

# Biuletyn Polskiego Towarzystwa Onkologicznego

# Nowotwory



## Europejski Kodeks Opieki Onkologicznej

Mark Lawler, Kathy Oliver, Stefan Gijssels, Matti Aapro, Agnese Abolina, Tit Albrecht, Sema Erdem, Jan Geissler, Jacek Jassem, Sakari Karjalainen, Carlo La Vecchia, Yolande Lievens, Françoise Meunier, Mike Morrissey, Peter Naredi, Simon Oberst, Philip Poortmans, Richard Price, Richard Sullivan, Galina Velikova, Eduard Vrdoljak, Nils Wilking, Wendy Yared, Peter Selby

## Diagnostyka molekularna nowotworów — podejście praktyczne

Andrzej Tysarowski, Anna Szumera-Ciećkiewicz, Andrzej Marszałek, Artur Kowalik, Katarzyna Seliga, Mariusz Bidziński, Elżbieta Senkus-Konefka, Lucjan Wyrwicz, Radosław Mądry, Adam Płużański, Magdalena Sakowicz, Maciej Krzakowski, Piotr Rutkowski, Tomasz Kubiawski

## The incidence and economic impact of dual smoking by office workers in Poland

Agata Olearczyk

## Outcomes of treatment, laboratory results, adverse effects, and tolerability of cancer treatment in patients with metastatic renal cell carcinoma treated with ipilimumab and nivolumab after cytoreductive nephrectomy

Maciej Michalak, Anna Kopczyńska, Andrzej Antczak, Tomasz Milecki, Piotr Tomczak



*Biuletyn Polskiego Towarzystwa Onkologicznego*

# Nowotwory

## Redaktor naczelny

Wojciech M. Wysocki

## Redaktorzy sekcji

Marta Mańczuk — *Epidemiologia nowotworów*

Paweł Koczkodaj — *Profilaktyka nowotworów i zdrowie publiczne*

Andrzej L. Komorowski — *Nowotwory wątroby*

Aleksandra Kapała — *Żywność kliniczna w onkologii*

**Konsultant ds. statystyki:** Michał Ordak

## 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

J. Jassem

A. Jeziorski

A. Kawecki

R. Kordek

M. Krawczyk

M. Krzakowski

J. Kuźdżał

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



im. Marii Skłodowskiej-Curie  
Państwowy Instytut Badawczy

czasopismo



POLSKIEGO TOWARZYSTWA  
CHIRURGII ONKOLOGICZNEJ

**Redaktor prowadzący:** Aleksandra Cielecka

**Journal Club:** Anna Kowalczyk, Ewa Szutowicz, Magdalena Dróżka, Anna Laskowska, Paweł Szymański

**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 Group sp. z o.o.  
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



23-0660.006.001

## Spis treści

### Wytyczne i rekomendacje / Guidelines and recommendations

#### **Europejski Kodeks Opieki Onkologicznej .....387**

*Mark Lawler, Kathy Oliver, Stefan Gijssels, Matti Aapro, Agnese Abolina, Tit Albrecht, Sema Erdem, Jan Geissler, Jacek Jassem, Sakari Karjalainen, Carlo La Vecchia, Yolande Lievens, Françoise Meunier, Mike Morrissey, Peter Naredi, Simon Oberst, Philip Poortmans, Richard Price, Richard Sullivan, Galina Velikova, Eduard Vrdoljak, Nils Wilking, Wendy Yared, Peter Selby*

#### **Diagnostyka molekularna nowotworów — podejście praktyczne .....419**

*Andrzej Tysarowski, Anna Szumera-Ciećkiewicz, Andrzej Marszałek, Artur Kowalik, Katarzyna Seliga, Mariusz Bidziński, Elżbieta Senkus-Konefka, Lucjan Wyrwicz, Radosław Mądry, Adam Płużański, Magdalena Sakowicz, Maciej Krzakowski, Piotr Rutkowski, Tomasz Kubiowski*

### Artykuły oryginalne / Original articles

#### Profilaktyka nowotworów i zdrowie publiczne / Cancer prevention and public health

#### **The incidence and economic impact of dual smoking by office workers in Poland .....437**

*Agata Olearczyk*

#### Nowotwory nerek / Renal tumors

#### **Outcomes of treatment, laboratory results, adverse effects, and tolerability of cancer treatment in patients with metastatic renal cell carcinoma treated with ipilimumab and nivolumab after cytoreductive nephrectomy .....442**

*Maciej Michalak, Anna Kopczyńska, Andrzej Antczak, Tomasz Milecki, Piotr Tomczak*

### Artykuły przeglądowe / Review articles

#### Nowotwory jelita grubego / Colorectal cancer

#### **The role of transanal total mesorectal excision (TaTME) in the surgical treatment of rectal cancer .....449**

*Marek Bębenek, Michał Kazanowski, Bartosz Kapturkiewicz*

#### Biologia nowotworów / Tumor biology

#### **The phenomenon of the *BRAF* and *TERT* mutational duet in melanoma and other cancers .....455**

*Dagmara Rusinek, Aleksandra Pfeifer, Artur Zajkiewicz, Karolina Tęcza, Jolanta Pamuła-Piłat, Anna M. Czarnańska, Małgorzata Oczko-Wojciechowska*

#### Patologia nowotworów / Tumor pathology

#### **Discrepancies in dermatoscopy — pathology correlation of pigmented skin lesions...464**

*Magdalena Misiak-Gałzka, Małgorzata Lenarcik, Adam Gałzka*

### Obrazy w onkologii / Pictures in Oncology

#### **Effectiveness of imiquimod in the treatment of recurrent basal cell carcinoma on the face .....472**

*Patrycja Pasięka, Wojciech Wysocki, Elżbieta Wójtowicz, Anna Wojas-Pelc, Andrzej Jaworek*

### Książki / Books

#### **Recenzja „Słownika Onkologicznego” (Wydawnictwo PWN S.A.) pod redakcją prof. Andrzeja Szawłowskiego oraz prof. Piotra Richtera .....473**

*Andrzej Rutkowski*



## Wytyczne i rekomendacje / Guidelines and recommendations

# Europejski Kodeks Opieki Onkologicznej

Mark Lawler<sup>1\*</sup>, Kathy Oliver<sup>2\*</sup>, Stefan Gijssels<sup>3\*</sup>, Matti Aapro<sup>4</sup>, Agnese Abolina<sup>4</sup>, Tit Albreht<sup>5</sup>,  
Sema Erdem<sup>6</sup>, Jan Geissler<sup>7</sup>, Jacek Jassem<sup>8</sup>, Sakari Karjalainen<sup>9</sup>, Carlo La Vecchia<sup>10</sup>,  
Yolande Lievens<sup>11</sup>, Françoise Meunier<sup>12</sup>, Mike Morrissey<sup>4</sup>, Peter Naredi<sup>13</sup>, Simon Oberst<sup>14</sup>,  
Philip Poortmans<sup>15</sup>, Richard Price<sup>4</sup>, Richard Sullivan<sup>16</sup>, Galina Velikova<sup>17</sup>, Eduard Vrdoljak<sup>18</sup>,  
Nils Wilking<sup>19</sup>, Wendy Yared<sup>20</sup>, Peter Selby<sup>17, 21\*</sup>

<sup>1</sup>Faculty of Medicine, Health and Life Sciences, Patrick G Johnston Centre for Cancer Research, Queen's University Belfast, Northern Ireland, UK

<sup>2</sup>International Brain Tumour Alliance, Tadworth, Surrey, England, UK

<sup>3</sup>Past Co-Chair of the Patient Advisory Committee, European Cancer Organisation, Belgium

<sup>4</sup>European Cancer Organisation, Brussels, Belgium

<sup>5</sup>National Institute of Public Health, Slovenia

<sup>6</sup>European Cancer Organisation Patient Advisory Committee (ECCO PAC), Europa Donna, Milan, Italy

<sup>7</sup>CML Advocates Network, Leukaemie-Online/LeukaNET, Germany

<sup>8</sup>Department of Oncology and Radiotherapy, Medical University of Gdansk, Poland

<sup>9</sup>Cancer Society of Finland and Cancer Foundation Finland, Tampere University, Finland

<sup>10</sup>Department of Clinical Sciences and Community Health, Università degli Studi di Milano, Milano, Italy

<sup>11</sup>Radiation Oncology Department, Ghent University Hospital & Ghent University, Ghent, Belgium

<sup>12</sup>Federation of European Academies of Medicine, Brussels, Belgium

<sup>13</sup>Department of Surgery, Institute of Clinical Sciences, University of Gothenburg and Sahlgrenska University Hospital, Gothenburg, Sweden

<sup>14</sup>Organisation of European Cancer Institutes, Brussels, Belgium

<sup>15</sup>Department of Radiation Oncology, Iridium Network and University of Antwerp, Belgium

<sup>16</sup>Institute of Cancer Policy, Conflict & Health Research Group, King's College London, King's Health Partners Comprehensive Cancer Centre, London, England, UK

<sup>17</sup>Leeds Institute of Medical Research, University of Leeds and Leeds Teaching Hospitals NHS Trust, Leeds, England, UK

<sup>18</sup>Center for Oncology, Professor at the Faculty of Medicine at the University of Split, Croatia

<sup>19</sup>Department of Oncology and Radiation Physics, Skane University Hospital, Lund, Malmö, Sweden

<sup>20</sup>Association of European Cancer Leagues, Brussels, Belgium

<sup>21</sup>University of Lincoln, England, UK

\*Autorzy wnieśli równy wkład

Artykuł jest tłumaczeniem pracy: Lawler M, Oliver K, Gijssels S, et al. *The European Code of Cancer Practice*. *Journal of Cancer Policy*. 2021; 28: 100282, doi: 10.1016/j.jcpc.2021.100282. Należy cytować wersję pierwotną.

Istnieją znaczne różnice w jakości opieki onkologicznej i skuteczności leczenia chorych na nowotwory w różnych krajach europejskich, regionach, placówkach medycznych i środowiskach. Jest tak, pomimo wprowadzenia wielu europejskich i krajowych strategii onkologicznych, szeregu zaleceń klinicznych oraz opartych na dowodach zaleceń dotyczących dobrych praktyk w planowaniu systemów medycznej opieki onkologicznej. W niniejszej pracy przedstawiono Europejski Kodeks Opieki Onkologicznej (EKOO), który jest powszechnie dostępnym, zogniskowanym na chorych onkologicznych dokumentem dotyczącym podstawowych wymogów dobrej praktyki klinicznej w leczeniu nowotworów. EKOO określa 10 kluczowych praw, których spełnienia pacjent może oczekiwać od systemu opieki zdrowotnej. Prawa te obejmują równy dostęp do przystępnej cenowo i możliwie najlepszej opieki onkologicznej, rzetelną informację o chorobie, jej leczeniu oraz jakości i wynikach planowanego postępowania. Szczególną rolę w tym procesie odgrywają zarówno wyspecjalizowane wielodyscyplinarne zespoły opieki onkologicznej, jak i podejmowanie decyzji wspólnie z chorym, uwzględnianie badań i innowacji oraz zapewnienie dobrej jakości życia, a także opieka wspomagająca i paliatywna.

### Jak cytować / How to cite:

Artykuł jest tłumaczeniem pracy: Lawler M, Oliver K, Gijssels S, et al. *The European Code of Cancer Practice*. *Journal of Cancer Policy*. 2021; 28: 100282, doi: 10.1016/j.jcpc.2021.100282. Należy cytować wersję pierwotną.

Istnieje potrzeba systematycznego podejścia do wspierania ozdrowieńców, tworzenie dla nich planów opieki, w tym rehabilitacji, reintegracji ze społeczeństwem i — w miarę możliwości — powrotu do pracy zawodowej bez dyskryminacji. EKOÓ został stworzony wspólnie przez zespół pacjentów, ich rzeczników oraz onkologów, aby połączyć wytyczne kliniczne, politykę zdrowotną i codzienne doświadczenia pacjentów. Opiera się na dowodach naukowych i jest poparty kompleksowym przeglądem piśmiennictwa medycznego oraz zasadami dobrej praktyki klinicznej. EKOÓ został zaaprobowany przez europejskie specjalistyczne i pacjenckie organizacje onkologiczne oraz Komisję Europejską.

**Słowa kluczowe:** Europejski kodeks opieki onkologicznej, nowotwory, dobra praktyka, prawa pacjentów

## Wstęp

Postęp wiedzy na temat biologii, wykrywania, leczenia i opieki nad chorymi zaowocował radykalną poprawą wyników leczenia nowotworów oraz lepszym samopoczuciem i jakością życia pacjentów (QoL, *quality of life*). Ponad połowa wszystkich pacjentów, u których przeprowadzono właściwą diagnostykę i najnowocześniejsze leczenie, może oczekiwać 10-letniego przeżycia oraz dobrej jakości życia, a większość z tych chorych — trwałego wyleczenia. W przypadku niektórych nowotworów, zwłaszcza guzów mózgu, raka przełyku, trzustki, wątroby i płuc, postęp ten jest jednak wciąż niewielki, a rokowania zazwyczaj złe. Choroby nowotworowe i ich leczenie nadal stanowią znaczne obciążenie dla pacjentów, społeczeństw i gospodarek Europy. Wraz ze starzeniem się populacji europejskiej i przy braku odpowiedniej walki z zagrożeniami nowotworowymi, takimi jak niewłaściwy styl życia (np. palenie tytoniu czy otyłość), ponad połowa mieszkańców wielu krajów europejskich w pewnym momencie swojego życia zachoruje na nowotwór [1–23].

Europejski Kodeks Opieki Onkologicznej (EKOÓ) [1] jest powszechnie dostępnym, skierowanym głównie do pacjentów zbiorem zasad dotyczących podstawowych wymogów dobrej praktyki klinicznej w zakresie leczenia nowotworów. EKOÓ określa 10 kluczowych praw, wskazując, czego wszyscy pacjenci (pediatryczni, nastoletni i dorośli) mogą oczekiwać od systemu opieki zdrowotnej na kolejnych etapach swojej choroby. Ma on swoje źródło w Europejskiej Karcie Praw Pacjenta Onkologicznego [1–4] (ryc. 1). Jest narzędziem wzmacniającym pozycję pacjentów i prowadzącym do udzielenia pacjentom w Europie najlepszej dostępnej opieki. EKOÓ został stworzony wspólnie przez zespół pacjentów, klinicystów i rzeczników pacjentów, aby połączyć politykę zdrowotną z wytycznymi klinicznymi i codziennym doświadczeniem chorych oraz ich opiekunów.

Każde z 10 praw EKOÓ jest związane z trzema pytaniami, które pacjent (lub, w przypadku pacjentów w wieku dziecięcym, ich rodzic albo opiekun) może zadać pracownikom ochrony zdrowia (ryc. 2). Każde prawo jest poparte krótkim wyjaśnieniem (Załącznik A) oraz przeglądem najlepszego dostępnego piśmiennictwa, dowodami naukowymi i opartymi na nich wytycznymi. Obejmują one serię Zasadniczych Wymogów Jakości Opieki Onkologicznej (ERQCC, *Essential Requirements for*

*Quality Cancer Care*) opracowanych przez Europejską Organizację Onkologiczną (ECO, *European Cancer Organisation*) [24–31]. Cały zestaw narzędzi rzecznictwa i wytycznych zaprojektowano tak, aby był użyteczny dla chorych na nowotwory i zagrożonych tą chorobą, ich opiekunów, rodziców, rzeczników pacjentów, edukatorów i wyspecjalizowanych pracowników ochrony zdrowia oraz szkolone przez nich osoby. Pełna treść znajduje się na stronie internetowej ECO [1]. Kluczowe znaczenie ma terminowe rozpoznanie i leczenie, dobra opieka podstawowa i dostęp do diagnostyki. W niektórych nowotworach istotną rolę w zmniejszeniu liczby zgonów odgrywają profilaktyka i badania przesiewowe [21–33].

Niniejszy dokument przedstawia skalę wyzwań, wizję potencjalnych korzyści oraz znaczenie dobrych praktyk w prowadzeniu klinicznej opieki onkologicznej wraz z kolejnymi krokami zmierzającymi do wdrożenia i oceny EKOÓ. W toku tych działań niezbędne jest partnerstwo między pacjentami, ich rzecznikami i środowiskiem medycznym. Kluczową rolę odgrywają badania naukowe i innowacje.

## Wyzwania i nierówności, w opiece nad chorymi na nowotwory i systemach opieki zdrowotnej w Europie

Rosnąca złożoność diagnostyki i metod leczenia nowotworów, coraz wyższe koszty opieki zdrowotnej i starzenie się społeczeństw stanowią istotne wyzwania dla opieki zdrowotnej; problem ten dotyczy całej Europy [2–23]. W nieodległej przyszłości korzystanie z opieki medycznej może się stać trudne i niezadowolające dla pacjentów, a rosnące koszty mogą utrudnić pracownikom ochrony zdrowia poświęcenie chorym odpowiedniej ilości czasu. Z tego powodu, oprócz zapewnienia profesjonalnej opieki onkologicznej, istotne jest wzmocnienie pozycji pacjentów i zapewnienie im dostępu do rzetelnej informacji, co może sprzyjać utrzymaniu dobrych praktyk i wysokiej jakości opieki.

W Europie opieka onkologiczna oraz badania naukowe są na najwyższym poziomie, jednak pomiędzy poszczególnymi krajami, regionami, placówkami opieki zdrowotnej i społecznościami istnieją znaczne rozbieżności. Dotyczą one dostępu chorych do informacji, optymalnego i skutecznego leczenia i wielodyscyplinarnych zespołów opieki onkologicznej, dobrej komunikacji i wspólnego podejmowania decyzji, połączenia



# Europejski Kodeks Opieki Onkologicznej

## MASZ PRAWO DO:

The infographic consists of ten colored boxes arranged in a grid, each containing an icon and text describing a principle of the European Code of Cancer Care. The boxes are: 1. Purple (Scales of justice), 2. Maroon (Person with speech bubble), 3. Brown (Award certificate), 4. Olive green (Group of people), 5. Dark green (Three people in a circle), 6. Dark green (DNA helix), 7. Blue (Two hands holding a heart), 8. Light blue (Two hands shaking), 9. Light blue (Person with arms raised), 10. Grey-blue (Three people). At the bottom right, there is a logo for the European Cancer Organisation, a QR code, and contact information.

- 1. RÓWNEGO DOSTĘPU**  
Równego dostępu do akceptowalnej finansowo i optymalnej opieki onkologicznej, w tym także prawo do drugiej opinii
- 2. INFORMACJI**  
Informacji o twojej chorobie i leczeniu od twojego zespołu medycznego oraz z innych wiarygodnych źródeł, w tym od organizacji pacjentów i towarzystw medycznych
- 3. JAKOŚCI OPIEKI, DOŚWIADCZENIA I NAJLEPSZYCH WYNIKÓW**  
Informacji o jakości i bezpieczeństwie leczenia, poziomie wiedzy specjalistycznej i wynikach osiągniętych w danym nowotworze w wybranej przez siebie placówce
- 4. SPECJALISTYCZNEJ OPIEKI WIELODYSCIPLINARNEJ**  
Świadczenia wykonywanego przez wyspecjalizowany, wielospecjalistyczny zespół, najlepiej w ramach sieci opieki onkologicznej
- 5. WSPÓLNEGO PODEJMOWANIA DECYZJI / WSPÓLNYCH DECYZJI**  
Uczestniczenia we wspólnym podejmowaniu decyzji z zespołem opieki zdrowotnej w zakresie wszystkich aspektów leczenia i opieki
- 6. BADAŃ I INNOWACJI**  
Uzyskania informacji o toczących się badaniach klinicznych oraz o możliwościach i kryteriach udziału w tych badaniach
- 7. JAKOŚCI ŻYCIA**  
Omówienia z zespołem prowadzącym leczenie swoich priorytetów i preferencji, aby osiągnąć możliwie najlepszą jakość życia
- 8. ZINTEGROWANEJ OPIEKI WSPOMAGAJĄCEJ I PALIATYWNEJ**  
Otrzymania optymalnej opieki wspomagającej i paliatywnej, stosownie do okoliczności, na każdym etapie swojej choroby
- 9. WYCHODZENIA Z CHOROBY I REHABILITACJI**  
Otrzymania i omówienia ze swoim zespołem opieki zrozumiałego, właściwie zarządzanego i osiągalnego planu wychodzenia z choroby i rehabilitacji
- 10. REINTEGRACJI**  
Pełnej reintegracji społecznej oraz ochrony przed stygmatyzacją i dyskryminacją związaną z chorobą nowotworową, tak abyś w miarę możliwości mógł powrócić do pracy i normalnego życia

**www.europecancer.org/code**  
**info@europecancer.org**

Rycina 1. Europejski Kodeks Opieki Onkologicznej

badan naukowych i innowacyjnej opieki onkologicznej, zapewnienia chorym możliwie najlepszej jakości życia w trakcie i po zakończeniu leczenia, opieki paliatywnej i wspierania ozdrowieńców [2–23, 34–40]. Różnice w jakości i wynikach opieki medycznej między krajami, regionami, placówkami

medycznymi i społecznościami mogą być spowodowane różnicami w dostępie do dobrych praktyk leczenia onkologicznego, ale także czynnikami społeczno-ekonomicznymi, kulturowymi i geograficznymi [10, 17, 41–43]. Tabela 1 przedstawia potencjalny wpływ wdrożenia dobrych praktyk w leczeniu

**1. Masz prawo do równego dostępu do akceptowalnej finansowo i optymalnej opieki onkologicznej, w tym także prawo do drugiej opinii**

Trzy kluczowe pytania, które może zadać każdy pacjent:

1. Czy otrzymam najlepszą dostępną opiekę, porównywalną z innymi wysokiej jakości świadczeniami onkologicznymi i dobrymi praktykami klinicznymi w Polsce i Europie?
2. Czy wyniki leczenia w moim ośrodku onkologicznym są równie dobre jak w innych ośrodkach w Polsce i Europie?
3. Czy mam prawo poprosić o drugą opinię?

**2. Masz prawo do uzyskania informacji o chorobie i leczeniu od swojego zespołu medycznego oraz z innych wiarygodnych źródeł, w tym od organizacji pacjentów i towarzystw medycznych**

Trzy kluczowe pytania, które może zadać każdy pacjent:

1. Czy mogę decydować o tym, ile otrzymam informacji na temat diagnostyki, leczenia — w tym korzyści i zagrożeń — oraz postępowania w mojej chorobie?
2. Czy mogę przyprowadzić krewnego lub przyjaciela na konsultację?
3. Czy otrzymam pisemne informacje na temat mojej choroby i oraz dane kontaktowe odpowiednich organizacji pacjentów?

**3. Masz prawo do informacji o jakości i bezpieczeństwie leczenia, poziomie wiedzy specjalistycznej i wynikach osiągniętych w danym nowotworze w wybranej przez siebie placówce**

Trzy kluczowe pytania, które może zadać każdy pacjent:

1. Czy moją diagnostykę i leczenie będzie prowadził zespół pracowników ochrony zdrowia posiadających niezbędną wiedzę specjalistyczną do udzielenia najlepszej porady i wskazania najlepszych dostępnych możliwości?
2. Czy zespół ten specjalizuje się w konkretnym nowotworze, który u mnie rozpoznano?
3. Czy mój zespół opieki zdrowotnej prowadzi rejestr wyników klinicznych, które mogę zobaczyć w anonimowym formacie? Czy będę mógł porównać te wyniki z wynikami osiąganymi przez podobne zespoły w innych placówkach?

**4. Masz prawo do świadczeń wykonywanych przez wyspecjalizowany, wielospecjalistyczny zespół, najlepiej w ramach sieci opieki onkologicznej**

Trzy kluczowe pytania, które może zadać każdy pacjent:

1. Czy moja opieka jest omawiana przez wielodyscyplinarny zespół?
2. Czy moje poglądy i preferencje są wyraźnie przekazywane temu zespołowi w odpowiednim czasie?
3. Czy mój ośrodek należy do sieci onkologicznej?

**5. Masz prawo uczestniczyć we wspólnym podejmowaniu decyzji z zespołem opieki zdrowotnej w zakresie wszystkich aspektów leczenia i opieki**

Trzy kluczowe pytania, które może zadać każdy pacjent:

1. Czy mogę omówić sposób podejmowania decyzji dotyczących mojej opieki i uzgodnić, w jaki sposób zostaną wysłuchany?
2. Czy mogę uczestniczyć w podejmowaniu decyzji, abym mógł współdecydować o zastosowanych u mnie metodach opieki?
3. Czy sposób świadczenia opieki onkologicznej w moim ośrodku zachęca pacjentów do angażowania się i wzmacniania swojej pozycji?

**6. Masz prawo do uzyskania informacji o toczących się badaniach klinicznych dla twojej choroby oraz o możliwościach i kryteriach udziału w tych badaniach**

Trzy kluczowe pytania, które może zadać każdy pacjent:

1. Czy mój ośrodek prowadzi badania kliniczne w dziedzinie onkologii, włącza do nich pacjentów i wdraża innowacje?
2. Czy istnieje projekt lub badanie kliniczne, w którym mógłbym wziąć udział, jeśli się do niego kwalifikuję i jeśli się na to zdecyduję?
3. Czy mogę udać się do innego szpitala lub ośrodka, jeśli chcę wziąć udział w konkretnym badaniu klinicznym, które nie jest realizowane w moim szpitalu lub ośrodku?



**Rycina 2.** Pytania, które pacjenci mogą zadawać podczas konsultacji, oparte na 10 prawach zawartych w Europejskim Kodeksie Opieki Onkologicznej (na podstawie [1])

**7. Masz prawo omówić z zespołem prowadzącym leczenie swoje priorytety i preferencje, aby osiągnąć możliwie najlepszą jakość życia**

Trzy kluczowe pytania, które może zadać każdy pacjent:

1. W jaki sposób w trakcie i po zakończeniu leczenia będę mógł utrzymać optymalną jakość życia, aby móc normalnie funkcjonować?
2. Czy w ramach opieki onkologicznej w mojej jednostce ocenia się w jakikolwiek sposób jakość życia pacjentów, np. za pomocą pomiarów wyników zgłaszanych przez pacjentów (PROM)?
3. Czy usługi onkologiczne w mojej jednostce aktywnie uwzględniają problemy emocjonalne, społeczne lub finansowe pacjentów związane z ich chorobą lub leczeniem?

**8. Masz prawo do otrzymania optymalnej opieki wspomagającej i paliatywnej, stosownie do okoliczności, na każdym etapie swojej choroby**

Trzy kluczowe pytania, które może zadać każdy pacjent:

1. Czy podczas leczenia otrzymam opiekę wspomagającą i paliatywną uwzględniającą moje indywidualne potrzeby?
2. Czy w dowolnym momencie mogę poprosić o skierowanie do ośrodka opieki wspierającej i paliatywnej?
3. Czy opieka wspierająca i paliatywna jest świadczona w domu i w ośrodku?

**9. Masz prawo do otrzymania i omówienia ze swoim zespołem opieki zrozumiałego, właściwie zarządzanego i osiągalnego planu wychodzenia z choroby i rehabilitacji**

Trzy kluczowe pytania, które może zadać każdy pacjent:

1. Czy opieka onkologiczna w mojej jednostce pomoże mi sprostać wyzwaniom, przed którymi stanę po zakończeniu leczenia?
2. Czy otrzymam plan opieki, który pomoże mi poradzić sobie z wszelkimi problemami, które mogę napotkać jako ozdrowieniec?
3. W jaki sposób mogę uzyskać dostęp do pomocy wspierającej i rehabilitacyjnej dla ozdrowieńców?

**10. Masz prawo do pełnej reintegracji społecznej oraz ochrony przed stygmatyzacją i dyskryminacją związaną z chorobą nowotworową, tak abyś w miarę możliwości mógł powrócić do pracy i normalnego życia**

Trzy kluczowe pytania, które może zadać każdy pacjent:

1. Czy mogę się spodziewać jakichkolwiek trudności w pełnej reintegracji ze społeczeństwem, w tym w mojej rodzinie oraz w środowisku społecznym i zawodowym?
2. Do kogo mogę się zwrócić o pomoc i poradę, jeśli doświadczę problemów w którymkolwiek z tych obszarów?
3. Gdzie mogę uzyskać pomoc prawną w sprawach dotyczących mojego zatrudnienia, kwestii finansowych, takich jak ubezpieczenia, i rodzinnych, np. podróży międzynarodowych czy wakacji?

**Rycina 2 cd.** Pytania, które pacjenci mogą zadawać podczas konsultacji, oparte na 10 prawach zawartych w Europejskim Kodeksie Opieki Onkologicznej (na podstawie [1])

**Tabela I.** Zgony, których można byłoby uniknąć w 2010 roku w Unii Europejskiej: dwa różne scenariusze poprawy wskaźników przeżyć (na podstawie [44])

Rak żołądka	Rak jelita grubego	Rak płuca	Rak piersi	Wszystkie nowotwory
Zgony, których można byłoby uniknąć, przy założeniu wzrostu wskaźników przeżycia w danym kraju do górnego kwartyla UE				
3426	13 659	5206	9620	108 372
Zgony, których można byłoby uniknąć, przy założeniu wzrostu wskaźników przeżycia w danym kraju do mediany UE				
1321	6815	2476	5926	50 607

Górny wiersz przedstawia liczbę możliwych do uniknięcia zgonów w UE w przypadku wzrostu skuteczności leczenia wszystkich pacjentów onkologicznych do poziomu osiąganego w 25% krajów, które stosują większość znanych dobrych praktyk w leczeniu nowotworów. W dolnym wierszu przedstawiono liczbę możliwych do uniknięcia zgonów w UE w przypadku wzrostu skuteczności leczenia do poziomu mediany średniej dla krajów UE — przypuszczalnie jest to cel łatwiejszy do osiągnięcia. W badaniu wykazano, że kompleksowe wdrożenie w krajach UE dobrych praktyk pozwoliłyby zmniejszyć liczbę zgonów w skali roku o 50 000–100 000 [44]

nowotworów na europejskie i krajowe wyniki [44]. Poprawa jakości opieki, wdrożenie odkryć naukowych i promowanie innowacji wymagają wprowadzenia przystępnych cenowo i wydajnych modeli opieki zdrowotnej [2–16, 45].

### **Wizja 70:35**

W krajach stosujących dobrą praktykę kliniczną i posiadających odpowiednią organizację opieki wieloletnie przeżycie chorych na nowotwory wynosi średnio 60%, przy znacznych różnicach między regionami, placówkami medycznymi i społecznościami. Różnice te są spowodowane nierównościami w diagnostyce, badaniach przesiewowych i leczeniu. Osiągnięcie zadowalającego poziomu opieki onkologicznej w całej Europie wymaga skoordynowanych i konsekwentnych działań, obejmujących m.in. właściwe informowanie i wzmacnianie pozycji pacjentów, zatrudnianie i szkolenie odpowiedniej liczby pracowników medycznych oraz ciągłe poszerzanie ich specjalistycznej wiedzy, zapewniania infrastruktury, sprzętu, materiałów, w tym leków, systemów informatycznych i sprawnego zarządzania [1–4].

Naszym celem jest osiągnięcie do 2035 roku 70-procentowego średniego przeżycia powyżej 10 lat dla wszystkich chorych na nowotwory w Europie oraz poprawa ich jakości życia [4].

„Wizję 70:35” należy realizować w ramach dwóch jednoczesnych procesów:

- 1. Identyfikacja, przekazywanie doświadczeń i wdrażanie dobrych praktyk w zakresie diagnostyki i leczenia chorych na nowotwory** poprzez sprawne i systematyczne zarządzanie we wszystkich krajach, regionach, placówkach medycznych i społecznościami. Według szacunków wyłącznie te działania zwiększyłyby udział wieloletnich przeżyć ze średnio ~50% do ~60%.
- 2. Intensyfikacja i wzrost innowacyjności badań podstawowych, translacyjnych i klinicznych w dziedzinie onkologii** pozwoliłyby zwiększyć udział wieloletnich przeżyć do 70%, przy jednoczesnej poprawie zarówno jakości życia, jak i doświadczeń pacjentów.

Potrzebne są wiarygodne narzędzia, które pomogą pacjentom czerpać korzyści z systemu opieki zdrowotnej, promować dobre praktyki i podejście skupione na chorym. Właśnie takim narzędziem jest EKOO.

W planowaniu opieki nad chorymi na nowotwory trzeba uwzględnić trendy zachorowalności i umieralności. Szwedzki Instytut Ekonomiki Zdrowia wyczerpująco opisał kontekst epidemiologiczny walki z rakiem [6]. W roku 1995 szacunkowa liczba nowych zachorowań na nowotwory w Europie wynosiła 2,055 mln, a do 2018 roku wzrosła do 3,081 mln. Nawet przy uwzględnieniu wpływu starzenia się społeczeństw, wskaźniki zachorowalności na nowotwory u mężczyzn wzrosły w większości krajów, z wyjątkiem Islandii, Austrii, Finlandii, Polski, Szwajcarii, Włoch i Czech, gdzie odnotowano nieznaczne spadki. U kobiet wskaźniki te wzrosły we wszystkich krajach z wyjątkiem Islandii [6]. Zwiększyła się również liczba zgonów z powodu

nowotworów — z 1,191 mln w 1995 roku do 1,445 mln w 2018 roku, co jest wynikiem rosnącej zachorowalności i starzenia się społeczeństw. Starzenie się społeczeństw skutkuje wyższą zachorowalnością na nowotwory i gorszymi wskaźnikami przeżyłości, jednak standaryzowane względem wieku wskaźniki umieralności spadły u mężczyzn i kobiet w większości krajów europejskich; w ciągu ostatnich trzech dekad uniknięto w Unii Europejskiej (UE) około 5 mln zgonów z powodu nowotworów [6, 46]. Zwraca uwagę spadek umieralności z powodu nowotworów u osób w wieku poniżej 64 lat. Wpływ wieku na wskaźniki przeżycia może być związany ze sprawnością fizyczną, postawami pacjentów i specjalistów oraz dostępem do opieki zdrowotnej i jest ważnym czynnikiem w planowaniu opieki zdrowotnej [6, 47–49].

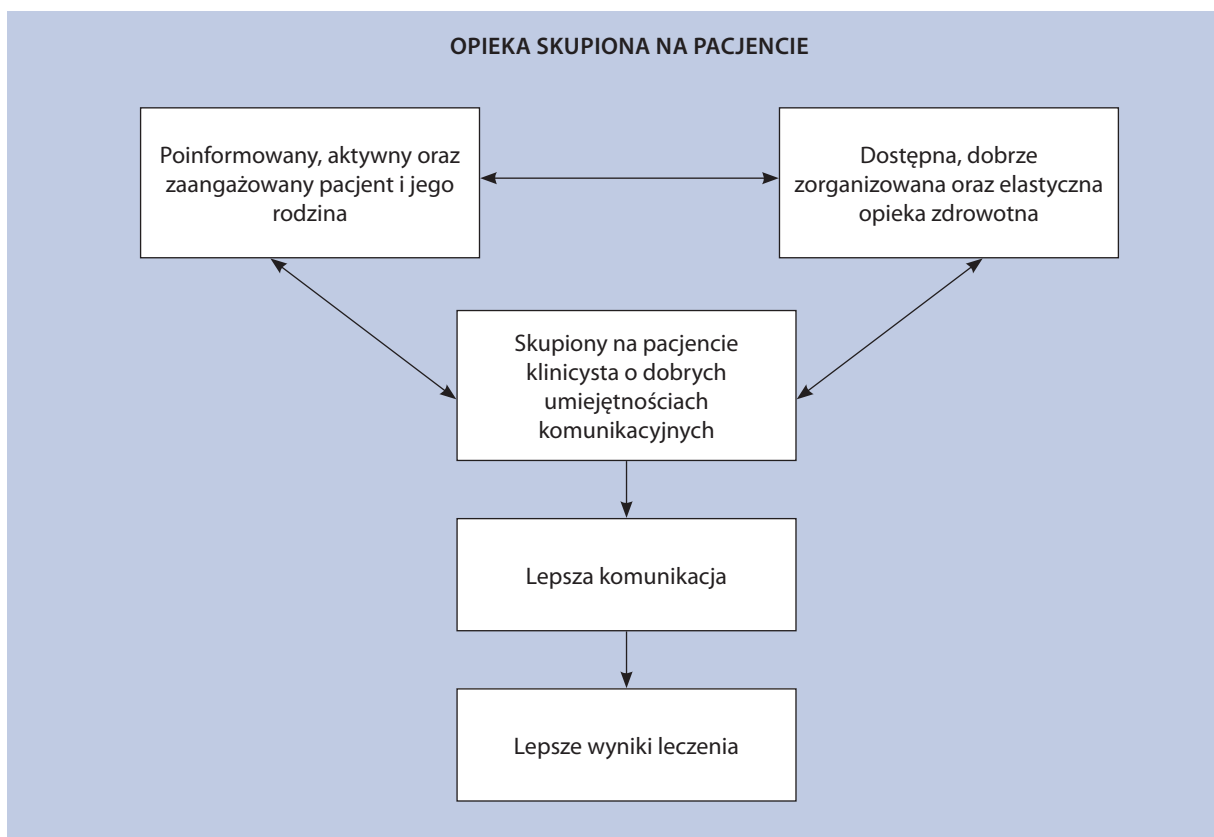
### **Czym jest dobra praktyka kliniczna w leczeniu nowotworów?**

Cechy dobrych praktyk opieki onkologicznej są zawarte w opisach poszczególnych procedur oraz w wytycznych międzynarodowych i krajowych organizacji rządowych i pozarządowych (tab. II). Dokumenty ERQCC, przedstawiające podstawowe wymagania dotyczące wysokiej jakości opieki onkologicznej, obejmują obecnie raka piersi, gruczołu krokowego, przełyku i żołądka, płuca, jelita grubego, czerniaki i mięsaki oraz podstawową opiekę zdrowotną; trwają prace nad wytycznymi dla raka trzustki, jajnika i glejaka [24–31]. Europejskie Towarzystwo Onkologii Klinicznej (ESMO, *European Society for Medical Oncology*) stosuje wystandaryzowaną metodologię opracowywania wytycznych dotyczących poszczególnych zagadnień oraz rodzajów nowotworów [50]. Komisja Europejska wspierała wspólne działania państw członkowskich na rzecz walki z rakiem w ramach programu *Member State Joint Actions*, Europejskiego Partnerstwa na rzecz Walki z Rakiem (EPAAC, *European Partnership for Action Against Cancer*) oraz Wspólnego Działania na rzecz Walki z Rakiem (CanCon, *Cancer Control Joint Action*), które już przedstawiły swoje wyniki, natomiast prace Innowacyjnego Partnerstwa na Rzecz Walki z Rakiem (iPAAC, *Innovative Partnership for Action Against Cancer*) są w toku. Inicjatywy te wyznaczają zakresy działań mających na celu poprawę wyników leczenia nowotworów [5, 7, 8]. Europejskie i krajowe towarzystwa onkologiczne, ligi walki z rakiem oraz inne organizacje promują dobre praktyki w zwalczaniu nowotworów zarówno indywidualnie, jak i w ramach wspólnych europejskich inicjatyw [50–69]. Kluczowe cechy dobrej praktyki klinicznej w leczeniu nowotworów podsumowano na rycinie 3 [70, 71], w tabeli II oraz w prawach 1–10 EKOO.

Opieka onkologiczna i usługi medyczne w krajach europejskich są obecnie różnie zorganizowane, co wynika z historii, populacji, kultury, systemu opieki zdrowotnej i zasobów. W większości krajów, pomimo istnienia narodowych strategii onkologicznych (NCCP, *National Cancer Control Plan*), istnieje możliwość dalszej poprawy funkcjonowania opieki onkologicznej [17]. Wiedza specjalistyczna często skupia się w ośrodkach onkologicznych, które są oddziałami głównego krajowego

**Tabela II.** Kluczowe cechy międzynarodowych i krajowych zestawień i wytycznych dotyczących dobrej praktyki klinicznej w leczeniu nowotworów [1]

1. Skupiona na chorym, specjalistyczna i zintegrowana wielodyscyplinarna opieka zapewniająca terminowe rozpoczęcie odpowiednich metod leczenia (często kojarzonych ze sobą) i opieki wspomagającej: <ul style="list-style-type: none"> <li>• chirurgia (Prawo 1)</li> <li>• radioterapia (Prawo 1)</li> <li>• chemioterapia (Prawo 1)</li> <li>• leki biologiczne i immunologiczne (Prawa 1 i 6)</li> <li>• opieka psychospołeczna (Prawa 5 i 7)</li> <li>• opieka paliatywna na wszystkich etapach (Prawo 8)</li> </ul>
2. Możliwie szybkie rozpoczęcie leczenia po rozpoznaniu nowotworu
3. Szeroki udział specjalistów różnych dziedzin w planowaniu i opiece onkologicznej (Prawo 4)
4. Dbłość o wszystkie grupy wiekowe, w tym o dzieci, młodzież i młodych dorosłych oraz chorych w starszym wieku (Prawo 1)
5. Zwrócenie szczególnej uwagi na dobrostan chorego, w tym jakość życia, przy użyciu wyników raportowanych przez pacjentów (Prawo 7)
6. Dobra komunikacja między chorymi a pracownikami ochrony zdrowia w zakresie rozpoznawania i leczenia oraz jakości i wyników opieki medycznej (Prawa 2, 3 i 5)
7. Dobrze zorganizowana, zintegrowana w obszarze danego regionu opieka w ramach specjalistycznej sieci, zapewniająca bezpieczeństwo i dostępność usług możliwie blisko miejsca zamieszkania chorego, wspierana przez efektywne systemy informatyczne (Prawo 4)
8. Prowadzenie działalności naukowej i innowacyjnej jako elementu opieki onkologicznej (Prawo 6)
9. Planowanie działań po zakończeniu leczenia, rehabilitacja i wsparcie w możliwie pełnym powrocie do życia rodzinnego, społecznego i zawodowego (Prawa 9 i 10)
10. Aktywny program edukacji onkologicznej (Prawa 1–10)



**Rycina 3.** Opieka onkologiczna skupiona na pacjencie. „Rozwój usług onkologicznych powinien być skupiony na pacjencie i uwzględniać poglądy i preferencje chorych, ich rodzin i opiekunów, a także specjalistów zaangażowanych w opiekę onkologiczną. Postrzeganie potrzeb własnych przez chorego może różnić się od postrzegania ich przez specjalistów” [71]. Szczególnie ważna jest dobra komunikacja między specjalistami a pacjentami. Według Abrahamsa i wsp. [70]

instytutu lub stanowią odrębne instytucje [72–74]. Organizacja Europejskich Instytutów Onkologicznych (OEI, *Organisation of European Cancer Institutes*) w swojej dobrowolnej procedurze

akredytacyjnej [74] kładzie nacisk na wiele elementów, w tym infrastrukturę opieki onkologicznej, zasoby ludzkie, działania w zakresie opieki klinicznej, działalność badawczą, edukację

**Tabela III.** Badania i innowacje poprawiające praktykę walki z nowotworami ([92–104])

1. Badania w dziedzinie biologii komórkowej i molekularnej oraz genetyki, identyfikujące charakterystyczne cechy nowotworów, stanowią podstawę postępów w farmakologii i opracowywaniu leków, immunologii i mikrobiologii, immunoterapii oraz szczepionek [92–94]
2. Onkologia precyzyjna pozwala klinicytom i chorym wybrać odpowiednie leczenie we właściwym czasie [95]
3. Nowe technologie umożliwiają prowadzenie coraz bardziej precyzyjnej radioterapii [97–100]
4. Postępy w chirurgii wprowadziły do praktyki robotykę, minimalnie inwazyjne technologie, nowe metody obrazowania i onkoplastyczną chirurgię rekonstrukcyjną [34, 55]
5. Interwencyjna radiologia wprowadziła metody niszczenia zlokalizowanych nowotworów za pomocą ciepła lub zimna [101]
6. Nauki fizyczne dostarczają nowych narzędzi służących poprawie diagnostyki i wszystkich metod leczenia [102]
7. Informatyka medyczna i sztuczna inteligencja mogą dostarczać informacji użytecznych w planowaniu i świadczeniu usług medycznych [13]
8. Analizy systemu ochrony zdrowia zapewniają skuteczną organizację opieki zdrowotnej [6–23]

i strukturę instytucjonalną. Standardy OECl, które obejmują działalność akademicką i badawczą, oraz certyfikacje są ważną częścią europejskich projektów opieki onkologicznej i często wytyczają kryteria doskonałości określające poziom opieki prowadzonej w innych ośrodkach w poszczególnych krajach i regionach Europy. Standardy te obejmują i potwierdzają znaczenie wszystkich 10 nadrzędnych praw EKO, które powinny być przestrzegane w akredytowanych ośrodkach onkologicznych [74–76].

Realizacja dobrej praktyki onkologicznej wymaga odpowiedniej liczby wysoko wyszkolonych, profesjonalnych zespołów wielodyscyplinarnych oraz stosownego zaplecza i sprzętu do diagnostyki szpitalnej i ambulatoryjnej, leczenia i obserwacji po leczeniu (zob. Prawo 1 i 4) [1–31, 50–69, 72–76]. Uzyskanie i utrzymanie wysokiego profesjonalizmu przez zespoły i instytucje wymaga wiele wysiłku. Zapewnienie kompleksowej opieki, zwłaszcza w przypadku rzadkich lub zaawansowanych nowotworów oraz przy wykorzystaniu złożonych, zaawansowanych technologicznie metod leczenia, może wymagać pewnej centralizacji. Wiele świadczeń onkologicznych, takich jak diagnostyka, badania kontrolne i względnie proste metody leczenia, można jednak realizować blisko miejsca zamieszkania chorego. Istnieje bogate piśmiennictwo na temat zależności między liczbą leczonych chorych i wykonywanych procedur medycznych a wynikami leczenia [77–85]. Stopień centralizacji jest odmienny w odniesieniu do różnych nowotworów i metod leczenia [24, 2–31], a sprawnie działające sieci opieki onkologicznej ułatwiają jej prowadzenie w pobliżu miejsca zamieszkania chorego, przy zapewnieniu równego dostępu i spójności dobrych praktyk [86–91] (ECCP 4).

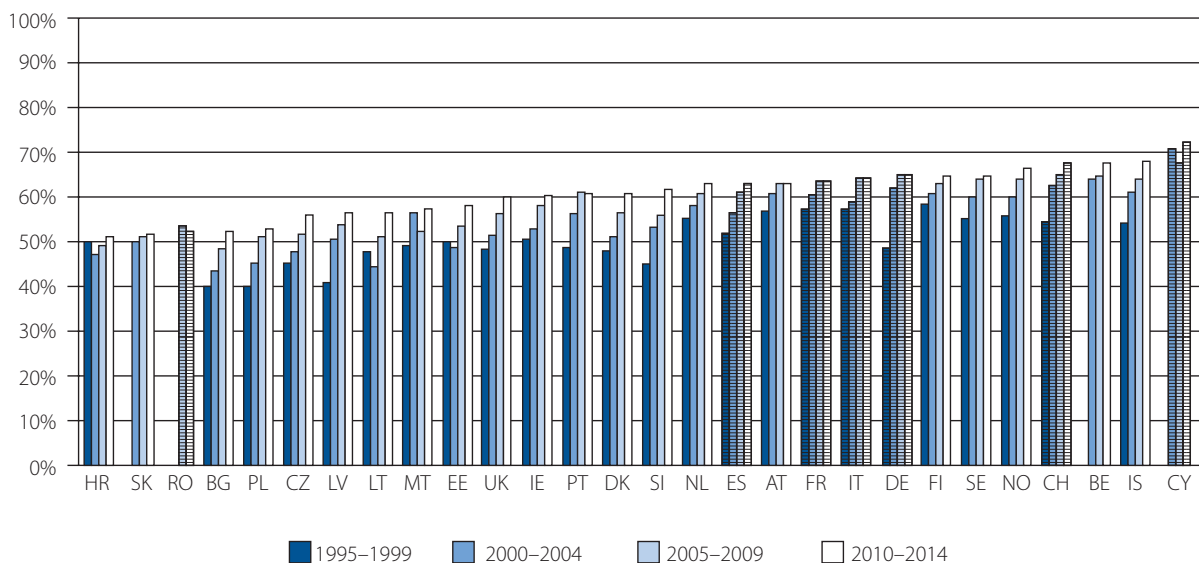
Dobra praktyka wymaga ciąglego analizowania, aktualizacji oraz ustawicznego kształcenia i zmienia się w czasie. Badania i innowacje, często wykorzystujące ugruntowane koncepcje naukowe i technologie, nieustannie wzmacniają dobrą praktykę kliniczną w leczeniu nowotworów (tab. III) [92–103]. Kluczową rolę w osiąganiu ambitnych celów EKO odgrywają współpracujące organizacje badawcze, w tym Europejska Organizacja ds. Badań i Leczenia Nowotworów

(EORTC, *European Organisation for Research and Treatment of Cancer* [63]), *Cancer Core Europe* (CCE) [104] i Europejska Akademia Nauk o Nowotworach (EACS, *European Academy of Cancer Sciences*) [69].

### **Włączanie, zaangażowanie i wzmacnianie pozycji pacjentów**

Włączanie chorego w proces leczenia, jego zaangażowanie i upodmiotowienie mogą poprawić satysfakcję pacjenta, jakość świadczonej opieki i wyniki leczenia [105]. „Zaangażowanie” wyraża zobowiązanie pracowników ochrony zdrowia do zamierzonego i istotnego dla toku leczenia włączania pacjentów w dyskusje i decyzje dotyczące ich terapii. „Upodmiotowienie” jest szerszym pojęciem, obejmującym zaangażowanie i działania chorych wynikające z ich własnej inicjatywy i realizowane także poza relacjami z pracownikami ochrony zdrowia. Europejskie Forum Pacjentów (EPF, *European Patients' Forum*) opracowało Kartę Upodmiotowienia Pacjenta (*Charter on Patient Empowerment*) [106]. Istnieją systematyczne przeglądy skal mierzących upodmiotowienie [107]. OECl posiada 38 standardów jakości dotyczących zaangażowania i upodmiotowienia chorych (począwszy od współpracy przy opracowywaniu planu leczenia, a skończywszy na wspólnym podejmowaniu decyzji), które powinny być przestrzegane w akredytowanych ośrodkach onkologicznych [108]. Aktywizacja pacjentów, ich zaangażowanie i upodmiotowienie są nakazem etycznym i pozwalają osiągać potwierdzone dowodami lepsze wyniki psychospołeczne i ekonomiczne. [105–109].

Utworzony w 2008 roku Komitet Doradczy ds. Pacjentów ECO jest platformą współpracy 20 europejskich organizacji pacjentów i organów zaangażowanych w opiekę nad chorymi oraz towarzystw członkowskich ECO, pozwalającą ocenić wyzwania dla chorych oraz nierówności w opiece onkologicznej [51]. ESMO [50] we współpracy z Europejską Koalicją Pacjentów Onkologicznych (ECPC, *European Cancer Patient Coalition*) [52] opracowuje przewodniki dla chorych na nowotwory. Europejskie organizacje wspierające pacjentów onkologicznych i Grupa Robocza Europejskiej Sieci Rzeczników Pacjentów Onkologicznych (WECAN, *Workgroup of European Cancer Patient*



**Rycina 4.** Pięcioletnie, standaryzowane względem wieku wskaźniki przeżycia netto dla dorosłych chorych na raka jelita grubego (15–99 lat) w krajach Europy, 1995–2014. Wyniki przedstawione w formie zakresowanych kolumn oparte są na danych regionalnych lub z krajów sąsiadujących. Udział 5-letnich przeżyć wahał się od 51% w Chorwacji do 68% w Belgii i Islandii. Ponad połowa krajów europejskich zgłasza obecnie udział 5-letnich przeżyć na poziomie 60% lub wyższym (na podstawie [6], za zgodą)

*Advocacy Networks*) współtworzą szeroki katalog politycznych i strategicznych dokumentów.

### Europejski Kodeks Opieki Onkologicznej

Swoistą zapowiedzią EKOO była Europejska Karta Praw Pacjenta Onkologicznego [1–4], która w 2018 roku otrzymała Europejską Nagrodę Zdrowia [110]. Kolejnym krokiem było przekształcenie zawartych w Karcie koncepcji w EKOO w procesie systematycznej współpracy pod przewodnictwem komitetu sterującego składającego się z dwóch rzeczników pacjentów i dwóch onkologów, pracujących z poszanowaniem wartości współtworzenia. Początkowo konsultowano się z grupą 65 osób, w której równy udział mieli rzecznicy pacjentów i specjaliści [4]. Ostateczną wersję projektu opracowała grupa 14 rzeczników i specjalistów, którzy sformułowali pytania pacjentów i przygotowali odpowiedzi do każdego z 10 praw ujętych w EKOO. Dokument został następnie zweryfikowany przez organizacje członkowskie oraz Radę ECO, a także Komitet Doradczy Pacjentów. Ostateczną wersję sprawdzono pod kątem zgodności z istniejącymi wytycznymi oraz wykazami usług medycznych.

EKOO obejmuje dziesięć praw (ryc. 1):

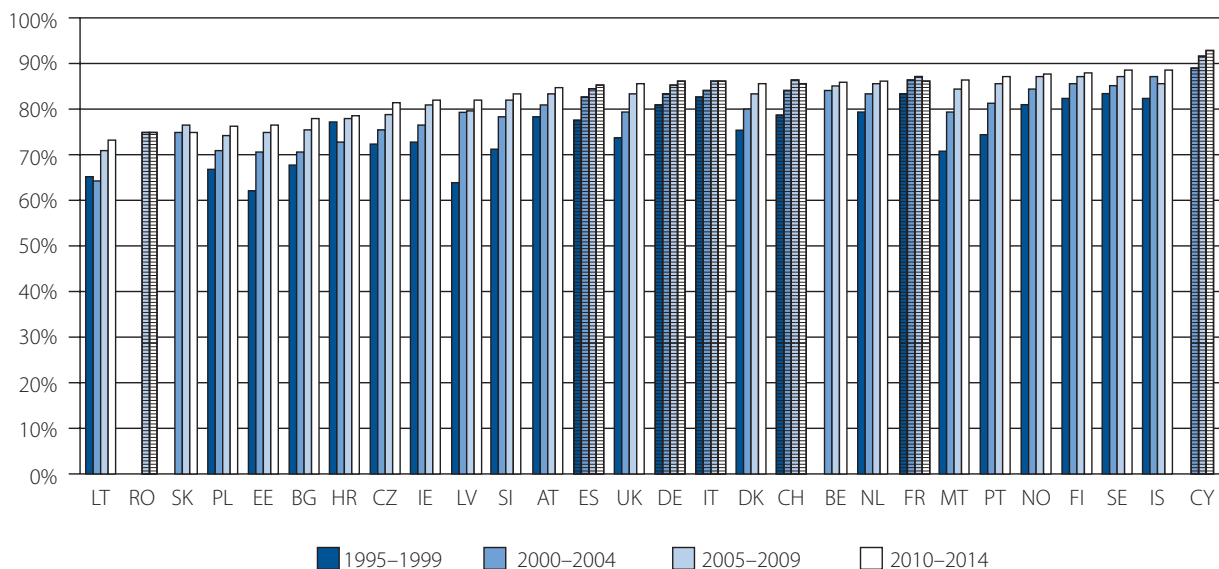
#### 1. Masz prawo do równego dostępu do akceptowalnej finansowo i optymalnej opieki onkologicznej, w tym także prawo do drugiej opinii.

Centralnym elementem EKOO jest prawo pacjentów do uzyskania akceptowalnej cenowo i optymalnej opieki onkologicznej [1] (załącznik A). Udowodniono jednak, że nie wszystkie kraje, regiony, placówki medyczne i społeczności zapewniają obecnie leczenie onkologiczne w duchu dobrej

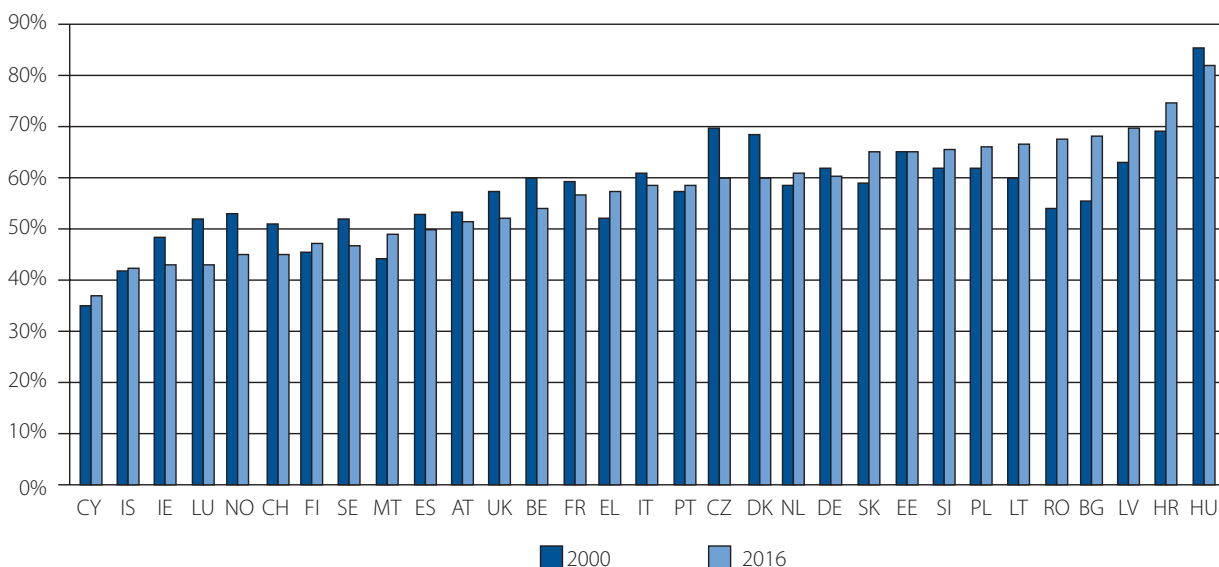
praktyki klinicznej, co skutkuje gorszymi wskaźnikami przeżycia [2–23, 34–44]. Raport porównawczy [6] podaje wskaźniki przeżyć netto w różnych nowotworach i krajach europejskich. Ryciny 4 i 5 przedstawiają 5-letnie, standaryzowane względem wieku wskaźniki przeżycia netto dla raka jelita grubego i raka piersi. W obu przypadkach widać wyraźną stopniową poprawę wskaźników przeżycia, jednak przy znacznych różnicach pomiędzy poszczególnymi krajami.

Światowa Organizacja Zdrowia (WHO, *World Health Organization*) wprowadziła kompleksową miarę obciążenia chorobami [6, 111] — lata życia skorygowane niepełnosprawnością (DALY, *disability adjusted life years*). Rycina 6 przedstawia DALY utracone z powodu nowotworów w 31 krajach europejskich [6]. Analizy wskazują różnice między krajami europejskimi pod względem skuteczności opieki onkologicznej. Wyższy poziom wydatków jest na ogół związany z lepszymi wskaźnikami przeżycia, jednak duże zróżnicowanie między krajami nie zawsze wyjaśniają wyłącznie różne koszty [6, 45].

W Europie występują nierówności w dostępie do leczenia onkologicznego [5, 6]. Rycina 7 przedstawia wydatki na leki onkologiczne w przeliczeniu na jednego mieszkańca w latach 2008 i 2018 [6]. Rycina 8 pokazuje zróżnicowanie w dostępie do najlepszej opieki chirurgicznej [34, 55, 112–115]. Znaczne nierówności występują w wykorzystaniu radioterapii [36–38, 49, 56, 116, 117] (ryc. 9). W opracowaniu Europejskiego Rejestru Opieki Onkologicznej (EURECCA, *European Registry of Cancer Care*) wykazano, że monitorowanie różnic w dostępie do dobrej jakościowo opieki i ich wpływu na wyniki leczenia jest istotną częścią zapewniania dobrych praktyk opieki onkologicznej [118].



**Rycina 5.** Pięcioletnie, standaryzowane względem wieku wskaźniki przeżycia netto dorosłych chorych na raka piersi (15–99 lat) w krajach Europy, 1995–2014. Wyniki przedstawione w formie zakreskowanych kolumn oparte są na danych regionalnych lub z sąsiadujących krajów. Widoczna jest stopniowa poprawa, z ponad połową krajów zgłaszających udział 5-letnich przeżyć powyżej 80%, ale ze znacznymi różnicami (na podstawie [6], za zgodą)



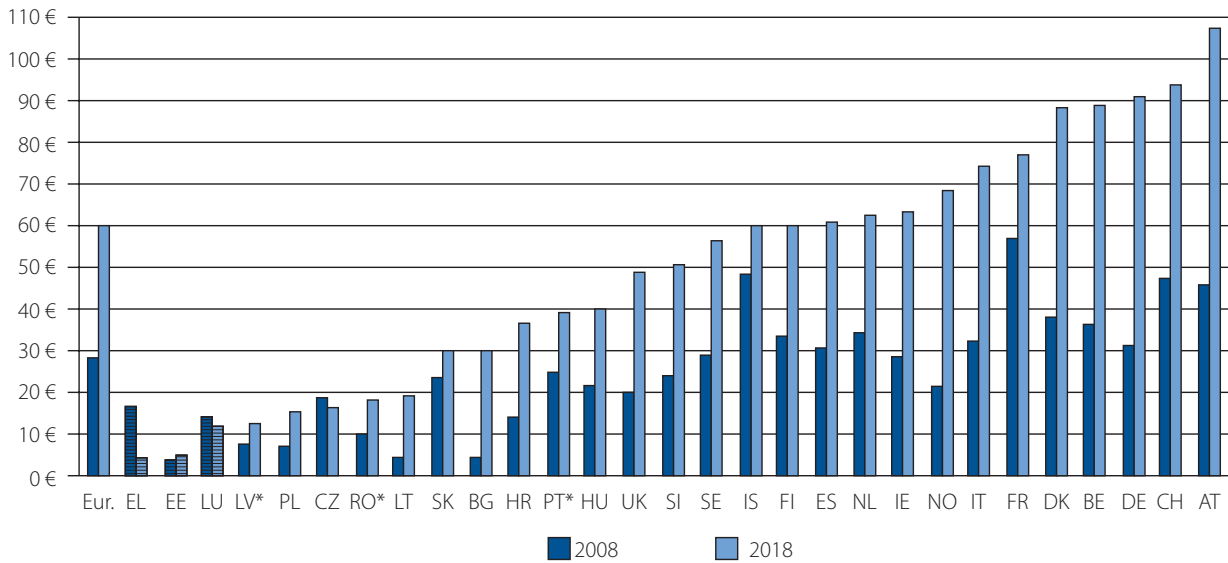
**Rycina 6.** Lata życia skorygowane niepełnosprawnością (DALY, *disability adjusted life years*) utracone z powodu nowotworu na 1000 mieszkańców w 31 krajach europejskich w 2000 i 2016 roku [6]. Pomędzy poszczególnymi krajami występują duże różnice. Największy spadek wskaźnika DALY związanego z nowotworami zaobserwowano w Czechach, Luksemburgu, Danii i Norwegii, a największy wzrost — w Bułgarii i Rumunii. Nowotwory, które powodują największe obciążenie według DALY, to rak płuca, rak jelita grubego i rak piersi, przy rosnącym znaczeniu raka trzustki i raka gruczołu krokowego (na podstawie [6], za zgodą)

## 2. Masz prawo do uzyskania informacji o swojej chorobie i leczeniu od swojego zespołu medycznego oraz z innych wiarygodnych źródeł, w tym od organizacji pacjentów i towarzystw medycznych.

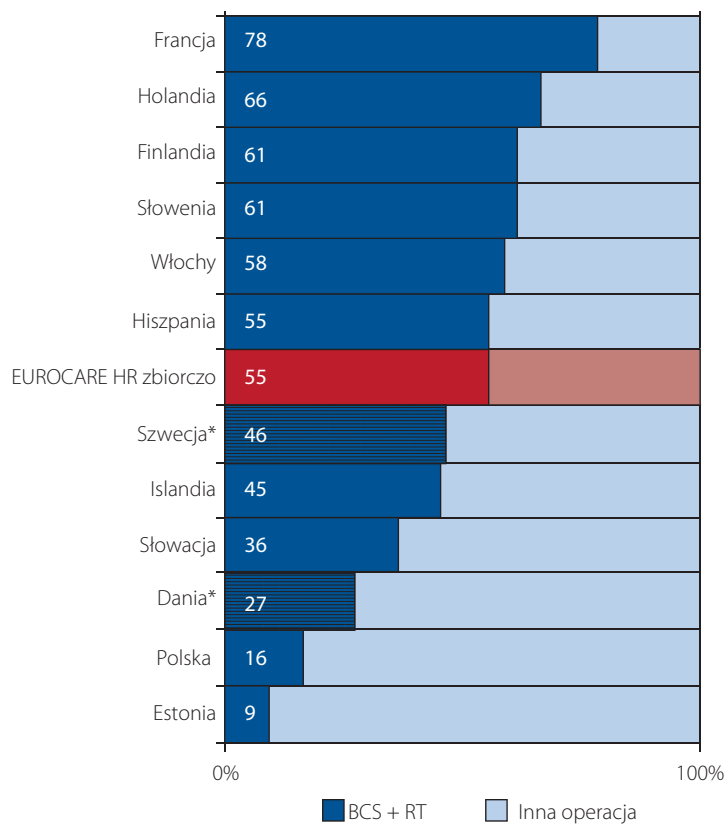
Doskonała opieka skupiona na pacjencie wymaga świadomego podejmowania decyzji na podstawie dobrej komunikacji i przekazywania rzetelnych informacji [5, 9, 119, 120] (ryc. 3), (załącznik A). Szkolenie w zakresie umiejętności komunikacyjnych,

w tym przekazywania złych wiadomości i wyjaśniania złożonych metod leczenia i badań klinicznych, jest obecnie ważną częścią edukacji przeddyplomowej w dziedzinach opieki zdrowotnej oraz kształcenia podyplomowego we wszystkich specjalizacjach onkologicznych [121, 122]. Dobra komunikacja między pracownikami ochrony zdrowia a chorymi i ich rodzinami rozpoczyna się od uprzejmego przedstawienia się klinicysty choremu, wyjaśnienia swojej roli w procesie leczenia



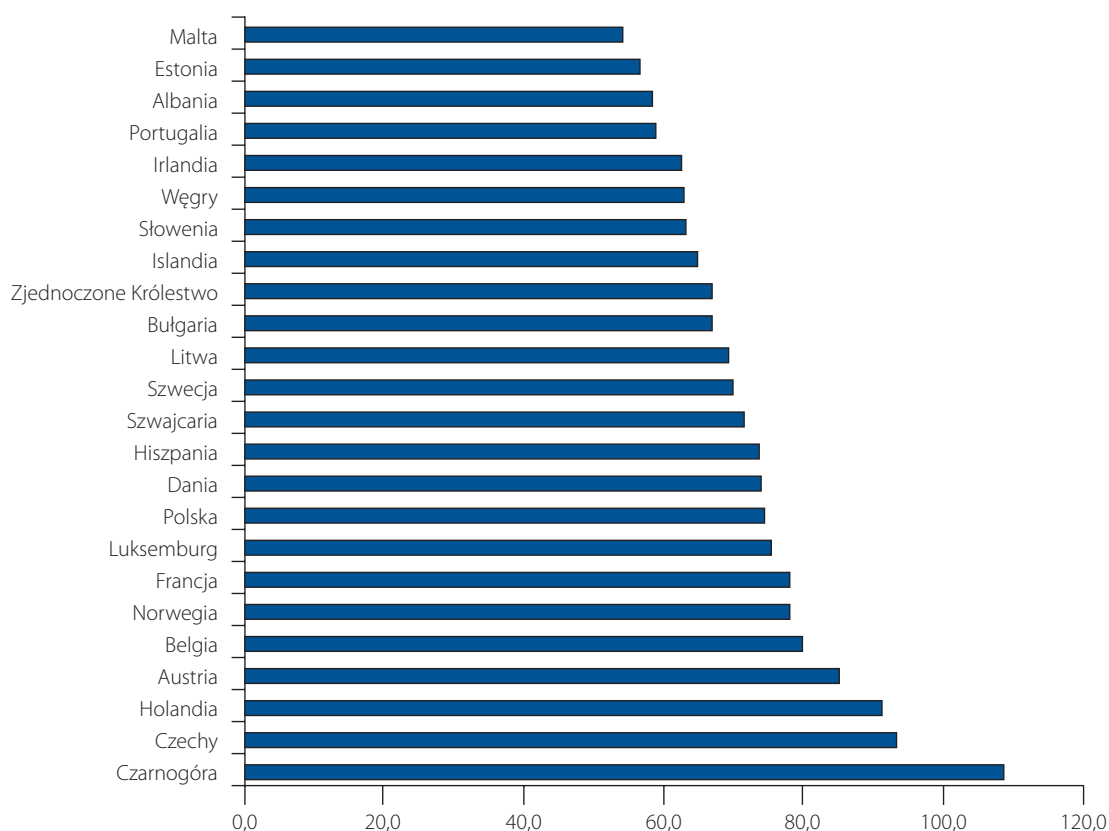


**Rycina 7.** Wydatki na leki onkologiczne w przeliczeniu na jednego mieszkańca w 31 krajach europejskich w 2008 i 2018 roku, według poziomów cen i kursów wymiany walut z 2018 roku (na podstawie [6], za zgodą). Wyniki, przedstawione w formie zakreskowanych kolumn, oparto na danych regionalnych lub z sąsiadujących krajów. W większości państw odnotowano istotny wzrost; występują też znaczne różnice między krajami. Najwyższe wydatki odnotowano w Austrii, Szwajcarii, Niemczech, Belgii i Danii



\*Rok rozpoznania: 1994

**Rycina 8.** Odsetek chorych na raka piersi w stopniu I (T1N0M0) w różnych krajach europejskich, którzy otrzymują leczenie oparte na standardowej dobrej praktyce klinicznej z udziałem oszczędzającej chirurgii (BCS, breast conserving surgery) i radioterapii. Wyniki badania EUROCARE-3 wskazują, że udział BCS w ramach standardowej dobrej praktyki klinicznej u chorych na wczesnego raka piersi bez przerzutów do węzłów chłonnych wyniósł od 9 do 78% [112]



**Rycina 9.** Wykorzystanie radioterapii w Europie. Wykres przedstawia rzeczywiste wykorzystanie radioterapii jako odsetek optymalnego wykorzystania opartego na dowodach naukowych. Obserwuje się różnice w zakresie wykorzystania radioterapii, dostępności aparatury w przeliczeniu na liczbę mieszkańców i liczbę chorych na nowotwory, optymalnego wykorzystania radioterapii oraz w liczbie personelu radioterapeutycznego [35]

i zapewnienia o bezwzględny mówieniu prawdy. Specjalista powinien uważnie wysłuchać chorego, poznać jego problemy i pochodzenie. Dobra konsultacja zazwyczaj obejmuje tyle samo słuchania, co mówienia. Uporządkowana komunikacja jest pomocna zarówno dla chorych, jak i specjalistów.

Grupa Robocza ds. Wsparcia Pacjentów Stowarzyszenia Europejskich Lig Onkologicznych (ECL, *Association of European Cancer Leagues*) [123] opracowała usystematyzowany przewodnik dla chorych, pomagający w przygotowaniu się do konsultacji lekarskiej (tab. IV). Przykładem dokumentu wspierającego specjalistów dobrej komunikacji jest składający się z pięciu elementów protokół DREAM (*Data, Relationship, Empathy, Advice, Motivation* — dane, relacja, empatia, porada, motywacja) [119]. W tabeli V przedstawiono oparty na wytycznych DREAM schemat dobrej komunikacji z chorym onkologicznym.

### 3. Masz prawo do informacji o jakości i bezpieczeństwie leczenia, poziomie wiedzy specjalistycznej i wynikach osiągniętych w danym nowotworze w wybranej przez siebie placówce.

Pacjenci i specjaliści potrzebują wysokiej jakości danych na temat wyników leczenia w ośrodkach onkologicznych

i szpitalach na poziomie krajowym, regionalnym i lokalnym. Pacjenci potrzebują dostępu do informacji, aby ocenić, czy placówki prowadzące ich leczenie działają skutecznie; pracownicy ochrony zdrowia — aby skontrolować uzyskiwane wyniki i określić, w jaki sposób mogą poprawić swoją praktykę, menedżerowie — aby ocenić wartość świadczonych przez swoje placówki usług, a decydenci — aby politycznie wspierać cenne inicjatywy. Najważniejszą rolę odgrywają tu łatwe w użyciu i interoperacyjne systemy informatyczne oraz menedżerowie danych [5, 9, 124], przy czym nie zawsze są oni dostępni w jednostkach czy systemach opieki zdrowotnej.

Dostarczanie informacji wspierających chorych w wyborze ośrodków odbywa się głównie na poziomie krajowym. Pacjentowi należy zapewnić systemowy dostęp do takiej wiedzy. Na przykład włoski serwis *Oncoguida* [125] „dostarcza szczegółowych, zorientowanych na pacjenta danych o włoskich szpitalach i ośrodkach zapewniających opiekę onkologiczną, obejmujących m.in. liczbę operacji wykonywanych w poszczególnych lokalizacjach nowotworu czy dostępność rehabilitacji psychologicznej i fizycznej, a także dane kontaktowe grup pacjentów działających w poszczególnych placówkach [125,

**Tabela IV.** Porady ECL (*Association of European Cancer Leagues*) dla pacjentów przygotowujących się do konsultacji [123]

<b>Przed konsultacją:</b> poproś krewnego, przyjaciela, partnera, opiekuna lub przedstawiciela, aby towarzyszył ci podczas wizyty; sporządź listę pytań, na które chciałbyś uzyskać odpowiedź, a także przygotuj listę wszystkich przyjmowanych leków i preparatów, w tym witamin i suplementów; zapisz szczegóły swoich objawów, szczególnie kiedy się pojawiły, a także działania, które poprawiają lub pogarszają twój stan; nie bój się poprosić lekarza o powtórzenie i/lub wyjaśnienie wszystkiego, co powiedział; zapytaj, czy możesz nagrywać konsultacje na smartfonie
<b>Przed wyjściem z gabinetu:</b> sprawdź, czy zadałeś wszystkie pytania ze swojej listy, dowiedz się, jakie będą kolejne kroki, zapytaj, z kim możesz się skontaktować w razie jakichkolwiek problemów lub dalszych wątpliwości, poproś o wskazanie wiarygodnych źródeł informacji na temat twojej choroby i możliwości leczenia
<b>Po konsultacji:</b> zachowaj wszystkie swoje notatki na wypadek, gdybyś kiedykolwiek musiał do nich wrócić, zarezerwuj w swoim kalendarzu terminy kolejnych wizyt, omów wyniki konsultacji z najbliższymi

**Tabela V.** Wywiad DREAM: kluczowe elementy i umiejętności potrzebne lekarzom onkologom prowadzącym konsultacje (za zgodą [119])

Dane ( <i>data</i> )	Zbieranie dokładnych danych, tj. zbieranie jasnego wywiadu medycznego, wymaga wiedzy na temat właściwego stosowania ukierunkowanych otwartych i zamkniętych pytań oraz unikania pytań naprowadzających i wielokrotnie złożonych Starannie przygotuj rozmowę i zarezerwuj odpowiednią ilość czasu; włącz do rozmowy małżonka, partnera lub przyjaciela chorego, który pomoże mu przypomnieć sobie fakty; upewnij się, że znasz wcześniejszy stan wiedzy chorego — jego „punkt wyjścia”
Relacja ( <i>relationship</i> )	Nawiązanie relacji, tj. pozyskanie szerszej wiedzy o zmartwieniach i obawach chorego, oraz sprawienie, by czuł się komfortowo poprzez udzielanie informacji i stawianie pytań, w miarę możliwości bez przerywania wypowiedzi i zagładania do notatek Wymaga to świadomości werbalnego i niewerbalnego wymiaru komunikacji oraz umiejętności aktywnego słuchania
Empatia ( <i>empathy</i> )	Bycie empatycznym, tj. odpowiednie reagowanie na sygnały ze strony chorego Świadomość ciężaru choroby i leczenia
Porada ( <i>advice</i> )	Udzielanie porad, tj. przedstawienie spójności i uzasadnienia leczenia oraz przekazywanie skomplikowanych informacji w sposób zrozumiały dla laika Wymaga to umiejętności układania złożonych wiadomości w łatwe do opanowania elementy, podsumowywania i ciągłej weryfikacji zrozumienia Zachęcaj do robienia notatek lub nagrań; dobrą praktyką jest przekazanie choremu na koniec rozmowy krótkich podsumowań z głównymi punktami (może je sporządzić pracownik asystujący)
Motywacja ( <i>motivation</i> )	Zapewnienie motywacji, tj. upewnienie się, że chory rozumie prawdziwy cel leczenia i czuje się zmotywowany do jego podjęcia z prawdopodobieństwem osiągnięcia realistycznych rezultatów Wymaga to użycia jednoznacznego języka i umiejętności skupienia pacjenta na celach, takich jak poprawa jakości życia

126]. W Wielkiej Brytanii chory może uzyskać dostęp do witryny internetowej „My NHS” [127–129] w celu zweryfikowania wydajności, personelu, wyników klinicznych i poziomu świadczonych usług onkologicznych.

#### **4. Masz prawo do świadczeń wykonywanych przez wyspecjalizowany, wielospecjalistyczny zespół, najlepiej w ramach sieci opieki onkologicznej.**

Wyspecjalizowana wielodyscyplinarna opieka nad chorymi na raka (MDT, *specialised multidisciplinary team*) jest zalecana przez organizacje onkologiczne, rządy, towarzystwa naukowe i organizacje wspierające pacjentów już od lat 90. XX wieku [71, 130–133]. Kluczowym zaleceniem CanCon jest „zapewnienie równego dostępu do terminowej, wysokiej jakości i wielodyscyplinarnej opieki onkologicznej”. Opieka ta musi być jednak sprawowana w sposób skuteczny i przystępny cenowo oraz z optymalną infrastrukturą i przetwarzaniem danych [133] (tab. VI). Dowody na korzystny wpływ MDT są liczne, ale różnorodne. Kesson i wsp. [134] stwierdzili, że wprowadzenie MDT w Glasgow poprawiło przeżycie i zmniejszyło różnice w świadczeniach u chorych na raka piersi. MDT muszą być odpowiednio wydajne, aby ich koszt był uzasadniony. Czynniki ludzkie, takie jak nierówny udział, różna jakość przywództwa, niespójna komunikacja czy zmęczenie mogą obniżyć jakość decyzji [135–137]. ERQCC podkreśla zróżnicowany wpływ MDT

w różnych typach nowotworów [24–31]. Pomimo znaczenia MDT we wszystkich typach nowotworów, skład takich zespołów może się różnić w zależności od rozpoznania. Standardy jakości OEIC [27] mają na celu ograniczenie zbędnych niespójności w sposobie działania zespołów, aby zapewnić skuteczną dyskusję oraz stymulować kulturę uczenia się i ciągłego doskonalenia w zespole [74].

EPAAC i CanCon zalecają zintegrowaną opiekę w ramach sieci onkologicznych jako kluczowy wymóg dla optymalnej jakości opieki onkologicznej [5, 7, 71, 86, 132]. Zaawansowane MDT wymagają silnego zespołu i infrastruktury oraz odpowiedniej liczby podejmowanych działań w celu utrzymania wysokiej jakości [77–85]. Zintegrowana opieka realizowana w sieciach kompleksowej opieki onkologicznej (CCCN, *Comprehensive Cancer Care Networks*, tab. VII) może poprawić jakość i wyniki leczenia. Sieci odgrywają kluczową rolę w zapewnianiu opieki chorym na rzadkie nowotwory, gdzie często konieczne może być jej rozszerzenie na skalę ponadkrajową [138]. Sieci onkologiczne w Europie — np. we Francji, Hiszpanii i Wielkiej Brytanii — znacznie różnią się pod względem zarządzania, struktur kierowniczych i stopnia dojrzałości [5, 7, 71, 86–91]. Prades i wsp. [86], na podstawie doświadczeń Wielkiej Brytanii zauważył, że „model sieci onkologicznej wykazuje ogromny potencjał poprawy wyników zdrowotnych poprzez lepsze

**Tabela VI.** Obszary wpływu działania zespołu multidyscyplinarnego (MDT, *specialised multidisciplinary team*) (dostosowany na podstawie [133])

1.	Leczenie i opieka planowane są przez specjalistów posiadających odpowiednią wiedzę i umiejętności w zakresie istotnych aspektów danego typu nowotworu
2.	Chorzy otrzymują propozycję udziału w wysokiej jakości, odpowiednich i istotnych badaniach klinicznych
3.	Stan chorych podlega ocenie, a także otrzymują informacje i wsparcie na poziomie koniecznym do radzenia sobie z chorobą
4.	Zachowana jest ciągłość opieki, nawet jeśli jej części składowe realizują różne osoby lub świadczeniodawcy. Informacje dostarczane przez poszczególnych członków zespołu muszą być spójne i jasno odnotowane, tak aby można je było łatwo przekazać innym zespołom lub społecznościom mogącym uczestniczyć w opiece nad chorym
5.	Istnieje dobra komunikacja między opieką podstawową, drugorzędową i trzeciorzędową
6.	Zapewnione jest optymalne gromadzenie danych — korzystne dla poszczególnych pacjentów oraz użyteczne do celów audytu i badań
7.	Wyrównywanie wyników uzyskuje się poprzez lepsze zrozumienie i świadomość cech pacjentów oraz poprzez rozważną praktykę
8.	Przestrzegane są krajowe oraz lokalne wytyczne kliniczne
9.	Promowane są dobre relacje służbowe między członkami zespołu, co zwiększa zadowolenie z pracy, zdrowie psychiczne i jakość życia
10.	Zapewnione są możliwości kształcenia i rozwoju zawodowego członków zespołu (pośrednio poprzez włączenie młodszych członków zespołu oraz bezpośrednio, gdy zebrania robocze są forum opracowywania i uzgadniania nowych protokołów i sposobów pracy)
11.	Optymalizuje się zasoby — skuteczna praca MDT powinna skutkować efektywniejszym wykorzystaniem czasu, a poprzez to, w ogólniejszym ujęciu, lepszym wykorzystaniem zasobów

**Tabela VII.** Definicja Sieci Kompleksowej Opieki Onkologicznej (CCCN, *Comprehensive Cancer Care Networks*) według CanCon (z [132] za zgodą)

CCCN składa się z wielu jednostek należących do różnych instytucji zajmujących się badaniami, profilaktyką, diagnostyką, leczeniem, obserwacją, opieką wspomagającą i paliatywną oraz rehabilitacją pacjentów onkologicznych i ozdrowieńców
Jednostki te współpracują ze sobą na podstawie formalnej umowy w programowy i ustrukturyzowany sposób, ze wspólnym zarządzaniem, aby dzięki zbiorowej kooperacji skuteczniej i wydajniej realizować swoje cele
Za opiekę nad chorymi w ramach CCCN odpowiedzialne są interdyscyplinarne zespoły dostosowane do specyfiki określonego typu nowotworu. Każdy zespół lub grupa zajmująca się leczeniem nowotworów współpracuje na rzecz konkretnej grupy chorych z danym nowotworem
W ramach CCCN wszystkie jednostki współpracują ze sobą i przyjmują wiążące dla całej sieci jednolite standardy postępowania w określonych nowotworach
CCCN promuje jednolity system zapewniania jakości oraz ujednolicony system gromadzenia i przetwarzania danych w celu optymalnej wymiany informacji
Celem CCCN jest zapewnienie kompleksowej opieki onkologicznej wszystkim mieszkańcom określonego obszaru geograficznego, dążąc w ten sposób do równości oraz poprawy wyników i jakości

Słowo „jednostka” jest używane do oznaczenia dowolnego elementu CCCN, niezależnie od tego, czy jest to cała istniejąca wcześniej instytucja, czy jej część. Na przykład, jednostką może być cały ośrodek onkologiczny, oddział onkologiczny szpitala ogólnego lub dziecięcego, pracownia mammograficzna, laboratorium patomorfologiczne przeprowadzające analizę mutacji czy hospicjum [5]

wykorzystanie ograniczonej wiedzy klinicznej, poprawę koordynacji usług i zwiększenie dostępu pacjentów do procedur i badań klinicznych” [71, 86–91]. Obserwacje te potwierdzają niedawne dane australijskie [139, 140]. Obecnie nie ma ujednoliconych ram oceny skuteczności sieci opieki onkologicznej, aczkolwiek OECI jest w trakcie projektowania specjalnego zestawu standardów sieci, aby zapewnić chorym równy dostęp do wysokiej jakości opieki niezależnie od miejsca zamieszkania.

##### **5. Masz prawo uczestniczyć we wspólnym podejmowaniu decyzji z zespołem opieki zdrowotnej w zakresie wszystkich aspektów leczenia i opieki.**

Podjęcie decyzji podczas konsultacji klinicznej może być bierne — kiedy lekarz podejmuje decyzję, aktywne — gdy pacjent otrzymuje informacje, a następnie wybiera postępowanie, albo wspólne lub oparte na współpracy — kiedy lekarz zaleca sposób leczenia, uwzględniając stanowisko pacjenta [119]. Należy zawsze pamiętać, że chorzy w gorszym stanie fizycznym lub psychicznym mogą mieć trudności z określeniem

swojego stanowiska odnośnie do leczenia. Powszechnie preferuje się wspólne podejmowanie decyzji, ale może to stanowić wyzwanie, zwłaszcza jeśli klinicysta lub MDT dokonują jednoznacznego wyboru. Należy zwrócić uwagę, że preferowane leczenie może dotyczyć przeciętnego, ale nie konkretnego chorego. Wspólne podejmowanie decyzji powinno skutkować mniejszym rozżaleniem z powodu ustalonych rozwiązań. Powinno to pomóc w radzeniu sobie z chorobą i skrupulatniejszym przestrzeganiu zaleceń terapeutycznych, a przez to poprawiać jakość życia i wskaźniki przeżycia. Konieczne jest szkolenie specjalistów zajmujących się leczeniem nowotworów i zdobywanie przez nich doświadczenia w komunikacji, aby mogli uzyskiwać w pełni świadomą zgodę chorego [119, 141]. W dużym badaniu przeprowadzonym w Stanach Zjednoczonych chorzy preferowali wysoki poziom wspólnego ustalania działań, przy czym większy udział pacjenta obserwowano przy postanowieniach związanych z chemioterapią, a lekarza, jeśli decyzja dotyczyła operacji lub radioterapii [142].

Ring i wsp. stwierdzili, że wśród chorych na raka piersi w wieku powyżej 70 lat 58,5% preferowało wspólne podejmowanie decyzji. Wilding i wsp. [144] przebadali 17 193 mężczyzn po leczeniu raka gruczołu krokowego i stwierdzili, że rozważenie z powodu podjętych działań częściej dotyczyło chorych, którzy uważali, że ich poglądy nie zostały uwzględnione. Na decyzje mogą wpływać opinie rodziny, przyjaciół i innych pacjentów oraz — obecnie coraz częściej — źródła internetowe.

Wspólne podejmowanie decyzji wspierają narzędzia wspomagające, dostarczające jasnych i zrozumiałych informacji w odpowiednim formacie [119]. Przykładowo, decyzje podejmowane przez chore na raka piersi obejmują liczne niuanse dotyczące zakresu operacji czy metod leczenia uzupełniającego [145]. Przykładem takiego rozwiązania jest narzędzie internetowe PREDICT-UK, które pozwala pacjentom i klinicytom zobaczyć, w jaki sposób różne metody systemowego leczenia wczesnego raka piersi mogą poprawić przeżycie po operacji [146].

Przeprowadzony przez Cochrane systematyczny przegląd 55 badań klinicznych oceniających wpływ przedstawiania pacjentom możliwości leczenia i badań przesiewowych wykazał, że większy udział chorych skutkował ich większym zadowoleniem z podjętych decyzji [147].

## **6. Masz prawo do uzyskania informacji o toczących się badaniach klinicznych oraz o możliwościach i kryteriach udziału w tych badaniach.**

Wprowadzenie do praktyki klinicznej nowych odkryć w dziedzinie nowotworów wymaga skoordynowanych badań podstawowych, translacyjnych i klinicznych. Przejście od badań podstawowych i innowacji do wczesnej fazy badań klinicznych często określa się jako „pierwszą lukę translacyjną”. Ponadto innowację, której efektywność wykazano w badaniach klinicznych wczesnej fazy, trzeba potwierdzić w dużych badaniach późniejszych faz, a następnie wdrożyć w całym systemie opieki zdrowotnej — stanowi to „drugą lukę translacyjną” [148].

Badania przynoszą korzyści chorym zarówno poprzez wdrażanie nowych sposobów postępowania, jak i globalny wpływ na jakość klinicznej opieki onkologicznej. W tabeli III podsumowano te obszary badań, które obecnie poprawiają lub w niedalekiej przyszłości prawdopodobnie poprawią praktykę leczenia nowotworów [92–103]. Pacjenci muszą mieć całkowitą swobodę wyboru udziału w badaniach, ale ważne jest, aby mieli dostęp do informacji o takiej możliwości i toczących się projektach.

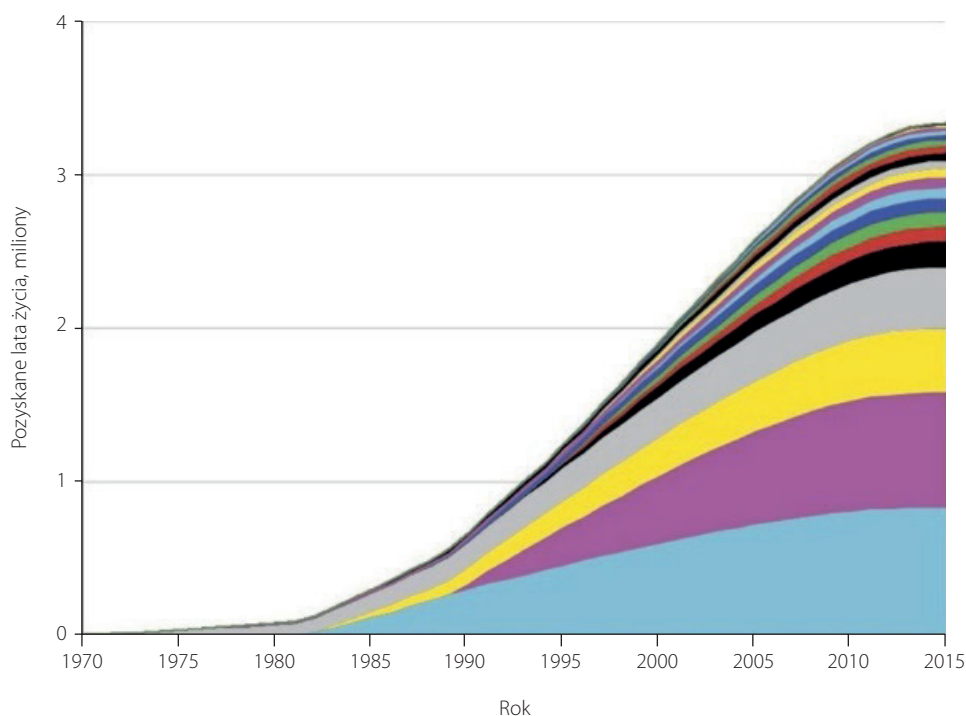
Badania kliniczne określają, czy nowa metoda jest lepsza albo równoważna z istniejącymi możliwościami leczenia lub diagnostyki. Jeśli wyniki badań są dodatnie, powinno to skutkować poprawą wyników leczenia. Nawet jeśli analizy wskazują, że nowa metoda jest równoważna z istniejącymi, może ona nadal przynosić korzyści, jeśli jest mniej toksyczna, mniej uciążliwa lub tańsza. Amerykańska Południowo-Zachodnia Grupa Onkologiczna (SWOG, *Southwest Oncology Group*) [149]

w swojej 60-letniej historii przeprowadziła 23 kontrolowane badania z randomizacją (RCT, *randomised controlled trials*), na podstawie których zmieniono standardy opieki. Oszacowano liczbę dodatkowych lat życia do 2015 roku uzyskanych dzięki wprowadzeniu nowych metod leczenia w populacji chorych onkologicznych w Stanach Zjednoczonych (ryc. 10). Według tych obliczeń uzyskano 3,34 mln dodatkowych lat życia (95% zakres ufności, 2,39–4,15 mln) przy koszcie 125 dolarów za każdy uzyskany rok, co stanowi spektakularny zwrot kosztów zainwestowanych w uratowane życia [149]. Dowody z badań klinicznych mogą jednak wolno przenikać do codziennej praktyki klinicznej w wyniku m.in. niewystarczającego rozprzestrzeniania wiedzy, niewystarczających zasobów i nieodpowiednich systemów refundacji [37, 38, 150].

Nie ma jednoznacznych dowodów, że pacjenci uczestniczący w badaniach klinicznych mają lepsze wyniki niż leczeni w tych samych instytucjach podobni chorzy, którzy nie biorą udziału w badaniach [151]. Wykazano jednak, że jednostki ochrony zdrowia, które włączają do badań znaczące liczby chorych, osiągają lepsze wyniki niż placówki, które w nich nie uczestniczą [152–157]. Udział w badaniach może skłaniać do uwzględniania nowych dowodów czy wprowadzania ulepszonych metod leczenia oraz sprzętu, zaś relacje między badaczami a klinicystami mogą mieć ogólny wpływ na chorych leczonych w danym szpitalu. Systematyczne przeglądy potwierdzają korzystny wpływ udziału w badaniach na jakość świadczeń zdrowotnych [152]. Aktywność w badaniach klinicznych związana jest również z poprawą jakości opieki i satysfakcji chorych [152–156]. Wyniki względnie niewielkich badań zgodnie wskazują na związek między udziałem w badaniach a wskaźnikami przeżycia [155]. W dużym badaniu z udziałem ponad 200 000 chorych na raka jelita grubego, prowadzonym przez 10 lat w angielskim systemie NHS wykazano, że zapewnienie infrastruktury badawczej poprawiło rekrutację, tempo, jakość i integrację onkologicznych badań klinicznych; w skorygowanej analizie wieloczynnikowej stwierdzono silny związek między udziałem w badaniach a przeżyciem chorych [157]. Przegląd i metaanaliza piśmiennictwa wskazują, że placówki prowadzące wiele badań klinicznych, niezależnie od ich wielkości, osiągają istotnie lepsze wyniki, co potwierdza związek przyczynowy tych zależności [155].

## **7. Masz prawo omówić z zespołem prowadzącym leczenie swoje priorytety i preferencje, aby osiągnąć możliwie najlepszą jakość życia.**

Rosnące znaczenie QoL wynika z większej świadomości potrzeb chorych, a także z doskonalenia narzędzi służących do ich mierzenia, opartych na wynikach deklarowanych przez chorych (PROM, *Patient Reported Outcome Measures*). Pierwszymi PROM stosowanymi w onkologii były kwestionariusze jakości życia związane ze zdrowiem, mierzące dolegliwości fizyczne i psychiczne, wpływ choroby i leczenia na codzienne funkcjonowanie oraz postrzeganie jakości życia i dobrostanu



**Rycina 10.** Skumulowane lata życia pozyskane do 2015 roku według badań SWOG. Wykres przedstawia skumulowane lata życia uzyskane dzięki wdrożeniu wyników poszczególnych RCT do 2015 roku. Obszary oznaczone kolorami reprezentują skumulowane lata życia dla każdego z 23 analizowanych badań. Dla każdego koloru skumulowane zaoszczędzone lata życia zaznaczono w zakresie lat 1970–2015. Wpływ każdego indywidualnego badania oznaczono odrębnym kolorowym segmentem, tak że w całkowitym skumulowanym, łącznym wpływie wszystkich 23 badań uwidoczniłoby się wkład każdego z nich. Wykazano, że cztery badania przyczyniły się do uratowania dwóch trzecich lat życia. Powielono za zgodą [149]

przez chorych [158, 159]. Kwestionariusze PROM, takie jak termometr dystresu (*Distress Thermometer*) i szpitalna skala niepokoju i depresji (*Hospital Anxiety and Depression Scale*) [160, 161], wykorzystywano w badaniach klinicznych jako narzędzia przesiewowe, uzupełniające wnioski kliniczne dotyczące pacjentów. Wprowadzenie cyfrowego przetwarzania danych i elektronicznej dokumentacji medycznej umożliwiło gromadzenie PROM w codziennej praktyce klinicznej w celu przesiewowej kontroli pod kątem objawów fizycznych lub psychologicznych, czy też monitorowania objawów i odpowiedzi na leczenie. PROM mogą wspierać opiekę skupioną na chorym, uwidoczniając wątpliwości i motywując do dyskusji, identyfikując problemy psychologiczne i fizyczne, ułatwiając komunikację pacjent–lekarz, angażując chorych we wspólne podejmowanie decyzji, polepszając kontrolę objawów, samopoczucie pacjentów i ich satysfakcji, czy wreszcie poprawiając wskaźniki przeżycia chorych i zmniejszając koszty opieki [158, 162–171].

Światowe organizacje, m.in. Międzynarodowe Towarzystwo Badań nad Jakością Życia (ISOQOL, *International Society for Quality of Life Research*) i Grupa ds. Jakości Życia EORTC, opracowały wytyczne dotyczące sposobu włączania PROM do praktyki klinicznej [158, 172, 173]. Instytut Badań nad Wynikami Skupionymi na Pacjencie (PCORI, *Patient-Centred Outcome Research Institute*), jednostka amerykańskich Narodowych Instytutów Zdrowia (NIH, *National Institutes of Health*)

opublikował „Przewodnik integrowania wyników zgłaszanych przez pacjentów w elektronicznej dokumentacji medycznej” [174, 175]. PROM mogą być wykorzystywane do badania dużych populacji w celu oceny kluczowych wyników opieki zdrowotnej, takich jak jakość życia ozdrowieńców [176]. Międzynarodowe konsorcjum SISAQOL (*Setting International Standards in Analyzing Patient-Reported Outcomes and Quality of Life Endpoints Data*) zajmuje się doskonaleniem analizy i prezentacji danych dotyczących jakości życia [177]. Na podstawie stanowisk liderów organizacji wspierających chorych onkologicznych opracowano wytyczne dotyczące sposobu uwzględniania opinii pacjenta w PROM [178].

U chorych na nowotwory powszechne są dystres, w tym niepokój, natrętne myśli, obniżony nastrój, słaba koncentracja, trudności ze snem i zmiany apetytu poniżej progowego poziomu kondycji psychiatrycznej. Wykazano, że zaburzenia psychiczne występują u 30–40%, poważna depresja u 8–25%, a zaburzenia lękowe u około 25% chorych [179]. Problemy te mogą nie być na bieżąco wykrywane przez zespoły onkologiczne [180], zatem w kluczowych momentach przebiegu nowotworu należy wykonywać u chorych badania przesiewowe pod kątem zaburzeń psychicznych [179, 180]. Wsparcie psychologiczne należy zapewnić w ramach kolejnych stopni opieki, zarówno u pacjentów z niewielkimi potrzebami, jak i zdecydowanie wymagających interwencji psychologicznej [181] (tab. VIII).

**Tabela VIII.** Zalecany model profesjonalnej oceny i wsparcia psychologicznego (na podstawie [181])

Poziom	Kto powinien to zapewnić?	Co powinno podlegać ocenie?	Na czym polega interwencja?
1	Wszyscy pracownicy ochrony zdrowia i opieki społecznej	Rozpoznawanie potrzeb psychologicznych	Skuteczne przekazywanie informacji, empatyczna komunikacja i ogólne wsparcie psychologiczne
2	Pracownicy ochrony zdrowia i opieki społecznej z dodatkową wiedzą specjalistyczną w zakresie badania funkcji mózgu	Badania przesiewowe pod kątem dystresu	Korzystanie ze standardowych narzędzi przesiewowych, np. termometru dystresu oraz szpitalnej skali lęku i depresji
3	Przeszkoleni i akredytowani specjaliści	Ocena dystresu i rozpoznawanie niektórych psychopatologii	Doradztwo i określone interwencje psychologiczne, takie jak zarządzanie lękiem czy ukierunkowana terapia, prowadzona w określonych ramach terapeutycznych
4	Specjaliści ds. zdrowia psychicznego	Diagnoza psychopatologii	Specjalistyczne interwencje psychologiczne i psychiatryczne, takie jak psychoterapia, w tym terapia poznawczo-behavioralna

Spółeczny wpływ choroby nowotworowej może być znaczący nie tylko w momencie rozpoznania, kiedy konieczne może być natychmiastowe dostosowanie się do zaistniałej sytuacji, ale także przez wiele następnych lat. Wczesne i późne niepożądane skutki leczenia powodują przewlekłe ograniczenie lub utratę sprawności i utrudnienia w codziennym funkcjonowaniu. Pacjenci na wszystkich etapach choroby zgłaszają problemy w wielu dziedzinach życia: w domu, w instytucjonalnym wsparciu, pomocy i adaptacji, dotyczących finansów i ubezpieczeń, zatrudnienia, w tym także samozatrudnienia, aspektów prawnych spraw rodzinnych i spadkowych, seksualności i cielesności, rekreacji, wypoczynku, zamieszkania i transportu [182]. Mimo że większość pacjentów potrafi sobie z nimi poradzić, niewielki odsetek odczuwa je jako znaczne trudności. W grupie 17 000 chorych na raka jelita grubego 15% zgłaszało odczuwanie takiego poziomu wyzwań społecznych, który w praktyce klinicznej wymagałby dalszej oceny [176, 182, 183]. Chorzy doświadczający licznych problemów lub trudności społecznych częściej wykazują istotny klinicznie poziom lęku lub depresję [182, 184].

#### **8. Masz prawo do otrzymania optymalnej opieki wspomagającej i paliatywnej, stosownie do okoliczności, na każdym etapie swojej choroby.**

Istnieją jednoznaczne dowody potwierdzające korzyści z wczesnego wdrożenia opieki paliatywnej. Takie postępowanie należy szerzej promować, także w celu przeciwdziałania utożsamianiu go z niepowodzeniem leczenia onkologicznego lub nieuchronną śmiercią. Korzystnym kierunkiem jest rozbudowywanie współpracy klinicznej pomiędzy onkologią i medycyną paliatywną [185–187]. Wczesne włączenie opieki paliatywnej pomaga łagodzić objawy, poprawia jakość życia, zmniejsza liczbę nagłych hospitalizacji i może poprawiać wskaźniki przeżycia [188–192]. Systematyczne przeglądy i zbiorcze analizy rutynowo gromadzonych danych wykazały związek pomiędzy wczesnym wdrożeniem opieki paliatywnej a większym odsetkiem zgonów w domu jako preferowanym miejscu śmierci. Włączenie opieki wspomagającej i paliatywnej do leczenia onkologicznego może zmniejszyć liczbę przyjęć

do szpitala, skrócić czas hospitalizacji i pobytu na oddziale intensywnej terapii, obniżyć koszty oraz zwiększyć rekrutację do badań [187]. W większości europejskich ośrodków onkologicznych kierowanie wszystkich chorych do specjalistycznej opieki paliatywnej w momencie rozpoznania zaawansowanej choroby nie jest jednak obecnie możliwe. Kolejną barierą jest społeczne postrzeganie opieki paliatywnej, szczególnie błędne przekonanie, że dotyczy ona tylko chorych u kresu życia, oraz niedoceniaenie znaczenia świadczonych usług [185–195]. Niektóre europejskie organizacje wyznaczają jednak wyższe standardy wczesniejszego i bardziej zintegrowanego wdrożenia specjalistycznej opieki, czego przykładem są wskazane przez ESMO ośrodki onkologii i opieki paliatywnej oraz standardy jakości OECE, które określają optymalny skład zespołów opieki paliatywnej i wspomagającej oraz ustrukturyzowane procesy kierowania do tej opieki [74, 193].

#### **9. Masz prawo do otrzymania i omówienia ze swoim zespołem opieki zrozumiałego, właściwie zarządzanego i osiągalnego planu wychodzenia z choroby oraz rehabilitacji.**

W związku z szybko zwiększającą się w Europie liczbą osób, które przeżyły chorobę nowotworową, działanie CanCon ukierunkowano na opracowanie części *Europejskiego przewodnika poprawy jakości kompleksowej walki z rakiem*, dotyczącej wychodzenia z choroby oraz rehabilitacji [5, 196, 197]. EORTC i inne organizacje podkreśliły znaczenie wychodzenia z choroby i wspierają prace nad tym zagadnieniem poprzez badania i innowacje [63, 198–201]. Europejska Organizacja Onkologiczna (ECO, *European Cancer Organisation*) utworzyła Sieć ds. Wychodzenia z Choroby i Ukierunkowanych Tematów (*Survivorship and Focussed Topic Network*) [51]. CanCon wykorzystał wszechstronną definicję wychodzenia z choroby przedstawioną przez amerykańską Narodową Koalicję dla Wychodzenia z Choroby Nowotworowej (*National Coalition for Cancer Survivorship*) [202]: „doświadczenie życia z rakiem i po raku”. Definicja wychodzenia z choroby opracowana przez amerykański Narodowy Instytut Raka (NCI, *National Cancer Institute*) brzmi: „Szczegółowy plan opieki nad

**Tabela IX.** Główne przesłania dotyczące wychodzenia z choroby nowotworowej pochodzące ze Wspólnego Działania na rzecz Walki z Rakiem Państw Członkowskich CanCon (na podstawie [5])

Potrzeby osób, które przebyły chorobę nowotworową, w zakresie obserwacji, leczenia późnych skutków i profilaktyki trzeciorzędowej powinny być przewidywane, personalizowane i wdrażane do ścieżek opieki, przy aktywnym udziale tych osób oraz ich krewnych
Konieczne jest wcześniejsze wykrywanie potrzeb pacjentów oraz ich dostęp do usług rehabilitacyjnych, psychospołecznych i opieki paliatywnej
W celu wdrożenia planu opieki nad ozdrowieńcami, który umożliwiłby im aktywne zarządzanie sobą i lepszą jakość życia, konieczne jest zintegrowane i wielospecjalistyczne podejście do opieki, połączone z koordynacją usługodawców i oferty opieki środowiskowej
W przypadku dzieci, nastolatków i młodych dorosłych ozdowieńców należy przewidywać i uwzględniać późne skutki zdrowotne i psychospołeczne choroby i jej leczenia
Potrzebne są dalsze badania nad wychodzeniem z choroby nowotworowej, aby zebrać dane na temat jej późnych skutków, a także wpływu i efektywności kosztowej opieki wspomagającej, rehabilitacji, opieki paliatywnej i psychospołecznej

pacjentem po zakończeniu leczenia” [203]. Przygotowując EKKO, skupiliśmy się na okresie po pomyślnym zakończeniu aktywnego leczenia nowotworu. Wszystkie podziały są dość sztuczne, a o kwestiach związanych z wychodzeniem z choroby należy pamiętać na wszystkich etapach ścieżki pacjenta [184–204].

W Europie w ciągu ostatnich sześciu lat wzrosła świadomość wyzwań związanych z wychodzeniem z choroby pacjentów onkologicznych. Doprowadziło to do wprowadzenia uregulowań prawnych związanych z kwestiami finansowymi. We Francji, Belgii, Luksemburgu i Holandii podjęto innowacyjne rozwiązania ustanawiające „prawo do bycia zapomnianym”, które zapobiega dyskryminacji chorych po leczeniu onkologicznym [200, 201, 204–206]. Może to ułatwić niektórym osobom, które przeżyły raka, ubieganie się o ubezpieczenie bez konieczności ujawniania faktu przebycia choroby. Nawet jeśli ubezpieczyciele wiedzą o tym — np. na podstawie jej wcześniejszych świadczeń ubezpieczeniowych — nie mogą uwzględniać tych informacji w nowych polisach ubezpieczeniowych. Istnieje jednak potrzeba zapewnienia podobnych rozwiązań w całej Europie. W ostatnim czasie także Komisja Europejska podkreśliła potrzebę wprowadzenia „prawa do bycia zapomnianym” [14, 15].

CanCon określił znaczenie **planu opieki nad ozdrowieńcami** jako narzędzia przewyciężenia wielu czynników utrudniających osiągnięcie dobrej jakości życia [196, 197], obejmującego zarówno medyczne, jak i niemedyczne aspekty. Zgłaszane propozycje obejmują model wspólnej opieki i udostępnianie wyspecjalizowanych ośrodków dla ozdowieńców. Opieka nad takimi osobami nie jest jeszcze rutynowo stosowana, jednak dowody wskazują, że jej wdrożenie stanowi istotną wartość dodaną dla chorych i systemów opieki zdrowotnej [207–209]. Standardy jakości w akredytowanych ośrodkach onkologicznych OECl wyraźnie jednak nakazują omówienie i uzgodnienie z ozdowieńcami osobistych planów opieki, obejmujących ich wszystkie wymagania i dostępne mechanizmy wsparcia [74]. Wsparcie samodzielnego zarządzania może spowodować, że pacjenci, którzy przebyli chorobę nowotworową, staną się aktywnymi partnerami, współpracującymi ze świadczeniodawcami opieki zdrowotnej. Najważniejsze przesłania CanCon

dotyczące wychodzenia z choroby przedstawiono w tabeli IX [196, 197].

W związku z coraz większym zainteresowaniem kwestiami płodności po leczeniu onkologicznym [210–213], w strategii MDT należy ująć wczesne skierowanie do specjalisty ds. płodności. Wskaźniki występowania problemów dotyczących seksualności związanych z chorobą nowotworową i jej leczeniem różnią się znacznie w zależności od rodzaju nowotworu i podjętej terapii. Omawianie seksualnych następstw nowotworów jest trudne zarówno dla pracowników ochrony zdrowia, jak i chorych. Badania przesiewowe pacjentów i stosowanie PROM mogą pomóc zapracowanym klinicystom. Problemy seksualne można z czasem zmniejszyć dzięki strategiom medycznym, psychologicznym oraz właściwym relacjom [214].

#### **10. Masz prawo do pełnej reintegracji społecznej oraz ochrony przed stygmatyzacją i dyskryminacją związaną z chorobą nowotworową, tak abyś w miarę możliwości mógł powrócić do pracy i normalnego życia.**

Fizyczne, społeczne i psychologiczne wyzwania stojące przed ozdowieńcami, podsumowano w Prawach 7, 8 i 9. Dla wielu pacjentów niezwykle ważnym aspektem pełnej reintegracji jest powrót do pracy. Europejska Agencja Bezpieczeństwa i Higieny Pracy (EASHW, *European Agency for Safety and Health at Work*) w 2018 roku w raporcie „Rehabilitacja i powrót do pracy po chorobie nowotworowej — instrumenty i praktyka” [215] oceniła dobre praktyki, studia przypadków, badania jakościowe i opinie interesariuszy. Stwierdzono, że zgodnie z przewidywaniami niektórzy pacjenci na wczesnym etapie leczenia mieli zmniejszoną wydajność i zdolność do pracy, ale konsekwencje te mogą mieć wieloletni charakter (tab. X).

*Association of European Cancer Leagues* przygotowała specjalny dokument przedstawiający problemy, których doświadczają chorzy na nowotwory oraz możliwości ich rozwiązywania [54, 216]. Spośród wszystkich chorób przewlekłych nowotwory najczęściej powodują utratę pracy i ograniczenie funkcjonowania zawodowego, ze średnim wskaźnikiem powrotu do pracy wynoszącym 64% po 18 miesiącach i znacznie zwiększonym ryzykiem bezrobocia [183, 215]. Pracodawcy mają problemy w komunikacji z pracownikami, którzy przebyli



**Tabela X.** Wyzwania stojące przed chorymi onkologicznymi powracającymi do pracy (RTW, *returning to work*) (na podstawie [215])

1. Całkowite straty ekonomiczne dla Unii Europejskiej (UE) spowodowane utratą dni roboczych z powodu raka oszacowano w 2009 roku na 9,5 mld euro, przy czym nie wszystkie były związane z nieudanym RTW
2. Powracając do aktywności zawodowej, pacjenci mogą doświadczać trudności w pogodzeniu pracy z wymaganiami związanymi z leczeniem, a także negatywnych postaw lub zachowań wśród współpracowników i przełożonych
3. Małe (szczególnie) lub średnie przedsiębiorstwa (zatrudniające mniej niż 250 pracowników) oraz osoby samozatrudnione nie dysponują zasobami pozwalającymi na opracowanie strategii lub programów RTW, w związku z czym potrzebują wsparcia
4. Dane z piśmiennictwa wskazują, że tylko wielodyscyplinarne interwencje łączące doradztwo zawodowe z doradztwem dla chorych i treningiem fizycznym zwiększają, choć tylko w niewielkim stopniu, wskaźniki RTW
5. Konieczne jest wprowadzenie udogodnień zawodowych zapewniających większą elastyczność lub skrócenie czasu pracy, w tym przyznanie płatnych dni wolnych na wizyty lekarskie, dostosowanie obciążenia pracą i obowiązków oraz zapewnienie pomocy
6. Potrzebne są interwencje psychoedukacyjne, takie jak telefoniczne udzielanie porad ozdrowieńcom lub dostarczanie informacji na specjalnej stronie internetowej
7. Istnieje wiele instrumentów, praktyk, strategii i interwencji w zakresie RTW dla pracowników z chorobą nowotworową, które są niezbędne do poprawy wyników ich pracy

**Tabela XI.** Porady dla pracodawców od ECL (*Association of European Cancer Leagues*) (na podstawie [216])

Proste rozwiązania mogą mieć duże znaczenie, np.:	
<ul style="list-style-type: none"><li>• Elastyczne i skrócone godziny pracy</li><li>• Praca w domu</li><li>• Dodatkowe przerwy w pracy</li><li>• Czas wolny na wizyty lekarskie</li><li>• Zwolnienie chorobowe i urlop okolicznościowy</li><li>• Zawieszenie pracy w pojedynkę</li><li>• Alternatywne zatrudnienie (zmiana stanowiska)</li></ul>	<ul style="list-style-type: none"><li>• Realokacja i priorytetyzacja obowiązków służbowych</li><li>• Tymczasowa zmiana miejsca pracy</li><li>• Szkolenie w zakresie nowych umiejętności</li><li>• Wygodniejsze miejsce parkingowe</li><li>• Wsparcie współpracowników i wybór opiekuna w miejscu pracy</li><li>• Unikanie nadmiernego podróżowania</li></ul>

chorobę nowotworową i często nie rozumieją ich potrzeb związanych z powrotem do pracy. Pracownicy mogą czuć się winni z powodu nieobecności w pracy, a także niepokoić o bezpieczeństwo zatrudnienia i perspektywy awansu. Mogą się obawiać niepewnej przyszłości, odczuwać poczucie wstydu wobec współpracowników, nie mieć pewności siebie pozwalającej na wydajną pracę i obawiać się finansowych problemów związanych z diagnostyką i leczeniem.

*Association of European Cancer Leagues* (tab. XI) [54, 216] zaleca pracodawcom:

- 1) nieodsuwanie problemów związanych z powrotem do pracy na później i zajęcie się nimi możliwie najszybciej;
- 2) wspieranie dobrej i płynnej komunikacji z pacjentem podczas całej choroby;
- 3) w miarę możliwości umożliwianie elastycznych warunków pracy.

Rozwiązania te mają na celu poprawę relacji pracodawca–pracownik, ale mogą też stanowić przydatne ramy planowania zarówno dla samozatrudnionych chorych, którzy będą musieli stawić czoła poważnym wyzwaniom związanym z pracą, jak i dla ich bliskich.

## Dyskusja i kolejne kroki

Europejski Kodeks Opieki Onkologicznej [1] stanowi narzędzie pomagające chorym na nowotwory w radzeniu sobie z poważnymi wyzwaniami. Opierając się na najlepszym piśmiennictwie medycznym i dowodach naukowych, dokument ten stanowi nieocenioną pomoc w szkoleniu doradców pacjentów,

specjalistów i stażystów we wszystkich zawodach związanych z opieką onkologiczną.

Aby osiągnąć cele związane z poprawą wyników leczenia nowotworów i jakości życia, potrzebny jest aktywny program rozpowszechniania, wdrażania i oceny EKO. Przewiduje się, że EKO będzie podstawowym dokumentem, który należy przestrzegać i aktualizować, jednak jego efektywność uzależniona jest od wdrożenia go we wszystkich krajach i regionach w Europie dla pacjentów z różnymi nowotworami i w różnym wieku. Konieczne będzie jego dostosowanie do różnych potrzeb i rozpowszechnienie wśród szerokiego grona odbiorców. Konieczna będzie dokładna, krytyczna ocena wykorzystania, wpływu i treści EKO na poziomie europejskim, a także w poszczególnych krajach, regionach, jednostkach ochrony zdrowia i społecznościach, a jej wyniki powinny być udostępniane i upowszechniane, aby ulepszać i rozwijać ten dokument [217]. Obecnie EKO przetłumaczono na 25 języków, co ułatwia jego rozpowszechnianie i wdrażanie w całej Europie. Swoje poparcie dla szerokiego rozpowszechniania EKO wyraziła Komisarz UE ds. zdrowia i bezpieczeństwa żywności.

Dostępność wytycznych opartych na dowodach naukowych w formacie dostępnym dla pacjentów i lekarzy może ułatwić indywidualne konsultacje oraz przyczynić się do bardziej konsekwentnego wprowadzania dobrych praktyk i poprawy wyników. Wiarygodność EKO zwiększyła prestiżowa nagroda przyznana programowi [98] oraz niedawna aprobata i formalne poparcie obecnej Komisarz UE ds. zdrowia wraz z grupą jej współpracowników [1]. Przewiduje się jednak, że stosowanie

EKOO może poprawić praktykę i wyniki poprzez proces wielokrotnej wymiany informacji między świadomymi pacjentami zadającymi pytania oparte na dowodach a klinicystami i decydentami, którzy będą w ten sposób konsekwentnie zachęceni do poprawy własnej praktyki i polityki oraz do wpływania na swoich współpracowników i szkolących się osób [218]. EKOO powinien się również przyczynić do dalszego rozwoju standardów jakości i specyfikacji usług w szpitalach i innych placówkach prowadzących opiekę nad pacjentami.

## Informacje o artykule i deklaracje

### Oświadczenie o konflikcie interesów

Prace nad opracowaniem EKOO wspierała Europejska Organizacja Onkologiczna. Żaden z autorów nie zgłosił konfliktu interesów.

### Podziękowania

Jesteśmy wdzięczni wszystkim pacjentom, ich rzecznikom i pracownikom ochrony zdrowia, którzy zachęcili nas do wytrwałości w tworzeniu EKOO. Jesteśmy szczególnie wdzięczni zmarłemu profesorowi Patrickowi Johnstonowi, który był niezwykle zaangażowany w zainicjowanie i prowadzenie prac.

Pierwotna sugestia, aby przygotować EKOO jako zwięzły sposób przekazania kluczowych wymogów dobrej praktyki klinicznej w leczeniu nowotworów, wyrosła z prac *European Cancer Concord* i Komitetu Doradczego Pacjentów Europejskiej Organizacji Onkologicznej. Kluczowe znaczenie dla powodzenia projektu miało wsparcie Europejskiej Organizacji Onkologicznej, jej organizacji członkowskich oraz pracowników. Jesteśmy szczególnie wdzięczni profesorowi Ianowi Banksowi, wieloletniemu przewodniczącemu Komitetu Doradczego ds. Pacjentów i wiceprzewodniczącemu *European Cancer Concord* oraz niestrudzonemu obrońcy praw pacjentów onkologicznych. Bez jego mądrości, energii i zaangażowania to przedsięwzięcie nie doszłoby do skutku.

W dużej mierze wykorzystaliśmy dokument „Rozwiązywanie problemów w zintegrowanej opiece onkologicznej skupionej na pacjencie” oraz powiązanej serii przygotowanej przez Stowarzyszenie Lekarzy Onkologów i opublikowanej przez *EBN Health*; jesteśmy wdzięczni wydawcy, Duncanowi Enrightowi, za zgodę na wykorzystanie ich praw autorskich oraz reprodukcję rysunków i tekstu z książki. Skorzystaliśmy również znacząco z prac Szwedzkiego Instytutu Ekonomii Zdrowia i jesteśmy wdzięczni za zgodę na powielenie wielu liczb i analiz raportu porównawczego na temat nowotworów w Europie (2019). Istotny wpływ na treść i kształt niniejszego dokumentu miały wspólne działania UE na rzecz walki z rakiem (EPAAC i CanCon).

Jesteśmy wdzięczni Nicole Goldman, która niezwykle starannie i sumiennie przygotowała tekst EKOO oraz towarzyszący mu dokument dotyczący piśmiennictwa medycznego i dowodów naukowych, a także niniejszy manuskrypt. Praca została wsparta hojnym datkiem Sir Kena Morrisona.

## Peter Selby

Level 4,  
Bexley Wing, St James's University Hospital  
Beckett Street, Leeds LS9 7TF, UK  
e-mail: p.j.selby@leeds.ac.uk

Otrzymano: 12 lutego 2021 roku

Otrzymano w poprawionej formie: 19 marca 2021 roku

Zaakceptowano: 31 marca 2021 roku

Dostępne online: od 19 kwietnia 2021 roku

## Piśmiennictwo

1. The European Code of Cancer Practice. <https://www.europecancer.org/2-standard/66-european-code-of-cancer-practice>.
2. Lawler M, Chevalier TLe, Banks I, et al. A Bill of Rights for patients with cancer in Europe. *Lancet Oncol*. 2014; 15(3): 258–260, doi: 10.1016/S1470-2045(13)70552-7, indexed in Pubmed: 24503530.
3. Lawler M, Chevalier TLe, Murphy M, et al. A Catalyst for Change: The European Cancer Patient's Bill of Rights. *Oncologist*. 2014; 19(3): 217–224, doi: 10.1634/theoncologist.2013-0452, indexed in Pubmed: 24493667.
4. Lawler M, Banks I, Law K, et al. The European Cancer Patient's Bill of Rights, update and implementation 2016. *ESMO Open*. 2016; 1(6): e000127, doi: 10.1136/esmoopen-2016-000127, indexed in Pubmed: 28848664.
5. Albrecht T, Kiasuwa R, Van den Bulcke M. Cancer Control Joint Action European Guide on Quality Improvement in Comprehensive Cancer Control, National Institute of Public Health, Trubarjeva 2, 1000 Ljubljana, Slovenia, 2017. [https://cancercontrol.eu/archived/uploads/images/Guide/pdf/CanCon\\_Guide\\_FINAL\\_Web.pdf](https://cancercontrol.eu/archived/uploads/images/Guide/pdf/CanCon_Guide_FINAL_Web.pdf).
6. Hofmarcher T, Brådvik G, Svedman C, et al. Comparator report on cancer in Europe 2019 – disease burden. Costs and Access to Medicines, IHE, Lund, Sweden, 2019, p. 7. IHE Report. <https://www.efpia.eu/media/413449/comparator-report-on-cancer-in-europe-2019.pdf>.
7. European Partnership for Action Against Cancer (EPAAC). In: Martin-Moreno JM, Albrecht T, Rado's Krnel S, ed. Boosting Innovation and Cooperation in European Cancer Control. National Institute of Public Health of the Republic of Slovenia and the World Health Organization 2009: [www.epaac.eu](http://www.epaac.eu).
8. Innovative Partnership for Action Against Cancer (iPAAC) Joint Action Leaflet. <https://www.ipaac.eu/res/file/ipaac-joint-action-leaflet.pdf>.
9. Velikova G, Fallowfield L, Younger J, et al. Problem Solving in Patient-Centred and Integrated Cancer Care. *EBN Health*, Oxford 2018.
10. Peir'o P'erez R, Molina Barcel'o A, De Lorenzo F, et al. Policy Paper on Tackling Social Inequalities in Cancer Prevention and Control for the European Population. [https://cancercontrol.eu/archived/uploads/PolicyPapers27032017/Policy\\_Paper\\_4\\_Tackling.pdf](https://cancercontrol.eu/archived/uploads/PolicyPapers27032017/Policy_Paper_4_Tackling.pdf).
11. Wait S, Han D, Muthu V, et al. Towards sustainable cancer care: Reducing inefficiencies, improving outcomes—A policy report from the All.Can initiative. *J Cancer Policy*. 2017; 13: 47–64, doi: 10.1016/j.jcpc.2017.05.004.
12. Lawler M, Apostolidis K, Banks I, Florindi F, Militaru M, Price R, Sullivan R, De Lorenzo F. Challenging the Europe of disparities in cancer: A framework for improved survival and better quality of life for European cancer patients. On Behalf of the Europe of Disparities in Cancer Working Group European Cancer Patient Coalition (EPC). <https://ecpc.org/wp-content/uploads/2019/08/ECPC-White-Paper-Europe-of-disparities-EN-3.pdf>.
13. Lawler M, Naredi P, Cufer T, et al. *Lancet Oncology European Groundshot Commission*. Moonshot or groundshot: addressing Europe's cancer challenge through a patient-focused, data-enabled lens. *Lancet Oncol*. 2019; 20(11): 1482–1485, doi: 10.1016/S1470-2045(19)30648-5, indexed in Pubmed: 31674308.
14. *Conquering Cancer: Mission Possible*, European Commission, European Union, Luxembourg, 2020. <https://op.europa.eu/en/web/eu-law-and-publications/publication-detail/-/publication/d0235612-b68a-11ea-bb7a-01aa75ed71a1>.
15. *Europe's Beating Cancer Plan: Factsheet*, European Commission, 2020. [https://ec.europa.eu/health/sites/health/files/non\\_communicable\\_diseases/docs/ev\\_20200204\\_factsheet\\_en.pdf](https://ec.europa.eu/health/sites/health/files/non_communicable_diseases/docs/ev_20200204_factsheet_en.pdf). <https://ec.europa.eu/health/sites/health/files/>.
16. Berns A, Ringborg U, Celis J, et al. Towards a cancer mission in Horizon Europe: recommendations. *Mol Oncol*. 2020; 14(8): 1589–1615, doi: 10.1002/1878-0261.12763.

17. Exarchakou A, Rachet B, Belot A, et al. Impact of national cancer policies on cancer survival trends and socioeconomic inequalities in England, 1996-2013: population based study. *BMJ*. 2018; 14(360): k764, doi: 10.1136/bmj.k764, indexed in Pubmed: 29540358.
18. Mission letter, European Commission, Brussels, 2019. [https://ec.europa.eu/commission/commissioners/sites/comm-cwt2019/files/commissioner\\_mission\\_letters/missionletterstellaKyriakides\\_en.pdf](https://ec.europa.eu/commission/commissioners/sites/comm-cwt2019/files/commissioner_mission_letters/missionletterstellaKyriakides_en.pdf).
19. Allemani C, Matsuda T, Di Carlo V, et al. Global surveillance of trends in cancer survival 2000-14 (CONCORD-3): analysis of individual records for 37 513 025 patients diagnosed with one of 18 cancers from 322 population-based registries in 71 countries. *Lancet*. 2018; 391(10125): 1023-1075, doi: 10.1016/S0140-6736(17)33326-3, indexed in Pubmed: 29395269.
20. Angelis RDe, Sant M, Coleman M, et al. Cancer survival in Europe 1999-2007 by country and age: results of EUROCARE-5—a population-based study. *Lancet Oncol*. 2014; 15(1): 23-34, doi: 10.1016/s1470-2045(13)70546-1.
21. Hanna TP, King WD, Thibodeau S, et al. Mortality due to cancer treatment delay: systematic review and meta-analysis. *BMJ*. 2020; 371: m4087, doi: 10.1136/bmj.m4087, indexed in Pubmed: 33148535.
22. Arnold M, Rutherford M, Bardot A, et al. Progress in cancer survival, mortality, and incidence in seven high-income countries 1995-2014 (ICBP SURVMARK-2): a population-based study. *Lancet Oncol*. 2019; 20(11): 1493-1505, doi: 10.1016/s1470-2045(19)30456-5.
23. Rossi S, Baili P, Capocaccia R, et al. The EURO-CARE-5 study on cancer survival in Europe 1999-2007: Database, quality checks and statistical analysis methods. *Eur J Cancer*. 2015; 51(15): 2104-2119, doi: 10.1016/j.ejca.2015.08.001, indexed in Pubmed: 26421815.
24. Wouters MW, Michielin O, Bastiaannet E, et al. ECCO essential requirements for quality cancer care: Melanoma. *Crit Rev Oncol Hematol*. 2018; 122: 164-178, doi: 10.1016/j.critrevonc.2017.12.020, indexed in Pubmed: 29458785.
25. Andritsch E, Beishon M, Bielack S, et al. ECCO Essential Requirements for Quality Cancer Care: Soft Tissue Sarcoma in Adults and Bone Sarcoma. A critical review. *Crit Rev Oncol Hematol*. 2017; 110: 94-105, doi: 10.1016/j.critrevonc.2016.12.002, indexed in Pubmed: 28109409.
26. Allum W, Lordick F, Alsina M, et al. ECCO essential requirements for quality cancer care: Oesophageal and gastric cancer. *Crit Rev Oncol Hematol*. 2018; 122: 179-193, doi: 10.1016/j.critrevonc.2017.12.019.
27. Beets G, Sebag-Montefiore D, Andritsch E, et al. ECCO Essential Requirements for Quality Cancer Care: Colorectal Cancer. A critical review. *Crit Rev Oncol Hematol*. 2017; 110: 81-93, doi: 10.1016/j.critrevonc.2016.12.001, indexed in Pubmed: 28109408.
28. Brausi M, Hoskin P, Andritsch E, et al. ECCO Essential Requirements for Quality Cancer Care: Prostate cancer. *Crit Rev Oncol Hematol*. 2020; 148: 102861, doi: 10.1016/j.critrevonc.2019.102861, indexed in Pubmed: 32151466.
29. Biganzoli L, Cardoso F, Beishon M, et al. The requirements of a specialist breast centre. *Breast*. 2020; 51: 65-84, doi: 10.1016/j.breast.2020.02.003.
30. Banks I, Weller D, Ugan M, et al. ECCO Essential Requirements for Quality Cancer Care: Primary care. *Crit Rev Oncol Hematol*. 2019; 142: 187-199, doi: 10.1016/j.critrevonc.2019.07.007, indexed in Pubmed: 31445441.
31. Berghmans T, Lievens Y, Aapro M, et al. European Cancer Organisation Essential Requirements for Quality Cancer Care (ERQCC): Lung cancer. *Lung Cancer*. 2020; 150: 221-239, doi: 10.1016/j.lungcan.2020.08.017.
32. Rubin G, Berendsen A, Crawford S, et al. The expanding role of primary care in cancer control. *Lancet Oncol*. 2015; 16(12): 1231-1272, doi: 10.1016/s1470-2045(15)00205-3, indexed in Pubmed: 26431866.
33. The European Code against Cancer. <https://cancer-code-europe.iarc.fr/index.php/en>.
34. Meara J, Leather A, Hagander L, et al. Global Surgery 2030: evidence and solutions for achieving health, welfare, and economic development. *Lancet*. 2015; 386(9993): 569-624, doi: 10.1016/s0140-6736(15)60160-x, indexed in Pubmed: 25924834.
35. Borrás JM, Lievens Y, Dunscombe P, et al. The optimal utilization proportion of external beam radiotherapy in European countries: An ESTRO-HERO analysis. *Radiother Oncol*. 2015; 116(1): 38-44, doi: 10.1016/j.radonc.2015.04.018, indexed in Pubmed: 25981052.
36. Grau C, Defourny N, Malicki J, et al. Radiotherapy equipment and departments in the European countries: Final results from the ESTRO-HERO survey. *Radiother Oncol*. 2014; 112(2): 155-164, doi: 10.1016/j.radonc.2014.08.029.
37. Lievens Y, Kesteloot K, Rijnders A, et al. Differences in palliative radiotherapy for bone metastases within Western European countries. *Radiother Oncol*. 2000; 56(3): 297-303, doi: 10.1016/s0167-8140(00)00215-2, indexed in Pubmed: 10974378.
38. Sutton DS, Kong W, Ding K, et al. The use of palliative radiotherapy for bone metastasis. *Radiother Oncol*. 2010; 97(3): 548-553, doi: 10.1016/j.radonc.2010.09.015, indexed in Pubmed: 20971519.
39. de Azambuja E, Amey L, Paesmans M, et al. The landscape of medical oncology in Europe by 2020. *Ann Oncol*. 2014; 25(2): 525-528, doi: 10.1093/annonc/mdt559, indexed in Pubmed: 24425791.
40. Lievens Y, Defourny N, Coffey M, et al. Radiotherapy staffing in the European countries: Final results from the ESTRO-HERO survey. *Radiother Oncol*. 2014; 112(2): 178-186, doi: 10.1016/j.radonc.2014.08.034.
41. Afshar N, English D, Milne R. Rural-urban residence and cancer survival in high-income countries: A systematic review. *Cancer*. 2019; 125(13): 2172-2184, doi: 10.1002/cncr.32073.
42. Smith L, Downing A, Norman P, et al. Influence of deprivation and rurality on patient-reported outcomes of men living with and beyond prostate cancer diagnosis in the UK: A population-based study. *Cancer Epidemiol*. 2020; 69: 101830, doi: 10.1016/j.canep.2020.101830, indexed in Pubmed: 33002843.
43. Marmot M, Allen J, Boyce T, et al. Health Equity in England: The Marmot Review 10 Years On, The Health Foundation, 2020. <http://www.instituteofhealthequity.org/resources-reports/marmot-review-10-years-on/the-marmot-review-10-years-on-full-report.pdf>.
44. Vecchia CLa, Rota M, Malvezzi M, et al. Potential for Improvement in Cancer Management: Reducing Mortality in the European Union. *Oncologist*. 2015; 20(5): 495-498, doi: 10.1634/theoncologist.2015-0011.
45. Althin R, Färe R, Gralén K, et al. Efficiency and productivity of cancer care in Europe. *J Cancer Policy*. 2019; 21: 100194, doi: 10.1016/j.jcpo.2019.100194.
46. Carioli G, Bertuccio P, Boffetta P, et al. European cancer mortality predictions for the year 2020 with a focus on prostate cancer. *Ann Oncol*. 2020; 31(5): 650-658, doi: 10.1016/j.annonc.2020.02.009, indexed in Pubmed: 32321669.
47. Lawler M, Selby P, Aapro MS, et al. Ageism in cancer care. *BMJ*. 2014; 348(feb28 1): g1614-g1614, doi: 10.1136/bmj.g1614, indexed in Pubmed: 24585822.
48. Ring A, Harari D, Kalsi T, et al. Problem Solving in Older Cancer Patients. Clinical Publishing, Oxford 2016.
49. Lievens Y, De Schutter H, Stellamans K, et al. Belgian College for Physicians in Radiation Oncology. Radiotherapy access in Belgium: How far are we from evidence-based utilisation? *Eur J Cancer*. 2017; 84: 102-113, doi: 10.1016/j.ejca.2017.07.011, indexed in Pubmed: 28802187.
50. European Society for Medical Oncology, 2021. <https://www.esmo.org/guidelines>.
51. European Cancer Organisation, 2021. <https://www.europecancer.org>.
52. European Cancer Patient Coalition, 2021. <https://ecpc.org/news-events/new-ecpc-website/>.
53. European School of Oncology, 2021. <https://www.eso.net/>.
54. Association of European Cancer Leagues, 2021. <https://www.europecancerleagues.org/>.
55. European Society of Surgical Oncology, 2021. <https://www.essoweb.org>.
56. European Society for Radiotherapy and Oncology, 2021. <https://www.estro.org>.
57. European Alliance for Personalised Medicine, 2021. <https://www.euapm.eu>.
58. European Public Health Association, 2021. <https://eupha.org>.
59. European Oncology Nursing Society, 2021. <https://www.cancernurse.eu>.
60. European Society of Oncology Pharmacy, 2021. <https://esop.li>.
61. European Society of Radiology, 2021. <https://www.myesr.org>.
62. European Society of Pathology, 2021. <https://www.esp-pathology.org>.
63. European Organisation for Research and Treatment of Cancer, 2021. <https://www.eortc.org>.
64. European Society for Paediatric Oncology, 2021. <https://siop.eu>.
65. International Psycho-oncology Society, 2021. <https://www.ipos-society.org>.
66. International Society of Geriatric Oncology, 2021. <https://www.siog.org>.
67. European Association for Palliative Care, 2021. <https://www.eapcnet.eu>.
68. Working Group on Cancer in Adolescents and Young Adults (AYA), 2021. <https://www.esmo.org/about-esmo/organisational-structure/educational-committee/adolescents-and-young-adults-working-group>.
69. The European Academy of Cancer Sciences, 2021. <https://www.europecanceracademy.eu/>.
70. Abrahams E, Foti M, Kean MA. Accelerating the delivery of patient-centered, high-quality cancer care. *Clin Cancer Res*. 2015; 21(10):

- 2263–2267, doi: 10.1158/1078-0432.CCR-15-0827, indexed in Pubmed: 25901079.
71. The Expert Advisory Group on Cancer to the Chief Medical Officers of England and Wales. A Policy Framework for Commissioning Cancer Services: a Report by the Expert Advisory Group on Cancer to the Chief Medical Officers of England and Wales, 1995. Published. [https://web.archive.nationalarchives.gov.uk/20080817211349/http://www.dh.gov.uk/en/Publicationsandstatistics/Publications/PublicationsPolicyAndGuidance/DH\\_4071083?IcdService=GET\\_FILE&dID=17110&Rendition=Web](https://web.archive.nationalarchives.gov.uk/20080817211349/http://www.dh.gov.uk/en/Publicationsandstatistics/Publications/PublicationsPolicyAndGuidance/DH_4071083?IcdService=GET_FILE&dID=17110&Rendition=Web) (15.03.2019).
  72. UICC – CICA. Guidelines for Developing a Comprehensive Cancer Centre. UICC, Geneva 1978.
  73. National Institutes of Health (NIH), Cancer Center Support Grants (CCSGs) for NCI-designated Cancer Centers, NIH Funding Opportunities and Notices, National Cancer Institute (NCI), 2020. <https://grants.nih.gov/grants/guide/pa-files/PAR-20-043.html> (24.11.2020).
  74. Philip T, Oberst S, Lombardo C. OECl Accreditation and Designation User Manual, Appendix 2, Chapters 1-9. [https://www.oeci.eu/Accreditation/Attachments/OECl\\_AD\\_MANUAL\\_3\\_2019.pdf](https://www.oeci.eu/Accreditation/Attachments/OECl_AD_MANUAL_3_2019.pdf) (16.01.2021).
  75. Organisation of European Cancer Institutes, 2021. <https://www.oeci.eu>.
  76. Oberst S, Harten Wv, Sæter G, et al. 100 European core quality standards for cancer care and research centres. *Lancet Oncol.* 2020; 21(8): 1009–1011, doi: 10.1016/s1470-2045(20)30318-1.
  77. Halm EA, Lee C, Chassin MR. Is volume related to outcome in health care? A systematic review and methodologic critique of the literature. *Ann Intern Med.* 2002; 137(6): 511–520, doi: 10.7326/0003-4819-137-6-200209170-00012, indexed in Pubmed: 12230353.
  78. Glasgow RE, Mulvihill SJ. Hospital volume influences outcome in patients undergoing pancreatic resection for cancer. *West J Med.* 1996; 165(5): 294–300, indexed in Pubmed: 8993200.
  79. Begg C. Impact of Hospital Volume on Operative Mortality for Major Cancer Surgery. *JAMA.* 1998; 280(20): 1747–1751, doi: 10.1001/jama.280.20.1747, indexed in Pubmed: 9842949.
  80. Cheung MC, Hamilton K, Sherman R, et al. Impact of teaching facility status and high-volume centers on outcomes for lung cancer resection: an examination of 13,469 surgical patients. *Ann Surg Oncol.* 2009; 16(1): 3–13, doi: 10.1245/s10434-008-0025-9, indexed in Pubmed: 18600379.
  81. Wang S, Lai S, Itzstein Mv, et al. Type and case volume of health care facility influences survival and surgery selection in cases with early-stage non-small cell lung cancer. *Cancer.* 2019; 125(23): 4252–4259, doi: 10.1002/cncr.32377.
  82. Freifeld Y, Woldu S, Singla N, et al. Impact of Hospital Case Volume on Outcomes Following Radical Nephrectomy and Inferior Vena Cava Thrombectomy. *Eur Urol Oncol.* 2019; 2(6): 691–698, doi: 10.1016/j.euo.2018.10.005.
  83. Torabi SJ, Benchetrit L, Kuo Yu P, et al. Prognostic Case Volume Thresholds in Patients With Head and Neck Squamous Cell Carcinoma. *JAMA Otolaryngol Head Neck Surg.* 2019; 145(8): 708–715, doi: 10.1001/jamaoto.2019.1187, indexed in Pubmed: 31194229.
  84. Avdic D, Lundborg P, Vikström J. Estimating returns to hospital volume: Evidence from advanced cancer surgery. *J Health Econ.* 2019; 63: 81–99, doi: 10.1016/j.jhealeco.2018.10.005, indexed in Pubmed: 30529091.
  85. Raj R, Seppä K, Luostarinen T, et al. Disparities in glioblastoma survival by case volume: a nationwide observational study. *J Neurooncol.* 2020; 147(2): 361–370, doi: 10.1007/s11060-020-03428-5, indexed in Pubmed: 32060840.
  86. Prades J, Morando V, Tozzi VD, et al. Managing cancer care through service delivery networks: The role of professional collaboration in two European cancer networks. *Health Serv Manage Res.* 2018; 31(3): 120–129, doi: 10.1177/0951484817745219, indexed in Pubmed: 29239683.
  87. Ray-Coquard I, Philip T, de Laroche G, et al. Persistence of medical change at implementation of clinical guidelines on medical practice: a controlled study in a cancer network. *J Clin Oncol.* 2005; 23(19): 4414–4423, doi: 10.1200/JCO.2005.01.040, indexed in Pubmed: 15994151.
  88. Borrás J, Boyd A, Martínez-Villacampa M, et al. Lessons learned in the implementation of a cancer care network in Catalonia. *J Manag Mark Healthc.* 2009; 2(2): 174–183, doi: 10.1179/175330309791011127.
  89. NHS Commissioning Board. Proposals for Clinical Networks in the Modernised NHS. Report NHSBSA, London 2012.
  90. Edwards N. Clinical networks. Advantages include flexibility, strength, speed, and focus on clinical issues. *BMJ.* 2002; 324(7329): 63, doi: 10.1136/bmj.324.7329.63, indexed in Pubmed: 11786437.
  91. Livingston M, Woods K. Evaluating managed clinical networks for cancer services. *Scotland International Journal of Integrated Care.* 2003; 3: 1–16.
  92. Aapro M, Astier A, Audisio R, et al. Identifying critical steps towards improved access to innovation in cancer care: a European CanCer Organisation position paper. *Eur J Cancer.* 2017; 82: 193–202, doi: 10.1016/j.ejca.2017.04.014, indexed in Pubmed: 28692951.
  93. Taking Action on Cancer Together: Delivering the Future of Cancer Medicines in Europe, EFPIA, 2018. <https://www.efpia.eu/media/412203/taking-action-on-cancer-together-delivering-the-future-of-cancer-medicines-in-europe.pdf>.
  94. Horgan D, Borisch B, Richer E, et al. Propelling Health Care into the Twenties. *Biomedicine Hub.* 2020; 5(2): 15–67, doi: 10.1159/000508300, indexed in Pubmed: 32775335.
  95. Copson E, Hall P, Board R, et al. Problem Solving Through Precision Oncology. Clinical Publishing, Oxford 2017.
  96. Board R, Nathan P, Newsom-Davis T, et al. Problem Solving in Cancer Immunotherapy. EBN Health, Oxford 2019.
  97. Thompson MK, Poortmans P, Chalmers AJ, et al. Practice-changing radiation therapy trials for the treatment of cancer: where are we 150 years after the birth of Marie Curie? *Br J Cancer.* 2018; 119(4): 389–407, doi: 10.1038/s41416-018-0201-z, indexed in Pubmed: 30061587.
  98. Garibaldi C, Jereczek-Fossa B, Marvaso G, et al. Recent advances in radiation oncology. *Ecancermedalscience.* 2017; 11, doi: 10.3332/ecancer.2017.785.
  99. Pollard JM, Wen Z, Sadagopan R, et al. The future of image-guided radiotherapy will be MR guided. *Br J Radiol.* 2017; 90(1073): 20160667, doi: 10.1259/bjr.20160667, indexed in Pubmed: 28256898.
  100. Allen AM, Pawlicki T, Dong L, et al. An evidence based review of proton beam therapy: the report of ASTRO's emerging technology committee. *Radiother Oncol.* 2012; 103(1): 8–11, doi: 10.1016/j.radonc.2012.02.001, indexed in Pubmed: 22405807.
  101. Cornelis F, Lotz J. Interventional Oncology: A new pillar for a comprehensive cancer care. *Presse Med.* 2019; 48(7-8): e217–e218, doi: 10.1016/j.lpm.2019.07.017, indexed in Pubmed: 31447336.
  102. Physical Sciences in Oncology, National Cancer Institute, 2021. <https://physics.cancer.gov>.
  103. Lievens Y, Borrás JM, Grau C. Provision and use of radiotherapy in Europe. *Mol Oncol.* 2020; 14(7): 1461–1469, doi: 10.1002/1878-0261.12690, indexed in Pubmed: 32293084.
  104. Calvo F, Apolone G, Baumann M, et al. Cancer Core Europe: A European cancer research alliance realizing a research infrastructure with critical mass and programmatic approach to cure cancer in the 21st century. *Eur J Cancer.* 2018; 103: 155–159, doi: 10.1016/j.ejca.2018.08.023, indexed in Pubmed: 30241002.
  105. Butcher H, Selby P. Patient engagement and empowerment: key components of effective patient-centred care. In: Velikova G, Fallowfield L, Younger J, et al. ed. Problem Solving in Patient-Centred and Integrated Cancer Care. EBN Health, Oxford 2018.
  106. European Patients Forum, 2021. <https://www.eu-patient.eu/>.
  107. Pekonen A, Eloranta S, Stolt M, et al. Measuring patient empowerment - A systematic review. *Patient Educ Couns.* 2020; 103(4): 777–787, doi: 10.1016/j.pec.2019.10.019, indexed in Pubmed: 31767243.
  108. Philip T, Oberst S, Lombardo C. OECl Accreditation and Designation User Manual V. 3.0, 2021: 10–13. Appendix 2, Chapter 3. [https://www.oeci.eu/Accreditation/Attachments/OECl\\_AD\\_MANUAL\\_3\\_2019.pdf](https://www.oeci.eu/Accreditation/Attachments/OECl_AD_MANUAL_3_2019.pdf) (16.01.2021).
  109. Venetis MK, Robinson JD, Turkiewicz KL, et al. An evidence base for patient-centered cancer care: a meta-analysis of studies of observed communication between cancer specialists and their patients. *Patient Educ Couns.* 2009; 77(3): 379–383, doi: 10.1016/j.pec.2009.09.015, indexed in Pubmed: 19836920.
  110. The European Health Forum Awards, Gastein, 2018. [www.ehfg.org/archive/2018/eha](http://www.ehfg.org/archive/2018/eha).
  111. World Health Organization, Metrics: Disability-Adjusted Life Year (DALY). [http://www.who.int/healthinfo/global\\_burden\\_disease/metrics\\_daly/en](http://www.who.int/healthinfo/global_burden_disease/metrics_daly/en).
  112. Allemani C, Storm H, Voogd AC, et al. Variation in 'standard care' for breast cancer across Europe: a EURO-CARE-3 high resolution study. *Eur J Cancer.* 2010; 46(9): 1528–1536, doi: 10.1016/j.ejca.2010.02.016, indexed in Pubmed: 20299206.
  113. Rosato R, Sacerdote C, Pagano E, et al. Appropriateness of early breast cancer management in relation to patient and hospital characteristics: a population based study in Northern Italy. *Breast Cancer Res Treat.* 2009; 117(2): 349–356, doi: 10.1007/s10549-008-0252-6, indexed in Pubmed: 19051008.
  114. Bouche G, Migeot V, Mathoulin-Pélissier S, et al. Breast cancer surgery: do all patients want to go to high-volume hospitals? *Surgery.* 2008; 143(6): 699–705, doi: 10.1016/j.surg.2008.03.013, indexed in Pubmed: 18549885.

115. Berglund A, Garmo H, Robinson D, et al. Differences according to socioeconomic status in the management and mortality in men with high risk prostate cancer. *Eur J Cancer*. 2012; 48(1):75–84, doi: 10.1016/j.ejca.2011.07.009, indexed in Pubmed: 21852113.
116. Prades J, Algara M, Espinàs JA, et al. Understanding variations in the use of hypofractionated radiotherapy and its specific indications for breast cancer: A mixed-methods study. *Radiother Oncol*. 2017; 123(1): 22–28, doi: 10.1016/j.radonc.2017.01.014, indexed in Pubmed: 28236538.
117. Petrushevski AN, Gabriel GS, Hanna TP, et al. Factors affecting the use of single-fraction radiotherapy for the palliation of bone metastases in Australia. *Clin Oncol (R Coll Radiol)*. 2015; 27(4): 205–212, doi: 10.1016/j.clon.2014.11.027, indexed in Pubmed: 25533480.
118. Breugom AJ, Boelens PG, van den Broek CBM, et al. Quality assurance in the treatment of colorectal cancer: the EURECCA initiative. *Ann Oncol*. 2014; 25(8): 1485–1492, doi: 10.1093/annonc/ndu039, indexed in Pubmed: 24671742.
119. Velikova G, Fallowfield L, Younger J. Patient-centred decision making: communication challenges. In: Velikova G, Fallowfield L, Younger J, et al. ed. *Problem Solving in Patient-Centred and Integrated Cancer Care*. EBN Health, Oxford 2018.
120. Institute of Medicine. *Crossing the Quality Chasm: a New Health System for the 21st Century*. National Academies Press, Washington, DC 2001.
121. Fallowfield L, Jenkins V, Farewell V, et al. Efficacy of a Cancer Research UK communication skills training model for oncologists: a randomised controlled trial. *Lancet*. 2002; 359(9307): 650–656, doi: 10.1016/s0140-6736(02)07810-8.
122. J. Payne. *Breaking Bad News*, 2014. <https://patient.info/doctor/breaking-badnews> (20.07.2017).
123. <https://www.europeancancerleagues.org/wp-content/uploads/It-is-your-consultation-leaflet-2019.pdf>.
124. Selby P, Hall G, Dusek L, et al. Integration of cancer care between primary care and hospitals. In: Velikova G, Fallowfield L, Younger J, et al. ed. *Problem Solving in Patient-Centred and Integrated Cancer Care*. EBN Health, Oxford 2018.
125. <http://www.oncoguida.it/html//home.asp>.
126. <https://www.alleanzacontrolcancro.it/en/istituto/aimac-associazione-italiana-malati-cancro-parenti-ed-amici/>.
127. Royal College of Surgeons U.K. <https://www.rcseng.ac.uk/patient-care/surgical-staff-and-regulation/surgical-outcomes/>.
128. <https://www.nboca.org.uk/trust-results/trust/>.
129. <https://www.nhs.uk/myhns/services.html>.
130. Borrás JM, Albrecht T, Audisio R, et al. European Partnership Action Against Cancer consensus group. Policy statement on multidisciplinary cancer care. *Eur J Cancer*. 2014; 50(3): 475–480, doi: 10.1016/j.ejca.2013.11.012, indexed in Pubmed: 24321260.
131. Selby P, Popescu R, Lawler M, et al. The Value and Future Developments of Multidisciplinary Team Cancer Care. *Am Soc Clin Oncol Educ Book*. 2019; 39: 332–340, doi: 10.1200/EDBK\_236857, indexed in Pubmed: 31099640.
132. Albrecht T, Amati C, Angelastro A, et al. Integrated cancer control: the case for comprehensive cancer care networks (CCCN). In: Albrecht T, Kiasuwa T, Van den Bulcke M ed. *European Guide on Quality Improvement in Comprehensive Cancer Control*, National Institute of Public Health, Ljubljana 2017: 77–104. [https://cancercontrol.eu/archived/uploads/images/Guide/pdf/CanCon\\_Guide\\_FINAL\\_Web.pdf](https://cancercontrol.eu/archived/uploads/images/Guide/pdf/CanCon_Guide_FINAL_Web.pdf).
133. NHS National Cancer Action Team. *The Characteristics of an Effective Multidisciplinary Team (MDT)*, 2021. [www.ncin.org.uk/view?rid=136](http://www.ncin.org.uk/view?rid=136) (15.03.2019).
134. Kesson EM, Allardice GM, George WD, et al. Effects of multidisciplinary team working on breast cancer survival: retrospective, comparative, interventional cohort study of 13 722 women. *BMJ*. 2012; 344(apr26 1): e2718–e2718, doi: 10.1136/bmj.e2718, indexed in Pubmed: 22539013.
135. Taplin SH, Weaver S, Salas E, et al. Reviewing cancer care team effectiveness. *J Oncol Pract*. 2015; 11(3): 239–246, doi: 10.1200/JOP.2014.003350, indexed in Pubmed: 25873056.
136. Soukup T, Gandamihardja T, McInerney S, et al. Do multidisciplinary cancer care teams suffer decision-making fatigue: an observational, longitudinal team improvement study. *BMJ Open*. 2019; 9(5): e027303, doi: 10.1136/bmjopen-2018-027303, indexed in Pubmed: 31138582.
137. Lamprell K, Arnolda G, Delaney GP, et al. The challenge of putting principles into practice: Resource tensions and real-world constraints in multidisciplinary oncology team meetings. *Asia Pac J Clin Oncol*. 2019; 15(4): 199–207, doi: 10.1111/ajco.13166, indexed in Pubmed: 31115170.
138. Casali PG, Trama A. Ten Recommendations From the EU Joint Action on Rare Cancers. *European Reference Networks and the Conclusions of the Joint Action on Rare Cancers JARC, Rare Cancer Agenda*, 2021, p. 2030. [https://www.jointactionrarecancers.eu/attachments/article/265/Rare\\_Cancer\\_Agenda\\_2030.pdf](https://www.jointactionrarecancers.eu/attachments/article/265/Rare_Cancer_Agenda_2030.pdf).
139. Walpole E, Smithers M, Cossio D, et al. Multidisciplinary cancer care in Australia. *Asia Pac J Clin Oncol*. 2019; 15(4): 197–198, doi: 10.1111/ajco.13164, indexed in Pubmed: 31297948.
140. Thiels C, Hanson K, Habermann E, et al. Integrated cancer networks improve compliance with national guidelines and outcomes for resectable gastric cancer. *Cancer*. 2019; 126(6): 1283–1294, doi: 10.1002/cncr.32660, indexed in Pubmed: 31821545.
141. Gigerenzer G, Gaissmaier W, Kurz-Milcke E, et al. Helping Doctors and Patients Make Sense of Health Statistics. *Psychol Sci Public Interest*. 2007; 8(2): 53–96, doi: 10.1111/j.1539-6053.2008.00033.x, indexed in Pubmed: 26161749.
142. Keating NL, Beth Landrum M, Arora NK, et al. Cancer patients' roles in treatment decisions: do characteristics of the decision influence roles? *J Clin Oncol*. 2010; 28(28): 4364–4370, doi: 10.1200/JCO.2009.26.8870, indexed in Pubmed: 20713872.
143. Ring A, Harder H, Langridge C, et al. Adjuvant chemotherapy in elderly women with breast cancer (AChEW): an observational study identifying MDT perceptions and barriers to decision making. *Ann Oncol*. 2013; 24(5): 1211–1219, doi: 10.1093/annonc/mds642, indexed in Pubmed: 23334117.
144. Wilding S, Downing A, Selby P, et al. Decision regret in men living with and beyond nonmetastatic prostate cancer in the United Kingdom: A population-based patient-reported outcome study. *Psycho-Oncology*. 2020; 29(5): 886–893, doi: 10.1002/pon.5362.
145. Smith LI, Dayal S, Murray J, et al. Attitudes towards breast conservation in patients aged over 70 with breast cancer. *SpringerPlus*. 2016; 5: 478, doi: 10.1186/s40064-016-2133-5, indexed in Pubmed: 27217993.
146. <https://breast.predict.nhs.uk>.
147. Stacey D, Bennett CL, Barry MJ, et al. Decision aids for people facing health treatment or screening decisions. *Cochrane Database Syst Rev*. 2011(10): CD001431, doi: 10.1002/14651858.CD001431.pub3, indexed in Pubmed: 21975733.
148. Ringborg U. Translational cancer research - a coherent cancer research continuum. *Mol Oncol*. 2019; 13(3): 517–520, doi: 10.1002/1878-0261.12450, indexed in Pubmed: 30657250.
149. Unger J, LeBlanc M, Blanke C. The Effect of Positive SWOG Treatment Trials on Survival of Patients With Cancer in the US Population. *JAMA Oncol*. 2017; 3(10): 1345, doi: 10.1001/jamaoncol.2017.0762, indexed in Pubmed: 28586789.
150. Lievens Y. Access to innovative radiotherapy: how to make it happen from an economic perspective? *Acta Oncol*. 2017; 56(11): 1353–1358, doi: 10.1080/0284186X.2017.1348622, indexed in Pubmed: 28830260.
151. Vist GE, Bryant D, Somerville L, et al. Outcomes of patients who participate in randomized controlled trials compared to similar patients receiving similar interventions who do not participate. *Cochrane Database Syst Rev*. 2008; 2008(3): MR000009, doi: 10.1002/14651858.MR000009.pub4, indexed in Pubmed: 18677782.
152. Boaz A, Hanney S, Jones T, et al. Does the engagement of clinicians and organisations in research improve healthcare performance: a three-stage review. *BMJ Open*. 2015; 5(12): e009415, doi: 10.1136/bmjopen-2015-009415, indexed in Pubmed: 26656023.
153. Jonker L, Fisher SJ, Dagnan D. Patients admitted to more research-active hospitals have more confidence in staff and are better informed about their condition and medication: Results from a retrospective cross-sectional study. *J Eval Clin Pract*. 2020; 26(1): 203–208, doi: 10.1111/jep.13118, indexed in Pubmed: 30784152.
154. Jonker L, Fisher SJ. The correlation between National Health Service trusts' clinical trial activity and both mortality rates and care quality commission ratings: a retrospective cross-sectional study. *Public Health*. 2018; 157: 1–6, doi: 10.1016/j.puhe.2017.12.022.
155. Selby P, Liu L, Downing A, et al. How can clinical research improve European health outcomes in cancer? *J Cancer Policy*. 2019; 20: 100182, doi: 10.1016/j.jcpo.2019.100182.
156. UK National Cancer Patient Experience Survey (NCPES) Keeping the Customer, The UK National Cancer Patient Experience Survey (NCPES), 2021. [www.ncri.org.uk/wp-content/uploads/2015/09/Keeping-the-Customer-Satisfied-1.pdf](http://www.ncri.org.uk/wp-content/uploads/2015/09/Keeping-the-Customer-Satisfied-1.pdf).
157. Downing A, Morris E, Corrigan N, et al. High hospital research participation and improved colorectal cancer survival outcomes: a population-based study. *Gut*. 2016; 66(1): 89–96, doi: 10.1136/gutjnl-2015-311308, indexed in Pubmed: 27797935.
158. Gilbert A, Selby P, Velikova G. Monitoring of symptoms, toxicity and functioning using patient-reported outcome measure. In: Velikova G, Fallowfield L, Younger R. ed. *Problem Solving in Patient-Centred and Integrated Cancer Care*. EBN Health, Oxford 2018.

159. Snyder CF, Aaronson NK, Choucair AK, et al. Implementing patient-reported outcomes assessment in clinical practice: a review of the options and considerations. *Qual Life Res.* 2012; 21(8): 1305–1314, doi: 10.1007/s11136-011-0054-x, indexed in Pubmed: 22048932.
160. Ma X, Zhang J, Zhong W, et al. The diagnostic role of a short screening tool—the distress thermometer: a meta-analysis. *Support Care Cancer.* 2014; 22(7): 1741–1755, doi: 10.1007/s00520-014-2143-1, indexed in Pubmed: 24510195.
161. Mitchell AJ, Meader N, Symonds P. Diagnostic validity of the Hospital Anxiety and Depression Scale (HADS) in cancer and palliative settings: a meta-analysis. *J Affect Disord.* 2010; 126(3): 335–348, doi: 10.1016/j.jad.2010.01.067, indexed in Pubmed: 20207007.
162. Velikova G, Booth L, Smith AB, et al. Measuring quality of life in routine oncology practice improves communication and patient well-being: a randomized controlled trial. *J Clin Oncol.* 2004; 22(4): 714–724, doi: 10.1200/JCO.2004.06.078, indexed in Pubmed: 14966096.
163. Basch E, Deal AM, Kris MG, et al. Symptom Monitoring With Patient-Reported Outcomes During Routine Cancer Treatment: A Randomized Controlled Trial. *J Clin Oncol.* 2016; 34(6): 557–565, doi: 10.1200/JCO.2015.63.0830, indexed in Pubmed: 26644527.
164. 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.
165. Lizée T, Basch E, Trémolières P, et al. Cost-Effectiveness of Web-Based Patient-Reported Outcome Surveillance in Patients With Lung Cancer. *J Thorac Oncol.* 2019; 14(6): 1012–1020, doi: 10.1016/j.jtho.2019.02.005, indexed in Pubmed: 30776447.
166. Berry DL, Hong F, Halpenny B, et al. Electronic self-report assessment for cancer and self-care support: results of a multicenter randomized trial. *J Clin Oncol.* 2014; 32(3): 199–205, doi: 10.1200/JCO.2013.48.6662, indexed in Pubmed: 24344222.
167. Denis F, Basch E, Septans AL, et al. Two-Year Survival Comparing Web-Based Symptom Monitoring vs Routine Surveillance Following Treatment for Lung Cancer. *JAMA.* 2019; 321(3): 306–307, doi: 10.1001/jama.2018.18085, indexed in Pubmed: 30667494.
168. Basch E, Deal A, Dueck A, et al. Overall Survival Results of a Trial Assessing Patient-Reported Outcomes for Symptom Monitoring During Routine Cancer Treatment. *JAMA.* 2017; 318(2): 197–198, doi: 10.1001/jama.2017.7156, indexed in Pubmed: 28586821.
169. Chen J, Ou L, Hollis SJ. A systematic review of the impact of routine collection of patient reported outcome measures on patients, providers and health organisations in an oncologic setting. *BMC Health Serv Res.* 2013; 13: 211, doi: 10.1186/1472-6963-13-211, indexed in Pubmed: 23758898.
170. Kotronoulas G, Kearney N, Maguire R, et al. What is the value of the routine use of patient-reported outcome measures toward improvement of patient outcomes, processes of care, and health service outcomes in cancer care? A systematic review of controlled trials. *J Clin Oncol.* 2014; 32(14): 1480–1501, doi: 10.1200/JCO.2013.53.5948, indexed in Pubmed: 24711559.
171. Absolom K, Warrington L, Hudson E, et al. Phase III Randomized Controlled Trial of eRAPID: eHealth Intervention During Chemotherapy. *J Clin Oncol.* 2021; 39(7): 734–747, doi: 10.1200/JCO.20.02015, indexed in Pubmed: 33417506.
172. Wintner LM, Sztankay M, Aaronson N, et al. EORTC Quality of Life Group. The use of EORTC measures in daily clinical practice—A synopsis of a newly developed manual. *Eur J Cancer.* 2016; 68: 73–81, doi: 10.1016/j.ejca.2016.08.024, indexed in Pubmed: 27721057.
173. EORTC Quality of Life Group, 2021. <https://qol.eortc.org/quality-of-life-group/> (14.01.2021).
174. <https://www.pcori.org/document/users-guide-integrating-patient-reported-outcomes-electronic-health-records>.
175. Gensheimer S, Wu A, Snyder C. Oh, the Places We'll Go: Patient-Reported Outcomes and Electronic Health Records. *Patient.* 2018; 11(6): 591–598, doi: 10.1007/s40271-018-0321-9.
176. Glaser A, Fraser L, Corner J, et al. Patient-reported outcomes of cancer survivors in England 1–5 years after diagnosis: a cross-sectional survey. *BMJ Open.* 2013; 3(4): e002317, doi: 10.1136/bmjopen-2012-002317, indexed in Pubmed: 23578682.
177. Coens C, Pe M, Dueck A, et al. International standards for the analysis of quality-of-life and patient-reported outcome endpoints in cancer randomised controlled trials: recommendations of the SISAQOL Consortium. *Lancet Oncol.* 2020; 21(2): e83–e96, doi: 10.1016/s1470-2045(19)30790-9.
178. Addario B, Geissler J, Horn M, et al. Including the patient voice in the development and implementation of patient-reported outcomes in cancer clinical trials. *Health Expect.* 2019; 23(1): 41–51, doi: 10.1111/hex.12997, indexed in Pubmed: 31722131.
179. Younger J. Assessment of psychological distress in cancer. In: Velikova G, Fallowfield L, Younger J, et al. ed. *Problem Solving in Patient-Centred and Integrated Cancer Care.* EBN Health, Oxford 2018.
180. Fallowfield L, Ratcliffe D, Jenkins V, et al. Psychiatric morbidity and its recognition by doctors in patients with cancer. *Br J Cancer.* 2001; 84(8): 1011–1015, doi: 10.1054/bjoc.2001.1724, indexed in Pubmed: 11308246.
181. NICE Guidance on Cancer services Improving Supportive and Palliative Care for Adults With Cancer 2004.
182. <https://www.nice.org.uk/guidance/csg4/resources/improving-supportive-and-palliative-care-for-adults-with-cancer-pdf-773375005>.
183. Wright P, Selby P. Social difficulties of cancer patients. In: Velikova G, Fallowfield L, Younger J, et al. ed. *Problem Solving in Patient-Centred and Integrated Cancer Care.* EBN Health, Oxford 2018.
184. Wright P, Downing A, Morris EJA, et al. Identifying Social Distress: A Cross-Sectional Survey of Social Outcomes 12 to 36 Months After Colorectal Cancer Diagnosis. *J Clin Oncol.* 2015; 33(30): 3423–3430, doi: 10.1200/JCO.2014.60.6129, indexed in Pubmed: 26282636.
185. Timmons A, Gooberman-Hill R, Sharp L. The multidimensional nature of the financial and economic burden of a cancer diagnosis on patients and their families: qualitative findings from a country with a mixed public-private healthcare system. *Support Care Cancer.* 2013; 21(1): 107–117, doi: 10.1007/s00520-012-1498-4, indexed in Pubmed: 22987093.
186. World Health Organization. WHO Definition of Palliative Care. <https://www.who.int/cancer/palliative/definition/en/> (10.09.2019).
187. Ziegler L, Bennett MI. Integration of palliative care support into oncology practice. In: Velikova G, Fallowfield L, Younger J, et al. ed. *Problem Solving in Patient-Centred and Integrated Cancer Care.* EBN Health, Oxford 2018.
188. Coleby T, Turner L, Wardley AM. Integration of supportive care into oncology clinics ensures Best practice for patients with metastatic cancer. In: Velikova G, Fallowfield L, Younger J, et al. ed. *Problem Solving in Patient-Centred and Integrated Cancer Care.* EBN Health, Oxford 2018.
189. Temel JS, Greer JA, Muzikansky A, et al. Early palliative care for patients with metastatic non-small-cell lung cancer. *N Engl J Med.* 2010; 363(8): 733–742, doi: 10.1056/NEJMoa1000678, indexed in Pubmed: 20818875.
190. Page A, Bennett MI. The provision of palliative care in the UK: how does the research evidence compare with current practice? In: Board R, Bennett MI, Lewis P, et al. ed. *End of Life Choices for Cancer Patients: An International Perspective.* EBN Health, Oxford 2020.
191. Vanbutsele G, Pardon K, Belle SV, et al. Effect of early and systematic integration of palliative care in patients with advanced cancer: a randomised controlled trial. *Lancet Oncol.* 2018; 19(3): 394–404, doi: 10.1016/s1470-2045(18)30060-3.
192. Vanbutsele G, Van Belle S, Surmont V, et al. The effect of early and systematic integration of palliative care in oncology on quality of life and health care use near the end of life: A randomised controlled trial. *Eur J Cancer.* 2020; 124: 186–193, doi: 10.1016/j.ejca.2019.11.009, indexed in Pubmed: 31812934.
193. Smith TJ, Temin S, Alesi ER, et al. American Society of Clinical Oncology provisional clinical opinion: the integration of palliative care into standard oncology care. *J Clin Oncol.* 2012; 30(8): 880–887, doi: 10.1200/JCO.2011.38.5161, indexed in Pubmed: 22312101.
194. ESMO Designated Centres of Integrated Oncology and Palliative Care, 2021. <https://www.esmo.org/for-patients/esmo-designated-centres-of-integrated-oncology-palliative-care/esmo-accredited-designated-centres> (16.01.2021).
195. Janssens A, Teugels L, Kohl S, et al. Practical tools for implementing early palliative care in advanced lung cancer. *Eur Respir J.* 2016; 47(3): 1010–1012, doi: 10.1183/13993003.00382-2015, indexed in Pubmed: 26929316.
196. Janssens A, Derijcke S, Lefebure A, et al. Addressing the Palliative Setting in Advanced Lung Cancer Should Not Remain a Barrier: A Multicenter Study. *Clin Lung Cancer.* 2017; 18(4): e283–e287, doi: 10.1016/j.clcc.2017.01.001, indexed in Pubmed: 28189594.
197. Albrecht T, Borrás Andrés JM, Dalmas M, et al. Survivorship and rehabilitation: policy recommendations for quality improvement in cancer survivorship and rehabilitation in EU member states. In: Albrecht T, Kiasuwa R, Van den Bulcke M. ed. *European Guide on Quality Improvement in Comprehensive Cancer Control.* National Institute of Public Health, Ljubljana 2017: 135–164.

198. Albrecht T, Berling C, Ferrari C, et al. Survivorship and rehabilitation: recommendations from a European perspective. In: Velikova G, Fallowfield L, Younger J, et al. ed. *Problem Solving in Patient-Centred and Integrated Cancer Care*. EBN Health, Oxford 2018.
199. First EORTC Cancer survivorship summit, Europe. *J Cancer*. 2014; 1(Suppl. 12): 1–64.
200. Liu L, O'Donnell P, Sullivan R, et al. Scientific and Organizing Committee. Cancer in Europe: Death sentence or life sentence? *Eur J Cancer*. 2016; 65: 150–155, doi: 10.1016/j.ejca.2016.07.007, indexed in Pubmed: 27498140.
201. Saul H, Liu L, Meunier F. Call for action to end discrimination against cancer survivors. *Journal of Cancer Policy*. 2018; 17: 1–3, doi: 10.1016/j.jcpo.2018.05.003.
202. Massart M. A long-term survivor's perspective on supportive policy for a better access to insurance, loan and mortgage. *J Cancer Policy*. 2018; 15: 70–71, doi: 10.1016/j.jcpo.2018.02.001.
203. US National Coalition for Cancer Survivorship, 2021. [www.canceradvocacy.org](http://www.canceradvocacy.org).
204. National Cancer Institute Follow up Care After Cancer Treatment, 2010. <https://www.cancer.gov/aboutcancer/coping/survivorship/followupcare/followupfactsheet>.
205. Calman L, Foster C. Cancer survivorship. In: Velikova G, Fallowfield L, Younger J, et al. ed. *Problem Solving in Patient-Centred and Integrated Cancer Care*. EBN Health, Oxford 2018.
206. ECPC Website on the Right to Be Forgotten, 2021. <https://ecpc.org/policy/the-right-to-be-forgotten-a-new-research-project/>.
207. Scocca G, Meunier F. A right to be forgotten for cancer survivors: A legal development expected to reflect the medical progress in the fight against cancer. *J Cancer Policy*. 2020; 25: 100246, doi: 10.1016/j.jcpo.2020.100246.
208. Keesing S, McNamara B, Rosenwax L. Cancer survivors' experiences of using survivorship care plans: a systematic review of qualitative studies. *J Cancer Surviv*. 2015; 9(2): 260–268, doi: 10.1007/s11764-014-0407-x, indexed in Pubmed: 25343971.
209. Lorenzo FDe, Apostolidis K, Florindi F, et al. Improving European policy to support cancer survivors. *J Cancer Policy*. 2018; 15: 72–75, doi: 10.1016/j.jcpo.2018.01.004.
210. Lagergren P, Schandl A, Aaronson NK, et al. European Academy of Cancer Sciences. Cancer survivorship: an integral part of Europe's research agenda. *Mol Oncol*. 2019; 13(3): 624–635, doi: 10.1002/1878-0261.12428, indexed in Pubmed: 30552794.
211. Karapanagiotou EM, Kopeika J, Board RE, et al. *Problem Solving in Cancer and Fertility*. EBN Health, Oxford 2021.
212. Partridge AH, Gelber S, Peppercorn J, et al. Web-based survey of fertility issues in young women with breast cancer. *J Clin Oncol*. 2004; 22(20): 4174–4183, doi: 10.1200/JCO.2004.01.159, indexed in Pubmed: 15483028.
213. Zanagnolo V, Sartori E, Trussardi E, et al. Preservation of ovarian function, reproductive ability and emotional attitudes in patients with malignant ovarian tumors. *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol*. 2005; 123(2): 235–243, doi: 10.1016/j.ejogrb.2005.04.010, indexed in Pubmed: 15921842.
214. Klosky JL, Simmons JL, Russell KM, et al. Fertility as a priority among at-risk adolescent males newly diagnosed with cancer and their parents. *Support Care Cancer*. 2015; 23(2): 333–341, doi: 10.1007/s00520-014-2366-1, indexed in Pubmed: 25082365.
215. White I, Grayer J. Psychosexual difficulties after cancer. In: Velikova G, Fallowfield L, Younger J, Board R, Selby P. ed. *Problem Solving in Patient-Centred and Integrated Cancer Care*. EBN Health, Oxford 2018.
216. Rehabilitation and return to work after cancer – instruments and practices, European Risk Observatory Report. European Agency for Safety and Health at Work, Publications Office of the European Union, Luxembourg, 2018, 1831–9343. [file:///M:/Documents/Downloaded/Rehabilitation\\_and\\_return%20to\\_work\\_after\\_instruments\\_practices.pdf](file:///M:/Documents/Downloaded/Rehabilitation_and_return%20to_work_after_instruments_practices.pdf).
217. Prokupkova A, Rosàs C, Rommel W. [https://www.europeancancerleagues.org/wp-content/uploads/2018/05/Return-to-Work-presentation-for-employers\\_2018.pdf](https://www.europeancancerleagues.org/wp-content/uploads/2018/05/Return-to-Work-presentation-for-employers_2018.pdf).
218. Lawler M, Oliver K, Gijssels S, et al. Implementing the European Code of Cancer Practice to Improve Europe's Cancer Outcomes. *Oncology & Haematology*. 2021; 17(1): 9, doi: 10.17925/ohr.2021.17.1.9.

# Załącznik A

## EUROPEJSKI KODEKS OPIEKI ONKOLOGICZNEJ (EKOO): Wyjaśnienia dotyczące praw zawartych w EKOO

### RÓWNY DOSTĘP

Masz prawo do:

Równego dostępu do przystępnej cenowo i optymalnej opieki onkologicznej, w tym prawo do drugiej opinii.

Wyjaśnienie

**Pacjenci onkologiczni powinni** otrzymywać przystępną cenowo, najlepszą dostępną opiekę onkologiczną we własnym kraju, porównywalną z innymi wysokiej jakości świadczeniami onkologicznymi w Europie. Podstawą EKOO jest prawo europejskich pacjentów onkologicznych do równego dostępu do takiej opieki. Oznacza to, że pacjent ma prawo wyboru ośrodka, w którym ma otrzymać leczenie, a także prawo do uzyskania informacji o tym, gdzie osiągnane są najlepsze wyniki. Jeśli chorujesz na rzadki nowotwór (lub jesteś pacjentem pediatrycznym), a dobra praktyka kliniczna w leczeniu nowotworów w przypadku twojej choroby nie jest dostępna na miejscu, masz również prawo do współpracy z europejskimi sieciami referencyjnymi (ESR) odpowiednimi dla twojej choroby. Każdy chory na nowotwór, wraz ze swoją rodziną i opiekunami, powinien mieć możliwość przedyskutowania z pracownikami ochrony zdrowia, czy opieka, którą otrzyma, jest najlepszą dostępną w jego systemie opieki zdrowotnej i czy spełnia standardy dobrej praktyki klinicznej określone w wytycznych klinicznych.

Obecnie istnieją nierówności w dostępie do optymalnej opieki onkologicznej, zarówno w krajach europejskich, jak i między nimi, a także między różnymi regionami i społecznościami w niektórych krajach. Te nierówności spowodowane są wieloma czynnikami, w tym kosztami i organizacją opieki, dostępem do odpowiednich technologii oraz dostępnością pracowników ochrony zdrowia, którzy mogą zapewnić leczenie na najwyższym poziomie. W wielu krajach dostępna jest dobra praktyka kliniczna w leczeniu nowotworów, odpowiadająca wytycznym opartym na najlepszych dostępnych dowodach naukowych i biomedycznych. Można ją zapewnić w pobliżu miejsca zamieszkania chorego lub, w razie konieczności, w bardziej odległym ośrodku onkologicznym. Rozmowy pacjenta ze specjalistami pozwolą wskazać najlepsze dostępne możliwości opieki, tak aby chory mógł dokonać świadomego wyboru.

Pacjenci zawsze powinni mieć prawo do drugiej opinii na temat ich diagnostyki, leczenia oraz późniejszej opieki.

### INFORMACJE

Masz prawo do:

Informacji na temat twojej choroby i leczenia przekazanej przez opiekującego się tobą zespół medyczny oraz pochodzącej z innych wiarygodnych źródeł, w tym specjalistycznych i pacjenckich organizacji.

Wyjaśnienie

**Pacjenci onkologiczni mają prawo** do rzetelnych, wartościowych i wyczerpujących informacji od jednostki prowadzącej leczenie na temat ich choroby, terapii i ich następstw. Pacjentów należy poinformować, że mogą zadawać pytania dotyczące rozpoznania, leczenia i następstw choroby i/lub leczenia, a także przekazać im informacje na temat odżywiania, aktywności fizycznej, aspektów psychologicznych itp. Ośrodek leczniczy powinien również skontaktować chorego z organizacjami pacjentów, które mogą zapewnić nieocenione informacje i wsparcie na wielu poziomach. W niektórych krajach organizacje pacjentów i jednostki ochrony zdrowia organizują spotkania informacyjne dla rozpoczynających leczenie pacjentów, aby odpowiedzieć na ich wszystkie pytania i wymienić się pomysłami.

Pacjent ma prawo do wszystkich istotnych i wyczerpujących informacji, należy jednak respektować zakres informacji, który chce uzyskać. Niektórzy pacjenci wolą otrzymać niewielką ilość podstawowych informacji, pozostawiając złożone kwestie swoim terapeutom. Coraz częściej jednak pacjenci chcą mieć jasny i pełny obraz swojej choroby, sposobu jej leczenia i otrzymywać informacje pozwalające na podejmowanie świadomych decyzji dotyczących opieki oraz mieć pewność, że otrzymają najlepsze możliwe leczenie.

Pracownicy ochrony zdrowia, zgodnie z dobrą nowoczesną praktyką kliniczną, wyjaśnią pacjentom charakter ich choroby, jej zaawansowanie i sposób jego określenia, a także możliwości leczenia i ich przewidywane wyniki. Wyjaśnienia mogą pochodzić od lekarzy lub innych członków zespołu opieki zdrowotnej. Pielęgniarki onkologiczne często posiadają specjalne umiejętności komunikacyjne i aktywnie uczestniczą w konsultacjach — w zależności od potrzeb — wspólnie z innymi pracownikami ochrony zdrowia lub samodzielnie. Pacjent ma prawo do obecności wybranej przez siebie osoby, np. członka rodziny



lub przyjaciela, podczas spotkania z pracownikiem ochrony zdrowia. Chory ma prawo poprosić o powtórzenie informacji podczas spotkania lub kolejnych spotkań i przedstawienie ich w przystępnym i zrozumiałym języku. Jeśli pacjent sobie tego życzy i za zgodą innych obecnych osób konsultacje mogą być nagrywane, a nagrania mogą być wykorzystywane przez chorego jako zapis i przypomnienie przekazanych mu informacji. Podczas pandemii COVID-19, aby zapewnić chorym bezpieczeństwo, wiele konsultacji przeprowadzano online; w internecie dostępne są porady dotyczące przygotowania się do takich konsultacji. Ważne jest, aby upewnić się, że chorzy akceptują taką formę komunikacji i że spotkania te zadowalająco zastępują bezpośredni kontakt. Pacjenci powinni mieć prawo wyboru formy konsultacji najlepiej odpowiadającej ich potrzebom i sytuacji.

Informacje udzielane podczas konsultacji należy uzupełnić dobrej jakości, odpowiednimi i jasno sformułowanymi materiałami dostarczonymi przez pracowników ochrony zdrowia, z wyjaśnieniami adekwatnymi dla konkretnego pacjenta. W wielu krajach europejskich wartościowe materiały są również dostępne w organizacjach wspierających pacjentów. Ważne jest również kierowanie chorych do wiarygodnych źródeł internetowych. Pacjenci często sami uzyskują dostęp do informacji w internecie. Pracownicy ochrony zdrowia powinni być przygotowani do odpowiedzi na pytania zawarte w tych źródłach, a w szczególności odnosić te dane do indywidualnej sytuacji pacjenta. Niektóre strony internetowe są w dużym stopniu oparte na dowodach, podczas gdy inne są bardziej spekulatywne. Współpraca z pracownikami ochrony zdrowia i organizacjami wspierającymi pacjentów powinna pomóc pacjentom i ich opiekunom w skutecznym poruszaniu się po internetowych poradach onkologicznych.

## **JAKOŚĆ OPIEKI, DOŚWIADCZENIE I NAJLEPSZE WYNIKI**

Masz prawo do:

Informacji na temat jakości i bezpieczeństwa opieki, poziomu wiedzy i wyników leczenia twojej choroby w ośrodku, w którym się leczysz.

Wyjaśnienie

**Pacjenci onkologiczni powinni** mieć dostęp do informacji na temat świadczonej opieki i wyników osiąganych przez zajmujący się nimi zespół medyczny. Jest to niezbędne, aby umożliwić chorym podejmowanie świadomych decyzji dotyczących ich leczenia i miejsca jego prowadzenia.

Poszczególne pracownicy ochrony zdrowia zajmują się określonymi zadaniami w diagnostyce i opiece nad pacjentem. Pracownicy podstawowej opieki zdrowotnej i ogólnej praktyki lekarskiej posiadają umiejętności pozwalające rozpoznać podejrzane objawy, skierować chorego do diagnostyki onkologicznej i wspierać na wszystkich etapach choroby, ale nie mają specjalistycznej wiedzy na temat leczenia onkologicznego.

Specjalistyczną opiekę onkologiczną powinien sprawować zespół pracowników ochrony zdrowia posiadających szeroką wiedzę na temat konkretnego nowotworu i jego leczenia w szpitalu lub wyspecjalizowanym ośrodku onkologicznym. Chorzy mają prawo znać poziom wiedzy i doświadczenia pracowników ochrony zdrowia i zespołów, które będą się nimi opiekować; potrzebują zatem dostępu do informacji o wynikach osiąganych przez ich zespół w odniesieniu do konkretnego nowotworu oraz możliwości ich porównania z wynikami z innych szpitali lub ośrodków onkologicznych.

Aby osiągnąć najlepsze wyniki, zespół opieki specjalistycznej musi posiadać duże doświadczenie i jednocześnie szeroki zakres kompetencji zawodowych. Zespół musi być dobrze kierowany i koordynowany, dysponować odpowiednimi zasobami, a jego członkowie uczestniczyć w programach szkoleniowych w celu utrzymania i podnoszenia swoich umiejętności. Organizacje zawodowe w całej Europie zalecają określenie odpowiedniego dla zespołu poziomu aktywności i kompetencji (np. liczba leczonych rocznie chorych na dany typ nowotworu), aby zapewnić chorym najlepsze wyniki. Zastosowanie Zasadniczych Wymogów Jakości Opieki Onkologicznej Europejskiej Organizacji Onkologicznej może pomóc w zapewnieniu najlepszej dostępnej opieki.

Wyniki uzyskiwane przez zespoły prowadzące leczenie powinny podlegać regularnym audytom i być porównywane z wynikami w innych instytucjach. Porównywanie takie nie zawsze jest jednak proste, ponieważ różne zespoły mogą się zajmować pacjentami na różnych etapach choroby i stosować różne metody leczenia. Można jednak względnie dokładnie uwzględnić te informacje, a proces audytowania przyczynia się do poprawy i osiągnięcia najlepszych wyników w zakresie wszystkich wskaźników jakości świadczonej opieki. Informacje takie powinny być dostępne publicznie, udostępniane przez instytucje opieki zdrowotnej, agendy rządowe i/lub organizacje zawodowe, aby ułatwić chorym podejmowanie decyzji dotyczących możliwości leczenia.

## **SPECJALISTYCZNA OPIEKA WIELODyscyPLINARNA**

Masz prawo do:

Opieki sprawowanej przez wyspecjalizowany wielodyscyplinarny zespół, najlepiej w ramach współpracujących ze sobą ośrodków onkologicznych.

Wyjaśnienie

**Opiekę nad pacjentami onkologicznymi należy** zorganizować tak, aby możliwe było podejmowanie najlepszych decyzji dotyczących wyboru leczenia, przy zapewnieniu — jeśli jest to bezpieczne — najbardziej skutecznej i terminowej opieki jak najbliżej domu pacjenta. Obie zalecane struktury organizacyjne, tj. wyspecjalizowany wielodyscyplinarny zespół (MDT, *multidisciplinary team*) i sieć onkologiczna, mają oparcie w dowodach naukowych i praktyce klinicznej.

### **Specjalistyczny zespół wielodyscyplinarny (MDT)**

Wyspecjalizowany MDT obejmuje specjalistów z różnych dziedzin opieki zdrowotnej, których połączona wiedza pozwala omówić z pacjentem najlepsze możliwości leczenia i wspólnie podjąć decyzję (SDM, *shared decision-making*). Należy rozważyć wszystkie metody leczenia, które proponują poszczególni specjaliści; wszyscy lekarze, pielęgniarki i inni specjaliści opieki onkologicznej powinni być na bieżąco informowani o sytuacji na wszystkich etapach ścieżki pacjenta.

Pacjenta należy poinformować o MDT, jego celu, składzie, terminach spotkań oraz o tym, że jego przypadek jest lub był omawiany. Powinien otrzymywać wyniki tych dyskusji w ustalonych ramach czasowych. Poglądy, preferencje i holistyczne potrzeby chorego powinien przedstawić na forum członków zespołu, który spotkał się z pacjentem i omówił z nim te aspekty. Chory, w porozumieniu z odpowiednim członkiem MDT, powinien być poinformowany o wynikach dyskusji zespołu, jego zaleceniach i preferowanych metodach leczenia. Pacjent powinien otrzymywać na swoje życzenie informacje na temat jego choroby, diagnostyki i możliwości leczenia, w tym metod, które mogą być dostępne w innych sieciach onkologicznych, co zapewni mu dokonanie świadomego wyboru.

### **Sieci onkologiczne**

W niektórych sytuacjach nie ma możliwości zgromadzenia wszystkich członków każdego MDT w placówce prowadzącej diagnostykę i leczenie chorego. Konieczne może być scentralizowanie opieki poprzez skierowanie pacjenta do określonego ośrodka; dotyczy to np. rzadkich lub bardzo rzadkich nowotworów, kiedy najbliższy położony ośrodek onkologiczny nie ma wystarczającej specjalistycznej wiedzy o ich leczeniu. Aby zapewnić dobrze zorganizowaną i sprawną zintegrowaną opiekę, opracowano model „Cancer Network” lub „Comprehensive Cancer Care Network”. Obejmuje on różne części systemu opieki zdrowotnej, w tym podstawową opiekę zdrowotną, mniejsze regionalne szpitale i duże ośrodki onkologiczne współpracujące ze sobą, skutecznie komunikujące się i pozwalające ograniczyć do niezbędnego minimum konieczność przyjazdów chorego do specjalistycznego ośrodka. W tym podejściu niektóre składowe leczenia prowadzi się w specjalistycznym ośrodku, podczas gdy inne realizowane są bezpiecznie bliżej domu chorego. Plany opieki onkologicznej i długoterminowe plany przeżycia należy udostępnić wszystkim uczestnikom sieci i regularnie aktualizować.

### **WSPÓLNE PODEJMOWANIE DECYZJI**

Masz prawo do:

Udziału we wszystkich decyzjach na temat leczenia i opieki podejmowanych przez opiekującego się tobą zespół medyczny.

Wyjaśnienie

**Pacjenci onkologiczni powinni** mieć możliwość wyboru sposobu podejmowania decyzji dotyczących ich opieki, w tym

możliwość udziału w podejmowaniu decyzji (SDM). Każdy pacjent ma indywidualny pogląd na sprawy, które są dla niego ważne w momencie rozpoznania nowotworu, i sposób podejmowania decyzji. Część chorych może preferować dokonywanie wyboru przez lekarza, ale większość woli podejmować decyzje samodzielnie. W dobrej, nowoczesnej onkologicznej praktyce klinicznej coraz częściej stosuje się jednak podejście oparte na współpracy, w którym terapeuta proponuje leczenie, ale po wnikliwej rozmowie z pacjentem bierze pod uwagę jego sytuację i opinię.

Udział w podejmowaniu decyzji umożliwia chorym uzyskanie pełnych informacji przed podjęciem jakichkolwiek decyzji dotyczących leczenia. Powinni oni mieć możliwość — za pośrednictwem jednostki opieki zdrowotnej lub organizacji wspierającej pacjentów — porozmawiania z innymi chorymi, którzy pomyślnie przeszli to samo leczenie, aby lepiej zrozumieć efekty wykonywanych procedur i ich wpływ na jakość życia. SDM wiąże się również ze zrozumieniem sytuacji życiowej chorego i określeniem związanych z nią zmian w planie leczenia. W pełni poinformowany pacjent może również podjąć decyzję o rezygnacji z określonego leczenia, np. operacji, radioterapii czy chemioterapii, lub jego przerwania.

Udział w podejmowaniu decyzji wymaga dobrej komunikacji między chorym, jego opiekunami i rodziną oraz pracownikami opieki onkologicznej. Podejście to musi być starannie dopasowane do potrzeb i preferencji poszczególnych pacjentów, których oczekiwania dotyczące poziomu udziału w podejmowaniu decyzji mogą się różnić. Sytuacja rodzinna, społeczna czy kulturowa również mogą wpływać na indywidualną opiekę nad pacjentem i należy je uwzględnić; nie ma jednego „najlepszego podejścia”. Komunikowanie wyborów dotyczących leczenia musi się rozpocząć od rozpoznania stanu wiedzy pacjenta na temat swojej choroby i leczenia oraz zakresu udziału w podejmowaniu decyzji w pierwszym i kolejnych etapach opieki. Pomocne jest również ustalenie, co chory uważa za „dobry” wynik terapii. Zaangażowanie rodziny jest często pomocne, aczkolwiek perspektywa bliskich i pacjenta może się różnić.

Udowodniono, że decyzje kliniczne należy podejmować na podstawie rozmowy pracownika ochrony zdrowia z pacjentem, z uwzględnieniem jego życzeń i preferencji, jasnego określenia celu leczenia oraz związanych z nim korzyści i zagrożeń. Pacjenci oczekują dobrych relacji z lekarzem, jego przystępności, wyrozumiałości i szacunku. Komunikacja musi być nieskomplikowana, konkretna, prowadzona prostym językiem i jak najbardziej jednoznaczna. Komunikacja, która silnie ukierunkowuje pacjenta na jedną metodę, może mieć negatywne konsekwencje. Dowody wskazują, że właściwie prowadzony SDM poprawia wyniki leczenia i samopoczucie chorych oraz zmniejsza ryzyko żalu z podjętych przez nich decyzji.

Udział w podejmowaniu decyzji jest kluczowym elementem udziału i zaangażowania pacjentów, w którym pracownicy ochrony zdrowia zachęcają chorych do współdecydowania

o sposobie opieki. Dotyczy to także szerszej koncepcji upodmiotowienia pacjentów, w której będą oni mogli podejmować samodzielne inicjatywy, potencjalnie poprawiając w ten sposób jakość opieki zdrowotnej.

## BADANIA I INNOWACJE

Masz prawo do:

Uzyskania informacji o istotnych dla Ciebie toczących się badaniach klinicznych oraz o tym, czy możesz w nich uczestniczyć.

Wyjaśnienie

**Pacjenci onkologiczni powinni** być informowani o wszelkich toczących się badaniach i innowacjach w leczeniu, które mogą ich dotyczyć, niezależnie od tego, że większość z nich otrzyma standardowe leczenie. Badania i innowacje przyczyniły się do poprawy wyników leczenia onkologicznego w ostatnich dziesięcioleciach, a odsetek wieloletnich przeżyć w wielu krajach europejskich przekroczył 50%. Dalsza poprawa będzie w znacznym stopniu zależeć od odpowiedniego wdrażania odkryć z badań i innowacyjnych rozwiązań. Chorzy powinni mieć prawo do udziału (lub odmowy udziału) w badaniach klinicznych. Jeśli odpowiednie badanie kliniczne nie jest realizowane w danej jednostce, a jest dostępne w innej, pacjentom należy umożliwić zmianę miejsca leczenia w celu wzięcia w nim udziału. Decyzja, którą podejmuje pacjent po dokładnym omówieniu tematu z badaczami klinicznymi, musi być świadoma i osobista. Zespół kliniczny musi również zapewnić pacjentowi, że decyzja o nieuczestniczeniu w badaniu klinicznym lub wycofaniu się z niego nie wpłynie negatywnie na późniejszą opiekę. Badania kliniczne w onkologii dostarczają dowodów pozwalających wdrażać nowe metody leczenia. Mogą one poprawić poziom świadczeń, wyniki i jakość życia pacjentów. Badania, które łączą laboratorium z kliniką, są istotnym elementem kompleksowych strategii walki z rakiem. Dowiedziono, że jednostki prowadzące badania naukowe zapewniają lepszą opiekę, wyższy poziom zadowolenia pacjentów oraz lepsze wyniki leczenia w porównaniu z placówkami, które nie prowadzą badań.

Istnieje wiele rodzajów badań klinicznych. W niektórych badacze proszą pacjenta o zgodę na gromadzenie informacji na jego temat do celów badawczych. W innych procedury diagnostyczne i lecznicze mogą być precyzyjnie określone w protokołach, ale wdrażane dopiero po uzyskaniu pełnych informacji przez chorego i wyrażeniu przez niego zgody. Pacjenci mogą zostać poproszeni o rozważenie, czy są gotowi otrzymać eksperymentalne leczenie w połączeniu lub po zakończeniu standardowego postępowania. Mogą również otrzymać zaproszenie do udziału w kontrolowanym badaniu klinicznym z randomizacją (RCT, *randomized clinical trial*). W tym przypadku jedna grupa pacjentów przydzielana jest do standardowego, a druga do eksperymentalnego leczenia. Proces przydziału do grup nazywany jest randomizacją i zapewnia, że obie grupy są rzeczywiście porównywalne, a wyniki wiarygodne. Pod koniec badania wyniki dla dwóch grup pacjentów

są porównywane, aby można było z pewnością wskazać lepsze leczenie i wykorzystać je w przyszłości do poprawy opieki.

Badania kliniczne są ściśle regulowane i uważnie monitorowane w celu zapewnienia ich właściwego prowadzenia, a udział pacjentów wymaga przedstawienia im odpowiednich informacji i uzyskania od nich świadomej pisemnej zgody. Co bardzo ważne, są one ściśle monitorowane w celu zapewnienia pacjentom możliwie najwyższego poziomu bezpieczeństwa.

## JAKOŚĆ ŻYCIA

Masz prawo do:

Omówienia z zespołem medycznym swoich priorytetów i preferencji, aby osiągnąć jak najlepszą jakość życia.

Wyjaśnienie

**Pacjenci onkologiczni mogą oczekiwać**, że będą żyć możliwie normalnie i w możliwie najlepszej jakości życia w trakcie leczenia i po jego zakończeniu. Pacjentów należy dokładnie informować zarówno o medycznych, jak i niemedycznych aspektach leczenia i wychodzenia z choroby. Chorzy i ich medycy opiekunowie muszą współpracować, aby zapewnić dobrą jakość życia, jednocześnie maksymalizując szanse na przeżycie lub wyleczenie. Oznacza to uwzględnienie nie tylko przeżycia pacjenta, jego objawów fizycznych, wyników badań, technicznych aspektów opieki i niepożądanych skutków terapii, ale także wpływu choroby i jej leczenia na codzienne funkcjonowanie i samopoczucie, problemy w związkach, kwestie związane z pracą, sytuacją finansową i społeczną. Może to być szczególnie ważne i trudne w przypadku dużej toksyczności leczenia w krótkim, średnim lub długim okresie. Osiągnięcie właściwej równowagi między skutecznością leczenia i jakością życia jest szczególnie trudne, gdy leczenie obciążone ryzykiem toksyczności zapewnia jedynie niewielką lub niepewną poprawę przeżycia. Maksymalizację jakości życia pacjentów uważa się obecnie za jeden z głównych wskaźników skutecznej opieki onkologicznej. Skierowanie chorych do grup pomocowych może im zapewnić dodatkowe wsparcie, zwłaszcza w szczególnie trudnych kwestiach.

Obecnie coraz częściej w opiece onkologicznej i badaniach klinicznych stosuje się pomiary jakości życia, zwłaszcza oparte na danych zgłaszanych przez chorych (PROM). PROM definiuje się jako „każdy raport o stanie zdrowia pacjenta, który pochodzi bezpośrednio od niego, bez interpretacji jego odpowiedzi przez klinicystę lub kogokolwiek innego”. PROM zapewniają formalny pomiar doświadczeń chorego, obejmujących objawy, leczenie, codzienne funkcjonowanie i jakość życia związaną ze zdrowiem (HRQOL, *health-related quality of life*) i ujawniają ważne, skupione na chorym informacje na temat jakości opieki. W praktyce klinicznej i w badaniach klinicznych PROM mogą być mierzone przy użyciu w pełni opracowanych i zwalidowanych kwestionariuszy (nazywanych niekiedy „narzędziami” lub „instrumentami”). PROM opracowują wspólnie chorzy i specjaliści; zawierają one pytania wynikające z obaw i doświadczeń pacjentów.

Podczas leczenia onkologicznego i po jego zakończeniu często występują dolegliwości psychiczne. Są one głównym czynnikiem obniżającym różne obszary jakości życia, takie jak poczucie własnej wartości, zmiana ról par w związkach, izolacja społeczna itp. U niewielkiej części chorych dolegliwości te mogą nawet wywołać zaburzenia psychiczne, np. kliniczną depresję. W ramach opieki zdrowotnej należy zapewnić chorym wsparcie psychologiczne, zarówno w celu wykrycia, jak i zarządzania takimi zmianami w samopoczuciu. W trakcie leczenia i po jego zakończeniu wielu pacjentów onkologicznych może doświadczać trudności społecznych we wszystkich dziedzinach życia, w relacjach z opieką medyczną i rodziną, a także w sytuacji finansowej, mieszkaniowej i mobilności. Chorzy na nowotwory mają prawo oczekiwać od pracowników opieki medycznej i społecznej świadomości tych wyzwań, umiejętności odpowiedniej oceny i pomiarów oraz udzielenia porady i wsparcia celem zmniejszenia trudności społecznych i finansowych.

## ZINTEGROWANA OPIEKA WSPOMAGAJĄCA I PALIATYWNA

Masz prawo do:

Możliwie najlepszego leczenia wspomagającego i paliatywnego w ciągu całej choroby.

Wyjaśnienie

**Pacjenci onkologiczni powinni** mieć dostęp do opieki wspomagającej i paliatywnej na wszystkich etapach choroby — od rozpoznania do wyleczenia, a także w końcowej fazie życia. Bywa to szczególnie ważne, jeśli choroba staje się nieuleczalna. Pacjent może zdecydować o rezygnacji lub przerwaniu konkretnego leczenia przeciwnowotworowego, takiego jak operacja, radioterapia lub chemioterapia, i wybrać w zamian opiekę wspomagającą i paliatywną w celu złagodzenia objawów. Chory ma prawo do podejmowania własnych decyzji dotyczących końca życia oraz do poszanowania swoich wyborów z uwzględnieniem regulacji prawnych kraju, w którym otrzymuje opiekę. Chory może z góry podjąć decyzje dotyczące opieki, aby jego życzenia były jasne w przyszłości.

Opieka wspomagająca i paliatywna może pochodzić z wielu źródeł — można jej udzielić w ramach opieki zdrowotnej, w jego społeczności, w szpitalach lub hospicjach, przez rodziny i opiekunów oraz organizacje pacjentów. Mogą ją sprawować zespoły opieki onkologicznej oraz pełnoetatowi specjaliści opieki paliatywnej. Specjalistyczna opieka wspomagająca jest często dostępna w wyspecjalizowanych jednostkach opieki paliatywnej, gdzie wsparcie psychospołeczne i łagodzenie objawów uzupełniają złożone, dopasowane do indywidualnej sytuacji, zaawansowane metody poprawiające jakość życia.

Udowodniono, że rozpoczęcie opieki wspomagającej i paliatywnej na wczesnym etapie leczenia onkologicznego może poprawiać jakość ich życia, a czasem także wskaźniki przeżycia.

Zapewnienie pacjentom dobrej komunikacji oraz opieki wspomagającej i paliatywnej może poprawić samopoczucie i wyniki leczenia, zmniejszyć liczbę przyjęć do szpitala i czas hospitalizacji oraz obniżyć ogólne koszty opieki zdrowotnej.

W większości krajów europejskich medycyna paliatywna jest dyscypliną kliniczną odrębną od onkologii, a zespoły zapewniające opiekę paliatywną zajmują się pacjentami z różnymi schorzeniami, nie tylko nowotworami. Wsparcie chorych onkologicznych stanowi jednak znaczącą część opieki paliatywnej, a sprawujące ją wielodyscyplinarne zespoły mają rozległą wiedzę specjalistyczną w zakresie wspierania pacjentów i radzenia sobie z ich objawami i problemami na wszystkich etapach choroby. Ścisła współpraca między zespołami opieki onkologicznej i paliatywnej jest cechą dobrej praktyki klinicznej.

## WYCHODZENIE Z CHOROBY I REHABILITACJA

Masz prawo do:

Otrzymania i omówienia z zespołem opieki przejrzystego, dobrze zorganizowanego i osiągalnego planu wychodzenia z choroby i rehabilitacji.

Wyjaśnienie

**Opieka nad chorymi onkologicznymi powinna** uwzględniać ich potrzeby jako ozdrowieńców. W odpowiedzi na rosnącą liczbę zachorowań coraz większy nacisk kładzie się na jakość życia. W tym kontekście wychodzenie z choroby (*survivorship*) ma różne definicje. Może dotyczyć wszystkich pacjentów onkologicznych i obejmować wszystkie fazy ich choroby. Częściej jednak terminem tym określa się życie chorych po zakończeniu aktywnego leczenia. Wspieranie wychodzenia z choroby można jednak rozpocząć wcześniej. Istnieje szereg doświadczonych organizacji wspierających chorych, do których należy ich kierować w celu uzyskania pomocy i porad, w tym w kwestiach związanych z pracą i finansami.

Choroba nowotworowa i jej leczenie mogą mieć znaczący i długotrwały wpływ na codzienne życie. Niektórzy ozdrowieńcy stają w obliczu wielu wyzwań, w tym problemów fizycznych, pogorszenia jakości życia, stresu psychicznego, problemów seksualnych, społecznych czy finansowych. Niektóre konsekwencje mogą się pojawić pięć lub dziesięć lat po leczeniu (tzw. późne skutki) i istotnie wpływać na dalsze życie. Przykładowo, ozdrowieńcy mogą być bardziej narażeni na drugi nowotwór, niektóre leki przeciwnowotworowe mogą zwiększać ryzyko chorób serca, a długotrwała terapia hormonalna może prowadzić do osteoporozy.

Wspieranie ozdrowieńców obejmuje też aspekty psychospołeczne, takie jak pomoc w radzeniu sobie z zakłóceniem normalnego życia, konsekwencjami leczenia, niepewnością i zmianą stylu życia. Przebyta choroba może zaburzać role społeczne i seksualne oraz tożsamość. Znaczącą pomoc w takich przypadkach można uzyskać od organizacji wspierających pacjentów.

Dobra opieka onkologiczna powinna obejmować aktywne podejście do wyzwań stojących przed ozdrowieńcami. Każdy pacjent powinien otrzymać indywidualny plan wychodzenia z choroby przygotowany w uzgodnieniu ze specjalistami prowadzącymi opiekę medyczną i w pełni wyjaśniony. Organizacje wspierające pacjentów mają duże doświadczenie w praktycznych kwestiach, np. związanych z pracą, podróżowaniem, spędzaniem wolnego czasu itp. Ważne jest, aby specjaliści zajmujący się chorobami nowotworowymi i pacjenci wspólnie zidentyfikowali i omówili wszelkie potencjalne trudności oraz ryzyko, które mogą spotkać chorego. W kolejnym kroku można podjąć konkretne działania w celu zmniejszenia czy uniknięcia tych problemów. Mogą one obejmować zmiany stylu życia, takie jak zaniechanie palenia tytoniu, utrzymanie aktywności fizycznej, dobre odżywianie i zachowanie właściwej masy ciała. Mogą także dotyczyć dalszych działań medycznych, w tym badań przesiewowych pod kątem późnych powikłań choroby i jej leczenia. Opieka wspierająca powinna być dostępna dla pacjentów z problemami fizycznymi, psychicznymi, seksualnymi czy społecznymi oraz z późnymi powikłaniami choroby lub leczenia. Plany opieki należy regularnie weryfikować i aktualizować w celu ich dostosowania do dynamiki okoliczności i zmieniających się celów życiowych.

## REINTEGRACJA

Masz prawo do:

Pełnego powrotu do społeczeństwa i ochrony przed stygmatyzacją i dyskryminacją związaną z chorobą nowotworową oraz — w miarę możliwości — powrotu do normalnego życia

Wyjaśnienie

**Chorzy onkologiczni powinni** mieć możliwość reintegracji ze społeczeństwem w najszerszym możliwym zakresie, niezależnie od takich czynników, jak wiek, miejsce zamieszkania, preferencje seksualne, płeć, pochodzenie etniczne, zdolności poznawcze, religia, stan psychiczny, wykształcenie, zawód czy klasa społeczno-ekonomiczna. Coraz więcej osób, które przeżyły raka, podczas reintegracji ze społeczeństwem staje w obliczu tych wyzwań. Trudności związane z kontynuacją lub powrotem do pracy mogą obejmować utratę zatrudnienia, brak możliwości awansu lub niemożność odbywania podróży służbowych.

Ozdrowieńcom należy zapewnić odpowiednie wsparcie i porady, które pomogą im w reintegracji, utrzymaniu jakości życia, zapewnieniu zdolności do uzyskiwania dochodów oraz prowadzeniu aktywnego i satysfakcjonującego życia społecznego, a także wnoszenia własnego wkładu w społeczeństwo. Takiego wsparcia należy udzielić na jak najwcześniejszym etapie przez zespół opieki onkologicznej. Część z nich mogą zapewnić same zespoły opieki onkologicznej, a inne — grupy rzeczników pacjentów dysponujące specjalistyczną wiedzą w zakresie doradzania ozdrowieńcom na temat przepisów socjalnych, rozmów z pracodawcami itp. Choroba nowotworowa może zakłócić życie rodzinne i społeczne oraz powodować znaczną absencję w pracy. U pacjentów mogą występować długotrwałe konsekwencje choroby lub przebytego leczenia. Zmęczenie, problemy emocjonalne i psychiczne, uporczywe i nawracające dolegliwości lub problemy ze skupieniem się i pamięcią mogą znacznie obniżyć zdolność ozdrowieńców do pracy. Problemy te najczęściej są krótkotrwałe, ale czasami mogą się utrzymywać przez dłuższy czas. Wśród ozdrowieńców istnieje zwiększone ryzyko bezrobocia — jest ono 1,4 raza wyższe niż w dobranej wiekiem ogólnej populacji.

Działania wspierające reintegrację w miejscu pracy mogą obejmować uelastycznienie lub skrócenie godzin pracy, modyfikację obowiązków, pomoc zawodową, a także wsparcie psychologiczne i edukacyjne. Niekiedy pomoc tę można realizować telefonicznie, przez portale internetowe lub za pośrednictwem wyspecjalizowanych grup wsparcia. Pracodawcy, niezależnie od stopnia ich zmotywowania, mogą potrzebować pomocy w opracowaniu działań wspierających pacjentów w powrocie do pracy. Zespoły sprawujące opiekę zdrowotną i niektóre organizacje mogą pomóc w powrocie do pracy, w tym w zawieraniu umów z pracodawcą w momencie zachorowania i dyskusji z działami kadr na temat powrotu do pracy. Niektóre kraje oferują elastyczne programy reintegracji za pośrednictwem opieki społecznej. Obecnie wsparcie dla chorych onkologicznych powracających do pracy różni się znacznie w poszczególnych krajach Europy. Pacjenci onkologiczni powinni również mieć prawo do „bycia zapomnianymi”, aby w procesie powrotu do normalnego życia uniknąć stygmatyzacji wcześniejszą chorobą i leczeniem.



## Diagnostyka molekularna nowotworów — podejście praktyczne

Niniejszy artykuł stanowi aktualizację (październik 2024) opracowania: Tysarowski A, Szumera-Ciećkiewicz A, Marszałek A i wsp. Diagnostyka molekularna nowotworów — podejście praktyczne. *Biuletyn Polskiego Towarzystwa Onkologicznego Nowotwory* 2023; 8(3): 212–226.

Andrzej Tysarowski<sup>1</sup>, Anna Szumera-Ciećkiewicz<sup>1</sup>, Andrzej Marszałek<sup>2, 5</sup>, Artur Kowalik<sup>3, 4</sup>,  
Katarzyna Seliga<sup>1</sup>, Mariusz Bidziński<sup>1</sup>, Elżbieta Senkus-Konefka<sup>5</sup>, Lucjan Wyrwicz<sup>1</sup>,  
Radosław Mądry<sup>6</sup>, Adam Płużański<sup>1</sup>, Magdalena Sakowicz<sup>1</sup>, Maciej Krzakowski<sup>1</sup>,  
Piotr Rutkowski<sup>1</sup>, Tomasz Kubiатовski<sup>7</sup>

<sup>1</sup>Narodowy Instytut Onkologii im. M. Skłodowskiej-Curie, Państwowy Instytut Badawczy, Warszawa

<sup>2</sup>Wielkopolskie Centrum Onkologii, Poznań

<sup>3</sup>Świętokrzyskie Centrum Onkologii, Kielce

<sup>4</sup>Uniwersytet Jana Kochanowskiego w Kielcach, Kielce

<sup>5</sup>Gdański Uniwersytet Medyczny, Gdańsk

<sup>6</sup>Uniwersytet Medyczny, Poznań

<sup>7</sup>Uniwersytet Warmińsko-Mazurski, Olsztyn

Wprowadzenie terapii celowanych opartych na przeciwciałach monoklonalnych lub drobnocząsteczkowych inhibitorach kinaz do leczenia chorób nowotworowych doprowadziło do istotnej poprawy wyników leczenia wybranych chorych. Wydłużenie czasu przeżycia bez progresji choroby czy przeżycia całkowitego wiąże się jednak z koniecznością wykonania na etapie diagnostyki szeregu oznaczeń molekularnych. Ich mnogość — narzucana zapisami programów lekowych — stwarza ogromne problemy we właściwym doborze poszczególnych oznaczeń oraz stanowi istotne wyzwanie w procesie rozliczania wykonanych badań. W tym opracowaniu podsumowano najważniejsze aspekty diagnostyki molekularnej nowotworów zalecanej i dostępnej w praktyce klinicznej w Polsce.

**Słowa kluczowe:** terapie celowane, diagnostyka genetyczna w chorobach nowotworowych, rozliczanie badań genetycznych

Dynamiczny rozwój biologii molekularnej doprowadził do poznania szeregu zjawisk leżących u podstaw procesu transformacji nowotworowej oraz przyczynił się do szybkiego rozwoju terapii opartych na przeciwciałach monoklonalnych i drobnocząsteczkowych inhibitorach kinaz. Jak wykazano w licznych analizach, leki te są jednak skuteczne jedynie u wy-

branych chorych, stąd też konieczność wykonania na etapie diagnostyki wielu oznaczeń molekularnych pozwalających na identyfikację osób, które mogą odnieść największe korzyści z zastosowanego leczenia. Mnogość oznaczeń narzucanych zapisami programów lekowych rodzi wiele pytań dotyczących doboru metody badania, norm jakościowych jakie powinny

### Jak cytować / How to cite:

Tysarowski A, Szumera-Ciećkiewicz A, Marszałek A, Kowalik A, Seliga K, Bidziński M, Senkus-Konefka E, Wyrwicz L, Mądry R, Płużański A, Sakowicz M, Krzakowski M, Piotr Rutkowski, Kubiатовski T. *Diagnostyka molekularna nowotworów — podejście praktyczne. Biuletyn PTO NOWOTWORY* 2024; 74: 419–436.

być spełnione przez laboratoria diagnostyczne oraz najważniejsze — dotyczące możliwości rozliczenia poszczególnych analiz. W tym opracowaniu podsumowano najważniejsze aspekty diagnostyki molekularnej nowotworów zalecanej i dostępnej w praktyce klinicznej w Polsce.

### **Wykonywanie badań genetycznych w medycznych laboratoriach diagnostycznych**

Zakłady/Pracownie Diagnostyki Genetycznej zlokalizowane w referencyjnych ośrodkach onkologicznych powinny zatrudniać zespół doświadczonych diagnostów laboratoryjnych i specjalistów z zakresu laboratoryjnej genetyki medycznej. Podstawową rolą jednostki jest wykonywanie diagnostycznych badań genetycznych mających na celu identyfikację zmian germinalnych (zmiany konstytutywne) i somatycznych (badania genetyczne w nowotworach nabytych). Genetyczna diagnostyka nowotworów umożliwia przede wszystkim ich różnicowanie, kwalifikację pacjentów do terapii celowanych, jak również pozwala na monitorowanie przebiegu leczenia [1]. W procesie diagnostycznym analizy molekularne znajdują również zastosowanie w określeniu ryzyka rozwoju danego nowotworu oraz stanowią podstawę do objęcia poradnictwem genetycznym i profilaktyką członków rodzin z grup podwyższonego ryzyka zachorowania [2].

Wykonywanie badań genetycznych w ramach jednego podmiotu medycznego daje możliwość prowadzenia zintegrowanej, interdyscyplinarnej diagnostyki onkologicznej. Struktura organizacyjna i ścisła, wielospecjalistyczna współpraca diagnostów laboratoryjnych, klinicystów, patomorfologów i genetyków umożliwia przeprowadzenie specjalistycznej i kompleksowej diagnostyki w jednym ośrodku, bez konieczności wysyłania materiału do jednostek zewnętrznych. Dzięki temu czas badania jest skrócony do minimum, zapewniona jest możliwość skonsultowania przypadku przez specjalistów z różnych dziedzin medycznych, a jednocześnie ryzyko związane z transportem próbki (np. utrata materiału bądź jego jakości) jest ograniczone, poprzez stosowanie spójnych procedur zabezpieczania materiału. Co niezwykle istotne, materiał pozostaje w ośrodku i jest dostępny w razie konieczności wykonania ponownej analizy opartej na innej technologii. Dodatkowo, jeśli nie uzyskano wiarygodnego wyniku badania (np. z powodu degradacji materiału genetycznego), można szybko zareagować, pobierając nową próbkę lub wykorzystać materiał pobrany w trakcie innego zabiegu/biopsji (oczywiście jeśli materiał archiwalny jest reprezentatywny) [3].

Krew obwodową, do oceny zmian germinalnych lub zmian somatycznych (tzw. płynna biopsja) na poziomie pozakomórkowych kwasów nukleinowych (ctDNA, *circulating tumor DNA*), będącą materiałem do badań genetycznych, pobiera się po uprzednim uzyskaniu pisemnej zgody pacjenta na diagnostyczne badanie genetyczne. Przekazuje się ją bezpośrednio do jednostki genetycznej. Materiał histopatologiczny stanowiący podstawę dla badania genetycznego (materiał

archiwalny utrwalony w postaci bloczków parafinowych), po uzyskaniu zgody pacjenta na diagnostyczne badanie genetyczne, musi podlegać ocenie patomorfologicznej, której elementem jest określenie przydatności materiału do badań molekularnych i dobór optymalnej próbki (patrz część dotycząca roli patomorfologii w diagnostyce molekularnej) [4].

Raport z przeprowadzonego diagnostycznego badania genetycznego powinien zawierać wynik, jego precyzyjną interpretację zrozumiałą dla onkologa klinicznego, genetyka klinicznego, patomorfologa oraz pacjenta, a także opis i zakres zastosowanej metody [5].

Badania genetyczne wykonuje się wyłącznie na aparaturze posiadającej pełną dokumentację techniczną obejmującą naprawy, prowadzone walidacje i potwierdzenia dokonywanych corocznie przeglądów (rozporządzenie Ministra Zdrowia z dnia 21 marca 2006 roku (Dz.U. 2006, nr 59, poz. 422 z późn. zm.). Laboratorium genetyczne powinno mieć również wieloletnie doświadczenie (przynajmniej 5 lat) w pracy z materiałem z krwi obwodowej, tkankowym, cytologicznym, pozakomórkowymi kwasami nukleinowymi oraz posiadać opracowane i wdrożone procedury, instrukcje laboratoryjne i wewnętrzne systemy kontroli jakości. Kierownikiem jednostki może być wyłącznie specjalista w dziedzinie laboratoryjnej genetyki medycznej, a samo laboratorium musi posiadać udokumentowane doświadczenie (certyfikaty międzynarodowych kontroli jakości) w wykonywaniu badań zmian germinalnych i somatycznych. Również cały personel powinien posiadać doświadczenie i biegłość w interpretowaniu zidentyfikowanych wariantów genetycznych na podstawie medycznych baz danych, aktualnego piśmiennictwa medycznego oraz bioinformatycznych programów analitycznych *in silico*. Całość wymogów stawianych przed pracownikami diagnostycznymi reguluje Rozporządzenie Ministra Zdrowia w sprawie standardów jakości dla laboratoriów diagnostycznych i mikrobiologicznych (Dz.U. 2019, poz. 1923).

Laboratoria wykonujące badania genetyczne na potrzeby diagnostyki onkologicznej muszą zapewniać stały dostęp do następujących badań molekularnych:

- sekwencjonowanie bezpośrednio metodą Sanger: zmiany germinalne i somatyczne — badania wybranych fragmentów DNA genów, w których mogą być zlokalizowane warianty patogenne; celowane badania wskazanych wariantów genetycznych; weryfikacja wariantów uzyskanych w metodach wielkoskalowych sekwencjonowania następnej generacji (NGS, *next generation sequencing*). Zaleca się, aby utkanie nowotworowe stanowiło nie mniej niż 20% pobranego materiału histopatologicznego. Zaleca się wykonywanie makro- lub mikrodysekcji w celu uzyskania jak najwyższego odsetka utkania nowotworowego.
- sekwencjonowanie następnej generacji: technologia przeznaczona do kompleksowej diagnostyki molekularnej umożliwiającej jednoczasową detekcję wielu markerów molekularnych oraz wielu klas zmian genetycznych



- (zmiany punktowe, małe delecje/insercje, duże delecje, amplifikacja, fuzje genowe) w tym tzw. sygnatur genomowych, takich jak niestabilność mikrosatelitarna (MSI, *micro-satellite instability*), ocena ładunku mutacyjnego guza (TMB, *tumour mutational burden*), ocena deficytu rekombinacji homologicznej (HRD, *homologous recombination deficiency*). Zarówno w przypadku badań zmian germinalnych, jak i somatycznych najczęściej zastosowanie ma tzw. panelowe (celowane) sekwencjonowanie następnej generacji polegające na ocenie wybranej puli genów. Zaleca się, aby wykorzystane do oceny materiału histopatologicznego utkanie nowotworowe, stanowiło nie mniej niż 20% materiału badanych preparatów (w przypadku oceny statusu HRD — nie mniej niż 30%). W celu uzyskania jak najwyższego odsetka utkania nowotworowego w badanym preparacie poleca się wykonywanie makro- lub mikrodysekcji;
- reakcja łańcuchowa polimerazy w czasie rzeczywistym (qPCR; modyfikacja metody PCR, *polymerase chain reaction*), czyli tzw. ilościowy PCR, to szybka i charakteryzująca się wysoką czułością (1–0,2%) metoda stosowana do identyfikacji tylko znanych wariantów genetycznych; umożliwia ona identyfikację zmian genetycznych w materiale zawierającym niewielką objętość utkania nowotworowego (5–15%) i krążącego DNA (ctDN, *circulating tumour DNA*). W celu uzyskania jak najwyższego odsetka utkania nowotworowego zaleca się wykonywanie makro- lub mikrodysekcji;
  - fluorescencyjna hybrydyzacja *in situ* (FISH, *fluorescent in situ hybridization*; określana także jako CISH, *chromogenic in situ hybridization*) — to metoda rutynowo używana podczas diagnostyki rearanżacji genowych, takich jak fuzje genowe lub amplifikacje genów;
  - odmiana reakcji łańcuchowej polimerazy oparta na wielokrotnej ligacji (MLPA, *multiplex ligation-dependent probe amplification*) – metoda przeznaczona do oceny dużych rearanżacji genetycznych, takich jak delecje i duplikacje. Wykorzystuje się ją przede wszystkim do oceny zmian germinalnych, często do weryfikacji zmian identyfikowanych za pomocą technik wielkoskalowych, takich jak NGS;
  - inne techniki: ddPCR (*droplet digital PCR*) — jedna z najbardziej czułych technik biologii molekularnej znajdująca zastosowanie w badaniu wybranych wariantów genetycznych szczególnie na poziomie ctDNA. Pirosekwencjonowanie — metoda pozwalająca między innymi na ocenę metylacji wybranych sekwencji DNA (aCGH, *array comparative genomic hybridization*);
  - metoda cytogenetyczna polegająca na detekcji utraty lub amplifikacji regionów chromosomowych lub genu/genów, charakteryzująca się bardzo dużą rozdzielczością. Inne macierze — do oceny polimorfizmu pojedynczych nukleotydów (SNP, *single nucleotide polymorphism*) oraz do oceny profilu ekspresji genów.

## Rola patomorfologii w diagnostyce molekularnej

Materiał tkankowy i cytologiczny jest wykorzystywany do badań metodami biologii molekularnej przede wszystkim w celu ustalenia właściwego rozpoznania patomorfologicznego nowotworu — zgodnie z aktualnie obowiązującymi klasyfikacjami Światowej Organizacji Zdrowia (WHO, *World Health Organization*) oraz do identyfikacji chorych, którzy mogą odnieść największe korzyści z terapii spersonalizowanych. W badania te zaangażowany jest zespół diagnostyczny obejmujący lekarzy patomorfologów, diagnostów laboratoryjnych, diagnostów laboratoryjnych ze specjalizacją z zakresu laboratoryjnej genetyki medycznej, biologów i biotechnologów oraz techników laboratoryjnych. Zakłady/pracownie patomorfologii (jednostki diagnostyki patomorfologicznej), działające w strukturze wysoko specjalistycznych podmiotów leczniczych, pełniące funkcję ośrodków referencyjnych, bezwzględnie powinny zapewniać dostęp do wymienionych rodzajów badań, wykonywanych na bazie własnych pracowni bądź w ścisłej współpracy z medycznymi laboratoriami diagnostycznymi wykonującymi analizy z zakresu laboratoryjnej genetyki medycznej [6, 7].

Jakość materiału genetycznego (możliwie najmniejszy stopień degradacji DNA/RNA) zależy od zachowania właściwych procedur na poszczególnych etapach opracowania materiału biologicznego. Najważniejsze czynniki pozwalające zachować wysoką jakość materiału tkankowego to:

- możliwie jak najszybsze dostarczenie pobranego materiału do zakładu patomorfologii;
- utrwalenie w 10% buforowanej formalinie (4% roztwór formaldehydu, pH 7,2–7,4, w temperaturze nie wyższej niż pokojowa);
- dostosowanie czasu utrwalenia do wielkości materiału (materiał histologiczny mały: do 24/48 h, materiał histologiczny duży: do 48/72 h).

Proces dalszej obróbki materiału tkankowego musi podlegać standaryzacji zgodnie ze standardami/wytycznymi zaakceptowanymi przez Ministerstwo Zdrowia oraz procedurami rekomendowanymi przez Polskie Towarzystwo Patologów i ich kolejnymi aktualizacjami. Każda próbka (bloczek parafinowy i odpowiadający mu preparat mikroskopowy barwiony hematoksyliną i eozyną) — pochodząca z wyselekcjonowanego materiału z badania patomorfologicznego — przeznaczona do badania molekularnego musi być oceniona przez lekarza patomorfologa w celu potwierdzenia rozpoznania i określenia obecności utkania nowotworowego (wraz z podaniem odsetka komórek nowotworowych w preparacie). Lekarz patomorfolog wybiera najlepszą możliwą próbkę (procedura kwalifikacji materiału do badania molekularnego) w kontekście rodzaju badania, uwzględniając także kolejność planowanych etapów diagnostyki. W przypadku materiałów nadesłanych z innych ośrodków, zasadne jest udostępnienie wszystkich blozków parafinowych w celu wyboru materiału o najwyższej

jakości i odpowiedniej kwalifikacji do badania molekularnego. W przypadku braku odpowiedniego materiału do badania molekularnego (m.in. materiał zbyt skąpy, zbyt mały odsetek komórek nowotworowych, uszkodzenie techniczne materiału) lekarz patomorfolog może zalecić ponowne pobranie materiału od pacjenta. Wymogi techniczne pobrania materiału z bloczka parafinowego do celów izolacji kwasów nukleinowych (krojenie bloczków, sposób przechowywania i przekazywania do badań molekularnych) zostały szczegółowo omówione w przywołanych wyżej wytycznych.

Rozmazy cytologiczne (materiał cytologii złuszczeniowej i cytologii aspiracyjnej, w postaci rozmazów na szkiełkach podstawowych, utrwalonych 95–96% alkoholem) oraz cytobloki (materiał cytologii złuszczeniowej i cytologii aspiracyjnej utrwalony i zatopiony w bloczku parafinowym) również mogą stanowić wartościowy materiał do badań molekularnych. Obowiązują zasady kwalifikacji próbki przez lekarza patomorfologa tożsame z opisanymi powyżej i odnoszącymi się do materiału tkankowego. W przypadku rozmazów zaleca się cyfrową archiwizację preparatów przed przekazaniem ich do analizy molekularnej, gdyż materiał biologiczny niemal w całości jest nieodwracalnie zużywany.

Wynik oceny molekularnej, zarówno niezbędny do ustalenia rozpoznania patomorfologicznego, jak i na potrzeby leczenia spersonalizowanego, powinien zostać włączony do ostatecznego/kompleksowego raportu patomorfologicznego (zawierającego podsumowanie w postaci tzw. raportu synoptycznego) — w przypadku, gdy medyczne laboratorium diagnostyczne jest częścią jednostki diagnostyki patomorfologicznej — lub stanowić załącznik do raportu. Niezależnie od struktury organizacyjnej przekazywanie materiału do badania molekularnego wymaga współpracy i sprawnej komunikacji, aby zapewnić płynność i optymalny przebieg prowadzonej diagnostyki. Odpowiednią diagnostykę patomorfologiczną może ułatwić odrębne finansowanie tych badań w ramach przygotowanych zasad w oparciu o model JGPato.

### **Finansowania diagnostycznych badań genetycznych przez publicznego płatnika**

Prawidłowo przeprowadzona diagnostyka genetyczna nowotworu z użyciem nowoczesnych metod badawczych biologii molekularnej pozytywnie wpływa na efekty leczenia chorych, jednak wymaga dodatkowych nakładów finansowych. Koszty badań genetycznych u pacjentów onkologicznych są zróżnicowane i zależą od użytej techniki badawczej oraz liczby/rodzaju wykonanych procedur, które są niezbędne dla uzyskania jednoznacznego, klinicznie użytecznego wyniku. W tabeli I zamieszczono dane dotyczące diagnostyki genetycznej dla poszczególnych typów nowotworów wraz z metodą i rodzajem finansowania. Badania genetyczne w diagnostyce chorób nowotworowych mogą być rozliczane w ramach dostępnych produktów rozliczeniowych, głównie

w trzech umowach zawieranych z Narodowym Funduszem Zdrowia.

Publiczny płatnik, uwzględniając zróżnicowane koszty badań genetycznych u pacjentów onkologicznych, wprowadził od 2017 roku możliwość ich finansowania w umowie leczenia szpitalne. Finansowanie to zależy od rozpoznania ICD-10, użytej technologii diagnostycznej, liczby i rodzaju wykonanych oznaczeń oraz od momentu pobrania materiału do badania, to jest:

- materiału archiwalnego — dostarczonego z innego ośrodka lub pobranego w danym podmiocie leczniczym podczas procedury diagnostycznej w trakcie wcześniejszej hospitalizacji bądź wizyty ambulatoryjnej (bloczki i szkiełka);
- materiału świeżego — pobranego w trakcie hospitalizacji (krew obwodowa lub materiał pobrany w trakcie zabiegu).

Zgodnie z zapisami Zarządzenia Prezesa Narodowego Funduszu Zdrowia dotyczącego warunków zawierania i realizacji umów w rodzaju leczenia szpitalne (z późn. zm.), możliwość rozliczania genetycznych badań diagnostycznych w chorobach nowotworowych została przypisana piętnastu zakresom, zarówno zachowawczym, jak i zabiegowym (zgodnie z załącznikiem 1c do powyższego Zarządzenia). Są to:

- chirurgia dziecięca;
- chirurgia klatki piersiowej;
- chirurgia onkologiczna;
- choroby płuc (w tym u dzieci);
- endokrynologia;
- gastroenterologia;
- ginekologia onkologiczna;
- hematologia;
- neonatologia;
- neurochirurgia;
- onkologia i hematologia dziecięca;
- onkologia kliniczna;
- otorynolaryngologia;
- położnictwo i ginekologia;
- urologia.

Nie ma możliwości rozliczenia badań genetycznych w zakresie chirurgii ogólnej.

Rozliczeniu badań genetycznych w chorobach nowotworowych w ramach umowy leczenia szpitalne dedykowane są produkty rozliczeniowe z katalogu 1c (do sumowania), które umożliwiają sfinansowanie diagnostycznych badań genetycznych z materiału pobranego w trakcie hospitalizacji lub z materiału archiwalnego w trybie ambulatoryjnym:

- podstawowe badania genetyczne w chorobach nowotworowych (kod 5.53.01.0005001) — refundacja 649 pkt;
- złożone badania genetyczne w chorobach nowotworowych (kod 5.53.01.0005002) — refundacja 1298 pkt;
- zaawansowane badania genetyczne w chorobach nowotworowych (kod 5.53.01.0005003) — refundacja 2434 pkt.

Obecnie jest to najkorzystniejszy wariant rozliczenia badań genetycznych w chorobach nowotworowych (ryc. 1).

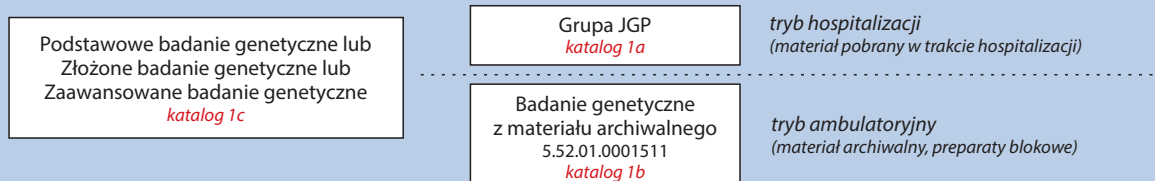
ZARZĄDZENIE NR 37/2024/DSOZ PREZESA NARODOWEGO FUNDUSZU ZDROWIA z dnia 29 marca 2024 r.  
w sprawie określenia warunków zawierania i realizacji umów w rodzaju leczenie szpitalne  
oraz leczenie szpitalne — świadczenia wysokospecjalistyczne

- produkty rozliczeniowe obejmujące **zakres badań określony w zał. nr 7** — co najmniej jedno z badań wskazanych w kategorii szczegółowej,
- produkty do rozliczenia **w dacie hospitalizacji**, podczas której pobrano materiał do badania, nie wcześniej niż po otrzymaniu jego wyniku,
- lub **w trybie ambulatoryjnym** rozliczane z produktem o kodzie: 5.52.01.0001511 — *badanie archiwalne*,
- **nie można łączyć z produktem o kodzie: 5.10.00.0000041** — *kompleksowa diagnostyka genetyczna w chorobach nowotworowych* z zakresu badania genetycznego z katalogu świadczeń zdrowotnych kontraktowanych odrębnie,
- nie można wykazywać łącznie z produktami o kodach: 5.53.01.0005001, 5.53.01.0005002, 5.53.01.0005003.

- **Podstawowe badania genetyczne** w chorobach nowotworowych (kod 5.53.01.0005001) — **649 pkt**
- **Złożone badania genetyczne** w chorobach nowotworowych (kod 5.53.01.0005002) — **1298 pkt**
- **Zaawansowane badania genetyczne** w chorobach nowotworowych (kod 5.53.01.0005003) — **2 434 pkt**

MOŻLIWOŚĆ ROZLICZENIA W PAKIECIE ONKOLOGICZNYM

Produkty rozliczeniowe możliwe do sumowania z grupami JGP z katalogu 1a lub z produktem rozliczeniowym: badanie genetyczne z materiału archiwalnego



Opracowanie własne. ŹRÓDŁO: ZARZĄDZENIE NR 37/2024/DSOZ PREZESA NARODOWEGO FUNDUSZU ZDROWIA z dnia 29 marca 2024 r. w sprawie określenia warunków zawierania i realizacji umów w rodzaju leczenie szpitalne oraz leczenie szpitalne – świadczenia wysokospecjalistyczne

**Rycina 1.** Produkty rozliczeniowe z katalogu 1c (do sumowania), które umożliwiają sfinansowanie wykonanych diagnostycznych badań genetycznych w chorobach nowotworowych z materiału pobranego w trakcie hospitalizacji lub materiału archiwalnego w trybie ambulatoryjnym

Podstawowym warunkiem rozliczenia badań genetycznych w ramach umowy na leczenie szpitalne w chorobach nowotworowych jest posiadanie kontraktu z NFZ na udzielenie świadczeń zdrowotnych w zakresie leczenia szpitalnego w przynajmniej jednym z wymienionych obszarów z katalogu 1c zarządzenia. Hospitalizacja, w ramach której pobierany jest materiał świeży do badania genetycznego, powinna być uzasadniona względami medycznymi i odpowiednio udokumentowana. Po otrzymaniu wyniku badania genetycznego należy dosumować do grupy JGP z katalogu 1a odpowiedni produkt rozliczeniowy wskazany przez pracownię genetyczną: podstawowe, złożone lub zaawansowane badanie genetyczne w chorobach nowotworowych.

Dopuszczalne jest również rozliczenie powyższych produktów rozliczeniowych w trybie ambulatoryjnym z materiału archiwalnego w przypadku konieczności modyfikacji planu leczenia. Wówczas sprawozdaje się i rozlicza badania genetyczne z produktem 5.52.01.0001511 badanie genetyczne z materiału archiwalnego, którego wartość wynosi 0 pkt. Obowiązkowe jest również sprawozdanie pierwotnej daty pobrania materiału do badania.

Ponadto refundacja badań genetycznych w chorobach nowotworowych może odbywać się w ramach innych umów zawieranych przez świadczeniodawców z Narodowym Funduszem Zdrowia (ryc. 2), czyli:

- umowy w rodzaju świadczenia odrębnie kontraktowane (SOK) — badanie na materiale pobranym w trakcie

procedury diagnostycznej ambulatoryjnej lub szpitalnej można rozliczyć i sprawozdać w ramach produktu (5.10.00.000041) kompleksowa diagnostyka genetyczna chorób nowotworowych 534 pkt.;

- umowy w zakresie ambulatoryjnej opieki specjalistycznej za pomocą produktu rozliczeniowego 5.03.00.000021 — wykrywanie RNA/DNA za pomocą badań molekularnych (PCR/PFGE) 300 pkt (jest to opcja najmniej korzystna finansowo);
- hematologiczne programy lekowe — dopuszczalne jest rozliczenie badań genetycznych w trakcie kwalifikacji do programów lekowych jako świadczenie tzw. ryczałt diagnostyczny;
- programu opieki nad rodzinami wysokiego, dziedzicznego uwarunkowanego ryzyka — od września 2022 niektórzy świadczeniodawcy mogą realizować określone badania genetyczne w ramach programów dotyczących ryzyka zachorowania na raka piersi lub raka jajnika oraz raka jelita grubego lub raka błony śluzowej trzonu macicy.

**Jedną z barier rozwoju zaawansowanej diagnostyki genetycznej jest przede wszystkim brak możliwości korzystnego finansowania badań genetycznych w trybie ambulatoryjnym z materiału świeżego np. krwi obwodowej.**

Obecnie konieczne jest zwiększenie dostępu do finansowania badań genetycznych w chorobach nowotworowych w przypadku materiału świeżego (krwi obwodowej)

## FINANSOWANIE BADAŃ GENETYCZNYCH W CHOROBYCH NOWOTWOROWYCH

ZARZĄDZENIE NR 167/2019/DSOZ PREZESA NARODOWEGO FUNDUSZU ZDROWIA z dnia 29 listopada 2019 r. w sprawie określenia warunków zawierania i realizacji umów w rodzaju świadczenia zdrowotne kontraktowane odrębnie, ze zmianami

### Umowa świadczenia zdrowotnych kontraktowane odrębnie

#### Produkty rozliczeniowe w katalogu 1c:

- (5.10.00.0000041) kompleksowa diagnostyka genetyczna chorób nowotworowych, **532 pkt.**
- (5.10.00.0000043) kompleksowa diagnostyka genetyczna chorób nienowotworowych z uwzględnieniem cytogenetycznych badań molekularnych, **1065 pkt.**

Opieka nad rodzinami wysokiego, dziedzicznie uwarunkowanego ryzyka zachorowania na raka piersi lub raka jajnika oraz raka jelita grubego lub raka błony śluzowej trzonu macicy

ZARZĄDZENIE NR 175/2023/DGL PREZESA NARODOWEGO FUNDUSZU ZDROWIA z dnia 30 listopada 2023 r. w sprawie określenia warunków zawierania i realizacji umów w rodzaju leczenie szpitalne w zakresie programu lekowego

**Umowa programu lekowego**  
RYCZAŁT DIAGNOSTYCZNY w hematologicznych programach lekowych

Opracowanie: własne

ZARZĄDZENIE NR 37/2024/DSOZ PREZESA NARODOWEGO FUNDUSZU ZDROWIA z dnia 29 marca 2024 r. w sprawie określenia warunków zawierania i realizacji umów w rodzaju leczenie szpitalne oraz leczenie szpitalne — świadczenia wysokospecjalistyczne

### Umowa — leczenie szpitalne

#### Produkty rozliczeniowe w katalogu 1c:

- Podstawowe badania genetyczne w chorobach nowotworowych (5.53.01.0005001) **649 pkt**
- Złożone badania genetyczne w chorobach nowotworowych (5.53.01.0005002) **1298 pkt**
- Zaawansowane badania genetyczne w chorobach nowotworowych (5.53.01.0005003) **2434 pkt**

- **Kompleksowe profilowanie genomowe z zastosowaniem metody NGS (C56, C57, C48)**

**Badanie genetyczne materiału archiwalnego (tryb ambulatoryjny)**  
kod 5.52.01.0001511

**Badanie genetyczne materiału świeżego (KREW OBWODOWA)**  
tryb ambulatoryjny  
kod 5.52.01.0000000xxxx

**Materiał tkankowy/  
/cytologiczny**  
biopsyjny pobrany w ramach hospitalizacji

**BRAK MOŻLIWOŚCI  
FINANSOWANIA**

Rycina 2. Aktualny stan finansowania i dostępności badań genetycznych w chorobach nowotworowych

pobranego podczas porady ambulatoryjnej w ramach dostępnych produktów rozliczeniowych w umowie na leczenie szpitalne.

W aktualnej konfiguracji świadczenie badanie genetyczne materiału archiwalnego w trybie ambulatoryjnym uwzględnia wyłącznie finansowanie badań z materiału archiwalnego (utrwalonego w bloczku parafinowym). Utrudnia to na przykład finansowanie badań genetycznych, które mają na celu ocenę zmian germinalnych w nowotworach piersi i trzustki (ocena statusu genów *BRCA1* i *BRCA2*) oraz badań genetycznych wykonywanych z płynnej biopsji do oceny statusu genów *BRCA1*, *BRCA2* w raku prostaty. Na trudności te napotyka również ocena panelu markerów genetycznych w raku płuca na poziomie pozakomórkowych kwasów nukleinowych pochodzenia nowotworowego obecnych we krwi obwodowej pacjenta (ctDNA, *circulating tumor DNA*). Omawiając bariery w finansowaniu niektórych technologii wykonywania badań genetycznych należy wspomnieć o kompleksowym profilowaniu genomowym (CGP, *Comprehensive Genomic Profiling*). Jest to badanie wykonywane w technologii sekwencjonowania następnej generacji, przeznaczone do kompleksowej diagnostyki genomowej, pozwalające na przeprowadzenie jednoczesowej oceny większej liczby genów pod względem każdego rodzaju aberracji — tak zwane „duże panele NGS — CGP”.

Aktualne zapisy w zarządzeniu Prezesa NFZ dotyczącej umowy na leczenie szpitalne nie uwzględniają możliwości wykorzystania i finansowania technologii CGP jako

zaawansowanych badań genetycznych. Powinny one przewidywać rozliczenie nowego produktu — kompleksowego profilowania genomowego — który obejmowałby koszty związane z obowiązkowymi badaniami CGP.

Kolejną barierą jest brak możliwości finansowania w ramach podstawowych, złożonych i zaawansowanych badań genetycznych w chorobach nowotworowych w rozpoznaniach ICD10: C22.1 — rak przewodów żółciowych wewnątrzwątrobowych (wRDŻ), C24.0 — rak dróg żółciowych zewnątrzwątrobowych, C24.1 — brodawka większa dwunastnicy Vatera, C24.8 — zmiany przekraczające granice jednego umiejscowienia w obrębie dróg żółciowych; C24.9 — rak dróg żółciowych o nieokreślonym umiejscowieniu. W załączniku nr 7 nie wskazano powyższych rozpoznań, co uniemożliwia sfinansowanie badań genetycznych w przypadku raka pęcherzyka żółciowego.

Badania genetyczne pozwoliłyby na precyzyjne dopasowanie terapii lekowych i/lub zabiegowych do pacjenta z rozpoznaniem nowotworem dróg żółciowych. Diagnostyka genetyczna umożliwiłaby też określenie:

- mutacji *IDH1*, występującej w 10–20% wewnątrzwątrobowych raka dróg żółciowych;
- rearanżacji lub fuzji genu *FGFR2*, występującej w 9–15% wRDŻ;
- amplifikacji *HER2*, występującej u 5–20% chorych z wRDŻ, a u 30% z nowotworem pęcherzyka żółciowego;
- mutacji *BRAF* 600E występującej u 1–5% chorych wRDŻ,

## Załącznik nr 7. Wykaz badań genetycznych w chorobach nowotworowych

Wykaz badań genetycznych w chorobach nowotworowych		
(ICD-10: C15 – C20, C25, C34, C38, C40, C41, C43, C47, C48, C49, C50, C54, C56, C57, C61, C64, C67, C69, C70, C71, C72, C73, C74, C78.6, C82, C83, C85, C88, C90.0, C90.1, C90.2, C91.0, C91.1, C92.0, C92.1, C93.1, D33, D45, D46, D47, D76 — z rozszerzeniami do pięciu znaków)		
Lp.	Zakres badań genetycznych	Kategoria szczegółowa
1.	Proste badanie genetyczne	1.1. Analiza kariotypu w komórkach nowotworowych przy użyciu jednej metody prążkowej
		1.2. FISH <sup>2)</sup> /ISH <sup>3)</sup> (fluorescencyjna hybrydyzacja <i>in situ</i> ) do komórek nowotworowych z zastosowaniem jednej sondy DNA lub sondy z zestawem kontrolnym
1.	Proste badanie genetyczne	1.3. Prosty test — badanie molekularne
		Analiza jednej lub kilku mutacji wykrywanych w od jednego do 6 amplikonów przy użyciu reakcji PCR <sup>1)</sup> /sekwencjonowania Sangera/prostych zestawów diagnostycznych lub analiza ekspresji/obecności genu lub kilku genów (w tym genów fuzyjnych) przy użyciu metody real-time PCR (RQ-PCR)
2.	Złożone badanie genetyczne	2.1. Analiza kariotypu w komórkach nowotworowych przy użyciu dwu lub kilku metod prążkowych
		2.2. Analiza kariotypu w komórkach nowotworowych przy użyciu jednej metody prążkowej z równoległą analizą FISH <sup>2)</sup> z użyciem 1–2 zestawów sond lub z prostym badaniem molekularnym
		2.3. FISH <sup>2)</sup> /ISH <sup>3)</sup> do komórek nowotworowych z zastosowaniem kilku sond (od 2 do 3 zestawów sond)
		2.4. FISH <sup>2)</sup> do komórek nowotworowych z zastosowaniem zestawu sond (od 1 do 2 sond) z równoległą analizą kariotypu lub z prostym badaniem molekularnym
		2.5. C-Ig-FISH <sup>2)</sup> ( <i>Cytoplasmic Immunoglobulin FISH</i> ) ocena statusu kilku genów w wyodrębnionej populacji plazmacytów (zestaw sond zgodnie z zaleceniami klinicznymi)
		2.6. Złożony test — badanie molekularne Analiza 6–40 amplikonów metodą sekwencjonowania Sangera lub NGS lub analiza kilkudziesięciu mutacji przy użyciu prostej reakcji PCR <sup>1)</sup> z wykorzystaniem 2–3 prostych zestawów diagnostycznych lub jednego złożonego zestawu diagnostycznego do oceny statusu co najmniej 2–3 genów/badanie mutacji dynamicznych/analiza duplikacji/delecji/analiza metylacji
3.	Zaawansowane badanie genetyczne	3.1. Analiza kariotypu w komórkach nowotworowych przy użyciu jednej metody prążkowej z równoległymi badaniami analizą FISH z użyciem > 2 zestawów sond lub z badaniem molekularnym (2 proste lub 1 złożone badanie molekularne)
		3.2. FISH/ISH <sup>2), 3)</sup> do komórek nowotworowych z zastosowaniem zestawu co najmniej 4 zestawów sond lub z zastosowaniem co najmniej 3 <sup>4)</sup> zestawów sond z równoległym badaniem molekularnym
		3.3. Test zaawansowany — badanie molekularne Profil ekspresji genów GEP ( <i>Gene Expression Profiling</i> ) — różne zestawy diagnostyczne dedykowane poszczególnym nowotworom lub sekwencjonowanie NGS (powyżej 40 amplikonów)

<sup>1)</sup>Badanie metodą PCR lub modyfikacjami tej metody (RT-PCR, RQ-PCR, nested-PCR, real time PCR i inne); <sup>2)</sup>Oznaczenie FISH użyte w tabeli oznacza fluorescencyjną hybrydyzację *in situ*; <sup>3)</sup>Oznaczenie ISH użyte w tabeli oznacza niefluorescencyjną hybrydyzację *in situ* (np. CISH, SISH i metody pokrewne); <sup>4)</sup>Trzech zestawów diagnostycznych identyfikujących niezależnie molekularne markery predykcyjne, o ile w równoległym badaniu nie stwierdzono klinicznie istotnych wariantów genetycznych

— fuzji NTRK, u < 1% rozpoznają;  
— mutacji BRCA1/2 lub PALB2, pozytywny wynik u 3% chorych.  
Należy podkreślić, że dostępne jest leczenie w programie lekowym B.144 — dotyczącym pacjentów z guzami litymi z fuzją genu receptorowej kinazy tyrozynowej dla neurotrofin (NTRK). Na etapie kwalifikacji obligatoryjne jest stwierdzenie obecności fuzji genu *NTRK* za pomocą zwalidowanego testu NGS, wykonywanego w laboratorium posiadającym aktualny certyfikat europejskiego programu kontroli jakości dla danego testu. Niestety, wykonując badania genetyczne w ramach kwalifikacji do B.144 dla rozpoznaw ICD10: C22.1, C24.0, C24.1, C24.8, C24.9, nie można sfinansować ich w ramach dopuszczalnych produktów rozliczeniowych z umowy na leczenie

szpitalne. Powodem jest brak tych rozpoznaw ICD10 w załączniku nr 7 do zarządzenia Prezesa Narodowego Funduszu Zdrowia dotyczącego warunków zawierania i realizacji umów w rodzaju leczenie szpitalne oraz leczenie szpitalne — świadczenia wysokospecjalistyczne.

### Perspektywy rozwoju diagnostyki genetycznej w onkologii — kompleksowe profilowanie genomowe

Kompleksowe profilowanie genomowe (CGP, *comprehensive genomic profiling*) jest to badanie wykonywane w technologii sekwencjonowania następnej generacji (NGS) pozwalające na przeprowadzenie jednoczesowej oceny wielu regionów

genomu w tym sygnatur genomowych. NGS stanowi grupę technik zróżnicowaną pod względem czułości, specyficzności, rozmiaru analizowanych fragmentów oraz liczby sekwencjonowanych genów. Panele NGS „Hotspot”, finansowane przez NFZ, to tak zwane „małe panele genowe”, w przypadku których zakres oceny jest zawężony do wybranych regionów genów stanowiących przedmiot zainteresowania. Technologie kompleksowego profilowania genomowego umożliwiające jednoczesną analizę znacznie większej liczby genów pod względem każdego rodzaju aberracji to „duże panele NGS–CGP”. Badania kompleksowego profilowania genomowego, wykonywane metodą wysokoprzepustowego NGS, są testami umożliwiającymi wykrywanie czterech głównych klas zmian genomowych o znanym związku z rozwojem nowotworów złośliwych: substytucji, insercji, delecji i zmian liczby kopii genów. Dodatkowo, mogą identyfikować wybrane rearanżacje genowe i sygnatury genomowe w DNA lub DNA/RNA wyizolowanym z próbki guza utrwalonej w parafinie lub w krążącym we krwi DNA pochodzenia nowotworowego (ctDNA). W tego typu badaniach zwykle analizie poddawane jest — w zależności od producenta testu — od 300 do 700 genów jednocześnie. Analizowane są także sygnatury genomowe MSI, TMB i HRD, dlatego wynik tak szerokiego badania NGS jest nazywany kompleksowym profilowaniem genomowym.

Należy zwrócić uwagę, że tego typu badania mają zasadność jedynie w określonych przypadkach klinicznych w wybranych nowotworach. Wykonywanie ich w całej populacji chorych nie znajduje zastosowania i jest kosztowo nieuzasadnione.

### **Podstawowe zalety paneli klasy CGP w zestawieniu z panelami Hotspot:**

- panele Hotspot zwykle dedykowane są do oceny markerów genetycznych w określonym typie nowotworu, co wiąże się z koniecznością zastosowania kilku różnych paneli NGS, na przykład paneli dedykowanych do raka piersi, raka płuca, nowotworów tkanek miękkich i kości (mięsaków). Z kolei panel NGS-CGP pokrywa wszystkie markery genetyczne potrzebne do oceny guzów litych w jednym badaniu;
- panele Hotspot zwykle dedykowane są do oceny markerów genetycznych na poziomie DNA (ocena zmian klasy SNP, małych delecji/insercji, amplifikacji) lub RNA (ocena fuzji genowych, wariantów splicingowych oraz wybranych fragmentów sekwencji kodujących genów). W praktyce oznacza to, że do pełnej oceny diagnostycznej w raku płuca czy w mięsakach należałoby wykonać dwa małe panele Hotspot. Jest to już koszt panelu CGP, który ocenia wszystkie klasy mutacji genetycznych — wraz z całą sekwencją kodującą w bardzo dużej puli genów na poziomie DNA i RNA (niektóre panele CGP zoptymalizowane są do badań wszystkich zmian na poziomie DNA) — w jednym badaniu, z jednej porcji materiału biologicznego;

- panele Hotspot mają zbyt mały zakres analizy, aby ocenić w jednym badaniu genomowym sygnatury genomowe takie jak MSI, TMB, czy HRD, panele klasy CGP uwzględniają zaś ocenę tych trzech klas sygnatur genomowych w jednym badaniu;
- stosowanie jednego panelu CGP do diagnostyki guzów litych umożliwia wypracowanie jednego zwalidowanego standardu diagnostycznego, obniża koszty analizy, umożliwia łatwiejszą certyfikację jednego testu genetycznego, optymalizuje pracę i zwiększa przepustowość laboratorium;
- dane literaturowe wskazują, że stosowanie paneli CGP — w porównaniu z panelami Hotspot — zwiększa identyfikację istotnych dla pacjenta zmian genetycznych o 81%.

**Nowotworem, który bezwzględnie wymaga badania genetycznego z zakresu kompleksowego profilowania nowotworu, jest rak jajnika.** W jego przypadku ocena statusu genów *BRCA1/BRCA2* oraz sygnatury genomowej HRD jest niezbędna do kwalifikacji chorych do terapii anty-PARP. Leczenie pacjentek, u których zidentyfikowano deficyt rekombinacji homologicznej (HRD dodatni), jest dostępne w Polsce w programie lekowym od listopada 2022. Zastosowanie inhibitorów PARP było do niedawna możliwe jedynie u pacjentek z wariantem patogennym w genach *BRCA1/2*. Obecnie grupa pacjentek odnoszących korzyść terapeutyczną z wyżej wymienionymi inhibitorami została powiększona o osoby, u których nie zidentyfikowano mutacji w genach *BRCA1/2*, ale nowotwór charakteryzuje się zaburzeniami procesu rekombinacji homologicznej (HRD). Mutacje patogenne w genach *BRCA1/2* są powszechnie znaną przyczyną niedoboru rekombinacji homologicznej. Ostatnie badania kliniczne wykazały jednak znaczne zwiększenie odsetka pacjentek mogących odnieść korzyść terapeutyczną, jeśli badanie wykracza poza rutynowe oznaczanie samych genów *BRCA1/2*. Nowe podejście diagnostyczne jest określane jako „testy niestabilności genomowej HRD” lub „testy skazy genomowej HRD”.

Panele CGP NGS obejmują zwykle ocenę statusu wybranych genów, takich jak *BRCA1* i *BRCA2*, jednocześnie analizując liczne aberracje genomowe, które powstały w wyniku niesprawnego systemu naprawy DNA. Ze względu na złożoność badania oraz konieczność analizy wielu danych, metoda ta wymaga zastosowania wysokoprzepustowych sekwencjatorów genomowych. Koszt takiego badania jest bardzo wysoki i obecnie kształtuje się na poziomie 8000 zł za jedno oznaczenie, co niestety znacznie przekracza możliwości sfinansowania badania przez NFZ.

Inną grupą nowotworów, w przypadku których zastosowanie kompleksowego profilowania genomowego ma zastosowanie kliniczne i terapeutyczne, są mięsaki. Mięsaki tkanek miękkich i kości to grupa rzadkich, heterogennych nowotworów o wysokim stopniu śmiertelności, z których każdy ma inną biologię i odmienny przebieg kliniczny. Stanowią 20% wszystkich nowotworów wieku dziecięcego i około 1% wszystkich nowotworów złośliwych występujących u dorosłych.

Diagnostyka patomorfologiczna i genetyczna z zastosowaniem klasycznych metod często jest niewystarczająca do ostatecznego rozpoznania, co wiąże się z wdrożeniem właściwej terapii. W takich przypadkach pomocna staje się technologia NGS, która umożliwia przeanalizowanie wielu genów oraz klas mutacji w pojedynczym oznaczeniu, przy minimalnym zużyciu materiału tkankowego. Szerokie profilowanie genomowe umożliwia w wielu przypadkach nie tylko postawienie prawidłowej diagnozy, ale także identyfikację potencjalnych celów terapeutycznych dla nowoczesnych terapii celowanych w onkologii.

Zastosowanie CGP NGS powinno dotyczyć tych rodzajów mięsaków, w przypadku których takie postępowanie może być przydatne doborze terapii (zmiana decyzji terapeutycznej, głównie przypadki nieresekcyjne lub przerzutowe) oraz pogłębieniu szczegółowej diagnostyki. Analiza techniką NGS powinna być wykonywana w trudnych przypadkach diagnostycznych w ocenie patologiczno-radiologicznej lub w przypadku wątpliwych wyników otrzymanych inną metodą (np. FISH). Zastosowanie techniki NGS pozwala na analizę wielu genów jednocześnie, identyfikację znanych oraz scharakteryzowanie nowych zmian genetycznych istotnych do różnicowania i weryfikacji rozpoznania, a także na wykrycie potencjalnych celów terapeutycznych. Taka diagnostyka powinna być prowadzona całościowo w ośrodkach referencyjnych dla chorych na mięsaki, które w swej strukturze posiadają laboratoria genetyczne. Co więcej, decyzje dotyczące kwalifikacji oraz znaczenia wykrywanych zaburzeń molekularnych powinny być omawiane w ramach utworzonego w ośrodku wielospecjalistycznego panelu eksperckiego konsylium molekularnego (MTB, *molecular tumor board*).

W ramach dostępu do szerokiego profilowania genomowego — poza nowotworami jajnika oraz mięsakami — należy uwzględnić nowotwory o nieznanym punkcie wyjścia. Jest to grupa nowotworów, w przypadku których proces diagnostyczny jest szczególnie trudny. Wykonanie całego profilu genetycznego guza pozwoliłoby na zastosowanie właściwego podejścia terapeutycznego dostosowanego do uzyskanego profilu.

Kolejną bardzo istotną grupą pacjentów, którzy mogą odnieść wymierne korzyści z badań zaliczanych do kompleksowego profilowania genomowego, są osoby z niedrobnokomórkowym rakiem płuca (NDRP). Rak płuca to nowotwór, w którego przypadku dostępnych jest najwięcej terapii celowanych, co przekłada się na bardziej rozwiniętą diagnostykę genetyczną. Poza lekami dostępnymi w ramach programów lekowych istnieje duża grupa leków dostępnych w ramach badań klinicznych. Ponadto, poza koniecznością analizy podstawowych zmian genetycznych, takich jak zmiany pojedynczych nukleotydów czy analiza małych delecji insercji,

wymagane jest także ocenianie takich rearanżacji genetycznych jak fuzje genowe czy amplifikacje genów. W identyfikacji tego rodzaju zaburzeń genetycznych najlepiej sprawdzają się duże panele NGS-CGP, ponieważ analizują one genom ze znacznie większą dokładnością i rozdzielczością niż małe panele NGS. Ponadto małe panele nie umożliwiają zwykle oceny wszystkich klas mutacji w jednym badaniu, nawet w małej puli genów, co podkreśla zasadność zastosowania kompleksowego profilowania genomowego. Szersza analiza genetyczna umożliwia również poznanie ewentualnych mechanizmów komórkowych, które mogą wpływać na efektywność leczenia celowanego oraz immunoterapii. Dodatkowo pozwala na zidentyfikowanie mechanizmów kardiotoksyczności. Według najnowszych badań mutacje w genach *STK11* i/lub *KEAP1*, współwystępujące z mutacjami w genie *KRAS*, są istotnymi biomarkerami odpowiedzi na chemioimmunoterapię u pacjentów z przerzutowym niedrobnokomórkowym rakiem płuca. Są one często powiązane z „zimnym” mikrośrodowiskiem guza (czyli takimi nowotworami, które nie powodują nasilonej odpowiedzi mikrośrodowiska nowotworu), co może obniżyć efektywność kombinacji immunoterapii anty-PD-L1 u pacjentów ze zmutowanymi genami *STK11/KEAP1*, dlatego zasadna jest ocena tych dwóch dodatkowych genów jako biomarkerów oceny predykcji odpowiedzi na leczenie immunokompetentne i chemioterapię u pacjentów z przerzutowym NDRP [9–14].

W ramach kompleksowego profilowania genomowego należy również wspomnieć o możliwości oceny profilu genetycznego na poziomie ctDNA. Ma ona kluczowe zastosowanie w nowotworach płuca w przypadkach gdy materiał tkankowy jest skąpy, źle utrwalony bądź niedostępny, a sytuacja kliniczna pacjenta wymaga wykonania jak najszerszego profilowania genetycznego.

Panele NGS wykonywane na ctDNA/ctRNA, które zazwyczaj mają mniejszy zakres analizy niż panele stosowane na tkance, pozwalają ocenić kilka lub nawet kilkadziesiąt genów z uwzględnieniem analizy różnych klas zmian genetycznych. Z uwagi na koszty technologii dedykowanej do analizy płynnej biopsji, takie badania również należy zaliczyć do grupy badań kompleksowego profilowania genomowego. Koszt kilkudziesięciogenowego panelu wykonanego na ctDNA wyceniany jest — w zależności od zakresu analizy — na poziomie od 6000 do 12000 zł.

## Wnioski

Należy podkreślić, że aktualnie diagnostyka genetyczna w chorobach nowotworowych jest finansowana ze środków publicznych w kilku różnych modelach rozliczeniowych. Jednak wraz z rozwojem medycyny personalizowanej oraz zaawansowanych technik biologii molekularnej system finansowania

**Tabela I.** Wykaz badań genetycznych w wybranych nowotorach (guzy lite) z uwzględnieniem rodzaju materiałów, technologii badawczej i sposobu leczenia

Lp.	Nazwa/ICD10	Badania genetyczne profil podstawowy wymagane minimum zgodnie z Programami Lekowymi na dzień 1.10.2024	Metodyka badawcza	Materiał	Sposób finansowania/ produkty rozliczeniowe
1	<b>LECZENIE NOWOTWORÓW PODŚCIELISKA PRZEWODU POKARMOWEGO (GIST) C15, C16, C17, C18, C20, C48,</b>	(KIT, PDGFRA) <sup>1,2</sup>	Rekomendowana metodyka: • panel NGS • Sekwencjonowanie Sangera	• tkanka — bloczek parafinowy • krew obwodowa — w wybranych, rzadkich przypadkach do oceny zmian germinalnych	• 5.53.01.0005001 podstawowe lub 5.53.01.0005002 złożone badania genetyczne w chorobach nowotworowych (materiał pobrany w trakcie hospitalizacji lub archiwalny w trybie ambulatoryjnym) — umowa leczenie szpitalne • 5.10.00.000041 kompleksowa diagnostyka genetyczna chorób nowotworowych — umowa ŚOK
2	<b>LECZENIE MIĘSAKÓW TKANEK MIĘKKICH C48, C49</b>	Panel podstawowy: EWSR1, SS18, FOXO1, FUS, PDGFB, MDM2 (amplifikacja), USP6, DDIT3	Rekomendowana metodyka: • typowe przypadki wykonywane są badaniami techniką FISH (pojedyncze rearanżacje) • panel NGS — w przypadku złożonej diagnostyki różnicowej	• tkanka — bloczek parafinowy, krew obwodowa — w wybranych, rzadkich przypadkach do oceny zmian germinalnych	• 5.53.01.0005001 podstawowe lub 5.53.01.0005002 złożone badania genetyczne w chorobach nowotworowych (materiał pobrany w trakcie hospitalizacji lub archiwalny w trybie ambulatoryjnym) — umowa leczenie szpitalne • 5.10.00.000041 kompleksowa diagnostyka genetyczna chorób nowotworowych — umowa ŚOK
3	<b>LECZENIE NIEDROBNO-KOMÓRKOWEGO RAKA PŁUCA ORAZ MIĘDZYBŁONIAKA OPŁUCNEJ C34, C45</b>	(EGFR, KRAS [p. Gly12Cys], ALK, ROS1, NTRK), badania immunohistochemiczne (stopień ekspresji PD1 lub PDL1)	Rekomendowana metodyka: • panel NGS • qPCR, FISH (Fluorescencyjna hybrydyzacja <i>in situ</i> ), sekwencjonowanie Sangera, panel NGS	• tkanka — bloczek parafinowy • preparaty cytologiczne w postaci cytobloków lub rozmazów na szkiełkach • ctDNA: 1) EGFR badanie wybranych zmian w eksonach 18, 19, 20, 21 — w przypadku materiału niediagnostycznego lub braku materiału 2) monitorowanie leczenia — badanie zmian p.Thr790Met w EGFR 3) kompleksowe profilowanie genetyczne z ctDNA (profil rozszerzony) 4) mały panel NGS w przypadku braku materiału tkankowego lub jeśli materiał tkankowy jest niediagnostyczny. • krew obwodowa — w wybranych, rzadkich przypadkach do oceny zmian germinalnych	• 5.53.01.0005001 podstawowe lub 5.53.01.0005002 złożone lub 5.53.01.0005003 zaawansowane badania genetyczne w chorobach nowotworowych (materiał pobrany w trakcie hospitalizacji lub archiwalny w trybie ambulatoryjnym) — umowa leczenie szpitalne • 5.10.00.000041 kompleksowa diagnostyka genetyczna chorób nowotworowych — umowa ŚOK
4	<b>LECZENIE NOWOTWORÓW KOŚCI</b>	TP53 <sup>2</sup> , CDK4 <sup>2</sup> , (MDM2) <sup>1,2</sup> , RB1 <sup>2</sup> , IDH1/2 <sup>2</sup> , GNAS <sup>2</sup> , (H3.3A) <sup>1,2</sup> , H3.3B <sup>2</sup> , BCOR <sup>2</sup> , NR4A3 <sup>2</sup>	Rekomendowana metodyka: • technika FISH (Fluorescencyjna hybrydyzacja <i>in situ</i> ) — typowe przypadki, pojedyncze badanie • panel NGS — złożona diagnostyka różnicowa	• tkanka — bloczek parafinowy • krew obwodowa — w wybranych rzadkich przypadkach do oceny zmian germinalnych	• 5.53.01.0005001 podstawowe lub 5.53.01.0005002 złożone badania genetyczne w chorobach nowotworowych (materiał pobrany w trakcie hospitalizacji lub archiwalny w trybie ambulatoryjnym) — umowa leczenie szpitalne • 5.10.00.000041 kompleksowa diagnostyka genetyczna chorób nowotworowych — umowa ŚOK
5	<b>LECZENIE CZERNIAKA SKÓRY LUB BŁON ŚLUZOWYCH C43</b>	BRAF <sup>1</sup> zmiany w kodonie 600, NRAS <sup>2</sup> , KIT <sup>1,2</sup> , (GNAQ, GNAI1) <sup>2</sup> , promotor genu TERT <sup>2</sup>	Rekomendowana metodyka: • qPCR do szybkiej diagnostyki zmian w kodonie 600 genu BRAF w tkance i w ctDNA • weryfikacja wariantów Val600 techniką sekwencjonowania Sangera	• tkanka — bloczek parafinowy • krew obwodowa — w wybranych, rzadkich przypadkach do oceny mutacji germinalnych • preparaty cytologiczne w postaci cytobloków • płynna biopsja ctDNA	• 5.53.01.0005001 podstawowe badanie genetyczne w chorobach nowotworowych (materiał pobrany w trakcie hospitalizacji lub archiwalny w trybie ambulatoryjnym) — umowa leczenie szpitalne • w przypadku wykonania więcej genów może być 5.53.01.0005002 złożone badania genetyczne w chorobach nowotworowych (materiał pobrany w trakcie hospitalizacji lub archiwalny w trybie ambulatoryjnym) — umowa leczenie szpitalne • 5.10.00.000041 kompleksowa diagnostyka genetyczna chorób nowotworowych — umowa ŚOK



Rekomendowane profil rozszerzony (zawiera geny z profilu podstawowego oraz dodatkowe rekomendowane geny), w tym markery genetyczne istotne w badaniach klinicznych	Metodyka badawcza	Sposób finansowania	Leki w programie lekowym/chemioterapii stan 01.10.2024	Nr zał.
<i>(KIT, PDGFRA)<sup>1,2</sup></i> <i>(KRAS, NRAS, PIK3CA)<sup>2</sup>, BRAF<sup>1,2</sup>, SDHA/B/C/D<sup>2</sup>, NTRK3 (fuzje)<sup>1,2</sup>, FGFR1 (fuzje)<sup>1,2</sup>, BRAF (fuzje)<sup>1,2</sup></i>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• panel NGS</li> <li>• FISH (Fluorescencyjna hybrydyzacja <i>in situ</i>)</li> <li>• MLPA</li> <li>• mikromacierze aCGH</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• 5.53.01.0005003 zaawansowane badania genetyczne w chorobach nowotworowych z materiału archiwalnego (w trybie ambulatoryjnym) — umowa leczenie szpitalne</li> </ul>	Imatynib Sunitynib Sorafenib	Załącznik 1n chemioterapia
<i>Diagnostyka: (BCOR; CAMTA1; CIC; CSF1; CTNNB1; EPC1; ERG; ESR1; EWSR1; FOS; FOSB; FOXO1; FUS; GLI1; HMGA2; JAZF1)<sup>2</sup> (MDM2)<sup>1,2</sup>; (MEAF6; MET; MGEA5; MKL2; MYOD1; NCOA1; NCOA2; NR4A3; NUTM1; PAX3)<sup>2</sup>; (PDGFB)<sup>1,2</sup>; (PHF1; PLAG1; PRKCA; PRKCB; PRKCD; RAF1; SS18; STAT6; TAF15; TCF12; TFE3; TFG; USP6; VGLL2; YAP1; YWHAE, i inne)<sup>2</sup></i> <i>Terapia celowana: (ALK; BRAF)<sup>1,2</sup>; EGFR<sup>2</sup>; (FGFR1, FGFR2, FGFR3)<sup>1</sup>, (NTRK1; NTRK2)<sup>2</sup>; NTRK3<sup>1,2</sup>; (RET; ROS1 i inne)<sup>1</sup></i>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• rozszerzony panel NGS (fuzje genowe) lub</li> <li>• w wybranych przypadkach <b>Kompleksowe profilowanie genomowe (CGP):</b> SNP, CNV, fuzje genowe, amplifikacje, sygnatury genomowe — MSI, TMB</li> </ul>	Brak refundacji NFZ	Pazopanib Sunitynib	B.8 Załącznik 1n chemioterapia
<i>(EGFR, KRAS, BRAF, HER2, ALK, ROS1, RET, NTRK1-3, MET, STK11, KEAP1, TP53, NUTM1, MDM2, BRCA1/2 i inne, sygnatury genomowe TMB)<sup>1</sup></i>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• panel NGS (fuzje genowe) lub</li> <li>• w wybranych przypadkach Kompleksowe profilowanie genomowe (CGP): SNP, CNV, fuzje genowe, amplifikacje, sygnatury genomowe — MSI, TMB</li> </ul>	Panel NGS wykonywany na tkance lub preparacie cytologicznym: <ul style="list-style-type: none"> <li>• 5.53.01.0005003 zaawansowane badania genetyczne w chorobach nowotworowych z materiału archiwalnego (w trybie ambulatoryjnym) — umowa leczenie szpitalne</li> <li>• <b>kompleksowe profilowanie genomowe (CGP)</b> — brak refundacji</li> </ul>	Krizotynib Ozymetyryb Nivolumab Pembrolizumab Atezolimumab Afatinib Nintedanib Alectinib Brygatynib Durwalumab Dakomitynib Lorlatynib Entraktynib Cemiplimab Ipilimumab Sotorasib	B.6
<i>(PTEN, FOS, FOSB, TF3, CAMTA1, NCOA2, PHF1, CSF1)<sup>2</sup>, TMB<sup>1</sup></i>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• rozszerzony panel NGS (fuzje genowe) lub</li> <li>• w wybranych przypadkach Kompleksowe profilowanie genomowe (CGP): SNP, CNV, fuzje genowe, amplifikacje, sygnatury genomowe — MSI, TMB</li> </ul>	Brak refundacji NFZ		
<i>BRAF<sup>1</sup>, NRAS, KIT<sup>1,2</sup>, (GNAQ, GNA11, CTNNB1, MAP2K1, NF1, PIK3CA, PTEN, TP53)<sup>2</sup>, NTRK1-3<sup>1</sup>, ROS1<sup>1</sup> sygnatura genomowa TMB<sup>1</sup>,</i>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• panel NGS (fuzje genowe) lub</li> <li>• w wybranych przypadkach Kompleksowe profilowanie genomowe (CGP): SNP, CNV, fuzje genowe, amplifikacje, sygnatury genomowe — MSI, TMB</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• 5.53.01.0005003 zaawansowane badania genetyczne w chorobach nowotworowych z materiału archiwalnego (w trybie ambulatoryjnym) — umowa leczenie szpitalne</li> <li>• kompleksowe profilowanie genomowe (CGP) — brak refundacji</li> </ul>	Ipilimumab Nivolumab Pembrolizumab Wemurafenib Kobimetynib Dabrafenib Trametynib Binimetynib Enkorafenib Relatlimab	B.59

**Tabela I (cd.).** Wykaz badań genetycznych w wybranych nowotworach (guzy lite) z uwzględnieniem rodzaju materiałów, technologii badawczej i sposobu leczenia

Lp.	Nazwa/ICD10	Badania genetyczne profil podstawowy wymagane minimum zgodnie z Programami Lekowymi na dzień 1.10.2024	Metodyka badawcza	Materiał	Sposób finansowania/ produkty rozliczeniowe
6	<b>Leczenie chorych na raka jajnika, raka jajowodu lub raka otrzewnej C56, C57, C48</b>	<i>BRCA</i> <sup>1</sup> , <i>BRCA2</i> <sup>1</sup> , <i>HRD</i> <sup>1</sup>	<p><u>Rekomendowana metodyka:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• panel NGS: <i>BRCA1</i>, <i>BRCA2</i></li> <li>• weryfikacja wyników NGS metodą sekwencjonowania Sangera</li> <li>• panel kompleksowe profilowanie genomowe metoda NGS — status <i>HRD</i></li> </ul> <p>Uwaga! W momencie zidentyfikowania wariantu patogennego w materiale tkankowym pochodzenia nowotworowego wynik badania genetycznego powinien być przekazany do poradni genetycznej w celu weryfikacji na krwi obwodowej czy jest to wariant somatyczny czy germinalny. Ma to szczególne znaczenia dla profilaktyki w rodzinie pacjenta. Badnie genetyczne do programu lekowego zlecane jest przez onkologa klinicznego. W przypadku, gdy Pacjent posiada już wynik genetyczny z poradni genetycznej może być on wykorzystany do włączenia do programu lekowego</p>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• tkanka — bloczek parafinowy</li> <li>• krew obwodowa — weryfikacja/lub brak tkanki</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• 5.53.01.0005003 zaawansowane badanie genetyczne w chorobach nowotworowych (materiał pobrany w trakcie hospitalizacji lub archiwalny w trybie ambulatoryjnym) — umowa leczenie szpitalne</li> <li>• w przypadku <i>HRD</i>: kompleksowe profilowanie genomowe (<i>CGP</i>) — brak refundacji</li> </ul>
7	<b>LECZENIE RAKA NERKI C64</b>	<p><u>Somatyczne:</u> (<i>VHL</i>, <i>TSC1</i>, <i>TFE3</i> (fuzje), <i>TFEB</i> (fuzje), <i>ELOC</i>)<sup>2</sup>, <i>ALK</i> (fuzje)<sup>1,2</sup>, <i>SMARCB1</i><sup>2</sup></p> <p><u>Germinalne:</u> <i>VHL</i>, <i>FH</i>, <i>TSC1/TSC2</i>, <i>SDHB/C/D</i>, <i>PTEN</i>, <i>BAP1</i>, <i>MET</i>, <i>FLCN</i></p>	<p><u>Rekomendowana metoda:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• panel NGS, małe panele celowane oceniające mutacje i fuzje</li> <li>• panel NGS wykonany z krwi obwodowej</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• tkanka — bloczek parafinowy</li> <li>• krew obwodowa, wybranych przypadkach podejrzenia o postać uwarunkowaną genetycznie</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• 5.53.01.0005003 zaawansowane badania genetyczne w chorobach nowotworowych (materiał pobrany w trakcie hospitalizacji lub archiwalny w trybie ambulatoryjnym) — umowa leczenie szpitalne</li> </ul>
8	<b>LECZENIE OPORNEGO NA KASTRACJĘ RAKA GRUCZOŁU KROKOWEGO C61</b>	<i>BRCA1</i> <sup>1</sup> <i>BRCA2</i> <sup>1</sup>	<p><u>Rekomendowana metodyka:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• panel NGS oceniający status genów <i>BRCA1</i>, <i>BRCA2</i></li> <li>• <i>BRCA1</i>, <i>BRCA2</i> — weryfikacja wyników metodą sekwencjonowania Sangera</li> </ul> <p>Uwaga! Dla potrzeb terapii celowanej w programie lekowym badanie <i>BRCA1</i>, <i>BRCA2</i> jest zlecane przez onkologa klinicznego z materiału archiwalnego. W przypadku kiedy materiał tkankowy jest niedostępny lub niediagnostyczny badanie <i>BRCA1</i>, <i>BRCA2</i> powinno być zlecane z płynnej biopsji (ctDNA). Obenie badanie z płynnej biopsji nie jest finansowane w ramach NFZ.</p>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• tkanka — bloczek parafinowy</li> <li>• ctDNA — brak tkanki</li> <li>• krew obwodowa — weryfikacja wariantów germinalnych</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• 5.53.01.0005003 zaawansowane badania genetyczne chorób nowotworowych (materiał pobrany w trakcie hospitalizacji lub archiwalny w trybie ambulatoryjnym) — umowa leczenie szpitalne</li> <li>• 5.10.00.000041 kompleksowa diagnostyka genetyczna chorób nowotworowych — umowa ŚOK</li> </ul>

Rekomendowane profil rozszerzony (zawiera geny z profilu podstawowego oraz dodatkowe rekomendowane geny), w tym markery genetyczne istotne w badaniach klinicznych	Metodyka badawcza	Sposób finansowania	Leki w programie lekowym/chemioterapii stan 01.10.2024	Nr zał.
<p>(BRCA1, BRCA2, RET)<sup>1</sup> HRD<sup>1</sup>, (BRAF, KRAS, PDGFRA, FOXL2, TP53)<sup>2</sup></p>	<ul style="list-style-type: none"> <li>panel NGS lub</li> <li>w wybranych przypadkach kompleksowe profilowanie genomowe (CGP): SNP, CNV, fuzje genowe, amplifikacje, sygnatury genomowe — HRD, TMB</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>5.53.01.0005003 zaawansowane badanie genetyczne w chorobach nowotworowych, z materiału archiwalnego lub pobranego w ramach hospitalizacji — umowa leczenie szpitalne</li> <li><b>w przypadku HRD: kompleksowe profilowanie genomowe (CGP) — brak refundacji</b></li> </ul>	<p>Olaparyb</p> <p>Niraparyb</p>	B.50
<p>(PRBM1, BAP1, SET2D, KDMC5, TP53, PTEN, TET, ARID1A, TERT promotor, FOXI1, RHCG, MET)<sup>2</sup></p>	<ul style="list-style-type: none"> <li>panel NGS</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>5.53.01.0005003 zaawansowane badania genetyczne w chorobach nowotworowych — umowa leczenie szpitalne</li> </ul>	<p>Sunitynib</p> <p>Ewerolimus</p> <p>Sorafenib</p> <p>Aksytynib</p> <p>Temsylolimus</p> <p>Pazopanib</p> <p>Niwolumab</p> <p>Ipilimumab</p> <p>Kabozantinib</p> <p>Pembrolizumab</p>	<p>Załącznik 1n chemioterapia</p> <p>B.10</p>
<p>BRCA1<sup>1</sup>, BRCA2<sup>1</sup> PTEN<sup>2</sup>, AR1<sup>1</sup> (ATM, PALB2, FANCL, BARD1, RAD51B, RAD51C, RAD51D, RAD54L, CDK12, FGFR2, FGFR3, BRIP1, CHEK1, CHEK2)<sup>1</sup></p>	<ul style="list-style-type: none"> <li>panel NGS z tkanki nowotworowej lub</li> <li>w przypadku braku dostępności lub materiału nieidiagnostycznego panel NGS należy wykonać z ctDNA</li> </ul>	ctDNA — brak refundacji	<p>Olaparyb</p> <p>Enzalutamid</p> <p>Apalutamid</p> <p>Daratumumab</p> <p>Kabazytaksel</p> <p>Dichlorek radu Ra223</p>	<p>B.56</p> <p>Załącznik 1n chemioterapia</p>



**Tabela I (cd.).** Wykaz badań genetycznych w wybranych nowotworach (guzy lite) z uwzględnieniem rodzaju materiałów, technologii badawczej i sposobu leczenia

Lp.	Nazwa/ICD10	Badania genetyczne profil podstawowy wymagane minimum zgodnie z Programami Lekowymi na dzień 1.10.2024	Metodyka badawcza	Materiał	Sposób finansowania/ produkty rozliczeniowe
9	<b>LECZENIE PACJENTÓW Z RAKIEM UROTELIALNYM (pęcherz moczowy) C61, C65, C66, C67, C68</b>	FGFR1/2/3 <sup>1</sup>	<u>Rekomendowana metodyka:</u> panel NGS oceniający zmiany na poziomie nukleotydów, fuzje genowe, amplifikacje	• tkanka — bloczek parafinowy	• 5.53.01.0005003 zaawansowane badania genetyczne w chorobach nowotworowych (materiał pobrany w trakcie hospitalizacji lub archiwalny w trybie ambulatoryjnym) — umowa leczenie szpitalne
10	<b>LECZENIE RAKA PIERSI C50</b>	BRCA1 <sup>1,3</sup> , BRCA2 <sup>1,3</sup> PIK3CA <sup>1</sup> NTRK1 <sup>1,2</sup> HER2 <sup>1</sup>	<u>Rekomendowana metodyka:</u> <i>panel NGS: BRCA1, BRCA2</i> weryfikacja wyników metodą Sangera PIK3CA — rekomendowany panel qPCR HER2 — metoda IHC (w wybranych przypadkach weryfikacja metoda FISH/ISH) NTRK — mały panel NGS (RNA-seq) Uwaga! Badanie genetyczne BRCA1; BRCA2 z krwi obwodowej (zmiany germinalne) do programu lekowego zlecane jest przez onkologa klinicznego. Po zidentyfikowaniu wariantu patogennego wynik powinien być przekazany do poradni genetycznej w celu objęcia rodziny pacjenta programem profilaktyki. Jeśli pacjent posiada już wynik z poradni genetycznej, może być on wykorzystany do włączenia do programu lekowego	• krew obwodowa — BRCA1, BRCA2, PALB2, CHEK2 • tkanka lub ctDNA — PIK3CA • tkanka - NTRK1-3 — bloczek parafinowy	• 5.10.00.000041 kompleksowa diagnostyka genetyczna chorób nowotworowych — umowa ŚOK • 5.53.01.0005003 zaawansowane badanie genetyczne w chorobach nowotworowych (materiał pobrany w trakcie hospitalizacji) — umowa leczenie szpitalne • badanie mutacji w genach BRCA1, BRCA2, PALB2, CHEK2 metodą NGS — umowa ŚOK
11	<b>LECZENIE ZAAWANSOWANEGO RAKA JELITA GRUBEGO C18, C19, C20</b>	(KRAS, NRAS, BRAF, MSI — niestabilność mikrosatelitarna) <sup>1</sup>	<u>Rekomendowana metodyka:</u> • qPCR • sekwencjonowanie Sangera	• tkanka — bloczek parafinowy • w wybranych rzadkich przypadkach można zastosować krew obwodową do oceny zmian germinalnych • ctDNA	• 5.53.01.0005002 złożone badanie genetyczne w chorobach nowotworowych (materiał pobrany w trakcie hospitalizacji lub archiwalny w trybie ambulatoryjnym) — umowa leczenie szpitalne lub • 5.10.00.000041 kompleksowa diagnostyka genetyczna chorób nowotworowych — umowa ŚOK lub • w przypadku materiału z krwi obwodowej — ctDNA: KRAS, NRAS, BRAF
12	<b>LECZENIE GRUCZOLAKORAKA TRZUSTKI C25.0, C25.1, C25.2, C25.3, C25.5, C25.6, C25.7</b>	BRCA1 <sup>1,3</sup> BRCA2 <sup>1,3</sup>	<u>Rekomendowana metodyka:</u> panel NGS oceniający status genów BRCA1, BRCA2 Uwaga! Badanie genetyczne BRCA1, BRCA2 z krwi obwodowej (zmiany germinalne) do programu lekowego zlecane jest przez onkologa klinicznego. Po zidentyfikowaniu wariantu patogennego wynik powinien być przekazany do poradni genetycznej w celu objęcia rodziny pacjenta programem profilaktyki.	• krew obwodowa — BRCA1, BRCA2,	• 5.10.00.000041 kompleksowa diagnostyka genetyczna chorób nowotworowych — umowa ŚOK • 5.53.01.0005003 zaawansowane badanie genetyczne w chorobach nowotworowych (materiał pobrany w trakcie hospitalizacji) — umowa leczenie szpitalne
13	<b>LECZENIE ZAAWANSOWANEGO RAKA PRZEŁYKU I ŻOŁĄDKA C15, C16, C17, C18, C20, C48</b>	ocena HER2 <sup>1</sup>	<u>Rekomendowana metodyka:</u> panel immunohistochemiczny IHC FISH (fluorescencyjna hybrydyzacja <i>in situ</i> )/ISH	• tkanka — bloczek parafinowy	• 5.53.01.0005001 podstawowe badanie genetyczne w chorobach nowotworowych (materiał pobrany w trakcie hospitalizacji lub archiwalny w trybie ambulatoryjnym) — umowa leczenie szpitalne lub • 5.10.00.000041 kompleksowa diagnostyka genetyczna chorób nowotworowych — umowa ŚOK

Rekomendowane profil rozszerzony (zawiera geny z profilu podstawowego oraz dodatkowe rekomendowane geny), w tym markery genetyczne istotne w badaniach klinicznych	Metodyka badawcza	Sposób finansowania	Leki w programie lekowym/chemioterapii stan 01.10.2024	Nr zał.
<i>(RB1, CDKN2A, TP53, KDM6A, ELF3, ERCC2, CDKN2B, PIK3CA, EGFR, ERBB2/3/4)<sup>2</sup>, TMB<sup>1</sup></i>	• panel NGS	5.53.01.0005003 zaawansowane badania genetyczne w chorobach nowotworowych (materiał pobrany w trakcie hospitalizacji lub archiwalny w trybie ambulatoryjnym) — umowa leczenie szpitalne	Awelumab Niwolumab Enfortumab vedotyny	B.141
<i>(BRCA1, BRCA2, HER2, PIK3CA, ESR1, PALB2, CHEK2, NTRK, AKT, PTEN)<sup>1,3</sup></i>	• panel NGS	• 5.10.00.000041 kompleksowa diagnostyka genetyczna w chorobach nowotworowych — umowa ŚOK • brak refundacji dla zaawansowanych paneli i materiału świeżego (krew obwodowa) pobranego w trybie ambulatoryjnym	Trastuzumab Trastuzumab emtazyina Trastuzumab derukstekan Tukatynib Pertuzumab Palbocyklid Rybocyklid Abemacyklid Alpelisyb Talizoparyb Olaparyb Lapatynib Pembrolizumab Sacytuzumab gowitekan	B.9
Ocena statusu genów: <i>(ALK, BRAF)<sup>1</sup>, BRCA1/2, EGFR, ERBB2 (HER2)<sup>1</sup>, FGFR1, MET, MLH1, MSH2, MSH6, NRG1, PIK3CA, PMS2, POLE, PTEN, RET, ROS1, KRAS, NRAS</i>	• panel NGS	• 5.53.01.0005003 zaawansowane badanie genetyczne w chorobach nowotworowych, (materiał archiwalny w trybie ambulatoryjnym) — umowa leczenie szpitalne • kompleksowe profilowanie genomowe (CGP) — brak refundacji	Cetuksymab Panitumumab Aflibercept Triflurydyna + typiracyl Ipilimumab Niwolumab Pembrolizumab	B.4
<i>(KRAS, SMAD4, FGFR1/2/3)<sup>2</sup> (GNAS, CDKN2A)<sup>2</sup></i>	• panel NGS	• 5.53.01.0005003 zaawansowane badania genetyczne w chorobach nowotworowych (materiał pobrany w trakcie hospitalizacji lub archiwalny w trybie ambulatoryjnym) — umowa leczenie szpitalne	Olaparyb Paklitaksel z albuminą	B.85
<i>BRAF, EGFR, HER2<sup>1</sup>, FGFR2, KIT, KRAS, MET, NRG1, PIK3CA, PDGFR, TP53</i>	• panel NGS	• 5.53.01.0005003 zaawansowane badania genetyczne w chorobach nowotworowych (materiał pobrany w trakcie hospitalizacji lub archiwalny w trybie ambulatoryjnym) — umowa leczenie szpitalne	Niwolumab Pembrolizumab Ramucyrumab Ipilimumab + Nivo Trifluridinum tipiracilum	B.58

**Tabela I (cd.).** Wykaz badań genetycznych w wybranych nowotworach (guzy lite) z uwzględnieniem rodzaju materiałów, technologii badawczej i sposobu leczenia

Lp.	Nazwa/ICD10	Badania genetyczne profil podstawowy wymagane minimum zgodnie z Programami Lekowymi na dzień 1.10.2024	Metodyka badawcza	Materiał	Sposób finansowania/ produkty rozliczeniowe
14	<b>OŚRODKOWY UKŁAD NERWOWY C71</b>	(IDH1, IDH2) <sup>2</sup> , metylacja promotora MGMT <sup>1</sup> , kodelecja 1p/19q <sup>2</sup>	<u>Rekomendowana metodyka:</u> Sekwencjonowanie Sangera, qPCR, FISH (fluorescencyjna hybrydacja <i>in situ</i> ), pyrosekwencjonowanie	• tkanka — bloczek parafinowy	• 5.53.01.0005002 złożone badanie genetyczne w chorobach nowotworowych (materiał pobrany w trakcie hospitalizacji lub archiwalny w trybie ambulatoryjnym) — umowa leczenie szpitalne lub • 5.10.00.000041 kompleksowa diagnostyka genetyczna chorób nowotworowych — umowa ŚOK
15	<b>NOWOTWORY TARCZYCY C73</b>	BRAF <sup>1,2</sup> , (KRAS, NRAS, PIK3CA, TERT) <sup>2</sup> , (RET, NTRK3) <sup>1</sup> RET <sup>3</sup> zmiany na poziomie DNA	<u>Rekomendowana metodyka:</u> • panele NGS • qPCR rekomendowany do szybkiej diagnostyki BRAF	• tkanka — bloczek parafinowy • krew obodowa — zmiany germinalne (w niektórych przypadkach)	• 5.53.01.0005003 zaawansowane badanie genetyczne w chorobach nowotworowych (materiał pobrany w trakcie hospitalizacji lub archiwalny w trybie ambulatoryjnym) — umowa leczenie szpitalne lub • 5.10.00.000041 kompleksowa diagnostyka genetyczna chorób nowotworowych — umowa ŚOK
16	<b>NOWOTWORY O NIEZNANYM PUNKCIE WYJŚCIA C80</b>	(EGFR, KRAS, BRAF, NTRK1/2/3, ALK, ROS1) <sup>1,2</sup>	<u>Rekomendowana metodyka:</u> panel NGS	• tkanka — bloczek parafinowy • ctDNA	• 5.10.00.000041 kompleksowa diagnostyka genetyczna chorób nowotworowych — umowa ŚOK • badanie niefinansowane w ramach umowy leczenia szpitalne z powodu braku rozpoznania C80 w załączniku nr 7
17	<b>LECZENIE CHORYCH NA RAKA ENDOMETRIUM C54</b>	(POLE, TP53) <sup>2</sup> , (MSH2, MSH6, MLH1, PMS2, sygnatura MSI) <sup>1,2</sup>	<u>Rekomendowana metodyka:</u> *panel NGS: POLE, TP53, MSH2, MSH6, MLH1, PMS2, sygnatura MSI • qPCR: POLE, MSI • IHC: MMR, TP53 Sekwencjonowanie Sangera, elektroforeza kapilarna	• tkanka — bloczek parafinowy • ctDNA w przypadku gdy brak jest materiału tkankowego lub materiał jest niediagnostyczny	• 5.53.01.0005001 podstawowe badanie genetyczne w chorobach nowotworowych (materiał pobrany w trakcie hospitalizacji lub archiwalny w trybie ambulatoryjnym) — umowa leczenie szpitalne • 5.53.01.0005002 złożone badanie genetyczne w chorobach nowotworowych (materiał pobrany w trakcie hospitalizacji lub archiwalny w trybie ambulatoryjnym) — umowa leczenie szpitalne • 5.53.01.0005003 zaawansowane badanie genetyczne w chorobach nowotworowych (materiał pobrany w trakcie hospitalizacji lub archiwalny w trybie ambulatoryjnym) — umowa leczenie szpitalne
18	<b>LECZENIE PACJENTÓW Z GUZAMI LITYMI Z FUZJĄ GENU RECEPTOROWEJ KINAZY TYROZYNOWEJ DLA NEUROTROFIN (NTRK) ICD10 w guzach litych z fuzją genu NTRK</b>	(NTRK1, NTRK2, NTRK3 — fuzje genowe) <sup>1</sup>	<u>Rekomendowana metodyka:</u> panel NGS (RNA-seq)	• tkanka — bloczek parafinowy, ctDNA w przypadku gdy brak jest materiału tkankowego lub materiał jest niediagnostyczny	• 5.53.01.0005003 zaawansowane badanie genetyczne w chorobach nowotworowych (materiał pobrany w trakcie hospitalizacji lub archiwalny w trybie ambulatoryjnym) — umowa leczenie szpitalne lub • 5.10.00.000041 kompleksowa diagnostyka genetyczna chorób nowotworowych — umowa ŚOK
	<b>m.in. C22, C23, C24</b>				• brak możliwości finansowania zaawansowanych badań genetycznych w chorobach nowotworowych z powodu braku rozpoznania ICD10: C22-C24 w załączniku nr 7

Cel diagnostyki genetycznej: <sup>1</sup>kwalifikacja do terapii celowanych; <sup>2</sup>diagnostyka różnicowa; <sup>3</sup>profilaktyka.

Kompleksowe profilowanie genomowe (CGP): badania obligatoryjne, badanie wskazane, badanie zalecane

Rekomendowane profil rozszerzony (zawiera geny z profilu podstawowego oraz dodatkowe rekomendowane geny), w tym markery genetyczne istotne w badaniach klinicznych	Metodyka badawcza	Sposób finansowania	Leki w programie lekowym/chemioterapii stan 01.10.2024	Nr zał.
<i>(IDH1, IDH2)</i> <sup>2</sup> , metylacja promotora <i>MGMT</i> <sup>1</sup> , ko-delecja <i>1p/19q</i> <sup>2</sup> , <i>EGFR</i> (amplifikacja) <sup>1,2</sup> , <i>CDKN2A/B</i> (delecja homozygotyczna), mutacja w promotorze genu <i>TERT</i> , <i>H3.3</i> (mutacja), ocena cytogenetyczna chromosomu +7/-10) <sup>2</sup> , fuzje <i>BRAF, EGFR, (ROS1, ALK, NTRK1/2/3)</i> <sup>1,2</sup> i inne fuzje powiązane z nowotworami ośrodkowego układu nerwowego	<ul style="list-style-type: none"> <li>• panel NGS</li> <li>• FISH (fluorescencyjna hybrydyzacja <i>in situ</i>)</li> <li>• MLPA</li> <li>• mikromacierze aCGH</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• 5.53.01.0005001 podstawowe lub 5.53.01.0005002 złożone lub 5.53.01.0005003 zaawansowane badania genetyczne w chorobach nowotworowych (materiał pobrany w trakcie hospitalizacji lub archiwalny w trybie ambulatoryjnym) — umowa leczenie szpitalne</li> <li>• kompleksowe profilowanie genomowe (CGP) — brak refundacji</li> </ul>		
Brak				
		<ul style="list-style-type: none"> <li>• <b>kompleksowe profilowanie genomowe(CGP)</b> — brak refundacji</li> </ul>		
<ul style="list-style-type: none"> <li>• panel NGS: (POLE, TP53, MSH2, MSH6, MLH1, PMS2, BRCA1, BRCA2, CTNNB1, sygnatura MSI)<sup>1,2</sup></li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• panel NGS</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• 5.53.01.0005003 zaawansowane badania genetyczne w chorobach nowotworowych (materiał pobrany w trakcie hospitalizacji lub archiwalny w trybie ambulatoryjnym) — umowa leczenie szpitalne</li> </ul>	Dostarlimab Pembrolizumab	B.148
<i>NTRK1, NTRK2, NTRK3</i> — fuzje genowe na poziomie ctDNA, <i>FGFR1-3</i>	* panel NGS z ctDNA	<ul style="list-style-type: none"> <li>• kompleksowe profilowanie genomowe (CGP) z ctDNA — brak refundacji</li> </ul>	Entraktynib Larotrekty nib	B.144

badani genetycznych w chorobach nowotworowych powinien być regularnie aktualizowany i modyfikowany. Zapewni to dostęp do najnowocześniejszych i najbardziej skutecznych metod diagnostyki genetycznej, który pozwoli na zastosowanie optymalnej terapii u pacjentów.

## Informacje o artykule i deklaracje

### Konflikt interesów

AT, AS-C, AM, AK, KS, MB, LW, RM, AP, MS, MK — nie zgłoszono. ESK: honoraria od firm: AstraZeneca, Cancérodigest, Curio Science, Egis, Eli Lilly, Exact Sciences, Gilead, high5md, MSD, Novartis, Oncompass Medicine, Pfizer, Pierre Fabre, Roche; wsparcie podróże: Amgen, Egis, Gilead, Novartis, Pfizer, Roche; badania kontraktowe: Amgen, AstraZeneca, Eli Lilly, Novartis, OBI Pharma, Pfizer, Roche, Samsung; pisanie medyczne: AstraZeneca, Eli Lilly; tantiemy: Springer; prezeska: Stowarzyszenie Różowy Motyl; akcje: AstraZeneca, Eli Lilly, Pfizer. PR: honoraria za wykłady i advisory board: BMS, MSD, Novartis, Pierre Fabre, Sanofi, Merck, Philogen, AstraZeneca (bez wpływu na treść artykułu). TK: honoraria za wykłady: BMS, Novartis, Gilead (bez wpływu na treść artykułu).

### Finansowanie

Grant AstraZeneca.

### Piśmiennictwo

1. Sasiadek M, Łaczmąńska I, Maciejczyk A, et al. Fundamentals of personalised medicine in genetic testing-based oncology. *Nowotwory. Journal of Oncology*. 2020; 70(4): 144–149, doi: 10.5603/njo.2020.0029.
2. Stembalska A, Pesz K. The role of genetic counselling in oncology. *Nowotwory. Journal of Oncology*. 2022; 73(3): 207–210, doi: 10.5603/njo.2022.0030.
3. Raquel V, Wallis CL. Good Clinical Laboratory Practice (GCLP) for Molecular Based Tests Used in Diagnostic Laboratories. *Wide Spectra of Quality Control*. 2011, doi: 10.5772/23963.
4. Pieńkowska-Grela B, Chorostowska-Wynimko J, Cybulski C, et al. Wytyczne dla laboratoriów genetyki nowotworów litych. *Biuletyn PTO NOWOTWORÓW*. 2016; 1(2): 184–189.
5. Richards S, Aziz N, Bale S, et al. Standards and guidelines for the interpretation of sequence variants: a joint consensus recommendation of the American College of Medical Genetics and Genomics and the Association for Molecular Pathology. *Genetics in Medicine*. 2015; 17(5): 405–424, doi: 10.1038/gim.2015.30.
6. Langfort R, Marszałek A, Ryś A. ed. Patomorfologia: standardy i przykłady dobrej praktyki oraz elementy diagnostyki różnicowej. *Wytyczne dla zakładów/pracowni patomorfologii*. <http://pol-pat.pl/index.php/2020/08/29/standardy-i-wytyczne>.
7. Kutaj-Wąsikowska H, Marszałek A (ed.). Program akredytacji. *Jednostki Diagnostyki Patomorfologicznej – zestaw standardów*. [https://pol-pat.pl/wp-content/uploads/2023/01/04\\_zestaw-standardow-akredytacyjnych-dla-jdp.pdf](https://pol-pat.pl/wp-content/uploads/2023/01/04_zestaw-standardow-akredytacyjnych-dla-jdp.pdf).
8. Walewski J, Dziurda D, Bidziński M, et al. Consensus on methods of development of clinical practice guidelines in oncology under the auspices of Maria Skłodowska-Curie National Research Institute of Oncology and the Agency for Health Technology Assessment and Tariff System. *Nowotwory. Journal of Oncology*. 2022; 72(1): 44–50, doi: 10.5603/njo.2022.0005.
9. Drilon A, Wang Lu, Arcila ME, et al. Broad, Hybrid Capture-Based Next-Generation Sequencing Identifies Actionable Genomic Alterations in Lung Adenocarcinomas Otherwise Negative for Such Alterations by Other Genomic Testing Approaches. *Clin Cancer Res*. 2015; 21(16): 3631–3639, doi: 10.1158/1078-0432.CCR-14-2683, indexed in Pubmed: 25567908.
10. Zehir A, Benayed R, Shah RH, et al. Mutational landscape of metastatic cancer revealed from prospective clinical sequencing of 10,000 patients. *Nat Med*. 2017; 23(8): 703–713, doi: 10.1038/nm.4333.
11. Ali SM, Hensing T, Schrock AB, et al. Comprehensive Genomic Profiling Identifies a Subset of Crizotinib-Responsive ALK-Rearranged Non-Small Cell Lung Cancer Not Detected by Fluorescence In Situ Hybridization. *Oncologist*. 2016; 21(6): 762–770, doi: 10.1634/theoncologist.2015-0497, indexed in Pubmed: 27245569.
12. Reitsma M, Fox J, Borre PV, et al. Effect of a Collaboration Between a Health Plan, Oncology Practice, and Comprehensive Genomic Profiling Company from the Payer Perspective. *J Manag Care Spec Pharm*. 2019; 25(5): 601–611, doi: 10.18553/jmcp.2019.18309, indexed in Pubmed: 30632889.
13. Kopetz S, Mills Shaw KR, Lee JJ, et al. Use of a Targeted Exome Next-Generation Sequencing Panel Offers Therapeutic Opportunity and Clinical Benefit in a Subset of Patients With Advanced Cancers. *JCO Precis Oncol*. 2019; 3, doi: 10.1200/PO.18.00213, indexed in Pubmed: 32914008.
14. Hofman P, Berezowska S, Kazdal D, et al. Current challenges and practical aspects of molecular pathology for non-small cell lung cancers. *Virchows Arch*. 2024; 484(2): 233–246, doi: 10.1007/s00428-023-03651-1, indexed in Pubmed: 37801103.



# The incidence and economic impact of dual smoking by office workers in Poland

Agata Olearczyk 

*Department of Innovation in Health Care, Warsaw School of Economics, Warsaw, Poland*

**Introduction.** Smoking tobacco is the first cause of deaths of men and second cause of deaths of women in Poland. The financial consequences reach 92 billion PLN annually. The new tobacco products gain their popularity especially among young adults, challenging public health and economy.

**Material and methods.** An anonymous questionnaire has been conducted in two weeks of March 2024 among office workers in Poland. The survey was conducted using CAWI method. Participation was voluntary.

**Results.** Two statistically significant differences were observed. The incident of smoking heated tobacco and dual smoking decreased with age. There was no statistically significant difference between sexes and choice of tobacco product.

**Conclusions.** The studied population chose HTPs and dual smoking on a larger scale than in other studies. The workplace plays a significant role in a health promotion and should address the rising trend of smoking new tobacco products as well as dual smoking.

**Keywords:** tobacco, cost, promotion, workplace, economic

## Introduction

Smoking tobacco is the primary cause of death among men and second cause of deaths among women in Poland [1]. It leads to a heavy burden on the healthcare system as well as the budget, resulting in lost lives, lost years in health, lost productivity, and the significant costs of disease treatment. According to the research, a smoker's life is 10 years shorter than in case of non-smoker [2]. The percentage of lost years in health is 20.1% for men and 11.7% for women [2]. The financial consequences reach 92 billion PLN annually which exceeds by 4 times revenue from the sin tax [3]. The direct cost of smokers' treatment from the National Health Fund's budget is 50 billion PLN. Moreover, there is almost 42 billion PLN of indirect costs, for example due to employee sick leave as well as lost working hours due to breaks taken by employees [4].

Giving the above, activities aimed at tobacco limitation and cessation, including the ones at work, should continue to be a priority. The World Health Organization identifies smoking tobacco as one of the main public health issues and risk factors responsible for premature mortality from non-communicable diseases. Despite continuous efforts aimed at education, limitation of sale, legal regulations (for example prohibition of smoking in public places) and significant progress in this area, countries face new challenges due to the introduction of products with heated tobacco (HTPs) and e-cigarettes. The new products have gained popularity [5] especially among young adults, who are susceptible to manipulation from the ubiquitous advertising in their surrounds [6]. The competition between legal regulations and the tobacco industry increases the seriousness of this issue [7].

---

### Jak cytować / How to cite:

Olearczyk A. *The incidence and economic impact of dual smoking by office workers in Poland.* NOWOTWORY J Oncol 2024; 74: 339–343.

**Table I.** Data of participants: sex, overweight and obesity

		Women	Men	Undeclared	Total
Sex	N	304	156	6	466
	[%]	65.24%	33.48%	1.29%	100%
Overweight	N	59	64	1	124
	[%]	12.66%	13.73%	0.21%	26.61%
Obesity	N	25	16	1	41
	[%]	5.36%	3.43%	0.21%	8.80%

Heated tobacco products and e-cigarettes have been introduced as an alternative to traditional (combustible) cigarettes, but their impact on health is still not fully known. However, there are reports about the impact of HTPs on acute respiratory and cardiovascular health [8].

These alternative products have been considered to support the cessation of smoking traditional cigarettes, practiced by 13% of users, but their effectiveness is still inconclusive [9]. Yet another even more concerning trend has appeared — dual smoking [10] which is when one person smokes two types of tobacco product (for example a combustible cigarette and HTP).

### Material and methods

An anonymous, original questionnaire was conducted over two weeks in March 2024 (March 4–March 18) among office workers of the selected company operating in Warsaw, Poland. The survey included questions related to lifestyle choices, inter alia smoking, which is the subject of this article. The questions received by employees were as follows:

1. “How often do you smoke traditional cigarettes?”
2. “How often do you reach out for heated tobacco?”

Each of those questions provided four-stage answers to choose:

- a) 1–4 cigarettes/sticks daily;
- b) More than 5 cigarettes/sticks daily;
- c) Less than 1 cigarette/stick daily — occasionally;
- d) Never.

The survey was conducted using the computer-assisted web interviewing (CAWI) method. It was sent through internal communication to 2070 office workers. The work is performed in front of a screen monitor, and for some, it also includes decision-making positions and driving company car, which is defined as occupational exposure according to the local regulations. Participation in the survey was voluntary.

### Statistics

The participation rate was 25% (466). Among respondents 90% were Polish-speaking employees and 10% were English-speaking. The majority of respondents were women (65.24%), while 33.48% were men and 1.29% did not declare

their sex. The average age was 34 years and the average weight was 72 kg (67 kg for women and 83 kg for men). Based on the body mass index (BMI) calculations, almost 27% (124) of the employees participating in the survey were overweight and almost 9% (41) were obese. Data are presented in Table I.

For the purposes of assessing the correlation between the preferred tobacco product, including dual smoking, and sex as well as age, a series of  $\chi^2$  and Spearman correlation tests were performed. The group of employees who did not declare their sex (8 people) were excluded from the analysis, therefore the research group consisted of 458 employees.

### Results

The majority of all respondents across both sexes declared that they never smoke cigarettes and never smoke heated tobacco — both 87.55% (401).

In total, nearly 17% (76) of employees participating in the survey declared smoking: 8.3% (38) smoke combustible cigarettes, 8.3% (38) HTPs and 4.15% (19) smoke both. Among smokers, the proportions are as follows: 40% used traditional cigarettes and 40% used heated tobacco products. It was also noted that 20% of smokers used both tobacco products simultaneously with different frequencies. The assumption of a minimum of 5 observations in each field was met, so the  $\chi^2$  test was applied and didn't show a statistically significant difference between the sexes. However it is noted that women in this group more frequently reached out for traditional cigarettes and were dual smokers, than men. The results are presented in Table II.

In the next step it was analyzed whether the age of smokers is correlated to the chosen tobacco product as well as dual smoking. Two statistically significant differences were observed. The incident of smoking heated tobacco (first observation) and dual smoking (second observation) decreased with age. The results are presented in Table III.

### Discussion

The study provides a view on dual smoking among office workers in Poland (combustible cigarettes and heated tobacco

**Table II.** Correlations between sex and choice of tobacco product: traditional cigarettes, heated tobacco or both

		Women (1)	Men (2)	Total	(1) and (2)
Traditional cigarettes	N	26	12	38	$\chi^2 = 1.099$ $p = 0.577$
	[%]	<b>42.62%</b>	35.29%	40.00%	
Heated tobacco	N	22	16	38	
	[%]	36.07%	47.06%	40.00%	
Traditional cigarettes and heated tobacco simultaneously	N	13	6	19	
	[%]	<b>21.31%</b>	17.65%	<b>20.00%</b>	
Total		61	34	95	

**Table III.** Correlation between age and choice of tobacco product: traditional cigarettes, heated tobacco or both

			Age
Traditional cigarettes	N	Rho Spearman	-0.078
	[%]	p	0.094
Heated tobacco	N	Rho Spearman	<b>-0.145</b>
	[%]	p	0.002
Traditional cigarettes and heated tobacco simultaneously	N	Rho Spearman	<b>-0.098</b>
	[%]	p	0.036

products). Although the results did not show statistically significant differences between sexes, there was a statistically significant correlation between smoking and age, which showed that reaching out for heated tobacco as well as dual smoking decreased with age. Studies on the whole population showed that 28.8% of adults in Poland smoke on a daily basis, with 27.1% being women and 30.8% men [1], and the tendency is growing comparing to the previous years. When it comes to the working population, 26% of professionally active men and 16% of women are smokers [11]. The research on office workers presented in this article showed a lower rate of smoking employees vs. population (17% vs. 28.8%), however there was higher rate of HTPs users (8.26% vs. 4%) [12]. Other research findings on the working population confirmed that smoking is more prevalent among physical employees (blue collar) [13], which can explain the lower smoking rate in this article's research group.

The conducted analysis showed a statistically significant correlation between smoking heated tobacco as well as dual smoking and age. The likelihood of smoking heated tobacco products decreased with age which is confirmed by other studies, showing that young adults prefer this type of tobacco over traditional cigarettes [13]. Dual smoking also decreased with age, which is reflected in research showing the behavior of young people and their motivations for smoking both types of tobacco [14]. This research also showed that 20% of smokers among employees responding to the survey declared dual

smoking. This result is higher than figures from a nationwide study, which showed that 9.1% of smokers used cigarettes and heated tobacco products simultaneously [15]. Therefore the reasons behind dual smoking among employees need further research.

The population of the research in question are office employees in Poland. The workplace has a significant influence on employee health and is recognized as appropriate for the implementation of preventive and health promoting initiatives by both international organizations (WHO) and state organizations (Ministry of Health). In June 2022, a comprehensive study by the Prof. J. Nofer Institute of Occupational Medicine was devoted to the subject of health programs at work [16]. In this report, we can find literature proving the effectiveness of workplace health programs, references to absenteeism and presenteeism, as well as numerous recommendations to support employers in mitigating the effects of an aging and shrinking workforce. This study confirms the validity and importance of further activities in the area of health promotion at work.

Many of those initiatives are addressed to groups of employees and have an educational aspect (for example thorough webinars, training sessions). Two of the solutions proposed in a recently published report from the Nofer Institute are: creating online support groups and enhancing stress management [17]. There is also a large segment of solutions and products addressed to individuals, including digital

interventions through smart devices and mobile applications for the purposes of personalized healthcare. The primary goal of any health promotion, including that in the workplace, should be educating and increasing the health literacy of employees, who then skillfully reach out for and use the available solutions to suit their individual health needs, including personalized health care driven by technological innovations, which can be more interesting for young adults. This is important especially when targeting the younger population, which, as we can see from this and other studies, choose HTPs and practice dual smoking.

Tobacco smoking has significant financial, health, and social consequences on a wide scale. It affects the health of individuals, their own lives and those of their loved ones, as well as employers, the budget, and social security systems. The emergence of the new trend of dual smoking, especially among young people, is endangering their health and the future of a shrinking workforce, which has an impact on the whole economy.

It is noticeable from this research as well as from other published literature, that action is required to address the issue of dual smoking. Personalized health care is not without significance and can form a crucial part in managing those challenges, once employees are equipped with the proper knowledge and tools.

### Limitations

This study has several limitations. The CAWI method which was used and its voluntary approach results in limited impact on responsiveness. The participants group was dominated by women and some fields have few responses. The original questionnaire allowed to research a wider scope of lifestyle behaviors for the employer's needs, but at the same time it limits the possibility of comparing the results with other studies using standard questionnaires.

### Conclusions

This article provides data on the incidence of dual smoking by office workers in Poland. The studied population chose HTPs and dual smoking on a larger scale than in other studies. Further research is needed to evaluate motivations and facilitators behind dual smoking as well as health consequences. The workplace plays a significant role in health promotion, and should address the rising trend of smoking new tobacco products as well as dual smoking by young employees. Employers' initiatives should be adapted to young employees' needs, taking into considering their preferences to use innovative solutions.

### Article information and declarations

#### Data availability statement

The data is in the possession of the author and can be provided on request.

### Ethics statement

The survey used for the purposes of this research was anonymous and didn't include questions about personal nor sensitive data. The survey was not conducted among patients, only office workers, who agreed to participate and voluntarily and independently provided answers through the link received from the internal communication team at the workplace. Participants were informed that results will be a subject of further research. Data were gathered and kept in the internal system, safe in terms of GDPR.

### Authors contributions

Agata Olearczyk — conceptualization, formal analysis, methodology, writing — original draft preparation.

### Funding

None.

### Acknowledgments

None.

### Conflicts of interest

The author declare no conflict of interest.

### Supplementary material

None.

### Agata Olearczyk

Department of Innovation in Health Care  
Warsaw School of Economics  
Al. Niepodległości 162  
02-554 Warsaw, Poland  
e-mail: olearczyk.agata@gmail.com

Received: 9 Aug 2024

Accepted: 4 Oct 2024

Early publication: 18 Nov 2024

### References

1. Reduction of cigarette smoking and e-cigarette use, especially among the younger generation of Poles. Polish Health 2.0, policy brief II.2. PAN.
2. Doll R, Peto R, Boreham J, et al. Mortality in relation to smoking: 50 years' observations on male British doctors. *BMJ*. 2004; 328(7455): 1519, doi: 10.1136/bmj.38142.554479.AE, indexed in Pubmed: 15213107.
3. Zgliczyński W. Costs of smoking tobacco in Poland. *INFOS, Socioeconomic issues*. 2017; 237(14): BAS-WASiE-235.
4. <https://www.pap.pl/aktualnosci/news%2C1600923%2Cpapierosy-dziurawia-polski-budzet-na-92-mld-zl-rocznie.html>, (24.07.2024).
5. Sun T, Anandan A, Lim CCW, et al. Global prevalence of heated tobacco product use, 2015-22: A systematic review and meta-analysis. *Addiction*. 2023; 118(8): 1430-1444, doi: 10.1111/add.16199, indexed in Pubmed: 37005862.
6. Koczkodaj P, Cuchi P, Ciuba A, et al. Point of Sale Advertising and Promotion of Cigarettes, Electronic Cigarettes, and Heated Tobacco Products in Warsaw, Poland-A Pilot Study. *Int J Environ Res Public Health*. 2021; 18(24), doi: 10.3390/ijerph182413002, indexed in Pubmed: 34948612.
7. Balwicki Ł, Miller M, Cedzyńska M, et al. Expert consensus statement on tobacco control sustainability in Poland. *Nowotwory. Journal of Oncology*. 2023; 73(4): 238-241, doi: 10.5603/njo.a2023.0035.
8. Majek P, Jankowski M, Brożek GM. Acute health effects of heated tobacco products: comparative analysis with traditional cigarettes

- and electronic cigarettes in young adults. *ERJ Open Res.* 2023; 9(3), doi: 10.1183/23120541.00595-2022, indexed in Pubmed: 37260463.
9. Tattan-Birch H, Hartmann-Boyce J, Kock L, et al. Heated tobacco products for smoking cessation and reducing smoking prevalence. *Cochrane Database Syst Rev.* 2022; 1(1): CD013790, doi: 10.1002/14651858.CD013790.pub2, indexed in Pubmed: 34988969.
  10. Coleman SRM, Piper ME, Byron MJ, et al. Dual Use of Combustible Cigarettes and E-cigarettes: a Narrative Review of Current Evidence. *Curr Addict Rep.* 2022; 9(4): 353–362, doi: 10.1007/s40429-022-00448-1, indexed in Pubmed: 36467719.
  11. Report from a nationwide survey on attitudes towards tobacco smoking. Chief Sanitary Inspectorate, 2019.
  12. Jankowski M, Ostrowska A, Sierpiński R, et al. The Prevalence of Tobacco, Heated Tobacco, and E-Cigarette Use in Poland: A 2022 Web-Based Cross-Sectional Survey. *Int J Environ Res Public Health.* 2022; 19(8), doi: 10.3390/ijerph19084904, indexed in Pubmed: 35457771.
  13. Maniecka-Bryła I, Maciak A, Kowalska A, et al. prevalence of tobacco smoking among participants of the cardiovascular prophylactic program. *Med Pr.* 2009; 60(2): 109–115.
  14. Kechter A, Simpson K, Ceasar R, et al. Trajectories of Nicotine Use Leading to Dual and Cyclical Tobacco Product Use in Young Adults. *Nicotine & Tobacco Research.* 2021; 24(7): 986–993, doi: 10.1093/ntr/ntab249.
  15. Jankowski M, Grudziąż-Sękowska J, Kamińska A, et al. A 2024 nationwide cross-sectional survey to assess the prevalence of cigarette smoking, e-cigarette use and heated tobacco use in Poland. *Int J Occup Med Environ Health.* 2024; 37(3): 271–286, doi: 10.13075/ijom.1896.02402, indexed in Pubmed: 38904293.
  16. Goszczyńska E, Puchalski K, Janiszewska-Desperak M. Analysis of international scientific literature on the effectiveness of health promotion programs in workplaces in the context of an aging population, along with recommendations regarding the needs and possibilities of implementing such programs in Polish conditions in the current and possibly future edition of the National Health Program. Nofer Institute for Occupational Medicine, Łódź 2021.
  17. Puchalski K, Goszczyńska E, Rutowicz S, et al. Supporting the well-being, health and professional activity of employees. Solution package for workplaces. Nofer Institute for Occupational Medicine, Łódź 2021.

# Outcomes of treatment, laboratory results, adverse effects, and tolerability of cancer treatment in patients with metastatic renal cell carcinoma treated with ipilimumab and nivolumab after cytoreductive nephrectomy

Maciej Michalak<sup>1</sup> , Anna Kopczyńska<sup>2</sup> , Andrzej Antczak<sup>1</sup> ,  
 Tomasz Milecki<sup>1</sup> , Piotr Tomczak<sup>2</sup>

<sup>1</sup>Department of Urology and Urologic Oncology, Poznań University of Medical Sciences, Poznań, Poland

<sup>2</sup>Oncology Department, Poznań University of Medical Sciences, Poznań, Poland

**Introduction.** This publication aims to present the results of a retrospective analysis of the treatment outcomes of patients with metastatic renal cell carcinoma (mRCC) treated with ipilimumab and nivolumab (IPI-NIVO) who underwent cytoreductive nephrectomy (CN), radical nephrectomy (RN) or nephron-sparing surgery (NSS) and in whom surgery was omitted.

**Material and methods.** The retrospective analysis includes the results of 34 patients treated and followed at the Institute of Oncology, Poznań University of Medical Sciences, from May 2022 to February 2024.

**Results.** Progression-free survival (PFS) was compared in two groups of patients — those who underwent CN (n = 8) and those who had no prior surgical treatment before IPI-NIVO (n = 12). There was a statistically significant difference in the length of PFS between the two groups compared in favour of patients who underwent CN before starting systemic treatment (p = 0.004). The majority of patients (n = 27) reported adverse events during IPI-NIVO treatment. There was no effect of CN performed before initiation of systemic treatment on the occurrence of adverse events during therapy (p = 0.677). The most common reasons for discontinuation of systemic treatment were the drugs adverse effects (n = 8) and disease progression (n = 7).

**Conclusions.** The results presented in the study suggest the important role of CN in the treatment of mRCC. Appropriate selection of patients suitable for CN is critical to achieving optimal treatment outcomes. Due to limited literature data, further studies are needed to evaluate the role and validity of performing CN in patients with mRCC treated with IPI-NIVO regimens.

**Keywords:** metastatic renal cell carcinoma, immune checkpoint inhibitors, ipilimumab, nivolumab, cytoreductive nephrectomy

## Introduction

Renal cell carcinoma (RCC) is a heterogeneous disease with several histological subtypes identified. The most common

subtype is clear cell carcinoma, accounting for over 80% of all renal cancer cases [1]. Despite significant advances in the diagnosis and treatment of cancer, advanced-stage RCC, i.e.,

### Jak cytować / How to cite:

Michalak M, Kopczyńska A, Antczak A, Milecki T, Tomczak P. *Outcomes of treatment, laboratory results, adverse effects, and tolerability of cancer treatment in patients with metastatic renal cell carcinoma treated with ipilimumab and nivolumab after cytoreductive nephrectomy.* NOWOTWORY J Oncol 2024; 74: 344–350.

with distant metastases (metastatic renal cell carcinoma, mRCC), remains a common clinical problem. Despite increasing access to diagnostic tools, such as ultrasound and computed tomography, it is estimated that approximately 25% of patients with RCC have metastases at the time of diagnosis. Statistically, only 8% of patients survive 5 years after diagnosis [2, 3].

Due to the lack of satisfactory response of mRCC to conventional chemotherapy and radiotherapy, effective systemic treatment of this cancer has been sought for many years [4]. Immunotherapies based on cytokines, such as interleukin-2 and interferon-alpha (IFN- $\alpha$ ), were used for many years in the systemic therapy of mRCC until the introduction of molecularly targeted drugs [5, 6]. Immune checkpoint inhibitors (ICIs), such as ipilimumab and nivolumab (IPI-NIVO), have been used for several years and show high efficacy in the treatment of patients with mRCC. Ipilimumab and nivolumab are monoclonal antibodies that bind to the immune checkpoints CTLA-4 and PD-1, respectively. Studies have shown that the effect of IPI-NIVO at different stages of the immune response (CTLA-4 and PD-1 checkpoints) increases the efficacy of oncological treatment [7, 8].

For many years, the validity of cytoreductive nephrectomy (CN) has remained a controversial issue among urologists and oncologists treating metastatic renal cell carcinoma (mRCC). Cytoreductive nephrectomy is a surgical intervention that involves the non-radical removal of a cancer-affected kidney with the goal of reducing tumor mass and ultimately improving systemic treatment outcomes. The aim of CN is to remove as much cancerous tissue as possible, though not necessarily the entire tumor. Often, part of the tumor is left behind, especially if other organs are involved. Cytoreductive nephrectomy is often performed in patients with mRCC when a complete cure for the cancer is not possible [9]. Radical nephrectomy (RN), on the other hand, is a procedure in which the entire kidney is removed along with the surrounding adipose tissue, part of the ureter, and — in some cases — the lymph nodes. The main goal of RN is to completely remove the tumor when it is confined to the kidney, and there is no evidence of metastasis to other organs. It is a treatment with radical intent, i.e., to cure the patient completely [10]. In some patients, it is possible to perform nephron-sparing surgery (NSS), which is the surgical removal of a kidney tumor while preserving as much healthy kidney tissue as possible. Nephron-sparing surgery is the preferred treatment for patients with small-diameter RCC, typically less than 4 cm, but it may also be performed in selected cases of larger tumors [11, 12].

There is still limited data in the literature regarding the efficacy of treatment in patients with mRCC treated with IPI-NIVO who have undergone CN, and in whom CN was omitted. Therefore, it was decided to conduct a scientific study to evaluate the role of CN in mRCC patients treated with IPI-NIVO.

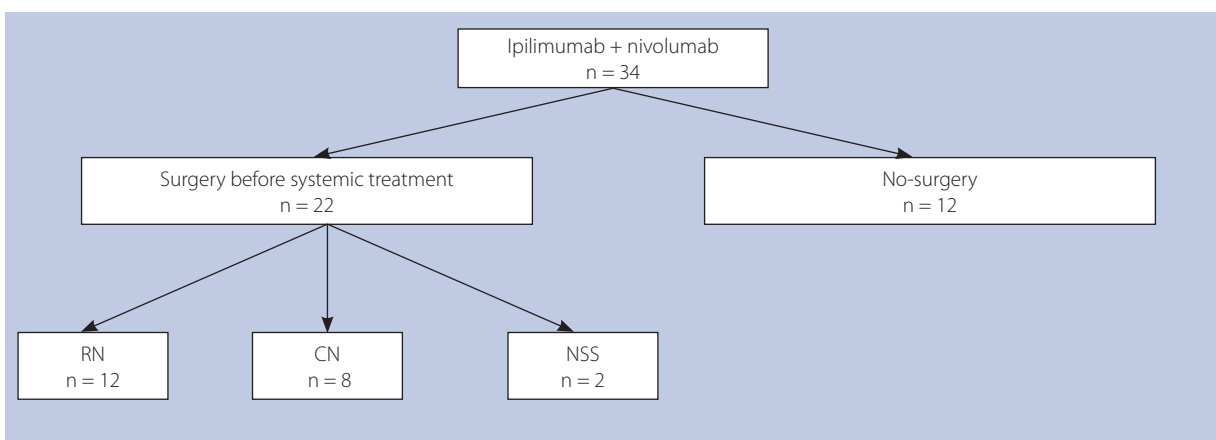
## Material and methods

This article presents the results of a retrospective analysis of the treatment of patients with mRCC (stage IV according to the TNM classification). The study included patients treated systemically with IPI-NIVO therapy who underwent surgery (CN, RN, or NSS) prior to systemic treatment, and patients who did not undergo surgery prior to systemic therapy (Fig. 1). A detailed analysis was conducted on the outcomes of patients treated with IPI-NIVO who underwent CN, comparing them to the outcomes of patients who did not undergo surgical treatment. The retrospective analysis includes the results of 34 patients treated and followed at the Institute of Oncology, Poznań University of Medical Sciences, from May 2022 to February 2024. Prior to the start of the study, the Bioethics Committee of the Poznań University of Medical Sciences issued an opinion that the study did not have the characteristics of a medical experiment.

Statistical analysis was performed using software by Dell Inc. (2016), Dell Statistica (data analysis software system) version 13, and Cytel Studio version 11.1.0. The normality of the distribution of the variables studied was tested using the Shapiro-Wilk test. Student's t-test, Mann-Whitney, and Wilcoxon tests for dependent samples were used to compare individual statistical data. Categorical parameters were described as n (%). The statistical significance of the relationships examined was tested at the level of  $\alpha = 0.05$ .

## Results

Among the 34 patients included in the study, 64.71% ( $n = 22$ ) were men and 35.29% ( $n = 12$ ) were women. The mean age of patients at the start of IPI-NIVO treatment was 64.85 years (range: 44 to 80 years). The mean age of the women enrolled in the study was 67.33 years, while the mean age of the men was 63.50 years. The tumor was more frequently located in the right kidney ( $n = 19, 55.88\%$ ) and less frequently in the left kidney ( $n = 15, 44.12\%$ ). 64.71% of patients underwent surgery prior to systemic treatment ( $n = 22$ ), of which RN was the most common ( $n = 12, 54.55\%$ ), CN less common ( $n = 8, 36.36\%$ ), and NSS the least common ( $n = 2, 9.09\%$ ). Some patients ( $n = 8, 23.53\%$ ) underwent tumor embolization before the start of treatment, of which 2 patients underwent surgical treatment after embolization (CN in 1 patient, RN in 1 patient), and 6 patients were not eligible for surgical treatment after embolization due to advanced neoplastic process. Histopathologically, the most frequently diagnosed tumor was clear cell carcinoma ( $n = 30, 88.24\%$ ), while clear cell carcinoma with a sarcomatoid component was diagnosed in 4 patients (11.76%). In most histopathological diagnoses, the grade of malignancy on the Fuhrman scale was G2 ( $n = 21, 61.76\%$ ), Fuhrman G3 ( $n = 8, 23.53\%$ ), Fuhrman G4 ( $n = 3, 8.82\%$ ), and Fuhrman G1 ( $n = 2, 5.89\%$ ). All patients included in the study ( $n = 34, 100\%$ ) had distant metastases



**Figure 1.** Distribution of patients included in the study; CN — cytoreductive nephrectomy; NSS — nephron-sparing surgery; RN — radical nephrectomy

at the time of treatment initiation. Distant metastases were found in more than one organ in 70.59% of patients ( $n = 24$ ) and in only one organ in 29.41% of patients ( $n = 10$ ). Metastases were most commonly found in the lungs ( $n = 23$ , 67.65%), less commonly in the adrenal glands ( $n = 11$ , 32.35%), liver ( $n = 9$ , 26.47%), bones ( $n = 5$ , 14.71%), pancreas ( $n = 4$ , 11.76%), central nervous system ( $n = 2$ , 5.88%), and other organs ( $n = 7$ , 20.59%). Metastases in the surrounding lymph nodes were found in 58.82% of patients ( $n = 20$ ). Some patients ( $n = 14$ , 41.18%) were eligible for additional metastatic treatment with surgery, radiotherapy, or a combination of both. Surgical treatment of metastases was used in 6 patients (42.86%), radiotherapy was performed in 4 patients (28.57%), and a combination of surgery and radiotherapy was used in 4 patients (28.57%). All patients included in the study were graded according to the International Metastatic Renal Cell Carcinoma Database Consortium (IMDC) scale and classified into individual prognostic groups. The study included patients with intermediate (1–2 risk factors) and poor prognosis (3 or more risk factors), according to the IMDC. 58.82% of patients ( $n = 20$ ) were in the intermediate prognosis group, while 41.18% ( $n = 14$ ) were in the poor prognosis group, according to IMDC. The performance status of the patients was assessed according to the Eastern Cooperative Oncology Group (ECOG) scale. The performance status of 44.12% of patients ( $n = 15$ ) was ECOG 1, 38.24% ( $n = 13$ ) was ECOG 0, and 17.64% ( $n = 6$ ) was ECOG 2. The study did not include patients with ECOG 3 or higher. Patients in the study were also assessed using the Karnofsky Performance Status Scale. 38.24% of patients ( $n = 13$ ) scored 100 points on the Karnofsky scale, 23.53% of patients ( $n = 8$ ) scored 70 points on the Karnofsky scale, 20.59% of patients ( $n = 7$ ) scored 80 points on the Karnofsky scale, and 17.64% of patients ( $n = 6$ ) scored 90 points on the Karnofsky scale. The study did not include patients whose performance status was 60 or less on the Karnofsky scale.

The mean time from surgery (RN, CN, or NSS) to initiation of systemic treatment was 1703.55 days. The longest time from surgical treatment to systemic treatment occurred in patients who had previously undergone RN, averaging 2605.75 days. In patients who had previously undergone NSS, the mean time from procedure to initiation of systemic treatment was 2523.50 days, while in patients who had previously undergone CN, the mean time from procedure to initiation of systemic treatment was 145.25 days.

The mean duration of treatment with the IPI-NIVO regimen was 195.71 days. The mean number of cycles a patient received was 7.03 cycles. For patients who underwent RN prior to systemic treatment, the mean duration of treatment with the IPI-NIVO regimen was 226.75 days (mean of 8.17 cycles). For patients who underwent NSS prior to systemic treatment, the mean duration of treatment with the IPI-NIVO regimen was 259 days (mean of 9 cycles). For patients who underwent CN prior to systemic treatment, the mean duration of treatment with the IPI-NIVO regimen was 236.13 days (mean of 8.50 cycles). There were no significant statistical differences in the duration of systemic treatment with the IPI-NIVO regimen and the number of treatment cycles among patients who underwent RN, NSS, or CN prior to systemic treatment.

Treatment was discontinued in the combination phase of the IPI-NIVO cycle in 52.94% of patients ( $n = 18$ ), while 47.06% of patients ( $n = 16$ ) continued nivolumab therapy in the monotherapy phase. 55.88% of patients included in the study ( $n = 19$ ) completed systemic treatment with the IPI-NIVO regimen and 44.12% of patients ( $n = 15$ ) continued treatment after completion of the study. The most common reasons for discontinuation of systemic treatment were drug adverse effects ( $n = 8$ , 42.11%), disease progression ( $n = 7$ , 36.84%), death due to unrelated causes ( $n = 2$ , 10.53%), and other causes ( $n = 2$ , 10.53%). Due to treatment discontinuation before the first control point (i.e., after completion of the IPI-NIVO combination phase), 32.35% of patients ( $n = 11$ ) had no radiological



assessment of treatment response. Radiological diagnostics and Response Evaluation Criteria in Solid Tumors (RECIST) 1.1 response assessments were successfully completed for 67.65% of patients (23 out of 34). Progression after radiological evaluation was observed in 7 patients (20.59%), stable disease in 6 patients (17.65%), partial response in 8 patients (23.53%), and complete remission in 2 patients (5.88%). After completing treatment with the IPI-NIVO regimen, 23.53% of patients (n = 8) were eligible for subsequent lines of treatment (including cabozantinib).

The age of patients whose tumors progressed during treatment with the IPI-NIVO regimen was compared to the age of patients whose tumors did not progress. The mean age of patients at the start of systemic treatment who experienced tumor progression during treatment with the IPI-NIVO regimen was 55.14 years (range: 46 to 63 years), while the mean age of patients at the start of treatment who did not experience tumor progression during treatment with the IPI-NIVO regimen was 67.37 years (range: 44 to 80 years). A statistically higher incidence of tumor progression was observed in younger patients compared to older patients ( $p < 0.001$ ).

The majority of patients (n = 27, 79.41%) reported adverse events during treatment with the IPI-NIVO regimen, and 19 patients (55.88%) reported more than one adverse event. The most common grade 1 and 2 adverse events on the Common Terminology Criteria for Adverse Events (CTCAE) scale were weakness and fatigue (n = 14, 41.18%), less frequently observed were gastrointestinal toxicity (n = 12, 35.29%), thyroid dysfunction in the form of hypothyroidism or hyperthyroidism (n = 10, 29.41%), hepatic toxicity (n = 8, 23.53%), skin and mucous membrane toxicity (n = 6, 17.65%), renal toxicity (n = 4, 11.76%), significant weight loss (n = 4, 11.76%), cardiac disorders (n = 3, 8.82%), and others (n = 2, 5.88%). The most common CTCAE grade 3 and 4 adverse events included hepatic toxicity (n = 3, 8.82%), cardiac complications (n = 2, 5.88%), gastrointestinal toxicity (n = 1, 2.94%), blood count abnormalities (n = 1, 2.94%), and anaphylactic shock (n = 1, 2.94%). There was no effect of CN performed before initiation of systemic treatment on the occurrence of adverse events during systemic treatment ( $p = 0.677$ ). 41.18% of patients (n = 14) required a delay of the next cycle due to adverse events (n = 11, 78.57%) or random events (n = 3, 21.43%). However, it should be noted that 58.82% of patients (n = 20) did not require an extension of the interval between IPI-NIVO cycles. Importantly, there was no effect of extending the interval between IPI-NIVO cycles on the risk of cancer progression ( $p = 0.410$ ).

The study analyzed the results of basic laboratory tests and body weight at baseline and at the end of treatment with the IPI-NIVO regimen (Tab. I). Notably, there was a statistically significant increase in liver parameters — alanine aminotransferase (ALT;  $p = 0.032$ ) and total bilirubin ( $p = 0.001$ ) in patients who completed treatment with the IPI-NIVO regimen compared to baseline. There were no statistically significant

differences in other laboratory values or body weight between the baseline and the end of treatment with the IPI-NIVO regimen.

The influence of CN prior to systemic treatment on the efficacy of the IPI-NIVO regimen was analyzed in detail. Progression-free survival (PFS) was compared in two groups of patients — those who underwent CN (treatment group, n = 8) and those who had no prior surgical treatment (control group, n = 12). Patients who underwent CN prior to systemic treatment had a mean PFS of 381.38 days (range: 182 days to 696 days), while patients who were not eligible for CN had a mean PFS of 127.17 days (range: 20 days to 529 days). There was a statistically significant difference in the length of PFS between the two groups compared in favour of patients who underwent CN prior to starting treatment with the IPI-NIVO regimen ( $p = 0.004$ ). The number of treatment cycles with the IPI-NIVO regimen was also compared between patients who underwent CN and those who did not. Patients in the treatment group received an average of 8.50 cycles of IPI-NIVO, while patients in the control group received an average of 4.58 cycles of the IPI-NIVO regimen ( $p = 0.149$ ). The influence of CN prior to systemic treatment on the presence or absence of tumor progression during treatment with the IPI-NIVO regimen was also compared. There was no statistically significant effect of CN on the presence or absence of tumor progression during treatment ( $p = 0.619$ ).

The influence of CN before the start of systemic treatment on the occurrence of adverse events during treatment with the IPI-NIVO regimen was analyzed. No effect of CN prior to systemic treatment was found on the occurrence of adverse events during treatment with the IPI-NIVO regimen ( $p = 0.629$ ). The effect of CN on the need to extend the interval between IPI-NIVO cycles was also analyzed. There was no statistically significant effect of CN on the need to extend the interval between IPI-NIVO cycles ( $p = 1.00$ ).

## Discussion

Survival outcomes for patients with mRCC have improved significantly in recent years, and combination treatment regimens based on immunotherapy (i.e., a combination of ipilimumab with nivolumab) prolong survival compared to single-drug targeted therapies (e.g. sunitinib) [13]. The IPI-NIVO regimen has become the gold standard in many countries, including Poland, from 2022, when it was reimbursed for the systemic treatment of mRCC in patients with intermediate and poor prognosis, according to IMDC. The impact of CN on the results of oncological treatment of patients with mRCC has been the subject of extensive scientific discussion for many years. From antiangiogenic drugs (e.g., sunitinib) to immunological drugs (e.g., ipilimumab and nivolumab), the role of CN in the treatment of mRCC remains unclear, which is why in the modern era of immunotherapy, many ongoing clinical trials are investigating this issue in detail [14].

**Table I.** Laboratory test results at baseline and at the end of ipilimumab and nivolumab (IPI-NIVO) treatment

	N	Mean	Median	Minimum	Maximum	SD	P-value
Body weight (start of treatment) [kg]	34	77.24	79.00	43.00	126.00	17.09	0.502
Body weight (end of treatment) [kg]	34	77.91	76.50	43.00	125.00	17.66	
Hemoglobin (start of treatment) [mmol/L]	34	7.69	7.70	5.20	11.1	1.06	0.456
Hemoglobin (end of treatment) [mmol/L]	34	7.59	7.70	4.60	10.80	1.30	
Hematocrit (start of treatment) [L/L]	34	0.38	0.38	0.28	0.54	0.05	0.696
Hematocrit (end of treatment) [L/L]	34	0.38	0.39	0.26	0.50	0.06	
Platelets (start of treatment) [10 <sup>9</sup> /L]	34	291.47	275.50	177.00	689.00	107.95	0.242
Platelets (end of treatment) [10 <sup>9</sup> /L]	34	280.41	250.50	128.00	593.00	116.26	
Neutrophils (start of treatment) [10 <sup>9</sup> /L]	34	5.59	5.17	1.92	13.56	2.21	0.675
Neutrophils (end of treatment) [10 <sup>9</sup> /L]	34	5.55	5.55	1.41	13.67	2.06	
Creatinine (start of treatment) [umol/L]	34	126.85	107.00	67.00	761.00	116.85	0.888
Creatinine (end of treatment) [umol/L]	34	119.56	104.00	62.00	387.00	62.83	
ALT (start of treatment) [U/L]	34	19.71	15.00	7.00	52.00	11.67	<b>0.032</b>
ALT (end of treatment) [U/L]	34	30.94	18.50	7.00	180.00	36.69	
AST (start of treatment) [U/L]	34	20.74	18.00	8.00	44.00	8.80	0.085
AST (end of treatment) [U/L]	34	28.38	20.50	10.00	181.00	31.48	
Bilirubin (start of treatment) [umol/L]	34	8.88	7.98	4.29	21.00	4.14	<b>0.001</b>
Bilirubin (end of treatment) [umol/L]	34	9.40	8.92	3.00	25.72	4.86	
TSH (start of treatment) [uIU/mL]	34	1.67	1.53	0.62	3.70	0.84	0.321
TSH (end of treatment) [uIU/mL]	34	2.26	1.74	0.02	17.69	2.97	
FT3 (start of treatment) [pg/mL]	34	3.52	3.24	1.32	15.31	2.17	0.584
FT3 (end of treatment) [pg/mL]	34	3.67	3.22	2.00	13.63	2.27	
FT4 (start of treatment) [ng/dL]	34	1.41	1.24	0.34	5.17	0.75	0.084
FT4 (end of treatment) [ng/dL]	34	1.60	1.31	0.96	5.65	1.02	

ALT — alanine aminotransferase; AST — aspartate aminotransferase; FT3 — free triiodothyronine; FT4 — free thyroxine; SD — standard deviation; TSH — thyroid-stimulating hormone

The results presented in the study suggest the important role CN plays in the treatment of mRCC. A statistically significant prolongation of PFS was observed in patients who underwent CN prior to IPI-NIVO treatment compared to patients who did not undergo CN. The above results are consistent with other scientific studies. Kumada et al. [15] also showed that performing CN prior to systemic treatment significantly prolonged PFS. A total of 137 patients with mRCC were included in the retrospective analysis. In the group of patients who did not undergo CN before systemic treatment (group I), the median PFS was 5 months, while in the group of patients who underwent CN before systemic treatment (group II), the median PFS was 13 months ( $p = 0.006$ ).

The study showed no effect of CN on the incidence of adverse events during systemic treatment ( $p = 0.629$ ). This means that CN does not reduce the quality of life of patients with

mRCC who underwent CN compared to patients who did not undergo surgical treatment. There are few literature reports describing the impact of CN on the quality of life of patients with mRCC. Larcher et al. [16] analyzed the treatment history of 317 patients with mRCC between 1988 and 2019. It was shown that 43% of patients who underwent CN reported complete relief of symptoms, and 71% of patients reported an improvement in their overall health after the procedure [16]. To draw reliable conclusions about the impact of CN on patients' quality of life, a prospective assessment is needed immediately after the procedure and several weeks and months after surgery.

Renal cancer is an important source of antigens that can stimulate the immune system, thereby increasing the efficacy of immune checkpoint inhibitors (such as IPI-NIVO). Studies have shown that renal cancer is highly immunogenic, meaning it has a high ability to induce an immune response due to

the presence of multiple tumor-specific antigens. These antigens can activate immune cells and increase their ability to target and destroy cancer cells. The presence of tumor-associated antigens can lead to increased infiltration of immune cells, such as T-cells, which are key to the anti-tumor response. This immune activation is further modulated by immune checkpoints such as PD-1/PD-L1, which can be targeted by immune checkpoint inhibitors (such as IPI-NIVO) to enhance the immune response against the tumor [17, 18]. The above arguments argue against performing CN in patients treated with IPI-NIVO because the presence of the tumor as a source of antigens is crucial for stimulating the immune system, and improving the results of treatment with IPI-NIVO in the treatment of mRCC.

Patients diagnosed at a younger age had a statistically higher rate of mRCC progression during treatment compared to patients diagnosed at an older age ( $p < 0.001$ ). Due to the small number of patients included in the study, these results should be interpreted with caution. Literature reports show that the prognosis of older patients with mRCC is worse compared to younger patients, mainly due to more frequent comorbidities, poorer physical condition, as well as potentially higher toxicity of drugs used in older patients [19, 20]. Clarification of the issue of age in the context of treatment planning seems to be a very important aspect. Perhaps the age of patients should become an independent prognostic factor on which the qualification for certain systemic therapies should depend. This requires further prospective and randomized scientific analyses. Further research is needed to refine therapeutic strategies and improve survival rates in different age groups of patients eligible for systemic treatment of mRCC.

The results obtained in this study are promising, but need to be continued in order to draw more precise conclusions. Due to limited literature data, further studies are needed to evaluate the role and validity of performing CN in patients with mRCC treated with the IPI-NIVO regimen. From a clinical point of view, it is also important to find the best time to perform CN (before or after starting IPI-NIVO therapy). If it is determined that systemic therapy prior to CN is optimal, the duration of systemic therapy prior to CN needs to be determined. This will allow for further prospective randomized trials to evaluate the role of CN in the treatment of patients with mRCC.

The conducted study is not without limitations. The main limitation is its retrospective nature and the small number of patients included in the study. In addition, all patients were treated at a single center, which also reduces the scientific value of the study. What is more, there was no comparative analysis between patients who underwent CN prior to systemic treatment and patients who underwent CN after initiation of systemic treatment with IPI-NIVO.

## Conclusions

There is no clear effect of CN on the course of mRCC treatment. The decision to perform CN should always be made

by a multidisciplinary oncology team, including a urologist, oncologist, and radiation therapist, after discussing the potential benefits and risks of the procedure with the patient. Appropriate selection of patients suitable for CN is critical to achieving optimal outcomes of cancer treatment.

The results obtained in this study are promising, but need to be continued in order to draw more precise conclusions. Due to limited literature data, further studies are needed to evaluate the role and validity of performing CN in patients with mRCC treated with the IPI-NIVO regimen. From a clinical point of view, it is also important to find the best time to perform CN (before or after starting IPI-NIVO therapy). If it is determined that systemic therapy prior to CN is optimal, the duration of systemic therapy prior to CN needs to be determined. This will allow for further prospective randomized trials to evaluate the role of CN in the treatment of patients with mRCC.

## Article information and declarations

### Data availability statement

The data that support the findings of this study are available on reasonable request from the corresponding author, Maciej Michalak.

### Ethics statement

This study was conducted in accordance with the Declaration of Helsinki. The opinion of the Ethics Committee was obtained that there were no features of a medical experiment.

### Author contributions

Maciej Michalak — conceptualization, data curation, formal analysis, investigation, methodology, project administration, resources, software, validation, visualization, writing — original draft preparation.

Anna Kopczyńska — conceptualization, formal analysis, methodology, writing — original draft preparation.

Andrzej Antczak — conceptualization, formal analysis, investigation, supervision, writing — review & editing.

Tomasz Milecki — formal analysis, methodology, writing — original draft preparation.

Piotr Tomczak — conceptualization, formal analysis, investigation, methodology, project administration, supervision, writing — review & editing.

### Funding

None.

### Acknowledgments

None.

### Conflict of interest

None declared.

### Supplementary material

None.

## Maciej Michalak

Department of Urology and Urologic Oncology  
Poznań University of Medical Sciences  
Szwajcarska 3, 61–285 Poznań, Poland  
e-mail: maciekmichalak@op.pl

Received: 30 Aug 2024

Accepted: 29 Oct 2024

Early publication: 20 Nov 2024

## References

1. Hsieh JJ, Purdue MP, Signoretti S, et al. Renal cell carcinoma. *Nat Rev Dis Primers*. 2017; 3: 17009, doi: 10.1038/nrdp.2017.9, indexed in Pubmed: 28276433.
2. Lam JS, Shvarts O, Leppert JT, et al. Renal cell carcinoma 2005: new frontiers in staging, prognostication and targeted molecular therapy. *J Urol*. 2005; 173(6): 1853–1862, doi: 10.1097/01.ju.0000165693.68449.c3, indexed in Pubmed: 15879764.
3. Edge SB, Compton CC. The American Joint Committee on Cancer: the 7th edition of the AJCC cancer staging manual and the future of TNM. *Ann Surg Oncol*. 2010; 17(6): 1471–1474, doi: 10.1245/s10434-010-0985-4, indexed in Pubmed: 20180029.
4. Amato RJ. Chemotherapy for renal cell carcinoma. *Semin Oncol*. 2000; 27(2): 177–186, indexed in Pubmed: 10768596.
5. Minasian LM, Motzer RJ, Gluck L, et al. Interferon alfa-2a in advanced renal cell carcinoma: treatment results and survival in 159 patients with long-term follow-up. *J Clin Oncol*. 1993; 11(7): 1368–1375, doi: 10.1200/JCO.1993.11.7.1368, indexed in Pubmed: 8315435.
6. Passalacqua R, Buzio C, Buti S, et al. Phase III, randomised, multicentre trial of maintenance immunotherapy with low-dose interleukin-2 and interferon-alpha for metastatic renal cell cancer. *Cancer Immunol Immunother*. 2010; 59(4): 553–561, doi: 10.1007/s00262-009-0773-9, indexed in Pubmed: 19779715.
7. Leach DR, Krummel MF, Allison JP. Enhancement of antitumor immunity by CTLA-4 blockade. *Science*. 1996; 271(5256): 1734–1736, doi: 10.1126/science.271.5256.1734, indexed in Pubmed: 8596936.
8. Hirano F, Kaneko K, Tamura H, et al. Blockade of B7-H1 and PD-1 by monoclonal antibodies potentiates cancer therapeutic immunity. *Cancer Res*. 2005; 65(3): 1089–1096, indexed in Pubmed: 15705911.
9. PDQ Adult Treatment Editorial Board. Renal Cell Cancer Treatment (PDQ®): Patient Version. In: PDQ Cancer Information Summaries [Internet]. National Cancer Institute (US), Bethesda (MD) 2022.
10. Ljungberg B, Bensalah K, Canfield S, et al. EAU guidelines on renal cell carcinoma: 2014 update. *Eur Urol*. 2015; 67(5): 913–924, doi: 10.1016/j.eururo.2015.01.005, indexed in Pubmed: 25616710.
11. Van Poppel H, Da Pozzo L, Albrecht W, et al. A prospective, randomised EORTC intergroup phase 3 study comparing the oncologic outcome of elective nephron-sparing surgery and radical nephrectomy for low-stage renal cell carcinoma. *Eur Urol*. 2011; 59(4): 543–552, doi: 10.1016/j.eururo.2010.12.013, indexed in Pubmed: 21186077.
12. Tan HJ, Norton EC, Ye Z, et al. Long-term survival following partial vs radical nephrectomy among older patients with early-stage kidney cancer. *JAMA*. 2012; 307(15): 1629–1635, doi: 10.1001/jama.2012.475, indexed in Pubmed: 22511691.
13. Motzer RJ, Tannir NM, McDermott DF, et al. CheckMate 214 Investigators. Nivolumab plus Ipilimumab versus Sunitinib in Advanced Renal-Cell Carcinoma. *N Engl J Med*. 2018; 378(14): 1277–1290, doi: 10.1056/NEJMoa1712126, indexed in Pubmed: 29562145.
14. Lichtbroun BJ, Srivastava A, Doppalapudi SK, et al. New Paradigms for Cytoreductive Nephrectomy. *Cancers (Basel)*. 2022; 14(11), doi: 10.3390/cancers14112660, indexed in Pubmed: 35681638.
15. Kumada N, Iinuma K, Kubota Y, et al. Impact of Cytoreductive Nephrectomy in the Management of Metastatic Renal Cell Carcinoma: A Multicenter Retrospective Study. *Diseases*. 2024; 12(6), doi: 10.3390/diseases12060122, indexed in Pubmed: 38920554.
16. Larcher A, Fallara G, Rosiello G, et al. Cytoreductive Nephrectomy in Metastatic Patients with Signs or Symptoms: Implications for Renal Cell Carcinoma Guidelines. *Eur Urol*. 2020; 78(3): 321–326, doi: 10.1016/j.eururo.2020.05.014, indexed in Pubmed: 32507335.
17. Zhu Z, Jin Y, Zhou J, et al. PD1/PD-L1 blockade in clear cell renal cell carcinoma: mechanistic insights, clinical efficacy, and future perspectives. *Mol Cancer*. 2024; 23(1): 146, doi: 10.1186/s12943-024-02059-y, indexed in Pubmed: 39014460.
18. Wu Ke, Li Y, Ma K, et al. The microbiota and renal cell carcinoma. *Cell Oncol (Dordr)*. 2024; 47(2): 397–413, doi: 10.1007/s13402-023-00876-9, indexed in Pubmed: 37878209.
19. Liao Z, Wang D, Song N, et al. Prognosis of clear cell renal cell carcinoma patients stratified by age: A research relied on SEER database. *Front Oncol*. 2022; 12: 975779, doi: 10.3389/fonc.2022.975779, indexed in Pubmed: 36313677.
20. Luo Z, Jiao B, Xu Q, et al. Do patients with metastatic renal cell carcinoma obtain survival benefits from cytoreductive nephrectomy? A population-based study. *J Cancer Res Clin Oncol*. 2023; 149(12): 9657–9670, doi: 10.1007/s00432-023-04885-x, indexed in Pubmed: 37231275.

# The role of transanal total mesorectal excision (TaTME) in the surgical treatment of rectal cancer

Marek Bębenek<sup>1, 2</sup>, Michał Kazanowski<sup>2</sup>, Bartosz Kapturkiewicz<sup>2</sup>

<sup>1</sup>Faculty of Medicine, Wrocław University of Science and Technology, Poland

<sup>2</sup>1<sup>st</sup> Department of Surgical Oncology, Lower Silesian Oncology, Pulmonology and Hematology Center, Wrocław, Poland

Transanal total mesorectal excision (TaTME) is an innovative surgical approach for treating mid- and low-rectal cancers. The method offers several distinct advantages that make it superior to traditional techniques, with the principal benefits being better visualization and improved access to the lower pelvis. In this paper, we review the general assumptions of this method, with particular emphasis on the two-team (Cecil) approach. We also summarize our own experiences with the use of TaTME. Our experiences suggest that TaTME provides satisfactory oncological outcomes similar to those obtained with other commonly recognized surgical techniques. Moreover, TaTME is widely accepted by patients, especially those wishing to preserve their anal sphincters. However, more multicenter studies are needed to define objective indications for TaTME and to ultimately standardize the surgical technique, as published evidence suggests that many aspects of this procedure vary substantially from center to center.

**Keywords:** rectal cancer, TaTME, surgical technique

## Introduction

Rectal cancer remains a challenge for oncology surgeons. The dynamic development of surgical techniques observed within the last 40 years, after Heald introduced the principles of total mesorectal excision (TME), has not ended. Newly emerged surgical procedures have many supporters but also some opponents. Treatment outcomes obtained with these methods can be verified objectively with multicenter studies, which results in the introduction of new surgical treatment standards. Attempts to verify the outcomes of rectal cancer treatment were also undertaken in Poland [1, 2]. During the previous decade, a new technique for rectal cancer surgery, the transanal total mesorectal excision (TaTME) proposed by Lacy, has been the subject of an ongoing debate within the Polish surgical community. Below, we present the general assumptions of this method and our own experiences with the use of TaTME at

the Lower Silesian Oncology, Pulmonology and Hematology Center in Wrocław (Poland).

## Benefits of TaTME

Transanal total mesorectal excision has emerged as an innovative surgical approach for the treatment of mid- and low-rectal cancers. The method offers several distinct advantages that make it superior to traditional techniques, such as laparoscopic or open TME. One of the key benefits of TaTME is its ability to provide enhanced visualization and access to the lower pelvis. Approaching the rectum transanally, surgeons gain a direct view into the mesorectum from below, which is particularly advantageous in patients with challenging pelvic anatomy, i.e. those with a narrow pelvis, obesity, or bulky tumors. The improved access offered by TaTME facilitates a more accurate dissection of the distal rectum, with the resultant improvement

## Jak cytować / How to cite:

Bębenek M, Kazanowski M, Kapturkiewicz B. *The role of transanal total mesorectal excision (TaTME) in the surgical treatment of rectal cancer* NOWOTWORY J Oncol 2024; 74: 351–356.

in the quality of the mesorectal excision and clearer circumferential and distal margins [3]. As a result, TaTME is associated with lower rates of incomplete resections and positive circumferential resection margins — two factors that are crucial for minimizing local recurrence of rectal cancer [4, 5].

Aside from the oncological benefits mentioned above, TaTME has demonstrated superior outcomes in sphincter preservation. Due to its accuracy, the transanal approach allows the surgeon to dissect tumors located in close proximity to the anal canal more carefully, thus reducing the demand for a permanent colostomy. This benefit is particularly important in the case of patients with low-rectal tumors, in whom traditional approaches might necessitate a more radical surgery, such as abdominoperineal resection (APR) [6]. Preserving the sphincter, TaTME contributes to better postoperative functional outcomes, particularly in terms of continence and overall quality of life [7].

Furthermore, TaTME has been associated with lower conversion rates to open surgery than conventional laparoscopic approaches. The minimally invasive nature of TaTME reduces the need for conversion and contributes to shorter recovery times, decreased postoperative pain, and reduced duration of hospital stay [3]. A combination of transanal and transabdominal techniques allows for a more comprehensive and accurate resection, minimizing the risk of complications and wound infections [4].

In patients with locally advanced rectal cancers, TaTME offers an opportunity for a tailored approach, adjusted for complex pelvic anatomy and challenging tumor location. The ability to address tumors in the deep pelvis or those involving adjacent structures makes TaTME a versatile option in complex oncological cases [3]. Overall, the advantages of TaTME, such as improved access, higher rates of sphincter preservation, reduced conversion to open surgery, and faster recovery, make it an increasingly preferred option in the surgical treatment of rectal cancer.

## Indications and contraindications for TaTME

### Indications

Transanal total mesorectal excision is primarily indicated for the surgical management of rectal cancer, particularly in patients who present with the following characteristics:

- 1) mid- to low-rectal cancer:
  - TaTME is highly suitable for patients with rectal cancers located in the mid to distal rectum (within 10 cm from the anal verge). The technique allows for superior visualization and accurate dissection in this anatomically confined space [4, 6];
- 2) challenging pelvic anatomy:
  - patients with a narrow pelvis, obesity, or male sex can present a technical challenge in the case of conventional laparoscopic or open surgery. Transanal total mesorectal excision offers improved access to the lower rectum, making it a preferable option in such cases [4, 5];

- 3) locally advanced rectal cancer:
  - patients with stage II or III rectal cancer who require neoadjuvant chemoradiotherapy prior to surgery can benefit from TaTME. This approach allows for better mesorectal excision with negative resection margins, both crucial determinants of outcome in advanced cases [3, 4];
- 4) patients requiring sphincter-sparing surgery:
  - in patients with low-rectal cancer who are candidates for sphincter-sparing surgery, TaTME allows for more accurate dissection of the rectum in close proximity to the anal canal, increasing the likelihood of preserving continence and avoiding a permanent colostomy [6, 7];
- 5) multidisciplinary cancer care:
  - TaTME is often employed as part of a multimodal treatment plan involving neoadjuvant therapy, multidisciplinary discussion, and careful patient selection to maximize oncological outcomes [8].

### The role of anorectal manometry

While anorectal manometry is not a primary indication for TaTME, it can be an essential tool in the preoperative assessment of patients, especially those with low-rectal cancers considered for sphincter-preserving surgery. In such cases, anorectal manometry is used to evaluate the function of the anal sphincters, rectal sensitivity and coordination — crucial factors for maintaining postoperative continence.

Key scenarios in which manometry is useful:

- 1) sphincter-sparing surgery:
  - in patients with low-rectal tumors located close to the anal canal who desire sphincter preservation, manometry is helpful in assessing sphincter integrity and function. In patients with poor sphincter function (e.g. low anal resting pressure or weak squeeze pressures), the risk of postoperative incontinence may be high. Therefore, if the patient presents with poor sphincter function, a more radical surgery, such as APR, might be recommended instead of TaTME to avoid complications related to impaired continence [6, 7];
- 2) preoperative evaluation of functional outcomes:
  - manometry can guide the surgical decision-making process, providing information about baseline anorectal function, especially in patients with pre-existing anorectal dysfunction. Manometry is helpful in identifying patients with potentially increased risk of poor functional outcomes after TaTME, such as fecal incontinence, and allows the surgical team to adjust the treatment plan accordingly [5];
- 3) non-oncological indications (functional disorders):
  - in rare instances, TaTME may be considered a treatment option in complex benign conditions, such as recurrent rectal prolapse. In such cases, anorectal manometry can help assess sphincter competence and anorectal function to determine whether the procedure would be beneficial or should be replaced by an alternative approach [3].

## Contraindications

Despite its previously discussed advantages, TaTME is contraindicated in several clinical scenarios in which the risks may outweigh the benefits:

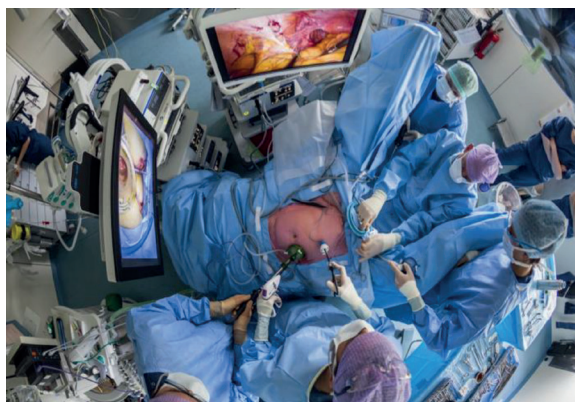
- 1) locally unresectable tumors:
  - tumors that have invaded adjacent organs or structures, e.g. the bladder, prostate, or sacrum, are not amenable to TaTME, as the approach does not provide sufficient access for multivisceral resections required in such cases [4];
- 2) high-rectal tumors:
  - tumors located in the upper rectum (more than 10 cm from the anal verge) are generally managed better with conventional laparoscopic or open TME. As mentioned before, the advantages of TaTME are primarily limited to tumors located in the mid and low rectum [5, 6];
- 3) severe comorbidities or poor surgical candidates:
  - patients with significant cardiovascular and respiratory comorbidities or other systemic conditions that severely limit their ability to tolerate surgery should not undergo TaTME. While as minimally invasive as it may be, TaTME is still a complex procedure that requires prolonged anesthesia and meticulous postoperative management [7];
- 4) previous extensive pelvic surgery or radiation:
  - patients with extensive adhesions from previous surgeries or those with a history of multiple rounds of pelvic radiation may not be ideal candidates for TaTME. Scar tissue formation and fibrosis can significantly limit the technical advantages of the transanal approach in such cases, increasing the risk of complications [8];
- 5) advanced anastomotic techniques required:
  - when performing an anastomosis involves a high degree of complexity (e.g., intersphincteric resection), alternative approaches may be more applicable, as TaTME does not always facilitate an optimal anastomotic technique in such challenging cases [3].

## The two-team approach (Cecil approach) — a collaborative surgical revolution

In the ever-evolving field of rectal cancer surgery, TaTME has redefined the way surgeons approach complex pelvic anatomy. At the heart of this innovation is the two-team approach, also referred to as the Cecil approach, where two surgical teams, one working abdominally and another working transanally, collaborate in real-time to optimize the outcomes. The Cecil approach has been gaining widespread attention not only for its efficiency but also for the precision and finesse it brings to the operating table.

The two-team approach is very demanding logistically and requires excellent coordination of work between both teams, the one operating from the bottom and the one operating from the abdominal side (Fig. 1).

Two surgical teams operate in coordination, with their efforts converging on the tumor from both the abdominal



**Figure 1.** Transanal total mesorectal excision (TaTME) using the two-team (Cecil) approach

and transanal approaches. The abdominal team carefully navigates the upper rectum and colon, releasing tissues and managing blood supply. Meanwhile, the transanal team works from below, meticulously dissecting the rectum near the tumor to obtain clean, safe resection margins. This synchronized choreography allows for a dual approach to tackling rectal cancer, and the results have been transformative.

### **The efficiency of two hands over one**

The most striking benefit of the two-team approach is its impact on operation time. During a conventional surgery, one team performs the procedure in a step-by-step manner, whereas in the Cecil approach, both teams operate simultaneously. This significantly reduces the overall duration of the surgery, which is beneficial both for the surgical team and for the patient who spends less time under anesthesia [4]. Shorter time in the operating room corresponds also to fewer risks and faster recovery. Using the two-team approach, surgeons can achieve the same goals in a markedly shorter time without compromising the quality of the procedure.

### **Enhanced visualization — two perspectives, one objective**

Perhaps one of the greatest challenges in rectal surgery is the necessity of navigating within the confined space of the pelvis, especially in patients with complex anatomies, i.e. those with a narrow pelvis or suffering from obesity. The two-team approach provides surgeons with an unmatched view of the surgical field. While the abdominal team dissects the colon and upper rectum from above, the transanal team obtains unprecedented access to the lower rectum and mesorectum. This dual visualization reduces the risk of incomplete resections and increases the precision of the procedure, especially in patients with low-rectal tumors in whom achieving clear resection margins is of utmost importance [4, 6].

By approaching the tumor from both sides, surgeons can avoid “tunnel vision”, a common problem during single-team

operations. Instead, the operators have access to a widely open surgical field, which allows them to perform a more comprehensive and controlled dissection of the tumor and surrounding tissues.

### **Oncological and functional mastery**

One of the paramount concerns in rectal cancer surgery is achieving clear circumferential and distal margins, which is key to reducing the risk of local recurrence. The two-team approach, involving simultaneous abdominal and transanal dissection, and improves the accuracy of the resection margins. In particular, the ability of the transanal team to dissect tissues from below contributes to cleaner distal margins, a crucial factor for reducing cancer recurrence and improving long-term outcomes [7].

The use of the two-team approach also increases the likelihood of preserving anal sphincters in low-rectal tumors. In patients in whom sphincter-sparing surgery is an option, the transanal approach improves control and precision of dissection near the sphincters. This translates into better functional outcomes, particularly in terms of continence, allowing patients to avoid a permanent colostomy and improving their quality of life post-surgery [3, 7].

### **Tailoring surgery for complex cases**

For patients with challenging pelvic anatomies, such as a narrow male pelvis, obesity, or the presence of bulky tumors, the two-team approach offers a strategic advantage. The simultaneous effort of both teams allows them to overcome the space constraints more easily. While the abdominal team creates a space and mobilizes tissues from above, the transanal team works meticulously from below to access and dissect tissues that would otherwise be difficult to reach [5]. This dual approach opens up the pelvis in a way that could not be achieved by a single team operating from just one side.

### **Relieving surgeon's fatigue — a collaborative benefit**

The reduction of surgeon's fatigue is a frequently overlooked advantage of the two-team approach. Transanal total mesorectal excision is a technically demanding procedure that can last several hours when performed by a single team. With the Cecil approach, the workload is split between two teams. Surgeons working in tandem can maintain their concentration and precision for the duration of the procedure, which leads to better outcomes for the patient and less exhaustion for the operating team [3].

### **Two teams, one goal**

The two-team (Cecil) approach in TaTME represents remarkable progress in rectal cancer surgery, whereby collaborative speed and precision translate into superior clinical outcomes. By allowing two teams to work in parallel, the Cecil approach

reduces operating time, facilitates visualization, and improves oncological and functional outcomes. In patients with complex and challenging pelvic anatomies, the Cecil approach was demonstrated to be an innovative solution. It allows the surgeons to achieve their goals with greater efficiency yet without compromising the patient's safety.

With the two-team approach, rectal cancer patients are more likely to benefit from sphincter preservation, faster recovery, and, ultimately, cancer-free survival.

### **Surgical steps**

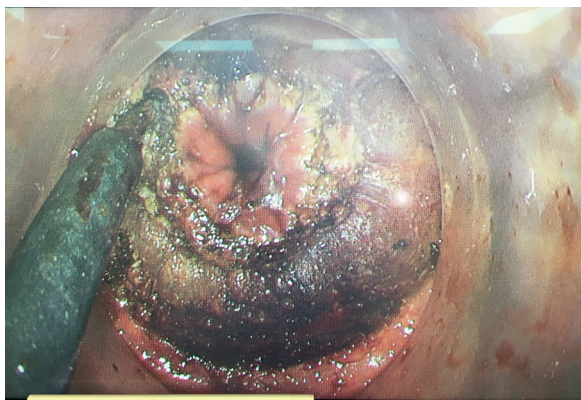
Abdominal approach:

- 1) patient positioning:
  - the patient is placed in a lithotomy position with legs raised, providing access to both the abdomen and the perineum;
- 2) pneumoperitoneum and trocar placement:
  - the abdominal team creates a pneumoperitoneum (insufflation of the abdomen with CO<sub>2</sub>) and inserts laparoscopic or robotic trocars for instrument access;
- 3) mobilization of the sigmoid colon:
  - the abdominal team mobilizes the sigmoid colon by incising the lateral peritoneal attachments. this ensures adequate mobilization of the colon for later anastomosis;
- 4) ligation of the inferior mesenteric vessels:
  - the inferior mesenteric artery and vein are identified and ligated to ensure proper blood supply to the remaining colon and to provide adequate mobility of the bowel;
- 5) dissection of the upper rectum and mesorectum:
  - the abdominal team begins the dissection of the upper part of the rectum, releasing the mesorectum from the surrounding tissues while protecting critical structures, such as the hypogastric nerves and ureters;
- 6) division of the sigmoid colon:
  - once sufficient mobilization is achieved, the sigmoid colon is divided using a surgical stapler, preparing it for eventual anastomosis.

Transanal approach:

- 1) placement of the transanal platform:
  - a specialized transanal platform (e.g. GelPOINT or SILS port) is inserted into the anal canal, providing access for instruments and visualization;
- 2) circumferential mucosal incision:
  - the transanal team makes a circumferential mucosal incision at the rectal level below the tumor (Fig. 2), to facilitate accurate dissection of the distal part of the tumor;
- 3) dissection of the mesorectum:
  - the mesorectum is carefully dissected in a "bottom-up" approach. the transanal team works toward the abdominal team's dissection, ensuring a total mesorectal excision and maintaining clear resection margins;
- 4) transanal transection of the rectum:
  - once the rectum is thoroughly dissected and mobilized, the transanal team transects the rectum below the tumor





**Figure 2.** Circumferential mucosal incision at the rectal level performed by the transanal team during transanal total mesorectal excision (TaTME) using the two-team (Cecil) approach

using a surgical stapler or scalpel, depending on the tumor's location;

- 5) connection with abdominal dissection:
  - the transanal and abdominal dissections meet in the middle, completing the full mobilization of the rectum and mesorectum;
- 6) extraction of the specimen:
  - the tumor and the surrounding rectal tissue are typically removed transanally, minimizing trauma to the abdomen and reducing the size of any necessary incisions.

Final steps:

- 1) colorectal anastomosis:
  - after the tumor is excised, the two teams work in coordination to create a colorectal anastomosis, often using a circular stapler, reconnecting the healthy ends of the colon to restore bowel continuity;
- 2) protective ileostomy (if needed):
  - in some cases, a temporary diverting ileostomy is created to protect the anastomosis and to facilitate its appropriate healing, thus reducing the risk of complications;
- 3) closure:
  - the transanal platform is removed, and the abdominal incisions are closed. the patient is then prepared for postoperative recovery.

### Our own experiences with TaTME

In our material patients with rectal cancers located up to 6 cm from the anorectal junction (AJ) and normal sphincter function have been qualified for TaTME at the Department of Oncological Surgery, Lower Silesian Oncology, Pulmonology and Hematology Center in Wrocław (Poland). Patients with tumors located more than 6 cm from the AJ were qualified for standard surgical techniques using the abdominal approach. In our opinion, extending the indications for TaTME to tumors in other locations and with non-malignant conditions, as reported at some centers abroad, is unnecessary.

The first TaTME at the Lower Silesian Oncology, Pulmonology and Hematology Center was performed on May 5, 2016. Until the end of September 2024, 237 TaTME procedures have been performed on 165 men (69.6%) and 72 women (30.4%) aged between 26 and 86.

The group of patients qualified for TaTME included 226 with rectal cancer, 7 with benign rectal polyps that could not be treated endoscopically, 3 with rectal neuroendocrine tumors (NET), and 1 with a submucosal tumor. The tumors represented groups I-III according to the Rullier classification [8]. The average distance of the tumor from the AJ was 2.92 cm, with a range from 0 cm to 6 cm.

Published evidence suggests that obese patients and men are the groups that benefit most from TaTME [9]. The average body mass index (BMI) of patients operated on using TaTME at our center was 26.58 kg/m<sup>2</sup>, with a range from 17.75 kg/m<sup>2</sup> to 41.28 kg/m<sup>2</sup>.

The qualification for preoperative treatment, conducted by a multidisciplinary team, was based on guidelines published by various scientific bodies, including the Polish Society of Clinical Oncology (PTOK), Polish Society of Surgical Oncology (PTChO), European Society for Medical Oncology (ESMO), and the European Society of Surgical Oncology (ESSO). Based on clinical data, 172 patients were qualified for preoperative treatment. The remaining patients were qualified directly for TaTME, either as a primary surgery (n = 50) or as a secondary procedure after an initial non-radical local excision of the rectal tumor (n = 15). Patients qualified for neoadjuvant treatment received standalone radiotherapy 5 × 5 Gy (n = 91), radiotherapy combined with chemotherapy (n = 79), or standalone chemotherapy (n = 2).

Early outcomes of TaTME in our group were similar to those obtained with classical TME performed either via open or laparoscopic techniques, which is consistent with the results published by other authors [10, 11]. Subradical resection (R1) was obtained in only 5 (2.1%) patients operated on using TaTME, with the remaining 232 (97.9%) patients satisfying the criteria of radical resection (R0).

Low anterior resection syndrome (LARS) appears to be an important clinical issue in patients subjected to TaTME. According to the literature, LARS may occur in up to 76% of patients operated on using TaTME, with the primary risk factor being the distance between the tumor and the AJ [12]. However, despite performing very low anterior rectal resections (with a mean distance between the anastomosis and AJ of 2.5 cm), we did not observe an increased incidence of LARS in our material. Thus, the true frequency and the exact causes of LARS as a potential frequent complication of TaTME should be addressed in detail in future studies.

### Conclusions

Transanal total mesorectal excision is a valuable option for the surgical treatment of rectal cancers and extensive polyps

of the lower rectum. In selected cases of rectal cancer, TaTME may constitute an alternative to abdominosacral (ASAR) or perineal (APR) resection of the tumor. However, it needs to be emphasized that TaTME is a demanding, minimally invasive technique with a long learning curve. Our own experiences suggest that TaTME provides satisfactory oncological outcomes similar to those obtained with other commonly recognized surgical techniques. Moreover, TaTME is widely accepted by patients, especially those wishing to preserve their anal sphincters. Despite performing very low anterior rectal resections, we did not observe an increased incidence of LARS, which was reported by other authors as a common complication of TaTME. While TaTME is used in many clinics, the principles of patient qualification and many technical aspects vary from center to center. Thus, more multicenter studies are needed to define objective indications for TaTME and to ultimately standardize this surgical technique.

## Article information and declarations

### Data availability statement

The data have not been published in any other journal.

### Ethics statement

The study was conducted with the approval of the Bioethics Committee of the Wrocław Medical University.

### Author contributions

Marek Bębenek — conceptualization, investigation, methodology, supervision, writing — original draft preparation, writing — review & editing.

Michał Kazanowski — data curation, investigation, methodology, writing — original draft preparation.

Bartosz Kapturkiewicz — formal analysis, investigation, resources, validation, writing — original draft preparation.

### Funding

None.

### Acknowledgments

None.

### Conflict of interest

None declared.

### Supplementary material

None.

## Marek Bębenek

1<sup>st</sup> Department of Surgical Oncology

Lower Silesian Oncology, Pulmonology and Hematology Center

Pl. Hirszfelda 12, 53–413 Wrocław, Poland

e-mail: marek.bebenek@pwr.edu.pl; marek.bebenek@dcopih.pl

Received: 14 Oct 2024








Accepted: 22 Oct 2024

Early publication: 18 Nov 2024

## References

1. Błaszowski T, Celban G, Domagała M, et al. Surgical treatment of rectal cancer in Poland — a report from a prospective, multi-centre observational study PSSO\_01 conducted under the auspices of the Polish Society of Surgical Oncology. *Nowotwory. Journal of Oncology*. 2018; 68(3): 118–126, doi: 10.5603/njo.2018.0019.
2. Jankowski M, Rutkowski A, Zegarski W, et al. The surgical treatment of rectal cancer in Poland. The findings of a multi-center observational study by the Polish Society of Surgical Oncology (PSSO-01). *Nowotwory. Journal of Oncology*. 2021; 71(5): 282–289, doi: 10.5603/njo.a2021.0050.
3. Penna M, Hompes R, Arnold S, et al. TaTME Registry Collaborative. Transanal Total Mesorectal Excision: International Registry Results of the First 720 Cases. *Ann Surg*. 2017; 266(1): 111–117, doi: 10.1097/SLA.0000000000001948, indexed in Pubmed: 27735827.
4. Deijen CL, Velthuis S, Tsai A, et al. COLOR III: A multicentre randomized clinical trial comparing transanal TME versus laparoscopic TME for mid and low rectal cancer. *Colorectal Dis*. 2016; 18(8): 802–809.
5. Lacy AM, Adelsdorfer C, Delgado S, et al. Transanal Total Mesorectal Excision (TaTME): An Updated Perspective. *Tech Coloproctol*. 2015; 19(9): 505–507.
6. Atallah S, Albert M, Monson JR. Critical Review of Transanal Total Mesorectal Excision: Is It Really a Game Changer? *Dis Colon Rectum*. 2013; 56(6): 115–119.
7. Andersen LH, Klein M, Gögenur I, et al. Long-Term Functional Outcome Following Transanal Total Mesorectal Excision (TaTME) for Rectal Cancer. *Ann Surg Oncol*. 2018; 25(4): 1031–1036.
8. Rullier E, Denost Q, Vendrely V, et al. Low rectal cancer: classification and standardization of surgery. *Dis Colon Rectum*. 2013; 56(5): 560–567, doi: 10.1097/DCR.0b013e31827c4a8c, indexed in Pubmed: 23575394.
9. Tejedor P, Arredondo J, Simó V, et al. The role of transanal compared to laparoscopic total mesorectal excision (taTME vs. lapTME) for the treatment of mid-low rectal cancer in obese patients: outcomes of a multicenter propensity-matched analysis. *Updates Surg*. 2023; 75(8): 2191–2200; Erratum in: *Updates Surg*. 2024; 76(1): 329, doi: 10.1007/s13304-023-01676-4, indexed in Pubmed: 37903996.
10. Li Ze, Liu H, Luo S, et al. Long-term oncological outcomes of transanal versus laparoscopic total mesorectal excision for mid-low rectal cancer: a retrospective analysis of 2502 patients. *Int J Surg*. 2024; 110(3): 1611–1619, doi: 10.1097/JS9.0000000000000992, indexed in Pubmed: 38091943.
11. Ammann Y, Warschkow R, Schmied B, et al. Is survival after transanal total mesorectal excision (taTME) worse than that after traditional total mesorectal excision? A retrospective propensity score-adjusted cohort study. *Int J Colorectal Dis*. 2024; 39(1): 28, doi: 10.1007/s00384-023-04591-7, indexed in Pubmed: 38376756.
12. Parnasa SY, Mizrahi I, Helou B, et al. Incidence and Risk Factors for Low Anterior Resection Syndrome following Trans-Anal Total Mesorectal Excision. *J Clin Med*. 2024; 13(2), doi: 10.3390/jcm13020437, indexed in Pubmed: 38256571.

# The phenomenon of the *BRAF* and *TERT*<sub>p</sub> mutational duet in melanoma and other cancers

Dagmara Rusinek<sup>1</sup> , Aleksandra Pfeifer<sup>1</sup> , Artur Zajkowicz<sup>1</sup> , Karolina Tęcza<sup>1</sup> ,  
 Jolanta Pamuła-Piłat<sup>1</sup> , Anna M. Czarnecka<sup>2</sup> , Małgorzata Oczko-Wojciechowska<sup>1</sup> 

<sup>1</sup>Department of Clinical and Molecular Genetics, Maria Skłodowska-Curie National Research Institute of Oncology, Gliwice Branch, Poland

<sup>2</sup>Department of Soft Tissue/Bone Sarcoma and Melanoma, Maria Skłodowska-Curie National Research Institute of Oncology, Warsaw, Poland

The unique oncogenic duo of *BRAF* and *TERT* promoter (*TERT*<sub>p</sub>) variants was demonstrated to be associated with aggressiveness and poor prognosis in several different cancer types, including melanoma and thyroid cancer. It has been shown that the coexistence of *BRAF* and *TERT*<sub>p</sub> variants has a significantly more substantial impact on clinical outcomes than the presence of mutated *BRAF* or *TERT*<sub>p</sub> alone. At the same time, the co-occurrence of *BRAF* and *TERT*<sub>p</sub> variants may also be the Achilles Heel of cancer cells in the context of targeted therapies' effectiveness. This paper aims to summarize data from tumors in which clinically significant variants in *BRAF* and *TERT*<sub>p</sub> were documented as prognostic or predictive markers.

**Keywords:** *BRAF*, *TERT*<sub>p</sub>, melanoma, thyroid cancer, glioma

## Introduction

Cutaneous melanoma (cuMM) represents only 4% of all skin cancers. However, it is responsible for 80% of all skin cancer deaths, which makes it the most lethal of all primary cutaneous neoplasm types. In the last few decades the cuMM incidence rate has risen steadily worldwide among light-skinned populations. The National Cancer Institute Surveillance, Epidemiology, and End Results Program (SEER) database ranked melanoma of the skin in 5<sup>th</sup> place of frequency for 2024, estimating it will account for 5% of all new cancer cases in the United States [1]. In Poland, in turn, according to the World Health Organization (WHO) statistics, cuMM was the 16<sup>th</sup> most common cancer type in men and women in 2022 [2]. While increase of cuMM incidence is still substantial in most European countries, in several high-risk countries, like Australia, a decrease/stabilization in melanoma incidence has been reported, thanks to effective public health campaigns and increased sunscreen accessibility [3].

Early cuMM detection is critical since it gives a better prognosis. According to the SEER database, the 5-year relative survival rate for melanoma skin cancer is 100% when it is localized. However, the 5-year relative survival drops to 74% and 35% in regional and distant cuMM, respectively [1]. Until recently, cuMM was considered a cancer that is highly resistant to traditional treatment involving surgical resection of the lesion and adjuvant treatment (chemo- and radiotherapy). Nevertheless, a better understanding of the biology of melanoma and the introduction of targeted therapies and immunotherapy have significantly improved the effectiveness of therapeutic approaches in recent years. That said, there is a strong need for biomarker identification that would enable the usage of personalized medicine that can be individually tailored to the patient and/or tumor. An ideal solution would be to identify unique molecular markers that would improve patients' diagnostics and/or risk stratification and treatment. However, published data show that many oncogenic drivers

## Jak cytować / How to cite:

Rusinek D, Pfeifer A, Zajkowicz A, Tęcza K, Pamuła-Piłat J, Czarnecka AM, Oczko-Wojciechowska M. *The phenomenon of the BRAF and TERT<sub>p</sub> mutational duet in melanoma and other cancers.* NOWOTWORY J Oncol 2024; 74: 357–365.

are common for different tumor types and do not segregate by organ of tumor origin. These observations provide new opportunities in therapies by classifying cancers based on genomic aberrations and using similar molecular therapeutic approaches regardless of tumor histology. This has allowed the development of so-called tumor-agnostic targeted therapies that use the same drug to treat different cancer types with the same genetic variant detected [4]. To date, six molecular markers have achieved tissue-agnostic indications in patients with advanced solid tumors. Among them, there is a *BRAF* variant, NM\_004333.6(*BRAF*):c.1799T>A (p.Val600Glu) (from now on referred to as the *BRAF* V600E variant), the presence of which is related to the possibility of applying a combination of *BRAF* and *MEK* inhibitors. This therapy is used primarily in melanoma and anaplastic thyroid cancer. The presence of *NTRK* fusions in solid tumors, in turn, allows the use of larotrectinib or entrectinib that targets *TRK* (tyrosine kinase domain). The other biomarkers mentioned above include *RET* fusions, mismatch repair deficiency (dMMR), *HER2* overexpression, and TMB-high (tumor mutation burden) [4, 5].

In the following review, we will focus on two molecular markers that co-occur in different cancer types, including melanoma, and are used as diagnostic, prognostic, and predictive markers: *BRAF* V600 pathogenic variants with emphasis on the *BRAF* V600E one and *TERT* promoter (*TERT*p) pathogenic variants. These two genes are mutated in a variety of different cancer types and have been associated with aggressiveness and poor prognosis. However, even though their prognostic role in some cancers is beyond doubt, in others, it is still a matter of debate.

### ***BRAF* as an oncogene**

*BRAF* is one of the most commonly mutated and best-known oncogenes in human tumorigenesis. *BRAF* kinase belongs to the *RAF* family of serine/threonine kinases, and is a part of the mitogen-activated kinase pathway (MAPK), altered in most cancers. Its activation results from a ligand binding to receptor tyrosine kinases (RTKs), followed by RTKs phosphorylation that leads to *RAS* GTPases activation and dimerization of *RAF* family members. Activated *RAF* kinases, including *BRAF*, trigger activation of *MEK1/2* and *ERK1/2* kinases, leading to direct and indirect regulation of transcription of genes involved in cell proliferation and survival [6].

Germline pathogenic variants in the *BRAF* gene are rarely observed and are associated with developmental syndromes termed *RAS*opathies, like Noonan and LEOPARD syndromes, but mainly the cardiovascular-cutaneous (CFC) syndrome. *BRAF* germline activating variants are present in 50–75% of patients with CFC syndrome [7, 8]. It is a rare autosomal dominantly inherited disorder characterized by several birth defects, including a distinctive facial appearance, short stature, ectodermal tissue abnormalities, congenital heart defects, gastrointestinal motility disorders, and intellectual

disability. There are isolated reports in the literature indicating a germline mutation of the V600 variant in CFC syndrome. Most observed germline variants of the *BRAF* gene typically involve codons other than V600, and are characterized by milder *ERK*/*MAPK* pathway activation. Analyses performed on cell lines show that germline *BRAF* variants present reduced transforming capability compared to the most frequent somatic *BRAF* V600E mutation, and have less potency in deregulating *BRAF* function [7]. In turn, somatic variants of the *BRAF* gene are strong oncogenic events reported in aggressive and indolent tumors — solid and liquid — in both children and adults. The frequency of *BRAF* oncogenic variants in human malignancies is reported at 6% [9]. These are the most prevalent molecular alterations in melanoma (40–60% of cases), hairy cell leukemia (circa 100% of patients), and papillary thyroid carcinoma (PTC; 29–83% of cases) [10–12]. *BRAF* V600 variants are reported to be present also in many other cancers, including cholangiocarcinoma, colorectal cancer, chronic lymphocytic leukemia, glioblastoma, GIST (gastrointestinal stromal tumors), lung cancer adenocarcinoma, ovarian cancer, kidney cancer, pancreatic cancers and others [13]. More than 200 *BRAF*-mutant alleles have been discovered, with 30 variants functionally characterized [14]. *BRAF* V600E is the most common one (accounts for 70–90% of all *BRAF* variants) and has the highest oncogenic potential. This alteration and other variants within the 600 codon belong to class 1 *BRAF* variants, which are *RAS*-independent and enable *BRAF* kinase to function as an active monomer [15]. Although *BRAF* V600E presence is usually related to a more aggressive course of cancer, it is not only present in malignant tumors. It has been reported in some benign lesions and neoplasms of low malignant potential, like endosalpingiosis [16], metanephric adenoma [17], Erdheim-Chester disease, and Langerhans cell histiocytosis [18] or papillary craniopharyngioma [19]. *BRAF* V600E is also present in about 80% of melanocytic nevi, suggesting that it is insufficient alone to drive oncogenesis [20]. It is well known that despite the mutated *BRAF* kinase activity, most melanocytic nevi remain harmless over the course of an individual's lifetime. It has been indicated that oncogenic *BRAF* plays a dual role: induce hyperproliferation and subsequent cell cycle arrest. This intriguing duality in the role of oncogenic *BRAF* adds a layer of complexity to our understanding of cancer biology. The prevalent theory explaining this phenomenon is oncogene-induced senescence (OIS), with elevated expression of p16INK4a and other cyclin-dependent-kinase inhibitors. However, the term “senescence”, conventionally defined as permanent cell-cycle arrest, has been questioned for the proliferation arrest of melanocytic nevi because nevus recurrence and transformation to primary melanoma is associated with cell cycle re-entry. McNeal et al. [21] identified that *BRAF* V600E induces a reversible arrest in human melanocytes directed by MIR211-5p/MIR328-3p regulation of *AURKB* (aurora

kinase B) and conditional on the melanocyte differentiation state (differentiated melanocytes vs. melanocyte progenitor or stem cells). The Aurora B kinase, as an enzymatic component of the Chromosomal Passenger Complex, plays a critical role in cell division, but also cell cycle checkpoint, DNA damage response by interaction with p53, and normal physiological processes. Overexpression and amplification of Aurora B have been observed in several human cancers, including melanoma, and predict tumor recurrence and poor prognosis [22]. McNeal et al. [21] suggested that acquiring the *BRAF* V600E variant permits melanocytes to switch between hyperproliferation and mitotic arrest. Moreover, many studies have shown that in most tumors with *BRAF* variants, inactivation of tumor suppressor genes is essential for malignant transformation [23–25].

### **TERT as an oncogene**

The *TERT* gene encodes the telomerase's catalytic subunit, which regulates telomeres' length. The telomerase activity is silenced in most normal cells, which is related to the shortening of telomeres in each round of cell division until a critical length is reached and the cell enters replicative senescence. The number of cell divisions before the senescence is known as the Hayflick limit [26–28]. Telomerase expression is maintained in selected cells, like stem-like cells and germ cells. In cancer cells, telomerase reactivation is a known hallmark of tumorigenesis, as more than 90% of all human cancers express this enzyme [29]. *TERT* induction leads to telomerase activation, which, by stabilizing the length of telomeres, gives cancer cells unlimited proliferative potential. Recent studies indicated additional telomere-independent, oncogenic *TERT* functions. These include the impact on non-telomeric DNA damage responses, promotion of cell growth and proliferation, control of mitochondrial integrity following oxidative stress, and participation in the transcriptional regulation of gene expression [30]. *TERT* was found to interact with  $\beta$ -catenin, which stimulates epithelial-mesenchymal transformation (EMT), stemness of cancer cells, and thereby cancer metastasis and recurrence [31]. Moreover, via interaction with NF-kappaB p65, *TERT* is involved in the up-regulation of metalloproteinases (MMPs) expression, contributing to cancer progression [32]. Those mentioned above and many more *TERT* molecular linkages and mechanisms of action indicate its strong involvement in multiple cancer hallmarks.

The reactivation of *TERT* in most tumors is mainly a consequence of *TERTp* variants and focal amplification/rearrangements [33]. The most common *TERTp* variants are C>T transitions, located at hot spots -124 bp and -146 bp from the transcription start site, referred to as NM\_198253.3(*TERT*):c.-124C>T (from now on referred to as C228T variant) and NM\_198253.3(*TERT*):c.-146C>T (from now on referred to as C250T variant), respectively. These variants were initially found in 2013 and reported in 71% of melanoma cases [34, 35]. It has been indicated that C228T and C250T affect *TERT* expression,

telomerase activity, and telomere length. Both these alterations generate an 11 bp nucleotide fragment, "CCCGGAAGGGG", that provides a new binding site for E-twenty-six (ETS) family transcription factors [34, 36]. Not long after the discovery, *TERTp* variants were reported as frequent in several different tumor types, including 83% of glioblastoma [37], 66% of bladder cancer [38], and 47% of hepatocellular carcinoma (HCC) [39]. There is a clear separation in the frequency of *TERTp* alterations between tumors with high and low proliferative potential [36]. *TERTp* variants are more prevalent in tumors with low proliferative potential, like the melanoma mentioned above, glioblastoma, bladder cancers, and HCC, and less frequent in tumors that have high proliferative potential like breast cancer (0.9%) [40], testicular germ cell tumors (~3%) [41], and myeloid malignancies [42]. So far, *TERTp* variants have been reported in more than 50 distinct cancer types. These two hot spot alterations are believed to be a secondary genetic event following the deregulation of MAPK or Wnt signaling pathways [43]. Moreover, a recent study by Zarif et al. [44] demonstrated that the prevalence of *TERTp* variants varies among patients with different cancer types based on race and sex [44]. The authors observed a higher frequency of *TERTp* variants in melanomas of patients self-reported as White compared to melanomas of patients self-reported as Asian and Black. However, Asian patients had more often *TERTp*-mutated head and neck cancer than White patients. Regarding the association with sex, in males, *TERTp* variants were more frequent in melanoma, hepatobiliary, and thyroid cancers compared to females. In contrast, females were more enriched for *TERTp* variants than males for head and neck cancer.

### ***BRAF* and *TERTp* variants separately and as a molecular duet in cutaneous melanoma**

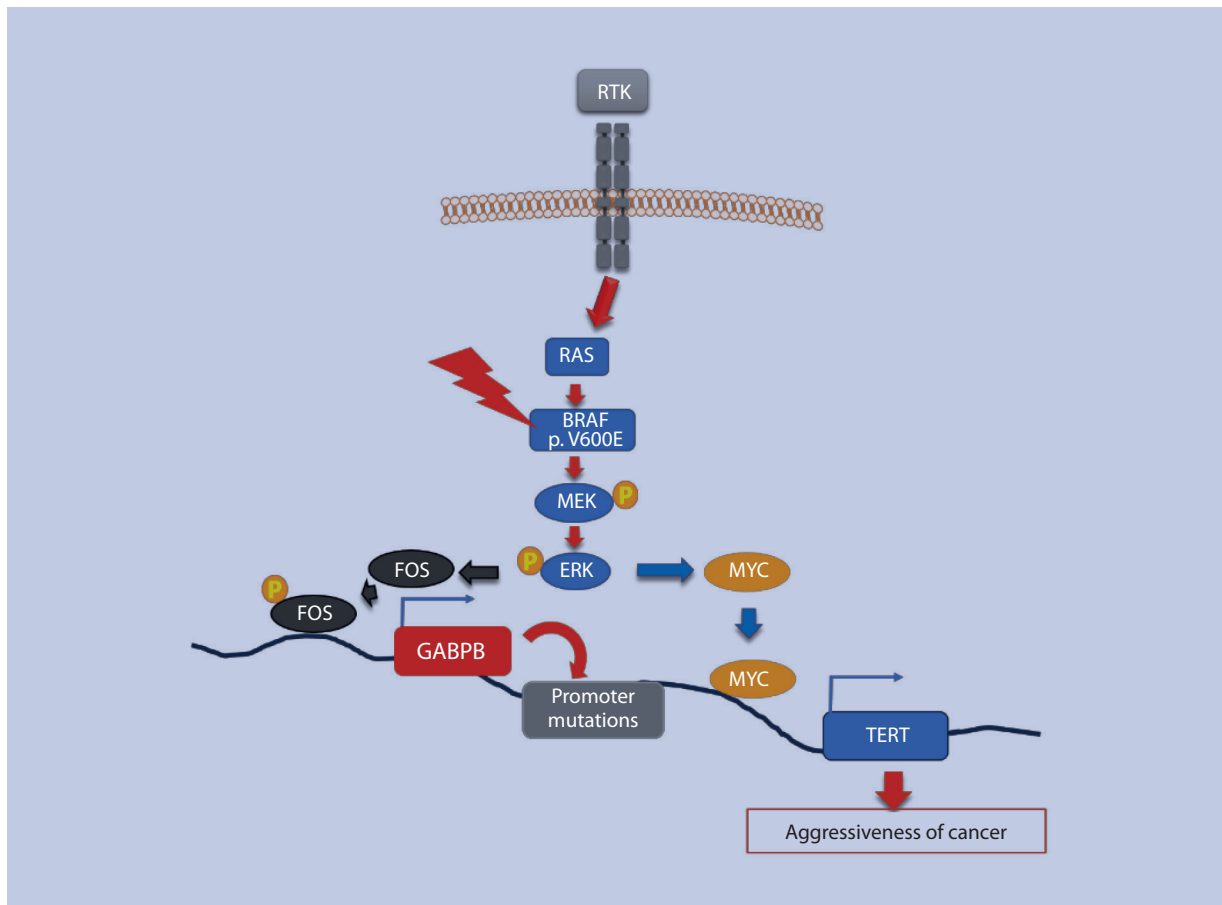
Most *BRAF* variants in melanoma are missense ones determining amino acid substitution at valine 600. *BRAF* V600E accounts for 70–88% of all *BRAF* variants in melanoma, followed by variants: NM\_004333.6(*BRAF*):c.1798\_1799delinsAA (p.Val600Lys) (referred to V600K; 5-12%), and NM\_004333.6(*BRAF*):c.1799\_1800delinsAT (p.Val600Asp) (referred to V600D), which, together with the NM\_004333.6(*BRAF*):c.1798\_1799delinsAG (p.Val600Arg) variant (referred to V600R) account for  $\leq$  5% [45]. Detection of *BRAF* mutational status — post-chemotherapy — plays a crucial role in determining prognosis, together with other factors like age, gender, metastases, Eastern Cooperative Oncology Group (ECOG) scale, and lactate dehydrogenase (LDH) levels [46]. Shinozaki et al. [47] showed decreased overall survival (OS) in patients treated with bio-chemotherapy for melanoma when the *BRAF* variant was detected in ctDNA compared to patients in whom the *BRAF* variant was not found in serum (13 vs. 30.6 months). In a study by Ardekani et al. [48], higher *BRAF* expression was also associated with poor OS in primary melanoma patients, and a correlation between *BRAF* expression and both thickness and ulceration

of the tumor was demonstrated [48]. Nevertheless, the presence of the *BRAF*V600 variant is a predictive marker determining the targeted therapy choice. The first inhibitor of mutated *BRAF* approved by the U.S. Food & Drug Administration (FDA) was vemurafenib, and it showed objective response rates of ~50% in patients with metastatic melanoma and tumors positive for *BRAF*V600E [49, 50]. Melanomas treated with *BRAF* inhibitors only, develop mechanisms to reactivate MAPK/PI3K/Akt/alternative pathways in a short time, and resistance occurs. These pathways may be activated through mutations, copy-number alterations, and other mechanisms. The most frequent are *NRAS* variants and *MEK1/2* variants. Less frequently, PI3K/Akt pathway alterations are observed [51]. In order to overcome this resistance, a combination of *BRAF* and *MEK* inhibitors has been proposed. Compared to vemurafenib monotherapy, it provides improved OS and a more than 64% response rate [52]. At present, analysis of *BRAF* mutational status is recommended in tumors of cutaneous melanoma stage III or IV, and when a *BRAF*V600 variant is detected, a combined *BRAF*/*MEK* inhibitors therapy is advised (dabrafenib/trametinib; vemurafenib/cobimetinib; encorafenib/binimetinib). This targeted therapy may be applied as the first-line or after progression on immunotherapy with PD-1 inhibitors [53]. Nevertheless, the efficacy and effects of this combined therapy may be highly different. In some cases, it may result in tumor shrinkage or even complete tumor resolution; in others, drug resistance/tumor recurrence may be the effect [54, 55]. For this reason, new therapeutic strategies are being sought to combat resistance mechanisms, and attention has turned to other processes whose inhibition could aid in inhibiting cancer cell growth. Inhibition of mitotic cell division may be a goal. Targeting Aurora B, the kinase we mentioned earlier, with inhibitors is a promising therapeutic strategy for cancer treatment [56]. Nevertheless, at present, there are no markers that would support clinicians in predicting therapeutic responses of *BRAF*-altered cancers to *BRAF*/*MEK* inhibitors.

*BRAF*V600E was found to be associated with the presence of *TERT*p variants in human cancers, particularly in melanoma and thyroid cancers [57–59]. Moreover, this duet has also been reported in gliomas [60] and low-grade serous ovarian carcinoma [61]. Most *TERT*p variants in melanoma include two aforementioned hot spots — C228T and C250T — that have a UV signature with C>T nucleotide substitution [62]. *TERT*p variants were indicated as an independent marker of poor survival in patients with cutaneous melanoma [59]. Several studies have also demonstrated an association between *TERT*p variants and increased Breslow thickness, as well as tumor ulceration [59, 63, 64].

The frequency of *BRAF*V600 and *TERT*p variant co-occurrence in melanoma was reported at 20–25% [63, 65]. In a study concerning a selected *BRAF*-mutated melanoma cohort, 72% of cases were positive for *TERT*p alterations [66]. However, there are population-dependent differences

in the *TERT*p variant's frequency. In the Asian population, for instance, the prevalence of *TERT*p C228T and C250T in melanoma was significantly lower compared to the Caucasian population, reported as 5.9% and 5.5%, respectively [67]. These differences may be due to the dominance of acral and mucosal melanomas in the Asian population. Similar to the Caucasian population, *TERT*p mutations were more commonly observed in *BRAF*-mutated tumors. The unique coexistence of these two genes' hot spot alterations is an important discovery due to its biological and clinical consequences since *BRAF*V600 and *TERT*p variants as a duet are a robust driver for the aggressiveness of human cancer. In cutaneous melanoma, this mutational duet was reported to be strongly correlated with adverse clinicopathological parameters, like thickness, high mitotic rate, sentinel node metastases, presence of ulceration, and absence of regression [63], and these correlations were not significant when each of these variants was analyzed alone (*BRAF*V600 and *TERT*p variants). This synergistic oncogenicity of *BRAF*V600E and *TERT*p alterations is associated with strong cooperation between these two oncogenes. The mechanism of *BRAF*V600E/*MAPK* pathway-dependent up-regulation of *TERT* expression is the following: the *BRAF*V600E/*MAPK* pathway promotes the expression of GABPB protein via FOS transcription factor phosphorylation and its binding to the GABPB promoter; increased GABPB expression leads to formation of the GABPA-GABPB complex, which selectively binds to the mutated *TERT* promoter and in consequence, strongly up-regulates its expression (Fig. 1) [65, 68]. Despite the strong negative impact of this molecular duo on the clinical course of melanoma, recent studies emphasize its simultaneous potential as a therapeutic target. Tan et al. [69] showed that the genetic duet of *BRAF*V600E and *TERT*p variants is the Achilles Heel of cancer cells, the most vulnerable therapeutic target. Using thyroid cancer, melanoma, and colon cancer cell models, the authors showed that dabrafenib and trametinib induced apoptosis of cancer cells harboring both variants. Yet, they displayed little proapoptotic effect in cells with only the *BRAF* variant. The same results were observed *in vivo*. What is more, after drug withdrawal, tumors harboring only the *BRAF* variant regrew rapidly in contrast to tumors with both alterations that remained hardly measurable. It has been hypothesized that cancer cells with these alterations evolve to rely on *BRAF*V600E-dependent high *TERT* expression, which results in apoptosis suppression. Therefore, using *BRAF*/*MEK* inhibitors may lead to apoptosis of cancer cells and tumor elimination. In a clinical setting, Thielmann et al. [66] also demonstrated better therapeutic responses in patients with melanoma harboring *BRAF*/*TERT*p variants with more prolonged progression-free survival (PFS) and OS compared to patients with only *BRAF*-positive melanoma. However, the authors did not observe a plateau of durable responses, as reported by Tan et al. [69] in an *in vitro* study.



**Figure 1.** *BRAF* and *TERT* oncogenic cooperation mechanisms. The main model of *BRAF*V600E and *TERT*p variants' oncogenic cooperation is through the *BRAF* V600E-activated MAPK pathway — FOS phosphorylation — acting as a transcription factor of the *GABPB* gene. The *GABPB*, in turn, is part of the *GABP* complex that recognizes the ETS binding motif within the *TERT* gene promoter, created de novo due to either C228T or C250T variants. The *BRAF* V600E-activated MAPK pathway may also promote *TERT* expression via *MYC*. This model is *TERT*p variant independent

## ***BRAF* and *TERT*p variants as a molecular duet in other cancers**

### **Thyroid cancers**

Thyroid cancers (TC) are at the forefront in terms of *BRAF*V600E frequency, which plays a fundamental role in tumorigenesis and progression of TC, and papillary thyroid carcinoma (PTC) in particular. *TERT*p variants — C228T and C250T — are most common in more aggressive TCs with a frequency as follows: 11.3% in PTC, 17.1% in follicular thyroid carcinoma (FTC), 14.6% in Hurthle cell carcinoma (HCC), 43.2% in poorly differentiated carcinoma (PDTC), and 40.1% in anaplastic thyroid carcinoma (ATC) [57]. No *TERT*p variants were found in medullary thyroid carcinoma or benign thyroid tumors. Regarding the clinical impact of *BRAF* V600E and *TERT*p variants in TCs, mutated *BRAF* alone demonstrated associations with poor prognosis factors. However, the coexistence of *BRAF*V600E/*TERT*p variants showed a much more substantial negative impact in terms of clinical outcome. Shen et al. [70], in the analysis of the 388 PTC cohort (TCGA database), reported that *BRAF*/*TERT*p positive mutational status was associated with older patient age, extra-thyroidal invasion, advanced disease stages III/IV, larger tumors,

distant metastases, disease recurrence and patient mortality. *BRAF*V600E alone, in turn, was only associated with extra-thyroidal invasion. In our study, although a smaller PTC cohort was analyzed, similar data were obtained supporting the meaning of the *BRAF* V600E/*TERT*p duet in the progression of PTC [71]. We reported a strong association of *BRAF* and *TERT*p alteration coexistence with gender, advanced age of patients, T3 and T4 stage of disease, lymph node metastases, larger tumor size, and infiltration of the tumor capsule. It was also demonstrated that these two alterations might play a role in the dedifferentiation of thyroid cancer, leading to TC formation with a status known as RAI (radioactive iodine)-refractory DTC (RAIR-DTC) [72]. Currently, multikinase inhibitors — sorafenib and lenvatinib — are recommended for treating patients with RAIR-DTC. Yet, these drugs are associated with significant adverse effects that lead to dose reduction and temporary or permanent discontinuation in many patients. Because of the positive effects of *BRAF*/MEK inhibitors in *BRAF*-mutated melanoma patients, their use was also studied in RAIR-DTC patients with promising results in some cases [73, 74]. However, the mutational status of *TERT*p was not considered in these studies. Su et al. [75] were

the first to report the effectiveness of anlotinib (a multitarget tyrosine kinase inhibitor) treatment in a patient with *BRAF*- and *TERT*<sub>p</sub>-mutated RAI-DTC. The authors speculated that the presence of *BRAF*V600E/*TERT*<sub>p</sub> mutational duet might be a predictive marker for the beneficial effect of anlotinib therapy. More data is needed to confirm this hypothesis.

The interaction of mutated *BRAF* and *TERT*<sub>p</sub> on the molecular level in TCs may differ from mechanisms observed in melanoma, as reported by Song et al. [76]. The Authors demonstrated that GABP and ETS1 expression, previously associated with *BRAF* V600E/MAPK-dependent up-regulation of *TERT*, was not significantly affected by mutated *BRAF* in PTCs. Instead, *BRAF* V600E/MAPK activation triggered ETV1, ETV4, and ETV5 up-regulation in TCs. These ETS factors, induced by mutated *BRAF*, bind directly to the *TERT*<sub>p</sub> and activate it.

### **Gliomas**

Gliomas represent the most common central nervous system (CNS) tumors. The prevalence of *BRAF* V600 variants in gliomas is reported as 15.4% in adults and 17.0% in pediatric patients [77]. *TERT*<sub>p</sub> variants, in turn, are present in 24.4%, 38.7%, and 44.9% of glioma cases with grades II, III, and IV (according to the WHO classification from 2016), respectively [78]. Discovery of *BRAF* alterations in CNS tumors opened new therapeutic possibilities for these patients [79]. Still, the efficacy of mutated *BRAF* inhibitors varies qualitatively by glioma histologic subtype. It has been demonstrated that additional molecular events, including loss of *CDKN2A* or telomerase reactivation, may significantly influence the clinical outcome in *BRAF*-mutated tumors [80, 81]. According to the latest WHO classification of CNS tumors, *TERT*<sub>p</sub> variants should be analyzed in patients with IDH-wild type diffuse glioma, and their presence is sufficient for diagnosing glioblastoma G4 [82]. The role of *TERT*<sub>p</sub> mutations in glioblastoma oncogenesis is beyond any doubt. Nevertheless, its prognostic impact remains controversial [83]. It has been indicated that the prognostic value of *TERT*<sub>p</sub> variants may depend on tumor grade and *IDH* mutational status [84]. The co-occurrence of *TERT*<sub>p</sub> and *IDH* variants in low-grade gliomas (LGG) was shown to be associated with better overall survival, similar to gliomas with *TERT*<sub>p</sub>, *IDH* variants, and 1p/19q co-deletion. However, patients without *TERT*<sub>p</sub> and *IDH* variants and those with 1p/19q co-deletion showed poor survival. The presence of *TERT*<sub>p</sub> variants only, in turn, seems to be associated with aggressive tumors and poor prognosis [85].

The coexistence of *BRAF* V600E and *TERT*<sub>p</sub> variants was observed to be enriched in more aggressive, high-grade tumors [81, 86]; still, it is not as common as in melanoma or PTC. The molecular mechanism of mutated *BRAF* and *TERT*<sub>p</sub> interaction in glioma is similar to that described in melanoma, and is based on the ETS1 up-regulation via the MAPK pathway and its binding to mutated *TERT*<sub>p</sub>, which leads to *TERT* activation [60].

### **Serous ovarian carcinoma**

Serous carcinoma is a predominant type of epithelial ovarian cancer (EOC) and is classified into two main subtypes: high-grade serous carcinoma and less common low-grade serous carcinoma (LGSC). The frequency of the *BRAF*V600E variant varies from 2% to 38% in LGSC [87–89]. It is also found in up to 48% of serous borderline tumors [90]. There are studies showing an association between the presence of the *BRAF* V600E and early-stage disease and improved prognosis in LGSC [89]. Moujaber et al. [91], in turn, reported that most women with *BRAF*-mutated LGSC were diagnosed at an advanced stage. Moreover, recurrent *BRAF* V600E-positive LGSC was not responsive to chemotherapy. However, the use of a *BRAF* inhibitor, dabrafenib, gave a sustained response. The data about *BRAF*/*TERT*<sub>p</sub> mutational duet in ovarian cancer are scarce. Tavallaee et al. [61] first reported a case study of LGSC recurring as a carcinosarcoma in a lymph node with *BRAF* V600E and *TERT*<sub>p</sub> C228T alterations present in both primary and recurrent tumors. This case may support a hypothesis of the synergistic effect of this mutational duet in this patient's LGSC that led to an aggressive clinical course and high-grade transformation.

### **Soft tissue sarcoma**

*BRAF* alterations are rare in soft tissue sarcoma (STS) cases, with a frequency of 1.2% and *BRAF* V600E presence between 0.3–0.6% [92]. Kobayashi et al. also showed that the most frequent variants accompanying *BRAF*V600E mutation in STS concerned the *CDKN2A* gene and *TERT*<sub>p</sub>. The percentage of *BRAF*/*TERT*<sub>p</sub> mutated STS is small, yet it should not be marginalized considering the clinical importance of these two molecular events' co-occurrence. Several case reports have documented the presence of the *BRAF* variant in various sarcoma subtypes, including malignant peripheral nerve sheath tumors (MPNST), clear cell sarcoma, synovial sarcoma GIST, undifferentiated pleomorphic sarcoma, and Ewing sarcoma. However, these cases exhibit significant differences in treatment approaches, such as the use of specific drugs and whether *BRAF*/*MEK* inhibition was combined or used as monotherapy [93–96].

### **Conclusions**

There is no doubt that the *BRAF*/*TERT*<sub>p</sub> mutational duet plays an important role in tumorigenesis, progression, and the aggressiveness of cancer cells. It has also been demonstrated that the coexistence of these two alterations makes cancer cells more sensitive to *BRAF* and *MEK* inhibitors, as their survival becomes dependent on *BRAF*V600E-induced *TERT* up-regulation. Further studies are needed to elucidate the dual role of this molecular duet and its translation into targeted therapies that could be used in different types of cancer.

### **Article information and declarations**

#### **Authors contributions**

Dagmara Rusinek — conceptualization, writing — original draft preparation, writing — review & editing.



Aleksandra Pfeifer — writing — original draft preparation, writing — review & editing.  
Artur Zajkiewicz — writing — original draft preparation.  
Karolina Tęcza — writing — original draft preparation.  
Jolanta Pamuła-Piłat — writing — original draft preparation.  
Anna M. Czarnecka — writing — review & editing.  
Małgorzata Oczko-Wojciechowska — writing — review & editing.

## Funding

None.

## Acknowledgments

None.

## Conflicts of interest

The author declare no conflict of interest.

## Supplementary material

None.

## Dagmara Rusinek

Department of Clinical and Molecular Genetics  
Maria Skłodowska-Curie National Research Institute of Oncology,  
Gliwice Branch  
Wybrzeże Armii Krajowej 15  
44–102 Gliwice, Poland  
e-mail: Dagmara.Rusinek@gliwice.nio.gov.pl

Received: 10 Oct 2024

Accepted: 5 Nov 2024

Early publication: 16 Dec 2024

## References

1. National Cancer Institute Surveillance, Epidemiology, and End Results Program. <https://seer.cancer.gov/statfacts/html/melan.html> (10.10.2024).
2. Global Cancer Observatory. <https://gco.iarc.who.int/today/en/factsheets-populations#countries> (10.10.2024).
3. Saginala K, Barsouk A, Aluru JS, et al. Epidemiology of Melanoma. *Med Sci (Basel)*. 2021; 9(4), doi: 10.3390/medsci9040063, indexed in Pubmed: 34698235.
4. Subbiah V, Gouda MA, Ryll B, et al. The evolving landscape of tissue-agnostic therapies in precision oncology. *CA Cancer J Clin*. 2024; 74(5): 433–452, doi: 10.3322/caac.21844, indexed in Pubmed: 38814103.
5. Bhamidipati D, Schram AM. Emerging Tumor-Agnostic Molecular Targets. *Mol Cancer Ther*. 2024; 23(11): 1544–1554, doi: 10.1158/1535-7163.MCT-23-0725, indexed in Pubmed: 39279103.
6. Poulikakos PI, Sullivan RJ, Yaeger R. Molecular Pathways and Mechanisms of BRAF in Cancer Therapy. *Clin Cancer Res*. 2022; 28(21): 4618–4628, doi: 10.1158/1078-0432.CCR-21-2138, indexed in Pubmed: 35486097.
7. Sarkozy A, Carta C, Moretti S, et al. Germline BRAF mutations in Noonan, LEOPARD, and cardiofaciocutaneous syndromes: molecular diversity and associated phenotypic spectrum. *Hum Mutat*. 2009; 30(4): 695–702, doi: 10.1002/humu.20955, indexed in Pubmed: 19206169.
8. Champion KJ, Bunag C, Estep AL, et al. Germline mutation in BRAF codon 600 is compatible with human development: de novo p.V600G mutation identified in a patient with CFC syndrome. *Clin Genet*. 2011; 79(5): 468–474, doi: 10.1111/j.1399-0004.2010.01495.x, indexed in Pubmed: 20735442.
9. Dankner M, Rose AAN, Rajkumar S, et al. Classifying BRAF alterations in cancer: new rational therapeutic strategies for actionable mutations. *Oncogene*. 2018; 37(24): 3183–3199, doi: 10.1038/s41388-018-0171-x, indexed in Pubmed: 29540830.
10. Hodis E, Watson IR, Kryukov GV, et al. A landscape of driver mutations in melanoma. *Cell*. 2012; 150(2): 251–263, doi: 10.1016/j.cell.2012.06.024, indexed in Pubmed: 22817889.
11. Davies H, Bignell GR, Cox C, et al. Mutations of the BRAF gene in human cancer. *Nature*. 2002; 417(6892): 949–954, doi: 10.1038/nature00766, indexed in Pubmed: 12068308.
12. Xing M. BRAF mutation in thyroid cancer. *Endocr Relat Cancer*. 2005; 12(2): 245–262, doi: 10.1677/erc.1.0978, indexed in Pubmed: 15947100.
13. Turski ML, Vidwans SJ, Janku F, et al. Genomically Driven Tumors and Actionability across Histologies: BRAF-Mutant Cancers as a Paradigm. *Mol Cancer Ther*. 2016; 15(4): 533–547, doi: 10.1158/1535-7163.MCT-15-0643, indexed in Pubmed: 27009213.
14. Yao Z, Yaeger R, Rodrik-Outmezguine VS, et al. Tumours with class 3 BRAF mutants are sensitive to the inhibition of activated RAS. *Nature*. 2017; 548(7666): 234–238, doi: 10.1038/nature23291, indexed in Pubmed: 28783719.
15. Zaman A, Wu W, Bivona TG. Targeting Oncogenic BRAF: Past, Present, and Future. *Cancers (Basel)*. 2019; 11(8), doi: 10.3390/cancers11081197, indexed in Pubmed: 31426419.
16. Chui MH, Shih IM. Oncogenic BRAF and KRAS mutations in endosalpingiosis. *J Pathol*. 2020; 250(2): 148–158, doi: 10.1002/path.5353, indexed in Pubmed: 31576556.
17. Udager AM, Pan J, Magers MJ, et al. Molecular and immunohistochemical characterization reveals novel BRAF mutations in metanephric adenoma. *Am J Surg Pathol*. 2015; 39(4): 549–557, doi: 10.1097/PAS.0000000000000377, indexed in Pubmed: 25602792.
18. Haroche J, Charlotte F, Arnaud L, et al. High prevalence of BRAF V600E mutations in Erdheim-Chester disease but not in other non-Langerhans cell histiocytoses. *Blood*. 2012; 120(13): 2700–2703, doi: 10.1182/blood-2012-05-430140, indexed in Pubmed: 22879539.
19. Brastianos PK, Santagata S. ENDOCRINE TUMORS: BRAF V600E mutations in papillary craniopharyngioma. *Eur J Endocrinol*. 2016; 174(4): R139–R144, doi: 10.1530/EJE-15-0957, indexed in Pubmed: 26563980.
20. Pollock PM, Harper UL, Hansen KS, et al. High frequency of BRAF mutations in nevi. *Nat Genet*. 2003; 33(1): 19–20, doi: 10.1038/ng1054, indexed in Pubmed: 12447372.
21. McNeal AS, Belote RL, Zeng H, et al. BRAF induces reversible mitotic arrest in human melanocytes via microRNA-mediated suppression of AURKB. *Elife*. 2021; 10, doi: 10.7554/eLife.70385, indexed in Pubmed: 34812139.
22. Marima R, Hull R, Penny C, et al. Mitotic syndicates Aurora Kinase B (AURKB) and mitotic arrest deficient 2 like 2 (MAD2L2) in cohorts of DNA damage response (DDR) and tumorigenesis. *Mutat Res Rev Mutat Res*. 2021; 787: 108376, doi: 10.1016/j.mrrev.2021.108376, indexed in Pubmed: 34083040.
23. Damsky WE, Bosenberg M. Melanocytic nevi and melanoma: unraveling a complex relationship. *Oncogene*. 2017; 36(42): 5771–5792, doi: 10.1038/ncr.2017.189, indexed in Pubmed: 28604751.
24. Lee SJ, Lee MH, Kim DW, et al. Cross-regulation between oncogenic BRAF(V600E) kinase and the MST1 pathway in papillary thyroid carcinoma. *PLoS One*. 2011; 6(1): e16180, doi: 10.1371/journal.pone.0016180, indexed in Pubmed: 21249150.
25. Fang M, Hutchinson L, Deng A, et al. Common BRAF(V600E)-directed pathway mediates widespread epigenetic silencing in colorectal cancer and melanoma. *Proc Natl Acad Sci U S A*. 2016; 113(5): 1250–1255, doi: 10.1073/pnas.1525619113, indexed in Pubmed: 26787892.
26. HAYFLICK L, MOORHEAD PS. The serial cultivation of human diploid cell strains. *Exp Cell Res*. 1961; 25: 585–621, doi: 10.1016/0014-4827(61)90192-6, indexed in Pubmed: 13905658.
27. Shay JW, Wright WE. Hayflick, his limit, and cellular ageing. *Nat Rev Mol Cell Biol*. 2000; 1(1): 72–76, doi: 10.1038/35036093, indexed in Pubmed: 11413492.
28. Colebatch AJ, Dobrovic A, Cooper WA. gene: its function and dysregulation in cancer. *J Clin Pathol*. 2019; 72(4): 281–284, doi: 10.1136/jclinpath-2018-205653, indexed in Pubmed: 30696697.
29. Yuan X, Larsson C, Xu D. Mechanisms underlying the activation of TERT transcription and telomerase activity in human cancer: old actors and new players. *Oncogene*. 2019; 38(34): 6172–6183, doi: 10.1038/s41388-019-0872-9, indexed in Pubmed: 31285550.
30. Thompson CAH, Wong JMY. Non-canonical Functions of Telomerase Reverse Transcriptase: Emerging Roles and Biological Relevance. *Curr Top Med Chem*. 2020; 20(6): 498–507, doi: 10.2174/156802662066200131125110, indexed in Pubmed: 32003692.

31. Liu Z, Li Q, Li K, et al. Telomerase reverse transcriptase promotes epithelial-mesenchymal transition and stem cell-like traits in cancer cells. *Oncogene*. 2013; 32(36): 4203–4213, doi: 10.1038/onc.2012.441, indexed in Pubmed: 23045275.
32. Ding D, Xi P, Zhou J, et al. Human telomerase reverse transcriptase regulates MMP expression independently of telomerase activity via NF- $\kappa$ B-dependent transcription. *FASEB J*. 2013; 27(11): 4375–4383, doi: 10.1096/fj.13-230904, indexed in Pubmed: 23884427.
33. Barthel FP, Wei W, Tang M, et al. Systematic analysis of telomere length and somatic alterations in 31 cancer types. *Nat Genet*. 2017; 49(3): 349–357, doi: 10.1038/ng.3781, indexed in Pubmed: 28135248.
34. Huang FW, Hodis E, Xu MJ, et al. Highly recurrent TERT promoter mutations in human melanoma. *Science*. 2013; 339(6122): 957–959, doi: 10.1126/science.1229259, indexed in Pubmed: 23348506.
35. Horn S, Figl A, Rachakonda PS, et al. TERT promoter mutations in familial and sporadic melanoma. *Science*. 2013; 339(6122): 959–961, doi: 10.1126/science.1230062, indexed in Pubmed: 23348503.
36. McKelvey BA, Gilpatrick T, Wang Y, et al. Characterization of Allele-Specific Regulation of Telomerase Reverse Transcriptase in Promoter Mutant Thyroid Cancer Cell Lines. *Thyroid*. 2020; 30(10): 1470–1481, doi: 10.1089/thy.2020.0055, indexed in Pubmed: 32228178.
37. Killela PJ, Reitman ZJ, Jiao Y, et al. TERT promoter mutations occur frequently in gliomas and a subset of tumors derived from cells with low rates of self-renewal. *Proc Natl Acad Sci U S A*. 2013; 110(15): 6021–6026, doi: 10.1073/pnas.1303607110, indexed in Pubmed: 23530248.
38. Kinde I, Munari E, Faraj SF, et al. TERT promoter mutations occur early in urothelial neoplasia and are biomarkers of early disease and disease recurrence in urine. *Cancer Res*. 2013; 73(24): 7162–7167, doi: 10.1158/0008-5472.CAN-13-2498, indexed in Pubmed: 24121487.
39. Quaes A, Oldopp T, Tharun L, et al. Frequency of TERT promoter mutations in primary tumors of the liver. *Virchows Arch*. 2014; 465(6): 673–677, doi: 10.1007/s00428-014-1658-7, indexed in Pubmed: 25267585.
40. Shimoi T, Yoshida M, Kitamura Y, et al. TERT promoter hotspot mutations in breast cancer. *Breast Cancer*. 2018; 25(3): 292–296, doi: 10.1007/s12282-017-0825-5, indexed in Pubmed: 29222734.
41. Cárcano FM, Vidal DO, van Helvoort Lengert A, et al. Hotspot TERT promoter mutations are rare events in testicular germ cell tumors. *Tumour Biol*. 2016; 37(4): 4901–4907, doi: 10.1007/s13277-015-4317-y, indexed in Pubmed: 26526580.
42. Nofrini V, Matteucci C, Pellanera F, et al. Activating somatic and germline TERT promoter variants in myeloid malignancies. *Leukemia*. 2021; 35(1): 274–278, doi: 10.1038/s41375-020-0837-6, indexed in Pubmed: 32366939.
43. Bell RJA, Rube HT, Xavier-Magalhães A, et al. Understanding TERT Promoter Mutations: A Common Path to Immortality. *Mol Cancer Res*. 2016; 14(4): 315–323, doi: 10.1158/1541-7786.MCR-16-0003, indexed in Pubmed: 26941407.
44. El Zarif T, Machaalani M, Nawfal R, et al. TERT Promoter Mutations Frequency Across Race, Sex, and Cancer Type. *Oncologist*. 2024; 29(1): 8–14, doi: 10.1093/oncolo/oyad208, indexed in Pubmed: 37462445.
45. Vanni I, Tanda ET, Spagnolo F, et al. The Current State of Molecular Testing in the BRAF-Mutated Melanoma Landscape. *Front Mol Biosci*. 2020; 7: 113, doi: 10.3389/fmolb.2020.00113, indexed in Pubmed: 32695793.
46. Hauschild A, Larkin J, Ribas A, et al. Modeled Prognostic Subgroups for Survival and Treatment Outcomes in BRAF V600-Mutated Metastatic Melanoma: Pooled Analysis of 4 Randomized Clinical Trials. *JAMA Oncol*. 2018; 4(10): 1382–1388, doi: 10.1001/jamaoncol.2018.2668, indexed in Pubmed: 30073321.
47. Shinozaki M, O'Day SJ, Kitago M, et al. Utility of circulating B-RAF DNA mutation in serum for monitoring melanoma patients receiving biochemotherapy. *Clin Cancer Res*. 2007; 13(7): 2068–2074, doi: 10.1158/1078-0432.CCR-06-2120, indexed in Pubmed: 17404088.
48. Safaee Ardekani G, Jafarnejad SM, Khosravi S, et al. Disease progression and patient survival are significantly influenced by BRAF protein expression in primary melanoma. *Br J Dermatol*. 2013; 169(2): 320–328, doi: 10.1111/bjd.12351, indexed in Pubmed: 23550516.
49. Chapman PB, Hauschild A, Robert C, et al. BRIM-3 Study Group. Improved survival with vemurafenib in melanoma with BRAF V600E mutation. *N Engl J Med*. 2011; 364(26): 2507–2516, doi: 10.1056/NEJMoa1103782, indexed in Pubmed: 21639808.
50. Sosman JA, Kim KB, Schuchter L, et al. Survival in BRAF V600-mutant advanced melanoma treated with vemurafenib. *N Engl J Med*. 2012; 366(8): 707–714, doi: 10.1056/NEJMoa1112302, indexed in Pubmed: 22356324.
51. Long GV, Fung C, Menzies AM, et al. Increased MAPK reactivation in early resistance to dabrafenib/trametinib combination therapy of BRAF-mutant metastatic melanoma. *Nat Commun*. 2014; 5: 5694, doi: 10.1038/ncomms6694, indexed in Pubmed: 25452114.
52. Robert C, Karaszewska B, Schachter J, et al. Improved overall survival in melanoma with combined dabrafenib and trametinib. *N Engl J Med*. 2015; 372(1): 30–39, doi: 10.1056/NEJMoa1412690, indexed in Pubmed: 25399551.
53. Swetter SM, Thompson JA, Albertini MR, et al. NCCN Guidelines® Insights: Melanoma: Cutaneous, Version 2.2021. *J Natl Compr Canc Netw*. 2021; 19(4): 364–376, doi: 10.6004/jnccn.2021.0018, indexed in Pubmed: 33845460.
54. Patel H, Mishra R, Yacoub N, et al. IGF1R/IR Mediates Resistance to BRAF and MEK Inhibitors in BRAF-Mutant Melanoma. *Cancers (Basel)*. 2021; 13(22), doi: 10.3390/cancers13225863, indexed in Pubmed: 34831014.
55. Vasudevan S, Flashner-Abramson E, Alkhatib H, et al. Overcoming resistance to BRAF inhibition in melanoma by deciphering and targeting personalized protein network alterations. *NPJ Precis Oncol*. 2021; 5(1): 50, doi: 10.1038/s41698-021-00190-3, indexed in Pubmed: 34112933.
56. Hicks HM, Nassar VL, Lund J, et al. The effects of Aurora Kinase inhibition on thyroid cancer growth and sensitivity to MAPK-directed therapies. *Cancer Biol Ther*. 2024; 25(1): 2332000, doi: 10.1080/15384047.2024.2332000, indexed in Pubmed: 38521968.
57. Liu R, Xing M. TERT promoter mutations in thyroid cancer. *Endocr Relat Cancer*. 2016; 23(3): R143–R155, doi: 10.1530/ERC-15-0533, indexed in Pubmed: 26733501.
58. Liu X, Bishop J, Shan Y, et al. Highly prevalent TERT promoter mutations in aggressive thyroid cancers. *Endocr Relat Cancer*. 2013; 20(4): 603–610, doi: 10.1530/ERC-13-0210, indexed in Pubmed: 23766237.
59. Griewank KG, Murali R, Puig-Butille JA, et al. TERT promoter mutation status as an independent prognostic factor in cutaneous melanoma. *J Natl Cancer Inst*. 2014; 106(9), doi: 10.1093/jnci/dju246, indexed in Pubmed: 25217772.
60. Gabler L, Lötsch D, Kirchofer D, et al. TERT expression is susceptible to BRAF and ETS-factor inhibition in BRAF/TERT promoter double-mutated glioma. *Acta Neuropathol Commun*. 2019; 7(1): 128, doi: 10.1186/s40478-019-0775-6, indexed in Pubmed: 31391125.
61. Tavallaei M, Steiner DF, Zehnder JL, et al. Coexistence of BRAF V600E and TERT Promoter Mutations in Low-grade Serous Carcinoma of Ovary Recurring as Carcinosarcoma in a Lymph Node: Report of a Case. *Int J Gynecol Pathol*. 2019; 38(4): 386–392, doi: 10.1097/GPG.0000000000000507, indexed in Pubmed: 29620581.
62. Pleasance ED, Cheetham RK, Stephens PJ, et al. A comprehensive catalogue of somatic mutations from a human cancer genome. *Nature*. 2010; 463(7278): 191–196, doi: 10.1038/nature08658, indexed in Pubmed: 20016485.
63. Macerola E, Loggini B, Giannini R, et al. Coexistence of TERT promoter and BRAF mutations in cutaneous melanoma is associated with more clinicopathological features of aggressiveness. *Virchows Arch*. 2015; 467(2): 177–184, doi: 10.1007/s00428-015-1784-x, indexed in Pubmed: 26055532.
64. Heidenreich B, Nagore E, Rachakonda PS, et al. Telomerase reverse transcriptase promoter mutations in primary cutaneous melanoma. *Nat Commun*. 2014; 5: 3401, doi: 10.1038/ncomms4401, indexed in Pubmed: 24569790.
65. Liu R, Zhang T, Zhu G, et al. Regulation of mutant TERT by BRAF V600E/MAP kinase pathway through FOS/GABP in human cancer. *Nat Commun*. 2018; 9(1): 579, doi: 10.1038/s41467-018-03033-1, indexed in Pubmed: 29422527.
66. Thielmann CM, Matull J, Zarella A, et al. TERT promoter mutations are associated with longer progression-free and overall survival in patients with BRAF-mutant melanoma receiving BRAF and MEK inhibitor therapy. *Eur J Cancer*. 2022; 161: 99–107, doi: 10.1016/j.ejca.2021.11.009, indexed in Pubmed: 34936949.
67. Bai X, Kong Y, Chi Z, et al. Pathway and Promoter Gene Mutation Pattern and Its Prognostic Value in Melanoma Patients: A Retrospective Study of 2,793 Cases. *Clin Cancer Res*. 2017; 23(20): 6120–6127, doi: 10.1158/1078-0432.CCR-17-0980, indexed in Pubmed: 28720667.
68. Song YS, Park YJ. Mechanisms of TERT Reactivation and Its Interaction with BRAFV600E. *Endocrinol Metab (Seoul)*. 2020; 35(3): 515–525, doi: 10.3803/enM.2020.304, indexed in Pubmed: 32981294.
69. Tan J, Liu R, Zhu G, et al. promoter mutation determines apoptotic and therapeutic responses of mutant cancers to BRAF and MEK inhibitors: Achilles Heel. *Proc Natl Acad Sci U S A*. 2020; 117(27): 15846–15851, doi: 10.1073/pnas.2004707117, indexed in Pubmed: 32561648.

70. Shen X, Liu R, Xing M. A six-genotype genetic prognostic model for papillary thyroid cancer. *Endocr Relat Cancer*. 2017; 24(1): 41–52, doi: 10.1530/ERC-16-0402, indexed in Pubmed: 27875244.
71. Rusinek D, Pfeifer A, Krajewska J, et al. Coexistence of Promoter Mutations and the V600E Alteration and Its Impact on Histopathological Features of Papillary Thyroid Carcinoma in a Selected Series of Polish Patients. *Int J Mol Sci*. 2018; 19(9), doi: 10.3390/ijms19092647, indexed in Pubmed: 30200646.
72. Liu J, Liu Y, Lin Y, et al. Radioactive Iodine-Refractory Differentiated Thyroid Cancer and Redifferentiation Therapy. *Endocrinol Metab (Seoul)*. 2019; 34(3): 215–225, doi: 10.3803/EnM.2019.34.3.215, indexed in Pubmed: 31565873.
73. Dunn LA, Sherman EJ, Baxi SS, et al. Vemurafenib Redifferentiation of BRAF Mutant, RAI-Refractory Thyroid Cancers. *J Clin Endocrinol Metab*. 2019; 104(5): 1417–1428, doi: 10.1210/jc.2018-01478, indexed in Pubmed: 30256977.
74. Jafri S, Yaqub A. Redifferentiation of BRAF V600E-Mutated Radioiodine Refractory Metastatic Papillary Thyroid Cancer After Treatment With Dabrafenib and Trametinib. *Cureus*. 2021; 13(8): e17488, doi: 10.7759/cureus.17488, indexed in Pubmed: 34595070.
75. Su Y, Cheng S, Qian J, et al. Case Report: Anlotinib Therapy in a Patient With Recurrent and Metastatic RAI-R DTC Harboring Coexistent TERT Promoter and BRAF Mutations. *Front Oncol*. 2021; 11: 626076, doi: 10.3389/fonc.2021.626076, indexed in Pubmed: 33842329.
76. Song YS, Yoo SK, Kim HH, et al. Interaction of BRAF-induced ETS factors with mutant TERT promoter in papillary thyroid cancer. *Endocr Relat Cancer*. 2019; 26(6): 629–641, doi: 10.1530/ERC-17-0562, indexed in Pubmed: 30999281.
77. Andrews LJ, Thornton ZA, Saincher SS, et al. Prevalence of BRAFV600 in glioma and use of BRAF Inhibitors in patients with BRAFV600 mutation-positive glioma: systematic review. *Neuro Oncol*. 2022; 24(4): 528–540, doi: 10.1093/neuonc/noab247, indexed in Pubmed: 34718782.
78. Hu WM, Wang F, Xi SY, et al. Practice of the New Integrated Molecular Diagnostics in Gliomas: Experiences and New Findings in a Single Chinese Center. *J Cancer*. 2020; 11(6): 1371–1382, doi: 10.7150/jca.38603, indexed in Pubmed: 32047544.
79. Kaley T, Touat M, Subbiah V, et al. BRAF Inhibition in -Mutant Gliomas: Results From the VE-BASKET Study. *J Clin Oncol*. 2018; 36(35): 3477–3484, doi: 10.1200/JCO.2018.78.9990, indexed in Pubmed: 30351999.
80. Mistry M, Zhukova N, Merico D, et al. BRAF mutation and CDKN2A deletion define a clinically distinct subgroup of childhood secondary high-grade glioma. *J Clin Oncol*. 2015; 33(9): 1015–1022, doi: 10.1200/JCO.2014.58.3922, indexed in Pubmed: 25667294.
81. Phillips JJ, Gong H, Chen K, et al. The genetic landscape of anaplastic pleomorphic xanthoastrocytoma. *Brain Pathol*. 2019; 29(1): 85–96, doi: 10.1111/bpa.12639, indexed in Pubmed: 30051528.
82. Louis DN, 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, indexed in Pubmed: 34185076.
83. Razis E, Kotoula V, Koliou GA, et al. Is There an Independent Role of TERT and NF1 in High Grade Gliomas? *Transl Oncol*. 2020; 13(2): 346–354, doi: 10.1016/j.tranon.2019.10.016, indexed in Pubmed: 31891871.
84. Vuong HG, Altibi AMA, Duong UNP, et al. TERT promoter mutation and its interaction with IDH mutations in glioma: Combined TERT promoter and IDH mutations stratifies lower-grade glioma into distinct survival subgroups-A meta-analysis of aggregate data. *Crit Rev Oncol Hematol*. 2017; 120: 1–9, doi: 10.1016/j.critrevonc.2017.09.013, indexed in Pubmed: 29198322.
85. Terzi NK, Yilmaz I, Oz AB. The Place and Prognostic Value of TERT Promoter Mutation in Molecular Classification in Grade II-III Glial Tumors and Primary Glioblastomas. *Turk Patoloji Derg*. 2022; 38(2): 90–98, doi: 10.5146/tjpath.2021.01555, indexed in Pubmed: 34558656.
86. Koelsche C, Sahm F, Capper D, et al. Distribution of TERT promoter mutations in pediatric and adult tumors of the nervous system. *Acta Neuropathol*. 2013; 126(6): 907–915, doi: 10.1007/s00401-013-1195-5, indexed in Pubmed: 24154961.
87. Singer G, Oldt R, Cohen Y, et al. Mutations in BRAF and KRAS characterize the development of low-grade ovarian serous carcinoma. *J Natl Cancer Inst*. 2003; 95(6): 484–486, doi: 10.1093/jnci/95.6.484, indexed in Pubmed: 12644542.
88. Jones S, Wang TL, Kurman RJ, et al. Low-grade serous carcinomas of the ovary contain very few point mutations. *J Pathol*. 2012; 226(3): 413–420, doi: 10.1002/path.3967, indexed in Pubmed: 22102435.
89. Grisham RN, Iyer G, Garg K, et al. BRAF mutation is associated with early stage disease and improved outcome in patients with low-grade serous ovarian cancer. *Cancer*. 2013; 119(3): 548–554, doi: 10.1002/cncr.27782, indexed in Pubmed: 22930283.
90. Anglesio MS, Arnold JM, George J, et al. AOCs Study Group. Mutation of ERBB2 provides a novel alternative mechanism for the ubiquitous activation of RAS-MAPK in ovarian serous low malignant potential tumors. *Mol Cancer Res*. 2008; 6(11): 1678–1690, doi: 10.1158/1541-7786.MCR-08-0193, indexed in Pubmed: 19010816.
91. Moujaber T, Etemadmoghadam D, Kennedy CJ, et al. Australian Ovarian Cancer Study. Mutations in Low-Grade Serous Ovarian Cancer and Response to BRAF Inhibition. *JCO Precis Oncol*. 2018; 2: 1–14, doi: 10.1200/PO.17.00221, indexed in Pubmed: 35135122.
92. Kobayashi H, Zhang L, Okajima K, et al. BRAF mutations and concurrent alterations in patients with soft tissue sarcoma. *Genes Chromosomes Cancer*. 2023; 62(11): 648–654, doi: 10.1002/gcc.23182, indexed in Pubmed: 37293958.
93. Protsenko SA, Semionova AI, Komarov YI, et al. BRAF-mutated clear cell sarcoma is sensitive to vemurafenib treatment. *Invest New Drugs*. 2015; 33(5): 1136–1143, doi: 10.1007/s10637-015-0280-0, indexed in Pubmed: 26286452.
94. Watanabe S, Shimomura A, Kubo T, et al. BRAF V600E mutation is a potential therapeutic target for a small subset of synovial sarcoma. *Mod Pathol*. 2020; 33(9): 1660–1668, doi: 10.1038/s41379-020-0530-3, indexed in Pubmed: 32238877.
95. Liu H, Nazmun N, Hassan S, et al. BRAF mutation and its inhibitors in sarcoma treatment. *Cancer Med*. 2020; 9(14): 4881–4896, doi: 10.1002/cam4.3103, indexed in Pubmed: 32476297.
96. Lucchesi C, Khalifa E, Laizet Y, et al. Targetable Alterations in Adult Patients With Soft-Tissue Sarcomas: Insights for Personalized Therapy. *JAMA Oncol*. 2018; 4(10): 1398–1404, doi: 10.1001/jamaoncol.2018.0723, indexed in Pubmed: 29801054.

# Discrepancies in dermatoscopy — pathology correlation of pigmented skin lesions

Magdalena Misiak-Gałążka<sup>1,2</sup> , Małgorzata Lenarcik<sup>1,3</sup> , Adam Gałązka<sup>4</sup> 

<sup>1</sup>Department of Pathomorphology, Maria Skłodowska-Curie National Research Institute of Oncology, Warsaw, Poland

<sup>2</sup>Maria Skłodowska-Curie Medical Academy in Warsaw, Warsaw, Poland. Evimed Medical Centre Ltd.

<sup>3</sup>Department of Gastroenterology, Hepatology and Clinical Oncology, Centre of Postgraduate Medical Education, Warsaw, Poland

<sup>4</sup>Head and Neck Cancer Department, Maria Skłodowska-Curie National Research Institute of Oncology, Warsaw, Poland

Various dermatoscopic algorithms are used to diagnose skin lesions. There are specific dermatoscopic structures that suggest malignancy. Despite constant progress in dermatoscopy, the method has its limitations. There is a group of pigmented lesions that we cannot name in dermatoscopy, or even determine whether they are benign or malignant. Many benign lesions are excised. The article aims to explain the factors that may cause the discrepancies between dermatoscopic and histopathologic diagnoses of pigmented skin lesions. The reasons for the discrepancies are complex. Different structures are evaluated in dermatoscopy (pigment distribution) and histopathology (architecture and morphology of melanocytes). Every single dermatoscopic structure can be seen both in benign and malignant lesions. Some early melanomas lack specific dermatoscopic criteria. Finally, there is no consensus among pathologists regarding the final diagnosis in the group of melanocytic lesions. Despite its limitations, dermatoscopy significantly increased melanoma detection, especially in the early stages.

**Keywords:** dermatoscopy, pathology, correlation, melanoma

## Introduction

Dermatoscopy is a noninvasive technique for diagnosing skin lesions. One of the applications is the diagnosis of pigmented skin lesions (PSL) and differentiation between melanoma and nevus. The meta-analysis of Vestergard et al. [1] showed that the relative diagnostic odds ratio for melanoma, for dermatoscopy vs. the naked eye examination, was 9.0 [95% confidence interval (CI) 1.5–54.6;  $p=0.03$ ] and 15.6 (95% CI 2.9–83.7;  $p=0.016$ ), (depending on studies included in the analysis). Moreover, the sensitivity for dermatoscopy was estimated as 0.9 (95% CI 0.8–0.95) — higher than the naked eye examination [0.71 (95% CI 0.59–0.82)] [1]. In the same study, the specificity of dermatoscopy was evaluated as 0.9 (95% CI 0.57–0.98) [1].

Over the decades, the approach to clinical, dermatoscopic, and pathological diagnosis of melanoma has evolved towards earlier recognition of cancer [2]. Medical training focused on “*how not to miss melanoma*”, which led to increased awareness, detection, and treatment of melanocytic tumors. The threshold for diagnosing melanoma has been lowered. Failure to recognize melanoma may have serious consequences for patients and doctors. The decision to excise the lesion is based mainly on dermatoscopy examination.

This narrative review aims to clarify the discrepancies between dermatoscopic and histopathologic diagnoses of PSL on non-facial non-acral skin. These discrepancies may explain, at least in part, why so many benign lesions are removed.

## Jak cytować / How to cite:

Misiak-Gałążka M, Lenarcik M, Gałązka A. *Discrepancies in dermatoscopy — pathology correlation of pigmented skin lesions*. NOWOTWORY J Oncol 2024; 74: 366–373.

## Basic rules of dermatoscopy of pigmented skin lesions

Dermatoscopic criteria for PSL evolved over decades, which reflects the process of understanding the method and the need for simple algorithms that can be easily used in everyday practice. Different algorithms help to diagnose pigmented skin lesions, such as the ABCD rule, the 3-point checklist, the 7-point checklist, color, architecture, symmetry, and homogeneity (CASH), and chaos and clues [3]. One of the most widespread methods is an algorithmic system based on pattern analysis developed by Kittler et al. [4]. In short, the method uses basic elements (lines, dots, clods, circles, pseudopods) and colors to describe a lesion. The same elements form basic patterns (for example, reticular pattern, parallel pattern, pattern of dots). Colors depend on the type and distribution of pigment. The main pigment is melanin, followed by hemoglobin and keratin. Apart from patterns and colors, there are also clues to malignancy and specific diagnosis.

To sum up, patterns + colors + clues = diagnosis. The lesions could present many patterns and colors, distributed symmetrically or asymmetrically. Chaos is the asymmetry of structures, border abruptness, or colors [4]. The basic melanoma model includes more than one pattern or/and more than one color distributed asymmetrically with at least one clue to malignancy [5].

## Discrepancies between dermatoscopic and histopathologic examination

The main difference between dermatoscopy and patomorphology of PSL is that dermatoscopy evaluates mainly the distribution and color of pigment (melanin), whereas histopathological examination is based on the architecture and cytomorphology of melanocytes. In dermatoscopy, structures are two-dimensional on a horizontal plane, and we cannot see the deeper parts of the lesion. With dermatoscopy, we can examine the whole lesion, compare it with the patient's other lesions, and follow it up. Histopathological examination remains the gold standard. We can assess the whole depth of the lesion and the cell morphology on vertical sections, but only about 2% of the lesion is examined [6]. It is crucial to understand that not every melanocytic lesion is pigmented, such as amelanotic melanomas and a group of dermal nevi. In such cases no pigment can be found in dermatoscopy, and other structures are evaluated (mainly the pattern of vessels). On the other hand, not every PSL has a melanocytic origin.

### Melanin

The process of melanin synthesis is called melanogenesis. Melanocytes, localized in the basal layer of the epidermis, produce melanin in melanosomes. They contact up to 40 keratinocytes to form epidermal-melanin units. Melanin-loaded melanosomes concentrate at melanocytic dendrites and are

transferred to keratinocytes. In keratinocytes, melanin forms caps upon the nuclei to protect against ultraviolet radiation (UV). Then, via a process called autophagy, the melanin is degraded upon keratinocyte terminal differentiation [7–9].

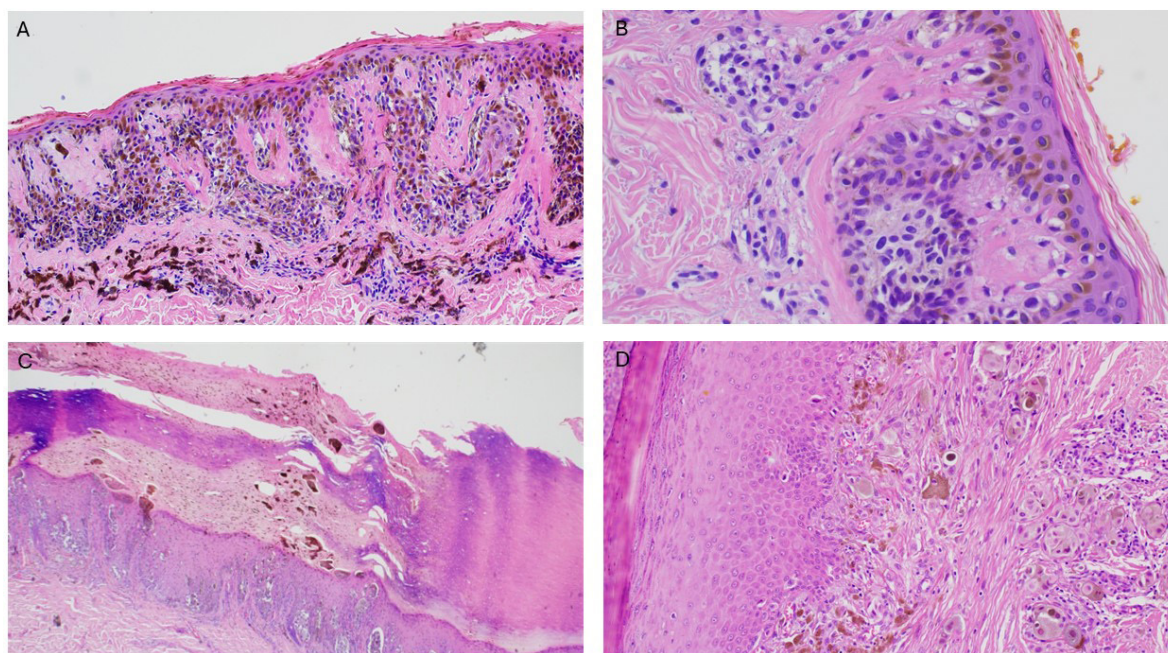
The accumulation of melanin is higher in the basal layer of the epidermis but can be in the upper layers, including the stratum corneum. Melanin granules could be found in the dermis, as well. They could fall from the epidermis or be released by melanocytes. Some melanin is phagocytosed by macrophages called melanophages. To sum up, we can find melanin granules in 1) melanocytes, 2) keratinocytes, 3) macrophages (melanophages), or 4) lie free in the epidermis or dermis. Figure 1 shows irregular melanin deposits on different levels of the epidermis and the dermis. Figure 2 shows dermatoscopy and histopathology of lentigo simplex (A, B) and the melanocytic nevus with melanin deposits in stratum corneum (C, D).

## Nonmelanocytic lesions classified as nevus or melanoma

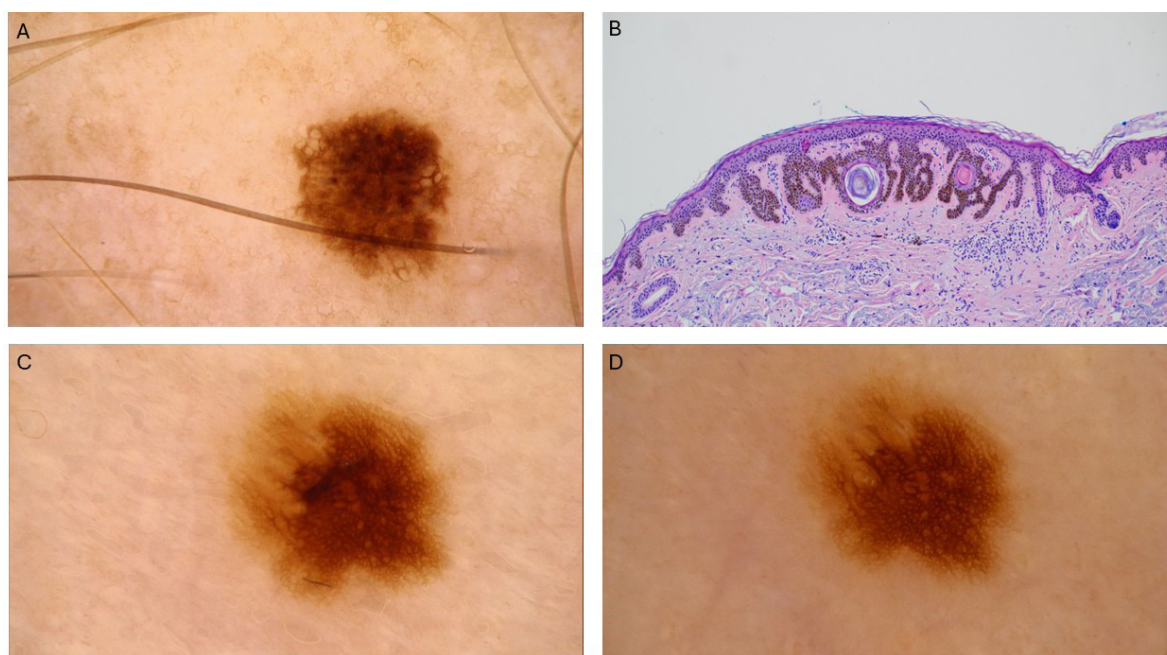
Reticular lines are probably the most common pattern of melanocytic lesions. The formation of reticular lines comes from the skin structure. The dermo-epidermal junction is not a flat line but is wavy to form rete ridges and dermal papillae. In nonmelanocytic lesions in rete ridges, pigmented keratinocytes are grouped and look darker in dermatoscopy than keratinocytes over dermal papillae. In melanocytic lesions, the formation of reticular lines is more complex. When melanocytes are not pigmented, the reticular lines are created like in nonmelanocytic lesions (only by melanin in keratinocytes). When melanocytes are pigmented, reticular lines can be formed by nests of melanocytes in rete ridges with or without pigmentation of keratinocytes [4]. Among nonmelanocytic lesions that can present with reticular lines are solar lentigo, seborrheic keratosis, and dermatofibroma. Figure 3 shows the pigment network in melanocytic (nevi, lentigo simplex) and nonmelanocytic lesions (dermatofibroma).

Figure 2 shows dermatoscopy and histopathology of lentigo simplex (A, B) and the melanocytic nevus with melanin deposits in stratum corneum (C, D).

Many nonmelanocytic lesions have pigmented variants and may mimic melanocytic lesions. Among them are benign and malignant epidermal and appendageal tumors [such as basal cell carcinoma (BCC), actinic keratosis (AK), squamous cell carcinoma (SCC), melanoacanthoma, poroma, lichen planus-like keratosis (LPLK)], cutaneous metastases of malignancy, exogenous pigmentation. In these lesions, pigmented structures such as lines, globules, dots, structureless areas, and circles can be found. The topic is extensive, and the discussion of the dermatoscopy pathology correlations in each pigmented lesion goes beyond the scope of the article.



**Figure 1.** Irregular melanin deposits on different levels of the epidermis and the dermis; **A.** Lentiginous nevus; **B.** Junctional nevus; **C, D.** Superficial spreading melanoma



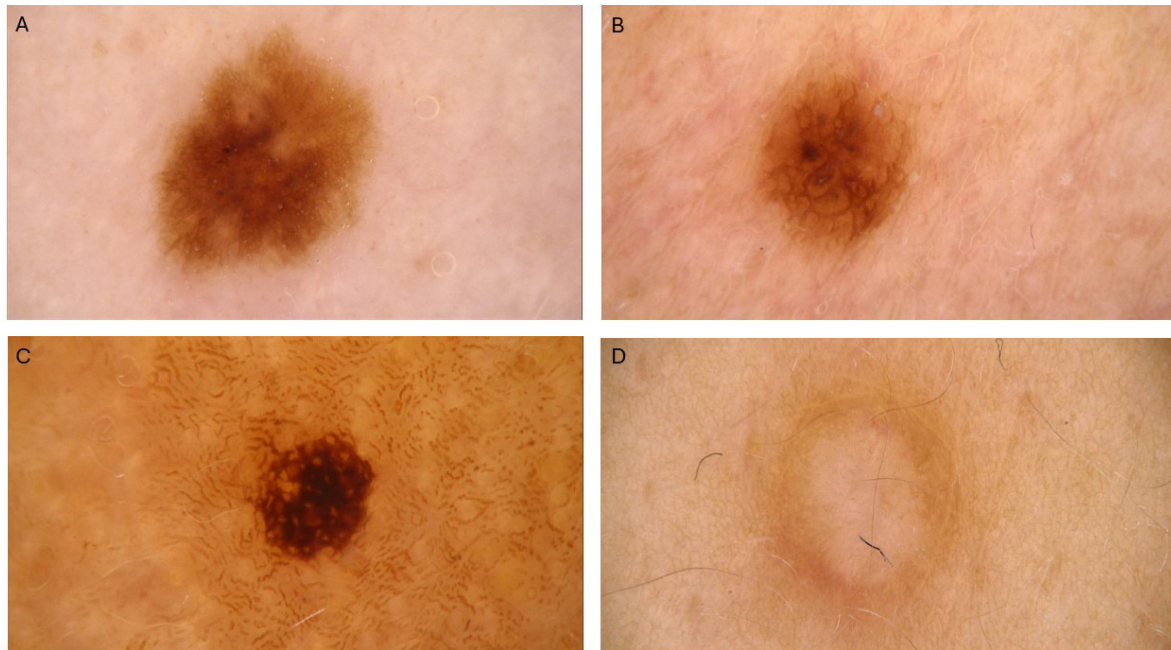
**Figure 2. A.** Lentigo simplex with irregular pigmentation. The lesion was misdiagnosed as atypical nevus and excised; **B.** Histopathology of lentigo simplex. Hyperpigmentation of basal layer of keratinocytes with proliferation of melanocytes; **C, D.** Melanin deposits in stratum corneum. The melanocytic nevus **A.** before and **B.** after removing the horny layer of the epidermis

### **Melanoma vs. nevus**

In dermatoscopy, we cannot see where melanin is deposited (melanocytes, keratinocytes, melanophages, extracellularly) but we can see colors. Colors (black, dark brown, light brown, gray, blue) correspond to the layer in the epidermis or dermis of pigment (melanin) deposition (Tab. I) [4].

According to the chaos and clues method introduced by Rosendahl et al., there are nine clues to malignancy:

- 1) eccentric structureless area, 2) peripheral black dots or clods, 3) thick reticular lines, 4) grey or blue structures, 5) segmental radial lines or pseudopods, 6) white lines, 7) polymorphous vessels, 8) angulated lines, 9) parallel lines on the ridges (acral) [5, 10]. The algorithm helps a clinician select lesions that should be excised or biopsied. We do not discuss parallel lines on the ridges as we focus on non-facial non-acral lesions.



**Figure 3.** Pigment network; **A, B.** Melanocytic nevi; **C.** Lentigo simplex; **D.** Dermatofibroma

**Table I.** Colors in dermoscopy correspond to melanin deposits at different levels of the epidermis and dermis. Adapted from Kittler et al. [4]

Color in dermoscopy	Melanin deposits
Black	Horny layer
Dark brown	Epidermis, big deposits
Light brown	Epidermis, small deposits
Grey	Papillary dermis
Blue	Reticular dermis

### ***Eccentric structureless area***

The meaning of an eccentric structureless area is defined by its color. When it's black, dark brown, light brown, grey, or blue, it represents melanin deposits on different levels in the epidermis and dermis. Irregular deposits of melanin may correlate with the proliferation of malignant melanocytes. Moreover, grey and white colors may represent areas of regression when lymphocytes attack neoplastic melanocytes and induce fibrosis. Red areas may correspond to increased blood flow in the lesion. Lallas found that irregular areas (blotches) were present in 41% of invasive melanomas, 18% of melanoma in situ (MIS), as well as in 14% of excised nevi, and 5% of non-excised nevi [11].

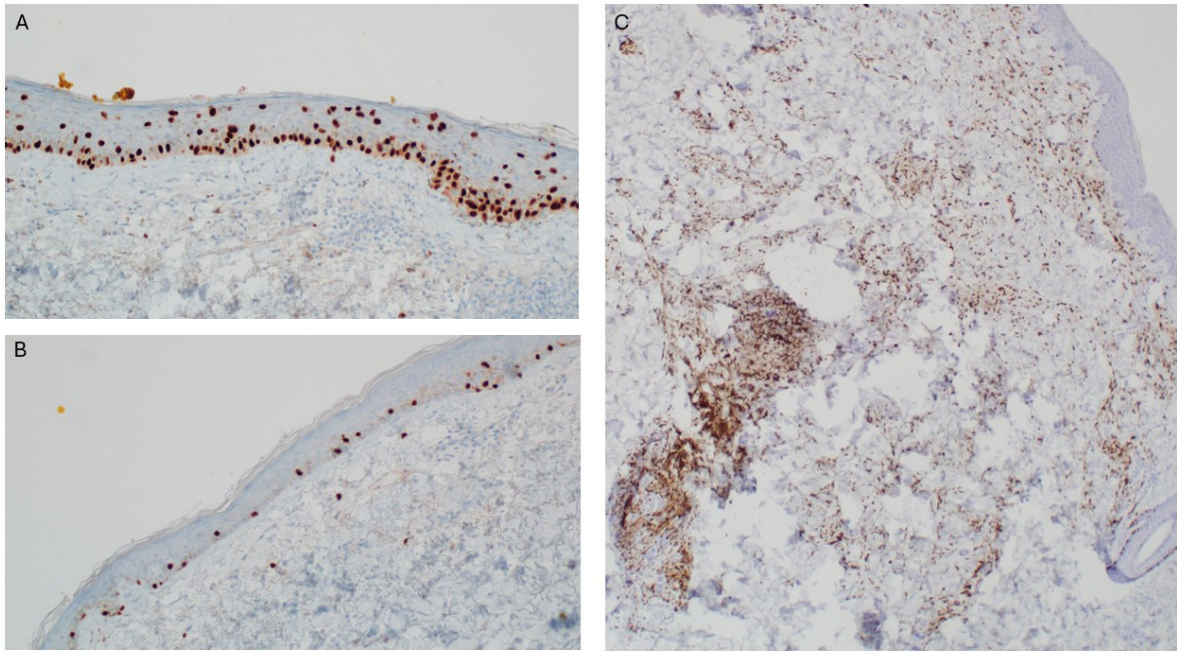
### ***Peripheral black dots or clods***

Peripheral clods are clues to the growth of the lesion, which is a frequent event in adolescence, but suggests malignancy in adult patients.

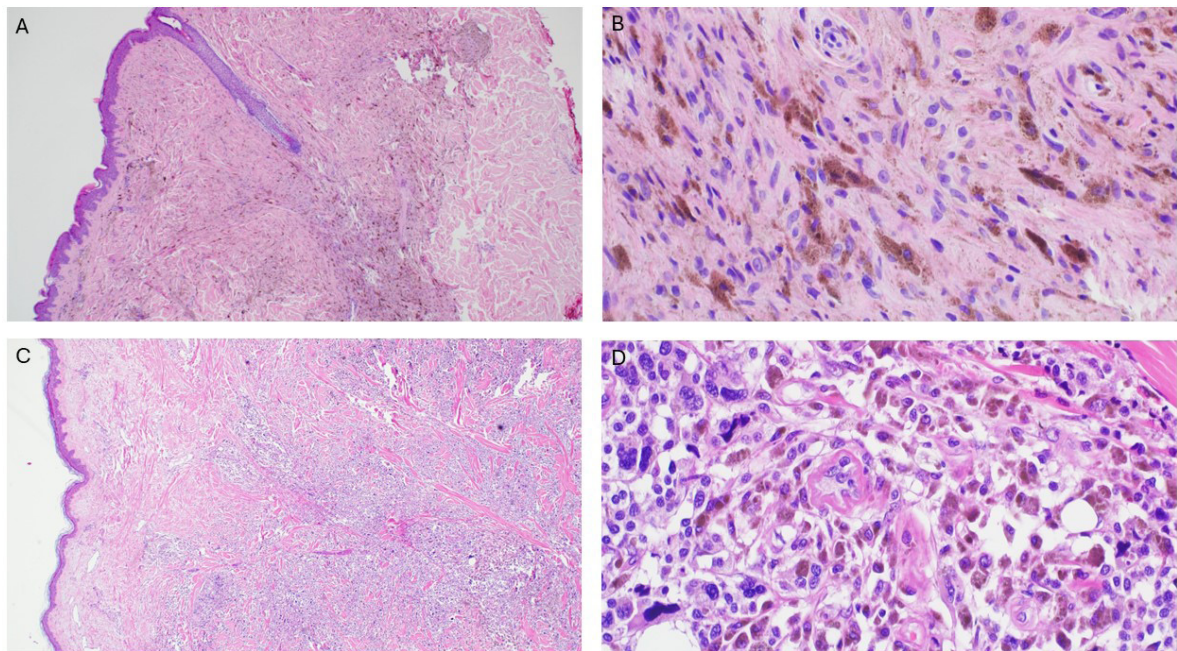
One of the vital histopathologic criteria of melanoma is pagetoid spread of atypical melanocytes. That means that atypical melanocytes go up to superficial layers of the epidermis. Figure 4 shows melanocytes in A) melanoma, B) normal skin, and C) blue nevus. If melanocytes contain melanin deposits, we can see dark brown or black globules and clods. However, similar structures (dark brown or black) could be observed in irritated nevi, when melanin deposits lie free in the horny layer. Lallas et al. [11] found irregular dots or globules in 69% of invasive melanomas, 50% of MIS, 54% of excised nevi, and 54% of non-excised nevi. They also found that not only peripheral dots and clods but also irregular small black or dark brown areas in the central parts of a lesion (irregular hyperpigmented areas and blotches) were indicators of MIS [11].

### ***Thick reticular lines***

As mentioned above, reticular lines in nevi are formed by pigmented nests of melanocytes in rete ridges or by pigmented keratinocytes. In such cases, reticular lines are thin, and lines are narrower than holes. On the opposite in thick reticular lines, holes are small, and lines are broader. This pattern is developed when pigmented nests of melanocytes are in a horizontal position and go beyond the rete ridges. In melanoma, this may correspond to the confluence of intraepidermal nests or confluent proliferation of neoplastic melanocytes along the basal layer of the epidermis. In nevi, a large amount of melanin deposited in the upper layers of the epidermis creates thick lines. In metaphoric language thick reticular lines are part of an atypical network. In the study by Lallas et al. [11], an atypical network was present



**Figure 4.** SOX-10 nuclear staining highlighting melanocytes; **A.** Melanoma with pagetoid spread of atypical melanocytes; **B.** Normal skin adjacent to melanoma with melanocytes only in the basal layer of epidermis; **C.** Blue nevus with melanocytes in the reticular dermis



**Figure 5.** Melanin deposits in the reticular dermis. The pigment is in melanocytes or macrophages; **A, B.** Blue nevus; **C, D.** Melanoma metastasis. Compare the morphology of melanocytes in blue nevus (regular spindle cells with regular nuclei) and melanoma metastasis (atypical cells of various sizes with hyperchromatic nuclei)

in 66% of invasive melanomas, 85% of MIS, 83% of excised nevi, and 55% of non-excised nevi.

### **Grey and blue structures**

Grey and blue structures are observed in melanomas, pigmented basal and squamous cell carcinomas, as well as in common and blue nevi. Grey and blue structures include lines, clods,

dots, circles, and structureless areas. A grey color corresponds to melanin deposition in the papillary dermis, whereas a blue color correlates with melanin in the reticular dermis (deep dermis). In histopathological examination, pigment is in melanocytes, macrophages, or both. Figure 5 shows melanin deposits in the reticular dermis. Grey circles correspond to melanin around the hair infundibula, and are more common



in the face, but can be found in any part of the body. Lallas et al. [12] found blue structures in benign (blue nevi, angiomas, seborrheic keratoses) and malignant tumors (melanomas, BCC). It was shown that blue clods or irregular structures, combination of blue color and gray or linear vessels are clues to malignancy. Braun et al. [12] found multiple blue-grey dots (granularity) in 26,5% of benign lesions and in 93,5% of melanomas. In the prospective part of the study, 3773 lesions were examined. They found 41 (1%) lesions with blue-grey granularity (11 melanomas, 12 high-grade dysplastic nevi, eight congenital nevi, four low-grade dysplastic nevi, and three lichen planus-like keratosis) [12].

In metaphoric language, blue and white structureless areas are called a blue-white veil. In a study by Lallas et al. [11], a blue-white veil was present in 24% of invasive melanomas, 10% of MIS, 16% of excised nevi, and 4% of non-excised nevi. Blue-grey regression was present in 66% of invasive melanomas, 80% of MIS, 80% of excised nevi, and 49% of non-excised nevi [11].

Recently, peripheral hyperpigmented microcircles were proposed as a novel dermatoscopic clue to non-facial non-acral melanoma [13].

### **Segmental radial lines or pseudopods**

Irregular radial lines or pseudopods in melanoma correspond to the extension of the intraepidermal nests beyond the dermal component, and are signs of radial growth of the lesion. Symmetrical radial lines or pseudopods are also observed in Spitz nevi: benign neoplasms with specific genetic alterations and a distinctive histological presentation. Moreover, radial lines are found in pBCC and pSCC. Lallas et al. [11] showed irregular lines (streaks) in 26% of invasive melanomas, 28% of MIS, 28% of excised nevi, and 7% of non-excised nevi.

### **White lines**

White lines are whiter than normal skin and correlate to increased collagen and stromal alteration. Some white lines can only be seen in polarised light, they are shiny and oriented perpendicularly. They are detected in both malignant and benign lesions, such as melanomas, basal cell carcinomas, nevi, seborrheic keratoses, dermatofibromas, and others. It was shown that the presence of white lines increases the risk of malignancy and risk of invasive melanomas vs. in situ melanomas by a factor of 10 [14].

### **Polymorphous vessels**

In polymorphous vessels (also called atypical vessels), more than one pattern is seen (including lines, dots, and clods). In histopathology, they reflect increased vessel formation/dilatation due to uncontrolled tumor growth. Polymorphous vessels, especially with dotted type, suggest melanoma diagnosis. Lallas et al. [11] showed that atypical vessels were present in 35% of invasive melanomas, and 30% of MIS, but also in 34%

of excised nevi and 10% of non-excised nevi. Polymorphous vessels can be found also in BCC (1.8–8.6%) [15, 16] and SCC (8.9%) [17].

### **Angulated lines**

Angulated lines are lines that connect at different angles forming polygons. Histopathology of extrafacial lentigo maligna can show lines of atypical melanocytes with melanophages below neoplastic cells, with no relation to hair follicles (in contrast to facial lentigo maligna) [18]. Jaimes et al. [19] found angulated lines in 44% of melanomas. They are more common on chronic sun-damaged skin. Lallas et al. found angulated lines in 20% of invasive melanomas, 11% of melanomas in situ, 5% of excised nevi, and 2% of non-excised nevi [11, 12].

As presented above, the clues for malignancy can be seen not only in melanoma or skin cancers but also in nevi and non-melanocytic tumors. However, regardless of which diagnostic algorithm you choose to diagnose skin lesions, the diagnostic value is comparable. Carrera et al. [3] analyzed the diagnostic accuracy of six simplified algorithms (the 7-point checklist, CASH, Menzies method, the ABCD rule, the 3-point checklist, and chaos and clues). Their sensitivity varied between 69 and 95%, and their specificity was 25 to 59%. The diagnostic accuracy was estimated as modest variable agreement between doctors was demonstrated for various dermatoscopic criteria [3].

### **Hemoglobin and keratin**

In certain situations, hemoglobin and keratin may mimic melanin deposits and suggest a diagnosis of a melanocytic lesion. On dermatoscopy, hemoglobin is usually red or purple, but thrombosed blood produces a dark red or black color. The best example is subungual hematoma imitating acral melanoma. Keratin comes from the stratum corneum and is white or yellow, but when mixed with melanin, it turns orange or light brown. For this reason, many seborrheic keratoses are misdiagnosed as nevi or melanomas [4].

### **Micromelanomas and featureless melanomas**

"Micro-melanoma", "small diameter melanoma", and "mini-melanoma" are names for melanoma with a diameter less than 5 or 3 mm [20–22]. Some small melanomas cannot be diagnosed by dermoscopy during the first examination [20–26]. However, as Słowińska et al. [22] showed, the 7-point checklist and TADA dermatoscopic algorithms can help in the majority of cases. Spitzoid patterns were the most common in this group of MM, followed by multicomponent asymmetric patterns [22]. In addition, Ferrara et al. [27] underlined that the diagnostic value of dermoscopy over clinical examination is higher in small lesions. The difficulty with micro-melanomas is that although they are small in diameter, they can already be invasive. In one study, only 44 of the 103 mini-melanomas ( $\leq 5$  mm) were melanomas in situ [21]. In another study, 206 suspicious pigmented

skin lesions with a diameter  $\leq 3$  mm were evaluated. Among them, 23 cases were diagnosed as melanomas: 4 MIS and 19 invasive melanomas with Breslow thickness of 0.2 to 1.08 mm [20]. The small diameter of a lesion does not exclude the possibility of melanoma diagnosis. In light of these data, it is hard to agree with Welch et al. [28] that lesions with a diameter below 6 mm should not be examined and excised.

“Featureless melanoma” is melanoma that cannot be diagnosed on first examination, and only digital dermatoscopy monitoring (DDM) and side-by-side comparison of dermatoscopic pictures allow correct diagnosis [29, 23]. Słowińska et al. [22] showed that among 50 micro-melanomas (< 5 mm) staged pTis and pT1a, 40% did not present with specific melanoma criteria. Babino et al. [29] compared melanomas (diagnosed on first examination or with digital dermatoscopy monitoring) and benign lesions. They showed that approximately 60% of melanomas detected on DDM did not present with specific melanoma criteria, and were found only based on a comparison of dermatoscopic images taken at specific time intervals. On follow-up visits, when melanomas showed melanoma-specific criteria, irregular hyperpigmentation was the most frequent one [29].

Kittler et al. [23] evaluated 499 lesions that were qualified for digital dermatoscopy monitoring and then excised on follow-up visits (after 1.5 to over 8-month intervals). Among these lesions, 91 (18%) were melanomas and 408 melanocytic nevi. The study confirmed that the evaluation of changes during monitoring can improve melanoma detection. On the other hand, 408 melanocytic nevi presented with changes in DDM were removed as well. Kittler et al. [23] found no significant differences between melanoma and nevi in terms of dermatoscopic changes with short-term follow-up (1.5–4.5 months). With longer follow-up (over 8 months), 62% of melanomas showed asymmetrical enlargement in comparison to 20% of nevi ( $p < 0.001$ ). Among the independent predictors of malignancy after a follow-up longer than 4.5 months were broadening of pigment network, focal increase in pigmentation, and increase in black dots. Kittler et al. [23] also suggested excising the lesion (when the lesion grows irregularly or presents with regression elements, or changes in color (new color), pigmentation, and structure).

Another vital issue is that histopathologic diagnoses of a melanocytic lesion are not always definitive. The study by Hosler et al. [30] showed that 24% of melanocytic lesions received equivocal diagnoses after independent, blinded evaluation by dermatopathologists. In terms of dermatoscopy pathology correlation, it was shown that difficult lesions with regression structures in dermatoscopy were also difficult in histopathological examination.

## Conclusions

The reasons for the discrepancies between dermatoscopy and histopathology of PSL are complex. First of all, we evaluate

different structures in dermatoscopy (pigment distribution) and histopathology (architecture and morphology of melanocytes). Next, dermatoscopic algorithms have limited accuracy with varied interobserver agreements. Every single dermatoscopic structure can be seen both in benign and malignant lesions [11, 12, 19]. Nevi may present with melanoma-specific clues and change over time to suggest malignancy. On the other hand, we must be aware of the lack of specific dermatoscopic criteria in a selected group of melanomas, including featureless and micro-melanomas. Finally, there is discordance among pathologists in terms of final diagnoses in a group of melanocytic lesions. Difficult dermatoscopic lesions may be confusing for pathologists as well.

Knowing discrepancies in dermatoscopy pathology correlation is crucial for understanding the method and its limitations. We must be aware that there is a group of pigmented lesions we cannot name in dermatoscopy, or even say whether the lesion is benign or malignant. Despite its limitations, dermatoscopy has significantly increased melanoma detection, especially in the early stages.

## Article information and declarations

### Authors contributions

Magdalena Misiak-Gałązka — conceptualization, investigation, supervision, visualization, writing — original draft preparation, writing — review & editing.

Małgorzata Lenarcik — writing — review & editing.

Adam Gałązka — visualization, writing — review & editing.

### Funding

None.

### Acknowledgments

None.

### Conflicts of interest

The author declare no conflict of interest.

### Supplementary material

None.

### Magdalena Misiak-Gałązka

*Department of Pathomorphology*

*Maria Skłodowska-Curie National Research Institute of Oncology  
Roentgena 5*

*02–781 Warsaw, Poland*

*e-mail: magdamisiak@o2.pl*

*Received: 19 May 2024*

*Accepted: 4 Oct 2024*


*Early publication: 6 Dec 2024*

## References

1. Vestergaard ME, Macaskill P, Holt PE, et al. Dermoscopy compared with naked eye examination for the diagnosis of primary melanoma:

- a meta-analysis of studies performed in a clinical setting. *Br J Dermatol.* 2008; 159(3): 669–676, doi: 10.1111/j.1365-2133.2008.08713.x, indexed in Pubmed: 18616769.
2. Kittler H. Evolution of the Clinical, Dermoscopic and Pathologic Diagnosis of Melanoma. *Dermatol Pract Concept.* 2021; 11(Suppl 1): e2021163S, doi: 10.5826/dpc.1151a163S, indexed in Pubmed: 34447612.
  3. Carrera C, Marchetti MA, Dusza SW, et al. Validity and Reliability of Dermoscopic Criteria Used to Differentiate Nevi From Melanoma: A Web-Based International Dermoscopy Society Study. *JAMA Dermatol.* 2016; 152(7): 798–806, doi: 10.1001/jamadermatol.2016.0624, indexed in Pubmed: 27074267.
  4. Kittler HRC, Cameron A, Tschandl P. *Dermoscopy. An algorithmic method based on pattern analysis.* 1 ed. Via Medica, Gdańsk 2012.
  5. Rosendahl C, Cameron A, McColl I, et al. Dermoscopy in routine practice - ,chaos and clues'. *Aust Fam Physician.* 2012; 41(7): 482–487, indexed in Pubmed: 22762066.
  6. Braun R, Kerl K. Differences between histologic and dermoscopic criteria. [https://dermoscopia.org/Differences\\_between\\_histologic\\_and\\_dermoscopic\\_criteria](https://dermoscopia.org/Differences_between_histologic_and_dermoscopic_criteria).
  7. Bento-Lopes L, Cabaço LC, Charneca J, et al. Melanin's Journey from Melanocytes to Keratinocytes: Uncovering the Molecular Mechanisms of Melanin Transfer and Processing. *Int J Mol Sci.* 2023; 24(14), doi: 10.3390/ijms241411289, indexed in Pubmed: 37511054.
  8. Maranduca MA, Branisteanu D, Serban DN, et al. Synthesis and physiological implications of melanic pigments. *Oncol Lett.* 2019; 17(5): 4183–4187, doi: 10.3892/ol.2019.10071, indexed in Pubmed: 30944614.
  9. Moreira H, Seabra MC, Barral DC. Melanin Transfer in the Epidermis: The Pursuit of Skin Pigmentation Control Mechanisms. *Int J Mol Sci.* 2021; 22(9), doi: 10.3390/ijms22094466, indexed in Pubmed: 33923362.
  10. Kittler HRC, Cameron A. Primary Diagnostic Algorithms: Pattern Analysis Revised. In: Marghoob AA, Braun R, Jaimes N, et al. ed. *Atlas of Dermoscopy, Third Edition.* CRC Press 2023.
  11. Lallas A, Longo C, Manfredini M, et al. Accuracy of Dermoscopic Criteria for the Diagnosis of Melanoma In Situ. *JAMA Dermatol.* 2018; 154(4): 414–419, doi: 10.1001/jamadermatol.2017.6447, indexed in Pubmed: 29466542.
  12. Braun RP, Gaide O, Oliviero M, et al. The significance of multiple blue-grey dots (granularity) for the dermoscopic diagnosis of melanoma. *Br J Dermatol.* 2007; 157(5): 907–913, doi: 10.1111/j.1365-2133.2007.08145.x, indexed in Pubmed: 17725673.
  13. Pietkiewicz P, Giedziun P, Idziak J, et al. Diagnostic Accuracy of Hyperpigmented Microcircles in Dermoscopy of Non-Facial Non-Acral Melanomas: A Pilot Retrospective Study using a Public Image Database. *Dermatology.* 2023; 239(6): 976–987, doi: 10.1159/000533820, indexed in Pubmed: 37666232.
  14. Shitara D, Ishioka P, Alonso-Pinedo Y, et al. Shiny white streaks: a sign of malignancy at dermoscopy of pigmented skin lesions. *Acta Derm Venereol.* 2014; 94(2): 132–137, doi: 10.2340/00015555-1683, indexed in Pubmed: 24002051.
  15. Micantonio T, Gulia A, Altobelli E, et al. Vascular patterns in basal cell carcinoma. *J Eur Acad Dermatol Venereol.* 2011; 25(3): 358–361, doi: 10.1111/j.1468-3083.2010.03734.x, indexed in Pubmed: 20561131.
  16. Suppa M, Micantonio T, Di Stefani A, et al. Dermoscopic variability of basal cell carcinoma according to clinical type and anatomic location. *J Eur Acad Dermatol Venereol.* 2015; 29(9): 1732–1741, doi: 10.1111/jdv.12980, indexed in Pubmed: 25627865.
  17. Inskip M, Cameron A, Akay BN, et al. Dermoscopic features of pigmented intraepidermal carcinoma on the head and neck. *J Dtsch Dermatol Ges.* 2020; 18(9): 969–976, doi: 10.1111/ddg.14220, indexed in Pubmed: 32841518.
  18. Vanden Daelen A, Ferreira I, Marot L, et al. A Digital Dermoscopy Follow-up Illustration and a Histopathologic Correlation for Angulated Lines in Extrafacial Lentigo Maligna. *JAMA Dermatol.* 2016; 152(2): 200–203, doi: 10.1001/jamadermatol.2015.4132, indexed in Pubmed: 26651094.
  19. Jaimes N, Marghoob AA, Rabinovitz H, et al. Clinical and dermoscopic characteristics of melanomas on nonfacial chronically sun-damaged skin. *J Am Acad Dermatol.* 2015; 72(6): 1027–1035, doi: 10.1016/j.jaad.2015.02.1117, indexed in Pubmed: 25824275.
  20. Bono A, Tolomio E, Trincone S, et al. Micro-melanoma detection: a clinical study on 206 consecutive cases of pigmented skin lesions with a diameter < or = 3 mm. *Br J Dermatol.* 2006; 155(3): 570–573, doi: 10.1111/j.1365-2133.2006.07396.x, indexed in Pubmed: 16911283.
  21. Nazzaro G, Maronese CA, Casazza G, et al. Dermoscopic predictors of melanoma in small diameter melanocytic lesions (mini-melanoma): a retrospective multicentric study of 269 cases. *Int J Dermatol.* 2023; 62(8): 1040–1049, doi: 10.1111/ijd.16710, indexed in Pubmed: 37208996.
  22. Slowinska M, Kaminska-Winciorek G, Kowalska-Oledzka E, et al. Dermoscopy of Small Diameter Melanomas with the Diagnostic Feasibility of Selected Algorithms-A Clinical Retrospective Multicenter Study. *Cancers (Basel).* 2021; 13(23), doi: 10.3390/cancers13236095, indexed in Pubmed: 34885203.
  23. Kittler H, Guitera P, Riedl E, et al. Identification of clinically featureless incipient melanoma using sequential dermoscopy imaging. *Arch Dermatol.* 2006; 142(9): 1113–1119, doi: 10.1001/archderm.142.9.1113, indexed in Pubmed: 16982998.
  24. Menzies SW, Ingvar C, Crotty KA, et al. Frequency and morphologic characteristics of invasive melanomas lacking specific surface microscopic features. *Arch Dermatol.* 1996; 132(10): 1178–1182, indexed in Pubmed: 8859028.
  25. Pehamberger H, Binder M, Steiner A, et al. In vivo epiluminescence microscopy: improvement of early diagnosis of melanoma. *J Invest Dermatol.* 1993; 100(3): 356S–362S, doi: 10.1111/1523-1747.ep12470285, indexed in Pubmed: 8440924.
  26. Kamińska-Winciorek G, Piłśniak A. The role of dermoscopy in dermatological diagnostics – new trends and perspectives. *Nowotwory. Journal of Oncology.* 2021; 71(2): 103–110, doi: 10.5603/njo.a2021.0013.
  27. Ferrara G, Argenziano G, Soyer HP, et al. Dermoscopic and histopathologic diagnosis of equivocal melanocytic skin lesions: an interdisciplinary study on 107 cases. *Cancer.* 2002; 95(5): 1094–1100, doi: 10.1002/cncr.10768, indexed in Pubmed: 12209696.
  28. Adamson AS, Mazer BL, Welch HG, et al. The Rapid Rise in Cutaneous Melanoma Diagnoses. *N Engl J Med.* 2021; 384(1): 72–79, doi: 10.1056/NEJMs2019760, indexed in Pubmed: 33406334.
  29. Babino G, Lallas A, Agozzino M, et al. Melanoma diagnosed on digital dermoscopy monitoring: A side-by-side image comparison is needed to improve early detection. *J Am Acad Dermatol.* 2021; 85(3): 619–625, doi: 10.1016/j.jaad.2020.07.013, indexed in Pubmed: 32652193.
  30. Hosler GA, Goldberg MS, Estrada SI, et al. Diagnostic discordance among histopathological reviewers of melanocytic lesions. *J Cutan Pathol.* 2024; 51(8): 624–633, doi: 10.1111/cup.14635, indexed in Pubmed: 38725224.

## Effectiveness of imiquimod in the treatment of recurrent basal cell carcinoma on the face

Patrycja Pasięka<sup>1</sup> , Wojciech Wysocki<sup>2-4</sup>, Elżbieta Wójtowicz<sup>5,6</sup>, Anna Wojas-Pelc<sup>1</sup>, Andrzej Jaworek<sup>1</sup>

<sup>1</sup>Department of Dermatology and Allergology, University Hospital, Krakow, Poland

<sup>2</sup>Department of Oncological Surgery, 5th Military Clinical Hospital, Krakow, Poland

<sup>3</sup>Chair of Surgery, Faculty of Medicine and Health Sciences, Andrzej Frycz Modrzewski University Krakow, Poland

<sup>4</sup>Maria Skłodowska-Curie Memorial National Research Institute of Oncology, Warsaw, Poland

<sup>5</sup>Skin Cancer and Melanoma Treatment Center, 5<sup>th</sup> Military Clinical Hospital, Krakow, Poland

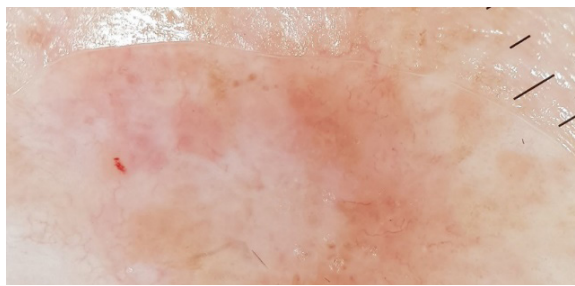
<sup>6</sup>Polish Dermatoscopy Group



**Figure 1.** Clinical presentation of recurrent basal cell carcinoma (BCC) on the forehead

Basal cell carcinoma (BCC) is a malignant skin cancer. The risk of recurrence of BCC within 5 years after surgical excision was estimated as 1–8%. [1] Treatment of facial malignant lesions is challenging due to the need for complete removal and good aesthetic effect. [2]

A 67-year-old female patient presented erythematous lesion and erosion within the right side of the forehead. The lesion was surgically removed. Histopathological examination confirmed diagnosis of superficial BCC (sBCC) but single cancerous cells were found in the lateral margins. Due to lack of dermoscopic signs of BCC within the scar and the patient's preferences, the lesion stayed under further observation. The clinical and dermoscopic findings after 6 months of observation indicated recurrence of BCC (Fig. 1, 2). Due to the patient's preference for good aesthetic effect, treatment with 5% imiquimod was initiated with cream application for



**Figure 2.** Dermoscopic image of recurrent basal cell carcinoma (BCC) on the forehead — linear vessels in the peripheral area and pink and white area in the middle of the lesion

6 weeks, once daily 5 times a week. During the 3 year follow up, the clinical and dermoscopic findings did not reveal any signs of recurrence of BCC. Good aesthetic outcome was obtained.

The presented case underlines the importance of careful observation in patients with a history of BCC, and shows the efficacy of the imiquimod in the treatment of recurrent BCC. Thus in some cases, non-surgical methods could be considered as an alternative for surgical ones.

### References

1. Peris K, Fargnoli MC, Kaufmann R, et al. EADO<sup>a</sup>, EDF<sup>b</sup>, ESTRO<sup>c</sup>, UEMS<sup>d</sup> and EADV<sup>e</sup>. European consensus-based interdisciplinary guideline for diagnosis and treatment of basal cell carcinoma-update 2023. *Eur J Cancer*. 2023; 192: 113254. doi: 10.1016/j.ejca.2023.113254, indexed in Pubmed: 37604067.
2. Chlebicka I, Rygał A, Stefaniak AA, et al. Basal cell carcinoma-Primary closure of moderate defect of mid forehead. *Dermatol Ther*. 2020; 33(3): e13322. doi: 10.1111/dth.13322, indexed in Pubmed: 32185858.

### Jak cytować / How to cite:

Pasięka P, Wysocki W, Wójtowicz E, Wojas-Pelc A, Jaworek A, *Effectiveness of imiquimod in the treatment of recurrent basal cell carcinoma on the face*. *NOWOTWORY J Oncol* 2024; 74: 374.

## Recenzja „Słownika Onkologicznego” (Wydawnictwo PWN S.A.) pod redakcją prof. Andrzeja Szawłowskiego oraz prof. Piotra Richtera

Postęp wiedzy zawsze niesie za sobą pojawianie się nowych terminów, określeń, nazw. To zjawisko dotyczy wszystkich dziedzin nauki, w przypadku medycyny obejmując całą gamę nauk biologicznych, ale też nauk ścisłych. Lekarzowi nieraz bardzo trudno nadążyć za postępem wiedzy w tych dziedzinach, które nie są bezpośrednio związane lub chociażby zbliżone do profilu jego specjalizacji. Młodzi adepci medycyny często już na studiach poznają pewne terminy i nazwy, których nie mogli poznać ich starsi koledzy. Z drugiej strony to, co dla starszych lekarzy specjalistów jest terminem doskonale znanym i oczywistym, może stanowić problem dla ich młodych kolegów. Dlatego czasem jest tak, że jednym najtrudniej jest zdefiniować pojęcia, które drugim wydają się oczywiste. Istnieje zatem olbrzymia potrzeba jasnego zdefiniowania terminów, które przez wszystkich w praktyce klinicznej w większym lub mniejszym są używane, ale nie zawsze przez dane określenie lub termin rozumiane tak samo. Autorzy książki zatytułowanej „Słownik Onkologiczny” wydanej przez PZWL podjęli się

bardzo trudnego zadania, którego celem było właśnie sprecyzowanie znaczenia pojęć i przedstawienie ścisłych definicji terminów związanych z onkologią. Redaktorzy naukowcy tej pozycji wydawniczej, specjaliści chirurgii onkologicznej, prof. dr hab. n. med. Piotr Richter oraz prof. dr hab. n. med. Andrzej Szawłowski, zadbali o to, aby znalazły się w nim zagadnienia dotyczące nie tylko aspektów klinicznych, ale również nauk podstawowych, epidemiologii i statystyki medycznej. To nie jest książka dedykowana jedynie studentom medycyny czy lekarzom wybierającym specjalizację z obszaru onkologii. Równie istotnym jest to, aby mieli do niej dostęp lekarze, epidemiolodzy i pracownicy zakładów badawczych mający wieloletnie doświadczenie zawodowe, gdyż jak to słusznie podkreślili Redaktorzy tego dzieła, „jeśli chcemy się porozumieć, musimy mówić tym samym językiem”. Aby to doprecyzować dodam, że musimy przy każdym używanym terminie lub nazwie mieć na myśli to samo.

*prof. Andrzej Rutkowski*





