



# ОНКОЛОГИЯ

том 4, брой 2 • 2024



# ONCOLOGY

volume 4, issue 2 • 2024

**ТЕМА НА БРОЯ**  
**TOPIC OF THE ISSUE**



**АСПЕКТИ НА**  
**ОНКОЛОГИЧНИТЕ ГРИЖИ**  
**ASPECTS OF**  
**ONCOLOGICAL CARE**

Издание на:

Български  
Кардиологичен  
Институт  Bulgarian  
Cardiac  
Institute

[www.cardiacinstitute.bg](http://www.cardiacinstitute.bg)



# ОНКОЛОГИЯ



# ONCOLOGY

том 4, Брой 2 • 2024

volume 4, Number 2 • 2024

## РЕДАКЦИОННА КОЛЕГИЯ

Главен редактор

Проф. Тони Веков

Заместник редактор

Доц. г-р Наталия Чилингирова

Научни секретари

Д-р Петя Николова-Христова

Лидия Димова

## Членове на редакционния съвет

Проф. г-р Савелина Поповска

Проф. г-р Излика Михайлова

Проф. г-р Деян Анакиевски

Проф. г-р Аспарух Аспарухов

Проф. г-р Кирил Драганов

Проф. г-р Никола Колев

Проф. Бранимир Спасов

Проф. Боримир Василев

Доц. Силвия Цветкова

Доц. г-р Свилен Маслянков

Доц. Димитър Харитонов

Доц. Анатоли Карашмалъков

Доц. Милко Мирчев

Доц. Михаил Николовски

Д-р Елица Бечева-Крайчир

Д-р Данаил Дамянов

Д-р Румен Лазаров

Д-р Наталия Китова

Д-р Светлана Няголова

Д-р Полина Дамянова

## EDITORIAL BOARD

Editor-in-Chief

Prof. Toni Vekov

Deputy editor

Assoc. Prof. Dr. Nataliya Chilingirova

Scientific Secretaries

Dr Petya Nikolova-Hristova

Lidiya Dimova

## Members of the editorial board

Prof. Dr. Savelina Popovska

Prof. Dr. Iglia Mihaylova

Prof. Dr. Deyan Anakievski

Prof. Dr. Asparuh Asparuhov

Prof. Dr. Kiril Draganov

Prof. Dr. Nikola Kolev

Prof. Branimir Spasov

Prof. Borimir Vasilev

Assoc. Prof. Silvia Tsvetkova

Assoc. Prof. Dr. Svilen Maslyankov

Assoc. Prof. Dimitar Haritonov

Assoc. Prof. Anatoly Karashmalakov

Assoc. Prof. Milko Mirchev

Assoc. Prof. Mihail Nikolovski

Dr. Elitza Betcheva-Krajchir

Dr. Danail Damyanov

Dr. Rumen Lazarov

Dr. Nataliya Kitova

Dr. Svetlana Nyagolova

Dr. Polina Damyanova

Български  
Кардиологичен  
Институт



Bulgarian  
Cardiac  
Institute

[www.cardiacinstitute.bg](http://www.cardiacinstitute.bg)

## СЪДЪРЖАНИЕ

### ОБЗОР

- В. Величков.* Изкуственият интелект в онкологията:  
текущи възможности, бъдещи перспективи  
и етични съображения ..... 3
- Н. Чилингирова.* Поглед към стадирането  
на карцинома на гърдата ..... 22
- Т. Цонева, Н. Чилингирова.* Психоонкология –  
неизменна част от комплексната грижа  
за пациентите с онкологични заболявания ..... 36
- А. Тупаров.* Стрес сред медицинските онколози:  
влиянието на бърнаут и как да се справим с него ... 42

## CONTENTS

### REVIEWS

- V. Velichkov.* Artificial intelligence in oncology:  
current capabilities, future opportunities and ethical  
considerations ..... 3
- N. Chilingirova.* A look at breast cancer  
staging ..... 22
- T. Tsoneva, N. Chilingirova.* Psycho-oncology:  
An integral part of comprehensive care for patients  
with oncological diseases ..... 36
- A. Tuparov.* Stress among medical oncologists:  
the influence of burnout and how to cope with it ..... 42

**ОБЗОРИ / REVIEWS**
**ИЗКУСТВЕНИЯТ ИНТЕЛЕКТ В ОНКОЛОГИЯТА: ТЕКУЩИ ВЪЗМОЖНОСТИ,  
БЪДЕЩИ ПЕРСПЕКТИВИ И ЕТИЧНИ СЪОБРАЖЕНИЯ**
**В. Величков**
*Клиника по медицинска онкология, МБАЛ “Сърце и Мозък” – Плевен*
**ARTIFICIAL INTELLIGENCE IN ONCOLOGY: CURRENT CAPABILITIES,  
FUTURE OPPORTUNITIES AND ETHICAL CONSIDERATIONS**
**V. Velichkov**
*Clinic of Medical Oncology, MHAT “Heart and Brain” – Pleven*

**Резюме.** Изкуственият интелект в онкологията вече не е хипотетична концепция и използването му, одобрено от Американската агенция по храните и лекарствата (FDA), се разширява в няколко клинични сценария, най-вече при диагностика на рак. Приложенията се намират в различни стадии на развитие по цялата онкологична мрежа и в мултидисциплинарната практика, като някои алгоритми и усъвършенствани системи за клинична поддръжка на решения показват възможности, които са еквивалентни на или дори надминават интервенциите от експерти. Има уникални етични и правни съображения, свързани с моделите на изкуствения интелект, които ограничават широкото им приложение и възпроизводимост, вкл. тяхната вътрешна пристрастност, когато са обучени с набори от данни, които непропорционално изключват недопредставени лица. Барьерата пред широкообхватното възприемане на изкуствения интелект включва както идеологически, така и организационни предизвикателства, както и ограничен брой проучвания за проспективна валидация. Въпреки това модернизацията на здравеопазването постепенно намалява тези пречки и подпомага отговорното му използване. Бъдещето на прецизната онкология, в което живи бази данни от многомодални типове данни се използват рекурсивно за подобряване на клиничните модели, може да доведе до безпрецедентни резултати за пациентите.

**Ключови думи:** онкология, диагностика, изкуствен интелект при диагностика на рак, етични и правни съображения, организационни предизвикателства

**Адрес за кореспонденция:** д-р Виторио Величков, e-mail: [Vitorio\\_98@abv.bg](mailto:Vitorio_98@abv.bg)

**Abstract.** Artificial intelligence in oncology is no longer a hypothetical concept, and its U.S. Food and Drug Administration (FDA) – approved use is expanding in several clinical scenarios, most notably in cancer diagnostics and computer vision applications. AI applications are in various stages of development across the continuum of oncology and in multidisciplinary practice, with some algorithms and advanced clinical decision support systems (CDSS) demonstrating capabilities equivalent to or even surpassing expert interventions. There are unique ethical and legal considerations associated with AI models, which limit their widespread application and reproducibility, including inherent bias when trained on datasets that disproportionately exclude underrepresented populations. Barriers to the broad adoption of AI involve ideological and organizational challenges, as well as a limited number of prospective validation studies; however, healthcare modernization is gradually reducing these obstacles and supporting its responsible use. The future of precision oncology, where “living” databases of multimodal data types are recursively used to improve clinical models, may lead to unprecedented outcomes for patients.

**Key words:** oncology, diagnostics, artificial intelligence in cancer diagnostics, ethical and legal considerations, organizational challenges

**Address for correspondence:** Vitorio Velichkov, MD, e-mail: [Vitorio\\_98@abv.bg](mailto:Vitorio_98@abv.bg)

## ВЪВЕДЕНИЕ

Използването на изкуствен интелект (ИИ) за преодоляване на сложността в медицината отдавна се разглежда като възможност в близкото бъдеще. Технологията има дълга история, която датира от 70-те години на миналия век, когато системите за клинична поддръжка на решения (CDSS) разчитаха на хора, за да предоставят правила за техники на решения и ръчно да избират атрибути за включване в тези експертни системи [1].

През 1987 г. в *New England Journal of Medicine*, Шварц и колеги отбелязват: „След като в продължение на десетилетия слушаме, че компютрите скоро ще могат да помагат при трудни диагнози, практикуващият лекар може основателно да се запита защо тази революция не е настъпила“ [2]. Това изказване е още по-силно, като се има предвид, че медицината претърпя няколко десетилетия на „зима за изкуствения интелект“, през които внедряването на технологията бързо намаля поради несъответствие между очакванията и реалността [3].

Настоящият напредък в прилагането на ИИ, базиран на дълбоко обучение (DL), нарастващите налични данни в електронни здравни досиета (EHR), медицинските изображения и медицинската литература, както и повишената облачна изчислителна мощност, предоставят основания за оптимизъм [4, 5, 6]. Терминът изкуствен интелект (ИИ) обхваща широкото поле на компютърните науки, при което машини или алгоритми са програмирани да симулират човешкия интелект [7]. Машинното обучение (ML) е подразделение на ИИ, при което компютрите изпълняват определени задачи и прилагат статистически методи за откриване на скрити модели в данните и за подобряване на модела [8].

За разлика от класическото машинно обучение, подполето на ML, наречено дълбоко обучение (DL), не изисква човешки дефинирани евристички, за да намери решение на задачата [9]. DL функционира чрез многослойни невронни мрежи, позволявайки на системата да открива черти, неизвестни на хората, и елиминира ръчния човешки труд за извличане на тези черти [10]. Конволюционните невронни мрежи (CNN), вид DL, заедно с растящата изчислителна мощност доведоха до ускорено развитие на ИИ-базирани приложения, особено в медицинските изображения [11].

Обработката на естествен език (NLP) е съседна специалност в рамките на ИИ, която се стреми да свърже човешкия език с машинното му тълкуване. Тя се използва за трансформиране на неструк-

## INTRODUCTION

Using artificial intelligence (AI) to overcome the complexities of medicine has long been viewed as a near-future and transformative possibility. Technology has a long history dating back to the 1970s when clinical decision support systems (CDSS) relied on humans to provide decision-tree rules and manually select attributes for inclusion in these expert systems [1]. In 1987, Schwartz and colleagues in *The New England Journal of Medicine* remarked, “After hearing for several decades that computers will soon be able to assist with difficult diagnoses, the practicing physician may well wonder why the revolution has not occurred” [2]. This comment is even more poignant given that medicine experienced several decades of an “AI winter,” where adoption of the technology declined rapidly due to the gap between expectations and reality [3].

Current advances in AI application, driven by deep learning (DL), the growing availability of electronic health record (EHR) data, medical imaging, and medical literature, as well as enhanced cloud computing power, provide a strong basis for optimism [4, 5, 6]. The term artificial intelligence (AI) broadly encompasses computer science fields in which machines or algorithms are programmed to simulate human intelligence [7]. Machine learning (ML), a branch of AI, involves computers performing defined tasks and applying statistical methods to detect hidden patterns in data, thus improving model performance [8].

Unlike traditional machine learning, the subfield of ML known as deep learning (DL) does not require human-defined heuristics to find a solution to a task [9]. DL operates via multilayered neural networks, enabling the system to self-discover features unknown to humans and eliminating manual human effort for feature extraction [10]. Convolutional neural networks (CNNs), a type of DL, combined with increasing computational power, have led to the accelerated development of AI-based applications, particularly in medical imaging [11].

Natural language processing (NLP) is an adjacent specialty within AI that seeks to bridge human language with machine interpretation;

турирани данни [12] – от EHR клинични бележки и диагностични или процедурни доклади – в дискретни елементи от данни. Последните постижения в тази област значително увеличиха ефективността на технологията, която може да автоматизира събирането и документирането на данни за дата на диагностика, безпрогресно оцеляване и други свързани с рака характеристики на тумора и изходите за пациентите [13]. Такава автоматизация може да подпомогне разработването на сложни бази данни и регистри на тумори, които рекурсивно увеличават мощта на изведените модели. Самостоятелно или в комбинация с техники на ML/DL NLP е използван за съвпадение на клинични проучвания и за идентифициране на потенциални нежелани лекарствени реакции [14, 15].

Използването на ИИ в медицината включва познати случаи на употреба за практикуващите онколози като откриване на лекарства [16], профилиране на генна експресия и туморни профили [17], както и усъвършенствани CDSS [18]. Технологията включва и разработката на чатботове за пациенти [19], инструменти за визуализация [20] в хирургия с разширена реалност, хирургически роботи [21] и системи за планиране в болници [22]. NLP и ML алгоритмите се използват все по-често за автоматизиране на CDSS, като се очаква тяхното интегриране в EHR да насърчи приемането им в клинични работни потоци [23]. Като се има предвид широкият потенциал на приложението на ИИ в онкологията, в настоящото разглеждане ще се фокусираме върху технологиите и алгоритмите, които пряко подкрепят грижата за пациенти с рак.

## ПРИЛОЖЕНИЯ НА ИЗКУСТВЕНИЯ ИНТЕЛЕКТ В ГЕНОМИКАТА НА РАКА

Онкологията до голяма степен разчита на системи за оценка на медицински доказателства за преценка на риска от рак, диагностика на заболяването, прогнозиране на стадия, лечение и мониторинг на наблюдението. Тези системи често произлизат от прости наблюдения, направени с помощта на светлинна микроскопия, и се усъвършенстват с въвеждането на по-напреднали тестове като генни експресионни анализи и секвениране от следващо поколение на соматични и герминативни геноми [24-26]. Резултатът от тази модернизация е непрекъснато разширяващ се списък от прогностични и предсказващи фактори, които са важни за конкретно заболяване, както се

it is used to transform unstructured data – from EHR clinical notes and diagnostic or procedural reports – into discrete data elements [12]. Recent advancements in this field have significantly improved the efficacy of NLP technology, which can automate the collection and documentation of diagnosis date, progression-free survival, and other cancer-related tumor attributes and patient outcomes [13]. Such automation could support complex database and tumor registry development, which recursively increases the power of derived models. Alone or in combination with ML/DL techniques, NLP has been used for clinical trial matching and for identifying potential adverse drug reactions [14, 15].

AI use in medicine includes familiar applications for practicing oncologists, such as drug discovery [16], gene expression profiling, and multi-omic tumor profiling [17], as well as advanced CDSS [18]. The technology also encompasses the development of patient-facing chatbots [19], augmented reality tools for surgical visualization [20], surgical robots [21], and hospital scheduling systems [22]. NLP and ML algorithms are increasingly used to automate CDSS, and their integration into EHRs is expected to enhance their adoption in clinical workflows [23]. Given the broad potential applications of AI in oncology, this review focuses on technologies and algorithms that directly support the care of cancer patients.

## APPLICATIONS OF ARTIFICIAL INTELLIGENCE IN CANCER GENOMICS

oncology largely relies on evidence-based assessment systems for evaluating cancer risk, diagnosing disease, prognostic staging, treatment, and monitoring. These systems often originate from simple observations using light microscopy and have evolved with the introduction of more advanced testing, such as gene expression analyses and next-generation sequencing of somatic and germline genomes [24-26]. The result of this modernization is an ever-expanding list of prognostic and predictive factors crucial for specific diseases, as seen in the

вижда от увеличаващата се честота на клинични модели, базирани на геномиката.

Всяка допълнителна прогноза повишава сложността на модела и бързо създава мрежа от взаимодействия между възникващите и установените фактори на заболяването, които не могат да бъдат напълно разбрани с традиционни методи, но повишават разпознаваемата способност на свързаните алгоритми [27]. За да се подобри прецизната онкология и да се осигури точна интерпретация на състоянието на конкретен пациент както изследователите, така и клиницистите трябва да използват цялата налична информация, за да се приближат до биологичната сложност на модела [8, 28].

Една от новите стратегии за скрининг на рака е разработването на панкарциномна диагностика от цялостно секвениране на кръвта [29]. Кръвта е привлекателна за анализ, тъй като е лесно достъпна, а всички клетки в тялото, пряко или непряко, имат достъп до циркулационната система. Постигнат е значителен напредък в идентифицирането на циркулиращи туморни клетки и свободна ДНК за прогноза на рака, което води до нейното оценяване за скрининг и откриване на рака, както и за наблюдение на рецидиви [30, 31]. Панкарциномният тест е привлекателен, тъй като съчетаната честота на по-редки видове рак може да предложи рентабилен метод за улесняване на по-ранното им откриване [32].

ML/DL алгоритмите могат да преодолеят ограниченията на стандартните изчислителни методи, като изучават модели от целия транскриптом [33]. Например ML метод, използващ РНК секвениране на целия транскриптом и включващ множество туморни профили, се оказва способен да идентифицира точно състояние на рак и да го разграничи от нормални клетки. Той се представя добре за редки типове рак и показва способност за предсказване на местоположението на тумора [34]. По същия начин невронни мрежи са били приложени към транскриптомни данни за класифициране на молекулярните под-типове на различни тумори [35].

Прилагането на ИИ за анализ на многото големи данни (ексом, транскриптом и епигеном) комбинирано с клинично анотирани набори от данни също така води до идентифициране на гени, чувствителни към лекарства, откриване на варианти, нови прозрения за биологията на рака и предсказване на РНК сплайсинг сайтове [36-39].

increasing prevalence of genomics-based clinical models.

Each additional predictor increases model complexity, quickly creating a web of interactions among emerging and established disease factors that cannot be fully comprehended using traditional methods, although they enhance the resolution power of the associated modeling algorithms [27]. To advance precision oncology and ensure an accurate interpretation of a patient's specific cancer status, researchers and clinicians alike must use all available information to approximate the biological complexity of the computational model [8, 28].

A novel strategy for cancer screening is the development of whole-blood pan-cancer detection through deep sequencing [29]. Blood is appealing for analysis because it is easily accessible, and all cells in the body, directly or indirectly, have access to the circulatory system. Significant progress has been made in identifying circulating tumor cells and cell-free DNA for cancer prognostication, leading to its evaluation for cancer screening and detection, as well as for recurrence surveillance [30, 31]. A pan-cancer screening test is promising because the combined prevalence of less common cancers may offer a cost-effective method to facilitate their early detection [32].

ML/DL algorithms can overcome the limitations of standard computational methods by learning patterns across the entire transcriptome [33]. For example, an ML method using whole-transcriptome RNA sequencing data and incorporating multiple tumor profiles has been found capable of accurately identifying a cancerous state and distinguishing it from normal cells; it performs well even for rare cancer types and can predict the tumor site of origin [34]. Similarly, neural networks have been applied to transcriptomic data to classify molecular subtypes of various tumors [35].

The application of AI to analyze large multi-omic datasets (exome, transcriptome, and epigenome), combined with clinically annotated data, has also led to the identification of drug-susceptibility genes, variant detection, new insights into cancer biology, and the prediction of RNA splicing sites [36-39].

## ПРИЛОЖЕНИЯ НА ИЗКУСТВЕНИЯ ИНТЕЛЕКТ В АНАЛИЗА НА ИЗОБРАЖЕНИЯ, СВЪРЗАНИ С РАК

В областта на онкологичната радиологична диагностика ИИ се използва за откриване и диагностика. Исторически, компютърно подпомогнатото откриване е използвано за изображения на рак на гърдата, но не е показало висока клинична стойност [40]. Поради тази причина образната диагностика на рак на гърдата е основна цел за ИИ-базирано откриване на рак. Например модели, базирани на ИИ, вече са рутинна част от изследванията на гърдата и се използват клинично в много практики. Има най-малко пет одобрени от FDA алгоритъма за откриване и диагностика на рак на гърдата чрез образна диагностика [41].

Освен рак на гърдата ИИ-базираното откриване и диагностика се използва в момента за различни видове тумори. Например при рак на простатата мултипараметричният ЯМР е известен с това, че повишава откриването на клинично значими злокачествени образувания, но има проблеми като междуоценъчна вариабилност [42, 43]. Откриването, базирано на ИИ, има потенциал да преодолее тези предизвикателства чрез алгоритми на ML, а на пазара са налични алгоритми за сегментация на простатата, откриване на лезии и интеграция в работния поток [44].

Алгоритмите за изображения, базирани на ИИ, също се използват в клиничната практика за идентифициране и проследяване на потенциално ракови лезии и за насочване на управлението на лечението. Например софтуер, одобрен от FDA, позволява цялостно откриване и проследяване на белодробни възли, предсказване на вероятността за злокачественост на белите дробове сред откритите лезии на изображения с ниска доза КТ [45] и интеграция на насоки за управление [46, 47]. Дълбоките невронни мрежи също са разработени за откриване на увеличени лимфни възли или колонични полипи в КТ изображения и за подобряване на откриването на полипи в дебелото черво по време на колоноскопия с реално времева система за компютърно подпомогано откриване, одобрена от FDA (GI Genius, Medtronic) [48, 49]. Значително подобрява точността при хващането на карцином на хранопровода [50].

Моделите, базирани на ИИ, също се използват за характеристика на тумори чрез изображения. Характеризацията може да включва анатомична сегментация на туморите, което позволява на софтуера да идентифицира границите на болните тъ-

## APPLICATIONS OF ARTIFICIAL INTELLIGENCE IN CANCER IMAGING ANALYSIS

in oncologic radiographic imaging, AI is used for cancer detection and diagnosis. Historically, computer-aided detection was employed for breast cancer imaging but did not demonstrate high clinical value [40]. For this reason, breast cancer imaging remains a primary target for AI-based cancer detection. AI-based models are now a routine part of breast imaging and are clinically used in many practices. At least five FDA-approved algorithms exist for breast cancer detection and diagnosis through imaging [41].

Beyond breast cancer, AI-based detection and diagnosis are currently used for various types of tumors. For instance, in prostate cancer, multiparametric MRI is known to improve the detection of clinically relevant malignancies, though it faces challenges like interobserver variability [42, 43]. AI-based detection has the potential to overcome these challenges through ML algorithms, with commercially available algorithms for prostate segmentation, lesion detection, and workflow integration [44].

AI-based imaging algorithms are also used in clinical practice to identify and track potentially cancerous lesions and guide treatment management. For example, FDA-approved software allows comprehensive detection and tracking of pulmonary nodules, prediction of lung malignancy among detected lesions on low-dose CT images [45], and incorporation of management guidelines [46, 47]. Deep neural networks have also been developed to detect enlarged lymph nodes or colonic polyps in CT images and to enhance colon polyp detection during colonoscopy with an FDA-approved real-time computer-aided detection system (GI Genius, Medtronic) [48, 49], significantly improving the accuracy of esophageal cancer detection [50].

AI-based models are also used to characterize tumors through imaging. Characterization may include anatomical segmentation of tumors, allowing software to delineate the borders of diseased tissue within normal anatomy, and tumor subtype classi-



кани сред нормалната анатомия, и класификация на подтиповете на туморите чрез признаци като интензивност на сигнала, текстура, форма и други. Сегментацията – двуизмерна или триизмерна – може да се използва в клиничната практика за решения при лечение като планиране на радиация, но има междуоценъчна вариабилност при ръчна сегментация на тумори. Алгоритмите, базирани на ИИ, имат потенциала да преодолеят тези предразсъдъци [51]. Един такъв продукт, одобрен от FDA, открива мозъчни метастази и извършва сегментация за стереотактична радиохирургия [52].

Анализът на радиомичните изображения включва автоматично извличане на клинично значима информация от радиологични изображения и може да се използва за разработване на радиомични биомаркери чрез биологична валидация на радиомични подписи с помощта на генетични, хистологични и други корелативни данни [53]. Моделите, базирани на радиомични изображения, също позволяват прогнозиране на бъдещи резултати за пациенти с рак, като локорегионални рецидиви, отдалечени рецидиви и смъртност.

Моделите, базирани на машинно обучение (ML) и използващи образна диагностика, могат също така да позволят предсказване на бъдещи резултати за пациенти с рак, като локорегионални рецидиви, отдалечени рецидиви и смъртност. Например множество нововъзникващи модели, базирани на образи и машинно обучение, са прогностични за клинични резултати при пациенти с рак на панкреаса, като обща преживяемост и преживяемост без заболяване [54]. В бъдеще тази информация може да бъде полезна за индивидуализирана грижа на преживели рака, включително наблюдение и оптимизирани стратегии за предотвратяване на рецидив. Радиомичният анализ и нововъзникващите модели, базирани на образи, показват потенциал за предсказване на туморната патология и геномни изменения, което може да позволи диагностика и биомаркерна информация без вземане на проба, водещо до така наречената „виртуална биопсия“ [55]. При глиобластома например се разработват неинвазивни модели, базирани на образи, които могат да предскажат генетични изменения в тумора и да повлияят на клиничното управление [56]. Въпреки че са необходими допълнителни усилия за стандартизиране на образните данни и създаване на възпроизводими ML модели, ясно е, че бъдещата онкологична грижа ще бъде значително повлияна от тези модели, които се простират отвъд диагностиката.

fication, leveraging clues such as signal intensity, texture, shape, and other descriptors. Segmentation – either 2D or volumetric – can be applied in clinical practice for treatment decisions like radiation planning, but manual tumor segmentation has interobserver variability. AI-based algorithms hold the potential to overcome these biases [51]. One such FDA-approved product detects brain metastases and conducts segmentation for stereotactic radiosurgery [52].

Radiomic analysis involves the automated extraction of clinically relevant information from radiologic images, which can be used to develop radiomic biomarkers through biologic validation of radiomic signatures using genetic, histologic, and other correlative data [53]. Imaging-based ML models also allow for predicting future outcomes for cancer patients, such as locoregional recurrence, distant recurrence, and mortality.

Imaging-based ML models enable outcome prediction for cancer patients, such as locoregional recurrence, distant recurrence, and mortality. For example, multiple emerging ML models in imaging are predictive of clinical outcomes for pancreatic cancer patients, such as overall survival and disease-free survival [54]. In the future, this information may support personalized care for cancer survivors, including surveillance and optimized strategies for recurrence prevention. Radiomic analysis and evolving ML imaging models show potential for predicting tumor pathology and genomic alterations, which may enable diagnosis and biomarker information without actual sampling, leading to what is termed a “virtual biopsy” [55]. In glioblastoma, for instance, non-invasive imaging-based models are being developed to predict genetic alterations within the tumor and influence clinical management [56]. Although further efforts are needed to standardize imaging data and create reproducible ML models, it is clear that future oncology care will be significantly impacted by these models extending beyond diagnosis.

With the accelerated growth of digital pathology, AI applications in analyzing pathologic images for diagnosis, grading, and prognostic biomarker in-

С ускорения растеж на дигиталната патология съществуват няколко приложения на ИИ в анализа на патологични изображения за диагностика, градиране и интерпретация на прогностични биомаркери. Важни постижения са фокусирани върху автоматизация на трудоемки задачи с цел увеличаване на ефективността на патолозите, позволявайки им да посветят повече време на високо ниво решения, особено тези, свързани със сложността и объркващите фактори при представянето на заболяването [57]. Няколко специфични примера включват разработването на система с дълбоко обучение (DL) за определяне на Gleason скала с точност, надвишаваща тази на общите патолози чрез анализ на цели слайд изображения на радикални простатектомии [58]. Конволюционна невронна мрежа е използвана за автоматично откриване на инфилтриращи лимфоцити в изображения на тъканни слайдове от The Cancer Genome Atlas, прогностичен белег за клинични резултати при пациенти с 13 различни подтипа рак [59]. Друго успешно приложение на ИИ в анализа на изображения е класификацията на дерматоскопски изображения и анотация на кожни лезии, включително меланома, с прецизност, сравнима с тази на експертни дерматолози [60, 61].

Приложенията на ИИ-базирани алгоритми в анализа на онкологични изображения водят до подобряване на диагностицирането и ефективността на работния поток и се трансформират активно от изследвания към клинична практика. С продължаващото усъвършенстване на тези алгоритми се очаква още повече приложения на ИИ в онкологичните изображения в близко бъдеще, като се отварят нови възможности за откриване и управление, които досега не са били възможни.

## **ОГРАНИЧЕНИЯ В РАЗРАБОТВАНЕТО И ВНЕДРЯВАНЕТО НА МОДЕЛИ НА ИЗКУСТВЕНИЯ ИНТЕЛЕКТ В ОНКОЛОГИЯТА**

Основно предизвикателство в разработването на ИИ модели е липсата на структурирани здравни данни, свързани с рака, както и липсата на стандартизация при събирането и съхранението на неструктурирани данни в електронните здравни досиета (EHR) или унифицирани платформи в рамките на една здравна система [62]. Недостатъчната стандартизация между здравните системи и глобалните общности допълнително ограничава оперативната съвместимост и широкото обменяне на здравни данни и информация [63, 64].

Interpretation have proliferated. Important advancements focus on automating labor-intensive tasks to increase pathologist efficiency, allowing them to allocate more time to high-level decision-making, particularly in the context of disease complexity and confounding factors [57]. A few specific examples include the development of a deep learning (DL) system to assign Gleason scores with accuracy exceeding that of general pathologists by whole-slide image analysis of radical prostatectomy specimens [58]. A convolutional neural network has been used to automate the detection of tumor-infiltrating lymphocytes in tissue slide images from The Cancer Genome Atlas, a feature prognostic of clinical outcomes for patients with 13 different cancer subtypes [59]. Another successful AI application in image analysis is the classification of dermoscopy images and annotation of skin lesions, including melanoma, with precision comparable to expert dermatologists [60, 61].

AI-based algorithms in oncologic imaging analysis improve diagnostic accuracy and workflow efficiency, and they are actively transitioning from research to clinical practice. With continued advancements in these algorithms, more AI applications in oncologic imaging are anticipated in the near future, opening potential venues for detection and management previously thought unattainable.

## **LIMITATIONS IN THE DEVELOPMENT AND IMPLEMENTATION OF ARTIFICIAL INTELLIGENCE MODELS IN ONCOLOGY**

a major challenge in AI model development is the lack of structured cancer-related health data, as well as the absence of standardization in collecting and storing unstructured data within electronic health records (EHR) or unified platforms within a single healthcare system [62]. Insufficient standardization across healthcare systems and global communities further limits interoperability and the widespread exchange of health data and information [63, 64].

За справяне с този проблем инициативата за минимални общи онкологични данни (minimum Common Oncology Data Elements) установява универсални термини и дефиниции за често използваните характеристики на пациентите и туморите, класификации на заболяванията и терапевтичните интервенции [65]. Нейното внедряване изисква значителни ресурси за информационни технологии и системи, а възможността за приемането ѝ в рутинната клинична практика все още се проучва. Резултати, споделяни от пациентите, и валидирани въпросници са други средства за събиране на стандартизирани здравни данни, генерирани от пациентите [66]. Тези данни често се записват систематично в рамките на клинични проучвания или рутинна практика, но могат също така да се извличат директно от EHR с помощта на техники за обработка на естествен език или асинхронни електронни взаимодействия.

Важно е да се отбележи, че резултатите, докладвани от пациентите, могат да са мощни прогностични показатели за преживяемост [67]. Тези инструменти могат да имат и редица други ползи за онкологичната грижа, научните изследвания и клиничните операции. Въпреки това те могат също така да увеличат административната тежест върху клиничните екипи, както и върху пациентите и техните грижещи се лица [68]. За тяхното клинично внедряване ще бъде необходим мултидисциплинарен подход, който да сведе до минимум дублирането на усилията и да оптимизира пълнотата на събраните данни. Идеално е тези стандартизирани инструменти за събиране и управление на данни да бъдат въведени преди разработването на ИИ модели.

Приемането на ИИ технологии в медицината се възпрепятства и от така наречената „черна кутия“ на механизма, особено когато се използват подходи на дълбоко обучение (DL) и невронни мрежи, които разчитат на сложни скрити слоеве от взаимодействие на данни [69]. Въпреки че примитивните ML алгоритми – като линейната регресия, са напълно прозрачни в своята функционалност, много съвременни подходи използват стратегии, които включват генериране на хиляди припокриващи се дървета на решения със сложни системи за подсилване, които не могат да бъдат графично представени до използваемо ниво. Интерпретируемостта е допълнително усложнена от дълбокото обучение (DL), което разчита на скрити слоеве от взаимодействие на данни, вдъхновено от свързаността на невроните и синапсите в мозъка [70]. Значимостта на всяка променлива, използвана за моделиране на резултата, може да бъде оценена чрез обратното инженерство на тези ИИ подходи, като се използва

To address this issue, the minimum Common Oncology Data Elements initiative establishes universal terms and definitions for frequently used patient and tumor attributes, disease classifications, and therapeutic interventions [65]. Its implementation requires significant information technology and systems resources, and its feasibility in routine clinical practice is still being explored. Patient-reported outcomes and validated questionnaires are additional means of collecting standardized, patient-generated health data [66]. These data are often systematically recorded in clinical trials or routine practice but can also be extracted directly from EHR using natural language processing techniques or asynchronous electronic interactions.

Importantly, patient-reported outcomes can serve as powerful prognostic indicators of survival [67]. These tools may offer additional benefits for cancer care delivery, research, and clinical operations; however, they may also increase the administrative burden on clinical care teams, as well as on patients and their caregivers [68]. A multidisciplinary approach to their clinical implementation will be necessary to minimize duplicative efforts and optimize data completeness. Ideally, these standardized data collection and management tools should be in place prior to the development of AI models.

AI adoption in medicine is also hindered by the so-called “black box” nature of the mechanism, particularly when using deep learning (DL) and neural network approaches, which rely on complex, hidden layers of data interaction [69]. While primitive ML algorithms, such as linear regression, are fully transparent in their functionality, many modern approaches use strategies that involve generating thousands of overlapping decision trees with complex reinforcement systems that cannot be represented graphically to a usable degree. Interpretability is further complicated by deep learning (DL), which relies on hidden layers of data interaction inspired by the interconnectedness of neurons and synapses in the brain [70]. The significance of each variable used to model an outcome can be estimated through reverse engineering of these AI approaches using the concept of Shapley values

концепцията за стойности на Shapley [71, 72]. Тези стойности се генерират, като се разглежда отделна променлива и се обработват данните през модела, модифицирайки само въпросната променлива, за да се оцени мащабът на нейното влияние върху резултата. Стойностите на Shapley могат да бъдат изчислени за модела, за да се класира важността на всяка променлива, но могат също така да се използват и на индивидуално ниво. Това разграничение позволява на клиницистите да интерпретират причинността, предложена от ИИ [73].

Друга пречка за приемането е възприеманата трудност при навигация в проучване, захранвано от ИИ. Главните изследователи не е нужно да се фокусират върху техническото изпълнение на науката, а трябва да разберат какви въпроси ИИ е уникално пригоден да отговори. Традиционните статистически методи се използват за оценка на връзките между променливите и предоставят насочено тестване на хипотези, докато ИИ цели да моделира сложна система и да предоставя точни прогнози. Подходящ въпрос може да включва опит за класификация на система в бинарни резултати, като прогнозиране на успеха на определен вид лечение; прогнозиране на непрекъснат резултат, като използване на Кокс регресия за оценка на продължителността на оцеляване или клъстеризиране на данни в неизвестен брой групи като определяне на групи от характеристики, които корелират с подтипове на заболявания. Все повече университети и академични медицински центрове добавят ИИ ядра (с анализатори на данни, ИИ програмисти и изчислителни ресурси) наред със статистическите и геномичните си ядра. По същия начин, по който онкологични изследователи работят с геномични данни въпреки липсата на първичен биоинформатичен опит, изследванията в онкологията, подкрепяни от ИИ, стават достъпни без необходимост от познания по компютърно програмиране, когато са подпомагани от надеждни ИИ ресурси и услуги.

Въпреки че има значително нарастване в разработването на алгоритми за ИИ, свързани с рака, и усъвършенствани системи за клинична поддръжка на решения (CDSS), съществува недостиг на проучвания, свързани с проспективната им валидация при прилагане в рутинната клинична практика, било за замяна или допълване на човешкия интелект [74, 75]. По-конкретно има малко рандомизирани контролирани проучвания, които да демонстрират дали тези ИИ инструменти подобряват изходите за пациентите, увеличават ефективността на медицинските лица и/или са рентабилни [76, 77]. Приемането на ИИ модели в онкологичната

[71, 72]. These values are generated by considering a single variable and processing the same data through a model, modifying only the variable in question to assess its impact on the outcome. Shapley values can be calculated for a model to rank each variable by importance, but they may also be used on an individual level. This distinction allows clinicians to interpret causality suggested by AI [73].

Another barrier to adoption is the perceived difficulty in navigating an AI-powered study. Principal investigators do not need to focus on the technical execution of the science but instead need to understand what questions AI is uniquely suited to answer. Traditional statistical methods are used to assess relationships between variables and provide hypothesis testing, while AI aims to model a complex system and provide accurate predictions. A suitable question might involve classifying a system into binary outcomes, such as predicting the success of a treatment modality; predicting a continuous outcome, like using Cox regression to estimate survival duration; or clustering data into an unknown number of groups, such as determining clusters of features correlating with disease subtypes. More universities and academic medical centers are adding AI cores (with data analysts, AI programmers, and computing resources) alongside their statistical and genomics cores. Just as cancer researchers work with genomic data despite limited primary bioinformatics experience, AI-powered oncology research becomes accessible without a working knowledge of computer programming when supported by robust AI resources and services.

Although there has been substantial growth in the development of cancer-related AI algorithms and advanced clinical decision support systems (CDSS), there remains a paucity of research on their prospective validation when implemented into routine clinical practice, either to replace or augment human intelligence [74, 75]. Specifically, there are few randomized controlled trials that demonstrate whether these AI tools improve patient outcomes, increase provider efficiency, and/

практика трябва да се основава на доказателства, така че да води до намалена заболяемост и смъртност и/или до постигане на сходни клинични резултати по-ефективно или по-евтино. Необходимо са инвестиции за подкрепа на мултицентрови, прагматични клинични изпитвания, за да се оцени въздействието на ИИ алгоритмите и CDSS на много нива – върху пациентите, медицинските специалисти и здравната система. Уроците, извлечени от проспективни проучвания, ще изградят доверие сред клиницистите към тези ИИ модели и тяхната употреба в грижата за пациентите, като по този начин ще помогнат за преодоляване на някои от посочените по-рано ограничения.

### **РАЗГЛЕЖДАНЕ НА ПРИСТРАСТИЯТА, ПРАВНИТЕ И ЕТИЧНИТЕ ВЪПРОСИ В ИИ, СВЪРЗАНИ С РАКА**

Приложението на ИИ в онкологичната практика включва предоставянето на клинична поддръжка при диагностика и скрининг на рак, обработка на медицински данни за откриване на рак или за характеризиране на прогнозата на пациентите, както и оптимизиране на грижата и клиничните операции чрез увеличаване на капацитета на системата и разпределение на ресурсите [78, 79]. Въпреки че ИИ алгоритмите и усъвършенствените CDSS предлагат големи възможности за здравеопазването, има множество предизвикателства, които трябва да бъдат решени, за да се оптимизира тяхната възпроизводимост, да се повиши тяхната ефективност, да се минимизира пристрастността, да се улесни справедливостта и да се поддържа точността им във времето [80].

Основно ограничение за широко приложение на ИИ алгоритмите и CDSS в онкологията е необходимостта от разнообразни и включващи набори от данни за обучение. Популацията от пациенти, върху която тези модели ще се прилагат, трябва да отразява населението, от което са събрани обучителните данни. Ако това не се постигне и определени популации или сценарии са непропорционално представени, пристрастената извадка може да доведе до лоша производителност на модела, неточни прогнози и дори потенциална вреда [76]. Това ограничение е подобно на наблюдаваното при реалното приложение на резултатите от клинични проучвания за различни популации пациенти, включително недостатъчно

or are cost-effective [76, 77]. Adoption of AI models into oncology practice should be evidence-based, so that they lead to reduced morbidity and mortality and/or similar clinical outcomes achieved more efficiently or at lower cost. Investment is needed to support multicenter, pragmatic clinical trials to evaluate the impact of AI algorithms and CDSS on patient, provider, and system outcomes at multiple levels. The lessons learned from prospective studies are expected to build clinician trust in these AI models and their use in patient care, thereby helping to overcome some of the aforementioned limitations.

### **ADDRESSING BIAS, LEGAL, AND ETHICAL ISSUES IN CANCER-RELATED ARTIFICIAL INTELLIGENCE**

The application of AI in oncology practice includes providing clinical support in cancer diagnosis and screening, processing medical data for cancer detection or patient prognosis, and optimizing care delivery and clinical operations by increasing system capacity and resource allocation [78, 79]. Although AI algorithms and advanced CDSS offer significant potential for healthcare, multiple challenges must be addressed to optimize their reproducibility, improve their performance, minimize bias, facilitate fairness, and maintain their accuracy over time [80].

A primary limitation for the broad application of AI algorithms and CDSS in oncology is the need for diverse and inclusive training datasets. The patient population for implementing these models should reflect the population from which the training data was derived. If this is not achieved, and certain populations or scenarios are disproportionately represented, biased sampling may lead to poor model performance, inaccurate predictions, and even potential harm [76]. This limitation is similar to that observed with the real-world application of clinical trial results across diverse patient populations, including under-

представени групи (като възрастни хора, младежи, малцинства и други) [81, 82].

За да се предотврати или минимизира въвеждането на пристрастия в ИИ алгоритмите и CDSS, е наложително обучителните набори от данни и клиничните крайни точки да включват недопредставените кохорти и здравни среди, за които са предназначени [83]. В противен случай точността и възможността за разширяване на модела ще бъдат засегнати, а съществуващите здравни неравенства и системни пристрастия ще бъдат поддържани. По подобен начин контролната кохорта, противоположна на тестовата, обикновено се създава от съпоставени лица в рамките на електронното здравно досие (EHR), които нямат заболяването, което се изучава, обаче поради включването им в EHR е по-вероятно те да имат чести медицински контакти и може да не представляват напълно здрави контроли. Освен това пристрастията в обучителните набори данни могат да ограничат преносимостта на ИИ моделите или да доведат до невъзможност за възпроизвеждане на резултатите в здравни системи, различни от тези, в които са разработени и внедрени.

Допълнително, предсказваните резултати или клиничните крайни точки, използвани за обучение на моделите (като използване на здравни грижи, разходи за лечение, предписания и др.), трябва да бъдат внимателно подбрани, за да се гарантира, че не са свързани с основни социално-икономически пристрастия, особено тези, произтичащи от вродени неравенства в предоставянето на здравни грижи, които системно водят до различия в резултатите. Ярък пример за това е демонстриран в проучване, оценяващо способността на търговски алгоритъм – обучен с използване на здравни разходи като заместител за неконтролирано заболяване – да предсказва необходимостта на пациентите от допълнителни грижи. Алгоритъмът идентифицирал чернокожите пациенти като по-здрави (поради по-ниските свързани здравни разходи) в сравнение с белите пациенти със същия риск, което на свой ред намалило броя на чернокожите пациенти, които получават допълнителна грижа, с повече от половината [84]. Поради факта, че по-малко средства се изразходват за чернокожите пациенти, които имат равна нужда с белите пациенти, основно поради неравен достъп до грижи, алгоритъмът погрешно заключил, че чернокожите пациенти са по-здрави от белите.

За да се предотврати или минимизира въвеждането на пристрастия в ИИ алгоритмите и CDSS, е необходимо обучителните набори данни и клиничните крайни точки да включват недостатъчно

represented groups such as the elderly, youth, minorities, and others [81, 82].

To prevent or minimize bias in AI algorithms and CDSS, it is crucial that training datasets and clinical endpoints include the underrepresented cohorts and healthcare settings for which they are intended [83]. Otherwise, the model's accuracy and scalability will be compromised, and existing healthcare disparities and systemic biases will be perpetuated.

Similarly, the control cohort, opposite the test cohort, is typically developed from matched individuals within the EHR who lack the disease state being studied; however, because of their inclusion in the EHR, they are more likely to have frequent medical contact and may not represent truly healthy controls. Furthermore, bias in training datasets can limit AI model transferability or lead to an inability to reproduce results in healthcare systems other than those in which they were developed and implemented.

Additionally, the predicted outcomes or clinical endpoints used for model training (such as healthcare utilization, cost of care, prescriptions, etc.) must be carefully selected to ensure they are not associated with underlying socioeconomic biases, especially those resulting from intrinsic inequities in healthcare delivery that systematically lead to outcome disparities. A hallmark example of this was demonstrated in a study that evaluated the ability of a commercial algorithm – trained using healthcare costs as a proxy for uncontrolled illness – to predict patients' need for extra care. The algorithm identified Black patients as being healthier (due to lower associated healthcare costs) compared to White patients with equal risk, which in turn reduced the number of Black patients identified for extra care by more than half [84]. Because less money is spent on Black patients who have equal needs to White patients, largely due to unequal access to care, the algorithm erroneously concluded that Black patients are healthier than White patients.

To prevent or minimize bias in AI algorithms and CDSS, it is essential that training datasets and clinical endpoints include underrepresented cohorts and healthcare settings for which they are intended. If this

представените кохорти и здравни среди, за които са предназначени. Ако това не се случи, точността и разширяемостта на модела ще бъдат засегнати, а съществуващите здравни неравенства и системни пристрастия ще бъдат поддържани. Разработват се методи за идентифициране на пристрастията в обучителните набори данни, а процесите за тяхното използване в разработката на модели трябва да станат задължителни [85, 86]. Освен това стандартизираното отчитане на изходния код и условията на обучение на алгоритмите ще насърчи прозрачността и ще подпомогне възпроизводимостта на модела в други здравни системи или популации [87].

Както вече беше отбелязано, възпроизводимостта на изхода на ИИ моделите е предизвикателство при прехвърлянето им между здравни системи и глобални общности, но дори в средата, в която са разработени, ИИ алгоритмите и усъвършенстваните CDSS са подложени на дрейф на данните с времето, което може да повлияе върху тяхната ефективност [88]. Дрейфът на данните може да е причинен от промени в начина на форматиране на данните, тяхното качество, естествени промени, които не са присъствали по време на обучението на модела, както и промени във взаимовръзките между признаците (ковариантен дрейф) [89]. Ще бъдат необходими стандарти за непрекъснат мониторинг на ИИ моделите, за да се осигури поддържането на тяхната валидност, тъй като разпределението на данните, кохортите от пациенти и медицинската практика еволюират [90].

Въпреки че се подчертава значението на отчитането и възпроизводимостта на ИИ техниките, това трябва да бъде балансирано със значителните съображения за сигурността на данните, които възникват при работа с чувствителна медицинска информация. В зависимост от вида на обучението и прилагането някои алгоритми позволяват обратното инженерство на крайния модел за повторно идентифициране на предварително дезидентифицирана информация за пациента. Въпреки това цифровата криминалистика сега позволява улавянето на лични здравни подписи от различни видове данни, включително ДНК секвениране, СТ или MRI изображения и списъци с диагнози, особено ако са представени редки заболявания [91].

Американската агенция по храните и лекарствата (FDA) и Европейският съюз са разработили регламенти и проекторъководства за прилагането на ИИ алгоритми и усъвършенствани CDSS в медицинската практика и клиничните работни потоци, с акцент върху етичните аспекти на ИИ [92, 93]. Освен законите за защита на здравните

does not occur, model accuracy and scalability will be affected, and existing healthcare disparities and systemic biases will be perpetuated. Methods to identify biases in training datasets are under development, and processes to support their use in model development should become mandatory [85, 86]. Furthermore, standardized reporting of algorithm source code and training conditions will foster transparency and promote model reproducibility in other healthcare systems or populations [87].

As previously noted, the reproducibility of AI model output is challenging when transferred across healthcare systems and global communities; even within the environment where they were developed, AI algorithms and advanced CDSS are subject to “data drift” over time, which can impact their performance [88]. Data drift may result from changes in data formatting or quality, natural changes that were not present during model training, and shifts in relationships between features (covariate shift) [89]. Standards will be necessary to continuously monitor AI models and ensure their validity as data distributions, patient cohorts, and medical practice evolve [90].

While the importance of reporting and reproducibility of AI techniques has been emphasized, this must be balanced with significant data security concerns that arise when handling sensitive medical information. Depending on the type of training and implementation, some algorithms allow reverse engineering of the final model to re-identify previously de-identified patient information. However, digital forensics now allows for capturing personal health signatures from various data modalities, including DNA sequencing, CT or MRI imaging, and diagnosis lists, especially if rare diseases are represented [91].

The U.S. Food and Drug Administration (FDA) and the European Union have developed regulations and draft guidance for the application of AI algorithms and advanced CDSS in medical practice and clinical workflows, with emphasis on the ethical aspects of AI [92, 93]. Aside from health data protection laws,

данни, липсва цялостно федерално законодателство за регулиране на ИИ, ML и големите данни, включително липса на стандарти, които да определят кой е юридически отговорен, когато ИИ причинява вреда [94-96]. С увеличаването на прилагането на ИИ модели в медицинската практика ще бъде необходимо управление на взаимодействията между машината и човека и делегирането на отговорност за клиничните решения и грешките [97, 98]. Тези, които регулират прилагането на ИИ в клиничната практика, трябва да работят в сътрудничество с учени и инженери по ИИ, както и с медицински специалисти, за да запълнят пропуските в съществуващото законодателство и да разработят регламенти, които правилно балансират свободата на иновациите в ИИ технологията със защитата на уязвимите популации [99].

## БЪДЕЩИ ПЕРСПЕКТИВИ

Изкуственият интелект в онкологията вече е преминал критичния праг, при който надминава системите [9, 100, 101], базирани на мнението на експерти, в няколко онкологични приложения, което води до увеличаване на клиничното му прилагане. С този напредък се очаква ИИ-базираните методи да продължат да се изследват и постепенно да се интегрират в практиката. Въпреки рисковете от преувеличени прогнози необходимостта от предвиждане [102] на бъдещото развитие позволява изграждането на стъпаловидни подобрения, които могат да доведат до истинска прецизна онкология.

В сравнение с други заболявания, ракът има най-голям брой клинично значими мутации и най-разнообразни възможности за лечение, отчасти поради напредъка в транслационните изследвания и провеждането на клинични проучвания [103]. Онкологията може би е областта с най-голяма нужда от индивидуализирана грижа, предвид многобройните видове злокачествени заболявания и хетерогенността на техните прояви. Разработчиците на ИИ, свързан с рака, се опитват да се възползват от богатството на данни в тази област, но разчитат на трите основни елемента – изчислителни алгоритми, бази данни и изчислителна мощност. Всеки от тези елементи на ИИ трябва да надхвърли настоящите си граници, за да се постигне нивото на прецизност, към което се стреми онкологията.

Алгоритмите за моделиране, използвани в медицината, са толкова разнообразни, колкото и въпросите, на които са предназначени да отговарят. Тъй като повечето алгоритми са независими от

comprehensive federal legislation for regulating AI, ML, and big data is lacking, including the absence of standards to define who is legally responsible when AI causes harm [94-96]. As AI models are increasingly implemented in medical practice, managing machine-human interactions and delegating responsibility for clinical decisions and errors will be required [97, 98]. Those who regulate the application of AI in clinical practice must work collaboratively with AI scientists and engineers, as well as medical practitioners, to fill the gaps in existing law and develop regulations that appropriately balance the freedom to innovate AI technology with protecting vulnerable populations [99].

## FUTURE PERSPECTIVES

Artificial intelligence in oncology has already crossed the critical threshold where it surpasses expert opinion-based scoring systems in several cancer applications [9, 100, 101], leading to an increase in its clinical adoption. With this momentum, AI-based methods are expected to continue being explored and gradually integrated into practice. Despite the risks of exaggerated predictions, the need for foresight [102] in future developments enables incremental improvements that may lead to true precision oncology.

Compared to other diseases, cancer has the largest number of clinically relevant mutations and the most diverse treatment options, partly due to advances in translational research and the conduct of clinical trials [103]. Oncology arguably has the greatest need for individualized care, given numerous types of malignancy and the heterogeneity of presentations observed. Developers of cancer-related AI attempt to leverage the field's intrinsic data richness but rely on the trio of computational algorithms, databases, and computing power. Each of these tenets of AI must expand beyond its current confines to realize the level of precision toward which oncology aspires.

The modeling algorithms used throughout medicine are as varied as the questions each was designed to answer. Because most algorithms are



приложението, в академичната и индустриалната сфера се полагат значителни усилия за непрекъснато усъвършенстване на науката. Това е довело до множество състезания между изследователски групи, включително ImageNet Challenge, при което ResNet зададе стандарт в индустрията през 2015 г. с 78% точност при класифициране на милиони изображения, който беше многократно надминат от алгоритми, които рутинно постигат над 90% точност [104-107]. Това подобрение в компютърното зрение е обнадеждаващо, но нови стратегии, комбиниращи силните страни на различни подходи в ИИ, обещава да надхвърлят едномодалните данни. Концепцията за мултиомични данни е интензивно проучена, като всеки тип данни (ДНК секвениране, РНК секвениране, протеомика, епигеномика и т.н.) допринася със статистическа мощ за обяснението на наблюдаван биологичен феномен. Ако тези молекулярни данни могат да се комбинират с елементи от целите EHR данни, като демографски данни на пациента, самостоятелно докладвани резултати, лабораторни стойности, жизнени показатели и други (източник на данни, известен също като клиномика), сложността на известна мутация или значимо метилиращо събитие може да бъде информирана от медицинската история на пациента и да доведе до по-органично синтезиране на здравна информация. Ако се добавят и модели на дигиталната патология, компютърното зрение с радиомика и всички други видове данни, може да се очертае напълно интегриран модел на персонализирана медицина.

Трябва да бъдат разработени бази данни за съхранение на това огромно количество здравни данни. Строгите стандарти за клинична документация и форматиране на данни ще бъдат необходими, за да се осигури оперативна съвместимост. Също толкова важно е данните автоматично да се актуализират с промяната на здравословното състояние на пациента във времето. Само чрез автоматично натрупване ще може да се постигне дълбочината на данните, необходима за такъв амбициозен модел за цялостното здраве на човека. Автоматично актуализиращите се („живи“) бази данни подчертават важността на непрекъснатото или полупрекъснато обучение на алгоритмите, при което изчислителният модел се преобучава с всяка допълнителна единица допълнителна информация или на зададен график (например нощно обучение). Строги метрики за качеството на модела, подобни на  $p$  стойностите в традиционната статистика, могат да бъдат изчислени и оценени при преобучаване, без човешка намеса, преди

application-agnostic, substantial efforts across academia and industry focus on continuously improving the science. This has led to numerous competitions among research groups, including the ImageNet Challenge, where ResNet set the industry standard in 2015 with 78% accuracy in classifying millions of images, a benchmark later surpassed by algorithms routinely achieving over 90% accuracy [104-107]. This improvement in computer vision is encouraging, but new strategies combining the strengths of various AI approaches promise to outpace single-data modalities. The concept of multi-omic data has been extensively reviewed, with each datatype (DNA sequencing, RNA sequencing, proteomics, epigenomics, etc.) contributing statistical power toward explaining an observable biological phenomenon. If these molecular data could be combined with whole-EHR data elements – such as patient demographics, self-reported outcomes, laboratory values, vital signs, and more (a data source also known as clinomics) – the complexity of a known mutation or prominent methylation event could be informed by the patient’s medical history, leading to a more holistic synthesis of health information. Adding digital pathology models, radiomic computer vision, and all other data types could bring forth a fully integrated model of personalized medicine.

Databases must be developed to house this massive amount of health data. Strict standards in clinical documentation and data formatting will be necessary to allow interoperability. Equally important is that data be automatically updated as a patient’s health status changes over time; only through automatic accrual can the depth of data required for such an ambitious whole-person health model be achieved. Auto-updating (“living”) databases highlight the importance of continuous or semi-continuous algorithm training, in which a computational model is either retrained with each additional unit of information or on a set schedule (e.g., nightly). Rigorous model quality metrics, similar to  $p$ -values in traditional statistics, can be calculated and assessed upon retraining, without human intervention, before the updated model is used. This concept of continuous learning is al-

да се използва актуализираният модел. Тази концепция за непрекъснато обучение вече е широко разпространена в други индустрии, използващи DL модели, но едва сега навлиза в здравеопазването чрез примери за доказателства. Очаква се използването на такъв необикновен обем информация да позволи нови нива на персонализация в медицината в бъдеще. Хипериндивидуализирани стратегии за скрининг и превенция на рак, дозировки на системни онкологични терапии и лъчение, времеви рамки за преоценка и проследяване, както и подбор и подредба на диагностични и терапевтични интервенции са само някои от трансформативните начини, по които тази технология може да удължи живота и да осигури повече успешни излекувания.

## ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Бързият растеж на изчислителната мощ, наличието на данни от електронни здравни досиета, мултиомични данни и медицински изображения, както и напредъкът в дълбокото обучение (особено в конволюционните невронни мрежи), трансформира развитието и използването на ИИ алгоритми и системи за клинична поддръжка на решения в онкологичната практика. Текущите изследвания, свързани с ИИ и геномиката на рака, показват, че многораковото ранно откриване и идентификация на туморни локализации могат да променят подходите към скрининг, особено за редките и по-малко разпространени ракови заболявания, и биха могли да подобрят стратегиите за проследяване на пациентите в ремисия.

Основните предизвикателства при разработката, внедряването и поддръжката на ИИ модели са значителни, но не са непобедими. Те включват липсата на стандартизация на данните и тяхното събиране и управление; присъщата пристрастност в обучителните набори от данни; липсата на стандарти за отчетност на изходния код и условията на обучение; ограничената клинична валидация на моделите; нуждата от безпроблемна интеграция в клиничните потоци без увеличаване на натоварването за медицинските лица; липсата на регулаторни и правни рамки и ограниченията на възпроизводимостта, особено при различни здравни системи и популации поради ограничената оперативна съвместимост на EHR и динамичния характер на данните и най-добрите практики [108].

Медицинските специалисти вече започват да се възползват от ранните ИИ инструменти, които се въвеждат в HER [51, 109, 110], и с този напре-

ready widespread in other industries that leverage DL models but is just entering healthcare with proof-of-concept instances. Utilizing such an extraordinary breadth of information is anticipated to allow new degrees of personalization in future medicine. Hyper-individualized cancer screening and prevention strategies, systemic cancer therapeutic dosages and radiation, timing of restaging and surveillance testing, and selection and sequencing of diagnostic and treatment interventions are just some transformative ways this technology may extend life and enable more cures.

## CONCLUSION

The accelerated growth of computational power, the availability of electronic health record data, multi-omics, and medical imaging, as well as advances in deep learning (particularly in convolutional neural networks), have transformed the development and use of AI algorithms and clinical decision support systems in oncologic practice. Current research related to AI in cancer genomics indicates that multi-cancer early detection and tumor site identification may revolutionize screening approaches, especially for rare and less prevalent cancers, and could improve survivor monitoring strategies.

The main challenges in developing, implementing, and maintaining AI models are significant but not insurmountable. These include the lack of data standardization, collection, and management; inherent bias in training datasets; lack of reporting standards for source code and training conditions; limited clinical validation of models; the need for seamless integration into clinical workflows without increasing the burden on healthcare providers; lack of regulatory and legal frameworks; and limitations in reproducibility, especially across different healthcare systems and populations due to limited EHR interoperability and the dynamic nature of data and best practices [108].

Healthcare professionals are beginning to benefit from early AI tools that are being integrated into HER [51, 109, 110], and with this progress,

дък се очаква, че приложението на ИИ в онкологията ще продължи да се разширява, подобрявайки грижите за пациентите и предоставяйки нови възможности за диагностика и лечение.

## БИБЛИОГРАФИЯ / REFERENCES

1. Kaul V, Enslin S, Gross SA. History of artificial intelligence in medicine. *Gastrointest Endosc.* 2020;92:807-812.
2. Schwartz WB, Patil RS, Szolovits P. Artificial intelligence in medicine. Where do we stand? *N Engl J Med.* 1987;316:685-688.
3. Floridi L. AI and its new winter: from myths to realities. *Philos Technol.* 2020;33:1-3.
4. Topol EJ. High-performance medicine: the convergence of human and artificial intelligence. *Nat Med.* 2019;25:44-56.
5. Hinton GE, Salakhutdinov RR. Reducing the dimensionality of data with neural networks. *Science.* 2006;313(5786):504-507.
6. Carter SM, Rogers W, Win KT, et al. The ethical, legal and social implications of using artificial intelligence systems in breast cancer care. *Breast.* 2020;49:25-32.
7. Rajkomar A, Dean J, Kohane I. Machine learning in medicine. *N Engl J Med.* 2019;380:1347-1358.
8. Shimizu H, Nakayama KI. Artificial intelligence in oncology. *Cancer Sci.* 2020;111:1452-1460.
9. Dorado-Díaz PI, Sampedro-Gómez J, Vicente-Palacios V, et al. Applications of artificial intelligence in cardiology. The future is already here. *Rev Esp Cardiol (Engl Ed).* 2019;72:1065-1075.
10. LeCun Y, Bengio Y, Hinton G. Deep learning. *Nature.* 2015;521:436-444.
11. Erickson BJ, Korfiatis P, Kline TL, et al. Deep learning in radiology: does one size fit all? *J Am Coll Radiol.* 2018;15(3 pt B):521-526.
12. Kehl KL, Xu W, Lepisto E, et al. Natural language processing to ascertain cancer outcomes from medical oncologist notes. *Clin Cancer Inform.* 2020;4:680-690.
13. Brown T, Mann B, Ryder N, et al. Language models are few-shot learners. *Adv Neural Inf Process Syst.* 2020;33:1877-1901.
14. Haddad T, Helgeson JM, Pomerleau KE, et al. Accuracy of an artificial intelligence system for cancer clinical trial eligibility screening: retrospective pilot study. *JMIR Med Inform.* 2021;9:e27767.
15. Wang G, Jung K, Winnenburger R, et al. A method for systematic discovery of adverse drug events from clinical notes. *J Am Med Inform Assoc.* 2015;22:1196-1204.
16. Chen H, Engkvist O, Wang Y, et al. The rise of deep learning in drug discovery. *Drug Discov Today.* 2018;23:1241-1250.
17. Shipp MA, Ross KN, Tamayo P, et al. Diffuse large B-cell lymphoma outcome prediction by gene-expression profiling and supervised machine learning. *Nat Med.* 2002;8:68-74.
18. Attia ZI, Noseworthy PA, Lopez-Jimenez F, et al. An artificial intelligence-enabled ECG algorithm for the identification of patients with atrial fibrillation during sinus rhythm: a retrospective analysis of outcome prediction. *Lancet.* 2019;394:861-867.
19. Nadarzynski T, Miles O, Cowie A, et al. Acceptability of artificial intelligence (AI)-led chatbot services in healthcare: a mixed-methods study. *Digit Health.* 2019;5:2055207619871808.
20. Vávra P, Roman J, Zonča P, et al. Recent development of augmented reality in surgery: a review. *J Healthc Eng.* 2017;2017:4574172.
21. Panesar S, Cagle Y, Chander D, et al. Artificial intelligence and the future of surgical robotics. *Ann Surg.* 2019;270:223-226.
22. Abdalkareem ZA, Amir A, Al-Betar MA, et al. Healthcare scheduling in optimization context: a review. *Health Technol (Berl).* 2021;11:445-469.
23. Szlosek DA, Ferrett J. Using machine learning and natural language processing algorithms to automate the evaluation of clinical decision support in electronic medical record systems. *EGEMS (Wash DC).* 2016;4:1222.
24. Huang T-T, Lei L, Chen C-HA, et al. A new clinical-genomic model to predict 10-year recurrence risk in primary operable breast cancer patients. *Sci Rep.* 2020;10:1-10.25.
25. Spratt DE, Zhang J, Santiago-Jiménez M, et al. Development and validation of a novel integrated clinical-genomic risk group classification for localized prostate cancer. *J Clin Oncol.* 2018;36:581-590.
26. Jiang J, Ding Y, Wu M, et al. Integrated genomic analysis identifies a genetic mutation model predicting response to immune checkpoint inhibitors in melanoma. *Cancer Med.* 2020;9:8498-8518.
27. Boehm KM, Khosravi P, Vanguri R, et al. Harnessing multimodal data integration to ad-

- vance precision oncology. *Nat Rev Cancer*. 2022;22:114-126.
28. Bhinder B, Gilvary C, Madhukar NS, et al. Artificial intelligence in cancer research and precision medicine. *Cancer Discov*. 2021;11:900-915.
  29. Hackshaw A, Clarke CA, Hartman A-R. New genomic technologies for multi-cancer early detection: Rethinking the scope of cancer screening. *Cancer Cell*. 2022;40:109-113.
  30. Liu MC. Transforming the landscape of early cancer detection using blood tests—Commentary on current methodologies and future prospects. *Br J Cancer*. 2021;124:1475-1477.
  31. Magbanua MJM, Swigart LB, Wu H-T, et al. Circulating tumor DNA in neoadjuvant-treated breast cancer reflects response and survival. *Ann Oncol*. 2021;32:229-239.
  32. Ahlquist DA. Universal cancer screening: revolutionary, rational, and realizable. *NPJ Precis Oncol*. 2018;2:23.
  33. Tran KA, Kondrashova O, Bradley A, et al. Deep learning in cancer diagnosis, prognosis and treatment selection. *Genome Med*. 2021;13:152.
  34. Grewal JK, Tessier-Cloutier B, Jones M, et al. Application of a neural network whole transcriptome-based pan-cancer method for diagnosis of primary and metastatic cancers. *JAMA Netw Open*. 2019;2:e192597.
  35. Wang K, Duan X, Gao F, et al. Dissecting cancer heterogeneity based on dimension reduction of transcriptomic profiles using extreme learning machines. *PLoS One*. 2018;13:e0203824.
  36. Lee JS, Das A, Jerby-Arnon L, et al. Harnessing synthetic lethality to predict the response to cancer treatment. *Nat Commun*. 2018;9:2546.
  37. Zhou J, Theesfeld CL, Yao K, et al. Deep learning sequence-based ab initio prediction of variant effects on expression and disease risk. *Nat Genet*. 2018;50:1171-1179.
  38. Davis RJ, Gönen M, Margineantu DH, et al. Pan-cancer transcriptional signatures predictive of oncogenic mutations reveal that Fbw7 regulates cancer cell oxidative metabolism. *Proc Natl Acad Sci USA*. 2018;115:5462-5467.
  39. Jaganathan K, Panagiotopoulou SK, McRae JF, et al. Predicting splicing from primary sequence with deep learning. *Cell*. 2019;176(3):535-548.
  40. Khanani S. Editorial comment: artificial intelligence in mammography—our new reality. *AJR Am J Roentgenol*. Epub 2022 Jan 12.
  41. Lamb LR, Lehman CD, Gastouniotti A, et al. Artificial intelligence (ai) for screening mammography, from the AI Special Series on AI Applications. *AJR Am J Roentgenol*. Epub 2022 Jan 12.
  42. Stabile A, Giganti F, Rosenkrantz AB, et al. Multiparametric MRI for prostate cancer diagnosis: current status and future directions. *Nat Rev Urol*. 2020;17:41-61.
  43. McKinney SM, Sieniek M, Godbole V, et al. International evaluation of an AI system for breast cancer screening. *Nature*. 2020;577:89-94.
  44. Twilt JJ, van Leeuwen KG, Huisman HJ, et al. Artificial intelligence based algorithms for prostate cancer classification and detection on magnetic resonance imaging: a narrative review. *Diagnostics (Basel)*. 2021;11:959.
  45. Ardila D, Kiraly AP, Bharadwaj S, et al. End-to-end lung cancer screening with three-dimensional deep learning on low-dose chest computed tomography. *Nat Med*. 2019;25:954-961.
  46. Baldwin DR, Gustafson J, Pickup L, et al. External validation of a convolutional neural network artificial intelligence tool to predict malignancy in pulmonary nodules. *Thorax*. 2020;75:306-312.
  47. Applied Radiology. AI-Powered Clinical Decision Support Software for Early Lung Cancer Diagnosis Gets FDA Nod. News Release. March 23, 2021.
  48. Roth HR, Lu L, Liu J, et al. Improving computer-aided detection using convolutional neural networks and random view aggregation. *IEEE Trans Med Imaging*. 2016;35:1170-1181.
  49. Spadaccini M, Marco A, Franchellucci G, et al. Discovering the first US FDA-approved computer-aided polyp detection system. *Future Oncol*. 2022;18:1405-1412.
  50. Zhang SM, Wang YJ, Zhang ST. Accuracy of artificial intelligence-assisted detection of esophageal cancer and neoplasms on endoscopic images: a systematic review and meta-analysis. *J Dig Dis*. 2021;22:318-328.
  51. Bi WL, Hosny A, Schabath MB, et al. Artificial intelligence in cancer imaging: clinical challenges and applications. *CA Cancer J Clin*. 2019;69:127-157.
  52. Wang J-Y, Sandhu N, Mendoza M, et al. RADI-12. Deep learning for automatic detection and contouring of metastatic brain tumors in stereotactic radiosurgery: a retrospective analysis with an FDA-cleared software algorithm, 2021. *Neurooncol Adv*. 2021;3s(suppl abstr RADI-12).
  53. Tomaszewski MR, Gillies RJ. The biological meaning of radiomic features. *Radiology*. 2021;298:505-516.
  54. Janssen BV, Verhoef S, Westdorp NJ, et al. Imaging-based machine-learning models to pre-

- dict clinical outcomes and identify biomarkers in pancreatic cancer: a scoping review. *Ann Surg*. 2022;275:560-567.
55. Martin-Gonzalez P, Crispin-Ortuzar M, Rundo L, et al. Integrative radiogenomics for virtual biopsy and treatment monitoring in ovarian cancer. *Insights Imaging*. 2020;11:94.
  56. Calabrese E, Villanueva-Meyer JE, Cha S. A fully automated artificial intelligence method for non-invasive, imaging-based identification of genetic alterations in glioblastomas. *Sci Rep*. 2020;10:11852.
  57. Bera K, Schalper KA, Rimm DL, et al. Artificial intelligence in digital pathology - new tools for diagnosis and precision oncology. *Nat Rev Clin Oncol*. 2019;16:703-715.
  58. Nagpal K, Foote D, Liu Y, et al. Development and validation of a deep learning algorithm for improving Gleason scoring of prostate cancer. *NPJ Digit Med*. 2019;2:1-10.
  59. Saltz J, Gupta R, Hou L, et al. Spatial organization and molecular correlation of tumor-infiltrating lymphocytes using deep learning on pathology images. *Cell Rep*. 2018;23:181-193.
  60. Esteva A, Kuprel B, Novoa RA, et al. Dermatologist-level classification of skin cancer with deep neural networks. *Nature*. 2017;542(7639):115-118.
  61. Yu L, Chen H, Dou Q, et al. Automated melanoma recognition in dermoscopy images via very deep residual networks. *IEEE Trans Med Imaging*. 2017;36:994-1004.
  62. Council for Affordable Quality Healthcare. *Defining the Provider Data Dilemma, 2016: Challenges, Opportunities, and Call for Industry Collaboration*. 2016.
  63. Hammond WE, Bailey C, Boucher P, et al. Connecting information to improve health. *Health Aff (Millwood)*. 2010;29:284-288.
  64. Luna D, Mayan JC, García MJ, et al. Challenges and potential solutions for big data implementations in developing countries. *Yearb Med Inform*. 2014;9:36-41.
  65. Osterman TJ, Terry M, Miller RS. Improving cancer data interoperability: the promise of the minimal common oncology data elements (mCODE) initiative. *Clin Cancer Inform*. 2020;4:993-1001.
  66. Lipscomb J, Gotay CC, Snyder CF. Patient-reported outcomes in cancer: a review of recent research and policy initiatives. *CA Cancer J Clin*. 2007;57:278-300.
  67. Efficace F, Collins GS, Cottone F, et al. Patient-reported outcomes as independent prognostic factors for survival in oncology: systematic review and meta-analysis. *Value Health*. 2021;24:250-267.
  68. Cheung YT, Chan A, Charalambous A, et al. The use of patient-reported outcomes in routine cancer care: preliminary insights from a multinational scoping survey of oncology practitioners. *Support Care Cancer*. 2022;30:1427-1439.
  69. Kundu S. AI in medicine must be explainable. *Nat Med*. 2021;27:1328.
  70. Savage N. How AI and neuroscience drive each other forwards. *Nature*. 2019;571:S15-S17.
  71. Štrumbelj E, Kononenko I. Explaining prediction models and individual predictions with feature contributions. *Knowl Inf Syst*. 2014;41:647-665.
  72. Lundberg SM, Erion G, Chen H, et al. From local explanations to global understanding with explainable AI for trees. *Nat Mach Intell*. 2020;2:56-67.
  73. Holzinger A, Langs G, Denk H, et al. Causability and explainability of artificial intelligence in medicine. *Wiley Interdiscip Rev Data Min Knowl Discov*. 2019;9:e1312.
  74. Angus DC. Randomized clinical trials of artificial intelligence. *JAMA*. 2020;323:1043-1045.
  75. Nagendran M, Chen Y, Lovejoy CA, et al. Artificial intelligence versus clinicians: systematic review of design, reporting standards, and claims of deep learning studies. *BMJ*. 2020;368:m689.
  76. Parikh RB, Teeple S, Navathe AS. Addressing bias in artificial intelligence in health care. *JAMA*. 2019;322:2377-2378.
  77. Emanuel EJ, Wachter RM. Artificial intelligence in health care: will the value match the hype? *JAMA*. 2019;321:2281-2282.
  78. Beam AL, Kohane IS. Big data and machine learning in health care. *JAMA*. 2018;319:1317-1318.
  79. Ngiam KY, Khor IW. Big data and machine learning algorithms for health-care delivery. *Lancet Oncol*. 2019;20:e262-e273.
  80. Fletcher RR, Nakeshimana A, Olubeko O. Addressing fairness, bias, and appropriate use of artificial intelligence and machine learning in global health. *Front Artif Intell*. 2021;3:561802.
  81. Hamel LM, Penner LA, Albrecht TL, et al. Barriers to clinical trial enrollment in racial and ethnic minority patients with cancer. *Cancer Contr*. 2016;23:327-337.
  82. Murthy VH, Krumholz HM, Gross CP. Participation in cancer clinical trials: race-, sex-, and age-based disparities. *JAMA*. 2004;291:2720-2726.
  83. Zou J, Schiebinger L. AI can be sexist and racist - it's time to make it fair. *Nature*. 2018;559:324-326.
  84. Obermeyer Z, Powers B, Vogeli C, et al. Dissecting racial bias in an algorithm used to manage the

- health of populations. *Science*. 2019;366:447-453.
85. Calmon F, Wei D, Vinzamuri B, et al. Optimized pre-processing for discrimination prevention. *Adv Neural Inf Process Syst*. 2017;30.
86. Vokinger KN, Feuerriegel S, Kesselheim AS. Mitigating bias in machine learning for medicine. *Commun Med (Lond)*. 2021;1:25.
87. Hutson M. Artificial intelligence faces a reproducibility crisis. *Science*. 2018;359:725-726.
88. Quiñonero-Candela J. *Dataset Shift in Machine Learning*. Neural Information Processing Series. Cambridge, MA: MIT Press; 2009.
89. Davis SE, Lasko TA, Chen G, et al. Calibration drift in regression and machine learning models for acute kidney injury. *J Am Med Inform Assoc*. 2017;24:1052-1061.
90. Chi S, Tian Y, Wang F, et al. A novel lifelong machine learning-based method to eliminate calibration drift in clinical prediction models. *Artif Intell Med*. 2022;125:102256.
91. Rocher L, Hendrickx JM, de Montjoye YA. Estimating the success of re-identifications in incomplete datasets using generative models. *Nat Commun*. 2019;10:3069.
92. US Food and Drug Administration. *Guidance Document. Clinical Decision Support Software. Draft Guidance for Industry and Food and Drug Administration Staff*. September 2019.
93. EIT Digital, EIT AI Community. *A European Approach to Artificial Intelligence: A Policy Perspective*. European AI Alliance. Updated March 30, 2022.
94. Magdziarczyk M. Right to be forgotten in light of regulation (EU) 2016/679 of the European Parliament and of the Council of April 27, 2016 on the protection of natural persons with regard to the processing of personal data and on the free movement of such data, and repealing directive 95/46/ec. In *6th International Scientific Conference on Social Sciences and Arts SGEM 2019*. Volume 6: Book number 1.1. Vienna, Austria: SGEM,2019;177-184.
95. *Health Insurance Portability and Accountability Act of 1996*. Public Law 104-191.
96. Scherer MU. Regulating artificial intelligence systems: risks, challenges, competencies, and strategies. *Harv JL Tech*. 2015;29:353-97.
97. Fenech M, Strukelj N, Buston O; Wellcome Trust. Ethical, social, and political challenges of artificial intelligence in health. London: Future Advocacy; 2018.
98. Taddeo M, Floridi L. How AI can be a force for good. *Science*. 2018;361:751-752.
99. Gunkel DJ. Mind the gap: responsible robotics and the problem of responsibility. *Ethics Inf Technol*. 2020;22:307-320.
100. Kurita Y, Kuwahara T, Hara K et al. Diagnostic ability of artificial intelligence using deep learning analysis of cyst fluid in differentiating malignant from benign pancreatic cystic lesions. *Sci Rep*. 2019;9:6893.
101. Gerstung M, Papaemmanuil E, Martincorena I, et al. Precision oncology for acute myeloid leukemia using a knowledge bank approach. *Nat Genet*. 2017;49:332-340.
102. Joyner MJ, Paneth N. Promises, promises, and precision medicine. *J Clin Invest*. 2019;129:946-948.
103. Califf RM, Zarin DA, Kramer JM, et al. Characteristics of clinical trials registered in ClinicalTrials.gov, 2007-2010. *JAMA*. 2012;307:1838-1847.
104. He K, Zhang X, Ren S, et al. Deep residual learning for image recognition. In: *2016 IEEE Conference on Computer Vision and Pattern Recognition (CVPR)*. Institute of Electrical and Electronics Engineers, 2016;770-778.
105. Dai Z, Liu H, Le Q, et al. CoAtNet: marrying convolution and attention for all data sizes. *Adv Neural Inf Process Syst*. 2021;34.
106. Pham H, Dai Z, Xie Q, et al. Meta pseudo labels. In: *Proceedings of the IEEE/CVF Conference on Computer Vision and Pattern Recognition (CVPR)*. Institute of Electrical and Electronics Engineers and Computer Vision Foundation, 2021;11557-11568.
107. Wortsman M, Ilharco G, Gadre SY, et al. Model soups: averaging weights of multiple fine-tuned models improves accuracy without increasing inference time.
108. Chua IS, Gaziel-Yablowitz M, Korach ZT, et al. Artificial intelligence in oncology: Path to implementation. *Cancer Med*. 2021;10:4138-4149.
109. Briganti G, Le Moine O. Artificial intelligence in medicine: today and tomorrow. *Front Med (Lausanne)*. 2020;7:27.
110. Matheny ME, Whicher D, Thadaney Israni S. Artificial intelligence in health care: a report from the National Academy of Medicine. *JAMA*. 2020;323:509-510.

## ОБЗОРИ / REVIEWS

## ПОГЛЕД КЪМ СТАДИРАНЕТО НА КАРЦИНОМА НА ГЪРДАТА

*Н. Чилингирова**Клиника по медицинска онкология, МБАЛ „Сърце и Мозък” – Плевен*

## A LOOK AT BREAST CANCER STAGING

*N. Chilingirova**Medical Oncology Department, “Heart and Brain” Hospital – Pleven*

**Резюме:** Клиничното стадиране на рака на гърдата е идентично при всички подтипове на карцинома на гърдата, като се използва системата за стадиране на Американския съвместен комитет по рака и Международния съюз за контрол на рака American Joint Committee on Cancer and the International Union for Cancer Control (AJCC-UICC) за тумора, възлите, метастазите (TNM).

**Ключови думи:** карцином на гърдата, стадиране

**Адрес за кореспонденция:** доц. д-р Н. Чилингирова, дм, МБАЛ „Сърце и мозък“, ул. Пиер Кюри 2, 5800 Плевен, e-mail: n.chilingirova.pn@heartandbrain.bg

**Abstract:** Clinical staging of breast cancer is identical in all subtypes of breast cancer. We use the system of American Joint Committee on Cancer and the International Union for Cancer Control (AJCC-UICC) for the tumor, the lymph nodes and metastases (TNM).

**Key words:** breast cancer, staging

**Address for correspondence** Assoc. Prof. N. Chilingirova, MD, PhD, MHAT “Hearth and Brain”, 2 Pierre Curie str., BG – 5800 Pleven, e-mail: n.chilingirova.pn@heartandbrain.b

Основоположник на TNM системата за стадиране на онкологичните заболявания е Pierre Denoix, който я разработва във Франция през 40-те и 50-те години на XX век. За първи път през 1959 г. в САЩ правят опит за стандартизиране на системата за стадиране, които днес се представляват от American Joint Committee on Cancer (AJCC).

Най-новото издание на ръководството за стадиране на онкологичните заболявания на AJCC, осмо-то издание, е публикувано януари 2018 г. Оттогава AJCC реструктурира и актуализира своите процеси за класифициране и обработка на данни, свързани с ръководството за стадиране, и информацията вече може да бъде намерена в новата му онлайн страница за приложения. Следователно следващата актуализация на AJCC TNM – AJCC версия 9 TNM, ще бъде публикувана по електронен път и ще бъде пускана глава по глава. Първата глава от версия 9 AJCC TNM ръководството за стадиране е актуализираната система за стадиране на карцинома на маточната шийка, която бе публикувана през март 2021 г.

The TNM staging system for cancer was developed by Pierre Denoix in France in the 1940s and 1950s. The first attempt to standardize the staging system was made in the United States in 1959 and is now represented by the American Joint Committee on Cancer (AJCC).

The recent edition of the AJCC staging manual, the eighth edition, was published in January 2018. Since then, the AJCC has restructured and updated its classification and data processing processes related to the staging manual, and the information can now be found on its new online application page. Therefore, the next update of the AJCC TNM, AJCC version 9 TNM, will be published electronically and will be released chapter by chapter. The first chapter of the version 9 AJCC TNM staging manual is the updated cervical carcinoma staging system, which was published in March 2021.

Осмото издание включва две системи за стадиране – за анатомичния стадий, който обхваща размера на първичния тумор, статуса на лимфните възли и далечни метастази и прогностичния стадий, който включва грейда на тумора, хормонален рецепторен статус и експресия на онкогените, както и резултатите от генетични изследвания – за точно определяне на прогнозата на пациента [1, 2].

Прогностичното стадиране е предпочитано за проследяването и лечението на пациентите, но анатомичното стадиране е достъпно и в региони по света, където не е налично изследването на съответните биомаркери [3]. Интегрирането на прогностичното стадиране е от особено значение при карцинома на гърдата, тъй като последните постижения в терапиите, които се основават на рецепторния статус на индивида и констелацията на база мултигенните панели доведоха до революция в терапевтичното поведение.

Категориите за клинично анатомично стадиране на първичния тумор (T категории) варират от Tis до T4 и са идентични с тези на патологичното анатомично стадиране на първичния тумор (табл. 1) [2]. DCIS и болестта на Paget без подлежащ инвазивен карцином или DCIS се считат за категория Tis, независимо от размера на тумора. Една от промените в стадия на карцинома на гърдата в осмото издание на ръководството на AJCC е, че лобуларният карцином *in situ* вече не е включен като категория Tis, а по-скоро се счита за доброкачествено образуване, което е свързано с висок риск от развитие на карцином на гърдата в бъдеще. Плеоморфният лобуларен карцином *in situ* също не се разграничава отделно, тъй като съществуват недостатъчни данни по отношение прогнозата на този вариант на лобуларния карцином *in situ*.

Нивата на аксиларните лимфни възли се определят от съотношението на лимфния възел към малкия пекторален мускул (*pectoralis minor*). Аксиларните възли от първо ниво (ниво I) са разположени латерално спрямо латералната граница на малкия гръден мускул. Аксиларните възли от ниво II са разположени между медиалната и латерална граници на малкия пекторален мускул и включват интерпекторалните лимфни възли (лимфни възли на Ротер). Аксиларните лимфни възли от ниво III са разположени медиално от медиалния ръб на малкия пекторален мускул и инфериорно от ключицата. За клинично анатомично стадиране на лимфните възли, cN категориите варират от cNX до cN3 (табл. 2) [2].

The eighth edition includes two staging systems: anatomical staging, which includes primary tumor size, lymph node status, and distant metastases; and prognostic staging, which includes tumor grade, hormone receptor status, and oncogene expression, as well as genetic testing results, to accurately predict patient prognosis [1, 2].

Prognostic staging is preferred for patient follow-up and treatment, but anatomical staging is also available in regions of the world where biomarker testing is not available [3]. Integrating prognostic staging is particularly important in breast cancer, as recent advances in therapies based on an individual's receptor status and constellation of multigene panels have revolutionized treatment behavior.

The clinical anatomic staging categories of the primary tumor (T categories) range from Tis to T4 and are identical to those of the pathological anatomic staging of the primary tumor (Table 1) [2]. DCIS and Paget's disease without underlying invasive carcinoma or DCIS are considered to be in the Tis category, regardless of tumor size. One of the changes to the staging of breast cancer in the eighth edition of the AJCC manual is that lobular carcinoma *in situ* is no longer included as a Tis category, but rather is considered a benign entity that is associated with a higher risk of developing breast cancer in the future. Pleomorphic lobular carcinoma *in situ* is also not distinguished separately because there are insufficient data regarding the prognosis of this variant of lobular carcinoma *in situ*.

The levels of axillary lymph nodes are determined by the relationship of the lymph node to the *pectoralis minor* muscle. Level I axillary nodes are located lateral to the lateral border of the *pectoralis minor* muscle. Level II axillary nodes are located between the medial and lateral borders of the *pectoralis minor* muscle and include the interpectoral lymph nodes (Rother's nodes). Level III axillary lymph nodes are located medial to the medial border of the *pectoralis minor* muscle and inferior to the clavicle. For clinical anatomical staging of lymph nodes, cN categories range from cNX to cN3 (Table 2) [2].



**Таблица 1.** Анатомично стадиране на първичния тумор: клинично и патологично

**Table 1.** Anatomical staging of the primary tumor: clinical and pathological

T-категория	T критерии
T-category	T criteria
TX	Първичният тумор не може да бъде оценен The primary tumor cannot be evaluated
T0	<b>Няма данни за първичен тумор</b> <b>No evidence of a primary tumour</b>
Tis (DCIS)	Дуктален карцином in situ Ductal carcinoma in situ
Tis (Paget)	<b>Болест на Paget, неасоцирана с инвазивен карцином или DCIS</b> <b>Paget's disease not associated with invasive carcinoma or DCIS</b>
T1	Размер на тумора ≤ 20 mm Tumour size ≤ 20 mm
T1mi	Размер на тумора ≤ 1 mm Tumour size ≤ 1 mm
T1a	Размер на тумора > 1 mm, но ≤ 5 mm Tumour size > 1 mm but ≤ 5 mm
T1b	Размер на тумора > 5 mm, но ≤ 10 mm Tumour size > 5 mm but ≤ 10 mm
T1c	Размер на тумора > 10 mm, но ≤ 20 mm Tumour size > 10 mm but ≤ 20 mm
T2	Размер на тумора > 20 mm, но ≤ 50 mm Tumour size > 20 mm but ≤ 50 mm
T3	Размер на тумора > 50 mm Tumour size > 50 mm
T4	Тумор с директно ангажиране на гръдната стена и/или кожата с макроскопски промени Tumour with direct chest wall and/or skin involvement with macroscopic changes
T4a	Тумор с инвазия в гръдната стена Tumour with chest wall invasion
T4b	Тумор с макроскопски кожни промени включително улцерации и/или сателитни кожни нодули и/или едем Tumour with macroscopic skin changes including ulceration and/or satellite skin nodules and/or edema
T4c	Тумор с критерии както на T4a, така и на T4b Tumour with both T4a and T4b criteria
T4d	Инфламаторен карцином Inflammatory carcinoma

**Адаптирана по**  
**Adapted from**

Hortobagyi GN, Connolly JL, D'Orsi CJ, et al. Breast. In: Amin MB, Edge S, Greene F, et al. Eds.; American Joint Committee on Cancer. AJCC cancer staging manual. 8th ed. New York, NY: Springer, 2017; 589-636

**Таблица 2.** Клинично и анатомично стадиране на регионални лимфни възли

**Table 2.** Clinical and anatomical staging of regional lymph nodes

cN категория // cN category	
cNx	Регионалните лимфни възли не могат да бъдат оценени (възможно да са предварително отстранени) Regional lymph nodes cannot be evaluated (possibly previously removed)
cN0	Без метастази в регионални лимфни възли Without metastasis to regional lymph nodes
cN1	Метастази в подвижни ипсилатерални лимфни възли ниво I и/или ниво II Metastases to level I and/or level II mobile ipsilateral lymph nodes
cN1mi	Микрометастази // Micrometastasis
cN2	Метастази във фиксирани или уплътнени ипсилатерални аксиални лимфни възли ниво I и/или ниво II или метастази във вътрешни мамарни лимфни възли без аксиларни метастази Metastases to fixed or compacted level I and/or level II ipsilateral axillary lymph nodes or metastases to internal mammary lymph nodes without axillary metastases
cN2a	Метастази във фиксирани или уплътнени ипсилатерални аксиларни лимфни възли ниво I и/или ниво II Metastases to fixed or compacted level I and/or level II ipsilateral axillary lymph nodes
cN2b	Метастази във вътрешни мамарни лимфни възли без аксиларни метастази Metastases to internal mammary lymph nodes without axillary metastases

	<b>cN категория // cN category</b>
<b>cN3</b>	Метастази в ипсилатерални аксиални лимфни възли ниво III със или без метастази в аксиални лимфни възли ниво I и/или ниво II; или метастази в ипсилатерални вътрешни мамарни лимфни възли ниво I и/или ниво II; или метастази в ипсилатерални супраклавикуларни лимфни възли Metastases to ipsilateral axillary lymph nodes level III with or without metastases to axillary lymph nodes level I and/or level II; or metastases to ipsilateral internal mammary lymph nodes level I and/or level II; or metastases to ipsilateral supraclavicular lymph nodes
<b>cN3a</b>	Метастази в ипсилатерални аксиални лимфни възли ниво III със или без метастази в аксиални лимфни възли ниво I и/или ниво II Metastases to ipsilateral axillary lymph nodes level III with or without metastases to axillary lymph nodes level I and/or level II
<b>cN3b</b>	Метастази в ипсилатерални вътрешни мамарни лимфни възли ниво I и/или ниво II Metastases to ipsilateral internal mammary lymph nodes level I and/or level II
<b>cN3c</b>	Метастази в ипсилатерални супраклавикуларни лимфни възли Metastases to ipsilateral supraclavicular lymph nodes

**Адаптирана по // Adapted from** Hortobagyi GN, Connolly JL, D'Orsi CJ, et al. Breast. In: Amin MB, Edge S, Greene F, et al, eds.; American Joint Committee on Cancer. AJCC cancer staging manual. 8th ed. New York, NY: Springer, 2017; 589-636

Клиничното стадиране на метастазите варира от M0 до M1 (табл. 3) [2]. M0 отразява липсата на далечни метастази, а M1 съответно наличието на такива. Метастазите в цервикалните лимфни възли, контралатералните интрамамарни лимфни възли или контралатералните аксиларни лимфни възли се считат за далечни метастази. Четирите най-обичайни места за метастазиране са костите, белите дробове, мозъка и черния дроб.

Размерът на първичния тумор, заедно с наличието на ангажирани регионални лимфни възли и далечни метастази, дава общия анатомичен стадий, който варира от стадий 0 до стадий IV (табл. 4) [2].

В допълнение към грейда на тумора, хормон-рецепторния статус и онкогенна експресия (вкл. ER, PR и HER2) и резултатите от мултигенния панел към анатомичната информация предлагат по-точна прогноза. Въпреки че туморите с по-нисък грейд, ER-позитивните и PR-позитивните ту-

Clinical staging of metastases ranges from M0 to M1 (Table 3) [2]. M0 reflects the absence of distant metastases, and M1 the presence of distant metastases. Metastases to the cervical lymph nodes, contralateral intramammary lymph nodes, or contralateral axillary lymph nodes are considered distant metastases. The four most common sites of metastases are bone, lung, brain, and liver.

The size of the primary tumor, together with the presence of regional lymph node involvement and distant metastases, gives the overall anatomical stage, which ranges from stage 0 to stage IV (Table 4) [2].

In addition to tumor grade, hormone receptor status and oncogene expression (including ER, PR, and HER2) and multigene panel results in addition to anatomical information offer a more accurate prognosis. Although lower-grade, ER-positive,

**Таблица 3.** Анатомично стадиране на далечни метастази: клинично и патологично

**Table 3.** Anatomical staging of distant metastases: clinical and pathological

<b>M-категория</b>	<b>M-критерии</b>
<b>M category</b>	<b>M criteria</b>
M0	Без клинични и образни данни за далечни метастази No clinical and imaging evidence of distant metastases
cM0(i+)	Без клинични и образни данни за далечни метастази, но с туморни клетки или депозити с размер $\leq 0.2$ mm, установени в циркулиращата кръв, костния мозък или други нерегионални лимфни тъкани в отсъствие на клинични белези и симптоми за метастазиране Without clinical and imaging evidence of distant metastases but with tumour cells or deposits $\leq 0.2$ mm in size found in circulating blood, bone marrow or other non-regional lymphoid tissues in the absence of clinical signs and symptoms for metastasis
cM1	Далечни метастази на базата на клинични или образни данни Distant metastases based on clinical or imaging data
pM1	Хистологично доказани далечни метастази в солидни органи или ако не са в регионални лимфни възли, метастази $> 0.2$ mm Histologically proven distant metastases to solid organs or, if not in regional lymph nodes, metastases $> 0.2$ mm

**Адаптирана по // Adapted from** Hortobagyi GN, Connolly JL, D'Orsi CJ, et al. Breast. In: Amin MB, Edge S, Greene F, et al, eds.; American Joint Committee on Cancer. AJCC cancer staging manual. 8th ed. New York, NY: Springer, 2017; 589-636

мори са определяни като такива с по-благоприятна прогноза, резултатите от мултигенните панели предлагат още по-индивидуализирана прогностична информация [3].

and PR-positive tumors have been defined as having a more favourable prognosis, multigene panel results offer even more individualized prognostic information [3].

**Таблица 4.** Анатомично стадиране // **Table 4.** Anatomical staging

Стадий	Stage	TNM
Стадий 0	Stage 0	Tis, N0, M0
Стадий IA	Stage IA	T1, N0, M0
Стадий IB	Stage IB	T0, N1mi, M0
		T1, N1mi, M0
Стадий IIA	Stage IIA	T0, N1, M0
		T1, N1, M0
		T2, N0, M0
Стадий IIB	Stage IIB	T2, N1, M0
		T3, N0, M0
Стадий IIIA	Stage IIIA	T0, N2, M0
		T1, N2, M0
		T2, N2, M0
		T3, N1, M0
		T3, N2, M0
Стадий IIIB	Stage IIIB	T4, N0, M0
		T4, N1, M0
		T4, N2, M0
Стадий IIIC	Stage IIIC	Всяко T, N3, M0
Стадий IV	Stage IV	Всяко T, всяко N, M1

**Адаптирана по // Adapted from:** Hortobagyi GN, Connolly JL, D'Orsi CJ, et al. Breast. In: Amin MB, Edge S, Greene F, et al, eds.; American Joint Committee on Cancer. AJCC cancer staging manual. 8th ed. New York, NY: Springer, 2017; 589-636

Според осмото издание на ръководството на AJCC [2], грейдът на тумора, определен според хистологичната система за класифициране на Scarff, Bloom и Richardson (която е стандартизирана от Нотингамската група и се използва от Колегията на американските патолози), сега е препоръчителен компонент за определяне на стадия при карцинома на гърдата (за DCIS обаче адаптирания грейд трябва да бъде ядреният). Това допълнение към осмото издание на ръководството на AJCC признава важността на туморната диференциация, отразена от хистологичния грейд. Туморите с висок грейд имат по-лоша прогноза от тези с нисък, независимо от провежданата химио- или хормонална терапия. Хистологичният грейд е важен прогностичен фактор, независимо от размера на тумора и броя на положителните лимфни възли [4] (таблица 5).

Според осмото издание на ръководството на AJCC всички инвазивни карциноми трябва да имат ER, PR и HER2 статус, определен чрез използване на подходящите методи за анализ. Известен факт е, че ендокринните терапии могат да

According to the eighth edition of the AJCC guidelines [2], tumor grade, as determined by the Scarff, Bloom, and Richardson histologic grading system (which was standardized by the Nottingham Group and used by the College of American Pathologists), is now the recommended component of staging for breast cancer. (For DCIS, however, the adapted grade should be the nuclear grade.) This addendum to the eighth edition of the AJCC guidelines recognizes the importance of tumor differentiation as reflected by histologic grade; High-grade tumors have a worse prognosis than low-grade tumors, regardless of chemotherapy or hormonal therapy. Histological grade is an important prognostic factor, regardless of tumor size and number of positive lymph nodes [4] (Table 5).

According to the eighth edition of the AJCC guidelines, all invasive carcinomas should have ER, PR, and HER2 status determined using appropriate

**Таблица 5.** Патологични прогностични групи при карцином на гърдата, съгласно AJCC UICC (осмо издание)

**Table 5.** Pathological prognostic groups in breast cancer according to AJCC UICC (eighth edition)

TNM	Грейд Grade	HER2	ER	PR	Патологичен прогностичен стадий Pathological prognostic stage
Tis N0 M0	Всеки Each	Всеки Each	Всеки / Each	Всеки / Each	0
T1* N0 M0 T0 N1mi M0 T1* N1mi M0	G1	Позитивен Positive	Позитивен Positive	Позитивен / Positive	IA
			Негативен Negative	Негативен / Negative	IA
		Негативен Negative	Позитивен Positive	Позитивен / Positive	IA
			Негативен Negative	Негативен / Negative	IA
			Позитивен Positive	Позитивен / Positive	IA
			Негативен Negative	Негативен / Negative	IA
T1* N0 M0 T0 N1mi M0 T1* N1mi M0	G2	Позитивен Positive	Позитивен Positive	Позитивен / Positive	IA
			Негативен Negative	Негативен / Negative	IA
		Негативен Negative	Позитивен Positive	Позитивен / Positive	IA
			Негативен Negative	Негативен / Negative	IA
			Позитивен Positive	Позитивен / Positive	IA
			Негативен Negative	Негативен / Negative	IB
T1* N0 M0 T0 N1mi M0 T1* N1mi M0	G3	Позитивен Positive	Позитивен Positive	Позитивен / Positive	IA
			Негативен Negative	Негативен / Negative	IA
		Негативен Negative	Позитивен Positive	Позитивен / Positive	IA
			Негативен Negative	Негативен / Negative	IA
			Позитивен Positive	Позитивен / Positive	IA
			Негативен Negative	Негативен / Negative	IB
T0 N1** M0 T1* N1**M0 T2 N0 M0	G1	Позитивен Positive	Позитивен Positive	Позитивен / Positive	IA
			Негативен Negative	Негативен / Negative	IB
		Негативен Negative	Позитивен Positive	Позитивен / Positive	IB
			Негативен Negative	Негативен / Negative	IB
			Позитивен Positive	Позитивен / Positive	IIA
			Негативен Negative	Негативен / Negative	IIA
T0 N1** M0 T1* N1**M0 T2 N0 M0	G2	Позитивен Positive	Позитивен Positive	Позитивен / Positive	IA
			Негативен Negative	Негативен / Negative	IB
		Негативен Negative	Позитивен Positive	Позитивен / Positive	IB
			Негативен Negative	Негативен / Negative	IIA
			Позитивен Positive	Позитивен / Positive	IIA
			Негативен Negative	Негативен / Negative	IIA
T0 N1** M0 T1* N1** M0 T2 N0 M0	G3	Позитивен Positive	Позитивен Positive	Позитивен / Positive	IA
			Негативен Negative	Негативен / Negative	IIA
		Негативен Negative	Позитивен Positive	Позитивен / Positive	IIA
			Негативен Negative	Негативен / Negative	IIA
			Позитивен Positive	Позитивен / Positive	IB
			Негативен Negative	Негативен / Negative	IIA
T2 N1*** M0 T3 N0 M0	G1	Позитивен Positive	Позитивен Positive	Позитивен / Positive	IA
			Негативен Negative	Негативен / Negative	IIB
		Негативен Negative	Позитивен Positive	Позитивен / Positive	IIB
			Негативен Negative	Негативен / Negative	IIB
			Позитивен Positive	Позитивен / Positive	IA
			Негативен Negative	Негативен / Negative	IIB

TNM	Грейд Grade	HER2	ER	PR	Патологичен прогностичен стадий Pathological prognostic stage
T2 N1*** M0 T3 N0 M0	G2	Позитивен Positive	Позитивен Positive	Позитивен / Positive	IB
			Негативен Negative	Негативен / Negative	IIB
			Негативен Negative	Негативен / Negative	IIB
		Негативен Negative	Позитивен Positive	Позитивен / Positive	IB
			Негативен Negative	Негативен / Negative	IIB
			Негативен Negative	Негативен / Negative	IIB
T2 N1*** M0 T3 N0 M0	G3	Позитивен Positive	Позитивен Positive	Позитивен / Positive	IB
			Негативен Negative	Негативен / Negative	IIB
			Негативен Negative	Негативен / Negative	IIB
		Негативен Negative	Позитивен Positive	Позитивен / Positive	IIA
			Негативен Negative	Негативен / Negative	IIB
			Негативен Negative	Негативен / Negative	IIIA
T0 N2 M0 T1* N2 M0 T2 N2 M0 T3 N1*** M0 T3 N2 M0	G1	Позитивен Positive	Позитивен Positive	Позитивен / Positive	IB
			Негативен Negative	Негативен / Negative	IIIA
			Негативен Negative	Негативен / Negative	IIIA
		Негативен Negative	Позитивен Positive	Позитивен / Positive	IB
			Негативен Negative	Негативен / Negative	IIIA
			Негативен Negative	Негативен / Negative	IIIA
T0 N2 M0 T1* N2 M0 T2 N2 M0 T3 N1*** M0 T3 N2 M0	G2	Позитивен Positive	Позитивен Positive	Позитивен / Positive	IB
			Негативен Negative	Негативен / Negative	IIIA
			Негативен Negative	Негативен / Negative	IIIA
		Негативен Negative	Позитивен Positive	Позитивен / Positive	IB
			Негативен Negative	Негативен / Negative	IIIA
			Негативен Negative	Негативен / Negative	IIIB
T0 N2 M0 T1* N2 M0 T2 N2 M0 T3 N1*** M0 T3 N2 M0	G3	Позитивен Positive	Позитивен Positive	Позитивен / Positive	IIA
			Негативен Negative	Негативен / Negative	IIIA
			Негативен Negative	Негативен / Negative	IIIA
		Негативен Negative	Позитивен Positive	Позитивен / Positive	IIB
			Негативен Negative	Негативен / Negative	IIIA
			Негативен Negative	Негативен / Negative	IIIC
T4 N0 M0 T4 N1*** M0 T4 N2 M0 Any T N3 M0	G1	Позитивен Positive	Позитивен Positive	Позитивен / Positive	IIIA
			Негативен Negative	Негативен / Negative	IIIB
			Негативен Negative	Негативен / Negative	IIIB
		Негативен Negative	Позитивен Positive	Позитивен / Positive	IIIA
			Негативен Negative	Негативен / Negative	IIIB
			Негативен Negative	Негативен / Negative	IIIB
T4 N0 M0 T4 N1*** M0 T4 N2 M0 Any T N3 M0	G2	Позитивен Positive	Позитивен Positive	Позитивен / Positive	IIIA
			Негативен Negative	Негативен / Negative	IIIB
			Негативен Negative	Негативен / Negative	IIIB
		Негативен Negative	Позитивен Positive	Позитивен / Positive	IIIA
			Негативен Negative	Негативен / Negative	IIIB
			Негативен Negative	Негативен / Negative	IIIC

TNM	Грейд Grade	HER2	ER	PR	Патологичен прогностичен стадий Pathological prognostic stage
T4 N0 M0 T4 N1*** M0 T4 N2 M0 всяко T N3 M0	G3	Позитивен Positive	Позитивен Positive	Позитивен / Positive	IIIB
			Негативен Negative	Негативен / Negative	IIIB
			Негативен Negative	Негативен / Negative	IIIB
		Негативен Negative	Позитивен Positive	Позитивен / Positive	IIIB
			Негативен Negative	Негативен / Negative	IIIC
			Негативен Negative	Негативен / Negative	IIIC
Всяко T всяко N M1 Any T any N M1	Всеки Each	Всеки Each	Всеки Each	Всеки / Each	IV

TNM – тумор, лимфни възли, метастази – tumor, lymph node, metastases; AJCC – American Joint Committee on Cancer; UICC – Union for International Cancer Control

\*T1 включва T1mi // T1 includes T1mi.

\*\*N1 не включва N1mi. T1 N1mi M0 и T0 N1mi M0 тумори са включени в групата за прогностично стадиране на T1 N0 M0 туморите // N1 does not include N1mi. T1 N1mi M0 and T0 N1mi M0 tumors are included in the prognostic staging grading of T1 N0 M0 tumors

\*\*\*N1 включва N1mi. T2, T3 и T4 тумори с N1mi са включени в прогностичното стадиране с T2 N1, T3 N1 и T4 N1 респективно N1 includes N1mi. T2, T3, and T4 tumors with N1mi were included in prognostic staging with T2 N1, T3 N1, and T4 N1, respectively.

**Адаптирана по // Adapted from:** AJCC Cancer Staging Manual, 8th Edit., Springer International Publishing, 2017

забавят прогресията на ER- и PR-позитивните тумори [5, 6]. Амплификацията или свръхекспресията на ERBB2 (HER2), се свързва с по-лоша прогноза, независимо от статуса на лимфните възли [7, 8]. HER2 експресията е по-често срещана при инвазивния дуктален карцином, отколкото при инвазивния лобуларен, но се асоциира с лоша прогноза, когато се открие при лобуларен карцином [9]. Доказано е, че анти-HER2 терапиите имат ефект в подобряването на прогнозата на пациенти с HER2-позитивно заболяване [10] (таблица 6).

В допълнение към отделните индивидуални туморни маркери, напредъкът в сферата на генетиката доведе до прогностично профилиране. Основните подтипове на рак на гърдата включват луминален тип А, тип В, луминален HER2, HER2-позитивен, базално-клетъчен и тройно негативен, като всеки подтип има различна прогностична стойност [11]. Например пациентите с луминален тип А тумори имат най-добра прогноза, с 8% честота на локален рецидив в рамките на 10 години след органосъхраняваща операция или мастектомия и 3-4% възможност за регионален рецидив след органосъхраняваща операция или мастектомия [11].

Геномното профилиране доведе до разработването на няколко мултигенни панела, много от които са валидирани като прогностични способности. OncotypeDX е сред утвърдените панели и понас-

assays. It is well known that endocrine therapies can slow the progression of ER- and PR-positive tumors [5, 6]. Amplification or overexpression of ERBB2 (HER2) is associated with a worse prognosis, regardless of lymph node status [7, 8]. HER2 expression is more common in invasive ductal carcinoma than in invasive lobular carcinoma but is associated with a poor prognosis when detected in lobular carcinoma [9]. Anti-HER2 therapies have been shown to be effective in improving the prognosis of patients with HER2-positive disease [10] (Table 6).

In addition to individual tumor markers, advances in genetics have led to prognostic profiling. The major subtypes of breast cancer include luminal A, B, luminal HER2, HER2-positive, basal cell, and triple-negative, with each subtype having a different prognostic value [11]. For example, patients with luminal A tumors have the best prognosis, with an 8% local recurrence rate within 10 years after organ-conserving surgery or mastectomy and a 3-4% chance of regional recurrence after organ-conserving surgery or mastectomy [11].

Genomic profiling has led to the development of several multigene panels, many of which have been validated as prognostic tools. Oncotype DX is among the established panels and is currently

**Таблица 6.** TNM клинични прогностични групи при карцином на гърдата, AJCC UICC, осмо изд.

**Table 6.** TNM clinical prognostic groups in breast cancer, AJCC UICC, eighth ed.

TNM стадиране	Грейд	HER2 статус	ER	PR	Група клиничен прогностичен стадий...
TNM staging	Grade	HER2 status			Clinical prognostic stage group...
Tis N0 M0	Всеки Each	Всеки Each	Всеки Each	Всеки Each	0
T1* N0 M0 T0 N1mi M0 T1* N1mi M0	G1	Позитивен Positive	Позитивен Positive	Позитивен / Positive	IA
			Негативен Negative	Негативен / Negative	IA
			Негативен Negative	Негативен / Negative	IA
		Негативен Negative	Позитивен Positive	Позитивен / Positive	IA
			Негативен Negative	Негативен / Negative	IA
			Негативен Negative	Негативен / Negative	IB
T1* N0 M0 T0 N1mi M0 T1* N1mi M0	G2	Позитивен Positive	Позитивен Positive	Позитивен / Positive	IA
			Негативен Negative	Негативен / Negative	IA
			Негативен Negative	Негативен / Negative	IA
		Негативен Negative	Позитивен Positive	Позитивен / Positive	IA
			Негативен Negative	Негативен / Negative	IA
			Негативен Negative	Негативен / Negative	IB
T1* N0 M0 T0 N1mi M0 T1* N1mi M0	G3	Позитивен Positive	Позитивен Positive	Позитивен / Positive	IA
			Негативен Negative	Негативен / Negative	IA
			Негативен Negative	Негативен / Negative	IA
		Негативен Negative	Позитивен Positive	Позитивен / Positive	IA
			Негативен Negative	Негативен / Negative	IB
			Негативен Negative	Негативен / Negative	IB
T0 N1** M0 T1* N1** M0 T2 N0 M0	G1	Позитивен Positive	Позитивен Positive	Позитивен / Positive	IB
			Негативен Negative	Негативен / Negative	IIA
			Негативен Negative	Негативен / Negative	IIA
		Негативен Negative	Позитивен Positive	Позитивен / Positive	IB
			Негативен Negative	Негативен / Negative	IIA
			Негативен Negative	Негативен / Negative	IIA
T0 N1** M0 T1* N1** M0 T2 N0 M0	G2	Позитивен Positive	Позитивен Positive	Позитивен / Positive	IB
			Негативен Negative	Негативен / Negative	IIA
			Негативен Negative	Негативен / Negative	IIA
		Негативен Negative	Позитивен Positive	Позитивен / Positive	IB
			Негативен Negative	Негативен / Negative	IIA
			Негативен Negative	Негативен / Negative	IIA
T0 N1** M0 T1* N1** M0 T2 N0 M0	G3	Позитивен Positive	Позитивен Positive	Позитивен / Positive	IB
			Негативен Negative	Негативен / Negative	IIA
			Негативен Negative	Негативен / Negative	IIA
		Негативен Negative	Позитивен Positive	Позитивен / Positive	IIA
			Негативен Negative	Негативен / Negative	IIA
			Негативен Negative	Негативен / Negative	IIA

TNM стадиране TNM staging	Грейд Grade	HER2 статус HER2 status	ER	PR	Група клиничен прогностичен стадий... Clinical prognostic stage group...
T2 N1*** M0 T3 N0 M0	G1	Позитивен Positive	Позитивен Positive	Позитивен / Positive	IB
			Негативен Negative	Негативен / Negative	IIA
		Негативен Negative	Позитивен Positive	Позитивен / Positive	IIA
			Негативен Negative	Негативен / Negative	IIB
			Позитивен / Positive	IIB	
			Негативен / Negative	IIB	
T2 N1*** M0 T3 N0 M0	G2	Позитивен Positive	Позитивен Positive	Позитивен / Positive	IB
			Негативен Negative	Негативен / Negative	IIA
		Негативен Negative	Позитивен Positive	Позитивен / Positive	IIA
			Негативен Negative	Негативен / Negative	IIB
			Позитивен / Positive	IIB	
			Негативен / Negative	IIIB	
T2 N1*** M0 T3 N0 M0	G3	Позитивен Positive	Позитивен Positive	Позитивен / Positive	IB
			Негативен Negative	Негативен / Negative	IIB
		Негативен Negative	Позитивен Positive	Позитивен / Positive	IIB
			Негативен Negative	Негативен / Negative	IIB
			Позитивен / Positive	IIIA	
			Негативен / Negative	IIIA	
T0 N2 M0 T1* N2 M0 T2 N2 M0 T3 N1*** M0 T3 N2 M0	G1	Позитивен Positive	Позитивен Positive	Позитивен / Positive	IIA
			Негативен Negative	Негативен / Negative	IIIA
		Негативен Negative	Позитивен Positive	Позитивен / Positive	IIIA
			Негативен Negative	Негативен / Negative	IIIA
			Позитивен / Positive	IIIA	
			Негативен / Negative	IIIB	
T0 N2 M0 T1* N2 M0 T2 N2 M0 T3 N1*** M0 T3 N2 M0	G2	Позитивен Positive	Позитивен Positive	Позитивен / Positive	IIA
			Негативен Negative	Негативен / Negative	IIIA
		Негативен Negative	Позитивен Positive	Позитивен / Positive	IIIA
			Негативен Negative	Негативен / Negative	IIIA
			Позитивен / Positive	IIIA	
			Негативен / Negative	IIIB	
T0 N2 M0 T1* N2 M0 T2 N2 M0 T3 N1*** M0 T3 N2 M0	G3	Позитивен Positive	Позитивен Positive	Позитивен / Positive	IIB
			Негативен Negative	Негативен / Negative	IIIA
		Негативен Negative	Позитивен Positive	Позитивен / Positive	IIIA
			Негативен Negative	Негативен / Negative	IIIA
			Позитивен / Positive	IIIB	
			Негативен / Negative	IIIC	
T4 N0 M0 T4 N1*** M0 T4 N2 M0 Всяко/Each T N3 M0	G1	Позитивен Positive	Позитивен Positive	Позитивен / Positive	IIIA
			Негативен Negative	Негативен / Negative	IIIB
		Негативен Negative	Позитивен Positive	Позитивен / Positive	IIIB
			Негативен Negative	Негативен / Negative	IIIB
			Позитивен / Positive	IIIB	
			Негативен / Negative	IIIC	



TNM стадиране TNM staging	Грейд Grade	HER2 статус HER2 status	ER	PR	Група клиничен прогностичен стадий... Clinical prognostic stage group...
T4 N0 M0 T4 N1*** M0 T4 N2 M0 Всяко/Each T N3 M0	G2	Позитивен Positive	Позитивен Positive	Позитивен / Positive	IIIA
			Негативен Negative	Негативен / Negative	IIIB
		Негативен Negative	Позитивен Positive	Позитивен / Positive	IIIB
			Негативен Negative	Негативен / Negative	IIIB
			Позитивен Positive	Позитивен / Positive	IIIB
			Негативен Negative	Негативен / Negative	IIIC
T4 N0 M0 T4 N1*** M0 T4 N2 M0 Всяко/Each T N3 M0	G3	Позитивен Positive	Позитивен Positive	Позитивен / Positive	IIIB
			Негативен Negative	Негативен / Negative	IIIB
		Негативен Negative	Позитивен Positive	Позитивен / Positive	IIIB
			Негативен Negative	Негативен / Negative	IIIB
			Позитивен Positive	Позитивен / Positive	IIIC
			Негативен Negative	Негативен / Negative	IIIC
Всяко/Each T Всяко/ Each N M1	Всеки Each	Всеки Each	Всеки Each	Всеки Each	IV

TNM – тумор, лимфни възли, метастази– tumor, lymph node, metastases; AJCC – American Joint Committee on Cancer; UICC – Union for International Cancer Control.

\*T1 включва T1mi. // T1 includes T1mi.

\*\*N1 не включва N1mi. T1 N1mi M0 и T0 N1mi M0 тумори са включени в групата за прогностично стадиране на T1 N0 M0 туморите

N1 does not include N1mi. T1 N1mi M0 and T0 N1mi M0 tumors are included in the prognostic staging grading of T1 N0 M0 tumors

\*\*\*N1 включва N1mi. T2, T3 и T4 тумори с N1mi са включени в прогностичното стадиране с T2 N1, T3 N1 и T4 N1 респективно

N1 includes N1mi. T2, T3 and T4 tumors with N1mi were included in the prognostic staging with T2 N1, T3 N1 and T4 N1 respectively

**Адаптирана по // Adapted based on:** AJCC Cancer Staging Manual, 8th Edit., Springer International Publishing, 2017

тоящем е включен в прогностичното стадиране на осмото издание на ръководството на AJCC [12]. Осмото издание на ръководството на AJCC вече включва OncotypeDX скората за рецидив за потенциално намаляване стадия на туморите (downstaging) [3]. Например за пациенти с T1 и T2 ER-, PR-позитивни и HER2-негативни тумори без ангажиране на лимфни възли резултатът на OncotypeDX по отношение на вероятност за рецидив по-малко от 11 поставя тумора в същата прогностична категория като туморите T1aN0M0 или T1bN0M0 и туморът бива стадирани в общата таблица за прогностичните етапи на AJCC като прогностичен етап I (таблица 7).

Изследването на геномен профил не е необходимо за определяне на патологичен прогностичен стадий. Въпреки това могат да бъдат направени геномни профили за определяне на подходящо лечение. Ако тестът OncotypeDx се извършва в случаи с T1N0M0 или T2N0M0, и тумор, който е HER2-негативен и ER-позитивен, и резултатът за

included in the prognostic staging of the eighth edition of the AJCC guidelines [12]. The eighth edition of the AJCC guidelines now includes an Oncotype DX recurrence score for potential downstaging of tumors [3]. For example, for patients with T1 and T2 ER-, PR-positive, and HER2-negative tumors without lymph node involvement, an Oncotype DX recurrence probability score of less than 11 places the tumor in the same prognostic category as T1aN0M0 or T1bN0M0 tumors and the tumor is staged in the AJCC prognostic staging table as prognostic stage I (Table 7).

Genomic profiling is not required to determine pathologic prognostic staging. However, genomic profiling may be performed to determine appropriate treatment. If OncotypeDx is performed in cases with T1N0M0 or T2N0M0, and a tumor that

**Таблица 7.** Генетичен профил за патологично прогностично стадиране

**Table 7.** Genetic profile for pathological prognostic staging

При OncotypeDx скор по-малък от 11					
TNM	Грейд Grade	HER2	ER	PR	Патологична прогностична група Pathologic prognostic group
T1 N0 M0 T2 N0 M0	Всеки Each	Негативен Negative	Позитивен Positive	Всеки Each	IA

рецидив е по-малък от 11, случаят трябва да бъде определен като патологичен прогностичен стадий от група IA. Ако OncotypeDx не е извършено или ако е извършено и резултатът OncotypeDx не е наличен, или е 11 или по-голям за пациенти с T1-2 N0 M0 HER2-негативен, ER-позитивен карцином, тогава се определя групата на прогностичния стадий въз основа на анатомичните категории и биомаркерите. Към момента OncotypeDx е единственият мултигенен панел, включен за класифициране на патологичния прогностичен стадий, тъй като проспективните данни от ниво I подкрепят тази употреба за пациенти с резултат под 11. Бъдещи актуализации на системата за стадиране може да включват резултати от други мултигенни панели за добавяне на кохорти от пациентски прогностични групи въз основа на наличните доказателства. Разбирането за включването или изключването в таблицата на анализ на геномния профил не е одобрение на който и да е специфичен анализ и не трябва да ограничава подходящата клинична употреба на други геномни анализи въз основа на доказателства в хода на лечението.

Включването на биомаркери в прогностичната система за стадиране води до миграция на стадия при определени пациенти. Например пациент с карцином в стадий T2N1M0, грейд 2-3 и тройно негативен, ще бъде категоризиран като стадий IIB според анатомичното стадиране на AJCC и като стадий IIIB според клинично прогностичното стадиране на AJCC. Пациент с карцином в стадий T3N0M0, грейд 1-3 и експресира ER, PR и HER2, ще бъде категоризиран като стадий IIB според анатомичното стадиране на AJCC и като стадий IB според клинично прогностичното стадиране. Като цяло, тройно-негативните тумори „увеличават“ своя прогностичен стадий, а от друга страна експресията на HER2 е фактор „понижаващ“ стадия (в предвид успеха на анти-HER2 терапиите през последните години)[13]. При прогностичната система за стадиране се приема, че пациентите получават подходящото системно лечение, включително анти-HER2 терапия, химиотерапия и хормонална терапия [14]. Примери за разлики между анатомични и прогностични етапни групи са показани в табл. 8 [2].

is HER2-negative and ER-positive, and the recurrence score is less than 11, the case should be assigned to pathologic prognostic staging group IA. If OncotypeDx is not performed, or if OncotypeDx is performed and the OncotypeDx score is not available or is 11 or greater for patients with T1-2 N0 M0 HER2-negative, ER-positive carcinoma, then the prognostic staging group is determined based on anatomical categories and biomarkers. Currently, OncotypeDx is the only multigene panel included for pathological prognostic staging, as prospective Level I data support this use for patients with a score below 11. Future updates to the staging system may incorporate results from other multigene panels to add cohorts of patient prognostic groups based on available evidence. Understanding the inclusion or exclusion of a genomic profile analysis in the table is not an endorsement of any specific assay and should not limit the appropriate clinical use of other evidence-based genomic analyses in the course of treatment.

The inclusion of biomarkers in the prognostic staging system results in stage migration in certain patients. For example, a patient with a T2N1M0 cancer, grade 2–3, and triple negative, would be categorized as stage IIB according to the AJCC anatomical staging and as stage IIIB according to the AJCC clinical prognostic staging. A patient with a T3N0M0 cancer, grade 1-3, and expressing ER, PR, and HER2, would be categorized as stage IIB according to the AJCC anatomical staging and as stage IB according to the clinical prognostic staging. In general, triple-negative tumors “upgrade” their prognostic stage, while on the other hand, HER2 expression is a “downgrade” factor (given the success of anti-HER2 therapies in recent years)[13]. The prognostic staging system assumes that patients receive appropriate systemic treatment, including anti-HER2 therapy, chemotherapy, and hormonal therapy [14]. Examples of differences between anatomical and prognostic staging groups are shown in Table 8 [2].

**Таблица 8.** Примери при миграция на стадия // **Table 8.** Examples of stage migration

TNM	Биомаркери // Biomarkers	AJCC анатомично стадиране AJCC anatomic staging	AJCC прогностично стадиране AJCC prognostic staging
T2N0M0	Стадий 1-3, ER-позитивен, PR-позитивен или негативен, HER2-негативен, OncotypeDX score < 11 Grade 1-3, ER-positive, PR-positive or negative, HER2-negative, OncotypeDX score < 11	IIA	IA*
T2N1M0	Стадий 1-3, ER-позитивен, PR-позитивен, HER2-позитивен Grade 1-3, ER-positive, PR-positive, HER2-positive	IIB	IB**
T2N1M0	Стадий 1-3, ER-негативен, PR-негативен, HER2-негативен Grade 1-3, ER-negative, PR-negative, HER2-negative	IIB	IIIB**
T3N0M0	Стадий 1-3, ER-позитивен, PR-позитивен, HER2-позитивен Grade 1-3, ER-positive, PR-positive, HER2-positive	IIB	IB**
T3N0M0	Стадий 1-3, ER-негативен, PR-негативен, HER2-негативен Grade 1-3, ER-negative, PR-negative, HER2-negative	IIB	IIIB**
T3N2M0	Стадий 1-2, ER-позитивен, PR-позитивен, HER2-позитивен или негативен Grade 1-2, ER-positive, PR-positive, HER2-positive or negative	IIIA	IIA**

\*патологичен прогностичен стадий // pathological prognostic stage

\*\*клиничен прогностичен стадий // clinical prognostic stage

Адаптирана по // Adapted based on: Hortobagyi GN, Connolly JL, D'Orsi CJ, et al. Breast. In: Amin MB, Edge S, Greene F, et al., eds.; American Joint Committee on Cancer. AJCC cancer staging manual. 8th ed. New York, NY: Springer, 2017, 589-636

Стадията на заболяването има категоричен ефект върху терапевтичното поведение. По отношение на оперативните интервенции – основното съображение при определянето дали една операция може да е органосъхраняваща е размерът на първичния тумор. Като цяло, ако първичният тумор заема еквивалента на един квадрант на гърдата или по-малко, може да се опита операция за запазване на гърдата, включително при пациенти с мултифокално заболяване. От друга страна, при случаи на мултицентрично заболяване (заболяване, което е еквивалентно на повече от един квадрант на гърдата), често се налага мастектомия. Регионалната лимфаденопатия също може да повлияе на хирургичното лечение, т.е. ако например преди операцията се установи голям аксиларен обем лимфни възли, може да се извърши пълна аксиларна дисекция вместо биопсия на сентинелни лимфни възли и в съображение влиза лъчетерапия за аксилата.

The stage of the disease has a decisive effect on the therapeutic approach. Regarding surgical interventions: The main consideration in determining whether an operation can be organ-conserving is the size of the primary tumor. In general, if the primary tumor occupies the equivalent of one quadrant of the breast or less, breast-conserving surgery can be attempted, including in patients with multifocal disease. On the other hand, in cases of multicentric disease (disease that is equivalent to more than one quadrant of the breast), mastectomy is often required. Regional lymphadenopathy can also influence surgical treatment; i.e., if, for example, a large axillary lymph node volume is detected before surgery, a complete axillary dissection can be performed instead of sentinel lymph node biopsy and radiotherapy to the axilla is considered.

## БИБЛИОГРАФИЯ / REFERENCES

- Plichta JK, Campbell BM, Mittendorf EA, Hwang ES. Anatomy and breast cancer staging: is it still relevant? Surg Oncol Clin N Am, 2018;27(1):51-67.
- Hortobagyi GN, Connolly JL, D'Orsi CJ, et al. Breast. In: Amin MB, Edge S, Greene F, et al, eds; American Joint Committee on Cancer. AJCC cancer staging manual. 8th ed. New York, NY: Springer, 2017; 589-636.
- Giuliano AE, Connolly JL, Edge SB, et al. Breast cancer: major changes in the American Joint Committee on Cancer eighth edition cancer staging manual. CA Cancer J Clin, 2017;67(4):290-303.
- Schwartz AM, Henson DE, Chen D, Rajamardhan S. Histologic grade remains a prog-

- nostic factor for breast cancer regardless of the number of positive lymph nodes and tumor size: a study of 161 708 cases of breast cancer from the SEER Program. *Arch Pathol Lab Med*, 2014;138(8): 1048-1052.
5. Hammond ME, Hayes DF, Dowsett M, et al. American Society of Clinical Oncology/ College of American Pathologists guideline recommendations for immunohistochemical testing of estrogen and progesterone receptors in breast cancer. *J Clin Oncol*, 2010;28(16):2784-2795.
  6. Davies C, Godwin J, Gray R, et al. Early Breast Cancer Trialists' Collaborative Group. Relevance of breast cancer hormone receptors and other factors to the efficacy of adjuvant tamoxifen: patient-level meta-analysis of randomised trials. *Lancet*, 2011;378(9793):771-784.
  7. Slamon DJ, Clark GM, Wong SG et al. Human breast cancer: correlation of relapse and survival with amplification of the HER-2/neu oncogene. *Science*, 1987;235(4785):177-182.
  8. Ross JS, Slodkowska EA, Symmans WF et al. The HER-2 receptor and breast cancer: ten years of targeted anti-HER-2 therapy and personalized medicine. *Oncologist*, 2009;14(4):320-368.
  9. Rosenthal SI, Depowski PL, Sheehan CE, Ross JS. Comparison of HER-2/neu oncogene amplification detected by fluorescence in situ hybridization in lobular and ductal breast cancer. *Appl Immunohistochem Mol Morphol*, 2002;10(1):40-46.
  10. Slamon D, Eiermann W, Robert N, et al. Adjuvant trastuzumab in HER2-positive breast cancer. *N Engl J Med*, 2011;365(14):1273–1283.
  11. Voduc KD, Cheang MC, Tyldesley S et al. Breast cancer subtypes and the risk of local and regional relapse. *J Clin Oncol*, 2010;28(10):1684-1691.
  12. Xin L, Liu YH, Martin TA, Jiang WG. The era of multigene panels comes? the clinical utility of Oncotype DX and MammaPrint. *World J Oncol*, 2017;8(2):34-40.
  13. Cserni G, Chmielik E, Cserni B, Tot T. The new TNM-based staging of breast cancer. *Virchows Arch*, 2018;472(5):697-703.
  14. Abdel-Rahman O. Validation of the 8th AJCC prognostic staging system for breast cancer in a population-based setting. *Breast Cancer Res Treat*, 2018;168(1):269-275.

ОБЗОРИ / REVIEWS

**ПСИХООНКОЛОГИЯ – НЕИЗМЕННА ЧАСТ ОТ КОМПЛЕКСНАТА ГРИЖА  
ЗА ПАЦИЕНТИТЕ С ОНКОЛОГИЧНИ ЗАБОЛЯВАНИЯ**

**Т. Цонева, Н. Чилингирова**

Клиника по медицинска онкология, МБАЛ „Сърце и мозък“ – Плевен  
Медицински университет – Плевен

**PSYCHO-ONCOLOGY: AN INTEGRAL PART OF COMPREHENSIVE CARE  
FOR PATIENTS WITH ONCOLOGICAL DISEASES**

**T. Tsoneva, N. Chilingirova**

Medical Oncology Clinic MBAL “Heart and Brain” – Pleven  
Medical University – Pleven

„Няма надежда, която да не е примесена със страх,  
както и няма страх, който да не е примесен с надежда.“

**Baruch Spinoza**

“There is no hope unmingled with fear,  
and no fear unmingled with hope.”

**Baruch Spinoza**

**Резюме.** Психоонкологията е научна дисциплина, фокусирана върху изучаването на психологичните, емоционалните, социалните и поведенческите аспекти на онкологичните заболявания. Връзката между стресът и злокачествените заболявания е двупосочна. Излагането на хроничен стрес увеличава рискът от развитие на карцином, а самото заболяване и неговото лечение са причина за хроничен дистрес у пациентите. Честотата на онкологичните заболявания нараства все повече в световен мащаб, а с това нараства и тяхната значимост. В бъдеще психоонкологията ще е все по-важна част от комплексната грижа за пациентите със злокачествени заболявания, осигурявайки по-добро качество на живот на пациентите, семействата им и медицинските специалисти, участващи в тяхното диагностициране и лечение.

**Ключови думи:** психоонкология, онкологични заболявания, комплексна грижа онкоболните

**Адрес за кореспонденция:** д-р Т. Цонева, Клиника по медицинска онкология, МБАЛ „Сърце и мозък“ – Плевен, e-mail: teodora.tzoneva7@gmail.com

**Abstract.** Psychooncology is a scientific discipline focused on the study of the psychological, emotional, social, and behavioural aspects of cancer. The relationship between stress and malignancy is bidirectional. Exposure to chronic stress increases the risk of developing cancer, and the disease itself and its treatment cause chronic distress in patients. The incidence of cancer is increasing worldwide, and so is its importance. In the future, psycho-oncology will be an increasingly important part of the complex care of patients with malignant diseases, providing a better quality of life for patients, their families and the medical professionals involved in their diagnosis and treatment.

**Key words:** psycho-oncology, cancer, comprehensive cancer care

**Address for correspondence:** T. Tsoneva, MD, Medical Oncology Clinic MBAL “Heart and Brain” – Pleven e-mail: teodora.tzoneva7@gmail.com

Психоонкологията е научна дисциплина, която е фокусирана върху изучаването на психологичните, емоционалните, социалните и поведенческите аспекти на онкологичните заболявания [1]. Стремехът е, от една страна, да се отговори на въпросите как онкологичните заболявания се отразяват на ментално-

Psycho-oncology is a scientific discipline focused on studying the psychological, emotional, social, and behavioural aspects of cancer [1]. It aims to address questions about how cancer affects mental health, relationships, and quality of life while also developing practical strategies to sup-

то здраве, отношенията с околните и качеството на живот, а от друга страна, да се изградят практически приложими стратегии и подходи за подпомагане на пациентите, семействата им и медицинските специалисти, ангажирани с лечението им.

Исторически психоонкологията бележи началото си през 1970 г., когато се наблюдава и напредък във възможностите за лечение на карцинома. Това съвпадение не е случайно, тъй като чрез подобряване на прогнозата на заболяването, намалява стигмата относно злокачествените заболявания, които преди това са възприемани като „смъртна присъда“. Така започва да се обръща все по-голямо внимание върху психо-социалните аспекти на тази група от заболявания. Освен това се установява, че психичният дистрес може да повлияе както на качеството на живот, така и на отговора към прилаганото лечение [2].

Връзката между стресът и злокачествените заболявания е двупосочна. Излагането на хроничен стрес увеличава риска от развитие на карцином, а самото заболяване и свързаното с него лечение е причина за хроничен дистрес у пациентите.

Хроничният стрес непрекъснато активира оста хипоталамус-хипофиза-надбъбречна жлеза (HPA) и симпатиково-адрено-медуларната (SAM) система. Хормоните на стреса могат да насърчат туморогенезата, да стимулират растежа, ангиогенезата, метастазирането и прогресията на заболяването [3]. Доказано е също, че хроничният стрес е свързан с развитие на резистентност към прилаганата химиотерапия [4] (фиг. 1).

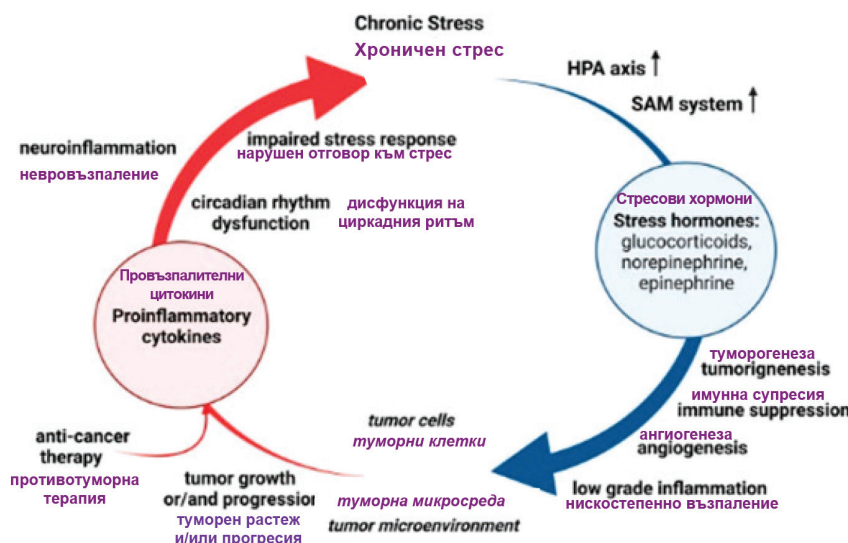
Това подчертава и засилва ролята на психоонкологията в комплексната грижа за пациентите

port patients, their families, and the healthcare professionals involved in their treatment. Historically, psycho-oncology emerged in the 1970s, coinciding with advancements in cancer treatments. This was not accidental: as cancer prognosis improved, the stigma surrounding it as a “death sentence” began to diminish, allowing greater focus on the psycho-social dimensions of the disease. Additionally, it was found that psychological distress could affect not only quality of life but also the response to treatment [2].

The relationship between stress and cancer is bidirectional. Chronic stress increases the risk of developing cancer, while cancer itself and its associated treatments are sources of chronic distress for patients.

Chronic stress continuously activates the hypothalamic-pituitary-adrenal (HPA) axis and the sympathetic-adrenal-medullary (SAM) system. Stress hormones can promote tumor growth, angiogenesis, metastasis, and disease progression [3]. Chronic stress has also been shown to contribute to resistance to chemotherapy [4] (Fig. 1).

The role of psycho-oncology in comprehensive cancer care is increasingly emphasized. The patient’s relationship with their diagnosis can be divided into several stages: immediately before



Фиг. 1 / Fig. 1

Адаптирана по // Adapted from: Sanja Vignjević Petrinović, Maja S Milošević, Dragana Marković, Sanja Momčilović et al. Interplay between stress and cancer – A focus on inflammation, 2023 Mar 20

с онкологични заболявания. Взаимоотношенията между пациента и диагнозата могат да бъдат разделени условно на няколко етапа: непосредствено преди поставянето на диагноза, след диагностициране, преди лечението и след провеждане на лечение [5]. Онкологичните заболявания и диагностицирането им могат да предизвикат различни емоции у пациента – тревожност, дистимия, дисфория, страх, ярост, а понякога и вина. Промяната в концепцията за Аза, несигурността в бъдещето, загубата на автономност са само част от психологическите аспекти, изживявани от пациента.

Проучвания доказват, че около 40% от пациентите със злокачествени заболявания изпитват клинично значими тревожни и депресивни разстройства [6]. Анамнестичните данни за психично разстройство в миналото увеличават дори повече риска от възникването им. Освен влошаването на качеството на живот те водят и до влошено придържане към лечението и съдействие от страна на пациента. Важно за специалистите по медицинска онкология е да разграничават непатологичните реакции към предизвикателствата на заболяването от клинично значимите психопатологични състояния като тревожно и депресивно разстройство.

Тревожността е нормална психологическа реакция към събития, които са приемани за заплаха. Нейната тежест, продължителност, интензитет и влияние върху ежедневието са превръщат в клиничен проблем. Въпреки че не е официална психиатрична диагноза, страхът от прогресия при пациенти с карцином по време на активно лечение и страхът от рецидив след проведено активно лечение са допълнително значими клинични състояния, свързани със специфична за злокачествените заболявания тревожност [7]. Според препоръките на ESMO медицинските специалисти могат да използват кратък въпросник за бърза оценка на моментното състояние на пациента като Generalized Anxiety Disorder-7 (GAD-7) questionnaire [7] (фиг. 2).

След оценка на нивото на тревожността съществува алгоритъм за поведението на медицинските специалисти при пациенти с тревожни разстройства (фиг. 3).

По отношение на депресивните състояния ESMO предлага задаването на няколко лесни въпроса за бърза начална оценка на състоянието на пациента – дали се чувства депресиран и в дистрес (one-stem question) и дали се чувства в потиснато настроение със загуба на интерес към нормалните ежедневни активности (low mood and loss of interest; two-stem questions) [7] (фиг. 4).

diagnosis, post-diagnosis, pre-treatment, and post-treatment [5]. Cancer and its diagnosis provoke various emotions in patients, including anxiety, dysthymia, dysphoria, fear, anger, and sometimes guilt. Changes in self-concept, uncertainty about the future, and loss of autonomy are just some of the psychological aspects experienced by patients.

Studies show that approximately 40% of cancer patients experience clinically significant anxiety and depressive disorders [6]. A medical history of mental health disorders further increases the risk of these conditions. In addition to deteriorating quality of life, these disorders lead to poorer adherence to treatment. For oncology specialists, it is essential to distinguish between normal reactions to the disease's challenges and clinically significant psychopathological conditions such as anxiety or depressive disorders.

Anxiety is a normal psychological response to perceived threats. However, its severity, duration, intensity, and impact on daily functioning can make it a clinical problem. While not a formal psychiatric diagnosis, fear of progression during active cancer treatment and fear of recurrence post-treatment are significant clinical concerns specific to cancer-related anxiety [7]. According to the European Society for Medical Oncology (ESMO), healthcare professionals can use a short questionnaire to quickly assess the patient's current anxiety level, such as the Generalized Anxiety Disorder-7 (GAD-7) questionnaire [7] (Fig. 2).

After assessing anxiety levels, a structured algorithm guides healthcare professionals in managing anxiety disorders (Fig. 3).

For depressive conditions, ESMO recommends initial screening with simple questions about whether the patient feels depressed or distressed (one-stem question) or experiences low mood and loss of interest in normal activities (two-stem questions) [7] (Fig. 4).

GAD-7				
Over the <b>last 2 weeks</b> , how often have you been bothered by the following problems? <i>(Use "✓" to indicate your answer)</i>	Not at all	Several days	More than half the days	Nearly every day
1. Feeling nervous, anxious or on edge	0	1	2	3
2. Not being able to stop or control worrying	0	1	2	3
3. Worrying too much about different things	0	1	2	3
4. Trouble relaxing	0	1	2	3
5. Being so restless that it is hard to sit still	0	1	2	3
6. Becoming easily annoyed or irritable	0	1	2	3
7. Feeling afraid as if something awful might happen	0	1	2	3

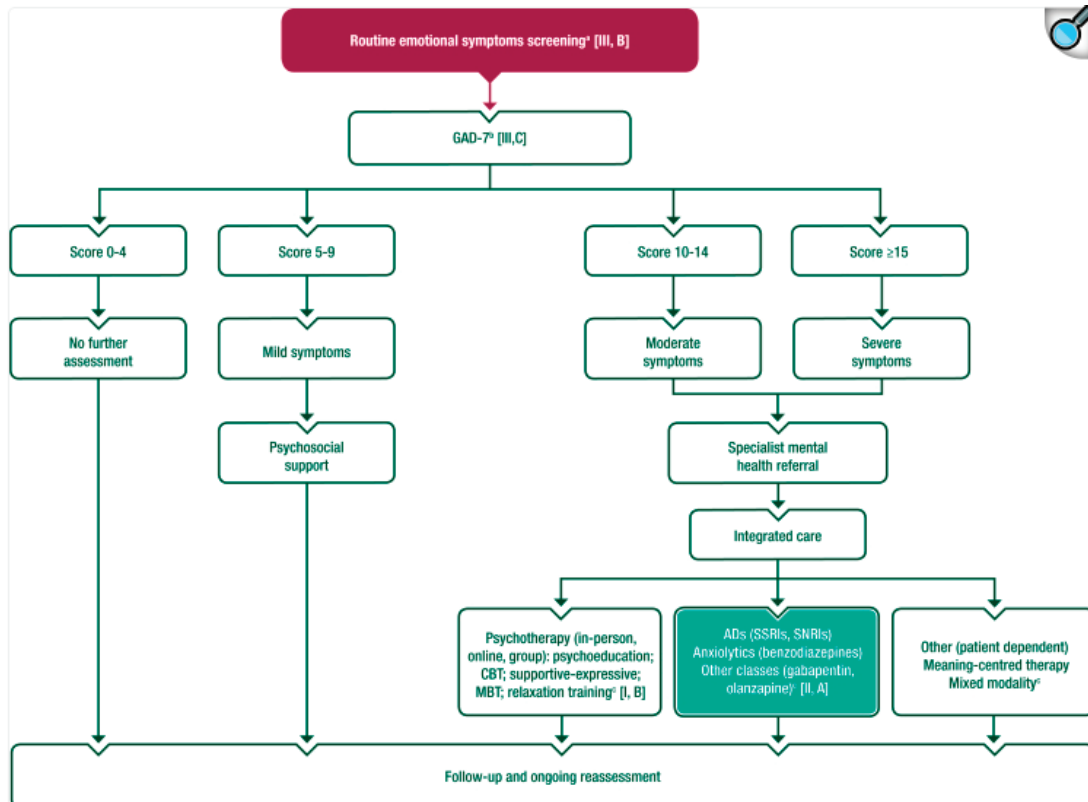
  

Total Score	Anxiety Severity
1-4	Minimal Anxiety
5-9	Mild Anxiety
10-14	Moderate Anxiety
15-21	Severe Anxiety

Фиг. 2. Generalised Anxiety Disorder-7 questionnaire

Fig. 2. Generalized Anxiety Disorder-7 (GAD-7) questionnaire

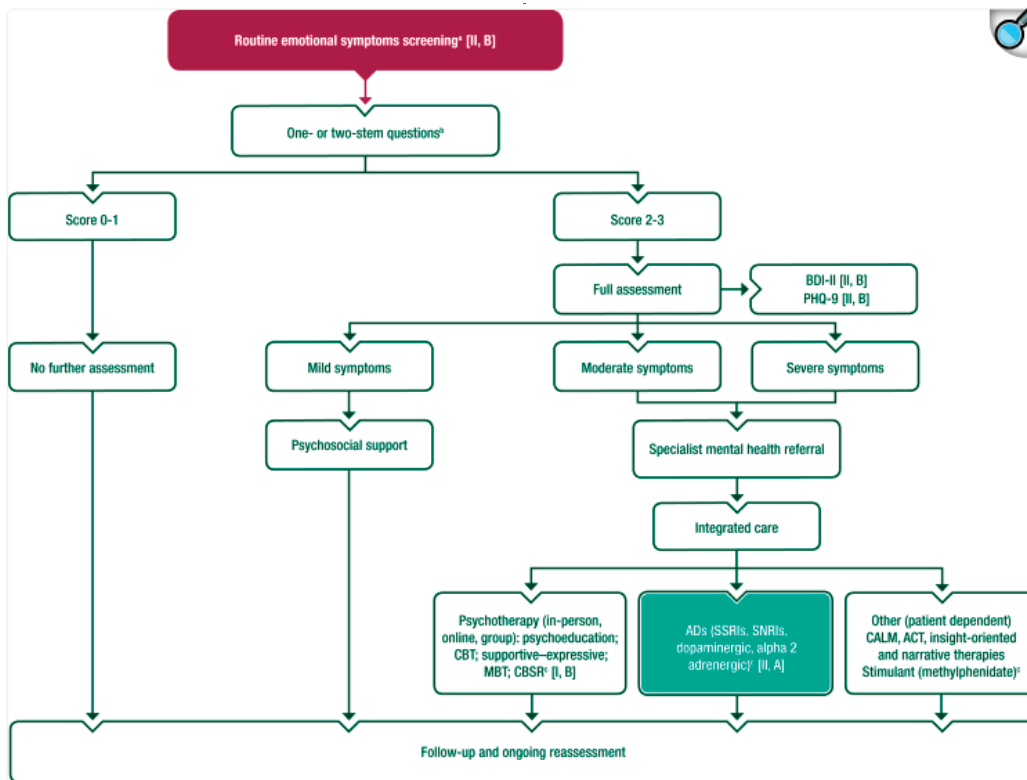
Адаптирана по // Adapted from: GAD-7 Scoring, Graphing, and Administering Now in BON, released January 7, 2020



Фиг. 3. Алгоритъм за поведение при пациенти с тревожни разстройства // Fig. 3. Management Algorithm for Anxiety Disorders

Адаптирана по // Adapted from: L Grassi, R Caruso, MB Riba, M Lloyd-Williams, D Kissane, G Rodin, D McFarland, R Campos-Ródenas, R Zachariae, D Santini, CI Ripamonti; ESMO Guidelines Committee et al. Anxiety and depression in adult cancer patients: ESMO Clinical Practice Guideline, April 2023





**Фиг. 4.** Бърза начална оценка на състоянието на пациента // **Fig. 4.** Quick initial assessment of the patient's condition

Адаптирана по // Adapted from: L Grassi, R Caruso, MB Riba, M Lloyd-Williams, D Kissane, G Rodin, D McFarland, R Campos-Ródenas, R Zachariae, D Santini, CI Ripamonti; ESMO Guidelines Committee et al. Anxiety and depression in adult cancer patients: ESMO Clinical Practice Guideline, April 2023

При установяване на симптоми, свързани с депресивно разстройство, се прилагат по-задълбочени скали за оценка, като например Beck Depression Inventory-II или Patient Health Questionnaire-9.

Първата стъпка в оказването на помощ и подкрепа за пациентите със злокачествени заболявания и психични разстройства е идентифицирането на психичен проблем. Обикновено медицинските специалисти са ориентирани към разпознаването и лечението на физическите симптоми на онкологичното заболяване и фокусът им остава встрани от психичното здраве на пациента. След откриването на психичен проблем е уместна консултацията с психиатър или психолог, който да определи необходимото лечение – чрез психотерапия (най-предпочитаният метод е когнитивно-поведенческата психотерапия), медикаментозно лечение или и двете.

Честотата на онкологичните заболявания нараства все повече в световен мащаб, а с това нараства и тяхната значимост. В бъдеще психоонкологията ще става все по-важна част от комплексната грижа за пациентите със злокачествени заболявания, осигурявайки по-добро качество на живот на пациентите, техните семейства и медицинските специалисти, участващи в тяхното диагностициране и лечение.

When depressive symptoms are identified, more complex assessment tools, such as the Beck Depression Inventory-II or the Patient Health Questionnaire-9, are applied.

The first step in supporting cancer patients with mental health issues is identifying the problem. Healthcare providers often focus on managing the physical symptoms of cancer, leaving mental health concerns unaddressed. Once a mental health issue is identified, referral to a psychiatrist or psychologist is appropriate to determine the necessary treatment, which may include psychotherapy (with cognitive-behavioural therapy being the most preferred), medication, or a combination of both.

With the global increase in cancer prevalence, psycho-oncology is becoming an increasingly important component of comprehensive cancer care, ensuring better quality of life for patients, their families, and the healthcare professionals involved in diagnosis and treatment.

## БИБЛИОГРАФИЯ / REFERENCES

1. Българска асоциация по психоонкология. <https://bapo.bg/onkopsihologiya/science/>.
2. Jimmie C. Holland M et al. History of Psycho-Oncology: Overcoming Attitudinal and Conceptual Barriers“; Psychosomatic Medicine 2002;64:206-221.
3. Petrinović SV, Milošević MS, Marković D, et al. Interplay between stress and cancer – A focus on inflammation; Front Physiol. 2023 Mar 20;
4. <https://www.cancer.gov/about-cancer/coping/feelings/stress-fact-sheet>
5. Wang Y, Feng W et al. Cancer-related psychosocial challenges; 6 October 2022
6. Habimana S, Biracyaza E, Mpunga T et al. Prevalence and associated factors of depression and anxiety among patients with cancer seeking treatment at the Butaro Cancer Center of Excellence in Rwanda; Front. Public Health, 16 February 2023.
7. Grassi L, Caruso R, Riba MB et al. ESMO Guidelines Committee Anxiety and depression in adult cancer patients: ESMO Clinical Practice Guideline.

ОБЗОРИ / REVIEWS

**СТРЕС СРЕД МЕДИЦИНСКИТЕ ОНКОЛОЗИ: ВЛИЯНИЕТО НА БЪРНАУТ И КАК ДА СЕ СПРАВИМ С НЕГО**

**А. Тупаров**

МБАЛ „Сърце и мозък“ – Плевен

**STRESS AMONG MEDICAL ONCOLOGISTS: THE INFLUENCE OF BURNOUT AND HOW TO COPE WITH IT**

**A. Tuparov**

MHAT „Heart and Brain“ – Pleven

**Резюме.** Бърнаутът, който засяга между 40-80% от медицинските онколози, е сложен проблем, включващ емоционално изтощение, деперсонализация и намалено усещане за лична удовлетвореност. Моделът на професионално удовлетворение на Станфорд разглежда както индивидуалните, така и системните фактори, като акцентира върху три основни елемента: ефективност на практиката, лична устойчивост и култура на благополучие. Алтернативният модел за бърнаут на д-р Финкелстейн преосмисля модела на Станфорд и включва три основни фактора, допринасящи за бърнаута: неизбежно страдание, морален дистрес и „допълнителни пречки“.

**Ключови думи:** онколози, стрес, прегаряне, стратегии за справяне

**Адрес за кореспонденция:** д-р Ангел Тупаров, e-mail: acho1988@abv.bg

**Abstract.** Burnout, estimated to affect between 40-80% of medical oncologists, is a complex issue encompassing emotional exhaustion, depersonalization, and a decreased sense of personal accomplishment. The Stanford Model of Professional Fulfilment considers both individual and system-level factors with three main elements of efficiency of practice, personal resilience, and culture of wellness. Dr. Finkelstein’s alternate model for burnout reimagines the Stanford Model with three main factors contributing to burnout: inevitable suffering, moral distress, and “extra junk”.

**Key words:** oncologists, stress, burnout, coping strategies

**Address for correspondence:** Angel Tuparov, MD, e-mail: acho1988@abv.bg

Според алтернативния модел на д-р Финкелстейн неизбежното страдание произтича от емоционалната тежест, свързана с грижите за пациенти с рак. Интервенции като коучинг, терапия и майндфулнес са полезни, но трябва да се предлагат автентично, а не като схеми за печалба. „Допълнителни пречки“ представляват административни натоварвания, които отвлечат вниманието от грижата за пациентите. Някои инициативи имат за цел да облекчат тези натоварвания, но тяхната ефективност изисква критична оценка. Моралният дистрес възниква, когато външни ограничения възпрепятстват етичните действия на индивида.

Бърнаутът засяга не само отделни професионалисти, но и цялата здравна система, водейки до ранни пенсионираня, по-ниско качество на гри-

In Dr. Finkelstein’s alternate model, inevitable suffering arises from the emotional toll of Providing cancer patient care. While interventions like coaching, therapy, and mindfulness are beneficial, they must be offered genuinely, not as profit-driven schemes. “Extra junk” refers to administrative burdens that take away from patient care. Some initiatives aim to alleviate these burdens, but their effectiveness needs critical evaluation. Finally, moral distress occurs when external constraints hinder an individual’s ethical actions.

Burnout affects not just individual professionals but also the entire healthcare system, leading to early retirements, lower quality care, and worsening

жите и влошени здравни резултати. Осъзнавайки това, US Oncologist General очертава подход за справяне с бърнаута, който изисква културни промени на всички нива в здравната система [3].

Медицинските онколози трябва да бъдат устойчиви, а част от решението е свързано с индивидуалното разпознаване на бърнаута, баланса между работа и личен живот и намирането на радост в работата. Въпреки това са нужни по-големи културни промени към справедливост и равнопоставеност както в здравеопазването, така и в по-широкото общество. Това включва приоритет върху разнообразието в работната сила, хуманни политики за отпуск по болест и майчинство и намаляване на ненужните административни тежести. Академичните институции също имат роля в популяризирането на менторството, признаването на приноса на недопредставени групи и подкрепата за изследванията на бърнаута. Ефективното справяне с бърнаута изисква цялостен подход, който отчита индивидуалните и системните фактори, защитава системните реформи и приоритизира справедливостта и равнопоставеността в здравната система [2].

Концепцията за «бърнаут» обикновено поражда образ на изгорена земя, без значителна растителност и липса на живот. Когато хората изпитват бърнаут в професионалния си живот, изглежда, че им липсват интерес и ентузиазъм. „Огънят в сърцето“, който някога е бил силен и вдъхновяващ, намалява до приглушено и бързо избледняващо сияние. Обикновено понятието „бърнаут“ е по-подходящо за обозначаване на намаляване на радостните преживявания, отколкото за пълна липса на ентузиазъм [5].

## БЪРНАУТ И СВЪРЗАНИТЕ С НЕГО ЕФЕКТИ

Феноменът на бърнаут може да се опише като чувство на разочарование или провал в професията. Той е добре документиран в популярната преса и изглежда особено присъщ за хора в професии с високо ниво на стрес, като лекари, диспечери на въздушния трафик, служители на реда и пожарникари. Скорошно проучване в *Journal of Clinical Oncology* документира мащаба на проблема с бърнаута сред медицинските онколози – приблизително 60% от тях изпитват това явление [1].

Хората, които се борят с проблема на разочарованието, се трансформират от грижовни личности в апатични. Те заменят ангажираността и състраданието с отчужденост и емоционална без-

health outcomes. Recognizing this, the US Oncologist General has outlined an approach to address burnout that requires cultural changes at all levels of the healthcare ecosystem [3].

Medical oncologists are resilient, and part of the solution lies in individual recognition of burnout, work-life balance, and finding joy in work. However, larger cultural shifts towards justice and equity, both within healthcare and broader society, are needed. This includes prioritizing workforce diversity, humane sick and maternity leave policies, and reducing unnecessary administrative burdens. Academic institutions also have a role in promoting mentorship, recognizing the contributions of underrepresented groups, and supporting burnout research. Addressing burnout effectively requires a comprehensive approach that considers individual and system-level factors, advocating for systemic reforms, and prioritizing justice and equity within the healthcare ecosystem [2].

The concept of “burnout” typically generates a vision of a scorched earth with no meaningful vegetation and a lack of life. When people experience burnout in their professional lives, they seem to lack interest and enthusiasm. The “fire in the belly” that was once a roaring inferno diminishes to a dimly lit and quickly fading ember. Usually, the concept of “brownout” is more germane to a decrease in joy-filled experiences than to a complete lack of enthusiasm [5].

## BURNOUT AND ITS ASSOCIATED EFFECTS

the phenomenon of burnout can be described as frustration or a sense of failure in one’s profession. It has been well chronicled in the lay press and seems particularly indigenous to persons in high-stress occupations, such as medical oncologists, air traffic controllers, law enforcement personnel, and fire fighters. A recent survey in the *Journal of Clinical Oncology* documented the magnitude of the problem of burnout among medical oncologists – approximately 60% experience this phenomenon [1].

People who struggle with the issue of disillusionment transform from caring individuals to apathetic ones; they replace commitment and compassion for aloofness and emotional indifference; and they

различност. Отвореността и топлотата се заменят със защитна, отбранителна и егоцентрична нагласа. Доверието и вярата биват подкопавани от подозрение, оптимизмът и ентузиазмът се размиват от чувства на цинизъм и сарказъм. Тези тревожни емоции и нагласи не са ограничени само до някои членове на онкологичната общност, а са разпространени сред лекарите като цяло [2-4].

Неформалните разговори в коридорите по време на големи събития или паузи за кафе често са по-достовверен барометър на удовлетворението от публикуваните проучвания. Зависимостта от химически вещества (особено алкохолизъм), самоубийствата и междуличностните конфликти са добре документирани сред медицинските онколози. Скорошно проучване установи по-висока консумация на алкохол сред онколозите в сравнение с общата медицинска популация, като прекаляването с алкохола изглежда е свързано с бърнаута [4]. Две изследвания документират, че 40-50% от медицинските онколози изпитват непропорционални нива на стрес, депресия и емоционално изтощение [2, 3]. Честотата на алкохолизма в професията на медицинския онколог е сериозен проблем [5]. Очевидното неудовлетворение и нещастие сред мнозина онколози не могат да бъдат пренебрегнати. В условията на нарастващи финансови ограничения и бюрократични намеси в здравеопазването тези проблеми ще продължат да се засилват, а професионалният морал ще се влошава още повече. Финансовите, административните и правните въпроси, върху които клиницистите имат минимален контрол, са значими източници на стрес, които не могат да бъдат подценени.

Бърнаутът е сложен проблем, който се характеризира с три основни теми: емоционално изтощение, деперсонализация и намалено усещане за лична удовлетвореност. Разпространението на бърнаута се оценява на между 40-80% [1], което подчертава широкото въздействие на бърнаута както върху индивидите, така и върху здравната система като цяло. Ранните изследвания върху бърнаута бяха фокусирани само върху личностни черти на онколозите, като перфекционизъм и способност за отлагане на удовлетворението. Въпреки това днес се признава, че бърнаутът не е само индивидуален проблем, а системен. В медицинската онкологична общност нараства разбирането, че е наложително да се вземат предвид ефектите на системните фактори върху бърнаута.

Станфордският модел на професионално удовлетворение [2] обхваща както личностни, така и системни фактори в диаграма, която включва три

exchange openness and warmth for a protective, defensive, and self-serving posture. Trust and faith become eroded by suspicion; optimism and enthusiasm are diluted by feelings of cynicism and sarcasm. These distressing feelings and attitudes are not limited to only some members of the oncologic community but are certainly prevalent among physicians as a group [2-4].

Casual conversations in hallways during major meetings or during coffee breaks are often a more revealing barometer of satisfaction than are published surveys. Chemical dependence (especially alcoholism), suicide, and interpersonal discord have been well documented among the ranks of medical oncologists. A recent study found a higher consumption of alcohol among oncologists than among the general medical population, and heavy drinking seems associated with burnout [4]. Two surveys have documented that 40 to 50% of medical oncologists experience disproportionate levels of stress, depression, and emotional exhaustion [2, 3]. The frequency of alcoholism in the medical oncology profession is a problem [5]. The palpable discontent and unhappiness among many oncologists cannot prudently be ignored. As we enter an era of increasingly burdensome fiscal constraints and of bureaucratic intrusions into the delivery of health care, these issues will continue to escalate, and professional morale will deteriorate further. Financial, administrative, and legal issues, of which clinicians have minimal control, are clear stressors that cannot be discounted.

Burnout is a complex issue that is characterized by three key themes: emotional exhaustion, depersonalization, and a decreased sense of personal accomplishment. The prevalence of burnout is estimated to be between 40-80% [1], a figure that emphasizes the widespread impact of burnout on both individuals and the healthcare system as a whole. Early research on burnout focused solely on personality traits associated with oncologists, such as perfectionism and ability to delay gratification. However, it is now widely recognized that burnout is not solely an individual challenge, but a systemic one. There is growing recognition in the medical oncology community that it is imperative to consider the effect of system-level factors.

The Stanford Model of Professional Fulfillment [2] incorporates both personal and system-level factors in a diagram that consists of three outer elements:

външни елементи: ефективност на практиката, лична устойчивост и култура на благополучие, обществени ядра на професионалното удовлетворение. Алтернативният модел на бърнаут на д-р Финкелстейн усъвършенства тези елементи, за да дефинира три основни фактора, водещи до бърнаут: неизбежно страдание, морален дистрес и „допълнителни пречки“.

Първият фактор е вътрешното страдание и процесът на вторично травмиране, свързани с предоставянето на грижи за пациенти с рак. Стратегиите за справяне с неизбежното страдание, свързано с работата в медицинската онкология, включват коучинг, терапия, водене на дневник и практики на осъзнатост. Важно е обаче да се внимава, тъй като обществото, особено в контекста на късния капитализъм, може да експлоатира нуждата от подобни интервенции и да приоритизира печалбата пред автентичната подкрепа.

Вторият фактор са „допълнителните пречки“, като нарастващото административно натоварване и дейностите, които не са свързани директно с грижата за пациенти. Това включва времето, прекарано в електронни медицински записи (ЕМЗ) и пациентски портали, предварителни одобрения, изисквани от застрахователните компании, и финансови натоварвания. В академичните и изследователските центрове задълженията по преподаване и изследователска дейност също включват значителни административни задължения, като подготовка на лекции и писане на ръкописи, които не получават адекватно възнаграждение или институционална подкрепа. Усилия за справяне със системните фактори, допринасящи за бърнаута, включват инициативи като модули за практика на Американската медицинска асоциация (АМА), подобрения в ефективността на работния поток, управление на риска и подобрения в условията на труд. Важно е обаче да се оценява критично ефективността на тези интервенции, за да не се допусне случайно увеличаване на натоварването и стреса върху медицинските онколози.

Третият фактор е моралният дистрес, който първоначално е изследван в литературата за медицинските сестри [3] и сега се разбира като основен двигател на бърнаута сред медицинските онколози. Моралният дистрес възниква, когато медицинските онколози се сблъскват с външни ограничения, които пречат на способността им да следват действия, съответстващи на техните етични ценности [4]. Един забележителен пример е напрежението между приоритизирането на здравето на пациентите и финансовите съображения в страни

ефективност на практиката, лична устойчивост, и култура на благополучие, обхващащи ядрото на професионалното удовлетворение. Д-р Финкелстейн усъвършенства тези елементи, за да дефинира три основни фактора, водещи до бърнаут: неизбежно страдание, морален дистрес, и „extra junk“.

Първият фактор е вътрешното страдание, и процесът на вторично травмиране, свързани с предоставянето на грижи за пациенти с рак. Стратегиите за справяне с неизбежното страдание, свързано с работата в медицинската онкология, включват коучинг, терапия, водене на дневник и практики на осъзнатост. Важно е обаче да се внимава, тъй като обществото, особено в контекста на късния капитализъм, може да експлоатира нуждата от подобни интервенции и да приоритизира печалбата пред автентичната подкрепа.

Вторият фактор са „допълнителните пречки“, като нарастващото административно натоварване и дейностите, които не са свързани директно с грижата за пациенти. Това включва времето, прекарано в електронни медицински записи (ЕМЗ) и пациентски портали, предварителни одобрения, изисквани от застрахователните компании, и финансови натоварвания. В академичните и изследователските центрове задълженията по преподаване и изследователска дейност също включват значителни административни задължения, като подготовка на лекции и писане на ръкописи, които не получават адекватно възнаграждение или институционална подкрепа. Усилия за справяне със системните фактори, допринасящи за бърнаута, включват инициативи като модули за практика на Американската медицинска асоциация (АМА), подобрения в ефективността на работния поток, управление на риска и подобрения в условията на труд. Важно е обаче да се оценява критично ефективността на тези интервенции, за да не се допусне случайно увеличаване на натоварването и стреса върху медицинските онколози.

Третият фактор е моралният дистрес, който първоначално е изследван в литературата за медицинските сестри [3] и сега се разбира като основен двигател на бърнаута сред медицинските онколози. Моралният дистрес възниква, когато медицинските онколози се сблъскват с външни ограничения, които пречат на способността им да следват действия, съответстващи на техните етични ценности [4]. Един забележителен пример е напрежението между приоритизирането на здравето на пациентите и финансовите съображения в страни

с ниски и средни доходи, особено когато стандартът на грижа не може да бъде постигнат поради липса на ресурси [5]. Пандемията от COVID само ускори развитието на морален дистрес сред медицинските онколози поради допълнителни ограничения на ресурсите, политики за безопасност, които затрудняват ориентиранията към пациента грижи и повишен риск за личното здраве.

Вредните ефекти на бърнаута са се разпространили отвъд отделните медицински онколози, засягайки цялата здравна система като цяло [6]. Бърнаутът е утежил недостига на кадри, тъй като медицинските онколози се пенсионираат рано или преминават към неклинични кариери – явление, ускорено от пандемията COVID-19. Резултатът е по-ниско качество на здравните грижи на по-висока цена и влошени здравни показатели на населението. Необходимостта от спешни действия за справяне с бърнаута вече е формално призната от US Oncology General [6]. В последното си становище US Oncology General представя многостранен подход, който включва както индивидуални, така и системни интервенции за справяне с бърнаута. Това становище признава, че бърнаутът произтича от морален дистрес и етичен дисонанс, освен добре познатите фактори като дълги работни часове, електронни медицински записи (ЕМЗ) и тежки административни задачи. По същия начин литературата вече подчертава сложния и многопластов характер на бърнаута [3].

Смятаме че справянето с моралния дистрес, изисква културни промени и ангажираност на всяко ниво в сложната здравна система, тъй като техническите или повърхностни промени сами по себе си е малко вероятно да бъдат ефективни в среда с разнообразни заинтересовани страни и конкуриращи се интереси.

За щастие, нараства разбирането, че медицинските онколози са устойчиви личности, които са преодолели значителни и предимно системни предизвикателства, за да стигнат до своите текущи позиции. Това започва с индивидите, които разпознават признаците на бърнаут в себе си и своите колеги, поддържат баланс между работа и личен живот и продължават да намират моменти на радост и лично удовлетворение в работата си. Но като част от по-широката културна промяна, те трябва също така да подкрепят справедливостта и равноправието в обществото, а не само в рамките на здравеопазването. Това включва приоритизиране на разнообразието в работната сила, което допринася за задържането на здравните работници, както и за подобряване на културната компетентност

(LMICs), especially when the standard of care is not achieved due to lack of resources [5]. The COVID pandemic has only hastened the development of moral distress among medical oncologists due to additional resource constraints, safety policies that impair patient-centered care, and heightened risk to personal health.

The harmful effects of burnout have extended past individual medical oncologists to impact on the entire healthcare system as a whole [6]. Burnout has exacerbated work-force shortages as medical oncologists have retired early or transitioned to non-clinical careers, a phenomenon accelerated by the COVID-19 pandemic. The result is lower quality healthcare at a higher cost and worsening population health outcomes; the urgent need to address burnout has now been formally recognized by the United States (US) Oncology General [6]. In a recent advisory, the US Oncology General outlined a multifaceted approach that considers both individual and system-level interventions to address burnout. This advisory also acknowledges that burnout arises from moral distress and ethical dissonance in addition to well-known factors that include long work hours, EMRs and burdensome administrative tasks. Similarly, the literature now highlights the complex and multidimensional nature of burnout [3].

We believe that addressing moral distress requires cultural changes and commitment at every level of the complex healthcare ecosystem as technical or surface-level changes alone are unlikely to be effective in a landscape of various stakeholders and competing interests.

Fortunately, there is a growing understanding that medical oncologists are inherently resilient individuals who have overcome significant and largely systemic challenges to reach their current positions. This starts with individuals who recognize signs of burnout in themselves and in their peers, maintain work-life balance, and continue to find moments of joy and personal fulfillment in their work. But as part of a comprehensive cultural shift, individuals should also advocate for justice and equity in society, not just within the realm of healthcare. This includes prioritizing diversity in the workforce, which contributes to healthcare worker retention as well as improved cultural competency and patient trust in the healthcare system

и доверието на пациентите в здравната система [8]. Въпреки това тежестта на промените не трябва да пада изцяло върху индивидите, а справянето с неравенствата трябва да бъде приоритет за лидерите в здравния сектор. Това включва прилагане на системни промени като създаване на хуманни политики за отпуск по болест и майчинство за медицинските онколози, намаляване на ненужните административни тежести и създаване на разнообразна здравна работна сила.

Съществуват многобройни възможности за подобрене на системите в областта на академичната медицина, като академичните институции трябва да отдават по-голяма стойност на менторските дейности, да признават приноса на недопредставените групи и да подкрепят изследванията в областта на бърнаута в медицинското образование [6]. Много организации признават необходимостта от изпълнителни лидери за ръководство на системните промени, което доведе до създаването на длъжността „главен служител по благополучието“ (ГСБ) [4]. Успехът и ефективността на ГСП се измерват чрез конкретни мерки за проследяване на честотата на бърнаута и професионалното удовлетворение в организацията, като ранните доклади предполагат, че ГСП играе ключова роля в системното справяне с бърнаута [5]. Медицинските онколози могат да се присъединят към групи за застъпничество като Американската медицинска асоциация (АМА), за да подкрепят усилията за защита на правата на лекарите [7] и да подобрят качеството на живота им. АМА предлага множество образователни ресурси, включително инструментариум за подобряване на качеството и рамката Plan-Do-Study-Act (PDSA) за идентифициране на възможности за оптимизиране на работния процес в клиниката и впоследствие разработване на план за тестване и прилагане на промените [3]. Този процес може да се приложи на всички нива – от индивидуалния работен процес на лекаря до оптимизирането на системните процеси [2].

Скорошни изследвания подчертават ползите от модел, базиран на екипна работа [1], за облекчаване на натоварването на медицинските онколози, които, по правило, са изправени пред трудната задача да осигуряват препоръчителните 16.7 часа превантивни, хронични и остри грижи дневно. Чрез възприемане на екипен подход, тази цифра може да бъде намалена до значим, но изпълним обем от 9.3 часа на ден.

#### **Проучване на онколозите**

През последните 5 до 10 години съществува общо усещане за неудовлетвореност сред редо-

[8]. However, the burden of change should not be placed entirely on the individual, and addressing disparities should be a priority for leaders within the healthcare ecosystem. This includes implementing system-level changes such as creating humane sick and maternity leave policies for medical oncologists, reducing unnecessary administrative burdens, and creating a diverse healthcare workforce.

There are numerous opportunities to improve systems within the field of academic medicine, and academic institutions should place greater value on mentorship activities, recognize the contributions of underrepresented groups, and support research in the field of burnout within medical education [6]. Many organizations have recognized the need for executive leadership to direct system level changes, resulting in the creation of the chief wellness officer (CWO) role [4]. The success and efficacy of CWOs is measured by specific metrics designed to track rates of burnout and professional fulfillment within the organization, and early reports suggest that CWOs play a pivotal role in addressing burnout in a systematic fashion [5]. Medical oncologists can join advocacy groups such as the American Medical Association (AMA) to support efforts to protect physician rights [7] and improve their quality of life. The AMA offers multiple educational resources, including a toolkit on quality improvement and the Plan-Do-Study-Act (PDSA) framework for identifying opportunities for optimizing the clinic workflow and subsequently developing a plan to test and implement changes [3]. This process can be applied at all levels, from an individual physician's workflow to streamlining system-wide processes [2].

Recent research underscores the benefits of a team-based model [1]. in lightening the workload of medical oncologists, who, on average, face the daunting task of providing an unattainable 16.7 hours' worth of recommended preventive, chronic, and acute care daily. By adopting team-based care, this figure can be reduced to a significant but feasible 9.3 hours per day.

#### **Survey of Oncologists**

During the past 5 to 10 years, a general perception of unhappiness has existed among the “rank and



вите членове на онкологичната общност, но малко усилия са положени за проверка на това недоволство. В едно интересно проучване са изпратени въпросници до 1,000 случайно избрани абонати на Journal of Clinical Oncology [1]. Участниците са помолени да опишат своите очаквания и обучение, както и честотата на бърнаута в професионалните си дейности. Въпросникът разглежда и причините за бърнаута и предлага мерки за облекчение. Включва както въпроси с избор на отговори, така и въпроси с отворен отговор. Изненадващо високият процент на попълване на въпросника (60%) може да е доказателство за дълбокия емоционален отклик, предизвикан от това проучване. От отговорите 85% са получени през първите 2 седмици. От особено значение е, че повечето отговорили са активно практикуващи клиницисти, които отделят средно между 70 и 79% от времето си за грижи за пациенти. Само 1-9% от тях участват предимно в клинични или лабораторни изследвания.

Като цяло 56% от участниците съобщават, че са изпитвали бърнаут. Най-голямата подгрупа, която е преживяла този феномен, са 60% (N = 219) от онези, които са завършили обучението си между 1970 и 1979 г. Корелацията между честотата на бърнаута и географското местоположение не е значима между урбанизирани и селски практики. В контраст, онколозите в университетски и институционални структури съобщават за честота на бърнаут от 47% в сравнение с 66% за практикуващи в онкология и вътрешни болести (P = 0.0003). Несъмнено, тази разлика отразява, поне отчасти, по-интензивните клинични отговорности [4].

## ФОКУС НА ОНКОЛОГИЧНИТЕ ПРОГРАМИ

Съществуват няколко възможни обяснения за тревожното откритие на бърнаут сред медицинските онколози. Най-честият фактор, предизвикващ бърнаут, е свързан с палиативната или симптоматично-поддържащата грижа. Някои участници (56%) изпитват разочарование и чувство на провал. Този процент корелира пряко с часовете, отделяни за грижа за пациентите.

Заклученията от проучването на случайно избрани онколози са субективни и провокативни. Основният фокус на повечето онкологични програми и областите с най-голямо значение е активното лечение на пациентите с използване на сложни многомодални програми, които включват лъчева терапия, химиотерапия, биологични

file” of the oncologic community; however, minimal efforts have been invested to verify this discontent. In a fascinating study, questionnaires were mailed to 1,000 randomly selected subscribers of the Journal of Clinical Oncology [1]. Respondents were asked to describe their expectations and training and frequency of burnout in their professional activities. The causes of burnout and suggestions for alleviation were also addressed. The questionnaire included both multiple-choice and open-ended questions. The surprisingly high rate of completion of the questionnaire (60%) may be evidence of the deep emotional chord that was struck by this study. Of the responses, 85% were received in the first 2 weeks. Of special importance is that most respondents were active, practicing clinicians who devoted a median of 70 to 79% of their time to patient care. Only 1 to 9% of them were involved predominantly in clinical or laboratory research.

Overall, 56% of respondents reported that they felt burntout. The largest subgroup who experienced this phenomenon was the 60% (N = 219) who completed their training between 1970 and 1979. The correlation between the frequency of burnout and the geographic location was not significant between urban and rural practitioners. In contrast, institution- or university-based oncologists reported a 47% burnout rate in comparison with a 66% rate for practitioners in oncology and in internal medicine (P = 0.0003). Undoubtedly, this difference reflects, at least in part, more intense clinical responsibilities [4].

## ONCOLOGY PROGRAMS FOCUS

Several possible explanations exist for the disturbing finding of burnout among medical oncologists. The most consistent factor provoking burnout was related to palliative or symptomatic-supportive care. Some respondents (56%) were frustrated and had a sense of failure. This percentage correlated directly with hours of patient care.

The conclusions associated with the survey of randomly selected oncologists are subjective and provocative. The targeted thrust of most oncology programs and the areas that receive greatest emphasis are the active treatment of patients with the use of complex multimodality programs that involve radiation therapy, chemotherapy, biologic-re-

модификатори и хирургична намеса. Преобладаващата част от тези пациенти имат неизлечими заболявания и могат да получат само ограничена активна противотуморна терапия. През остатъка от живота им се провеждат симптоматични и поддържащи мерки. Повечето онкологични програми вероятно трябва да преориентират фокуса си така, че палиативните грижи да заемат по-голямо място, тъй като този тип лечение заема по-голямата част от работния ден на онколога. Онколозите трябва да признаят абсолютната неизбежност на емоционалното „разрушение“, ако възприемат основната си роля като унищожаване на злокачественото заболяване. В момента възможността за пълно излекуване на разпространено заболяване е възможна само при малък брой пациенти със специфични неоплазми, като герминативни тумори, лимфопролиферативни заболявания и някои видове рак на гърдата. Изкуството и науката на участие в клинични изследвания и оценката на статистическите аспекти на новите разработки на лекарства са важни по време на онкологичното обучение. Пренасочването на фокуса към управлението на пациенти, за които активното лечение вече не е подходящо поради клиничното им състояние и липсата на ефективни терапии, може да бъде полезно [6].

## ОГРАНИЧЕНИ ТЕРАПЕВТИЧНИ ПОСТИЖЕНИЯ

Друг фактор за бърнаута може да бъде липсата на «магически лек», който повече тревожи основните изследователи, отколкото практичните клиницисти, и се оказва трудно постижима цел. Безспорно са постигнати значителни успехи в лечението на пациенти със злокачествени заболявания. За повечето пациенти с напреднал рак качеството на живот е доста по-добро в сравнение с преди десетилетие, особено по отношение на болковия контрол и симптоматичните грижи. Въпреки това, изглежда, че съществува пропаст между учените, които постигат интересни и широко обсъждани открития, и медицинските онколози, които се сблъскват с практическите реалности на клиничната медицина и понякога нереалистичните очаквания на пациентите и техните семейства [5].

## ПРЕВЕНЦИЯ НА БЪРНАУТА

Темата за бърнаута се разширява. Обсъждани са различни теми и са препоръчани ме-

содifiers, and surgical intervention. The overwhelming proportion of these patients have diseases that are incurable, and such patients may receive only a limited amount of active anticancer therapy. Their remaining duration of survival involves symptomatic and supportive measures. Most oncology programs should probably reorient the focus so that emphasis on palliative care is greater because this type of treatment will consume most of the oncologist's active practicing day. Oncologists must recognize the absolute inevitability of an emotional "meltdown" if they perceive that their primary role is to eradicate malignant disease. Currently, the possibility of outright cure of disseminated disease applies to a few patients with selected neoplasms, such as germ cell tumors, lymphoproliferative disorders, and some breast cancers. The art and science of orchestrating and participating in investigational clinical trials and an appreciation of the statistical nuances of new drug developments are obviously important during oncologic training. A renewed focus for the management of patients for whom active treatment is no longer appropriate because of clinical deterioration and lack of effective therapies might be helpful [6].

## LIMITED THERAPEUTIC ADVANCES

another factor in the phenomenon of burnout may be that discovering the "magic potion," perhaps more a concern of the basic researcher than the pragmatic clinician, has been a frustratingly elusive goal. Undoubtedly, gains in managing patients with malignant disease have been substantial. For most patients with advanced cancer, the quality of life is immeasurably better than it was a decade ago, especially relative to pain management and symptomatic care. Nonetheless, a chasm seems to exist between basic scientists involved in interesting and newsworthy developments and medical oncologists struggling with the practical realities of clinical medicine and the expectations, sometimes unrealistic, of patients and families [5].

## PREVENTION OF BURNOUT

The theme of burnout has been expanded. Several topics have been discussed, and methods have

тоди за подкрепа и запазване на „фронтовите бойци“ – клиничните онколози – в битката с рака [6, 7].

#### **Индивидуална психодинамика**

Медицинските онколози трябва да имат реалистични представи за емоционалния „багаж“, който носят в професионалната среда. Влиянието на ранните детски преживявания, нуждата на лекаря от утвърждаване и жаждата за смисъл в лицето на житейските трагедии значително влияят на начина, по който един лекар се справя с въпросите на смъртта и умирането [3].

#### **Разширяване на енергията и интересите**

Онколозите трябва да насочват своята енергия и интереси към дейности, които укрепват идентичността им извън професионалния им живот. Лекарите, които се занимават с голф, бягане, фотография, дърводелство или актьорство, могат напълно да се потопят в тези занимания и да бъдат по-продуктивни и състрадателни в сравнение с изморените академични «войни», които прекарват уикендите си в изготвяне на поредната редакция на експериментален протокол. Стойността на постоянната и разумна физическа активност, почивката и личното време далеч от работата не трябва да бъде подценявана [8].

#### **Значението на съвместния принос и реалистичната надежда**

Онколозите трябва да разбират значението на съвместния принос от страна на колеги, медицински сестри, социални и пасторални агенции, тъй като не могат самостоятелно да посрещнат всички нужди на своите пациенти. Те трябва също така да оценят значението на реалистичната надежда, малките радости и удоволствия на всеки ден, нуждата на пациентите от подкрепата на семейството и приятелите и да признаят, че не са всемогъщи [7].

#### **Професионални ритрийти**

Може да бъде полезен периодичен, неформален форум, в който клиницистите да могат да изразят своите тревоги. Професионален ритрийт, по време на който се преглеждат посоките и стратегиите на групата, има потенциална стойност. Този вид събирания предоставят също възможност на клиницистите да споделят проблеми с надеждата, че ще намерят положителни и конструктивни решения. Споделянето на общи трудности може да е важна стъпка за укрепване на груповия морал, както и на взаимното уважение и загриженост за отделните личности. Както в повечето житейски ситуации, споделянето на товар било то физически, или емоционален може да облекчи част от вътрешното напрежение [4].

been advocated to shore up and salvage the “front-line troops” – clinical oncologists – in the war against cancer [6, 7].

#### **Individual Psychodynamics**

Medical oncologists must have realistic insights into the emotional “baggage” that they bring to the professional workplace. The effect of early childhood experiences, the need of the physician for validation and affirmation, and the hunger for a sense of meaning in the face of life’s tragedies profoundly influence the way in which an individual physician copes with issues of death and dying [3].

#### **Expansion of Energies and Interests**

Oncologists must expand their energies and interests into identity strengthening activities distinct from their professional lives. Physicians who are also golfers, runners, photographers, woodworkers, or actors who can totally immerse themselves in their activities may be more productive and sympathetic than tired academic warriors who spend their weekends and evenings on the “seventh” draft of an experimental protocol. The value of consistent, prudent physical activity, rest, and personal time away from work cannot be overestimated [8].

#### **Importance of Collaborative Input and Realistic Hope**

Oncologists must recognize the importance of seeking collaborative input from colleagues, nurses, and social and pastoral agencies inasmuch as they cannot independently meet all the needs of all their patients. Oncologists should also understand the importance of realistic hope, the small joys and pleasures of each day, the need of patients to have the support of family and friends, and the recognition that they are not omnipotent [7].

#### **Professional Retreats**

A periodic, non-adversarial forum in which clinicians can verbalize their concerns may be helpful. A professional retreat in which directions and strategies of the group are reviewed has potential value. This type of meeting also provides an opportunity for clinicians to highlight problems in hopes that they will achieve positive and constructive solutions. Sharing mutual difficulties can be an important step in reinforcing group morale as well as respect and concern for individual persons. As in most life situations, sharing a burden, whether physical or emotional, can relieve some turmoil [4].

**Награди за медицинския онколог**

Въпреки очевидните предизвикателства и депресиращите аспекти на онкологичната практика има награди и удовлетворение, които малко други професии могат да разберат и оценят. Огромната смелост на повечето пациенти с рак и непреклонната сила на техните семейства да продължават напред въпреки изтощителните преживявания са особено забележителни. Онколозите имат привилегията да участват в тези борби. Способността да се грижат за умиращи пациенти обаче е толкова добра, колкото е способността на онколозите да се грижат за себе си [8].

**В заключение**, справянето с бърнаута в здравеопазването изисква цялостен подход, който взема предвид както индивидуалните, така и системните фактори. Системни реформи, застъпничество и приоритизиране на справедливостта и равноправието в здравната система са необходими стъпки за облекчаване на бърнаута и създаване на по-здравословна и устойчива работна среда за медицинските онколози [5].

**БИБЛИОГРАФИЯ / REFERENCES**

1. Whippen DA, Canellos GP. Burnout syndrome in the practice of oncology: results of a random survey of 1,000 oncologists. *J Clin Oncol* 1991; 9:1916-1920.
2. Gallery ME, Whitley TW, Knis LK et al. A study of occupational stress and depression among emergency physicians, *Ann Emerg Med* 1992; 21:58-64.
3. Deckard GJ, Hicks LL, Hamory BH. The occurrence and distribution of burnout among infectious diseases physicians. *J Infect Dis* 1992; 165:224-228.

**Rewards of Being an Oncologist**

Despite the obvious challenges and the depressing aspects of an oncologic practice, there are rewards and satisfaction that few other practitioners can appreciate. The tremendous courage of most patients with cancer and the dogged strength of family members to push on despite spirit-draining experiences are particularly remarkable. Oncologists have the privilege to participate in these struggles. The abilities to care for dying patients, however, are only as good as oncologists' abilities to care for themselves [8].

**In conclusion**, addressing burnout in healthcare requires a comprehensive approach that considers both individual and system-level factors. System reforms, advocacy, and prioritizing justice and equity within the healthcare ecosystem are necessary steps towards alleviating burnout and creating a healthier, more sustainable work environment for medical oncologists [5].

4. Juntunen J, Asp S, Olkinuora M et al. Doctors' drinking habits and consumption of alcohol. *BMJ* 1988; 297:951-954.
5. Morse RM, Martin MA, Swenson WM, Niven RG. Prognosis of physicians treated for alcoholism and drug dependence. *JAMA* 1984; 251:743-746.
6. Mount BM. Dealing with our losses. *J Clin Oncol* 1986;4:1127-1134.
7. Longfellow LA. Beyond success: where will I find life's meaning when ambition is no longer enough? Presented at the Mayo Alumni Association 56th International Meeting; 1991 Oct 16 to 19.
8. Hermann IF, Psychosocial support: interventions for the physician. *Semin Oncol* 1985; 12:466-471.