupą B (12 chorych [52%] spośród 23; p = 0,26). Działania niepożądane stopniu 3. i 4. zaobserwowano u 10 chorych (40%) spośród 25 w grupie A oraz 8 spośród 25 chorych (32 %) w grupie B.

Wnioski. Leczenie pierwszej linii połączeniem niwolumabu z ipilimumabem wykazało u chorych na zaawansowanego raka z komórek Merkla wysoki ORR z trwałymi odpowiedziami i oczekiwanym profilem bezpieczeństwa. Skojarzenie niwolumabu i ipilimumabu przyniosło również korzyści kliniczne chorym, którzy wcześniej otrzymywali leki anty-PD-1 i PD-L1. Dodanie SBRT nie poprawiło skuteczności leczenia niwolumabu z ipilimumabem. Połączenie niwolumabu i ipilimumabu stanowi nową opcję leczenia pierwszej linii oraz leczenia ratującego u chorych na zaawansowanego raka z komórek Merkla.

Trastuzumab deruxtecan in previously treated HER2-low advanced breast cancer

Modi S., Jacot W., Yamashita T. i wsp.
N. Engl. J. Med., 2022; 387: 9–20

W dużej części raków piersi bez amplifikacji lub nadekspresji receptora ludzkiego naskórkowego czynnika wzrostu 2 (HER2) stwierdza się słabą ekspresję HER2, która mogłaby stanowić punkt uchwytu leczenia celowanego. Obecnie stosowane leczenie celowane na HER2 było nieskuteczne u chorych z niską ekspresją HER2.

Metody. Przeprowadzono badanie III fazy z udziałem chorych na rozsianego raka piersi z niską ekspresją HER2 po jednej lub dwóch liniach chemioterapii. Niska ekspresja HER2 była określana jako wynik 1+ w badaniu immunohistochemicznym (IHC) lub wynik 2+ z ujemnym wynikiem fluorescencyjnej hybrydyzacji *in situ*. Chore były przydzielane losowo (w stosunku 2:1) do leczenia trastuzumabem derukstekanem lub do chemioterapii wybranej przez badacza. Pierwszorzędowym punktem końcowym był czas wolny od progresji u chorych z dodatnimi receptorami hormonalnymi, a drugorzędowymi – przeżycie wolne od progresji u wszystkich chorych i czas całkowitego przeżycia u chorych z dodatnimi receptorami hormonalnymi oraz w całej badanej grupie.

Wyniki. Dodatnie receptory hormonalne stwierdzono u 494 spośród 557 chorych (88,7%), a u 63 (11,3%) nie stwierdzono ich obecności. U chorych z dodatnimi receptorami hormonalnymi mediana przeżycia wolnego od progresji wyniosła 10,1 miesiąca wśród leczonych trastuzumabem derukstekanem i 5,4 miesiąca wśród poddanych chemioterapii (współczynnik ryzyka progresji choroby lub zgonu 0,51; p < 0,001), całkowity czas przeżycia – odpowiednio 23,9 i 17,5 miesiąca (współczynnik ryzyka zgonu 0,64; p = 0,003). Wśród wszystkich chorych przeżycie wolne od progresji wyniosło 9,9 miesiąca w grupie leczonej trastuzumabem derukstekanem i 5,1 miesiąca w grupie poddanej chemioterapii wybranej przez badacza (współczynnik ryzyka progresji lub zgonu 0,50; p < 0,001), a całkowity czas przeżycia – odpowiednio 23,4 i 16,8 miesiąca (współczynnik ryzyka zgonu 0,64; p = 0,001). Działania niepożądane w stopniu 3. lub wyższym odnotowano u 52,6% chorych, które otrzymały trastuzumab derukstekan oraz u 67,4% w grupie poddanej chemioterapii. Chorobę śródmiąższową płuc lub zapalenie płuc związane z leczeniem stwierdzono u 12,1% chorych leczonych trastuzumabem derukstekanem; u 0,8% wystąpiło działanie niepożądane w stopniu 5.

Wnioski. Leczenie trastuzumabem derukstekanem znamiennie wydłużyło czas wolny od progresji i czas całkowitego prze-

życia chorych na rozsianego raka piersi z niską ekspresją HER2 w porównaniu z zastosowaniem chemioterapii wybranej przez badacza.

Adjuvant nivolumab plus ipilimumab or nivolumab alone versus placebo in patients with resected stage IV melanoma with no evidence of disease (IMMUNED): final results of a randomised, double-blind, phase 2 trial

Livingstone E., Zimmer L., Hassel J.C. i wsp.
Lancet, 2022; 400: 1117–1129

W badaniu IMMUNED wykazano znamienne wydłużenie przeżycia wolnego od nawrotu u chorych na czerniaka w IV stopniu zaawansowania (bez objawów choroby po resekcji lub radioterapii) w wyniku zastosowania uzupełniającej immunoterapii (niwolumab z ipilimumabem lub wyłącznie niwolumab). Przedstawiono ostateczną analizę, w tym dane dotyczące całkowitego przeżycia.

Metody. Sponsorowane przez badaczy, podwójnie zaślepione trójramienne badanie II fazy IMMUNED, z grupą kontrolną otrzymującą placebo prowadzono w 20 akademickich ośrodkach medycznych w Niemczech. Do badania włączano chorych na czerniaka w IV stopniu zaawansowania, bez objawów choroby po zabiegu operacyjnym lub radioterapii, w wieku 18–80 lat. Chorych przydzielono losowo (1:1:1) do stosowania niwolumabu z ipilimumabem (niwolumab 1 mg/kg mc., ipilimumab 3 mg/kg mc. co 3 tygodnie dla czterech dawek, a następnie niwolumab 3 mg/kg mc. co 2 tygodnie), do leczenia wyłącznie niwolumabem (3 mg/kg mc. co 2 tygodnie) lub do otrzymywania placebo przez okres do 1 roku. Pierwszorzędowym punktem końcowym było przeżycie wolne od nawrotu czerniaka w grupie zgodnej z zamiarem leczenia, drugorzędowymi – czas do nawrotu choroby, przeżycie całkowite, czas wolny od progresji lub czas wolny od drugiego nawrotu (u chorych z grupy placebo, którzy otrzymali niwolumab po wystąpieniu nawrotu choroby) oraz punkty końcowe dotyczące bezpieczeństwa.

Wyniki. Od 2 września 2015 roku do 20 listopada 2018 roku włączono do badania 175 chorych; 167 przydzielono losowo do grup otrzymujących niwolumab z ipilimumabem (n = 56), niwolumab z placebo (n = 59) lub wyłącznie placebo (n = 52). Po obserwacji o medianie wynoszącej 49,2 miesiąca (IQR 34,9–58,1) udział 4-letnich przeżyć wolnych od nawrotu wyniósł 64,2% (95% CI: 49,2–75,9) w grupie otrzymującej niwolumab z ipilimumabem, 31,4% (19,7–43,8) w grupie leczonej wyłącznie niwolumabem i 15,0% (6,7–26,6) w grupie placebo. Współczynnik ryzyka (*hazard ratio* – HR) nawrotu w grupie poddanej leczeniu skojarzonemu wyniósł 0,25 (97,5% CI: 0,13–0,48; p < 0,0001) w porównaniu z grupą placebo, a w grupie leczonej wyłącznie niwolumabem – 0,60 (0,36–1,00; p = 0,024) w porównaniu z grupą placebo. Mediana czasu całkowitego przeżycia nie została osiągnięta w żadnej z grup. HR przeżycia całkowitego był korzystniejszy w grupie leczonej w sposób skojarzony w porównaniu z grupą otrzymującą placebo (HR 0,41; 95% CI: 0,17–0,99; p = 0,040), ale nie w grupie leczonej wyłącznie niwolumabem w porównaniu z placebo (HR 0,75; 0,36–1,56; p = 0,44). Udział 4-letnich całkowitych przeżyć wyniósł 83,8% (95% CI 68,8–91,9) w grupie leczonej niwolumabem z ipilimumabem, 72,6% (57,4–83,2) w grupie stosującej wyłącznie niwolumab oraz 63,1% (46,9–75,6) w grupie otrzymującej placebo. Mediana czasu wolnego od progresji lub czasu wolnego od nawrotu 2 wśród chorych z grupy placebo leczonych niwolumabem po wystąpieniu nawrotu choroby, nie została osiągnięta (95% CI: 21,2–nieosiągnięte). Częstość występowania zdarzeń niepożądanych stopnia 3. i 4. związanych z leczeniem pozostała w dużej mierze niezmieniona w porównaniu z poprzednim raportem: 71% (95% CI: 57–82) w grupie niwolumabu z ipilimumabem oraz 29% (95% CI: 17–42) wśród otrzymujących wyłącznie niwolumab. Nie odnotowano zgonów związanych z leczeniem.

Wnioski. Oba schematy leczenia znamiennie wydłużały czas wolny od nawrotu u chorych na czerniaka w IV stopniu zaawansowania bez objawów choroby w porównaniu z placebo. Czas całkowitego przeżycia był znamiennie dłuższy u chorych otrzymujących niwolumab z ipilimumabem w porównaniu z otrzymującymi placebo. Odsetek chorych w grupie placebo otrzymujących leczenie anty-PD-1 po wystąpieniu nawrotu był wysoki, co najprawdopodobniej wpłynęło na porównanie czasu całkowitego przeżycia pomiędzy grupą otrzymującą wyłącznie niwolumab i placebo. Przewaga leczenia niwolumabem w skojarzeniu z ipilimumabem w zakresie wydłużenia czasu przeżycia bez nawrotu i czasu całkowitego przeżycia w porównaniu z placebo wskazuje na słuszność rozpoczętej już zmiany praktyki w leczeniu chorych na czerniaka w IV stopniu zaawansowania bez objawów choroby.

GPRC5D-targeted CAR T cells for myeloma

Mailankody S., Devlin S.M., Landa J. i wsp.
N. Engl. J. Med.m 2022; 387: 1196–1206

Leczenie limfocytami CAR (*chimeric antigen receptor*) T ukierunkowanymi na antygen BCMA (B-*cell maturation antigen*) pozwala na uzyskanie odpowiedzi u chorych na zaawansowanego szpiczaka, ale mimo to u tych chorych często dochodzi do nawrotów. Receptor sprzężony z białkiem G (G *protein-coupled receptor*, *class* C, *group* 5, *member* D – GPRC5D) został określony jako cel immunoterapeutyczny w szpiczaku mnogim. Badania przedkliniczne wykazały skuteczność komórek CAR T ukierunkowanych na GPRC5D.

Metody. W badaniu I fazy z eskalacją dawki zastosowano ukierunkowane na GPRC5D leczenie komórkami CAR T (MCARH109). Wyróżniono cztery poziomy dawek i podano je chorym na wcześniej intensywnie leczonego szpiczaka mnogiego, w tym chorym z nawrotem po leczeniu CAR T BCMA.

Wyniki. Do badania włączono 17 chorych, którzy otrzymali MCARH109. Maksymalna tolerowana dawka została określona jako 150×10^6 komórek CAR T. Po dawce 450×10^6 u jednego chorego wystąpił zespół uwalniania cytokin 4. stopnia i zespół neurotoksyczności związanej z komórkami efektorowymi układu immunologicznego (*immune effector cell-associated neurotoxicity syndrome* – ICANS), a 2 chorych miało zaburzenie móżdżkowe 3. stopnia o niejasnej przyczynie. U 12 chorych, którzy otrzymali dawki od 25×10^6 do 150×10^6 komórek, nie wystąpiły zaburzenia móżdżkowe, ICANS jakiegokolwiek stopnia ani zespół uwalniania cytokin w stopniu 3. lub wyższym. Odpowiedź na leczenie odnotowano u 71% chorych w całej grupie i u 58% wśród tych, którzy otrzymali dawki od 25×10^6 do 150×10^6 komórek. Uzyskano odpowiedź również wśród wcześniej leczonych CAR T BCMA, w tym u 7 spośród 10 chorych w całej grupie oraz u 3 spośród 6, którzy otrzymali od 25×10^6 do 150×10^6 komórek.

Wnioski. Wyniki badania oceniającego leczenie limfocytami CAR T ukierunkowanymi na GPRC5D (MCARH109) potwierdzają, że GPRC5D jest aktywnym celem immunoterapeutycznym w szpiczaku mnogim.

Rezvilutamide versus bicalutamide in combination with androgen-deprivation therapy in patients with high-volume, metastatic, hormone-sensitive prostate cancer (CHART): a randomised, open-label, phase 3 trial

Gu W., Han W., Luo H. i wsp.
Lancet Oncol., 2022; 23: 1249–1260

Rezwilutamid, nowy inhibitor receptorów androgenowych o niskiej penetracji bariery krew–mózg, wykazał silne działanie przeciwnowotworowe u chorych na rozsianego raka gruczołu krokowego opornego na kastrację. Oceniono skuteczność i bezpieczeństwo rezwilutamidu w porównaniu do bikalutamidu w połączeniu z blokadą androgenów (*androgen deprivation therapy* – ADT) u chorych na rozsianego raka gruczołu krokowego wrażliwego na hormony.

Metody. Do otwartego badania III fazy CHART prowadzonego w 72 szpitalach w Chinach, Polsce, Czechach i Bułgarii włączano pełnoletnich chorych na rozsianego, hormonowrażliwego raka gruczołu krokowego w stopniu sprawności 0–1 w skali ECOG. Wcześniejsza chemioterapia lub inne miejscowe leczenie raka gruczołu krokowego nie były dozwolone. Chorych przydzielono losowo (1:1) do ADT z rezwilutamidem (240 mg) lub bikalutamidem (50 mg) podawanymi doustnie raz dziennie. Uczestników badania stratyfikowano według stanu sprawności i obecności przerzutów trzewnych (z wyłączeniem węzłów chłonnych). Przedstawiono wyniki wcześniej zaplanowanych analiz pośrednich dla dwóch równorzędnych, pierwszorzędowych punktów końcowych: przeżycia bez progresji radiologicznej oraz przeżycia całkowitego w grupie zgodnej z zamiarem leczenia (ocenianych przez zaślepioną niezależną komisję). Bezpieczeństwo oceniano u wszystkich chorych, którzy otrzymali co najmniej jedną dawkę badanego leku. Badanie trwa, ale rekrutację zamknięto.

Wyniki. Od 28 czerwca 2018 roku do 6 sierpnia 2020 roku 792 chorych poddano badaniu przesiewowemu, a 654 przydzielono losowo do grupy otrzymującej rezwilutamid z ADT (n = 326) lub bikalutamid z ADT (n = 328). We wcześniej zaplanowanej analizie pośredniej przeżycia wolnego od progresji radiologicznej (odcięcie danych 16 maja 2021 r.) mediana czasu obserwacji wyniosła 21,2 miesiąca (IQR 16,6–25,8). Rezwilutamid znamiennie wydłużył czas wolny od progresji radiologicznej w porównaniu z bikalutamidem (mediana przeżycia wolnego od progresji radiologicznej nie została osiągnięta [95% CI nie osiągnięto] *vs.* 25,1 miesiąca [95% CI: 15,7– nie osiągnięto]; HR 0,44 [95% CI: 0,33–0,58]; p < 0,0001). We wcześniej zaplanowanej analizie pośredniej całkowitego przeżycia (odcięcie danych 28 lutego 2022 r.) mediana czasu obserwacji wyniosła 29,3 miesiąca (IQR 21,0–33,3). Rezwilutamid znamiennie wydłużył czas całkowitego przeżycia w porównaniu do bikalutamidu (HR 0,58 [95% CI: 0,44–0,77]; p = 0,0001; mediana całkowitego przeżycia nie została osiągnięta [95% CI nie osiągnięto–nie osiągnięto] *vs.*nie osiągnięto [36,2–nie osiągnięto]). Najczęstszymi zdarzeniami niepożądanymi stopnia 3. i wyższego (z jakiejkolwiek przyczyny) w grupie bezpieczeństwa było nadciśnienie (26 spośród 323 chorych [8%] w grupie rezwilutamidu *vs* 24 spośród 324 chorych [7%] w grupie bikalutamidu), hipertrójglicerydemia (24 [7%] *vs.* 7 [2%]), zwiększona masa ciała (20 [6%] *vs.* 12 [4%]), niedokrwistość (12 [4%] *vs.* 16 [5%]) i hipokaliemia (11 [3%] *vs.* 4 [1%]). Poważne zdarzenia niepożądane zgłosiło 90 spośród 323 chorych (28%) w grupie rezwilutamidu i 69 spośród 324 chorych (21%) w grupie bikalutamidu. U chorych w grupie rezwilutamidu nie wystąpiły zgony związane z leczeniem; jeden zgon związany z leczeniem o nieznanej konkretnej przyczynie (<1%) wystąpił w grupie bikalutamidu.

Wnioski. W dwóch analizach pośrednich zastosowanie rezwilutamidu w skojarzeniu z ADT znamiennie wydłużyło czas wolny od progresji radiologicznej i czas całkowitego przeżycia w porównaniu z użyciem bikalutamidu skojarzonym z ADT u chorych na rozsianego, hormonowrażliwego raka gruczołu krokowego przy akceptowanym profilu bezpieczeństwa.

Neoadjuvant cemiplimab for stage II to IV cutaneous squamous-cell carcinoma

Gross N., Miller D., Khushalani N. i wsp.
N. Engl. J. Med., 2022; 387: 1557–1568

W pilotażowym badaniu stwierdzono znaczny odsetek całkowitych odpowiedzi patologicznych po podaniu chorym na płaskonabłonkowego raka skóry dwóch dawek cemiplimabu przed zabiegiem operacyjnym. Potrzebne są dane z badania II fazy, aby potwierdzić te wyniki.

Metody. Przeprowadzono wieloośrodkowe badanie II fazy bez randomizacji, aby ocenić skuteczność cemiplimabu w leczeniu indukcyjnym u chorych na operacyjnego płaskonabłonkowego raka skóry w stopniu II, III lub IV (M0). Chorzy przed leczeniem operacyjnym w intencji radykalnym otrzymali cemiplimab w dawce 350 mg co 3 tygodnie (do czterech dawek). Pierwszorzędowym punktem końcowym była całkowita odpowiedź patologiczna (brak komórek nowotworu w materiale operacyjnym) stwierdzona przez niezależne laboratorium centralne; w hipotezie zerowej założono, że udział całkowitych odpowiedzi patologicznych wyniesie 25%. Drugorzędowym punktem końcowym była silna odpowiedź patologiczna (obecność komórek nowotworowych ≤10% w materiale operacyjnym) w niezależnej ocenie, całkowita odpowiedź patologiczna oraz silna odpowiedź patologiczna w ocenie badacza w lokalnym laboratorium, obiektywna odpowiedź na podstawie badań obrazowych a także działania niepożądane.

Wyniki. Łącznie 79 chorych włączonych do badania otrzymało przedoperacyjne cemiplimab. W niezależnej ocenie całkowitą odpowiedź stwierdzono u 40 chorych (51%; 95% CI: 39–62), a silną odpowiedź patologiczną u 10 (13%; 95% CI: 6–22). Wyniki te były zgodne z odpowiedziami patologicznymi w ocenie badacza. W badaniach obrazowych obiektywną odpowiedź stwierdzono u 54 chorych (68%; 95% CI: 57–78). Działania niepożądane dowolnego stopnia, które wystąpiły w okresie badania, związane i niezwiązane z badanym lekiem, zaobserwowano u 69 chorych (87%), a stopnia 3. lub wyższego – u 14 chorych (18%).

Wnioski. Leczenie przedoperacyjne wiązało się z wysokim odsetkiem całkowitych odpowiedzi patologicznych u chorych na operacyjnego płaskonabłonkowego raka skóry.

Anna Kowalczyk
Ewa Szutowicz-Zielińska
Magdalena Dróżka

VIA MEDICA

Biuletyn Polskiego
Towarzystwa Onkologicznego
NOWOTWORY
2022, tom 7, nr 6, 476
© Polskie Towarzystwo Onkologiczne
ISSN: 2543–5248, e-ISSN: 2543–8077
www.nowotwory.edu.pl

Nowotwory. Journal of Oncology – Best Original Paper Award

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

Zapraszamy do składania manuskryptów przez nasz system elektroniczny.

Szczegóły na stronie **www.nowotwory.edu.pl**

Aplikacja mobilna Polskiego Towarzystwa Onkologii Klinicznej **Schematy Chemioterapii**

- Zawiera stale rozwijaną bazę danych
- Znajdują się w niej schematy leczenia nowotworów z użyciem leków cytostatycznych w celu ograniczenia zdolności komórek nowotworowych do podziału i syntezy białek
- Schematy są ułożone alfabetycznie oraz pogrupowane rodzajami nowotworów, do których dobrane są leki i intensywność dawkowania
- Zawiera informacje o drodze podania, czasie trwania terapii, możliwych efektach ubocznych oraz dodatkowe uwagi

SCHEMATY

Aplikacja dostępna dla członków Polskiego Towarzystwa Onkologii Klinicznej z opłaconą składką członkowską na dany rok.

Aby uruchomić aplikację, należy pobrać ze strony **www.ptok.pl** kod aktywujący. Znajduje się on w zakładce „Twoje konto" widocznej po zalogowaniu. Po wprowadzeniu kodu można korzystać z wszystkich funkcji aplikacji.

Pobierz w App Store

POBIERZ Z Google Play

Polskie Towarzystwo Onkologii Klinicznej

VIA MEDICA

22-8162.001.002

Aplikacja mobilna

Kurier Onkologiczny

Tu i teraz w onkologii

NEWS

Najważniejsze informacje ze świata onkologii

Kalendarz nadchodzących spotkań i konferencji

Możliwość zapisywania wybranych artykułów do schowka

Aplikacja dostępna dla członków Polskiego Towarzystwa Onkologii Klinicznej z opłaconą składką członkowską na dany rok. Aby uruchomić aplikację, należy pobrać ze strony www.ptok.pl specjalny kod aktywujący. Znajduje się on w profilu członkowskim widocznym po zalogowaniu. Po wprowadzeniu kodu można korzystać z wszystkich funkcji aplikacji.

Pobierz w App Store

POBIERZ Z Google Play

Polskie Towarzystwo Onkologii Klinicznej

VIA MEDICA

22-8163.001.002