

CZASOPISMO POLSKIEGO TOWARZYSTWA ONKOLOGII KLINICZNEJ



Onkologia

W PRAKTYCE KLINICZNEJ
— EDUKACJA

ISSN 2450-1646

e-ISSN 2450-6567

2021, tom 7, numer 1



Ewa Anna Kosakowska, Andrzej Rutkowski, Piotr T. Wysocki, Wojciech Michalski, Anna Cencelewicz-Lesikow, Michał Kunkiel, Agnieszka Jagiełło-Gruszczyńska

Ocena skuteczności chemioterapii z zastosowaniem kapecytabiny i oksaliplatyny u chorych na uogólnionego raka jelita grubego. Wpływ lokalizacji ogniska pierwotnego raka na skuteczność leczenia

Evaluation of the efficacy of chemotherapy with capecitabine and oxaliplatin in patients with disseminated colorectal cancer. The impact of primary cancer focus on treatment efficacy

Neslihan Duzkale, Hikmet Taner Teker

Charakterystyka genetyczna, kliniczna i patologiczna chorych na obustronnego raka piersi w Turcji

The study of genetic and clinicopathological characterisation of Turkish bilateral breast cancer patients

Marcin Kaczor, Wojciech Staśkiewicz, Monika Homa, Magdalena Górecka, Rafał Wójcik, Piotr Potemski

Bewacyzumab lub chemioterapia u wcześniej leczonych systemowo chorych na przerzutowego raka jelita grubego z mutacją BRAF — przegląd systematyczny

Bevacizumab or standard chemotherapy in previously treated patients with metastatic colorectal cancer — a systematic review

Aleksandra Sobiborowicz, Anna M. Czarnecka, Anna Szumera-Ciećkiewicz, Piotr Rutkowski, Tomasz Świtaj

Rozpoznanie i leczenie limfangioleiomiomatozy (LAM) z grupy PEComa

Diagnosis and treatment of lymphangioleiomyomatosis (LAM) from the PEComa group

Adam Płuzański, Magdalena Zaborowska-Szmit

Pembrolizumab w pierwszej linii leczenia chorych na niedrobnokomórkowego raka płuca w stadium zaawansowanym

Pembrolizumab as first line therapy in advanced non-small-cell lung cancer

Tomasz Sachański, Maciej Miodoński, Barbara Radecka

Inwazyjny rak piersi w ektopowej tkance gruczołowej zlokalizowanej w dole pachowym — opis przypadku

Invasive breast cancer in ectopic axillary breast tissue — case report



XXIV KONGRES POLSKIEGO TOWARZYSTWA ONKOLOGII KLINICZNEJ

Kraków, 8–11 września 2021 roku

DoubleTree by Hilton Krakow Hotel
& Convention Center, ul. Dąbska 5

www.kongres.ptok.pl

ORGANIZATORZY



Polskie Towarzystwo
Onkologii Klinicznej



Onkoedu
Serwis dla lekarzy specjalistów

tvmed



ikamed.pl
Internetowa Księgarnia Medyczna

PATRONAT MEDIALNY

PARTNER

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



20-0607.001.011

CYKL KONFERENCJI URO-ONKO



- 17 lutego 2021 roku
- 26 maja 2021 roku
- 11 sierpnia 2021 roku
- 1 grudnia 2021 roku

VIRTUAL
MEETING



Komitet Naukowy:

prof. dr hab. n. med. Piotr Chłosta, FEBU, FRCS (Glasg.)

prof. dr hab. n. med. Piotr Wysocki



WWW.UROONKO.VIAMEDICA.PL



PATRONAT

ORGANIZATOR

PATRONAT MEDIALNY

PARTNER



Polskie Towarzystwo
Onkologii Klinicznej



Onkoedu
Serwis dla lekarzy specjalistów

tvmed



20-40807-001-015

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



ONKOLOGIA W PRAKTYCE KLINICZNEJ — EDUKACJA

Dwumiesięcznik Polskiego Towarzystwa Onkologii Klinicznej

www.journals.viamedica.pl/onkologia_w_praktyce_klin_edu

Redaktor Naczelny

prof. dr hab. n. med. Maciej Krzakowski

Zastępcy Redaktora Naczelnego

prof. dr hab. n. med. Andrzej Kawecki
dr hab. med. n. Tomasz Kubiakowski, prof. CMKP
prof. dr hab. n. med. Piotr Potemski
prof. dr hab. n. med. Piotr Rutkowski
prof. dr hab. n. med. Piotr Wysocki

Rada Naukowa

dr Edita Baltruskeviciene (Vilnius, Lithuania)
prof. Tomasz M. Beer (Portland, USA)
prof. Bartosz Chmielowski (Los Angeles, USA)
dr hab. n. med. Anna M. Czarnecka
dr n. med. Rafał Czyżykowski
dr hab. n. med. Joanna Didkowska
prof. dr hab. n. med. Renata Duchnowska
dr Rick Haas (Leiden, The Netherlands)
dr n. med. Beata Jagielska
dr n. med. Jerzy Jarosz
prof. dr hab. n. med. Jacek Jassem
prof. dr hab. n. med. Arkadiusz Jeziorski
dr hab. n. med. Ewa Kalinka
prof. dr hab. n. med. Radziszaw Kordek

lek. Łukasz Kwinta

dr hab. n. med. Maria Litwiniuk
dr n. med. Aleksandra Łacko
prof. Ruggero De Maria (Rome, Italy)
dr Mario Mandala (Bergamo, Italy)
dr hab. n. med. Radosław Mądry
dr n. med. Janusz Meder
dr hab. n. med. Sergiusz Nawrocki
prof. dr hab. n. med. Włodzimierz Olszewski
dr n. med. Adam Płuzański
prof. dr hab. n. med. Maria Podolak-Dawidziak
dr hab. n. med. Barbara Radecka
prof. dr hab. n. med. Tadeusz Robak
prof. dr hab. n. med. Kazimierz Roszkowski
prof. dr hab. n. med. Ewa Sierko
dr Silvia Stacchiotti (Milan, Italy)
dr Ryszard Szydło (London, UK)
prof. dr hab. n. med. Jerzy Walecki
prof. dr hab. n. med. Jan Walewski
prof. dr hab. n. med. Krzysztof Warzocha
prof. dr hab. n. med. Marek Wojtukiewicz
dr Agnieszka Wozniak (Leuven, Belgium)
prof. Christoph Zielinski (Vienna, Austria)

Redaktor Prowadzący

Aleksandra Cielecka

Opinie prezentowane w artykułach nie muszą być zgodne z opiniami Redakcji

Onkologia w Praktyce Klinicznej — Edukacja (ISSN 2450-1646) jest czasopismem wydawanym 6 razy w roku przez:

VM Media sp. z o.o. VM Group sp.k.
ul. Świętokrzyska 73, 80-180 Gdańsk
Tel.: (58) 320 94 94, faks: (58) 320 94 60
e-mail: redakcja@viamedica.pl,
<http://www.viamedica.pl>, wap.viamedica.pl



20-0826.001.001

Adres Redakcji

Klinika Nowotworów Płuca i Klatki Piersiowej
Narodowy Instytut Onkologii im. Marii Skłodowskiej-Curie
— Państwowy Instytut Badawczy
ul. Roentgena 5, 02-781 Warszawa
Tel.: (22) 546 21 69
e-mail: sekretariat4@pib-nio.pl

Prenumerata

Cena prenumeraty elektronicznej wynosi 75 zł dla odbiorców indywidualnych, natomiast dla instytucji wynosi 150 zł.

Wpłaty, z czytelnym adresem, należy przysyłać na konto:

VM Media sp. z o.o. VM Group sp.k., Bank BGŻ BNP Paribas SA
24 1600 1303 0004 1007 1035 9150

Zamówienia drogą elektroniczną: www.journals.viamedica.pl/onkologia_w_praktyce_klin_edu

Reklamy: należy kontaktować się z wydawnictwem Via Medica; dsk@viamedica.pl

Redakcja nie ponosi odpowiedzialności za treść reklam.

Wszelkie prawa zastrzeżone, włącznie z tłumaczeniem na języki obce. Żaden fragment tego czasopisma zarówno tekstu, jak i grafiki nie może być wykorzystywany w jakiegokolwiek formie. W szczególności zabronione jest dokonywanie reprodukcji oraz przekładanie na język mechaniczny lub elektroniczny, a także utrwalanie w jakiegokolwiek postaci, przechowywanie w jakimkolwiek układzie pamięci oraz transmitowanie, czy to w formie elektronicznej, mechanicznej czy za pomocą fotokopii, mikrofilmu, nagrań, skanów bądź w jakikolwiek inny sposób, bez wcześniejszej pisemnej zgody wydawcy. Prawa wydawcy podlegają ochronie przez krajowe prawo autorskie oraz konwencje międzynarodowe, a ich naruszenie jest ścigane pod sankcją karną.

Nota prawna: https://journals.viamedica.pl/onkologia_w_praktyce_klin_edu/about/legalNote

Zasady edycji i informacje dla autorów: wszelkie informacje dotyczące zakresu tematycznego pisma, zasad deponowania prac, przebiegu procesu recenzji i publikacji tekstów zamieszczono na stronie internetowej https://journals.viamedica.pl/onkologia_w_praktyce_klin_edu



Copyright © 2021 Via Medica

ONKOLOGIA

W PRAKTYCE KLINICZNEJ

— EDUKACJA

Dwumiesięcznik Polskiego Towarzystwa Onkologii Klinicznej

www.journals.viamedica.pl/onkologia_w_praktyce_klin_edu

2021, tom 7, nr 1

PRACE ORYGINALNE (ORIGINAL ARTICLES)

Ocena skuteczności chemioterapii z zastosowaniem kapecytabiny i oksaliplatyny u chorych na uogólnionego raka jelita grubego. Wpływ lokalizacji ogniska pierwotnego raka na skuteczność leczenia

Evaluation of the efficacy of chemotherapy with capecitabine and oxaliplatin in patients with disseminated colorectal cancer. The impact of primary cancer focus on treatment efficacy

Ewa Anna Kosakowska, Andrzej Rutkowski, Piotr T. Wysocki, Wojciech Michalski, Anna Cencelewicz-Lesikow, Michał Kunkiel, Agnieszka Jagiełło-Grusfeld 1

Charakterystyka genetyczna, kliniczna i patologiczna chorych na obustronnego raka piersi w Turcji

The study of genetic and clinicopathological characterisation of Turkish bilateral breast cancer patients

Neslihan Duzkale, Hikmet Taner Tekir 7

PRACE PRZEGLĄDOWE (REVIEW ARTICLES)

Bewacyzumab lub chemioterapia u wcześniej leczonych systemowo chorych na przerzutowego raka jelita grubego z mutacją *BRAF* — przegląd systematyczny

Bevacizumab or standard chemotherapy in previously treated patients with metastatic colorectal cancer — a systematic review

Marcin Kaczor, Wojciech Staśkiewicz, Monika Homa, Magdalena Górecka, Rafał Wójcik, Piotr Potemski 16

Rozpoznanie i leczenie limfangioleiomiomatozy (LAM) z grupy PEComa

Aleksandra Sobiborowicz, Anna M. Czarnecka, Anna Szumera-Ciećkiewicz,

Piotr Rutkowski, Tomasz Świtaj 27

Pembrolizumab w pierwszej linii leczenia chorych na niedrobnokomórkowego raka płuca w stadium zaawansowanym

Pembrolizumab as first line therapy in advanced non-small-cell lung cancer

Adam Płużański, Magdalena Zaborowska-Szmit 42

OPIS PRZYPADKU

Inwazyjny rak piersi w ektopowej tkance gruczołowej zlokalizowanej w dole pachowym — opis przypadku

Invasive breast cancer in ectopic axillary breast tissue — case report

Tomasz Sachański, Maciej Miodoński, Barbara Radecka 49

Nagroda imienia Profesora Krzysztofa Krzemienieckiego za najlepszy opis przypadku

Regulamin konkursu

Niniejszy regulamin określa zasady i tryb przeprowadzania V Edycji Konkursu im. Prof. Krzysztofa Krzemienieckiego na najciekawszą pracę kazuistyczną (opis przypadku) opublikowaną w czasopiśmie „Oncology in Clinical Practice” (OCP).

1. Celem konkursu jest zachęcenie lekarzy klinicystów do publikowania opisów przypadków, z którymi spotkali się w trakcie swojej praktyki.
2. Do konkursu zostaną zakwalifikowane prace, które zostały zdeponowane między 1 czerwca 2020 a 31 maja 2021 roku.
3. Prace powinny zostać przygotowane zgodnie z wytycznymi czasopisma oraz zdeponowane poprzez system obsługi manuskryptów znajdujący się na stronie czasopisma: https://journals.viamedica.pl/oncology_in_clinical_practice.
4. Wszystkie zdeponowane manuskrypty przejdą proces recenzji, a autorzy zostaną powiadomieni o ich akceptacji do publikacji w OCP. Zaakceptowane manuskrypty zostaną ocenione przez komisję konkursową pod względem ich znaczenia praktycznego, oryginalności, zastosowania oraz rozwiązania zaistniałego problemu.
5. Pierwszy autor zwycięskiej pracy otrzyma nagrodę pieniężną w wysokości 1000 EURO (brutto).
6. Wyniki konkursu zostaną ogłoszone podczas XXIV Kongresu Polskiego Towarzystwa Onkologii Klinicznej oraz na stronie internetowej czasopisma.
7. Zwycięzca zostanie poinformowany drogą elektroniczną.
8. Komisja konkursowa może wykluczyć z konkursu manuskrypty w przypadku wykrycia konfliktu interesów lub poprosi autorów o stosowne wyjaśnienia.
9. Sponsor nie będzie brał udziału w ocenie i wyborze zwycięskiej pracy.
10. Wypłata kwoty nagrody będzie realizowana poprzez zawarcie z twórcą umowy przeniesienia majątkowych praw autorskich do dzieła.
11. Niniejszy regulamin jest jedynym i wyłącznym dokumentem określającym zasady i warunki prowadzenia konkursu. We wszystkich sprawach nieuregulowanych regulaminem decyzje podejmuje organizator konkursu.

Organizator konkursu:

VM Media sp. z o.o. VM Group sp. k. z siedzibą w Gdańsku (80-180), przy ulicy Świętokrzyskiej 73, wpisaną do rejestru przedsiębiorców prowadzonego przez Sąd Rejonowy Gdańsk-Północ, VII Wydział Gospodarczy Krajowego Rejestru Sądowego pod numerem 0000266430, REGON 192972553 oraz NIP 583-28-39-187.

Patronat  **NOVARTIS**

Ewa Anna Kosakowska^{1,2}, Andrzej Rutkowski², Piotr T. Wysocki², Wojciech Michalski³, Anna Cencelewicz-Lesikow², Michał Kunkiel⁴, Agnieszka Jagiełło-Gruszfeld⁴

¹Centrum Medyczne Kształcenia Podyplomowego, Klinika Onkologii i Chorób Piersi w CSK MSWiA

²Klinika Gastroenterologii Onkologicznej, Narodowy Instytut Onkologii im. Marii Skłodowskiej-Curie, Państwowy Instytut Badawczy w Warszawie

³Samodzielna Pracownia Bioinformatyki i Biostatystyki, Narodowy Instytut Onkologii im. Marii Skłodowskiej-Curie — Państwowy Instytut Badawczy w Warszawie

⁴Klinika Nowotworów Piersi i Chirurgii, Narodowy Instytut Onkologii im. Marii Skłodowskiej-Curie — Państwowy Instytut Badawczy w Warszawie

Ocena skuteczności chemioterapii z zastosowaniem kapecytabiny i oksaliplatyny u chorych na uogólnionego raka jelita grubego. Wpływ lokalizacji ogniska pierwotnego raka na skuteczność leczenia

Evaluation of the efficacy of chemotherapy with capecitabine and oxaliplatin in patients with disseminated colorectal cancer. The impact of primary cancer focus on treatment efficacy

Artykuł jest tłumaczeniem pracy:

Kosakowska EA, Rutkowski A, Wysocki PT et al. Evaluation of the efficacy of chemotherapy with capecitabine and oxaliplatin in patients with disseminated colorectal cancer. The impact of primary cancer focus on treatment efficacy. *Oncol Clin Pract* 2021; 17. DOI: 10.5603/OCP.2020.0046.

Należy cytować wersję pierwotną.

Adres do korespondencji:

Dr n. med. Agnieszka Jagiełło-Gruszfeld
Klinika Nowotworów Piersi
i Chirurgii Rekonstrukcyjnej
Narodowy Instytut Onkologii
im. Marii Skłodowskiej-Curie
— Państwowy Instytut Badawczy
ul. W.K. Roentgena 5, 02-781 Warszawa
e-mail: agnieszka.jagiello-gruszfeld@coi.pl

STRESZCZENIE

Wstęp. Rak jelita grubego jest coraz częstszym nowotworem, a dzięki możliwości stosowania wielu leków oraz terapii skojarzonej nosi znamiona choroby przewlekłej. Istotne znaczenie ma poprawa jakości życia chorych.

Materiał i metody. Niniejsza analiza dotyczy schematu opartego na oksaliplatynie i kapecytabinie (CAPOX), użytego w grupie 305 chorych. Chemioterapię tę zastosowano w ramach I, II lub III linii leczenia paliatywnego.

Wyniki. W pracy udowodniono skuteczność schematu mimo redukcji dawek leków u około 50% chorych, a 3. stopień toksyczności dotyczył zaledwie 5% z nich (nie zaobserwowano powikłań 4. stopnia). Grupę chorych, w której CAPOX zastosowano jako I linię leczenia, uznano za reprezentatywną i poddano ocenie skuteczność terapii w zależności od umiejscowienia guza pierwotnego.

Wnioski. Zaobserwowano różnice w przeżyciu całkowitym chorych po stratyfikacji względem lokalizacji guza pierwotnego. Przeżycie było dłuższe w przypadku lokalizacji guza pierwotnego po stronie lewej w porównaniu z umiejscowieniem prawostronnym i wynosiło — odpowiednio — 20,4 (95% CI 17,5–23,4) wobec 12,1 (95% CI 10,5–13,8) miesiąca ($p = 0,014$).

Słowa kluczowe: przerzutowy rak jelita grubego, oksaliplatyna, kapecytabina, umiejscowienie guza pierwotnego

ABSTRACT

Introduction. Colorectal cancer is an increasingly common cancer, and due to the possibility of using many drugs and combination therapy, it bears the hallmarks of a chronic disease. Improving the quality of life is important.

Material and methods. The following analysis applies to the oxaliplatin and capecitabine (CAPOX) regimen in a group of 305 patients. This chemotherapy was used as part of palliative treatment lines I, II or III.

Results. The work proved the effectiveness of the scheme despite the reduction of drug doses in about 50% of patients, and the toxicity grade 3 was only 5% (grade 4 complications were not observed). The group of patients

in which CAPOX was used as the first treatment line was considered representative and the effectiveness of the treatment depending on the location of the primary tumor was evaluated.

Conclusions. Differences in overall survival of patients after stratification were observed relative to the location of the primary tumor. Survival was longer in patients with left-sided primary tumor compared to right-sided localization and was respectively 20.4 (95% CI 17.5–23.4) and 12.1 months (95% CI 10.5–13.8) ($p = 0.014$).

Key words: metastatic colorectal cancer, oxaliplatin, capecitabine, primary tumor location

Copyright © 2021 Via Medica
ISSN 2450-1646

Onkol Prakt Klin Edu 2021; 7, 1: 1–6

Wstęp

Chemioterapia paliatywna stosowana jest u chorych na uogólnionego raka jelita grubego od wielu lat. W momencie rozpoznania proces uogólniony stwierdza się u około 15–20% chorych.

Nawet po radykalnym zabiegu operacyjnym (resekcja R0) u około 50% chorych pojawiają się zmiany przerzutowe, w tym u 30–35% wystąpią przerzuty tylko do wątroby. W tej kohorcie do leczenia chirurgicznego kwalifikuje się 10–25% pacjentów, a pozostałym (75–90%) zostanie zaproponowana chemioterapia paliatywna. Zastosowanie chemioterapii pozwala uzyskać 50% obiektywnych odpowiedzi stwierdzonych w badaniach obrazowych, wydłużenie czasu wolnego od postępu choroby (PFS, *progression-free survival*) do 10 miesięcy oraz czasu przeżycia całkowitego (OS, *overall survival*) do 20–24 miesięcy [1].

U około 15–20% chorych uogólniony rak jelita grubego cechuje się brakiem objawów lub wolnym postępem, dlatego nie wymaga agresywnego leczenia [2]. Należy podkreślić, że na jakość życia chorych leczonych paliatywnie obok toksyczności leczenia istotny wpływ mają również częstość i długość hospitalizacji.

Jakość życia chorych jest obecnie ważnym argumentem w doborze schematu leczenia, co obejmuje między innymi częstość i drogę podawania leków. Uogólniona postać raka jelita grubego często wymaga długiego leczenia, a stosowanie leków w postaci doustnej znacznie poprawia jego komfort. Do schematów doustnych należą CAPOX, XELIRI oraz kapecytabina w monoterapii.

W skład schematu CAPOX wchodzi kapecytabina i oksaliplatyna. Kapecytabina jest podawana doustnie w dawce 1000 mg/m^2 2 razy dziennie przez 14 dni, a oksaliplatyna podawana jest pierwszego dnia cyklu w dawce 130 mg/m^2 w 2-godzinny wlew dożylny. Cykl jest powtarzany co 21 dni.

Najczęstszą opcją terapeutyczną proponowaną chorym na raka jelita grubego w IV stopniu zaawansowania klinicznego pozostaje nadal leczenie systemowe, które wpływa na poprawę jakości życia i niejednokrotnie umożliwia wydłużenie czasu przeżycia. Do najczęściej stosowanych leków przeciwnowotworowych (w monoterapii lub schematach wielolekowych) w raku jelita grubego należą: fluorouracyl, irynotekan, oksaliplatyna, kapecytabina, bewacyzumab, aflibercept, cetuk-

symab i panitumumab oraz regorafenib. Główny cel stanowi uzyskanie jak największej skuteczności przy jak najmniejszych objawach toksycznych stosowanego programu terapii.

Schemat zawierający połączenie kapecytabiny z oksaliplatyną stosowany jest w I, II lub III linii leczenia, w zależności od charakterystyki genetycznej.

Obecnie podkreśla się coraz większe znaczenie lokalizacji guza pierwotnego w biologii raka jelita grubego. Umieszczenie guza pierwotnego po stronie prawej wiąże się z gorszym rokowaniem. Doniesienia literaturowe poświęcają dużo uwagi wpływowi lokalizacji guza na odpowiedź w przypadku stosowanej terapii celowanej przeciwciałami przeciw naskórkowemu czynnikowi wzrostu lub przeciw czynnikowi wzrostu śródbłonka naczyniowego, natomiast jest niewiele danych dotyczących wpływu lokalizacji guza na skuteczność chemioterapii.

Cele pracy obejmowały ocenę skuteczności chemioterapii z zastosowaniem kapecytabiny i oksaliplatyny u chorych na uogólnionego raka jelita grubego oraz porównanie wyników leczenia w zależności od pierwotnej lokalizacji nowotworu.

Materiał i metody

Retrospektywnej analizie poddano kolejnych chorych z rozpoznaniem uogólnionym rakiem jelita grubego leczonych w Klinice Nowotworów Jelita Grubego i Klinice Nowotworów Układu Pokarmowego pomiędzy marcem 2008 a kwietniem 2011 roku. Warunki włączenia do analizy były następujące: rozpoznanie histopatologiczne gruczolakoraka jelita grubego, dobry stan ogólny [stopień 0–2 według Światowej Organizacji Zdrowia (WHO, *World Health Organization*)], miejscowo zaawansowany lub przerzutowy rak jelita grubego, zastosowanie chemioterapii według schematu CAPOX (I, II lub III linia), obecność zmiany mierzalnej. Badaniem objęto 305 chorych — charakterystykę grupy przedstawiono w tabeli 1.

Średnio w każdej linii leczenia zastosowano 6 cykli CAPOX. Przeprowadzono retrospektywną analizę odpowiedzi na leczenie schematem CAPOX [oceniono odsetek kontroli choroby (DCR, *disease control rate*), PFS oraz OS], uwzględniając dokonywane redukcje dawek leków i obserwowane toksyczności leczenia. Wykonano też retrospektywną analizę wyników leczenia chorych

Tabela 1. Charakterystyka chorych w obserwowanej grupie

Linie leczenia	Pierwsza linia leczenia	Druga linia leczenia	Trzecia linia leczenia	
Liczba chorych	222	66	17	
Płeć	Mężczyźni 183 (60%)	Kobiety 122 (40%)		
Wiek (lata)	Średnia 64,4	Zakres 32–87	≥ 65 lat 146 (48%)	< 65 lat 159 (52%)
Wcześniejsze leczenie uzupełniające	TAK 139 (46%)	NIE 166 (54%)		
Stan ogólny według WHO	0–1 278 (91%)	2 27 (9%)		

Tabela 2. Ocena odpowiedzi na leczenie programem CAPOX w poszczególnych liniach terapii

Linia leczenia	Odpowiedź całkowita (%)	Odpowiedź częściowa (%)	Stabilizacja choroby (%)	Progresja choroby (%)
Pierwsza linia	4,2	35,2	38	22,6
Druga linia	4,6	24,6	43,1	27,7
Trzecia linia	0	7,7	61,5	30,8

z przerzutowym rakiem jelita grubego w zależności od umiejscowienia guza pierwotnego. W tej analizie uwzględniono tylko grupę pacjentów leczonych programem CAPOX w pierwszej i drugiej linii.

Wyniki

Nie stwierdzono istotnych statystycznie różnic w uzyskaniu DCR pomiędzy analizowanymi grupami. W całej grupie badanej, niezależnie od linii, w której zastosowano schemat CAPOX, odsetek DCR wyniósł 75,9%; dla poszczególnych linii leczenia uzyskano następujące wyniki: I — 77,3% (n = 167), II — 72,2% (n = 47), III — 69,2% (n = 9) (p = 0,604).

Ocenę odpowiedzi na zastosowane leczenie zgodnie z kryteriami RECIST (*Response evaluation criteria in solid tumors*) 1.1 przedstawiono w tabeli 2.

Mediana OS w I linii wynosi 19,3 miesiąca [95-procentowy przedział ufności (CI, *confidence interval*) 17,06–23,5], w II linii 14,2 (95% CI 11,61–17,83), w III linii 13,96 (95% CI 11,78–16,73).

W badanej grupie nie stwierdzono toksyczności hematologicznej i pozahematologicznej w stopniu 4. Leukopenię i neutropenię w stopniu 3. zaobserwowano tylko u chorych otrzymujących CAPOX w III linii (5,9% — leukopenia, 3. stopień, 2,9% — neutropenia, 3 stopień). Istotną statystycznie różnicę w powikłaniach ze względu na linię leczenia odnotowano jedynie w przypadku leukopenii w III linii CAPOX (p < 0,001). Wymioty w stopniu 3. występowały u 0,9% chorych w linii I i 1,5% w linii II. Zespół ręka–stopa w stopniu 3. stwierdzono

u 0,5% chorych w I linii, a neuropatię czuciową 3. stopnia — u 2,8% chorych w I linii i 3% w II linii.

W kolejnych liniach leczenia stwierdzono statystycznie istotny wzrost częstości redukcji dawek oksaliplatyny (I — 53,5%, II — 69,7%, III — 82,4%; p = 0,008) oraz odstawienia leku (I — 12,5%, II — 16,7%, III — 35,3%; p = 0,034). Podobnej różnicy nie odnotowano dla kapecytabiny, której redukcje dawek we wszystkich liniach były podobne (I — 56%, II — 66%, III — 58,8%).

W przeprowadzonym badaniu uzyskana korzyść kliniczna nie zależała od linii chemioterapii, w której zastosowano schemat CAPOX w grupie chorych na raka jelita grubego w IV stopniu zaawansowania klinicznego.

Nie zaobserwowano zależności pomiędzy wynikami leczenia CAPOX a lokalizacją pierwotną guza w grupie chorych leczonych I linią (tab. 3). Odsetek chorych osiągających DCR wyniósł 68,3% dla lokalizacji prawostronnej i 74,7% dla lokalizacji lewostronnej (p = 0,188).

Podobnie nie różniła się mediana PFS, która wyniosła dla strony prawej i lewej, odpowiednio 3,9 (95% CI 3,4–4,5) i 4,2 miesiąca (95% CI 3,9–4,5; p = 0,443). Mediana PFS dla całej kohorty wyniosła 4,1 miesiąca (95% CI 3,9–4,4) i była krótsza niż w opublikowanych randomizowanych badaniach klinicznych dla schematu CAPOX (7,1–10,3 miesiąca dla CAPOX w I linii; 4,7 miesiąca dla CAPOX w II linii) [3, 4]. Nie jest pewne, czym spowodowana jest różnica pomiędzy wynikami uzyskanymi przez autorów a danymi z badań klinicznych, lecz prawdopodobny jest wpływ selekcji chorych do badań z randomizacją.

Mediana OS w badanej populacji chorych wyniosła 16,9 miesiąca (95% CI 14,9–18,8). Wartość ta jest zbli-

Tabela 3. Wyniki leczenia przerzutowego raka jelita grubego schematem CAPOX (kapecytabina + oksaliplatyna) w zależności od lokalizacji pierwotnej guza

	Strona prawa	Strona lewa	Razem
DCR (%)	68,3	76,7	74,7
Mediana PFS (miesiące, 95% CI)	3,9 (3,4–4,5)	4,2 (3,9–4,5)	4,1 (3,9–4,4)
Mediana OS (miesiące, 95% CI)	12,0 (10,0–14,0)	18,7 (16,4–21,1)	16,9 (14,9–18,8)
Pierwsza linia — mOS (miesiące, 95% CI)	12,1 (10,5–13,8)	20,4 (17,5–23,4)	19,3 (15,6–23,1)
Druga linia — mOS (miesiące, 95% CI)	7,2 (6,2–8,2)	16,1 (12,0–20,1)	14,2 (11,3–17,1)

DCR (*disease control rate*) — odsetek kontroli choroby; PFS (*progression-free survival*) — czas wolny od progresji choroby; OS (*overall survival*) — przeżycia całkowite; mOS — mediana OS; CI (*confidence interval*) — przedział ufności

żona do wyników uzyskanych w badaniach klinicznych z randomizacją, w których wyniosła (w zależności od badania) od 16,0 do 24,6 miesiąca, przeciętnie 17–19 miesięcy [3, 4]. W jednym z badań poświęconych zastosowaniu CAPOX w drugiej linii leczenia mediana OS wyniosła 11,9 miesiąca wobec 14,2 miesiąca (95% CI 11,3–17,0) w analogicznej grupie w populacji badanej przez autorów [6].

Autorzy zaobserwowali natomiast istotną statystycznie różnicę w OS dla chorych sklasyfikowanych względem lokalizacji guza pierwotnego. Jeśli nowotwór położony był po prawej stronie jelita grubego, mediana OS wyniosła 12,1 miesiąca (95% CI 10,5–13,8) wobec 20,4 miesiąca (95% CI 17,5–23,4) w przypadku choroby o lokalizacji lewostronnej ($p = 0,014$). W jednym z badań retrospektywnych, dotyczącym chorych z rozsianym rakiem jelita grubego, u których stosowano polichemioterapię bez leków celowanych, osiągnięto zbliżone wyniki do uzyskanych przez autorów: mediana OS wyniosła odpowiednio dla choroby prawo- i lewostronnej 13,0 i 17,8 miesiąca [6].

Na podstawie tych danych trudność określić, czy ta różnica w OS w jakimkolwiek stopniu wynika z różnic w skuteczności terapii CAPOX w tych dwóch podgrupach. Pewne jest z kolei, że różnica w OS jest w ogromnym stopniu kształtowana przez agresywniejszy przebieg prawostronnych raków jelita grubego, opisywany w bardzo wielu badaniach [7, 8]. Gorsze rokowanie raków jelita grubego umiejscowionych po prawej stronie potwierdzono również w grupie chorych leczonych II linią chemioterapii CAPOX [9].

Dyskusja

Obecnie dostępnych jest wiele danych odnoszących się do skuteczności i toksyczności chemioterapii, przy czym godna podkreślenia jest uzyskana skuteczność schematu CAPOX przy znacznej redukcji dawek. Nie zaobserwowano toksyczności w stopniu 4., natomiast toksyczność w stopniu 3. wystąpiła jedynie u 5% chorych.

Na szczególną uwagę zasługuje znaczenie lokalizacji guza pierwotnego w biologii raka jelita grubego.

W szczególności rozróżnia się guzy zlokalizowane prawostronnie (umiejscowione proksymalnie od zagięcia śledzionowego) i guzy lewostronne (zlokalizowane dystalnie od tej struktury).

Uzasadnieniem biologicznym rozgraniczenia tych lokalizacji są m.in. odrębna embriogeneza prawo- i lewostronnych segmentów jelita grubego (rozwijających się odpowiednio z jelita środkowego i tylnego), ich odrębne unaczynienie (odpowiednio tętnica kręzkowa górna i dolna), różnice w mikrobiomie jelitowym oraz alternatywne szlaki karcynogenezy występujące w tych odcinkach (raki prawej strony względnie częściej rozwijają się z gruczolaków ząbkowanych lub tradycyjnych polipów ząbkowanych wykazujących mutacje genu *BRAF* i/lub niestabilność mikrosatelitarną; raki strony lewej typowo ewoluują z klasycznych gruczolaków posiadających mutacje w genie *APC*) [8].

Rozróżnienie tych lokalizacji raków jelita grubego ma również dużą wartość rokowniczą. Wyniki licznych badań oraz metaanaliz wskazują, że raki zlokalizowane po stronie lewej charakteryzują się mniejszym ryzykiem zgonu (ryzyko względne w dużej metaanalizie 0,82, 95% CI 0,79–0,84), niezależnie od obecności innych czynników prognostycznych (np. zaawansowanie choroby, zastosowana chemioterapia, histologia raka i mutacja genu *BRAF*) [8]. Zwraca się również uwagę na znaczenie predykcyjne lokalizacji guza pierwotnego, która może odgrywać istotną rolę przy wyborze sposobu terapii paliatywnej. Udowodniono jednoznacznie korzyść z zastosowania przeciwciał przeciw naskórkowemu czynnikowi wzrostu (anty-EGFR, *epidermal growth factor receptor*; np. cetuksymab, panitimumab) w guzach lewostronnych; z kolei u chorych z guzem pierwotnym położonym po prawej stronie preferowane jest zastosowanie przeciwciał skierowanych przeciw czynnikowi wzrostu śródbłonna naczyń (anty-VEGF, *vascular endothelial growth factor*; np. bewacyzumab) [11].

Niestety istnieje bardzo niewiele danych na temat wpływu lokalizacji raka jelita grubego na odpowiedź podczas chemioterapii, w tym fluoropirymidyny. Na podstawie danych eksperymentalnych można przypuszczać, że fluoruracyl może być bardziej aktywny w rakach prawostronnych ze względu na wykazywaną przez

komórki tych guzów wyższą ekspresję fosforylasy tymidynowej i niższą ekspresję gamma-glutamylhydroazy, co sprzyja wyższemu stężeniu kwasu foliowego w komórce i wyższej cytotoxyczności fluoropirymidyny [12]. Fosforylaza tymidynowa jest także wymagana do konwersji proleku, jakim jest kapecytabina, do aktywnej postaci, fluoruracylu [13], przez co prawdopodobnie wyższe stężenie tego enzymu wykazane w guzach prawostronnych [14] może sprzyjać większej aktywności kapecytabiny. Nie ma jednak bezpośrednich dowodów na taką hipotezę.

Negatywna wartość prognostyczna lokalizacji prawostronnej raka jelita grubego utrzymuje się niezależnie od zastosowanego leczenia [6, 7]. Nie oznacza to jednak, że chorzy z guzem prawostronnym nie uzyskują korzyści z zastosowania chemioterapii; jest prawdopodobnie odwrotnie: w przypadku raków w III stopniu zaawansowania leczenie adiuwantowe za pomocą fluoruracylu lub kapecytabiny z oksaliplatyną przynosi względnie większą korzyść w postaci poprawy DFS u chorych z rakami prawostronnymi [15, 16].

Dla nowotworów w stadium IV dane dotyczące wpływu lokalizacji guza na wyniki chemioterapii są niestety również nieliczne. Negri i wsp. nie zaobserwowali różnic w odsetku odpowiedzi obiektywnych (ORR, *objective response rate*) pomiędzy rakami o lokalizacji pierwotnie lewo- i prawostronnej w trakcie leczenia fluorouracylem w monoterapii lub w skojarzeniu z mitomycyną i interferonem, choć lokalizacja prawostronna wiązała się 1,6-krotnie większym ryzykiem zgonu [17].

W badaniu FIRE-1 porównującym schematy FuFIRI (irinotekan, fluoruracyl we wlewie, leukoworyna) i mIROX (irinotekan, oksaliplatyna) w I linii leczenia stwierdzono, że stosowanie schematu FuFIRI pozwala na osiągnięcie wyższego odsetka ORR w chorobie pierwotnie lewostronnej (33% dla raka prawostronnego, 47% dla lewostronnego), takich różnic nie zaobserwowano jednak dla schematu mIROX (ORR 40% dla obu lokalizacji) [18]. Zaobserwowano także tendencje do dłuższego OS w przypadku zastosowania schematu FuFIRI przy lewostronnej lokalizacji guza pierwotnego i schematu mIROX dla choroby prawostronnej, lecz wyniki te nie osiągnęły istotności statystycznej [18]. Niestety, takie badania dla schematów chemioterapii najczęściej obecnie wykorzystywanych w leczeniu paliatywnym w I i II linii (FOLOX/CAPOX, FOLFIRI/XELIRI) nie są dostępne, szczególnie ze względu na fakt, że schematy te są obecnie powszechnie kojarzone z lekami biologicznymi, dla których lokalizacja ogniska pierwotnego ma silne znaczenie predykcyjne (tak jak opisano to wcześniej).

Dodatkowym zagadnieniem są różnice molekularne występujące pomiędzy rakami prawo- i lewostronnymi, które mogą wpływać na odpowiedź na chemioterapię. W szczególności istotne są różnice w występowaniu niestabilności mikrosatelitarnej (MSI-H, *microsatellite*

instability high) oraz mutacji w genie *BRAF*, które częściej spotyka się w rakach zlokalizowanych pierwotnie po stronie prawej. W przypadku obecności mutacji w genie *BRAF* (18,4–22,4% raków prawostronnych i 1,3–7,8% raków lewostronnych), która jest złym czynnikiem prognostycznym, chorzy nie odnoszą istotnej korzyści z zastosowania chemioterapii opartej na fluoropirymidynach, oksaliplatynie lub irinotekanie [19–22]. Z kolei obecność MSI-H, która jest typowa dla sporadycznych raków wykazujących mutację *BRAF* (52% osób z mutacją *BRAF* cechuje się MSI-H), stwierdza się w około 5% przerzutowych raków jelita grubego, niemal wyłącznie prawostronnych [7]. Nowotwory z cechą MSI-H charakteryzują się wyraźnie obniżoną wrażliwością na fluoropirymidyny, co obserwowano w badaniach przedklinicznych [22, 23] i potwierdzono w szeregu badań klinicznych [24–27]. Podobnie, brak skuteczności fluoropirymidyn obserwuje się w rakach o fenotypie metylatorowym wysp CpG (CIMP, *CpG island methylator phenotype*), która jest typowa dla sporadycznych raków MSI-H, oraz w rakach śluzowokomórkowych, które są histologiczną manifestacją obecności MSI-H [7, 28].

Wnioski

Podsumowując, można stwierdzić, że raki pierwotnie prawostronne wykazują szereg cech molekularnych, takich jak MSI-H, CIMP oraz mutacje *BRAF*, które sprzyjają oporności na fluorouracyl i kapecytabinę. Aberracje molekularne odpowiadające za obniżoną skuteczność fluoropirymidyn stwierdza się w bezwzględnej mniejszości raków prawostronnych. Pozostaje sprawą otwartą, w jakim stopniu można ekstrapolować te zależności na cały ogół prawostronnych raków jelita grubego.

Konflikt interesów

Autorzy deklarują brak konfliktu interesów.

Piśmiennictwo

1. Lidia Sc, Meyerhardt J, Winkfield KI, et al. Winkfield K. Colorectal cancer: symptoms and signs cancer.net. Editorial Board. 2018; 11.
2. Seufferlein T, Ahn J, Krndija D, et al. Tumor biology and cancer therapy - an evolving relationship. *Cell Commun Signal*. 2009; 7: 19, doi: [10.1186/1478-811X-7-19](https://doi.org/10.1186/1478-811X-7-19), indexed in Pubmed: [19678929](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/19678929/).
3. Arkenau HT, Arnold D, Cassidy J, et al. Efficacy of oxaliplatin plus capecitabine or infusional fluorouracil/leucovorin in patients with metastatic colorectal cancer: a pooled analysis of randomized trials. *J Clin Oncol*. 2008; 26(36): 5910–5917, doi: [10.1200/JCO.2008.16.7759](https://doi.org/10.1200/JCO.2008.16.7759), indexed in Pubmed: [19018087](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/19018087/).
4. Guo Yu, Xiong BH, Zhang T, et al. XELOX vs. FOLFOX in metastatic colorectal cancer: An updated meta-analysis. *Cancer Invest*. 2016; 34(2): 94–104, doi: [10.3109/07357907.2015.1104689](https://doi.org/10.3109/07357907.2015.1104689), indexed in Pubmed: [26864862](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/26864862/).
5. Rothenberg ML, Cox JV, Butts C, et al. Capecitabine plus oxaliplatin (XELOX) versus 5-fluorouracil/folinic acid plus oxaliplatin

- (FOLFOX-4) as second-line therapy in metastatic colorectal cancer: a randomized phase III noninferiority study. *Ann Oncol.* 2008; 19(10): 1720–1726, doi: [10.1093/annonc/mdn370](https://doi.org/10.1093/annonc/mdn370), indexed in Pubmed: [18550577](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/18550577/).
6. Shida D, Tanabe T, Boku N, et al. Prognostic Value of Primary Tumor Sidedness for Unresectable Stage IV Colorectal Cancer: A Retrospective Study. *Ann Surg Oncol.* 2019; 26(5): 1358–1365, doi: [10.1245/s10434-019-07209-x](https://doi.org/10.1245/s10434-019-07209-x), indexed in Pubmed: [30719633](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/30719633/).
 7. Shen H, Yang J, Huang Q, et al. Different treatment strategies and molecular features between right-sided and left-sided colon cancers. *World J Gastroenterol.* 2015; 21(21): 6470–6478, doi: [10.3748/wjg.v21.i21.6470](https://doi.org/10.3748/wjg.v21.i21.6470), indexed in Pubmed: [26074686](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/26074686/).
 8. Lee MS, Menter DG, Kopetz S. Right versus left colon cancer biology: integrating the consensus molecular subtypes. *J Natl Compr Canc Netw.* 2017; 15(3): 411–419, doi: [10.6004/jnccn.2017.0038](https://doi.org/10.6004/jnccn.2017.0038), indexed in Pubmed: [28275039](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/28275039/).
 9. Petrelli F, Tomasello G, Borgonovo K, et al. Prognostic survival associated with left-sided vs right-sided colon cancer: a systematic review and meta-analysis. *JAMA Oncol.* 2017; 3(2): 211–219, doi: [10.1001/jamaoncol.2016.4227](https://doi.org/10.1001/jamaoncol.2016.4227), indexed in Pubmed: [27787550](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/27787550/).
 10. Loupakis F, Yang D, Yau L, et al. Primary tumor location as a prognostic factor in metastatic colorectal cancer. *J Natl Cancer Inst.* 2015; 107(3), doi: [10.1093/jnci/dju427](https://doi.org/10.1093/jnci/dju427), indexed in Pubmed: [25713148](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/25713148/).
 11. Holch JW, Ricard I, Stintzing S, et al. The relevance of primary tumour location in patients with metastatic colorectal cancer: A meta-analysis of first-line clinical trials. *Eur J Cancer.* 2017; 70: 87–98, doi: [10.1016/j.ejca.2016.10.007](https://doi.org/10.1016/j.ejca.2016.10.007), indexed in Pubmed: [27907852](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/27907852/).
 12. Gallois C, Pernot S, Zaanani A, et al. Colorectal cancer: why does side matter? *Drugs.* 2018; 78(8): 789–798, doi: [10.1007/s40265-018-0921-7](https://doi.org/10.1007/s40265-018-0921-7), indexed in Pubmed: [29790124](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/29790124/).
 13. Meropol NJ, Gold PJ, Diasio RB, et al. Thymidine phosphorylase expression is associated with response to capecitabine plus irinotecan in patients with metastatic colorectal cancer. *J Clin Oncol.* 2006; 24(25): 4069–4077, doi: [10.1200/JCO.2005.05.2084](https://doi.org/10.1200/JCO.2005.05.2084), indexed in Pubmed: [16943524](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/16943524/).
 14. Sadahiro S, Suzuki T, Tanaka A, et al. Association of right-sided tumors with high thymidine phosphorylase gene expression levels and the response to oral uracil and tegafur/leucovorin chemotherapy among patients with colorectal cancer. *Cancer Chemother Pharmacol.* 2012; 70(2): 285–291, doi: [10.1007/s00280-012-1909-8](https://doi.org/10.1007/s00280-012-1909-8), indexed in Pubmed: [22752215](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/22752215/).
 15. Elsaleh H, Joseph D, Griew F, et al. Association of tumour site and sex with survival benefit from adjuvant chemotherapy in colorectal cancer. *Lancet.* 2000; 355(9217): 1745–1750, doi: [10.1016/S0140-6736\(00\)02261-3](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(00)02261-3), indexed in Pubmed: [10832824](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/10832824/).
 16. Peng J, Li C, Wang F, et al. Right- and left-sided stage III colon cancers present different prognostic outcomes of oxaliplatin-based adjuvant chemotherapy after curative resection. *Cancer Manag Res.* 2018; 10: 2095–2103, doi: [10.2147/CMAR.S163520](https://doi.org/10.2147/CMAR.S163520), indexed in Pubmed: [30140160](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/30140160/).
 17. Negri FV, Wotherspoon A, Cunningham D, et al. Mucinous histology predicts for reduced fluorouracil responsiveness and survival in advanced colorectal cancer. *Ann Oncol.* 2005; 16(8): 1305–1310, doi: [10.1093/annonc/mdi244](https://doi.org/10.1093/annonc/mdi244), indexed in Pubmed: [15857840](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/15857840/).
 18. Modest DP, Schulz C, von Weikersthal LF, et al. Outcome of patients with metastatic colorectal cancer depends on the primary tumor site (midgut vs. hindgut): analysis of the FIRE1-trial (FuFIRI or mIROX as first-line treatment). *Anticancer Drugs.* 2014; 25(2): 212–218, doi: [10.1097/CAD.0000000000000041](https://doi.org/10.1097/CAD.0000000000000041), indexed in Pubmed: [24201305](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/24201305/).
 19. Morris V, Overman MJ, Jiang ZQ, et al. Progression-free survival remains poor over sequential lines of systemic therapy in patients with BRAF-mutated colorectal cancer. *Clin Colorectal Cancer.* 2014; 13(3): 164–171, doi: [10.1016/j.clcc.2014.06.001](https://doi.org/10.1016/j.clcc.2014.06.001), indexed in Pubmed: [25069797](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/25069797/).
 20. Murcia O, Juárez M, Rodríguez-Soler M, et al. Colorectal cancer molecular classification using BRAF, KRAS, microsatellite instability and CIMP status: Prognostic implications and response to chemotherapy. *PLoS One.* 2018; 13(9): e0203051, doi: [10.1371/journal.pone.0203051](https://doi.org/10.1371/journal.pone.0203051), indexed in Pubmed: [30188916](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/30188916/).
 21. Goldstein J, Tran B, Ensor J, et al. Multicenter retrospective analysis of metastatic colorectal cancer (CRC) with high-level microsatellite instability (MSI-H). *Ann Oncol.* 2014; 25(5): 1032–1038, doi: [10.1093/annonc/mdu100](https://doi.org/10.1093/annonc/mdu100), indexed in Pubmed: [24585723](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/24585723/).
 22. Carethers JM, Chauhan DP, Fink D, et al. Mismatch repair proficiency and in vitro response to 5-fluorouracil. *Gastroenterology.* 1999; 117(1): 123–131, doi: [10.1016/s0016-5085\(99\)70558-5](https://doi.org/10.1016/s0016-5085(99)70558-5), indexed in Pubmed: [10381918](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/10381918/).
 23. Meyers M, Wagner MW, Hwang HS, Kinsella TJ, Boothman DA. Role of the hMLH1 DNA mismatch repair protein in fluoropyrimidine-mediated cell death and cell cycle responses. *Cancer Research* 2001; 61: 5193–5201.
 24. Ribic CM, et al. Tumor microsatellite-instability status as a predictor of benefit from fluorouracil-based adjuvant chemotherapy for colon cancer. *The New England Journal of Medicine* 2003; 349: 247–257.
 25. Sargent DJ, et al. Defective mismatch repair as a predictive marker for lack of efficacy of fluorouracil-based adjuvant therapy in colon cancer. *Journal of Clinical Oncology* 2010; 28: 3219–3226.
 26. Carethers JM, et al. Use of 5-fluorouracil and survival in patients with microsatellite-unstable colorectal cancer. *Gastroenterology* 2004; 126: 394–401.
 27. Jover R, et al. Mismatch repair status in the prediction of benefit from adjuvant fluorouracil chemotherapy in colorectal cancer. *Gut* 2006; 55: 848–855.
 28. Jover R, et al. 5-Fluorouracil adjuvant chemotherapy does not increase survival in patients with CpG island methylator phenotype colorectal cancer. *Gastroenterology* 2011; 140: 1174–1181.

Neslihan Duzkale¹, Hikmet Taner Teker²

¹Department of Medical Genetic, Diskapi Yildirim Beyazit Training and Research Hospital, Ankara, Turcja

²Department of Molecular Biology, Middle East Technical University, Ankara, Turcja

Charakterystyka genetyczna, kliniczna i patologiczna chorych na obustronnego raka piersi w Turcji

The study of genetic and clinicopathological characterisation of Turkish bilateral breast cancer patients

Artykuł jest tłumaczeniem pracy:

Duzkale N, Teker HT. The study of genetic and clinicopathological characterisation of Turkish bilateral breast cancer patients. *Oncol Clin Pract.* 2021; 17. DOI: 10.5603/OCP.2020.0026.

Należy cytować wersję pierwotną.

Adres do korespondencji:

Neslihan Duzkale, MD
T.C. Ankara Diskapi Yildirim Beyazit
Training and Research Hospital
Omer Halisdemir Avenue 06110 Altindag/
Ankara, Turkey
Tel.: +90 505 7754500
Faks: +90 5962308
e-mail: neslihanduzkale@gmail.com

STRESZCZENIE

Wstęp. Obustronny rak piersi rzadko występuje w populacji ogólnej, jednak zapadalność na ten typ nowotworu istotnie się zwiększa u nosicieli mutacji w genach *BRCA1* i *BRCA2*. Rozwój nowotworu zależy nie tylko od podatności genetycznej, ale także od innych czynników ryzyka, takich jak wiek kobiety, wiek, w którym po raz pierwszy rozpoznano raka piersi, styl życia oraz warunki środowiskowe. Celem badania było określenie nosicielstwa mutacji w genach *BRCA1/2* u chorych na obustronnego raka piersi oraz czynników ryzyka związanych z rozwojem nowotworu w drugiej piersi.

Materiał i metody. Analizą objęto 31 kobiet z Turcji, u których w latach 2016–2018 rozpoznano synchronicznego (SBBC) i metachronicznego (MBBC) obustronnego raka piersi. Przy użyciu techniki sekwencjonowania nowej generacji (NGS) analizowano geny *BRCA1* i *BRCA2*, a następnie określano związki zaburzeń genetycznych z cechami klinicznymi i patologicznymi.

Wyniki. Nie stwierdzono statystycznie istotnych różnic pomiędzy grupami MBBC i SBBC pod względem charakterystyki klinicznej i patologicznej nowotworu. Wiek, w którym po raz pierwszy rozpoznano raka piersi, był niższy w grupie MBBC. Wykazano też statystycznie istotną zależność pomiędzy występowaniem chorób przewlekłych a MBBC ($\chi^2 = 11,519$; $p = 0,001$). W przedstawionym badaniu tylko u 3 chorych wykazano obecność wariantów mutacji związanych z nowotworem, przy czym dwa z tych wariantów opisano po raz pierwszy.

Wnioski. Ryzyko obustronnego raka piersi u nosicieli mutacji w genach *BRCA1/2* zwiększa się w przypadku pierwszego rozpoznania nowotworu w młodym wieku oraz obciążonego wywiadu rodzinnego w kierunku chorób nowotworowych. Wykazano zależność pomiędzy występowaniem MBBC i chorób przewlekłych, a wyjaśnienie tego związku wymaga przeprowadzenia badań na szerszą skalę.

Słowa kluczowe: *BRCA*, obustronny rak piersi metachroniczny, obustronny rak piersi synchroniczny, choroba przewlekła

ABSTRACT

Introduction. Although bilateral breast cancers are a rare condition in the general population, the incidence has increased significantly in *BRCA1* and *BRCA2* gene carrier breast cancer patients. Besides the genetic susceptibility, many risk factors such as age, first breast cancer diagnosis age, lifestyle, and environmental factors may be effective in the development of this type of cancer. This study aimed to determine *BRCA1/2* gene carriage in patients with bilateral breast cancer and to find out the risk factors that may lead to contralateral cancer formation.

Material and methods. From 2016 to 2018, in Turkey, we grouped 31 women diagnosed with bilateral breast cancer synchronously and metachronously. Analysis of *BRCA1* and *BRCA2* genes of these women evaluated for clinical and pathological tumour characteristics was performed using the NGS technique.

Results. No significant difference was found between the metachronous (MBBC) and synchronous (SBBC) groups in terms of clinical and pathological tumour characteristics. MBBC patients' age at first diagnosis of breast cancer

was lower than SBBC. Also, there was a statistically significant relationship between chronic diseases and MBBC cancers ($c2 = 11.519$; $p = 0.001$). In our study, disease-related variants were found only in three patients, and two of these variants were identified the first time in the literature.

Conclusion. The risk of bilateral breast cancer of BRCA1/2 carriers increases when the first breast cancer is diagnosed at a young age and there is a significant family history of cancer. MBBC is associated with chronic diseases, and large-scale research will contribute to clarifying this relationship.

Key words: BRCA, bilateral breast cancer, metachronous, synchronous, chronic disease

Tłumaczenie: dr n. med. Dariusz Stencel

Copyright © 2021 Via Medica
ISSN 2450-1646

Onkol Prakt Klin Edu 2021; 7: 7-15

Wstęp

Rak piersi jest najczęstszym nowotworem i jedną z głównych przyczyn zgonów z przyczyn nowotworowych u kobiet na całym świecie [1]. Rak piersi występuje najczęściej jednostronnie, choć u około 2–11% chorych rozwija się w obu piersiach, a drugą najczęstszą lokalizacją raka piersi jest przeciwległa pierś [2]. Uważa się, że rozwój technik diagnostycznych, badań przesiewowych i metod leczenia chorób nowotworowych oraz wydłużenie przeżycia chorych skutkują częstszym występowaniem obustronnego raka piersi. Mutacje genetyczne, wczesne wykrycie raka piersi oraz ekspozycja na napromienianie w trakcie wcześniejszego leczenia przeciwnowotworowego przyczyniają się do rozwoju różnych typów histologicznych inwazyjnego lub przedinwazyjnego (*in situ*) zrazikowego raka piersi, ale także zwiększają ryzyko występowania obustronnego raka piersi (BBC, *bilateral breast cancer*) [3, 4]. Skumulowane ryzyko rozwoju BBC wynosi 3,4% w ciągu 10 lat u chorych z jednostronnym rakiem piersi, jednak u kobiet z mutacjami w genie *BRCA* zwiększa się ono do 13–40% [5, 6]. W zależności od czasu, jaki upływa pomiędzy wykryciem nowotworu w obu piersiach, obustronnego raka piersi dzieli się na typ synchroniczny (SBBC, *synchronous BBC*) i meta(syn)chroniczny (MBBC, *meta[syn]chronous BBCC*) [7–10]. Dotychczas opublikowano niewiele badań analizujących cechy kliniczne i patologiczne u chorych w obu grupach. Celem przedstawionego badania była charakterystyka demograficzna, kliniczna i patologiczna chorych na MBBC i SBBC z obecnością mutacji w genach *BRCA1/2*.

Materiał i metody

Do przedstawionego badania włączono 31 chorych z rozpoznaniem obustronnego raka piersi, które w okresie od czerwca 2016 do stycznia 2018 roku skierowano do konsultacji i badań genetycznych do Dr. Abdurrahman Yurtaslan Ankara Oncology Training and Research Hospital. U wszystkich uczestniczących w badaniu chorych przeprowadzono standardowe badania genetyczne w kierunku mutacji w genach *BRCA1/2*, zgodnie z wytycznymi *National Comprehensive Cancer Network (NCCN)* [11]. Na podstawie wywiadu, dokumentacji medycznej i elektronicznej bazy danych szpitala

u wszystkich chorych w trakcie porady genetycznej zbierano informacje dotyczące charakterystyki demograficznej, dotychczasowego stanu zdrowia, wywiadu rodzinnego, wieku, w którym po raz pierwszy i drugi rozpoznano raka piersi, zaawansowania klinicznego wg klasyfikacji TNM (*tumor-node-metastasis*), wyników badań ekspresji receptora estrogenowego (ER), receptora progesteronowego (PR) i receptora C-erbB-2 (HER2, *human epidermal growth factor receptor 2*) oraz innych cech guza. Na podstawie czasu pomiędzy rozpoznaniem pierwszego ogniska nowotworu i ogniska w przeciwległej piersi (odpowiednio: ≤ 12 i > 12 miesięcy) chore podzielono na grupy z SBBC i MBBC [12]. Wszystkim chorym udzielono szczegółowej informacji na temat badania i uzyskano od nich pisemną zgodę na udział. Badanie opisowe serii przypadków zaakceptowała niezależna Komisja Bioetyczna przy Dr. Abdurrahman Yurtaslan Ankara Oncology Training and Research Hospital (nr dokumentu 2020-02/536).

Materiał genetyczny uzyskany z próbek krwi chorych poddawano badaniu metodą sekwencjonowania nowej generacji (NGS, *next generation sequencing*) w celu wykrycia wariantów mutacji zarodkowych w genach *BRCA1* i *BRCA2*. Wykorzystano zestaw komercyjny Oncomine™ *BRCA Research Assay*, a badanie przeprowadzono na platformie Ion S5™ System (Ion Torrent™). Analizą objęto wszystkie regiony eksoniczne oraz fragment obejmujący do 20 par zasad na granicy pomiędzy eksonem a intronem. Uzyskaną sekwencję porównano z ludzkim genomem hg19, a do analizy bioinformatycznej wykorzystano oprogramowanie Ion Reporter Software Version 5.4 (Thermo Fisher Scientific). Analizę *in silico* w kierunku wariantów genów przeprowadzono przy użyciu SIFT, PolyPhen2, DANN, PROVEAN, GERP, MPC, Mutation Assessor, Fathmm i Mutation Taster. Zmiany genomowe klasyfikowano zgodnie z kryteriami *American College of Medical Genetics and Genomics (ACMG)* [13].

Wszystkie analizy statystyczne przeprowadzono przy użyciu oprogramowania SPSS (IBM SPSS Statistics 24). Do porównania wartości pomiarów dwóch niezależnych zmiennych zastosowano test t-Studenta dla niezależnych próbek (wartość tabeli t) i test U Manna-Whitneya (wartość tabeli Z). W analizie zależności pomiędzy dwiema zmiennymi jakościowymi zastosowano „tabele krzyżowe χ^2 ”. Wartość p mniejszą lub równą 0,05 uznawano za statystycznie istotną.

Tabela 1. Analiza wieku chorych w grupach z SBBC i MBBC

Zmienna	Rak synchroniczny (n = 14)		Rak metachroniczny (n = 17)		Analiza statystyczna*
		Mediana [min–maks.]		Mediana [min–maks.]	
Wiek (lata)	52,93 ± 8,75	54,5 [39,0–67,0]	54,29 ± 8,91	53,0 [42,0–73,0]	t = -0,428 p = 0,672
Wiek, w którym rozpoznano pierwsze ognisko raka piersi (lata)	48,43 ± 8,83	49,5 [36,0–66,0]	40,88 ± 9,47	40,0 [19,0–61,0]	t = 2,276 p = 0,030
Wiek, w którym rozpoznano raka piersi w drugiej piersi (lata)	48,64 ± 8,78	49,5 [36,0–66,0]	51,94 ± 8,61	49,0 [40,0–67,0]	t = -1,053 p = 0,301

*Do porównania wartości pomiaru dwóch niezależnych zmiennych w zakresie danych o rozkładzie normalnym zastosowano test t-Studenta dla niezależnych próbek (wartość tabeli T)

Wyniki

Spośród 31 chorych poddanych leczeniu i obserwacji z powodu obustronnego raka piersi w okresie od stycznia 2016 do grudnia 2017 roku u 14 (45,16%) rozpoznano SBBC, u 17 (54,84%) rozpoznano MBBC i u wszystkich chorych wykonano analizy genów *BRCA1/2*. Mediana wieku wszystkich chorych wynosiła 53 lata (zakres 39–73 lata), chorych z SBBC — 49,5 roku (zakres 36–66 lat), a chorych z MBBC — 40 lat (zakres 19–61 lat). Odnotowano statystycznie istotną różnicę między grupami w zakresie wieku, w którym rozpoznano raka piersi (t = 2,276; p = 0,030). Czas pomiędzy rozpoznaniem pierwszego ogniska nowotworu i ogniska metachronicznego był statystycznie istotnie krótszy niż u chorych z rakiem synchronicznym (tab. 1).

Charakterystykę demograficzną oraz główne cechy guza nowotworowego przedstawiono w tabeli 2. Do grupy palących włączono chore, które paliły co najmniej 10 papierosów dziennie przez 10 lat lub dłużej. Choroby przewlekłe zdefiniowano jako zaburzenia wymagające okresowej kontroli i leczenia wspomagającego [nadciśnienie tętnicze, cukrzyca, wole, rodzinna gorączka śródziemnomorska (FMF, *familial Mediterranean fever*), astma itp.]. Do grupy chorych z dodatnim wywiadem w kierunku przebytych operacji włączono chore po usunięciu wyrostka robaczkowego, pęcherzyka żółciowego i guzków krwawniczych oraz po innych zabiegach. Wywiad dotyczący chorób nowotworowych u krewnych uwzględniał wszystkie nowotwory narządowe, takie jak rak piersi, jajnika, jelita grubego i nowotwory ośrodkowego układu nerwowego. Chore z dodatnim wywiadem rodzinnym w kierunku raka piersi i jajnika stanowiły oddzielną grupę. Badania w kierunku obecności przerzutów wykonywano u wszystkich chorych po pierwszym rozpoznaniu raka piersi oraz po roku obserwacji. Wartości wskaźnika masy ciała (BMI, *body mass index*) [kg/m²] w zakresie 25,0–29,9 uznawano za nadwagę, 30 i więcej — za otyłość, a w przedziale 18,5–24,9 — za

zakres prawidłowy. Rozpoznanie pierwszego ogniska raka ustalano najczęściej z powodu wyczuwalnego guza w piersi, natomiast drugie ognisko wykrywano najczęściej w czasie rutynowych badań kontrolnych. Najczęstszym typem histologicznym obustronnego raka piersi był inwazyjny rak przewodowy, a wielkość guza wynosiła zwykle ≤ 2 cm.

W przypadku analizy genów *BRCA1* i *BRCA2* numery ewidencyjne określano odpowiednio jako NM_007294.3 (*BRCA1*) i NM_000059.3 (*BRCA2*). Zmiany genomowe w genach *BRCA1* i *BRCA2* wykryto tylko u 9 (29%) spośród 31 chorych (tab. 3). Siedem z tych zmian dotyczyło genu *BRCA2* (77,8%), a dwie znaleziono w genie *BRCA1* (22,2%); wykazywały one cechy heterozygotyczne. Spośród zmian genomowych dwie określono jako rakotwórcze, jedną — jako prawdopodobnie rakotwórczą, a pozostałe siedem — jako warianty o niepewnym znaczeniu (VUS, *variants of uncertain significance*).

Wykryto dwa warianty, których dotychczas nie opisano w piśmiennictwie, a które nie zostały przez autorów sklasyfikowane jako patogenne. Były to warianty NM_007294.3(*BRCA1*):c.2131_2132delAA (p.Lys711Valfs*6) u chorej P28 i NM_000059.3(*BRCA2*):c.1773_1776delTTAT (p.Ile591Metfs*22) u chorej P13 w regionach eksonicznych genów. Warianty te prowadziły do utraty funkcji genu na drodze mechanizmu mutacji zmiany ramki odczytu. Na podstawie różnych analiz predykcyjnych *in silico* potwierdzono, że warianty te uszkadzają gen lub produkt genu. Łącznie 22 warianty mutacji genu *BRCA2* u chorej P14 [NM_000059.3(*BRCA2*):c.8954-5a>G] w regionie intronicznym opisano wcześniej jako zgłoszone jako prawdopodobne patogenne [14, 15]. Chore P13 i P14 zaklasyfikowano do grupy MBBC, a chorą P28 — do grupy SBBC. U tych trzech chorych pierwsze rozpoznanie raka piersi ustalono po ukończeniu 40 lat, a pierwsze ognisko wykryto w prawej piersi. U wielu krewnych tych chorych rozpoznano choroby nowotworowe. Chore zgłaszały się do lekarza z powodu wyczuwalnego

Tabela 2. Początkowa charakterystyka demograficzna i kliniczna chorych

Cecha	n (%)	Cecha	n (%)	Cecha	n (%)
Poziom wykształcenia		Wiek w czasie pierwszego porodu (lata)		Wielkość guza (lewa pierś)	
— podstawowe	9 (29,0)	— nie rodziła	1 (3,2)	— ≤ 2 cm	9 (49,9)
— średnie	15 (48,4)	— < 20	3 (9,7)	— 2–4 cm	6 (33,4)
— wyższe	7 (22,6)	— 20–30	23 (74,2)	— wieloogniskowy	3 (16,7)
		— > 30	4 (12,9)		
Praca zawodowa		Lokalizacja pierwszego ogniska raka piersi		Wielkość guza (prawa pierś)	
— tak	7 (22,6)	— lewa pierś	11 (35,6)	— ≤ 2 cm	9 (45,0)
— nie	24 (77,4)	— prawa pierś	10 (32,2)	— od 2 do ≤ 4 cm	7 (35,0)
		— obustronna	10 (32,2)	— > 4 cm	2 (10,0)
				— wieloogniskowy	2 (10,0)
Obszar zamieszkania		Czas pomiędzy rozpoznaniem obu ognisk nowotworu		Przerzuty (w czasie pierwszego rozpoznania)	
— wiejski	7 (22,6)	— jednocześnie	10 (32,2)	— nie stwierdzono	22 (71,0)
— miejski	24 (77,4)	— ≤ 1 rok	4 (13,0)	— węzły pachowe	7 (22,6)
Palenie tytoniu		— od 1 roku do ≤ 5 lat	3 (9,6)	— kości	1 (3,2)
— tak	7 (22,6)	— od 5 lat do ≤ 10 lat	3 (9,6)	— płuco	1 (3,2)
— nie	24 (77,4)	— ponad 10 lat	11 (35,6)		
Wskaźnik masy ciała		Rozpoznanie pierwszego ogniska raka piersi		Przerzuty (w czasie rozpoznania raka w drugiej piersi)	
— prawidłowy	9 (29,0)	— wyczuwalny guz	14 (41,1)	— nie stwierdzono	28 (90,4)
— nadwaga	13 (42,0)	— obrzęk i zniekształcenie	7 (20,6)	— płuco	2 (6,5)
— otyłość	9 (29,0)	— wyciek z brodawki	2 (5,9)	— płuco i kości	1 (3,1)
Wiek pierwszej miesiączki (lata)		— rutynowe badania kontrolne	11 (32,4)		
— < 12	3 (9,7)				
— 12–14	26 (83,8)				
— > 14	2 (6,5)				
Miesiączki		Rozpoznanie raka w drugiej piersi		Typ histologiczny (lewa pierś)	
— regularne	28 (90,3)	— wyczuwalny guz	5 (15,6)	— rak przewodowy in situ	2 (7,1)
— nieregularne	3 (9,7)	— obrzęk i zniekształcenie	2 (6,2)	— inwazyjny rak przewodowy	18 (64,3)
		— rutynowe badania kontrolne	25 (78,2)	— inwazyjny rak zrazikowy	5 (17,8)
Związek rozpoznania i menopauzy				— mieszany rak inwazyjny	1 (3,6)
— przed menopauzą	16 (51,6)			— rak śluzowy	1 (3,6)
— po menopauzie	15 (48,4)			— rak metaplastyczny	1 (3,6)
Czas trwania karmienia piersią		Liczba krewnych z rozpoznaniem choroby nowotworowej		Typ histologiczny (prawa pierś)	
— niekarmiące	2 (6,5)	— 1	8 (44,4)	— rak przewodowy in situ	1 (3,4)
— ≤ 1 rok	20 (64,5)	— 2	5 (27,8)	— rak zrazikowy in situ	1 (3,4)
— 1–2 lata	7 (22,5)	— 3	3 (16,7)	— inwazyjny rak przewodowy	20 (69,0)
— > 2 lata	2 (6,5)	— 4 i więcej	2 (11,1)	— inwazyjny rak zrazikowy	
				— inwazyjny rak apokrynowy	6 (20,8)
Choroba przewlekła/operacja chirurgiczna w wywiadzie		Krewne z rakiem piersi i jajnika			
— tak	19 (61,3)/ /17 (54,8)	— rak piersi	17 (85)		1 (3,4)
— nie	12 (38,7)/ /14 (45,2)	— rak jajnika	3 (15)		

guza w prawej piersi. Na podstawie przeprowadzonych analiz u wszystkich trzech chorych rozpoznano zespół dziedzicznego raka piersi i jajnika (HBOC, *hereditary breast and ovarian cancer syndrome*), związany z mutacjami w genach *BRCA1* i *BRCA2*, i wszystkie chore skierowano

na konsultację genetyczną. Mała liczebność grupy chorych, u których wykryto warianty mutacji *BRCA* związane z chorobą nowotworową, uniemożliwia przeprowadzenie porównania statystycznego z innymi chorymi włączonymi do opisywanego badania.

Tabela 3. Szczegółowe wyniki analizy genów BRCA1 i BRCA2

Nr identyfikacyjny chorej	Gen	Zmiana nukleotydu/ /zmiana AA	Ekson/ /intron	Funkcja	Ocena wg kryteriów ACMG	Wiek w którym rozpoznano pierwsze ognisko raka/raka w drugiej piersi (lata)	Lokalizacja pierwszego ogniska raka piersi	SBBC/ /MBBC	Choroby współ-istniejące	Wywiad rodzinny w kierunku chorób nowotworowych	Piśmiennictwo
P13	BRCA2	c.1773_1776delTTAT (p.Ile591Metfs*22)	Ekson 10	Zmiana bramki odczytu	PAT	57	Prawa piers	MBBC	Zakrzepica, stłuszczenie wątroby	1° 2 — płuco, 1 — żołądek, 1 — krtań 2° 2 — płuco, 1 — piers 3° 2 — płuco, 1 — piers, 1 — endometrium, 1 — mózg	Nowa zmiana
P14	BRCA2	c.8954-5A>G (p.?)	Intron 22	Przylączenie oligonukleotydów antysensownych w miejscach składania eksonów (splice acceptor)	L.PAT	61	Prawa piers	MBBC	Torbiel jajnika, cukrzyca	1° 1 — piers 2° 2 — piers 3° 1 — endometrium, i wsp. (2014), Santos i wsp. (2014)	De Garibay (2014), Santos i wsp. (2014)
P28	BRCA1	c.2131_2132delAA (p.Lys711Valfs*6)	Ekson 10	Zmiana bramki odczytu	PAT	43	Prawa piers	SBBC	-	1° 1 — jajnik 2° - 3° 2 — piers, 1 — jajnik, 1 — białaczka	Nowa zmiana
P2	BRCA1	c.694G>T (p.Asp232Tyr)	Ekson 10	Zmiana sensu (missense)	VUS	43	Lewa piers	MBBC	Guzki krwawnicze, nadciśnienie tętnicze	1° 1 — piers 2° 1 — żołądek 3° 1 — płuco, 1 — piers, 1 — żołądek	Nowa zmiana
P7	BRCA2	c.9364G>A (p.Ala3122Thr)	Ekson 25	Zmiana sensu	VUS	61	Lewa piers	MBBC	Stan po tonsillektomii, stłuszczenie wątroby	1° - 2° - 3° -	Tavtigan i wsp. (2008), Tazze i wsp. (2012)



Tabela 3 cd. Szczegółowe wyniki analizy genów BRCA1 i BRCA2

Nr identyfikacyjny chorej	Gen	Zmiana nukleotydu/ zmiana AA	Ekson/ intron	Funkcja	Ocena wg kryteriów ACMG	Wiek w którym rozpoznano pierwsze ognisko raka/raka w drugiej piersi (lata)	Lokalizacja pierwszego ogniska raka piersi	SBBC/MBBC	Choroby współistniejące	Wywiad rodzinny w kierunku chorób nowotworowych	Piśmiennictwo
P9	BRCA2	c.3310A>C (p.Thr1104Pro)/ /c.3503T>A (p.Met1168Lys)	Ekson 11	Zmiana sensu	VUS	65	Lewa piersć	MBBC	Choroba Hodgkina (rozpoznanie w wieku 32 lat), nadciśnienie tętnicze	1° 1 — mózg 2° — 3° —	De Silva i wsp. (2011), Karbassi i wsp. (2016)
P23	BRCA2	c.1160T>C (p.Val387Ala)	Ekson 10	Zmiana sensu	VUS	42	Lewa piersć	MBBC	Guzki krwawnicze, wole	1° 1 — czerniak 2° 1 — jelito grube 3° —	Nowa zmiana
P24	BRCA2	c.8474C>T (p.Ala2825Val)	Ekson 19	Zmiana sensu	VUS	61	Ta sama piersć	SBBC	Stan po cholecystektomii, appendektomii, FME, jaskra	1° — 2° 3 — piersć 3° 1 — piersć	Nowa zmiana
P26	BRCA2	c.670G>A (p.Asp224Asn)	Ekson 8	Zmiana sensu	VUS	49	Lewa piersć	MBBC	Nadciśnienie tętnicze, wole, stan po usunięciu mięśniaków macicy	1° — 2° 1 — prostata 3° 1 — endometrium, 1 — piersć, 1 — jelito grube	Nowa zmiana

Tabela 4. Statystycznie istotne różnice pomiędzy grupami chorych z SBBC i MBBC

Zmienna	SBBC (n = 14)		MBBC (n = 17)		Analiza statystyczna* Prawdopodo- bieństwo
	n	%	n	%	
Lokalizacja pierwszego ogniska raka					
— prawa pierś	3	21,4	7	41,2	$\chi^2 = 18,850$ $p = 0,000$
— lewa pierś	1	7,2	10	58,8	
— zmiany jednoczesne	10	71,4			
Występowanie chorób przewlekłych					
— nie	10	71,4	2	11,8	$\chi^2 = 11,519$ $p = 0,001$
— tak	4	28,6	15	88,2	

*Do oceny zależności pomiędzy dwiema zmiennymi jakościowymi zastosowano „tabele krzyżowe χ^2 ”

U pozostałych sześciu chorych wykryto warianty VUS w genach *BRCA1/2*, z których dwa przedstawiono we wcześniejszych publikacjach [16–19]. Wariantów wykrytych u chorych P2, P23, P24 i P26 nie opisano wcześniej w piśmiennictwie. Szczególną uwagę wśród chorych z wariantem VUS zwraca chora P9, ponieważ w wieku 32 lat rozpoznano u niej chorobę Hodgkina. U chorej tej wykryto dwa oddzielne VUS: NM_000059.3(*BRCA2*): c.3310A>C (p.Thr1104Pro) i NM_000059.3(*BRCA2*): c.3503T>A (p.Met1168Lys). U chorej w wieku 54 lat rozpoznano pierwsze ognisko MBBC w lewej piersi, a wywiad rodzinny nie dawał podstaw do rozpoznania HBOC. U chorych z innymi VUS raka piersi stwierdzano prawie wyłącznie w lewej piersi (z wyjątkiem chorej P24), a wszystkie chore zakwalifikowano do grupy MBBC. Poza udzieleniem porady genetycznej u wszystkich chorych z tej grupy zaplanowano regularną ocenę co 6 miesięcy wszystkich VUS rozpoznanych zgodnie z kryteriami ACMG. U dziesięciu (58,8%) chorych z MBBC pierwsze ognisko nowotworowe wykryto w lewej piersi. Chore zgłaszały się do lekarza zwykle z powodu wyczuwalnego guza w piersi.

Porównanie danych demograficznych pomiędzy chorymi z rozpoznaniem SBBC i MBBC wykazało statystycznie istotny związek z piersią, w której wykryto pierwsze ognisko nowotworu ($\chi^2 = 18,850$; $p = 0,000$). Wykazano też statystycznie istotny związek między czasem pomiędzy rozpoznaniem pierwszego i drugiego ogniska nowotworu a występowaniem chorób przewlekłych ($\chi^2 = 11,519$; $p = 0,001$) (tab. 4). Nie odnotowano innych statystycznie istotnych zależności pomiędzy dwiema grupami w zakresie pozostałych danych demograficznych. Porównano również cechy histologiczne zmian nowotworowych w obu piersiach, ale nie wykazano statystycznie istotnych różnic. Przeprowadzono analizę liczby dzieci oraz liczby krewnych z rozpoznaniem choroby nowotworowej w zależności od wieku chorych, w którym po raz pierwszy rozpoznano raka piersi (≤ 40 lat vs. > 40 lat), nie wykazując statystycznie istotnych zależności ($p > 0,05$).

Dyskusja

Wytyczne NCCN zalecają analizę genów *BRCA1* i *BRCA2* u chorych z obustronnym rakiem piersi [20]. U wielu chorych pierwotne nowotwory piersi rozpoznawano na podstawie kryteriów diagnostycznych, które po raz pierwszy opisali Warren i Gatese w 1932 roku. Zgodnie z tymi kryteriami każdy nowotwór jest złośliwy, wykazuje unikalne cechy patologiczne i szlak powstawania przerzutów, można wykluczyć rozpoznanie nowotworów przerzutowych lub nawracających, ponadto guzy występują w różnych regionach lub narządach i nie są ze sobą powiązane [21].

W przedstawionym badaniu analizowano wyniki badań genów *BRCA1/2* i cechy demograficzne wszystkich 31 chorych z obustronnym rakiem piersi; u trzech chorych wykryto rakotwórcze warianty genów. Pozwoliło to na określenie etiologii choroby nowotworowej u tych chorych. Spośród różnych wariantów genów u badanych chorych po raz pierwszy przedstawiono w piśmiennictwie zmianę ramki odczytu. U chorych tych rozpoznano HBOC i skierowano je na konsultację genetyczną. Porady genetycznej udzielono też sześciu chorym, u których wykryto warianty VUS. Zakwalifikowanie wariantu mutacji jako VUS oznacza, że nie ma wystarczających dowodów wskazujących na rolę zmiany molekularnej w rozwoju nowotworu lub istnieją sprzeczne dane, dlatego w tych przypadkach zaplanowano okresową ponowną ocenę genetyczną wariantów VUS wykrytych u tych chorych.

Opublikowano wiele badań wskazujących na zwiększenie ryzyka raka piersi u nosicielek mutacji genów *BRCA1/2*, jednak w niewielu określono ryzyko wystąpienia raka w drugiej piersi. Ryzyko zachorowania na raka piersi u nosicielek mutacji *BRCA* do 70. roku życia wynosi około 50–87%. Z kolei ryzyko rozwoju raka w drugiej piersi u nosicielek mutacji wynosi 32–64%. Część autorów uważa, że ogólne ryzyko wystąpienia MBBC wynosi około 0,5%, może jednak dojść do 3% u nosicielek mutacji w genach *BRCA1/2*, a w okresie

10 lat może wynieść nawet 13–40% [22, 23]. W innym badaniu stwierdzono, że ryzyko rozwoju raka w drugiej piersi w okresie 10 lat wynosi 24% u nosicielek mutacji w genie *BRCA1* i 19% u nosicielek mutacji w genie *BRCA2* [6]. Opublikowane dane jednoznacznie wskazują na zwiększenie ryzyka BBC u nosicielek patogennych wariantów mutacji w genach *BRCA1/2*. Weitzel i wsp. analizowali wiek, w którym po raz pierwszy rozpoznano raka piersi, i wykazali, że u nosicielek mutacji w genach *BRCA1* i *BRCA2* wynosił on średnio odpowiednio 38,6 i 43,6 roku. Dodatkowo autorzy ci analizowali czas pomiędzy rozpoznaniem pierwszego i drugiego ogniska nowotworu i określili, że wynosił on średnio 5,1 roku u nosicielek mutacji w genie *BRCA1* i 5,2 roku u nosicielek mutacji w genie *BRCA2* [24]. W innym badaniu stwierdzono, że ryzyko rozwoju raka w drugiej piersi jest 1,6-krotnie większe u chorych z mutacją w genie *BRCA1* w porównaniu z chorymi z mutacjami w genie *BRCA2* [23]. Rogozińska-Szczepka i wsp. analizowali wiek chorych, w którym po raz pierwszy rozpoznano obustronnego raka piersi, i wykazali, że u nosicielek mutacji w genach *BRCA1* u chorych bez mutacji wynosił on odpowiednio 42 i 49 lat [25].

Na znaczenie wieku, w którym po raz pierwszy rozpoznano raka piersi, zwracali uwagę Metcalfe i wsp., którzy wykazali, że „ryzyko wystąpienia raka drugiej piersi u kobiet, u których rozpoznano ustalono w wieku poniżej 40 lat, wynosi 42% w ciągu 15 lat, a roczne ryzyko wynosi 2,8%. Ryzyko to zmniejszyło się do 19% u chorych, u których pierwsze rozpoznano ustalono po ukończeniu 50 lat, a roczne ryzyko w tej grupie wynosiło 1,3%” [6]. Graeser i wsp. przeprowadzili podobne badanie u krewnych nosicielek mutacji w genie *BRCA1* i wykazali, że „ryzyko rozwoju raka w drugiej piersi w ciągu 25 lat u chorych, u których pierwsze rozpoznano ustalono przed ukończeniem 40 lat, jest większe niż u chorych, u których raka piersi po raz pierwszy zdiagnozowano po ukończeniu 50 lat (odpowiednio 63% i 20%). Roczne wskaźniki ryzyka wynosiły 2,5% i 0,8%, odpowiednio w grupie młodszych i starszych chorych” [23].

Pierwsza analiza w przedstawionym badaniu obejmowała dane demograficzne 31 chorych. Następnie chore zakwalifikowano do grupy z rozpoznaniem SBBC (n = 14; 45,16%) i MBBC (n = 17; 54,84%) i porównano między nimi cechy nowotworu. Mediana wieku wynosiła 53 lata w całej grupie chorych, 49,5 roku u chorych z SBBC i 40 lat u chorych z MBBC, a wszystkie te wartości były zbliżone do wcześniej opublikowanych [26]. U 32,4% i 78,2% chorych, odpowiednio z pierwszym i drugim rozpoznaniem raka piersi, zmiany wykryto w trakcie rutynowych badań kontrolnych. Z tego względu objęcie rutynową kontrolą zarówno zdrowych kobiet, jak i chorych na raka piersi odgrywa istotną rolę we wczesnym rozpoznawaniu oraz określaniu możliwości terapeutycznych. Opublikowane wcześniej dane wskazują, że młode kobiety są szczególnie podatne na MBCC [7].

W badanej grupie chorych wykazano statystycznie istotną zależność pomiędzy występowaniem chorób przewlekłych a MBBC ($p = 0,001$). Średni wiek rozpoznania pierwszego i drugiego ogniska nowotworowego u chorych z MBCC wynosił odpowiednio 40 i 49 lat. Czas pomiędzy rozpoznaniem nowotworu w obu piersiach wynosił 11 lat (35,6) i więcej. U 10 (71,4%) chorych z SBBC nie stwierdzono choroby przewlekłej, a 15 (88,2%) chorych z MBBC cierpiało na chorobę przewlekłą (wole, nadciśnienie tętnicze, cukrzyca, migrena oraz choroby zapalne, takie jak choroba Behçeta czy rodzinna gorączka śródziemnomorska). Wszystkie te choroby wymagają okresowych kontroli, postępowania wspomagającego i/lub leczenia farmakologicznego. W celu dokładniejszej analizy wskazanej zależności istotne znaczenie mają podzielenie chorych z poszczególnymi chorobami przewlekłymi na większe podgrupy oraz ocena zależności pomiędzy czasem rozpoznania tych chorób a czasem pomiędzy rozpoznaniem pierwszego i drugiego ogniska raka piersi. W rzeczywistości choroby przewlekłe rozpoznane po leczeniu nowotworu, który również jest chorobą przewlekłą, mogą być wywołane przez długotrwałe działania niepożądane tego leczenia. Możliwe też, że sama choroba przewlekła i/lub jej leczenie mogą ułatwiać rozwój nowotworu w przeciwległej piersi. Nie znaleziono wcześniejszych publikacji wskazujących na większą zależność pomiędzy MBCC a występowaniem chorób przewlekłych w porównaniu z SBBC. Wyniki przedstawionego, pierwszego tego rodzaju badania, przeprowadzonego w niewielkiej grupie chorych w Turcji wymagają potwierdzenia w dużej grupie chorych oraz określenia przyczyn BBC.

Podobnie jak we wcześniejszych publikacjach, w analizowanej grupie chorych nie wykazano statystycznie istotnej różnicy w odniesieniu do wieku, w którym po raz pierwszy rozpoznano raka piersi ($p = 0,030$). Wiek, w którym po raz pierwszy rozpoznano raka piersi, był niższy w grupie MBBC niż u chorych z SBBC. Nie stwierdzono statystycznie istotnych różnic pomiędzy grupami MBBC i SBBC pod względem charakterystyki klinicznej i patologicznej nowotworu [12].

Wnioski

U chorych na obustronnego raka piersi, będących nosicielkami mutacji w genach *BRCA*, pierwsze rozpoznanie nowotworu ustala się w młodym wieku, a wywiad rodzinny w kierunku chorób nowotworowych jest istotnie obciążony. Wiek, w którym po raz pierwszy rozpoznaje się raka piersi, jest niższy u chorych z MBBC niż u chorych z SBBC. Po raz pierwszy wykazano statystycznie istotną zależność pomiędzy rozpoznaniem MBBC a występowaniem chorób przewlekłych w porównaniu z chorymi z SBCC. Przeprowadzenie badań na większą skalę, obejmujących większą liczbę chorych, może pomóc w wyjaśnieniu istotnych kwestii dotyczących

zależności pomiędzy występowaniem chorób przewlekłych a rozwojem MBBC.

Finansowanie

Autorzy badania nie otrzymali funduszy na jego przeprowadzenie w postaci grantu finansowego od instytucji finansujących działających w sektorze publicznym, komercyjnym lub *non-profit*.

Zgodność z zasadami etyki

Badanie zaakceptowała niezależna Komisja Bioetyczna.

Świadoma zgoda na udział w badaniu

Metody obejmują wyrażenie świadomej zgody na udział w badaniu.

Konflikt interesów

Autorzy deklarują brak konfliktu interesów.

Piśmiennictwo

- Bray F, Ferlay J, Soerjomataram I, et al. Global cancer statistics 2018: GLOBOCAN estimates of incidence and mortality worldwide for 36 cancers in 185 countries. *CA Cancer J Clin*. 2018; 68(6): 394–424, doi: [10.3322/caac.21492](https://doi.org/10.3322/caac.21492), indexed in Pubmed: [30207593](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/30207593/).
- Soerjomataram I, Louwman WJ, de Vries E, et al. Primary malignancy after primary female breast cancer in the South of the Netherlands, 1972–2001. *Breast Cancer Res Treat*. 2005; 93(1): 91–95, doi: [10.1007/s10549-005-4016-2](https://doi.org/10.1007/s10549-005-4016-2), indexed in Pubmed: [16184464](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/16184464/).
- Intra M, Rotmensz N, Viale G, et al. Clinicopathologic characteristics of 143 patients with synchronous bilateral invasive breast carcinomas treated in a single institution. *Cancer*. 2004; 101(5): 905–912, doi: [10.1002/cncr.20452](https://doi.org/10.1002/cncr.20452), indexed in Pubmed: [15329896](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/15329896/).
- Cook LS, White E, Schwartz SM, et al. A population-based study of contralateral breast cancer following a first primary breast cancer (Washington, United States). *Cancer Causes Control*. 1996; 7(3): 382–390, doi: [10.1007/BF00052945](https://doi.org/10.1007/BF00052945), indexed in Pubmed: [8734833](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/8734833/).
- Lu W, Schaapveld M, Jansen L, et al. The value of surveillance mammography of the contralateral breast in patients with a history of breast cancer. *Eur J Cancer*. 2009; 45(17): 3000–3007, doi: [10.1016/j.ejca.2009.08.007](https://doi.org/10.1016/j.ejca.2009.08.007), indexed in Pubmed: [19744851](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/19744851/).
- Metcalfe K, Gershman S, Lynch HT, et al. Predictors of contralateral breast cancer in BRCA1 and BRCA2 mutation carriers. *Br J Cancer*. 2011; 104(9): 1384–1392, doi: [10.1038/bjc.2011.120](https://doi.org/10.1038/bjc.2011.120), indexed in Pubmed: [21487411](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/21487411/).
- Hartman M, Czene K, Reilly M, et al. Incidence and prognosis of synchronous and metachronous bilateral breast cancer. *J Clin Oncol*. 2007; 25(27): 4210–4216, doi: [10.1200/JCO.2006.10.5056](https://doi.org/10.1200/JCO.2006.10.5056), indexed in Pubmed: [17878475](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/17878475/).
- Hartman M, Czene K, Reilly M, et al. Genetic implications of bilateral breast cancer: a population based cohort study. *Lancet Oncol*. 2005; 6(6): 377–382, doi: [10.1016/S1470-2045\(05\)70174-1](https://doi.org/10.1016/S1470-2045(05)70174-1), indexed in Pubmed: [15925815](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/15925815/).
- Kuo WH, Yen AMF, Lee PH, et al. Incidence and risk factors associated with bilateral breast cancer in area with early age diagnosis but low incidence of primary breast cancer: analysis of 10-year longitudinal cohort in Taiwan. *Breast Cancer Res Treat*. 2006; 99(2): 221–228, doi: [10.1007/s10549-006-9194-z](https://doi.org/10.1007/s10549-006-9194-z), indexed in Pubmed: [16544057](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/16544057/).
- Jobsen JJ, van der Palen J, Ong F, et al. Bilateral breast cancer, synchronous and metachronous; differences and outcome. *Breast Cancer Res Treat*. 2015; 153(2): 277–283, doi: [10.1007/s10549-015-3538-5](https://doi.org/10.1007/s10549-015-3538-5), indexed in Pubmed: [26268697](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/26268697/).
- Beck AC, Yuan H, Liao J, et al. Rate of BRCA mutation in patients tested under NCCN genetic testing criteria. *Am J Surg*. 2020; 219(1): 145–149, doi: [10.1016/j.amjsurg.2019.06.012](https://doi.org/10.1016/j.amjsurg.2019.06.012), indexed in Pubmed: [31255259](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/31255259/).
- Ozturk A, Alco G, Sarsenov D, et al. Synchronous and metachronous bilateral breast cancer: A long-term experience. *J BUON*. 2018; 23(6): 1591–1600, indexed in Pubmed: [30610782](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/30610782/).
- Richards S, Aziz N, Bale S, et al. ACMG Laboratory Quality Assurance Committee. Standards and guidelines for the interpretation of sequence variants: a joint consensus recommendation of the American College of Medical Genetics and Genomics and the Association for Molecular Pathology. *Genet Med*. 2015; 17(5): 405–424, doi: [10.1038/gim.2015.30](https://doi.org/10.1038/gim.2015.30), indexed in Pubmed: [25741868](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/25741868/).
- de Garibay GR, Acedo A, García-Casado Z, et al. Capillary electrophoresis analysis of conventional splicing assays: IARC analytical and clinical classification of 31 BRCA2 genetic variants. *Hum Mutat*. 2014; 35(1): 53–57, doi: [10.1002/humu.22456](https://doi.org/10.1002/humu.22456), indexed in Pubmed: [24123850](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/24123850/).
- Santos C, Peixoto A, Rocha P, et al. Pathogenicity evaluation of BRCA1 and BRCA2 unclassified variants identified in Portuguese breast/ovarian cancer families. *J Mol Diagn*. 2014; 16(3): 324–334, doi: [10.1016/j.jmoldx.2014.01.005](https://doi.org/10.1016/j.jmoldx.2014.01.005), indexed in Pubmed: [24607278](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/24607278/).
- Tazzite A, Jouhadi H, Nadifi S, et al. BRCA1 and BRCA2 germline mutations in Moroccan breast/ovarian cancer families: novel mutations and unclassified variants. *Gynecol Oncol*. 2012; 125(3): 687–692, doi: [10.1016/j.ygyno.2012.03.007](https://doi.org/10.1016/j.ygyno.2012.03.007), indexed in Pubmed: [22425665](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/22425665/).
- Tavtigian SV, Byrnes GB, Goldgar DE, et al. Classification of rare missense substitutions, using risk surfaces, with genetic- and molecular-epidemiology applications. *Hum Mutat*. 2008; 29(11): 1342–1354, doi: [10.1002/humu.20896](https://doi.org/10.1002/humu.20896), indexed in Pubmed: [18951461](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/18951461/).
- De Silva S, Tennakoon KH, Karunanayake EH, et al. Novel sequence variants and common recurrent polymorphisms of BRCA2 in Sri Lankan breast cancer patients and a family with BRCA1 mutations. *Exp Ther Med*. 2011; 2(6): 1163–1170, doi: [10.3892/etm.2011.337](https://doi.org/10.3892/etm.2011.337), indexed in Pubmed: [22977638](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/22977638/).
- Karbassi I, Maston GA, Love A, et al. A standardized DNA variant scoring system for pathogenicity assessments in mendelian disorders. *Hum Mutat*. 2016; 37(1): 127–134, doi: [10.1002/humu.22918](https://doi.org/10.1002/humu.22918), indexed in Pubmed: [26467025](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/26467025/).
- Goetz MP, Gradishar WJ, Anderson BO, et al. NCCN Guidelines Insights: Breast Cancer, Version 3.2018. *J Natl Compr Canc Netw*. 2019; 17(2): 118–126, doi: [10.6004/jnccn.2019.0009](https://doi.org/10.6004/jnccn.2019.0009), indexed in Pubmed: [30787125](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/30787125/).
- Warren S, Gates O. Multiple primary malignant tumors. *Am J Cancer*. 1932; 16: 1358.
- Narod SA. Bilateral breast cancers. *Nat Rev Clin Oncol*. 2014; 11(3): 157–166, doi: [10.1038/nrclinonc.2014.3](https://doi.org/10.1038/nrclinonc.2014.3), indexed in Pubmed: [24492834](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/24492834/).
- Graeser MK, Engel C, Rhiem K, et al. Contralateral breast cancer risk in BRCA1 and BRCA2 mutation carriers. *J Clin Oncol*. 2009; 27(35): 5887–5892, doi: [10.1200/JCO.2008.19.9430](https://doi.org/10.1200/JCO.2008.19.9430), indexed in Pubmed: [19858402](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/19858402/).
- Weitzel JN, Robson M, Pasini B, et al. A comparison of bilateral breast cancers in BRCA carriers. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev*. 2005; 14(6): 1534–1538, doi: [10.1158/1055-9965.EPI-05-0070](https://doi.org/10.1158/1055-9965.EPI-05-0070), indexed in Pubmed: [15941968](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/15941968/).
- Rogozińska-Szczepka J, Ultracka-Hutka B, Grzybowska E, et al. BRCA1 and BRCA2 mutations as prognostic factors in bilateral breast cancer patients. *Ann Oncol*. 2004; 15(9): 1373–1376, doi: [10.1093/annonc/mdh352](https://doi.org/10.1093/annonc/mdh352).
- Sim Y, Tan VKM, Sidek NAB, et al. Bilateral breast cancers in an Asian population, and a comparison between synchronous and metachronous tumours. *ANZ J Surg*. 2018; 88(10): 982–987, doi: [10.1111/ans.14773](https://doi.org/10.1111/ans.14773), indexed in Pubmed: [30141242](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/30141242/).

Marcin Kaczor^{1,2}, Wojciech Staśkiewicz², Monika Homa², Magdalena Górecka², Rafał Wójcik², Piotr Potemski³

¹Uniwersytet Jagielloński Collegium Medicum w Krakowie

²Aestimo s.c., Kraków

³Klinika Chemioterapii Nowotworów Uniwersytetu Medycznego w Łodzi, Wojewódzkie Wielospecjalistyczne Centrum Onkologii i Traumatologii im. M. Kopernika w Łodzi

Bewacyzumab lub chemioterapia u wcześniej leczonych systemowo chorych na przerzutowego raka jelita grubego z mutacją *BRAF* — przegląd systematyczny

Bevacizumab or standard chemotherapy in previously treated patients with metastatic colorectal cancer — a systematic review

Artykuł jest tłumaczeniem pracy:

Kaczor M, Staśkiewicz W, Homa M et al. Bevacizumab or standard chemotherapy in previously treated patients with metastatic colorectal cancer — a systematic review. *Oncol Clin Pract* 2021; 17. DOI: 10.5603/OCP.2020.0011.

Należy cytować wersję pierwotną.

Adres do korespondencji:

Dr n. med. Marcin Kaczor

II Katedra Chorób Wewnętrznych

im. prof. Andrzeja Szczeklika

Uniwersytet Jagielloński

Collegium Medicum w Krakowie

ul. Skawińska 8, 31-066 Kraków

e-mail: marcin.kaczor@uj.edu.pl

STRESZCZENIE

Wstęp. Mutacja V600E genu *BRAF* (*BRAF*mt) w przerzutowym raku jelita grubego (mCRC) wiąże się z gorszym rokowaniem w porównaniu z wariantem prawidłowym (*BRAF*wt). Celem pracy była ocena skuteczności bewacyzumabu (BEVA) lub chemioterapii (ChT) w II i dalszych liniach leczenia mCRC z *BRAF*mt.

Materiał i metody. Przegląd systematyczny objął bazy MEDLINE/PubMed, Embase i Cochrane CENTRAL oraz piśmiennictwo odnalezionych publikacji.

Wyniki. Do analizy włączono 6 badań: MOMA (BEVA ± ChT), umożliwiające ograniczoną ocenę przeżycia całkowitego (OS), WJOG 6210G (BEVA + FOLFIRI), RAISE i 20050181 (FOLFIRI), PICCOLO oraz Spindler 2013 (irynotekan w monoterapii). Żadna z prób nie była nakierowana na ocenę skuteczności terapii w populacji *BRAF*mt, a dostępne wyniki pochodziły z ograniczonych analiz w nielicznych podgrupach (kilku lub kilkadziesiąt chorych), czasami obejmujących także mutacje *RAS* (*RAS*mt). Odnalezione badania nie umożliwiały porównawczej oceny BEVA ± ChT vs. ChT lub różnych ChT w obrębie *BRAF*mt.

Hazard względny (HR) OS dla porównania *BRAF*mt i *BRAF*wt wyniósł 1,52 (95% CI: 0,79–2,89), a różnica median — 12,1 miesiąca (odpowiednio, 19,2 vs. 31,3 miesiąca) w przypadku BEVA (MOMA); w WJOG 6210G mediana OS była o 7,9 miesiąca mniejsza u chorych *BRAF*mt lub *RAS*mt, a mediana czasu przeżycia wolnego od progresji (PFS) o 3,0 miesiące. W przypadku zastosowania ChT u pacjentów *BRAF*mt mediany PFS były mniejsze o 12–67% (HR w zakresie 1,01–5,3), a OS o 34–73% (HR w zakresie 1,05–5,00).

Wnioski. Ze względu na ograniczone dane wnioskowanie dotyczące dalszych linii leczenia mCRC z *BRAF*mt jest obciążone dużą niepewnością. Dane dostępne spójnie wskazują na mniejszą skuteczność BEVA ± ChT i ChT w guzach *BRAF*mt w porównaniu z *BRAF*wt. Nadzieję na poprawę wyników w tej populacji może przynieść skojarzenie leków anty-EGFR z inhibitorami BRAF/MEK.

Słowa kluczowe: *BRAF*, rak jelita grubego, przegląd systematyczny, bewacyzumab, chemioterapia

ABSTRACT

Introduction. The BRAF^{V600E} mutation (*BRAF*^{mt}) occurring in the metastatic colorectal cancer (mCRC) patients is associated with poorer prognosis, in comparison to the wild-type variant of the *BRAF* gene (*BRAF*^{wt}). Aim of this work was to assess the clinical efficacy of bevacizumab (BEVA) or standard chemotherapy (ChT) in the 2nd or further lines of treatment in mCRC *BRAF*^{mt} population.

Material and methods. MEDLINE/PubMed, Embase and Cochrane CENTRAL databases were systematically searched. The reference lists of relevant studies were also checked.

Results. 6 eligible trials were identified: MOMA (BEVA ± ChT), allowing for limited overall survival (OS) assessment, WJOG 6210G (BEVA + FOLFIRI), RAISE and 20050181 (FOLFIRI), PICCOLO and Spindler 2013 (irinotecan monotherapy). None of those trials were designed for the treatment evaluation in *BRAF*^{mt} population. Available evidence was restricted to limited analyses in small subgroups (from a few to several dozens of patients), sometimes comprising RAS gene mutation (*RAS*^{mt}) as well. Based on the identified studies, the comparison of BEVA ± ChT vs. ChT or different ChTs in *BRAF*^{mt} population was not feasible.

In case of BEVA (MOMA), OS hazard ratio (HR) for *BRAF*^{mt} vs. *BRAF*^{wt} was 1.52 (95% CI: 0.79–2.89) with difference in medians equal to 12.1 months (19.2 vs. 31.3 months, respectively), and *BRAF*^{mt} or *RAS*^{mt} patients have median OS lowered by 7.9 months and median progression free survival (PFS) by 3.0 months in WJOG 6210G trial. In case of ChT, median PFS was lowered in *BRAF*^{mt} by 12–67% (HRs range: 1.01–5.3), and median OS by 34–73% (HRs range: 1.05–5.00).

Conclusions. Due to limited clinical evidence, assessment of further lines of treatment in *BRAF*^{mt} mCRC patients is uncertain, however existing data consistently suggest lower effectiveness of BEVA ± ChT or ChT in *BRAF*^{mt}, than in *BRAF*^{wt} subgroup. Hopefully, combining anti-EGFR therapies with BRAF/MEK inhibitor is expected to improve prognosis of those patients.

Key words: *BRAF*, colorectal cancer, systematic review, bevacizumab, chemotherapy

Copyright © 2021 Via Medica

ISSN 2450–1646

Onkol Prakt Klin Edu 2021; 7, 1: 16–26

Wstęp

Zamiana waliny (Val) na kwas glutaminowy (Glu) w kodonie 600 (V600E) genu protoonkogennej kinazy seroninowo-treoninowej BRAF, która wchodzi w skład szlaku sygnałowego kinaz aktywowanych mitogenami (MAPK, *mitogen-activated protein kinases*, inaczej RAS-RAF-MEK-ERK), występuje w 8–12% przypadków przerzutowego raka jelita grubego (mCRC, *metastatic colorectal cancer*), częściej o prawostronnej lokalizacji guza pierwotnego [1, 2]. Szlak ten ma zasadnicze znaczenie w regulacji proliferacji, różnicowania, przeżycia i apoptozy komórek, odpowiedzialny jest także za przekazanie sygnału z receptorów czynników wzrostu, w tym nabłonkowego czynnika wzrostu (EGFR, *epidermal growth factor receptor*) [1–3]. Wspomniana mutacja punktowa prowadzi do konstytutywnej fosforylacji kinazy, co napędza utrzymującą się sygnalizację szlaku sygnałowego MAPK. Mechanizm tego procesu nie został do końca poznany, wydaje się natomiast, że nowotwory o takim podłożu genetycznym stanowią oddzielną grupę fenotypową [2, 4–6]. Mutacja V600E *BRAF* jest obserwowana w 40–60% sporadycznych nowotworów z niestabilnością mikrosatelitarną, za to praktycznie nigdy w zespole Lyncha (ok. 1%) ani w guzach z mutacjami *KRAS* i *NRAS* [1, 2, 7]. Współwystępowanie aberracji *BRAF* i niestabilności mikrosatelitarnej może się jednak wiązać z lepszym rokowaniem poprzez znoszenie się przeciwstawnych efektów

zmian genetycznych [2, 7, 8]. Mechanizm ten nie został do końca poznany [2]. Powszechnie jednak przyjmuje się, że obecność mutacji V600E *BRAF* (*BRAF*^{mt}) u chorych na raka jelita grubego wiąże się z gorszym rokowaniem w każdym stadium choroby [1, 2], a mediana przeżycia całkowitego (OS, *overall survival*) może być nawet 3-krotnie mniejsza niż u chorych z prawidłowym wariantem genu (*BRAF*^{wt}) [9]. Mutacje *BRAF* inne niż V600 występują o wiele rzadziej i najprawdopodobniej nie mają niekorzystnego znaczenia rokowniczego [1, 2].

U chorych z mCRC najwięcej dostępnych danych dotyczy I linii leczenia i o ile w przypadku zastosowania samej chemioterapii (ChT) nie obserwuje się wyraźnych różnic w czasie przeżycia wolnym od progresji (PFS, *progression-free survival*), to OS jest już wyraźnie krótsze w grupie *BRAF*^{mt} [2, 10]. Pomimo ograniczonych dowodów naukowych zalecanym lekiem ukierunkowanym molekularnie w I linii leczenia choroby zaawansowanej jest obecnie bevacizumab (BEVA) dodany do chemioterapii FOLFOXIRI [9–14]. Natomiast w świetle dostępnych danych klinicznych [15, 16], odpowiedź na leczenie anty-EGFR (cetuksymab, panitumumab) jest mało prawdopodobna i występowanie mutacji V600E stanowi przeciwwskazanie do takiego leczenia, o ile nie jest ono skojarzone z terapią anty-BRAF [7, 14]. Dostępne dane na temat skuteczności klinicznej dalszych linii leczenia są ograniczone. Celem niniejszej pracy był przegląd systematyczny badań klinicznych oceniających BEVA

lub ChT zawierającą irynotekan lub oksaliplatynę w II i dalszych liniach leczenia mCRC z obecną mutacją *BRAF*.

Metodyka

Wyszukiwanie systematyczne w bazach MEDLINE/PubMed, Embase i Cochrane CENTRAL przeprowadzono 5 sierpnia 2019 roku. Strategia wyszukiwania objęła wszystkie rodzaje badań, tj. wtórne i pierwotne, w tym zarówno badania z randomizacją, jak i próby kliniczne bez randomizacji, także bez grupy kontrolnej, oceniające zastosowanie BEVA lub ChT zawierającej irynotekan lub oksaliplatynę w II lub dalszych liniach leczenia zaawansowanego raka jelita grubego. Włączano badania umożliwiające ocenę skuteczności klinicznej [OS, PFS, odsetek obiektywnych odpowiedzi (ORR, *objective response rate*)] u chorych z mutacją genu *BRAF* V600E, w tym porównawczą ocenę poszukiwanych interwencji w docelowej populacji oraz ocenę w odniesieniu do chorych bez mutacji *BRAF*. Zdefiniowana strategia pozwalała również na odnalezienie badań wtórnych. Szczegóły dotyczące strategii wyszukiwania oraz przeglądu systematycznego zamieszczono w załączniku (tab. S1, S2, ryc. S1).

Selekcję badań w dwóch etapach (analiza tytułów i streszczeń, a następnie analiza pełnych tekstów) zgodnie ze zdefiniowanym schematem PICOS (*population* — populacja, *intervention* — interwencja, *comparison* — komparatory, *outcome* — punkt końcowy, *study* — rodzaj badania) (tab. S2) oraz analizę jakości metodologicznej i ryzyka błędu systematycznego w skalach RoB 2 [17] i ROBINS-I [18] prowadziło dwóch niezależnie pracujących badaczy (W.S., M.H.) (tab. S3). Ekstrakcja danych była prowadzona w parach, w których jedna z osób sprawdzała ich poprawność. Wątpliwości dyskutowano z udziałem osoby trzeciej (M.K.) do uzyskania konsensusu. Powyższe założenia zostały określone przed dokonaniem właściwego przeglądu. Przedstawiając wyniki, ekstrahowano dane dla podgrupy *BRAF*mt, odnosząc je, gdy było to możliwe, do grupy *BRAF*wt. W części przypadków wykonano konieczne przeliczenia, aby przedstawić wynik porównania *BRAF*mt vs. *BRAF*wt, a w przypadku dostępnych danych obliczono wskaźnik korzyści względnej (RB, *relative benefit*), odsetek odpowiedzi na leczenie oraz różnicę median czasu przeżycia. Przegląd systematyczny przeprowadzono zgodnie z aktualnymi wytycznymi HTA (*health technology assessment*; ocena technologii medycznych) Agencji Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji (AOTMiT) [19].

Wyniki

W wyniku przeglądu systematycznego (tab. S1) odnaleziono 6 badań pierwotnych (opisanych w 6 pu-

blikacjach): MOMA [20], WJOG 6210G [21], RAISE [22], 20050181 [23], PICCOLO [24] i Spindler 2013 [25] (ryc. S1). Ponadto uwzględniono wyniki z dodatkowej analizy danych z badania PICCOLO [10]. Pięć spośród włączonych badań [20–24] przeprowadzono w metodyce próby z randomizacją (RCT, *randomised controlled trial*), ale żadne z nich nie było nakierowane na populację z obecnością mutacji genu *BRAF* — kryteria włączenia nie obejmowały konieczności jej oznaczenia, a ocena znaczenia mutacji *BRAF* miała charakter eksploracyjny i obejmowała jedynie podgrupę chorych z dostępnym materiałem i wynikami genotypowania. Ponadto w każdym z badań w jednym z ramion zastosowano interwencję nieuwzględnioną w kryteriach niniejszego przeglądu — skojarzenie anty-EGFR lub anty-VEGF (czynniki wzrostu śródbłonnka naczyniowego; *vascular endothelial growth factor*) z ChT. Tylko w jednym z badań [20] możliwa była jedynie ograniczona ocena OS, obejmująca zastosowanie u większości chorych BEVA z ChT w kolejnej linii leczenia po wystąpieniu progresji choroby. Na ocenę wpływu mutacji *BRAF* nakierowane było wyłącznie badanie obserwacyjne Spindler 2013 [25]. Dostępne wyniki pozwoliły jedynie na analizę skuteczności klinicznej w obrębie nielicznych podgrup *BRAF*mt (od kilku do kilkudziesięciu chorych), czasami obejmując także *RAS*mt [21], i ich odniesienie do populacji *BRAF*wt. Odnaleziono badania nie umożliwiały porównawczej oceny BEVA z ChT vs. ChT lub różnych ChT w obrębie populacji *BRAF*mt. Nie odnaleziono przeglądów systematycznych oceniających zastosowanie danych interwencji w dalszych liniach leczenia. Charakterystykę włączonych prób przedstawiono w tabeli S4. Główne wyniki włączonych badań podsumowano w tabeli 1. Nie przeprowadzono metaanaliz wyników włączonych badań ze względu na dużą heterogeniczność kliniczną.

Bewacyzumab (BEVA) ± chemioterapia

W badaniu MOMA [20] 232 chorych na mCRC poddano randomizacji do jednego z dwóch schematów: 8 cykli terapii indukcyjnej I linii FOLFOXIRI + BEVA, a następnie leczenie podtrzymujące stosowane do progresji choroby — BEVA lub BEVA + ChT metronomiczna (kapecytabina i cyklofosfamid). Ocenę mutacji genu *BRAF* [ocena centralna eksonu 15 (V600E)] za pomocą spektrometrii mas z użyciem desorpcji/ionizacji laserowej wspomaganej matrycą z analizą czasu przelotu] lub *RAS* przeprowadzono u 203 chorych; u 20 (10%) wykryto mutacje genu *BRAF*. W okresie obserwacji o medianie 47,8 miesiąca łącznie u 210 pacjentów wystąpiła progresja choroby, a 152 (72%) otrzymało kolejną linię leczenia, spośród których u 91 (60%) zastosowano ponownie terapię BEVA + FOLFOXIRI, u 31 (20%) — BEVA + FOLFIRI/FOLFOX, a u 3 (2%) — BEVA +

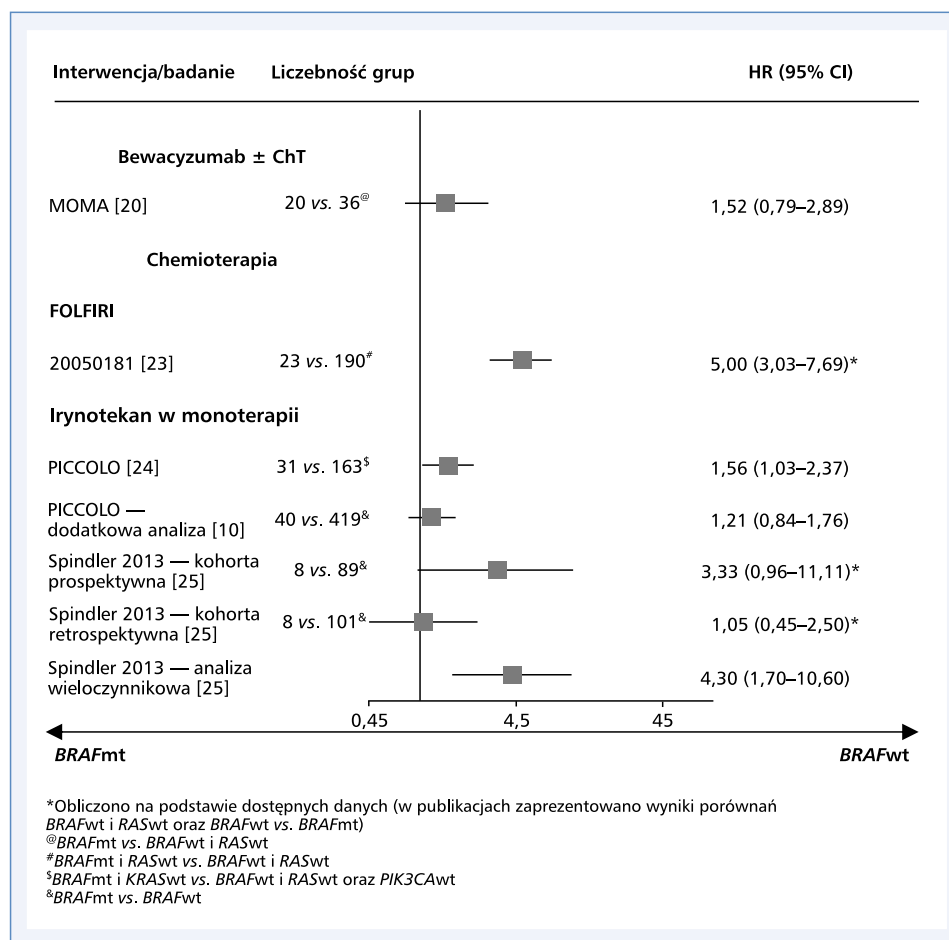
Tabela 1. Podsumowanie głównych wyników badań umożliwiających ocenę skuteczności klinicznej u chorych z mCRC z mutacją BRAF V600E

Badanie	Liczebność grup	OS	PFS	ORR	RoB
Bewaczumab ± chemioterapia					
MOMA [20]	BRAFmt vs. BRAFwt i RASwt ¹ : 20 vs. 36	Mediana (–39%*): 19,2 vs. 31,3 mies. HR = 1,52 (95% CI: 0,79–2,89); p = 0,208	–	–	Krytyczne
WJOG 6210G [21]	BRAFmt lub RASmt vs. BRAFwt i RASwt ^{2, 3} : 11 vs. 44	Mediana (–49%*): 8,2 (95% CI: 6,0–13,7) vs. 16,1 (95% CI: 12,7–21,1) mies.	Mediana (–45%*): 3,7 (95% CI: 1,8–6,0) vs. 6,7 (95% CI: 5,4–9,4) mies.	18,2% vs. 2,6% ⁴	Krytyczne
FOLFIRI					
RAISE [22]	BRAFmt vs. BRAFwt i RASwt ⁵ : 21 vs. 143	Mediana (–73%*): 4,2 vs. 15,5 mies.	Mediana (–53%*): 2,7 vs. 5,7 mies.	–	Krytyczne
20050181 [23]	BRAFmt i RASwt vs. BRAFwt i RASwt ⁶ : 23 vs. 190	Mediana (–63%*): 5,7 vs. 15,4 mies. HR* = 5,00 (95% CI: 3,03–7,69)	Mediana (–67%*): 1,8 vs. 5,5 mies. HR* = 3,23 (95% CI: 1,96–5,26)	–	Krytyczne
Irynotekan w monoterapii					
PICCOLO [24]	BRAFmt i KRASwt vs. BRAFwt i RASwt oraz PIK3CAwt ⁷ : 31 vs. 163	HR = 1,56 (95% CI: 1,03–2,37); p = 0,035	–	n/N: 6,5%* (2/31) vs. 12,3%* (20/163) RB* = 0,53 (95% CI: 0,13–2,14); p = 0,3688	Krytyczne
PICCOLO — dodatkowa analiza [10]	BRAFmt vs. BRAFwt: 40 vs. 419	Mediana (–34%*): 6,7 (95% CI: 3,9–18,6) vs. 10,2 (95% CI: 5,4–18,1) mies. HR ⁸ = 1,21 (95% CI: 0,84–1,76); p = 0,31	Mediana (–12%*): 3,5 (95% CI: 2,6–7,3) vs. 4,0 (95% CI: 2,7–8,0) mies. HR ⁸ = 1,01 (95% CI: 0,69–1,49); p = 0,93	5,0% vs. 8,1% OR ⁸ = 0,56 (95% CI: 0,13–2,49); p = 0,45	Poważne
Spindler 2013 — kohorta prospektywna [25]	BRAFmt vs. BRAFwt: 8 vs. 89	HR* = 3,33 (95% CI: 0,96–11,11)	HR* = 3,57 (95% CI: 0,99–12,50)	0% vs. 14% (NS)	Krytyczne
Spindler 2013 — kohorta retrospektywna [25]	BRAFmt vs. BRAFwt: 8 vs. 101	HR* = 1,05 (95% CI: 0,45–2,50)	HR* = 1,79 (95% CI: 0,70–4,55)	0% vs. 15% (NS)	Krytyczne
Spindler 2013 — analiza wieloczynnikowa ⁹ [25]	–	HR = 4,3 (95% CI: 1,7–10,6); p = 0,002	HR = 5,3 (95% CI: 2,1–13,0); p = 0,0002	–	Krytyczne

OS (overall survival) — przeżycie całkowite; PFS (progression-free survival) — przeżycie wolne od progresji choroby; ORR (objective response rate) — odsetek objektivnych odpowiedzi na leczenie; RoB (risk of bias) — ryzyko błędu systematycznego; HR (hazard ratio) — hazard względny; CI (confidence interval) — przedział ufności; RB (relative benefit) — korzyść względna; OR (odds ratio) — iloraz szans; NS — niestatystycznie

Ocena RoB jest najniższą oceną spośród domen skali ROBINS-1. W przypadku prawie wszystkich włączonych badań ocena ta wynika z oceny krytycznej w zakresie oceny ryzyka wynikającej z obecności czynników zakłócających w badanej populacji (wyjątkiem jest badanie PICCOLO — analiza dodatkowa, gdzie ryzyko to oceniono jako poważne).

* Obliczono na podstawie dostępnych danych; ¹ Analiza przeżycia całkowitego (OS) objęła zastosowanie BEVA w II linii leczenia (w przypadku populacji BRAFmt można założyć, że obserwacja dotyczyła ostatecznie maksymalnie około 11 chorych, u których doszło do progresji) i którzy otrzymali ponownie BEVA w kolejnej linii leczenia; ² W podgrupie lezonej BEVA + FOLFIRI; ³ W tym BRAFmt około 3 chorych, biorąc pod uwagę, że łącznie w grupie BRAFmt lub RASmt stanowili oni 26%; ⁴ Łączna liczebność chorych z odpowiedzią objektivną w grupie BEVA + FOLFIRI wyniosła 3; ⁵ W podgrupie lezonej placebo + FOLFIRI; ⁶ W podgrupie lezonej FOLFIRI; ⁷ W podgrupie lezonej irynotekanem w monoterapii; ⁸ Wyniki skorygowane o odpowiedź na wcześniejsze leczenie, stan sprawności, obecność przerzutów otrzewnowych, resekcję guza pierwotnego oraz lokalizację guza; ⁹ Analiza wieloczynnikowa uwzględniająca wiek, stan sprawności oraz stan genów BRAF i KRAS



Rycina 1. Hazard względny (HR, *hazard ratio*) czasu przeżycia całkowitego (OS, *overall survival*)

fluorouracyl. Łącznie BEVA zastosowano u 82% chorych otrzymujących kolejną linię leczenia. Analiza OS objęła zatem również zastosowanie BEVA w II linii leczenia, można jednak założyć, że obserwacja dotyczyła maksymalnie około 11 chorych *BRAF*mt, u których doszło do progresji i którzy otrzymali ponownie BEVA w kolejnej linii leczenia. W populacji *BRAF*mt mediana OS wyniosła 19,2 miesiąca i była znacznie mniejsza niż u pacjentów *RAS*wt i *BRAF*wt ($n = 36$) — 31,3 miesiąca (różnica 12,1 miesiąca), podobnie jak u osób *RAS*mt ($n = 150$) — 24,9 miesiąca (różnica 6,4 miesiąca). W całej grupie ryzyko zgonu w danym punkcie czasowym było większe w przypadku *BRAF*mt w odniesieniu do *BRAF*wt i *RAS*wt, ale różnica nie osiągnęła progu znamienności statystycznej: hazard względny (HR, *hazard ratio*) = 1,52 [95-procentowy przedział ufności (CI, *confidence interval*): 0,79–2,89]; $p = 0,208$ [20] (ryc. 1).

Ocenę BEVA w dalszych liniach przeprowadzono także w badaniu z randomizacją *West Japan Oncology Group* — WJOG 6210G [21], do którego włączono chorych na mCRC lub nieoperacyjnego, miejscowo zaawansowanego CRC, z potwierdzoną klinicznie lub radiologicznie progresją w trakcie lub w okresie do

3 miesięcy po ostatniej dawce ChT I linii zawierającej fluoropirymidynę, oksaliplatynę i bewacyzumab. Dodatkowo wymagano wykluczenia mutacji genu *KRAS* (*KRAS*wt) w eksonie 2 (kodony 12 lub 13) w centralnej lub lokalnej ocenie tkanki guza utrwalonej w bloczkach parafinowych. Do badania włączono 121 chorych, których poddano randomizacji do grup otrzymujących BEVA + FOLFIRI lub panitumumab + FOLFIRI. Po 2 chorych w każdej z grup wykluczono z dalszej analizy skuteczności z powodu niespełniania kryteriów włączenia. Po wystąpieniu progresji kolejną linię leczenia otrzymało 77,8% pacjentów, z których 34,1% podano bewacyzumab. Dodatkowo u 109 chorych przeprowadzono poszerzone profilowanie genetyczne w zakresie mutacji genów *KRAS* i *NRAS* — ekson 2 (kodony 12 i 13), ekson 3 (kodony 59, 61, 117 i 146) oraz *BRAF* — ekson 15 (kodony 600) — metodą sekwencjonowania nowej generacji (NGS, *next-generation sequencing*) DNA nowotworowego krążącego w surowicy. Mutację genu *BRAF* wykryto u 5 (4,6%) chorych, a genów *RAS* — u 14 (12,8%). Wyniki przedstawiono w sposób umożliwiający porównanie łącznej podgrupy z mutacją *BRAF* lub *RAS* z chorymi z guzami bez mutacji w badanych genach

(*wild-type*). Wśród chorych *BRAF*mt lub *RAS*mt ($n = 11$) otrzymujących w II linii leczenia BEVA + FOLFIRI mediana OS wyniosła 8,2 miesiąca (95% CI: 6,0–13,7) i była o 7,9 miesiąca mniejsza w porównaniu z podgrupą *wild type* ($n = 44$) — 16,1 miesiąca (95% CI: 12,7–21,1). W przypadku PFS mediana była o 3 miesiące mniejsza w grupie *BRAF*mt niż w grupie *RAS*mt, odpowiednio: 3,7 miesiąca (95% CI: 1,8–6,0) vs. 6,7 miesiąca (95% CI: 5,4–9,4). Autorzy podali też, że wśród chorych ze zmianami mierzalnymi otrzymujących BEVA + FOLFIRI częstość obiektywnej odpowiedzi na leczenie w podgrupie *BRAF*mt lub *RAS*mt wyniosła 18,2%, a u pacjentów bez mutacji 2,6%. Dostępne dane nie umożliwiały dalszych przeliczeń, a przy interpretacji wyników należy także pamiętać, że w grupie BEVA + FOLFIRI tylko 3 chorych wykazało obiektywną odpowiedź [21].

Chemioterapia

W ocenie ChT w dalszych liniach leczenia chorych na mCRC z mutacją *BRAF* uwzględniono cztery próby kliniczne — dwie z nich umożliwiały ocenę zastosowania schematu FOLFIRI: RAISE [22] oraz 20050181 [23], a dwie irynotekanu w monoterapii: PICCOLO [24] oraz Spindler 2013 [25].

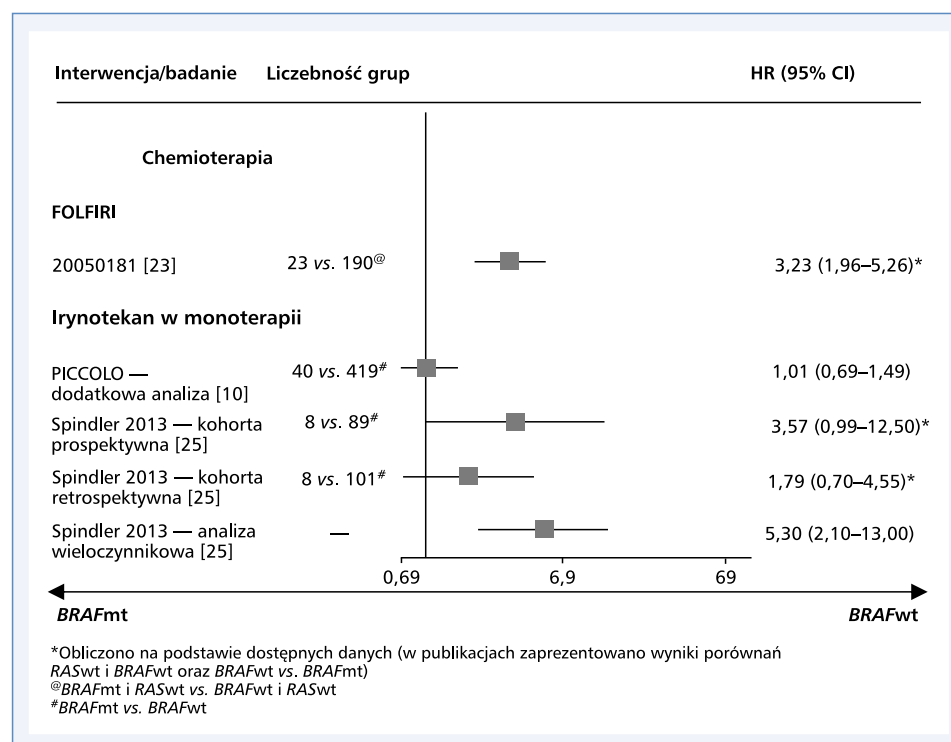
W badaniu RAISE oceniano skuteczność i bezpieczeństwo skojarzenia ramucyrumabu + FOLFIRI w porównaniu z placebo + FOLFIRI u chorych na mCRC z progresją w trakcie lub w okresie 6 miesięcy po ostatniej dawce terapii I linii, obejmującej bewacyzumab, oksaliplatynę i fluoropirymidynę, o ile otrzymali przynajmniej 1 cykl leczenia [22]. Do próby włączono 1072 chorych, z czego eksploracyjna ocena wpływu obecności mutacji *RAS* i *BRAF* w tkance nowotworowej na skuteczność kliniczną interwencji była możliwa u 912, a *BRAF*mt (V600E) wykryto u 41 (4,5%) osób. Wśród pacjentów otrzymujących wyłącznie FOLFIRI mediana OS (4,2 miesiąca) była o 11,3 miesiąca mniejsza u chorych *BRAF*mt ($n = 21$) w porównaniu z grupą *BRAF*wt i *RAS*wt ($n = 143$) (15,5 miesiąca) oraz o 7,3 miesiąca w porównaniu z grupą *RAS*mt ($n = 294$) (11,5 miesiąca). Mediana PFS wyniosła 2,7 miesiąca u chorych *BRAF*mt w odniesieniu do 5,7 miesiąca u chorych *BRAF*wt i *RAS*wt oraz 4,3 miesiąca w grupie *RAS*mt [22].

Kolejnym badaniem umożliwiającym ocenę schematu FOLFIRI w dalszych liniach leczenia mCRC z mutacją *BRAF* była próba kliniczna 20050181 [23]. W badaniu tym randomizacji do grup panitumumabu + FOLFIRI lub FOLFIRI poddano łącznie 1186 chorych, u których doszło do progresji w trakcie lub w okresie 6 miesięcy od zakończenia I linii chemioterapii mCRC zawierającej fluorouracyl. U 1014 spośród nich (85%) wykonano ocenę mutacji *RAS*, a następnie wśród 421 chorych z *RAS*wt u 45 osób (11%) wykazano obecność *BRAF*mt. Łącznie u 638 (54%) pacjentów występowała

mutacje w obrębie *RAS* lub *BRAF*. Rozszerzona diagnostyka genetyczna tkanki guza utrwalonej w bloczkach parafinowych u pacjentów z prawidłowym eksonem 2 genu *KRAS* objęła sekwencjonowanie metodą Sangera eksonów 3 (kodony 59/61) i 4 (kodony 117/146) genu *KRAS*, eksonów 2 (kodony 12/13), 3 (kodony 59/61) i 4 (kodony 117/146) genu *NRAS* oraz eksonu 15 (kodon 600) genu *BRAF*.

Autorzy badania 20050181 przeprowadzili eksploracyjną ocenę skuteczności klinicznej w zależności od stanu genu *BRAF*. Wśród chorych leczonych FOLFIRI mediana OS była o 9,7 miesiąca mniejsza u osób z guzami *BRAF*mt i *RAS*wt ($n = 23$; 5,7 miesiąca) w porównaniu z chorymi *BRAF*wt i *RAS*wt ($n = 190$; 15,4 miesiąca): HR = 5,00 (95% CI: 3,03–7,69) (ryc. 1). Mediana PFS w grupie chorych *BRAF*mt i *RAS*wt wyniosła 1,8 miesiąca i była o 3,7 miesiąca mniejsza od uzyskanej u osób *BRAF*wt i *RAS*wt (5,5 miesiąca): HR = 3,23 (95% CI: 1,96–5,26) (ryc. 2.). W obu przypadkach obserwowane różnice w zależności od obecności mutacji *BRAF* były znamienne statystycznie.

Kolejne dwie próby oceniały chemioterapię irynotekanem w dalszych liniach leczenia zaawansowanego CRC z mutacją genu *BRAF*. Badanie RCT PICCOLO objęło chorych na nieoperacyjnego, miejscowo zaawansowanego lub przerzutowego CRC, z wcześniejszą progresją w trakcie lub po chemioterapii zawierającej fluoropirymidynę. Prawie wszyscy chorzy otrzymywali wcześniej także oksaliplatynę. Po zmianie protokołu do badania włączano jedynie pacjentów z prawidłowymi kodonami 12, 13 i 16 genu *KRAS* (przy czym wymagany był brak wcześniejszej terapii anty-EGFR). Ostatecznie w analizie uwzględniono 460 chorych losowo przydzielonych do grupy otrzymujących panitumumab + irynotekan lub irynotekan [24]. Przeprowadzono również dalsze pirosekwencjonowanie dostępnego materiału tkanki guza utrwalonej w bloczkach parafinowych w kierunku kodonu 146 genu *KRAS*, kodonów 12, 13 i 61 genu *NRAS*, kodonów 542, 545, 546 i 1047 genu *PIK3CA* oraz kodonu 600 genu *BRAF*. Mutacje genu *BRAF* wykryto u 68 (14,8%) osób. U chorych otrzymujących tylko irynotekan OS był statystycznie krótszy, jeśli występowała mutacja *BRAF* ($n = 31$), w porównaniu z grupą z prawidłowymi wszystkimi wymienionymi genami — *all-wt* (*BRAF*wt i *RAS*wt i *PIK3CA*wt) ($n = 163$): HR = 1,56 (95% CI: 1,03–2,37); $p = 0,035$. W badaniu tym oceniano również obiektywną odpowiedź na leczenie zgodnie z kryteriami RECIST (*Response Evaluation Criteria in Solid Tumors*), której częstość była dwukrotnie, ale nieznacznie statystycznie mniejsza u chorych *BRAF*mt w porównaniu z *all-wt*: 2 (6,5%) vs. 20 (12,3%); RB = 0,53 (95% CI: 0,13–2,14); $p = 0,3688$ [24]. Dodatkowo, Seligmann i wsp. [10] przeprowadzili ocenę wpływu mutacji *BRAF* na skuteczność irynotekanu w monoterapii, wykorzystując dane poszczególnych pa-



Rycina 2. Hazard względny (HR, *hazard ratio*) czasu przeżycia wolnego od progresji choroby (PFS, *progression-free survival*)

cientów włączonych do badania PICCOLO, biorąc pod uwagę całą populację, bez względu na obecność mutacji *KRAS*. Ocenie poddano grupę 459 chorych z oceną *BRAF*, w której obecność mutacji V600E stwierdzono u 40 osób. Mediana OS u osób *BRAFmt* była o 3,5 miesiąca mniejsza w odniesieniu do grupy *BRAFwt* (6,7 vs. 10,2 miesiąca), ale różnica nie osiągnęła znaczenia statystycznego: HR = 1,21 (95% CI: 0,84–1,76). Mediany PFS były zbliżone: 3,5 vs. 4,0 miesiąca; HR = 1,01 (95% CI: 0,69–1,49), natomiast szansa wystąpienia ORR była o 44%, ale nieznacznie statystycznie mniejsza: 5,0% vs. 8,1%, OR (iloraz szans; *odds ratio*) = 0,56 (95% CI: 0,13–2,49); $p = 0,45$.

Ostatnia z analizowanych prób to badanie bez randomizacji Spindler 2013 [25], w którym w dwóch kohortach — prospektywnej i retrospektywnej — analizowano wpływ mutacji genów *KRAS* i *BRAF* na wyniki stosowania monoterapii irynotekaniem w II linii u chorych na mCRC. Do badania włączono: w kohorcie prospektywnej 110 chorych, spośród których u 97 przeprowadzono ocenę tkanki guza pod kątem mutacji *BRAF*, które to stwierdzono u 8 (7%); w kohorcie retrospektywnej — 111 chorych, wśród których u 109 przeprowadzono genotypowanie, a *BRAFmt* wykryto u 8 (8%). Oceny mutacji w kodonie 600 genu *BRAF* dokonano metodą amplifikacji allelospecyficznej (*amplification refractory mutation system-quantitative PCR*) DNA izolowanego z tkanki guza utrwalonej w blockach parafinowych.

W kohorcie prospektywnej HR OS dla porównania *BRAFmt* ($n = 8$) vs. *BRAFwt* ($n = 89$) wyniósł 3,33 (95% CI: 0,96–11,11), natomiast w kohorcie retrospektywnej — 1,05 (95% CI: 0,45–2,50) u — odpowiednio — 8 i 101 pacjentów. Ryzyko progresji lub zgonu (analiza PFS) było nieznacznie statystycznie większe u chorych *BRAFmt* zarówno w kohorcie prospektywnej: HR = 3,57 (95% CI: 0,99–12,50), jak i w kohorcie retrospektywnej: HR = 1,79 (95% CI: 0,70–4,54). W analizie wieloczynnikowej, uwzględniającej wiek, stan sprawności oraz stan genów *BRAF* i *KRAS*, obecność mutacji *BRAF* wiązała się ze znacząco gorszym rokowaniem: HR = 4,3 (95% CI: 1,7–10,6); $p = 0,002$ dla porównania *BRAFmt* vs. *BRAFwt* w analizie OS (ryc. 1) oraz HR = 5,3 (95% CI: 2,1–13,0); $p = 0,0002$ w ocenie PFS (ryc. 2). U żadnego chorego z mutacją *BRAF* nie wystąpiła obiektywna odpowiedź na leczenie w porównaniu z 14% chorych bez mutacji w kohorcie prospektywnej oraz 15% w retrospektywnej; różnice te nie osiągnęły jednak znaczenia statystycznego [25].

Ocena ryzyka błędu systematycznego (RoB, *risk of bias*) włączonych prac

Do przeglądu systematycznego włączono 5 badań RCT [20–24], jednak zastosowana w nich randomizacja nie odnosiła się do tematyki niniejszego przeglądu: stan genu *BRAF* nie stanowił kryterium włączenia, nie był

także czynnikiem stratyfikującym podczas randomizacji, analiza genetyczna dotyczyła zazwyczaj tylko części włączonych chorych, a ocena wpływu mutacji *BRAF* miała charakter eksploracyjny. Badania te nie zostały zaprojektowane w celu porównania interwencji, do których następowała randomizacja w populacji chorych z mutacją genu *BRAF*, a jedno z ramion obejmowało interwencję, której ocena skuteczności klinicznej nie stanowiła celu niniejszego przeglądu (panitumumab + FOLFIRI [21], ramucyrumab + FOLFIRI [22], panitumumab + irynotekan [24]). W jednym zaś z badań [20] możliwa była tylko ograniczona we wnioskowaniu ocena OS, ponieważ obserwacja w zakresie tego punktu końcowego objęła także zastosowanie u większości pacjentów BEVA w kolejnej linii leczenia po wystąpieniu progresji choroby. Ostatecznie we wspomnianych badaniach RCT istniała możliwość jedynie oceny skuteczności klinicznej w obrębie jednego ramienia badania wśród chorych ze stwierdzoną mutacją *BRAF* i odniesienia tych wyników do pacjentów z prawidłowym genotypem. Wobec tego uznano, że w kontekście niniejszej pracy zasadna będzie ocena ryzyka błędu systematycznego za pomocą skali dla badań bez randomizacji, gdyż pozwoli ona uwzględnić wyjściowe różnice charakterystyki demograficznej i klinicznej, wynikające z braku efektywnej randomizacji. W tabeli S3 przedstawiono wynik oceny ryzyka błędu systematycznego wszystkich 6 włączonych prac w skali ROBINS-I. Ryzyko błędu systematycznego było ogólnie wysokie, a większość stwierdzanych ograniczeń wynikała z analizy wyników jedynie w podgrupach wyróżnionych ze względu na stan genu *BRAF*, dla których wielu istotnych danych nie przedstawiono w publikacjach. Ze względu na konstrukcję skali ROBINS-I tak poważne ograniczenie w zakresie domeny czynników zakłócających przekłada się na krytycznie wysokie ryzyko w sumarycznej ocenie prawdopodobieństwa wiarygodności punktów końcowych badania, niezależnie od wyniku oceny pozostałych domen skali. Wyjątkiem była dodatkowa analiza badania PICCOLO [10], w której zastosowanie odpowiednich poprawek statystycznych pozwoliło częściowo zniwelować ryzyko błędu związane z nierównym rozkładem czynników prognostycznych między grupami — w związku z tym zbiorcze ryzyko błędu systematycznego zostało ocenione jako poważne.

Dyskusja

Zgodnie z doniesieniami literaturowymi obecność mutacji genu *BRAF* wiąże się ze znacznym skróceniem czasu przeżycia chorych na raka jelita grubego otrzymujących chemioterapię, zarówno w stadium wczesnym, jak i w zaawansowanym [26]. O ile dostępne są pewne dowody dotyczące skuteczności I linii leczenia zaawansowanej postaci nowotworu, dane odnośnie dalszego

postępowania są ograniczone. Zgodnie z wiedzą autorów jest to pierwszy opublikowany przegląd systematyczny dostępnych dowodów naukowych oceniających skuteczność bewacyzumabu i chemioterapii w II i dalszych liniach leczenia zaawansowanego raka jelita grubego z mutacją V600E genu *BRAF*.

Mimo że do przeglądu włączono w większości badania RCT z grupą kontrolną, dostępne wyniki umożliwiały jedynie ocenę skuteczności klinicznej w obrębie pojedynczych ramion, samo zaś porównanie nie dotyczyło różnych interwencji w populacji chorych *BRAF*wt (obecność mutacji genu *BRAF* lub nawet wymóg oceny genetycznej w tym kierunku nie były kryterium włączenia do żadnej z prób RCT), a jedynie odniesienia wyników uzyskanych u osób z obecną mutacją do otrzymujących tę samą interwencję pacjentów z prawidłowym genotypem. Ocena wpływu mutacji *BRAF* na wynik leczenia miała zatem charakter eksploracyjny i była możliwa tylko u części chorych z dostępnym materiałem i wykonanym badaniem genetycznym. Jedynie jako cel badania obserwacyjnego Spindler 2013 [25] przyjęto analizę wpływu mutacji *BRAF* na skuteczność monoterapii irynotekanem. Do badań WJOG 6210G [21] i PICCOLO [24] (po zmianie protokołu) włączano jedynie pacjentów z prawidłowym genem *KRAS*. Podobnie w badaniu 20050181 [23] rozszerzona diagnostyka genetyczna, uwzględniająca ocenę genu *BRAF*, objęła tylko chorych z *KRAS*wt. Ogólnie grupy kontrolne w badaniach RCT obejmowały chorych z prawidłowym genotypem, zarówno odnośnie do mutacji *BRAF*, jak i *RAS* (dodatkowo także *PIK3CA* w [24]). Tylko w jednym z badań poszerzone profilowanie genetyczne przeprowadzono, wykorzystując DNA nowotworowe krążące we krwi obwodowej [21]; w pozostałych izolowano je z tkanki guza utrwalonej w bloczkach parafinowych. Do większości prób klinicznych włączano pacjentów z przerzutowym CRC, a jedynie do dwóch — także w stadium nieoperacyjnym, miejscowo zaawansowanym [21, 24].

Odnaleziono jedynie szczątkowe dane umożliwiające ocenę skuteczności BEVA ($\pm$ ChT) w II i dalszych liniach leczenia zaawansowanego CRC z mutacją genu *BRAF*. W jednym z badań (MOMA), dotyczącym zastosowania BEVA w I linii leczenia choroby przerzutowej, możliwa była wyłącznie ograniczona analiza OS, ze względu na to, że obserwacja ta obejmowała także kolejne linie leczenia, a większość pacjentów otrzymała ponownie terapię z BEVA [20]. Jednak — szacunkowo — takiej analizie poddanych zostało maksymalnie około 11 chorych z mutacją *BRAF*. Z kolei w innym badaniu (WJOG 6210G) ocena objęła łącznie 11 pacjentów z mutacją *BRAF* lub *RAS* i można zakładać, że ta pierwsza występowała tylko u około 3 osób [21]. Niemniej jednak w obu badaniach mediana OS była konsekwentnie mniejsza u pacjentów z mutacją *BRAF*, odpowiednio o 39% i 49% [20, 21], ryzyko zgonu było w tej grupie

1,5-krotnie większe [20], a mediana PFS mniejsza o 45% [21]. Informacje na temat częstości występowania obiektywnej odpowiedzi na leczenie w grupie leczonej bewacyzumabem były zbyt szczątkowe, co uniemożliwia wnioskowanie.

Badania dotyczące skuteczności chemioterapii w dalszych liniach leczenia (FOLFIRI lub irynotekan w monoterapii) również charakteryzowały się istotnymi ograniczeniami, niemniej liczebność poddanej ocenie populacji *BRAF*mt była w tym przypadku wyraźnie większa: od 16 do 31 (40, uwzględniając alternatywną analizę danych badania PICCOLO [10]) chorych w poszczególnych badaniach [22–25], łącznie 91 pacjentów (100, uwzględniając badanie PICCOLO [10]). W przypadku stosowania FOLFIRI w jednym z badań w grupie *BRAF*mt mediana OS była o 73% mniejsza, a mediana PFS o 53% [22], natomiast w drugim o odpowiednio 63% i 67% [23]. Ryzyko zgonu w danym punkcie czasowym było kilkukrotnie wyższe, jeśli była obecna mutacja: 5-krotnie [23], około 1,5-krotnie [10, 24] oraz ponad 4-krotnie (analiza wieloczynnikowa [25]), a różnice były znamienne statystycznie. Ryzyko zgonu lub progresji choroby było ponad 3- i 4-krotnie większe (odpowiednio [23] i [25] — analiza wieloczynnikowa), chociaż w alternatywnym oszacowaniu wyników badania PICCOLO nie wykazano znaczącej różnicy w PFS (mediana mniejsza o 12%, HR = 1,01 [10]).

W odniesieniu do obiektywnej odpowiedzi na leczenie dostępne dane były znacząco ograniczone; w jednym z badań odnotowano blisko 2-krotnie mniejszą częstość wystąpienia tego punktu końcowego u pacjentów *BRAF*mt (różnica nieistotna statystycznie) [10, 24], w drugim zaś obiektywna odpowiedź na leczenie nie wystąpiła u żadnej osoby z mutacją *BRAF* [25].

Seligmann i wsp. [10] przeprowadzili ocenę wpływu mutacji *BRAF* na wyniki leczenia zaawansowanego CRC z zastosowaniem chemioterapii standardowej, wykorzystując dane poszczególnych pacjentów włączonych do badań RCT COIN [27, 28] i FOCUS [29] (oksaliplatyna i fluorouracyl w I linii) oraz PICCOLO [24] (irynotekan w II linii). Wyniki tej dodatkowej analizy dotyczące badania PICCOLO przedstawiono w głównej części artykułu. W odniesieniu do I linii leczenia choroby zaawansowanej autorzy stwierdzili, że obecność mutacji *BRAF* jest znamienym czynnikiem prognostycznym dla OS [łącznie dane dla obu prób RCT: mediana 10,8 vs. 16,4 miesiąca; HR = 1,49 (95% CI: 1,23–1,80); $p < 0,001$], także po dopasowaniu do charakterystyk wyjściowych. Nie zaobserwowano natomiast wyraźnego wpływu mutacji na PFS i ORR. Ocenie poddano również przeżycie po progresji, definiowane jako czas od progresji do zgonu wśród chorych z progresją; jeśli data progresji była nieznana, brano pod uwagę datę podania ostatniego cyklu chemioterapii. Pacjenci z mutacją *BRAF* cechowali się krótszym czasem przeżycia po progresji w porównaniu

z osobami z prawidłowym genem w obu badaniach I linii (COIN i FOCUS) [wyniki dla obu prób klinicznych: mediana 3,2 vs. 8,6 miesiąca; HR = 1,72 (95% CI: 1,35–2,19); $p < 0,001$] [10]. Warto podkreślić, że znamienne mniej chorych *BRAF*mt otrzymywało kolejną linię leczenia (33% vs. 51%; $p < 0,001$), zaobserwowano także znamienne większy odsetek chorych *BRAF*mt z szybką progresją (< 6 miesięcy) zarówno w I, jak i w II linii — 36,5% w odniesieniu do pacjentów bez mutacji — 21,9%; $p < 0,001$ [10].

Należy zauważyć, że wnioskowanie oparte na zgromadzonych danych obarczone jest niepewnością — związaną z jednej strony z małą liczebnością populacji chorych *BRAF*mt, z drugiej zaś — z ograniczeniami metodologicznymi prób uwzględnionych w analizie. Także ogólnie wysokie ryzyko błędu systematycznego we włączonych badaniach w dużym stopniu ogranicza wnioski płynące z analizy. To ryzyko wynika głównie z charakteru prowadzonych analiz, które były możliwe do przeprowadzenia jedynie wówczas, gdy włączone badania traktowano jako jednoramienne. Należy zaznaczyć, że wynik oceny pozostałych domen skali ROBINS-I był lepszy, choć nie zmienia to sumarycznej oceny ryzyka błędu systematycznego. Heterogeniczność kliniczna prób (szczególnie w zakresie stosowanych interwencji) uniemożliwia właściwą syntezę danych i może wpływać na interpretację i możliwość odniesienia wyników przeglądu do docelowej populacji chorych z przerzutowym rakiem jelita grubego.

Mimo wskazanych licznych ograniczeń przeprowadzona analiza dość jednoznacznie wskazuje na mniejszą skuteczność badanych interwencji (bewacyzumab ± chemioterapia lub chemioterapia) u chorych *BRAF*mt. W tej grupie żadna z badanych terapii nie dawała efektów leczenia porównywalnych z tymi osiąganymi u pacjentów z *BRAF*wt. Zaletą niniejszego przeglądu systematycznego jest wyszukiwanie, które zostało przeprowadzone w 3 bazach danych i w celu kompleksowej oceny skuteczności badanej interwencji objęło także badania bez randomizacji. Nie poszukiwano jednak nieindeksowanej w bazach medycznych literatury szarej oraz badań w toku, co mogło wpłynąć na zakres opisanych dowodów. Selekcjonowano jedynie artykuły pełnotekstowe w języku polskim lub angielskim; ponadto badań było niewiele, a część z nich nie w pełni odpowiadała na zadane pytanie kliniczne, co także stanowi ograniczenie niniejszej analizy.

Stosowanie inhibitorów BRAF w skojarzeniu z innymi preparatami może się okazać skuteczniejsze od monoterapii, która może doprowadzać do oporności przez wtórną aktywację szlaku MAPK — mechanizm ten może wynikać ze wzmożonej aktywności EGFR i sygnalizacji szlaku MEK/ERK [1, 2, 30, 31]. W związku z tym szczególne nadzieje pokłada się w skojarzeniu inhibitorów BRAF z lekami skierowanymi przeciwko

równoległym ścieżkom sygnałowym [1, 6]. Obiecujące wydają się wyniki niedawno opublikowanego badania III fazy BEACON, w którym skojarzenie cetuksymabu (lek anty-EGFR), enkorafenibu (inhibitor *BRAF*) oraz binimetinibu (inhibitor MEK), a także cetuksymabu z enkorafenibem w II lub III linii leczenia znacząco wydłużyło czas całkowitego przeżycia chorych z mutacją V600E *BRAF* w porównaniu ze standardową terapią [32]. Nadzieję wzbudza także schemat leczenia zawierający dabrafenib (inhibitor *BRAF*), panitumumab (anty-EGFR) i trametynib (inhibitor MEK), który wykazał się obiecującą skutecznością u pacjentów z mutacją V600E *BRAF* [33]. Oba te schematy są obecnie zalecane w amerykańskich wytycznych NCCN (*National Comprehensive Cancer Network*) w leczeniu pacjentów z mCRC z obecną mutacją *BRAF* w II i dalszych liniach leczenia [7].

Komentarz kliniczny (P.P.)

Kiedy dochodzi do uogólnienia się raka jelita grubego, mutacja V600E genu *BRAF*, występująca u około 10% chorych, jest czynnikiem szczególnie istotnie pogarszającym rokowanie. Mediana czasu przeżycia chorych włączanych do współcześnie prowadzonych badań klinicznych III fazy wynosi ponad 30 miesięcy, ale jeśli występuje mutacja *BRAF*, wartość ta obniża się 2- lub 3-krotnie [36].

Wykazano, że poddawani chemioterapii pacjenci z guzami z mutacją *BRAF* rzadziej niż pozostałe osoby otrzymują systemowe leczenie kolejnych linii, co wynika z dość dynamicznej progresji, często powodującej objawy i pogorszenie stanu sprawności ogólnej, uniemożliwiające dalsze prowadzenie leczenia przeciwnowotworowego. Do niedawna to zaburzenie molekularne nie było rutynowo badane u chorych włączanych do badań klinicznych, dlatego dane dotyczące skuteczności różnych schematów chemioterapii i leków biologicznych opierają się w większości na wynikach analiz retrospektywnych i są nieuchronnie obciążone błędem selekcji. Jednak dane te dość spójnie wskazują, że poza niekorzystnym wpływem na rokowanie mutacja *BRAF* V600E jest czynnikiem warunkującym brak skuteczności lub bardzo niewielką korzyść z zastosowania przeciwciał anty-EGFR, zwłaszcza w monoterapii.

Z podanych wyżej powodów sugeruje się, aby u chorych z tym zaburzeniem molekularnym systemowe leczenie I linii było jak najbardziej intensywne (chemioterapia co najmniej dwulekowa lub nawet trójklekowa, czyli schemat FOLFOXIRI), najlepiej z dołączeniem bewacyzumabu.

Dane dotyczące wartości leczenia kolejnych linii są niezwykle skąpe, ale skuteczność chemioterapii i leków antyangiogennych wydaje się niewielka, co potwierdza niniejszy przegląd systematyczny.

Po sukcesach odniesionych u chorych na czerniaka naturalnym wyborem w terapii kolejnej linii wydawały się inhibitory kinazy tyrozynowej *BRAF*, zwłaszcza w skojarzeniu z inhibitorami MEK, ale przeprowadzone badania kliniczne wczesnych faz okazały się rozczarowujące [33]. Pewnym optymizmem mogą napawać dopiero próby zastosowania terapii trójklekowej, dodatkowo zawierającej przeciwciało anty-EGFR. Niedawno opublikowano wyniki badania III fazy BEACON, przeznaczonego dla wcześniej leczonych chorych z mutacją *BRAF* V600E. Wykazano, że skojarzenie cetuksymabu z inhibitorem *BRAF* (enkorafenibem), jak również terapia trójklekowa zawierająca dodatkowo inhibitor MEK (binimetynib) wpłynęły na wydłużenie czasu przeżycia całkowitego i czasu do pogorszenia jakości życia w porównaniu z cetuksymabem skojarzonym z chemioterapią zawierającą irynotekan [32, 37].

Kolejną potencjalnie bardzo skuteczną metodą leczenia jest immunoterapia anty-PD1 (*programmed cell death protein 1*; receptor programowanej śmierci komórki 1) lub skojarzona anty-PD1 i anty-CTLA4 (*cytotoxic T cell antigen 4*; białko kodowane przez gen *CTLA4*), ponieważ dość często z mutacją *BRAF* V600E współistnieje niestabilność mikrosatelitarna będąca korzystnym czynnikiem predykcyjnym dla tego właśnie leczenia [38]. Dostępne dane pochodzą jednak z badań II fazy bez grupy kontrolnej, a chorzy z mutacją *BRAF* V600E stanowili w nich mniejszość [39].

Konflikt interesów

Autorzy nie zgłaszają konfliktu interesów.

Finansowanie

Przegląd systematyczny został sfinansowany przez firmę Pierre Fabre Médicament Polska Sp. z o.o.

Załączniki dostępne on-line na stronie: https://journals.viamedica.pl/onkologia_w_praktyce_klin_edu/article/view/68393

Piśmiennictwo

1. Potocki PM, Wysocki PJ. *BRAF* — a new therapeutic target in colorectal cancer. *Oncol Clin Pract* 2018; 14, doi: 10.5603/OCP.2018.0013.
2. Ducreux M, Chamseddine A, Laurent-Puig P, et al. Molecular targeted therapy of *BRAF*-mutant colorectal cancer. *Ther Adv Med Oncol*. 2019; 11: 1758835919856494, doi: 10.1177/1758835919856494, indexed in Pubmed: 31244912.
3. Zaleśna I, Hartman ML, Czyż M. [*BRAF* mutation in progression and therapy of melanoma, papillary thyroid carcinoma and colorectal adenocarcinoma]. *Postepy Hig Med Dosw (Online)*. 2016; 70: 471–488, doi: 10.5604/17322693.1201719, indexed in Pubmed: 27180965.
4. Rad R, Cadiñanos J, Rad L, et al. A genetic progression model of *Braf*(V600E)-induced intestinal tumorigenesis reveals targets for ther-

- apeutic intervention. *Cancer Cell*. 2013; 24(1): 15–29, doi: [10.1016/j.ccr.2013.05.014](#), indexed in Pubmed: [23845441](#).
5. Clancy C, Burke JP, Kalady MF, et al. BRAF mutation is associated with distinct clinicopathological characteristics in colorectal cancer: a systematic review and meta-analysis. *Colorectal Dis*. 2013; 15(12): e711–e718, doi: [10.1111/codi.12427](#), indexed in Pubmed: [24112392](#).
6. Tran B, Kopetz S, Tie J, et al. Impact of BRAF mutation and microsatellite instability on the pattern of metastatic spread and prognosis in metastatic colorectal cancer. *Cancer*. 2011; 117(20): 4623–4632, doi: [10.1002/cncr.26086](#), indexed in Pubmed: [21456008](#).
7. Benson AB, Venook AP, Al-Hawary MM, et al. NCCN Clinical Practice Guidelines in Oncology — Colon Cancer. Version 1.2020 — December 19, 2019.
8. Seppälä TT, Böhm JP, Friman M, et al. Combination of microsatellite instability and BRAF mutation status for subtyping colorectal cancer. *Br J Cancer*. 2015; 112(12): 1966–1975, doi: [10.1038/bjc.2015.160](#), indexed in Pubmed: [25973534](#).
9. Krakowska M, Potemski P. New treatment options for patients with metastatic colorectal cancer in Poland. *Oncol Clin Pract*. 2017; 13: 156–160, doi: [10.5603/OCP.2017.0014](#).
10. Seligmann JF, Fisher D, Smith CG, et al. Investigating the poor outcomes of BRAF-mutant advanced colorectal cancer: analysis from 2530 patients in randomised clinical trials. *Ann Oncol*. 2017; 28(3): 562–568, doi: [10.1093/annonc/mdw645](#), indexed in Pubmed: [27993800](#).
11. Masi G, Loupakis F, Salvatore L, et al. Bevacizumab with FOLFOXIRI (irinotecan, oxaliplatin, fluorouracil, and folinate) as first-line treatment for metastatic colorectal cancer: a phase 2 trial. *Lancet Oncol*. 2010; 11(9): 845–852, doi: [10.1016/S1470-2045\(10\)70175-3](#), indexed in Pubmed: [20702138](#).
12. Loupakis F, Cremolini C, Salvatore L, et al. FOLFOXIRI plus bevacizumab as first-line treatment in BRAF mutant metastatic colorectal cancer. *Eur J Cancer*. 2014; 50(1): 57–63, doi: [10.1016/j.ejca.2013.08.024](#), indexed in Pubmed: [24138831](#).
13. Cremolini C, Loupakis F, Antoniotti C, et al. FOLFOXIRI plus bevacizumab versus FOLFIRI plus bevacizumab as first-line treatment of patients with metastatic colorectal cancer: updated overall survival and molecular subgroup analyses of the open-label, phase 3 TRIBE study. *Lancet Oncol*. 2015; 16(13): 1306–1315, doi: [10.1016/S1470-2045\(15\)00122-9](#), indexed in Pubmed: [26338525](#).
14. Obwieszczenie Ministra Zdrowia z dnia 20 grudnia 2019 r. w sprawie wykazu refundowanych leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych na 1 stycznia 2020 r.
15. Pietrantonio F, Petrelli F, Cohn A, et al. Predictive role of BRAF mutations in patients with advanced colorectal cancer receiving cetuximab and panitumumab: a meta-analysis. *Eur J Cancer*. 2015; 51(5): 587–594, doi: [10.1016/j.ejca.2015.01.054](#), indexed in Pubmed: [25673558](#).
16. Rowland A, Dias MM, Wiese MD, et al. Meta-analysis of BRAF mutation as a predictive biomarker of benefit from anti-EGFR monoclonal antibody therapy for RAS wild-type metastatic colorectal cancer. *Br J Cancer*. 2015; 112(12): 1888–1894, doi: [10.1038/bjc.2015.173](#), indexed in Pubmed: [25989278](#).
17. Sterne JAC, Savović J, Page MJ, et al. RoB 2: a revised tool for assessing risk of bias in randomised trials. *BMJ*. 2019; 366: i4898, doi: [10.1136/bmj.i4898](#), indexed in Pubmed: [31462531](#).
18. Sterne JAC, Hernán MA, Reeves BC, et al. ROBINS-I: a tool for assessing risk of bias in non-randomised studies of interventions. *BMJ*. 2016; 355: i4919, doi: [10.1136/bmj.i4919](#), indexed in Pubmed: [27733354](#).
19. Wytoczne oceny technologii medycznych (HTA, ang. health technology assessment), wersja 3.0. Agencja Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji, Warszawa, sierpień 2016.
20. Cremolini C, Antoniotti C, Rossini D, et al. GONO Foundation Investigators. Phase II randomised study of maintenance treatment with bevacizumab or bevacizumab plus metronomic chemotherapy after first-line induction with FOLFOXIRI plus Bevacizumab for metastatic colorectal cancer patients: the MOMA trial. *Eur J Cancer*. 2019; 109: 175–182, doi: [10.1016/j.ejca.2018.12.028](#), indexed in Pubmed: [30735919](#).
21. Shitara K, Yonesaka K, Denda T, et al. Randomized study of FOLFIRI plus either panitumumab or bevacizumab for wild-type KRAS colorectal cancer-WJOG 6210G. *Cancer Sci*. 2016; 107(12): 1843–1850, doi: [10.1111/cas.13098](#), indexed in Pubmed: [27712015](#).
22. Yoshino T, Portnoy DC, Obermannová R, et al. Biomarker analysis beyond angiogenesis: RAS/RAF mutation status, tumour sidedness, and second-line ramucicirumab efficacy in patients with metastatic colorectal carcinoma from RAISE—a global phase III study. *Ann Oncol*. 2019; 30(1): 124–131, doi: [10.1093/annonc/mdy461](#), indexed in Pubmed: [30339194](#).
23. Peeters M, Oliner KS, Price TJ, et al. Analysis of KRAS/NRAS mutations in a phase III study of panitumumab with FOLFIRI compared with FOLFIRI alone as second-line treatment for metastatic colorectal cancer. *Clin Cancer Res*. 2015; 21(24): 5469–5479, doi: [10.1158/1078-0432.CCR-15-0526](#), indexed in Pubmed: [26341920](#).
24. Seymour MT, Brown SR, Middleton G, et al. Panitumumab and irinotecan versus irinotecan alone for patients with KRAS wild-type, fluorouracil-resistant advanced colorectal cancer (PICCOLO): a prospectively stratified randomised trial. *Lancet Oncol*. 2013; 14(8): 749–759, doi: [10.1016/S1470-2045\(13\)70163-3](#), indexed in Pubmed: [23725851](#).
25. Spindler KG, Appelt AL, Pallisaard N, et al. KRAS-mutated plasma DNA as predictor of outcome from irinotecan monotherapy in metastatic colorectal cancer. *Br J Cancer*. 2013; 109(12): 3067–3072, doi: [10.1038/bjc.2013.633](#), indexed in Pubmed: [24263065](#).
26. Sanz-Garcia E, Argiles G, Elez E, et al. BRAF mutant colorectal cancer: prognosis, treatment, and new perspectives. *Ann Oncol*. 2017; 28(11): 2648–2657, doi: [10.1093/annonc/mdx401](#), indexed in Pubmed: [29045527](#).
27. Maughan TS, Adams RA, Smith CG, et al. MRC COIN Trial Investigators. Addition of cetuximab to oxaliplatin-based first-line combination chemotherapy for treatment of advanced colorectal cancer: results of the randomised phase 3 MRC COIN trial. *Lancet*. 2011; 377(9783): 2103–2114, doi: [10.1016/S0140-6736\(11\)60613-2](#), indexed in Pubmed: [21641636](#).
28. Adams RA, Meade AM, Seymour MT, et al. MRC COIN Trial Investigators. Intermittent versus continuous oxaliplatin and fluoropyrimidine combination chemotherapy for first-line treatment of advanced colorectal cancer: results of the randomised phase 3 MRC COIN trial. *Lancet Oncol*. 2011; 12(7): 642–653, doi: [10.1016/S1470-2045\(11\)70102-4](#), indexed in Pubmed: [21641867](#).
29. Seymour MT, Maughan TS, Ledermann JA, et al. FOCUS Trial Investigators, National Cancer Research Institute Colorectal Clinical Studies Group. Different strategies of sequential and combination chemotherapy for patients with poor prognosis advanced colorectal cancer (MRC FOCUS): a randomised controlled trial. *Lancet*. 2007; 370(9582): 143–152, doi: [10.1016/S0140-6736\(07\)61087-3](#), indexed in Pubmed: [17630037](#).
30. Prahallad A, Sun C, Huang S, et al. Unresponsiveness of colon cancer to BRAF(V600E) inhibition through feedback activation of EGFR. *Nature*. 2012; 483(7387): 100–103, doi: [10.1038/nature10868](#), indexed in Pubmed: [22281684](#).
31. Corcoran RB, Ebi H, Turke AB, et al. EGFR-mediated re-activation of MAPK signaling contributes to insensitivity of BRAF mutant colorectal cancers to RAF inhibition with vemurafenib. *Cancer Discov*. 2012; 2(3): 227–235, doi: [10.1158/2159-8290.CD-11-0341](#), indexed in Pubmed: [22448344](#).
32. Kopetz S, Grothey A, Yaeger R, et al. Encorafenib, binimetinib, and cetuximab in v600e-mutated colorectal cancer. *N Engl J Med*. 2019; 381(17): 1632–1643, doi: [10.1056/NEJMoa1908075](#), indexed in Pubmed: [31566309](#).
33. Corcoran RB, André T, Atreya CE, et al. Combined BRAF, EGFR, and MEK inhibition in patients with -mutant colorectal cancer. *Cancer Discov*. 2018; 8(4): 428–443, doi: [10.1158/2159-8290.CD-17-1226](#), indexed in Pubmed: [29431699](#).
34. Tabernero J, Takayuki Y, Cohn AL, et al. RAISE Study Investigators. Ramucicirumab versus placebo in combination with second-line FOLFIRI in patients with metastatic colorectal carcinoma that progressed during or after first-line therapy with bevacizumab, oxaliplatin, and a fluoropyrimidine (RAISE): a randomised, double-blind, multicentre, phase 3 study. *Lancet Oncol*. 2015; 16(5): 499–508, doi: [10.1016/S1470-2045\(15\)70127-0](#), indexed in Pubmed: [25877855](#).
35. Peeters M, Price TJ, Cervantes A, et al. Randomized phase III study of panitumumab with fluorouracil, leucovorin, and irinotecan (FOLFIRI) compared with FOLFIRI alone as second-line treatment in patients with metastatic colorectal cancer. *J Clin Oncol*. 2010; 28(31): 4706–4713, doi: [10.1200/JCO.2009.27.6055](#), indexed in Pubmed: [20921462](#).
36. Ursem C, Atreya CE, Van Loon K. Emerging treatment options for -mutant colorectal cancer. *Gastrointest Cancer*. 2018; 8: 13–23, doi: [10.2147/GIC.TT.S125940](#), indexed in Pubmed: [29628780](#).
37. Kopetz S, Grothey A, Cutsem EV, et al. Encorafenib plus cetuximab with or without binimetinib for BRAF V600E-mutant metastatic colorectal cancer: Quality-of-life results from a randomized, three-arm, phase III study versus the choice of either irinotecan or FOLFIRI plus cetuximab (BEACON CRC). *J Clin Oncol*. 2020; 38(4_suppl): 8–8, doi: [10.1200/jco.2020.38.4_suppl.8](#).
38. Overman MJ, McDermott R, Leach JL, et al. Nivolumab in patients with metastatic DNA mismatch repair-deficient or microsatellite instability-high colorectal cancer (CheckMate 142): an open-label, multicentre, phase 2 study. *Lancet Oncol*. 2017; 18(9): 1182–1191, doi: [10.1016/S1470-2045\(17\)30422-9](#), indexed in Pubmed: [28734759](#).
39. Morse MA, Hochster H, Benson AL. Perspectives on treatment of metastatic colorectal cancer with immune checkpoint inhibitor therapy. *Oncologist*. 2020; 25(1): 33–45, doi: [10.1634/theoncologist.2019-0176](#), indexed in Pubmed: [31383813](#).

Aleksandra Sobiborowicz^{1,2}, Anna M. Czarnecka^{1,3}, Anna Szumera-Ciećkiewicz^{4,5},
Piotr Rutkowski¹, Tomasz Świtaj¹

¹Klinika Nowotworów Tkanek Miękkich, Kości i Czerniaków, Narodowy Instytut Onkologii im. Marii Skłodowskiej-Curie — Państwowy Instytut Badawczy w Warszawie

²Wydział Lekarski, Warszawski Uniwersytet Medyczny

³Zakład Farmakologii Doświadczalnej, Instytut Medycyny Doświadczalnej i Klinicznej im. M. Mossakowskiego PAN w Warszawie

⁴Zakład Patologii i Diagnostyki Laboratoryjnej, Narodowy Instytut Onkologii im. Marii Skłodowskiej-Curie — Państwowy Instytut Badawczy w Warszawie

⁵Zakład Diagnostyki Hematologicznej, Instytut Hematologii i Transfuzjologii w Warszawie

Rozpoznanie i leczenie limfangioleiomiomatozy (LAM) z grupy PEComa

Diagnosis and treatment of lymphangioleiomyomatosis (LAM) from the PEComa group

Artykuł jest tłumaczeniem pracy:

Sobiborowicz A, Czarnecka AM, Szumera-Ciećkiewicz A, et al. Diagnosis and treatment of lymphangioleiomyomatosis (LAM) from the PEComa group. *Oncol Clin Pract.* 2021; 17. DOI: 10.5603/OCP.2020.0034.

Należy cytować wersję pierwotną.

Adres do korespondencji:

Dr n. med. Tomasz Świtaj

Klinika Nowotworów Tkanek Miękkich,
Kości i Czerniaków

Narodowy Instytut Onkologii
im. Marii Skłodowskiej-Curie

— Państwowy Instytut Badawczy w Warszawie

ul. Roentgena 5, 02-781 Warszawa

Tel.: 22 546 20 31; faks: 22 643 93 75

e-mail: tomasz.switaj@pih-nio.pl

STRESZCZENIE

Naczyniakowatość limfatyczna (limfangioleiomiomatoza; LAM) to rzadka rozrostowa choroba płuc, prowadząca do postępującego uszkodzenia ich struktury, zaliczana do rodziny nowotworów typu PEComa. U chorych może dochodzić do powstawania lito-torbielowatych mas, określanych jako *lymphangioleiomyoma* lub pozapłucna postać LAM (E-LAM). Ogniska E-LAM opisano w śródpiersiu, nadobojczykowych węzłach chłonnych, wątrobie, ścianie jelita cienkiego i grubego, trzustce, krezce. Masy E-LAM mogą osiągać bardzo duże rozmiary — opisywano przypadki guzów o największej średnicy długości 15–22 cm. Opierając się na pozytywnych wynikach badań klinicznych, sirolimus, lek z grupy inhibitorów kinazy mTOR, został zarejestrowany w maju 2015 roku przez amerykańską Agencję Żywności i Leków (FDA) jako pierwszy i obecnie jedyny lek do systemowej terapii LAM. Zastosowanie sirolimusu wskazane jest u pacjentek z LAM, której towarzyszy szybko postępujące pogorszenie funkcji układu oddechowego lub $FEV_1 \leq 70\%$ wartości należnej, oraz u pacjentów z objawowymi opłucnowymi wysiękami chłonnymi, przed zastosowaniem inwazyjnych metod leczenia.

Słowa kluczowe: naczyniakowatość limfatyczna, limfangioleiomiomatoza, sirolimus

ABSTRACT

Lymphangioleiomyomatosis (LAM) is a rare, proliferative lung disease, leading to progressive damage of their structure and is a member of the PEComa neoplasm family (perivascular epithelioid cell tumors). Furthermore, solid-cystic masses described as lymphangioleiomyoma or extrapulmonary LAM (E-LAM) can occur. E-LAM foci have been described in the mediastinum, supraclavicular lymph nodes, the liver, walls of the small and large intestine, the pancreas and the mesentery. E-LAM masses can reach large sizes — tumors with the diameter of 15–22 cm have been described. On the basis of positive results of clinical trials, sirolimus, a drug from the group of mTOR kinase inhibitors, was registered by the Food and Drug Administration (FDA) in May 2015 as the first and currently only drug for systemic LAM therapy. Sirolimus use is recommended in patients with LAM, accompanied by rapidly progressing deterioration of respiratory system function or $FEV_1 \leq 70\%$ predicted value and in patients with pleural lymph exudate before applying invasive methods of treatment.

Key words: lymphangioleiomyomatosis, sirolimus

Wstęp

Naczyniakowatość limfatyczna (limfangioleiomyomatoza; LAM, *lymphangioleiomyomatosis*) to rzadka rozrostowa choroba płuc, prowadząca do postępującego uszkodzenia ich struktury, z tworzeniem licznych drobnych torbieli oraz gromadzeniem chłonki w przestrzeni opłucnej [1]. U jej podłoża leży wieloogniskowa proliferacja komórek mięśni gładkich oraz okołonaczyniowych komórek epitelioidnych (PECs, *perivascular epithelioid cells*; w LAM określane także jako komórki LAM, *LAM cells*) w obrębie śródmiąższu płuc i w związku z tym jest zaliczana do rodziny nowotworów typu PEComa (*perivascular epithelioid cell tumours*) [2]. Do grupy PEComa należą także: naczyniakomięśniakotłuszczak (AML, *angiomyolipoma*), guz jasnokomórkowy (cukrowy) (CCST, *clear-cell sugar tumour*) — postać płucna i o lokalizacji pozapłucnej (PEST, *primary extrapulmonary sugar tumor*), jasnokomórkowy nowotwór mięśniowo-barwnikowy więzadła obłego/więzadła sierpowatego (CCMMT, *clear-cell myomelanocytic tumour*) oraz pierwotny PEComa skóry (*primary cutaneous PEComa*; CCCMT, *cutaneous clear cell myomelanocytic tumour*) i PEComa NOS (*not otherwise specified*) [3]. Naczyniakowatość limfatyczna płucna (P-LAM, *pulmonary LAM*) występuje w dwóch postaciach klinicznych: postaci związanej ze stwardnieniem guzowatym (choroba Bourneville’a–Pringle’a; TSC, *tuberous sclerosis complex*) — zespołem genetycznym wywołanym mutacjami inaktywującymi w genach *TSC1* i *TSC2*, charakteryzującym się występowaniem licznych guzów typu *hamartoma*, zaburzeniami układu nerwowego, w tym napadami padaczkowymi, autyzmem i niepełnosprawnością umysłową różnego stopnia [4] — oraz postaci sporadycznej (S-LAM, *sporadic LAM*), występującej u kobiet bez znanych czynników predysponujących [5]. Oprócz płucnej manifestacji LAM u chorych tych obserwuje się liczne nieprawidłowości w obrębie układu chłonnego poza klatką piersiową, takie jak zaburzenia drożności przewodu piersiowego, wysięk chłonki w obrębie przestrzeni zaotrzewnowej i miednicy czy limfadenopatia [5]. Ponadto, w rzadkich przypadkach, dochodzi do rozplemu patologicznych naczyń limfatycznych naciekanym przez komórki LAM, co prowadzi do obstrukcji ich światła i gromadzenia się chłonki, czego efektem jest powstawanie lito-torbielowatych mas, określanym jako *lymphangioleiomyoma* lub pozapłucna postać LAM (E-LAM, *extrapulmonary LAM*) [6].

Częstość występowania

Częstość występowania płucnej LAM różni się w zależności od postaci klinicznej — płucną LAM stwierdza się u 30–50% kobiet i ok. 10% mężczyzn ze stwardnie-

niem guzowatym [7, 8], natomiast postać sporadyczna występuje u 1 na 200–400 tys. kobiet [5, 7]. Naczyniakowatość limfatyczna dotyczy prawie wyłącznie kobiet w wieku rozrodczym — medianę wieku w momencie rozpoznania określa się na 35–41 lat [9–12]. Rzadko płucną LAM diagnozuje się u pacjentek w okresie pomenopauzalnym — tu zwraca uwagę często występujący wywiad stosowania hormonalnej terapii zastępczej [12, 13]. Opisano pojedyncze przypadki występowania choroby u dzieci i mężczyzn bez predysponujących obciążeń genetycznych [14–16]. Pozapłucne nieprawidłowości w obrębie układu limfatycznego są często spotykane u pacjentek z płucną LAM — do zaburzenia drożności przewodu piersiowego dochodzi u ponad 70% z nich, wysięk chłonki w przestrzeni otrzewnej obserwuje się w 30% przypadków [17]. *Lymphangioleiomyoma* występują natomiast rzadziej — u 10–21% pacjentek z płucną S-LAM [12, 17–19] — i często towarzyszą im powiększenie węzłów chłonnych w obrębie jamy brzusznej, wodobrzusze i poszerzenie przewodu piersiowego [18]. Można przypuszczać, że częstość występowania *lymphangioleiomyoma* u chorych z płucną postacią LAM rośnie wraz z ciężkością jej przebiegu [18], natomiast nie są one częstsze u pacjentek ze stwardnieniem guzowatym — w retrospektywnej pracy ze szpitala Mayo Clinic spośród 403 pacjentów z TSC tylko u 3 występowała E-LAM [20]. W analizie materiału autopsyjnego lub pozyskanego z zabiegów ginekologicznych u 10 pacjentek z postacią płucną LAM obecność drobnych ognisk LAM w obrębie macicy, przydatków czy więzadła szerokiego macicy stwierdzono aż u 90% z nich, a u 80% odnotowano zajęcie węzłów chłonnych w przestrzeni zaotrzewnowej [21]. Nie jest jasne, czy obecność ognisk E-LAM predysponuje do rozwoju postaci płucnej LAM. W dużej, retrospektywnej analizie materiału pozyskanego od 1732 pacjentek bez wywiadu LAM (mediana wieku: 56 lat), poddanych operacjom ginekologicznym z limfadenektomią, występowanie ognisk pozapłucnej LAM stwierdzono u 8 chorych [22]. U jednej spośród nich płucną postać LAM rozpoznano po 7 latach od operacji ginekologicznej, natomiast pozostałe kobiety nie miały nawrotu LAM w żadnej postaci (mediana obserwacji: 26 miesięcy) [22]. W podobnej analizie, obejmującej 19 pacjentek, u których wykryto bezobjawową, pozapłucną LAM zajmującą macicę oraz miedniczne i paraaortalne węzły chłonne, w czasie średnio 33 miesięcy obserwacji u żadnej z nich nie doszło do rozwoju postaci płucnej [23]. Obok opisów przypadków dotyczących kobiet z ogniskami LAM w obrębie paraaortalnych i miednicznych węzłów chłonnych, u których nie występowały płucna LAM ani stwardnienie guzowate [24, 25], dostępne są jednak także opisy, w których pozapłucna LAM stanowiła pierwszy objaw rozwoju płucnej postaci LAM, która — jeżeli wystąpi — diagnozowana jest najczęściej w ciągu około 2 lat od rozpoznania postaci pozapłucnej [6, 26–31].

Anatomia i obraz kliniczny

Płucna LAM prowadzi do postępującego niszczenia miąższu płuc i zastępowania go licznymi drobnymi torbielami, co w efekcie powoduje postępującą niewydolność oddechową [7]. W przebiegu LAM dochodzi do nasilonego ograniczenia tolerancji wysiłku oraz codziennej aktywności fizycznej, w stopniu większym niż np. w przewlekłej obturacyjnej chorobie płuc [32]. Wśród najczęstszych pierwszych objawów choroby wymienia się: duszność, uporczywy kaszel i krwioplucie [7, 11, 12]. Duszność spoczynkowa oraz potrzeba tlenoterapii pojawiają się u większości pacjentek w czasie 10 lat od momentu ustalenia diagnozy [33]. Przebieg choroby komplikują nawracające odmy opłucnowe, występujące u ok. 5% pacjentek rocznie od momentu rozpoznania choroby; dodatkowo w około połowie przypadków stanowią one pierwszy objaw rozwijającej się LAM [3, 12, 34]. Ponadto, z powodu zaburzenia drożności naczyń limfatycznych dochodzi do wysięków chłonnych w przestrzeni opłucnej, co skutkuje nasiloną dusznością oraz bólem w klatce piersiowej [35]. LAM jest także rzadką przyczyną występowania nadciśnienia płucnego (ok. 7,6% pacjentek z LAM) [9].

Lymphangioleiomyoma lokalizują się najczęściej w obrębie przestrzeni zaotrzewnowej i macicy oraz w okolicznych węzłach chłonnych [6, 24, 27]. Ponadto opisano ogniska E-LAM rozwijające się w śródpiersiu [36], nadobojczykowych węzłach chłonnych [37, 38], wątrobie [39], ścianie jelita cienkiego i grubego [40, 41], trzustce [26, 42], krezce [43]. Masy E-LAM mogą osiągać bardzo duże rozmiary — opisywano przypadki guzów o największej średnicy długości 15–22 cm [18, 44–46] — oraz rozciągać się wzdłuż przebiegu naczyń chłonnych, wychodząc z przestrzeni zaotrzewnowej do klatki piersiowej [19], a dalej nawet na szyję wzdłuż mięśnia mostkowo-obojczykowo-sutkowego [47].

Objawy obecności *lymphangioleiomyoma* występują u około 55–60% chorych [6, 18] i są to najczęściej ból w okolicy guza [26, 29, 46] oraz krwawienia z układu rodowego w przypadku LAM zajmującej macicę [24, 48, 49]. Często obserwowane są także objawy związane z uciskiem masy nowotworu na pobliskie narządy: dyspepsja, wzdęcia i objawy podniedrożności układu pokarmowego [46], wodonercze czy obrzęki i parestezie kończyn dolnych [46, 50]. *Lymphangioleiomyoma* zlokalizowane w śródpiersiu mogą wywołać zespół Hornera, wysięki chłonne do jamy opłucnej lub zaburzenia rytmu serca [6, 18]. Jeżeli komórki LAM naciekają moczowody, dochodzi do chylurii [51], natomiast zajęcie brodawki Vatera może prowadzić do cholestazy [45]. W przypadku dużych *lymphangioleiomyoma* obserwuje się wodobrzusze związane z dużą objętością chłonki [6] lub krwawienia z guza do jamy brzusznej [52]. Objawy wynikające z ucisku na sąsiadujące narządy, takie jak: wzdęcia, ból

w okolicy guza, częstomocz, obrzęki i parestezie kończyn dolnych czy zaparcia, ulegają nasileniu w ciągu dnia [18]. Wiąże się to ze wzrostem objętości guza w ciągu doby, wynikającym z większego przepływu chłonki przez jamę brzuszną i miednicę po posiłkach i w trakcie dziennej aktywności, oraz wzrostem ciśnienia hydrostatycznego w pozycji stojącej [18, 27]. Przyrost objętości w ciągu dnia wynosi średnio 140% [18]. Opisano także zmiany objętości *lymphangioleiomyoma* wraz z cyklem miesięczkowym [53].

Diagnostyka

Według wytycznych Europejskiego Towarzystwa Pulmonologicznego „złotym standardem” w diagnostyce LAM jest wykonanie biopsji płuca oraz tomografii komputerowej wysokiej rozdzielczości klatki piersiowej [7]. Cechami dodatkowo skłaniającymi ku temu rozpoznaniu są: *angiomyolipoma* obecnie/w wywiadzie, wysięki chłonne w obrębie klatki piersiowej i jamy brzusznej, zespół stwardnienia guzowatego, obecność *lymphangioleiomyoma* czy stwierdzone mikroskopowe zajęcie węzłów chłonnych przez komórki LAM [7]. W wytycznych Amerykańskiego Towarzystwa Chorób Klatki Piersiowej/Japońskiego Towarzystwa Pulmonologicznego z 2017 roku do cech tych zaliczono także: osoczowe stężenie czynnika wzrostu śródbłonna naczyń D (VEGF-D, *vascular endothelial growth factor D*) ≥ 800 pg/ml oraz obecność komórek LAM w badaniu cytologicznym wysięku chłonnego do przestrzeni opłucnej [54]. Ze względu na niezwykle rzadkość występowania LAM u mężczyzn ostateczne rozpoznanie należy w każdym przypadku ustalać na podstawie typowego wyniku biopsji płuca [7]. Wykazano, że biopsja przezoskrzelowa jest metodą stosunkowo bezpieczną wśród chorych z LAM [55].

Tomografia komputerowa wysokiej rozdzielczości jest badaniem z wyboru w zakresie zarówno diagnostyki, jak i kontroli postępu choroby [7]. Do typowych zmian radiologicznych, obserwowanych u wszystkich chorych, należą liczne, drobne, okrągłe torbiele płuc (2–5 mm średnicy), równomiernie rozłożone w obrębie miąższu płuc [11]. W związku z częstym współwystępowaniem LAM i *angiomyolipoma* nerek zaleca się, aby u wszystkich chorych diagnozowanych w kierunku naczyniakowości limfatycznej wykonać tomografię komputerową z kontrastem jamy brzusznej i miednicy, a w przypadku przeciwwskazań do zastosowania kontrastu — badanie rezonansu magnetycznego [7].

Lymphangioleiomyoma w tomografii komputerowej przyjmuje najczęściej postać dobrze odgraniczonej, lito-torbielowatej zmiany, ze ścianami o zróżnicowanej grubości i licznymi przegrodami [26, 27, 46]. Rzadziej obserwuje się charakter lity bądź czysto torbielowaty [27].

Zmiana jest zazwyczaj dobrze odgraniczona, obserwowane są jednak także nieliczne *lymphangioleiomyoma* o naciekającym charakterze wzrostu [18]. Guzy o charakterze litym mają podobną gęstość do wątroby (59–71 HU), zmiany torbielowate — niższą (3–25 HU), odpowiadającą akumulacji chłonnki [18]. Ściany torbieli mogą ulegać wzmocnieniu po podaniu kontrastu [17]. W badaniu rezonansu magnetycznego *lymphangioleiomyoma* wykazują zróżnicowane wartości sygnału zarówno w ekspozycji T1, jak i T2 [38, 44, 49, 50]. W badaniu pozytonowej tomografii emisyjnej (PET, *positron emission tomography*) obserwowany jest niewielki wychwyt glukozy [26]. W badaniu ultrasonograficznym E-LAM może dawać obraz zmiany zarówno izoechogenicznej, jak i hipo- oraz hiperechogenicznej, co nie pozwala na ich różnicowanie z nowotworami jajnika czy chłoniakami [27]. Charakterystyczne są natomiast zmiany struktury w ciągu dnia: zmiany lite w godzinach porannych w godzinach wieczornych mogą wykazywać charakter lito-torbielowaty oraz zmieniać echogenność [27]. Zaobserwowano ponadto, że *lymphangioleiomyoma* charakteryzują się wzrostem objętości w ciągu doby, co odróżnia je od innych zmian nowotworowych lokalizujących się w przestrzeni zaotrzewnowej i miednicy [27].

Limfangioleiomiomatoza wiąże się też ze zwiększonym ryzykiem rozwoju oponiaków, dlatego w przypadku objawów ze strony ośrodkowego układu nerwowego zasadne jest wykonanie badania rezonansu magnetycznego głowy [7]. Istotne jest także objęcie pacjentek z LAM opieką poradni genetycznej — TSC charakteryzuje się szerokim zakresem fenotypów, a słabo wyrażone klinicznie cechy zespołu mogą spowodować nieprawidłowe zakwalifikowanie przypadku jako sporadyczny [7].

Morfologia

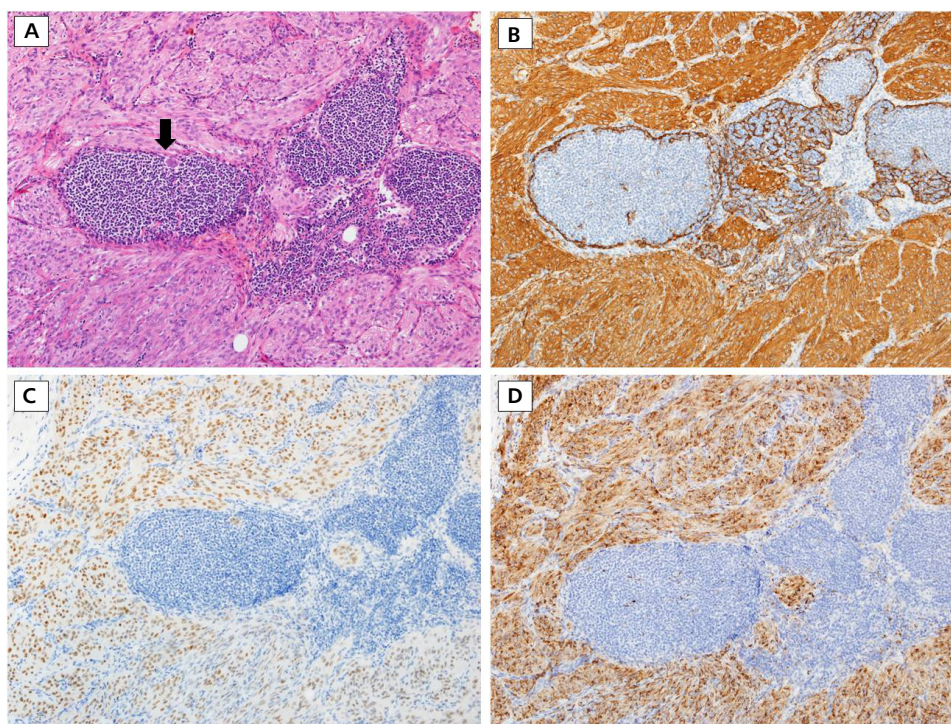
Typowy dla LAM obraz obejmuje występowanie licznych torbieli w obrębie tkanki śródmiąższowej płuca oraz wielogniskową proliferację niedojrzałych miocytów gładkich i okołonaczyniowych komórek z różnicowaniem nabłonkowym (PECs, *perivascular epithelial cells*), określanych w przypadku naczyniakowatości limfatycznej jako komórki LAM (*LAM cells*) [7]. Ogniska proliferacji komórek LAM i miocytów lokalizują się najczęściej wokół naczyń limfatycznych, przegród międzypłatowych i opłucnej [3]. W obrębie guzków LAM centralnie układają się komórki mniejsze, wrzecionowate, natomiast komórki nabłonkowate, o obfitej cytoplazmie, lokalizują się głównie na obwodzie [56]. Cytologiczna atypia i figury podziału zazwyczaj nie są spotykane [57].

Na podstawie nasilenia dwóch typowych dla LAM zmian morfologicznych: występowania torbieli i nasilenia proliferacji komórek LAM w obrębie materiału biop-

syjnego płuca Matsui i wsp. (2001), opracowali podział na 3 stopnie histologicznego zaawansowania choroby (LHS, *LAM histologic store*) [34]. Procentowe zajęcie tkanki płuc przez opisane zmiany, oglądane w małym powiększeniu, zakwalifikowano następująco: LHS-1: < 25%; LHS-2: 25–50% i LHS-3: > 50% [34]. Autorzy wykazali także silną korelację stopnia zaawansowania LHS z 10-letnim przeżyciem całkowitym chorych, które wynosiło: 100%, 74,4% i 52,4%, odpowiednio w LHS-1, LHS-2 i LHS-3 [34]. Wartość LHS jest obecnie uznawanym czynnikiem rokowniczym w płucnej LAM [58].

Lymphangioleiomyoma jest zazwyczaj opisywana jako zmiana dobrze odgraniczona od okolicznych tkanek [21, 26], z obecnością włóknistej torebki [57]. Rzadko obserwuje się nacieki komórek LAM poza torebkę [6]. Wyjątek stanowią ogniska LAM w macicy, które często są słabo oddzielone od niezmienionej mięśniówki gładkiej macicy [21, 24]. Diagnostyka różnicowa E-LAM w obrębie macicy obejmuje mięśniaka, mięsaka gładkokomórkowego, mięsaka podścieliskowego macicy i przyzwojaka [48]. *Lymphangioleiomyoma* zbudowane są, podobnie jak postać płucna, z wrzecionowatych i nabłonkowatych komórek LAM, o okrągłych i owalnych jądrach, z obfitą, lekko kwasochłonną cytoplazmą [6, 24, 50]. Komórki te układają się w gniazda — przypominające układy tzw. *Zellballen*, opisywane w guzach chromochłonnych nadnerczy [26], rozdzielone przez szczelinowate naczynia o cienkich ścianach wyścielonych komórkami śródbłonna [50], które mogą ulegać zeszkliwieniu [21, 24, 26]. Typowo nie obserwuje się martwicy i wylewów krwi do guza [6, 21, 26, 46]. W większości przypadków aktywność mitotyczna jest niska [6, 21], w niektórych grupach badanych stwierdzano do 4 figur na 10 pól widzenia [24, 37]. Dość częstym znaleziskiem są małe skupiska odczynowych limfocytów, przypominające grudki chłonne [6].

Komórki LAM charakteryzują się jednoczesną ekspresją markerów melanocytarnych (HMB-45, Melan A, MART1) oraz gładkomięśniowych (SMA, desmina, aktyna) (ryc. 1) [59, 60]. Ekspresję HMB-45 obserwuje się we wszystkich przypadkach, przy czym odsetek komórek wykazujących ekspresję tego markera jest zmienny — wynosi zazwyczaj 20–40% i dotyczy przede wszystkim komórek nabłonkowatych [11, 56, 60, 61]. W niemal wszystkich przypadkach występuje także ekspresja receptora dla estrogenów (ER) i progesteronu (PR) — głównie w obrębie komórek wrzecionowatych [56], przy czym zazwyczaj silniejsza jest ekspresja PR [62]. Innymi markerami przydatnymi w diagnostyce różnicowej są β -katenina i E-kadheryna oraz katepsyna K, których ekspresja stwierdzana była we wszystkich analizowanych przypadkach [56, 63, 64]. Charakterystyczne jest również współwystępowanie ekspresji markerów śródbłonna naczyń chłonnych: podoplaniny (D2-40), PROX1, VEGFR-3 i LYVE1, która jest obecna zarówno w komórkach wyścielających naczynia chłonne, jak



Rycina 1A–D. Zaotrzewnowy LAM z naciekiem węzła chłonnego — w kolejności barwienia HE, SMA, HMB-45, receptory progesteronowe [100×

i w samych komórkach LAM [56]. Do mniej typowych markerów należy receptor naskórkowego czynnika wzrostu (EGFR, *epidermal growth factor receptor*), którego ekspresję stwierdza się w około połowie przypadków [56]. Kobayashi i wsp. (2018) wykazali też cytoplazmatyczną ekspresję EGFR/ErbB-1 i HER4/ErbB-4 w komórkach LAM [65]. Maisel i wsp. (2018) opisali silną ekspresję liganda dla receptora programowanej śmierci 1 (PD-L1, *programmed death ligand 1*) w preparatach z biopsji płuc u 6 pacjentek z LAM, która była wyższa w preparatach pochodzących z guzków płucnych niż w tkankach pochodzących ze zdrowych płuc [66]. Jednocześnie stwierdzili obecność limfocytów T wykazujących ekspresję receptora programowanej śmierci 1 (PD-1), naciekających ogniska LAM [66]. W przypadku *lymphangioleiomyoma* komórki LAM wykazują ekspresję podobnego profilu markerów: HMB45 — szczególnie w komórkach nabłonkowatych [6], Melan A, kalponiny, SMA, desminy, jądrową ekspresję ER i PR [6, 24, 46, 50], a ponadto ekspresję: β -kateniny [23], E-kadheryny [67], MiiTF [25] oraz — w obrębie śródbłonka naczyń limfatycznych: CD34, podoplaniny, CD31, i VEGFr-3 [21, 24, 26, 43].

Genetyka

Podobnie jak pozostałe choroby rozrostowe z rodziny PEComa, naczyniakowatość limfatyczna cechuje

się zwiększoną częstością występowania u chorych ze stwardnieniem guzowatym — charakteryzującym się obecnością germinalnych mutacji inaktywujących i utraty heterozygotyczności (LOH, *loss of heterozygosity*) w regionie 16p13.3, *locus TSC2*, kodującym białko tuberynę oraz w regionie 9q34, *locus TSC1*, kodującym białko hamartynę [8, 68]. Tuberyna oddziałuje hamująco na białko sygnałowe Rheb — homolog białka Ras (Rheb, *Ras homolog enriched in brain*), które z kolei jest znany aktywatorem kinazy serynowo-treoninowej mTOR (*mammalian target of rapamycin*) [69]. Hamartyna tworzy kompleks z tuberyną, stabilizując ją i chroniąc przed degradacją w proteosomach [70]. Związana z utratą funkcji któregoś z tych dwóch białek nadmierna aktywacja białka Rheb, a co za tym idzie — aktywacja szlaku mTORC1, prowadzi do nasilonej syntezy białek stymulujących proliferację i angiogenezę, co przekłada się na obecność licznych guzów typu PEComa u chorych ze stwardnieniem guzowatym [69]. Płucną postać LAM stwierdza się u 30–50% kobiet i około 10% mężczyzn ze stwardnieniem guzowatym, przy czym częściej są to chorzy z mutacjami w obrębie *TSC2* [8, 71]. Podobnie, somatyczne mutacje inaktywujące oraz utratę heterozygotyczności w obrębie genów *TSC1* i *TSC2* obserwuje się w komórkach LAM uzyskanych od pacjentek ze sporadyczną postacią LAM, chociaż — w związku z rzadkim występowaniem tej postaci — brakuje badań obejmujących duże grupy chorych [72]. Badri i wsp. (2013)

dokonali analizy materiału uzyskanego od 10 pacjentek ze sporadyczną LAM, wykazując, że aż u 8 spośród nich komórki LAM wykazywały zaburzenia w obrębie *locus TSC2*, przy czym u 4 z nich doszło do całkowitej utraty tuberyny wobec utraty heterozygotyczności i mutacji w drugim allelu (3 przypadki) oraz dwóch mutacji inaktywujących w obu allelach jednocześnie (1 przypadek) [73]. W pracy Fujity i wsp. (2015) inaktywujące somatyczne mutacje *TSC1/TSC2* wykryto w komórkach LAM u 6 na 9 pacjentek ze sporadyczną LAM [74]. Do innych zmian genetycznych, jakie zaobserwowano u chorych z naczyniakowatością limfatyczną, należą germinalne mutacje w obrębie *BARD1*, *BLM* i *BRCA2* [14] oraz amplifikacja *EGFR* [56], jednak ich znaczenie w patogenezie LAM nie zostało w pełni zbadane.

Ocena zaawansowania postaci płucnej LAM i czynniki wpływające na ciężkość jej przebiegu

Do badań wydolności układu oddechowego, których wyniki korelują z nieprawidłowościami obserwowanymi w badaniach radiologicznych i histopatologicznych oraz zmieniają się wraz progresją choroby należą: badanie współczynnika transferu płucnego dla tlenu węgla (TLco) i badanie spirometryczne — w szczególności pomiar natężonej objętości wydechowej pierwszosekundowej (FEV₁, *forced expiratory volume in 1 second*) [58]. Zaleca się, aby w ramach pierwszej oceny stopnia zaawansowania choroby wykonać TLco i badanie spirometryczne z próbą rozkurczową [7]. Ponadto, u pacjentów poddanych biopsji płuca dokonuje się histologicznej oceny zaawansowania w skali LHS, omówionej wcześniej [58]. Pomiary FEV₁ oraz TLco powinny być powtarzane co 3–6 miesięcy w celu oceny postępu choroby i odpowiedzi na leczenie, a w przypadku stabilnych wyników częstość badań kontrolnych można ograniczyć do wykonywania ich raz na rok [7]. U pacjentek w początkowym stadium choroby zazwyczaj nie obserwuje się odchyień w badaniu gazometrycznym krwi tętniczej; jest ono wykonywane w celu oceny wskazań do tlenoterapii i przeszczepienia płuc u pacjentek z chorobą zaawansowaną [7]. Próba wysiłkowa oraz test 6-minutowego marszu (6MWT, *6 minute walk test*) znajdują zastosowanie w ocenie wpływu choroby na ogólną sprawność pacjentek oraz odpowiedzi na leczenie [58]. Płucna postać LAM u chorych ze stwardnieniem guzowatym cechuje się łagodniejszym przebiegiem w porównaniu z postacią sporadyczną [7, 58]. Ponadto, pacjentki, u których pierwszymi objawami LAM były krwioplucie i duszność, chorują ciężiej niż te, u których LAM stwierdzono z powodu wystąpienia odmy opłucnowej, co może być związane z opóźnieniem w ustaleniu rozpoznania w pierwszej grupie [58]. Istnieją opinie, że LAM wykazuje tendencję

do wolniejszego postępu u kobiet po menopauzie [75]. W badaniu Gupty i wsp. (2019) zmiana FEV₁ u kobiet przed menopauzą wyniosła średnio –118 ml/rok, natomiast u kobiet po menopauzie –74 ml/rok ($p = 0,003$) [76]. Opisywanym ostatnio czynnikiem prognostycznym w naczyniakowatości limfatycznej jest osoczowe stężenie VEGF-D, które u chorych osiąga wartość znacznie wyższą niż w zdrowej populacji, szczególnie u pacjentów ze stwardnieniem guzowatym [77]. Wysokie stężenie VEGF-D (> 800 pg/ml) zostało skorelowane z szybszym tempem pogarszania się wartości FEV₁ [78] oraz obecnością wysięków chłonnych do jamy opłucnej i liczbą torbieli płucnych [77]. Innymi markerami, które powiązano z ciężkością przebiegu płucnej postaci LAM, są: stężenie metaloproteinaz macierzy pozakomórkowej (MMP, *matrix metalloproteinases*) w moczu [58], osoczowe stężenie białka wiążącego witaminę D (VTDB, *vitamin D binding protein*) [79, 80], receptora dla VEGF-3 i chemokiny CCL21 [81] czy ekspresja receptora ludzkiego czynnika wzrostu naskórka 3 (HER3, *human epidermal receptor 3*) w komórkach LAM [61].

Leczenie postaci płucnej LAM

Rehabilitacja oddechowa, obejmująca ćwiczenia aerobowe oraz wzmacniające mięśnie oddechowe, wywiera udowodniony korzystny wpływ na ocenę jakości życia, wynik 6MWT, poczucie duszności i poziom codziennej aktywności pacjentek z LAM [82]. Poprzez analogię do postępowania w przewlekłej obturacyjnej chorobie płuc, zaleca się, aby chore z LAM były objęte profilaktycznymi szczepieniami przeciwko dwoince zapalenia płuc oraz grypie; ponadto, w związku z częstym występowaniem osteoporozy, pacjentki z LAM powinny być poddawane okresowym badaniom densytometrycznym [7]. LAM wiąże się ze zwiększonym ryzykiem odmy opłucnowej, która występuje u około połowy chorych w momencie rozpoznania i u ponad 60% pacjentek w trakcie trwania choroby, z tendencją do częstych nawrotów [7]. Do czynników dodatkowo zwiększających ryzyko odmy zalicza się ciążę oraz podróże samolotem [7, 83]. Pleurodeza wykazuje skuteczność w zapobieganiu nawrotowej odmie opłucnowej; Gonano i wsp. (2018) w swoim badaniu obejmującym grupę 145 pacjentek wykazali, że pleurodeza zapobiegała jej wystąpieniu z prawdopodobieństwem 82%, 68% i 59%, odpowiednio po roku, 5 i 10 latach od zabiegu, w porównaniu z 55%, 46% i 39% wśród pacjentek niepoddanych zabiegowi ($p = 0,026$) [83]. W przypadku obfitych wysięków chłonnych do jamy opłucnej zalecana jest dieta uboga w tłuszcze, a w razie wystąpienia objawów klinicznych (duszność, kaszel, ból w klatce piersiowej) tradycyjnie stosuje się drenaż jamy opłucnej poprzez torakocentezę [7], jednak w świetle

nowych dowodów przed rozpoczęciem leczenia metodami inwazyjnymi zaleca się próbę kontroli objawów leczeniem systemowym za pomocą sirolimusu [5, 35, 84]. W zaawansowanych stadiach LAM u pacjentek kwalifikowanych do III–IV klasy w skali NYHA (*New York Heart Association*), z hipokseміą w spoczynku, zastosowanie znajduje przeszczepienie płuc [7]. Średni czas od diagnozy do przeszczepienia waha się w pracach z różnych ośrodków w granicach 4–5 lat [85, 86]. W dużej retrospektywnej analizie danych dotyczących przebiegu choroby u 138 pacjentek z LAM poddanych przeszczepieniu płuca wykazano, że roczne, 5-letnie i 10-letnie przeżycie całkowite po zabiegu wyniosło odpowiednio: 94%, 73% i 56%, a przyczynami zgonu były najczęściej zarostowe zapalenie oskrzelików oraz przewlekłe odrzucanie przeszczepu [87]. Wykazano też, że takie cechy, jak: obecność nadciśnienia płucnego i dystans 6MWT przed zabiegiem, wiek chorej, czas niedokrwienia narządu w trakcie zabiegu czy przeszczepienie jednego lub obu płuc, nie wpływały na przeżycie całkowite po zabiegu [87]. W badaniu podsumowującym wyniki przeszczepienia płuc kilku francuskich ośrodków transplantacyjnych roczne, 5-letnie i 10-letnie przeżycie całkowite po zabiegu wyniosło odpowiednio: 79,6%, 74,4% i 64,7% [85]. Podobne wyniki uzyskali Baldi i wsp. (2017); w badaniu obejmującym 11 pacjentek z LAM prawdopodobieństwo przeżycia 1, 3 i 5 lat po przeszczepieniu płuca wyniosło odpowiednio: 90%, 90% i 75% [86]. Rzadko opisywane są przypadki pacjentek, u których nastąpił nawrót LAM w płucu przeszczepionym [85, 88].

W ostatnich latach nastąpił przełom w systemowym leczeniu limfangioleiomiomatozy, przez wiele lat opierającym się na terapii przeciwestrogenowej (usunięcie jajników, zastosowanie medroksyprogesteronu czy selektywnych modulatorów receptora estrogenowego), której skuteczność nie została ostatecznie udowodniona [89]. Nie wykazano także skuteczności zastosowania w LAM doksycykliny [5] ani inhibitora aromatazy — letrozolu [90]. Natomiast w maju 2015 roku, na podstawie pozytywnych wyników badań klinicznych, sirolimus, lek z grupy inhibitorów kinazy mTOR, został zarejestrowany przez FDA jako pierwszy i obecnie jedyny lek do systemowej terapii LAM [5]. Według wytycznych Amerykańskiego Towarzystwa Chorób Klatki Piersiowej/Japońskiego Towarzystwa Pulmonologicznego zastosowanie sirolimusu wskazane jest u pacjentek z LAM, której towarzyszy szybko postępujące pogorszenie funkcji układu oddechowego lub $FEV_1 \leq 70\%$ wartości należnej, oraz u pacjentek z objawowymi opłucnowymi wysiękami chłonnymi, przed zastosowaniem inwazyjnych metod leczenia [5]. Badania kliniczne dotyczące zastosowania inhibitorów mTOR (sirolimus, ewerolimus) w naczyniakowatości limfatycznej zostały podsumowane w tabeli 1 — nie uwzględniono natomiast analiz retrospektywnych.

Randomizowane, wieloośrodkowe, kontrolowane placebo, podwójnie zaślepienie badanie kliniczne fazy III MILES (*Multicenter International Lymphangioleiomyomatosis Efficacy And Safety Of Sirolimus*) jest jak dotąd największym badaniem klinicznym dotyczącym zastosowania sirolimusu w LAM [91]. Osiemdziesiąt dziewięć pacjentek podzielono losowo na dwie grupy: 43 chore przyjmujące placebo i 46 chorych przyjmujących sirolimus *p.o.* w dawce początkowej 2 mg/d., a następnie ustalonej tak, aby utrzymać stężenie leku w surowicy na poziomie 5–15 ng/ml [91]; dawkowanie to zostało przyjęte jako standardowe w kolejnych badaniach [84, 92, 93]. Po 12 miesiącach leczenia w grupie sirolimusu zaobserwowano stabilizację FEV_1 ($+1 \pm 2$ ml/miesiąc) przy FEV_1 pogarszającym się w tempie -12 ± 2 ml/miesiąc w grupie placebo ($p < 0,001$). W grupie badawczej odnotowano także poprawę natężonej pojemności życiowej (FVC, *forced vital capacity*), tolerancji wysiłku, oceny jakości życia i obniżenie stężenia VEGF-D w surowicy względem grupy placebo. Po zakończeniu przyjmowania sirolimusu FEV_1 ulegało obniżeniu w jednakowym tempie w obu grupach, co sugeruje, że terapia sirolimusem nie zatrzymuje progresji choroby po zaprzestaniu terapii, ale też nie przyspiesza tego procesu [94]. W badaniu MILES wskazano stężenie VEGF-D w surowicy jako negatywny czynnik rokowniczy, ale jednocześnie pozytywny czynnik predykcyjny odpowiedzi na leczenie sirolimusem [95]. Wyższe stężenie VEGF-D na początku badania było związane z lepszą odpowiedzią na leczenie w grupie przyjmującej sirolimus (poprawa wartości FEV_1 i FVC), ale jednocześnie z szybszym pogarszaniem się wartości tych parametrów w grupie placebo [95]. W ostatnio przeprowadzonych badaniach wykazano także pozytywny wpływ sirolimusu na uciążliwe powikłania LAM, takie jak wysięki chłonnki do przestrzeni opłucnej i nawracające odmy płucnowe. W badaniu Zhou i wsp. (2018) u 5 badanych pacjentek z wywiadem odmy opłucnowej nawracającej pomimo zabiegu pleurodezy, przyjmujących sirolimus w dawkach zapewniających utrzymanie stężenia leku w surowicy na poziomie 3–10 ng/ml, nie obserwowano nawrotów odmy opłucnowej przez cały okres leczenia [96]. Natomiast przerwanie terapii lub spadek stężenia leku we krwi poniżej 3 ng/ml skutkowało nawrotem odmy u 2 pacjentek w czasie obserwacji 2- i 3-letniej [96]. W badaniu obserwacyjnym, zaprojektowanym w celu oceny korzyści z zastosowania sirolimusu u chorych z ciężkim przebiegiem LAM i obfitymi chłonnymi wysiękami w jamie opłucnej, wykazano, że u wszystkich 12 pacjentek nastąpiła całkowita lub prawie całkowita redukcja objętości gromadzącego się płynu, co u 2 spośród nich pozwoliło na przerwanie drenażu jamy opłucnej [84]. W dwóch analizach retrospektywnych oceniono skuteczność zastosowania sirolimusu w niższej dawce (docelowe stężenie leku w surowicy < 5 ng/ml) w porównaniu z dawką standardową (stężenie

Tabela 1. Badania kliniczne dotyczące zastosowania inhibitorów mTOR (S — sirolimus, E — ewerolimus) w LAM

Autor (rok)	Typ badania	n	Mediana wieku (lata)	TSC (%)	Lek	Stężenie leku/ dawka	Czas trwania obserwacji	Zmiana FEV ₁	Inne efekty
Bissler i wsp. (2008)* [105]	Jednoośrodkowe, otwarte	25 (18 LAM)	–	66,7	S	10–15 ng/ml	12 miesięcy + 12 miesięcy obserwacji	Na koniec leczenia: +118 ± 330 ml względem wp Na koniec obserwacji: +62 ± 411 ml względem wp	↑FVC, ↓objętości AML
Dabora i wsp. (2011)* [106]	Wielośrodkowe, otwarte	36 (21 LAM)	34	100	S	9–15 ng/ml	52 tyg.	Bez zmian względem wp	Objętości AML, ↓VEGF-D, ↓liczby zmian skórnych
Davies i wsp. (2011)* [107]	Wielośrodkowe, otwarte	16	–	33	S	3–10 ng/ml	24 miesiące	–76 ± 52 ml/r	Objętości AML, ↓FVC, ↓DLco
McCormack i wsp. (2011)* [91]	Wielośrodkowe, randomizowane, podwójnie zaslepione, kontrolowane placebo	89	45,4	9	S	5–15 ng/ml	12 miesięcy + 12 miesięcy obserwacji	Sirolimus: +1 ± 2 ml/miesiąc Placebo: –12 ± 2 ml/miesiąc	↑FVC, ↑QoL, ↓VEGF-D, ↓FRC
Neurohr i wsp. (2011) [93]	Jednoośrodkowe, otwarte/obserwacyjne	10	42,4	20	S	5–10 ng/ml	12,1 ± 2,81 miesiąca	Po 6 miesiącach: +345 ± 58 ml	↑FVC, ↑DLco, ↑6MWT
Taveira-DaSilva i wsp. (2011) [84]	Jednoośrodkowe, otwarte/obserwacyjne	19	41	0	S	5–15 ng/ml	2,5 roku	Przed leczeniem: –2,8% ± 0,8% wn/r Sirolimus: +1,8% ± 0,5% wn/r (czas obserwacji)	↑FVC, ↑ΔDLco, ↓chyllothorax
Bissler i wsp. (2013)* [108]	Wielośrodkowe, randomizowane, podwójnie zaslepione, kontrolowane placebo	118 (29 LAM)	31	96	E	10 mg/d.	E: śr. 38 tyg. Placebo: śr. 34 tyg.	Ewerolimus: –1% wp Placebo: –4% wp	Objętości AML, ↓liczby zmian skórnych
Yao i wsp. (2014) [109]	Jednoośrodkowe, otwarte	38	40,9	13	S	8,0 ± 2,5 ng/ml	Śr. 40,8 miesiąca	Przed leczeniem: –2,3 ± 0,1% wn/r Sirolimus: +1 ± 0,3% wn/r	↑DLco
Goldberg i wsp. (2015)* [110]	Wielośrodkowe, otwarte	24	42,5	5	E	10 mg/d.	26 tyg.	+ 114 ml (95% CI: 11–217)	↑6MWT, ↓VEGF-D
Takada i wsp. (2016)* [92]	Wielośrodkowe, otwarte	63	41,5	3,2	S	5–15 ng/ml	24 miesiące	↓FEV ₁ w grupie z wywiadem chyllothorax	–
Bee i wsp. (2018)* [111]	Prospektywne, kohortowe	47	43,6	19	S	1–2 mg/d.	Śr. 35,8 miesiąca	W całej grupie: +11 ml/r (od +254 do –148 ml/r) W grupie 21 pacjentek, u których znana była ΔFEV ₁ przed badaniem: –150 ml/r przed badaniem vs. +35 ml/r w trakcie badania	–
Taveira-DaSilva i wsp. (2018) [112]	Jednośrodkowe, otwarte	25	40,6	8	S	5–15 ng/ml	54 ± 19,2 miesiąca	Przed leczeniem: –7,4% ± 1,4% wn/r Sirolimus: –0,3% ± 0,5% wn/r	↓średnicy AML, ↓VEGF-D, ↓DLco, ↓chyllothorax

6MWT (6 minute walk test) — test 6-minutowego marszu; AML (angiomyalipoma) — naczyniakomięśniakotłuszczak; CI (confidence interval) — przedział ufności; DL_{co} — pojemność dyfuzyjna płuc dla dwutlenku węgla; FEV₁ (forced expiratory volume in 1 second) — natężona objętość wydechu pierwszosekundowa; FVC (forced vital capacity) — natężona pojemność życiowa; n — liczba uczestników badania, QoL (quality of life) — ocena jakości życia; TSC (tuberous sclerosis complex) — stwardnienie guzowate; wn — wartość należna; wp — wartość początkowa; VEGF-D (vascular endothelial growth factor D) — czynnik wzrostu śródbłonka naczyń D; *badanie uwzględnione w metaanalizie Gao i wsp. (2018) [98]

leku w surowicy 5–15 ng/ml na podstawie badania MILES), otrzymując sprzeczne wyniki [10, 97]. Ando i wsp. (2013) wykazali poprawę funkcji układu oddechowego i wycofanie nacieków chłonnych u chorych leczonych niskimi dawkami sirolimusu w stopniu porównywalnym do wyników badań dotyczących dawki wyższej [10]. Yoon i wsp. (2018) wykazali natomiast mniejszą efektywność niższych dawek sirolimusu, których zastosowanie jednocześnie nie prowadziło do zmniejszenia częstości występowania działań niepożądanych [97]. W metaanalizie Gao i wsp. (2018), uwzględniającej 7 badań klinicznych dotyczących zastosowania sirolimusu w LAM, potwierdzono istotną poprawę wartości FEV₁ i FVC wśród leczonych pacjentek — średnia ważona różnic wyniosła odpowiednio: 0,15 l [95-procentowy przedział ufności (CI, *confidence interval*): 0,08–0,22; $p < 0,01$; $I_2 = 0\%$] dla FEV₁ i 0,22 l (95% CI: 0,11–0,32; $p < 0,01$; $I_2 = 0\%$) dla FVC [98]. Nie wykazano natomiast poprawy wyniku 6MWT i pojemności dyfuzyjnej płuc dla dwutlenku węgla (DL_{co}). Skumulowana częstość występowania działań niepożądanych wynosiła: 50% dla zapalenia jamy ustnej, 40% dla hiperlipidemii, 23% dla bólów głowy, 20% dla supresji szpiku kostnego i 19% dla biegunki [98]. Wśród często wymienianych działań niepożądanych sirolimusu znajdują się także infekcje dróg oddechowych, nie wykazano jednak, aby zastosowanie sirolimusu zwiększało ich częstość w odniesieniu do populacji pacjentek z LAM niestosujących terapii systemowej [99].

Sirolimus jest obecnie jedynym lekiem, którego zastosowanie w LAM zaleca się w wytycznych Amerykańskiego Towarzystwa Chorób Klatki Piersiowej oraz Japońskiego Towarzystwa Pulmonologicznego wobec braku przekonujących dowodów na skuteczność innych substancji [5]. Obiektem badań przedklinicznych i klinicznych są natomiast także: inhibitory autofagii [100], statyny [101], hydroksychlorochina [102], syntetyczny flawonoid Proxison — antyoksydant normalizujący metabolizm mitochondriów, który wykazał synergizm z sirolimusem w zahamowaniu wzrostu komórek LAM *in vitro* [103], leki celujące w ścieżki sygnałowe związane z receptorem dla czynnika wzrostu śródbłonna naczyńowego (VEGFR, *vascular endothelial growth factor receptor*) [104] czy inhibitory PD-1, wydłużające przeżycie w mysich modelach LAM [66].

Leczenie i rokowanie w E-LAM

Lymphangioleiomyomas, pomimo osiągania dużych rozmiarów i częstej nieresekcyjności [29, 45], wykazują zazwyczaj łagodny przebieg kliniczny. W retrospektywnej analizie Matsui i wsp. (2000), spośród 17 pacjentek z E-LAM zmarła tylko jedna, co było spowodowane gwałtownym przebiegiem jednocześnie występującej postaci płucnej LAM, wszystkie pozostałe natomiast

żyły w momencie opublikowania badania — ze średnim czasem obserwacji wynoszącym 5,5 roku [6]. Radykalna resekcja pozwala na długotrwałą kontrolę choroby [16, 24, 39, 40, 42, 50], także z wykorzystaniem technik laparoskopowych [43, 113]. W literaturze dostępne są doniesienia o pojawieniu się wznowy miejscowej po resekcji E-LAM [37, 114], którą można jednak leczyć z dobrym skutkiem ponowną resekcją [115]. Długie czasy przeżycia obserwowano także w przypadku choroby nieresekcyjnej: opisano przypadek 11-letniej dziewczynki, u której usunięty nieradykalnie *lymphangioleiomyoma* krezki nie ulegał progresji mimo braku leczenia przez 10 lat [116], oraz 47-letniej kobiety z E-LAM macicy i przerzutami do płuc i jajnika, która pozostawała w dobrym stanie ogólnym przez 12 lat obserwacji [117]. W związku z brakiem ujednoliconych metod leczenia *lymphangioleiomyomas* i ich stosunkowo łagodnym przebiegiem klinicznym nie zaleca się wykonywania badań przesiewowych w kierunku E-LAM u pacjentek z płucną postacią LAM, jeżeli nie wykazują one objawów klinicznych [7]. W przypadku występowania uciążliwych objawów klinicznych, takich jak ból w rzucie guza, zaparcia czy obrzęki kończyn dolnych, podejmowane są próby leczenia analogicznie jak w postaci płucnej LAM — za pomocą hormonoterapii [12] i inhibitorów mTOR [118] oraz radioterapii na obszar zajętych węzłów chłonnych [119]. Radzikowska i wsp. (2016) przeprowadzili retrospektywną analizę skuteczności zastosowania sirolimusu u 14 pacjentek z płucną LAM (w tym jedna z TSC) i *lymphangioleiomyoma* przestrzeni zaotrzewnowej [118]. W czasie 10-miesięcznej terapii sirolimusem (w dawce 1–5 mg/d. w celu osiągnięcia stężenia leku we krwi na poziomie 5–15 ng/ml) obok poprawy dolegliwości ze strony układu oddechowego zaobserwowano istotne zmniejszenie objętości zmian w porównaniu z wartością początkową ($1603,85 \pm 2437,56 \text{ cm}^3$ vs. $198,01 \pm 315,43 \text{ cm}^3$; $p = 0,00026$) oraz całkowite wycofanie się chłonki z przestrzeni zaotrzewnowej i opłucnej u 13 chorych [118]. W badaniu, do którego włączono 5 pacjentek z *lymphangioleiomyoma* jamy brzusznej, oceniono skuteczność ewerolimusu (1–1,5 mg/d. w 2 dawkach podzielonych) [120]. Po 6 miesiącach terapii u 4 na 5 chorych stwierdzono częściową lub całkowitą odpowiedź oraz wycofanie się wodobrzusza [120]. Dostępne w literaturze opisy przypadków zastosowania inhibitorów mTOR i hormonoterapii w E-LAM przedstawiono odpowiednio w tabelach 2 i 3. Warto podkreślić, że spośród przypadków ujętych w tabeli 2 (inhibitory mTOR) w żadnym nie doszło do progresji choroby w trakcie przyjmowania leku z tej grupy.

Podsumowanie

Naczyniakowatość limfatyczna (limfangioleiomiomatoza) jest zaliczana do rodziny nowotworów typu

Tabela 2. Dostępne w literaturze opisy przypadków E-LAM leczonych inhibitorami mTOR — sirolimusem i ewerolimusem

Autor (rok)	Mediana wieku (lata)	TSC	LAM płuc	Lokalizacja	Maks. średnica guza	Objawy ze strony guza	Lek; dawka	Najlepsza odpowiedź	Czas obserwacji	Progresja
Chen i wsp. 2009 [88]	23	Nie	Tak	PZ	–	–	Sirolimus; 1 mg/d.	–	36 miesięcy	Nie
Possek i wsp. (2009) [41]	23	Nie	Nie	Liczne w wątrobie, krezce, ścianie jelita cienkiego i grubego	10 cm	Uczucie niepełnego wypróżnienia, bóle brzucha	Sirolimus; 1,5 mg/d.	PR	3 miesiące	Nie
Rosenberg, Thenganatt (2013) [121]	41	Nie	Tak	PZ	16,5 cm	Bóle brzucha, wczesne uczucie sytości	Sirolimus; –	PR	9 miesięcy	Nie
Freitas i wsp. (2015) [122]	26	Nie	Tak	PZ, brzuszne węzły chłonne	–	–	Sirolimus; 2 mg/d.	PR	12 miesięcy	Nie
Hecimovic i wsp. (2015) [123]	37	Nie	Później	PZ	18 cm	Ból w okolicy guza	Sirolimus; 2 mg/d.	PR	6 miesięcy	Nie
	44	Nie	Tak	PZ	7 cm	–	Sirolimus; 2–3 mg/d.	PR	10 miesięcy	Nie
	33	Nie	Później	PZ, miednica	10 cm	–	Sirolimus; 1 mg/d.	PR (prawie CR)	9 miesięcy	Nie
	34	Nie	Później	PZ	8 cm	Bóle brzucha, zwiększenie obwodu brzucha, wodobrzusze, krwioplucie	Sirolimus; 2 mg/d.	PR	3 miesiące	Nie
Cabeza i wsp. (2016) [124]	53	Nie	Tak	Liczne w PZ	6,8 cm	Bóle brzucha	Sirolimus; 2 mg/d.	PR (prawie CR)	12 miesięcy	Nie
Harari i wsp. (2018) [125]	39	Nie	Nie	Liczne w PZ	–	–	Sirolimus; 2 mg/d.	PR	18 miesięcy	Nie
Ito i wsp. (2016) [126]	39	Nie	Tak	PZ, miednica	6,2 cm	Obrzęk kończyny dolnej	Sirolimus; 1 mg/d. przez 2 tyg., potem 2 mg/d.	PR (prawie CR)	18 miesięcy	Nie
Wahid i wsp. (2016) [127]	37	Tak	Nie	Miednica	15,3 cm	Ból pleców, zasłabnięcia	Ewerolimus; 10 mg/d.	PR	12 miesięcy	Nie
	45	Nie	Nie	PZ	8,5 cm	Uczucie pełności w brzuchu, ból w okolicy guza	Ewerolimus; 10 mg/d.	CR	18 miesięcy	Nie
Lecuelle i wsp. (2019) [128]	35	Nie	Tak	PZ	8,5 cm	–	Sirolimus; 5 mg/d.	CR	30 miesięcy	Nie
Ussavarungsri i wsp. (2019) [129]	26	Nie	Tak	PZ	26 cm	–	Sirolimus; 1 mg/d.	SD	14 miesięcy	Nie

CR (complete response) — odpowiedź całkowita; PR (partial response) — odpowiedź częściowa; PZ — przestrzeń zaotrzewnowa; TSC (tuberous sclerosis complex) — stwardnienie guzowate

Tabela 3. Dostępne w literaturze opisy przypadków E-LAM z zastosowaniem terapii hormonalnej

Autor (rok)	Mediana wieku (lata)	TSC	LAM płuc	Lokalizacja	Maks. średnica guza	Objawy ze strony guza	Leczenie	Dawka	Najlepsza odpowiedź	Czas obserwacji	Progresja
Klein i wsp. (1992) [130]	36	Nie	Tak	Wązły chłonne śródpiersia, PZ i miednicy	5 cm (liczne)	Brak	Usunięcie jajników + IFN- α 2b (przez 3 miesiące) + tamoksyfen	3 $\times$ 10 ⁶ j. 3 $\times$ /tydz. + 20 mg/d.	CR	18 miesięcy	Nie
de Groot i wsp. (2008) [45]	23	Nie	Później	PZ	16 cm	Ból w okolicy guza	Goserelina + tamoksyfen Goserelina + medroksyprogesteron + 500 mg/d. + talidomid	3,6 mg/miesiąc + 40 mg/d. 3,6 mg/miesiąc + 500 mg/d. + 50 mg/d.	PD PD	– –	– –
Yamashita i wsp. (2011) [131]	30	Nie	Nie	Miednica	–	Nawracające bóle brzucha w czasie menstruacji	Goserelina + IFN- α 2b	3,6 mg/miesiąc 3 $\times$ 10 ⁶ j. 3 $\times$ /tydz.	SD	9 lat	Nie
Szpurek i wsp. (2014) [117]	47	Nie	Nie	Macica, przerzuty do jajnika i płuc	–	Brak	Leuprorrelina	1,88 mg/miesiąc	SD	6 miesięcy	Nie
Szpurek i wsp. (2014) [117]	47	Nie	Nie	Macica, przerzuty do jajnika i płuc	–	Brak	Tamoksyfen	–	SD	5 miesięcy	Tak
Basnet i wsp. (2015) [132]	24	Nie	Nie	PZ, miednica, krezka	Ok. 3 cm (liczne)	Ból w okolicy guza	Medroksyprogesteron	150 mg i.m.; podano 2 dawki w odstępie 3 miesięcy	PR	6 miesięcy	Tak
Yoshizawa i wsp. (2019) [133]	36	Tak	Nie	Macica	–	Bóle brzucha	Leuprorrelina	–	PD	–	–

CR (complete response) — odpowiedź całkowita; IFN- α 2b — interferon α 2b; PD (progressive disease) — progresja choroby; PR (partial response) — odpowiedź częściowa; PZ — przestrzeń zaotrzewnowa; SD (stable disease) — stabilizacja choroby; TSC (tuberous sclerosis complex) — stwardnienie guzowate

PEComa [2]. U chorych z płuca postacią LAM opisano obecność ognisk LAM w obrębie macicy, przydatków czy więzadła szerokiego macicy oraz częste zajęcie węzłów chłonnych w przestrzeni zaotrzewnowej [21]. *Lymphangioleiomyoma* w tomografii komputerowej przyjmuje najczęściej postać dobrze odgraniczonej, lito-torbielowej zmiany, ze ścianami o zróżnicowanej grubości i licznymi przegrodami [26, 27, 46]. Rzadziej obserwuje się charakter lity bądź czysto torbielowy [27]. Zmiana jest zazwyczaj dobrze odgraniczona, obserwowane są jednak również nieliczne *lymphangioleiomyoma* o naciekającym charakterze wzrostu [18]. Sirolimus jest obecnie jedynym lekiem, którego zastosowanie w LAM zaleca się w międzynarodowych wytycznych [5]. Randomizowane, wieloośrodkowe, kontrolowane placebo, podwójnie zaślepienie badanie kliniczne fazy III MILES jest jak dotąd największym badaniem klinicznym dotyczącym zastosowania sirolimusu w LAM [91]. Obiektem badań przedklicznych i klinicznych są natomiast także: inhibitory autofagii [100], statyny [101], hydroksychlorochina [102], leki anty-VEGFR [104] oraz inhibitory PD-1 [66].

Konflikt interesów

Autorzy deklarują brak konfliktu interesów.

Piśmiennictwo

- Klimczak A, Pękuł M, Wiater K, et al. PEComa — grupa rzadkich nowotworów pochodzenia mezenchymalnego. *NOWOTWORY Journal of Oncology*. 2011; 61(1): 52–56.
- Martignoni G, Pea M, Reghellin D, et al. Molecular pathology of lymphangioleiomyomatosis and other perivascular epithelioid cell tumors. *Arch Pathol Lab Med*. 2010; 134(1): 33–40, doi: [10.1043/2008-0542-RAR.1](https://doi.org/10.1043/2008-0542-RAR.1), indexed in Pubmed: [20073603](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/20073603/).
- Thway K, Fisher C. PEComa: morphology and genetics of a complex tumor family. *Ann Diagn Pathol*. 2015; 19(5): 359–368, doi: [10.1016/j.anndiagpath.2015.06.003](https://doi.org/10.1016/j.anndiagpath.2015.06.003), indexed in Pubmed: [26144278](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/26144278/).
- Słowińska M, Jóźwiak S, Peron A, et al. Early diagnosis of tuberous sclerosis complex: a race against time. How to make the diagnosis before seizures? *Orphanet J Rare Dis*. 2018; 13(1): 25, doi: [10.1186/s13023-018-0764-z](https://doi.org/10.1186/s13023-018-0764-z), indexed in Pubmed: [29378663](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/29378663/).
- McCormack F, Gupta N, Finlay G, et al. Official American Thoracic Society/Japanese Respiratory Society Clinical Practice Guidelines: Lymphangioleiomyomatosis Diagnosis and Management. *American Journal of Respiratory and Critical Care Medicine*. 2016; 194(6): 748–761, doi: [10.1164/rccm.201607-1384st](https://doi.org/10.1164/rccm.201607-1384st).
- Matsui K, Tatsuguchi A, Valencia J, et al. Extrapulmonary lymphangioleiomyomatosis (LAM): clinicopathologic features in 22 cases. *Hum Pathol*. 2000; 31(10): 1242–1248, doi: [10.1053/hupa.2000.18500](https://doi.org/10.1053/hupa.2000.18500), indexed in Pubmed: [11070117](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/11070117/).
- Johnson SR, Cordier JF, Lazor R, et al. Review Panel of the ERS LAM Task Force. European Respiratory Society guidelines for the diagnosis and management of lymphangioleiomyomatosis. *Eur Respir J*. 2010; 35(1): 14–26, doi: [10.1183/09031936.00076209](https://doi.org/10.1183/09031936.00076209), indexed in Pubmed: [20044458](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/20044458/).
- Muzykewicz DA, Sharma A, Muse V, et al. TSC1 and TSC2 mutations in patients with lymphangioleiomyomatosis and tuberous sclerosis complex. *J Med Genet*. 2009; 46(7): 465–468, doi: [10.1136/jmg.2008.065342](https://doi.org/10.1136/jmg.2008.065342), indexed in Pubmed: [19419980](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/19419980/).
- Freitas CSG, Baldi BG, Jardim C, et al. Pulmonary hypertension in lymphangioleiomyomatosis: prevalence, severity and the role of carbon monoxide diffusion capacity as a screening method. *Orphanet J Rare Dis*. 2017; 12(1): 74, doi: [10.1186/s13023-017-0626-0](https://doi.org/10.1186/s13023-017-0626-0), indexed in Pubmed: [28427470](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/28427470/).
- Ando K, Kurihara M, Kataoka H, et al. Efficacy and safety of low-dose sirolimus for treatment of lymphangioleiomyomatosis. *Respir Investig*. 2013; 51(3): 175–183, doi: [10.1016/j.resinv.2013.03.002](https://doi.org/10.1016/j.resinv.2013.03.002), indexed in Pubmed: [23978644](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/23978644/).
- Chu SC, Horiba K, Usuki J, et al. Comprehensive evaluation of 35 patients with lymphangioleiomyomatosis. *Chest*. 1999; 115(4): 1041–1052, doi: [10.1378/chest.115.4.1041](https://doi.org/10.1378/chest.115.4.1041), indexed in Pubmed: [10208206](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/10208206/).
- Johnson SR, Tattersfield AE. Clinical experience of lymphangioleiomyomatosis in the UK. *Thorax*. 2000; 55(12): 1052–1057, doi: [10.1136/thorax.55.12.1052](https://doi.org/10.1136/thorax.55.12.1052), indexed in Pubmed: [11083892](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/11083892/).
- Kebrla M, Black D, Borelli C, et al. Primary retroperitoneal lymphangioleiomyomatosis in a postmenopausal woman: a case report and review of the literature. *Int J Gynecol Cancer*. 2007; 17(2): 528–532, doi: [10.1111/j.1525-1438.2007.00785.x](https://doi.org/10.1111/j.1525-1438.2007.00785.x), indexed in Pubmed: [17362325](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/17362325/).
- Liu Yi, Guo Z, Zhao C, et al. Lymphangioleiomyomatosis: a case report and review of diagnosis and treatment. *Onco Targets Ther*. 2018; 11: 5339–5347, doi: [10.2147/OTT.S161360](https://doi.org/10.2147/OTT.S161360), indexed in Pubmed: [30214240](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/30214240/).
- Takia L, Jat KR, Mandal A, et al. Lymphangioleiomyomatosis (LAM) presenting as recurrent pneumothorax in an infant with tuberous sclerosis: treated successfully with sirolimus. *BMJ Case Rep*. 2018; 2018, doi: [10.1136/bcr-2018-226244](https://doi.org/10.1136/bcr-2018-226244), indexed in Pubmed: [30413450](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/30413450/).
- Fiore MG, Sanguedolce F, Lolli I, et al. Abdominal lymphangioleiomyomatosis in a man with Klinefelter syndrome: the first reported case. *Ann Diagn Pathol*. 2005; 9(2): 96–100, doi: [10.1016/j.anndiagpath.2004.12.007](https://doi.org/10.1016/j.anndiagpath.2004.12.007), indexed in Pubmed: [15806517](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/15806517/).
- Zhang C, Chen X, Wen T, et al. Computed tomography lymphangiography findings in 27 cases of lymphangioleiomyomatosis. *Acta Radiol*. 2017; 58(11): 1342–1348, doi: [10.1177/0284185116688381](https://doi.org/10.1177/0284185116688381), indexed in Pubmed: [28132530](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/28132530/).
- Avila NA, Bechtel J, Dwyer AJ, et al. Lymphangioleiomyomatosis: CT of diurnal variation of lymphangioleiomyomas. *Radiology*. 2001; 221(2): 415–421, doi: [10.1148/radiol.2212001448](https://doi.org/10.1148/radiol.2212001448), indexed in Pubmed: [11687685](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/11687685/).
- Avila NA, Kelly JA, Chu SC, et al. Lymphangioleiomyomatosis: abdominal CT and US findings. *Radiology*. 2000; 216(1): 147–153, doi: [10.1148/radiology.216.1.r00j42147](https://doi.org/10.1148/radiology.216.1.r00j42147), indexed in Pubmed: [10887241](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/10887241/).
- Torres VE, Björnsson J, King BF, et al. Extrapulmonary lymphangioleiomyomatosis and lymphangiomatous cysts in tuberous sclerosis complex. *Mayo Clin Proc*. 1995; 70(7): 641–648, doi: [10.4065/70.7.641](https://doi.org/10.4065/70.7.641), indexed in Pubmed: [7791386](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/7791386/).
- Hayashi T, Kumasaka T, Mitani K, et al. Prevalence of uterine and adnexal involvement in pulmonary lymphangioleiomyomatosis: a clinicopathologic study of 10 patients. *Am J Surg Pathol*. 2011; 35(12): 1776–1785, doi: [10.1097/PAS.0b013e318235edbd](https://doi.org/10.1097/PAS.0b013e318235edbd), indexed in Pubmed: [22020043](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/22020043/).
- Kuno I, Yoshida H, Shimizu H, et al. Incidental lymphangioleiomyomatosis in the lymph nodes of gynecologic surgical specimens. *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol*. 2018; 231: 93–97, doi: [10.1016/j.ejogrb.2018.10.027](https://doi.org/10.1016/j.ejogrb.2018.10.027), indexed in Pubmed: [30336310](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/30336310/).
- Schoolmeester JK, Park KJ. Incidental nodal lymphangioleiomyomatosis is not a harbinger of pulmonary lymphangioleiomyomatosis: a study of 19 cases with evaluation of diagnostic immunohistochemistry. *Am J Surg Pathol*. 2015; 39(10): 1404–1410, doi: [10.1097/PAS.0000000000000470](https://doi.org/10.1097/PAS.0000000000000470), indexed in Pubmed: [26135558](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/26135558/).
- Ando H, Ogawa M, Watanabe Y, et al. Lymphangioleiomyoma of the uterus and pelvic lymph nodes: a report of 3 cases, including the potentially earliest manifestation of extrapulmonary lymphangioleiomyomatosis. *Int J Gynecol Pathol*. 2020; 39(3): 227–232, doi: [10.1097/PGP.0000000000000589](https://doi.org/10.1097/PGP.0000000000000589), indexed in Pubmed: [30789500](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/30789500/).
- Rabban JT, Firetag B, Sangoi AR, et al. Incidental pelvic and para-aortic lymph node lymphangioleiomyomatosis detected during surgical staging of pelvic cancer in women without symptomatic pulmonary lymphangioleiomyomatosis or tuberous sclerosis complex. *Am J Surg Pathol*. 2015; 39(8): 1015–1025, doi: [10.1097/PAS.0000000000000416](https://doi.org/10.1097/PAS.0000000000000416), indexed in Pubmed: [25786086](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/25786086/).
- Abdelkader A, Lam CA, Shahir KS, et al. Retroperitoneal lymphangioleiomyoma with lymph node involvement: A pathologic-radiologic correlation of a rare form of myelomelanocytic tumor. *Ann Diagn Pathol*. 2017; 27: 69–73, doi: [10.1016/j.anndiagpath.2017.01.008](https://doi.org/10.1016/j.anndiagpath.2017.01.008), indexed in Pubmed: [28325364](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/28325364/).
- Avila NA, Dwyer AJ, Murphy-Johnson DV, et al. Sonography of lymphangioleiomyoma in lymphangioleiomyomatosis: demonstration of diurnal variation in lesion size. *AJR Am J Roentgenol*. 2005; 184(2): 459–464, doi: [10.2214/ajr.184.2.01840459](https://doi.org/10.2214/ajr.184.2.01840459), indexed in Pubmed: [15671364](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/15671364/).
- Ernst JC, Sohaey R, Cary JM. Pelvic lymphangioleiomyomatosis. Atypical precursor to pulmonary disease. *Chest*. 1994; 106(4): 1267–1269, doi: [10.1378/chest.106.4.1267](https://doi.org/10.1378/chest.106.4.1267), indexed in Pubmed: [7924509](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/7924509/).

29. Kim HS, Park MI, Suh KS. Lymphangiomyomatosis arising in the pelvic cavity: a case report. *J Korean Med Sci.* 2005; 20(5): 904–907, doi: [10.3346/jkms.2005.20.5.904](#), indexed in Pubmed: [16224174](#).
30. Lam B, Ooi GC, Wong MP, et al. Extrapulmonary presentation of asymptomatic pulmonary lymphangiomyomatosis. *Respirology.* 2003; 8(4): 544–547, doi: [10.1046/j.1440-1843.2003.00498.x](#), indexed in Pubmed: [14708559](#).
31. Lu HC, Wang J, Tsang YM, et al. Lymphangiomyomatosis initially presenting with abdominal pain: a case report. *Clin Imaging.* 2003; 27(3): 166–170, doi: [10.1016/s0899-7071\(01\)00349-7](#), indexed in Pubmed: [12727053](#).
32. Bahmer T, Watz H, Waschki B, et al. Reduced physical activity in lymphangiomyomatosis compared with COPD and healthy controls: disease-specific impact and clinical correlates. *Thorax.* 2016; 71(7): 662–663, doi: [10.1136/thoraxjnl-2015-207852](#), indexed in Pubmed: [26968971](#).
33. Johnson SR, Whale CI, Hubbard RB, et al. Survival and disease progression in UK patients with lymphangiomyomatosis. *Thorax.* 2004; 59(9): 800–803, doi: [10.1136/thx.2004.023283](#), indexed in Pubmed: [15333859](#).
34. Matsui K, Beasley MB, Nelson WK, et al. Prognostic significance of pulmonary lymphangiomyomatosis histologic score. *Am J Surg Pathol.* 2001; 25(4): 479–484, doi: [10.1097/0000478-200104000-00007](#), indexed in Pubmed: [11257622](#).
35. Lama A, Ferreira L, Golpe A, et al. Characteristics of patients with lymphangiomyomatosis and pleural effusion: a systematic review. *Respiration.* 2016; 91(3): 256–264, doi: [10.1159/000444264](#), indexed in Pubmed: [26938102](#).
36. Pontes M, Barbosa C, Coelho ML, et al. Probable initial pulmonary lymphangiomyomatosis and mediastinal lymphangiomyoma. *Rev Port Pneumol.* 2014; 20(2): 101–106, doi: [10.1016/j.rpneu.2013.06.007](#), indexed in Pubmed: [24268918](#).
37. Derweduwen AM, Verbeken E, Stas M, et al. Extrapulmonary lymphangiomyomatosis: a wolf in sheep's clothing. *Thorax.* 2013; 68(1): 111–113, doi: [10.1136/thoraxjnl-2012-201973](#), indexed in Pubmed: [22863757](#).
38. Kamitani T, Yabuuchi H, Soeda H, et al. A case of lymphangiomyomatosis affecting the supraclavicular lymph nodes. *J Comput Assist Tomogr.* 2006; 30(2): 279–282, doi: [10.1097/00004728-200603000-00022](#), indexed in Pubmed: [16628048](#).
39. Fu W, Li Y, Li H, et al. Solitary extrapulmonary lymphangiomyomatosis of the liver: A case report and literature review. *Exp Ther Med.* 2016; 12(3): 1499–1502, doi: [10.3892/etm.2016.3502](#), indexed in Pubmed: [27588070](#).
40. Goh SG, Ho JM, Chuah KL, et al. Leiomyomatosis-like lymphangiomyomatosis of the colon in a female with tuberous sclerosis. *Mod Pathol.* 2001; 14(11): 1141–1146, doi: [10.1038/modpathol.3880449](#), indexed in Pubmed: [11706076](#).
41. Possekel AK, Katenkamp D, Brambs HJ, et al. Lymphangiomyomatosis: solitary abdominal manifestation (2009: 9b). *Eur Radiol.* 2009; 19(12): 3015–3018, doi: [10.1007/s00330-008-1275-4](#), indexed in Pubmed: [19921526](#).
42. Singh M, Saroha V, Wadhwa R, et al. Solitary lymphangiomyoma of pancreas mimicking pancreatic pseudocyst — a case report. *J Gastrointest Cancer.* 2012; 43(2): 336–339, doi: [10.1007/s12029-010-9183-7](#), indexed in Pubmed: [20602180](#).
43. Jun Y, Jang S, Han H, et al. Extrapulmonary lymphangiomyoma presenting as a mesenteric cystic mass. *Basic and Applied Pathology.* 2011; 4(2): 63–65, doi: [10.1111/j.1755-9294.2011.01097.x](#).
44. Ascher KB, Glassberg Csete MK. Lymphangiomyomatosis (LAM) of the Uterus: Risk of Pulmonary LAM? D32 ILD: CASE REPORTS II. American Thoracic Society International Conference Abstracts: American Thoracic Society. 2018: A6507–A.
45. de Groot JWB, Vecht J, van den Bergen HA, et al. Extrapulmonary lymphangiomyomatosis: an unusual cause of biliary tract obstruction. *Neth J Med.* 2008; 66(1): 31–34, indexed in Pubmed: [18219066](#).
46. Atallah D, Checrallah A, Rouzier R, et al. Retroperitoneal lymphangiomyoma mimicking ovarian tumor emerging after tamoxifen therapy. *Obstet Gynecol.* 2006; 108(3 Pt 2): 762–764, doi: [10.1097/01.AOG.0000192548.92503.ab](#), indexed in Pubmed: [17018494](#).
47. Favoreel N, Van Meerbeeck SF, Gosselin R. Extrapulmonary manifestation of lymphangiomyomatosis. *JBR-BTR.* 2015; 98(1): 53, doi: [10.5334/jbr-btr.759](#), indexed in Pubmed: [26223072](#).
48. Grant L, Chipwete S, Soo Hoo S, et al. Extrapulmonary uterine lymphangiomyomatosis (LAM) and dysfunctional uterine bleeding: the first presentation of LAM in a tuberous sclerosis complex patient. *BMJ Case Rep.* 2019; 12(2), doi: [10.1136/bcr-2018-226358](#), indexed in Pubmed: [30804158](#).
49. Han JM, Lee KH, Kim SJ, et al. A case of lymphangiomyomatosis originated in the pelvic cavity. *J Gynecol Oncol.* 2008; 19(3): 195–198, doi: [10.3802/jgo.2008.19.3.195](#), indexed in Pubmed: [19471572](#).
50. Jaiswal VR, Baird J, Fleming J, et al. Localized retroperitoneal lymphangiomyomatosis mimicking malignancy. A case report and review of the literature. *Arch Pathol Lab Med.* 2003; 127(7): 879–882, indexed in Pubmed: [12823048](#).
51. Gray S, Carrington C, Cornog J. Lymphangiomyomatosis: Report of a case with ureteral involvement and chyluria. *Cancer.* 1975; 35(2): 490–498.
52. Longacre TA, Hendrickson MR, Kapp DS, et al. Lymphangiomyomatosis of the uterus simulating high-stage endometrial stromal sarcoma. *Gynecol Oncol.* 1996; 63(3): 404–410, doi: [10.1006/gyno.1996.0344](#), indexed in Pubmed: [8946880](#).
53. Sandrini A, Silverstone E, Yates DH. Menstrual cycle variation of retroperitoneal lymphangiomyomas in lymphangiomyomatosis. *Intern Med J.* 2011; 41(12): 832–835, doi: [10.1111/j.1445-5994.2011.02593.x](#), indexed in Pubmed: [22151950](#).
54. Gupta N, Finlay GA, Kotloff RM, et al. ATS Assembly on Clinical Problems. Lymphangiomyomatosis Diagnosis and Management: High-Resolution Chest Computed Tomography, Transbronchial Lung Biopsy, and Pleural Disease Management. An Official American Thoracic Society/Japanese Respiratory Society Clinical Practice Guideline. *Am J Respir Crit Care Med.* 2017; 196(10): 1337–1348, doi: [10.1164/rccm.201709-1965ST](#), indexed in Pubmed: [29140122](#).
55. Koba T, Arai T, Kitaichi M, et al. Efficacy and safety of transbronchial lung biopsy for the diagnosis of lymphangiomyomatosis: A report of 24 consecutive patients. *Respirology.* 2018; 23(3): 331–338, doi: [10.1111/resp.13190](#), indexed in Pubmed: [28960664](#).
56. Grzegorek I, Lenze D, Chabowski M, et al. Immunohistochemical evaluation of pulmonary lymphangiomyomatosis. *Anticancer Res.* 2015; 35(6): 3353–3360, indexed in Pubmed: [26026095](#).
57. Matsui K, Tatsuguchi A, Valencia J, et al. Lymphangiomyomatosis (LAM): a review of clinical and morphological features. *J Nippon Med Sch.* 2000; 67(5): 311–329, doi: [10.1272/jnms.67.311](#), indexed in Pubmed: [11031360](#).
58. Taveira-DaSilva AM, Pacheco-Rodríguez G, Moss J. The natural history of lymphangiomyomatosis: markers of severity, rate of progression and prognosis. *Lymphat Res Biol.* 2010; 8(1): 9–19, doi: [10.1089/lrb.2009.0024](#), indexed in Pubmed: [20235883](#).
59. Zhe X, Schuger L. Combined smooth muscle and melanocytic differentiation in lymphangiomyomatosis. *J Histochem Cytochem.* 2004; 52(12): 1537–1542, doi: [10.1369/jhc.4A6438.2004](#), indexed in Pubmed: [15557209](#).
60. Zhang X, Travis WD. Pulmonary lymphangiomyomatosis. *Arch Pathol Lab Med.* 2010; 134(12): 1823–1828, doi: [10.1043/2009-0576-RS.1](#), indexed in Pubmed: [21128782](#).
61. Davis JM, Hyjek E, Husain AN, et al. Lymphatic endothelial differentiation in pulmonary lymphangiomyomatosis cells. *J Histochem Cytochem.* 2013; 61(8): 580–590, doi: [10.1369/0022155413489311](#), indexed in Pubmed: [23609227](#).
62. Gao L, Yue MM, Davis J, et al. In pulmonary lymphangiomyomatosis expression of progesterone receptor is frequently higher than that of estrogen receptor. *Virchows Arch.* 2014; 464(4): 495–503, doi: [10.1007/s00428-014-1559-9](#), indexed in Pubmed: [24570392](#).
63. Flavin R, Cook J, Fiorentino M, et al. -Catenin Is a Useful Adjunct Immunohistochemical Marker for the Diagnosis of Pulmonary Lymphangiomyomatosis. *American Journal of Clinical Pathology.* 2011; 135(5): 776–782, doi: [10.1309/ajcpcc9ex1zhmrma](#).
64. Dongre A, Clements D, Fisher AJ, et al. Cathepsin k in lymphangiomyomatosis: LAM cell-fibroblast interactions enhance protease activity by extracellular acidification. *Am J Pathol.* 2017; 187(8): 1750–1762, doi: [10.1016/j.ajpath.2017.04.014](#), indexed in Pubmed: [28623674](#).
65. Kobayashi K, Miki Y, Saito R, et al. Roles of human epidermal growth factor receptor family in pulmonary lymphangiomyomatosis. *Hum Pathol.* 2018; 81: 121–130, doi: [10.1016/j.humpath.2018.07.002](#), indexed in Pubmed: [30030119](#).
66. Maisel K, Merrilees MJ, Atochina-Vasserman EN, et al. Immune checkpoint ligand PD-L1 is upregulated in pulmonary lymphangiomyomatosis. *Am J Respir Cell Mol Biol.* 2018; 59(6): 723–732, doi: [10.1165/rmb.2018-0123OC](#), indexed in Pubmed: [30095976](#).
67. Uehara K, Kawakami F, Hirose T, et al. Clinicopathological analysis of clinically occult extrapulmonary lymphangiomyomatosis in intra-pelvic and para-aortic lymph nodes associated with pelvic malignant tumors: A study of nine patients. *Pathol Int.* 2019; 69(1): 29–36, doi: [10.1111/pin.12749](#), indexed in Pubmed: [30688413](#).
68. Smolarek TA, Wessner LL, McCormack FX, et al. Evidence that lymphangiomyomatosis is caused by TSC2 mutations: chromosome 16p13 loss of heterozygosity in angiomyolipomas and lymph nodes from women with lymphangiomyomatosis. *Am J Hum Genet.* 1998; 62(4): 810–815, doi: [10.1086/301804](#), indexed in Pubmed: [9529362](#).

69. Kristof AS, You Z, Han YS, et al. mTOR signaling in lymphangioleiomyomatosis. *Lymphat Res Biol*. 2010; 8(1): 33–42, doi: [10.1089/lrb.2009.0019](#), indexed in Pubmed: [20235885](#).
70. Huang J, Manning BD. The TSC1-TSC2 complex: a molecular switchboard controlling cell growth. *Biochem J*. 2008; 412(2): 179–190, doi: [10.1042/BJ20080281](#), indexed in Pubmed: [18466115](#).
71. Strizheva GD, Carsillo T, Kruger WD, et al. The spectrum of mutations in TSC1 and TSC2 in women with tuberous sclerosis and lymphangioleiomyomatosis. *Am J Respir Crit Care Med*. 2001; 163(1): 253–258, doi: [10.1164/ajrccm.163.1.2005004](#), indexed in Pubmed: [11208653](#).
72. Murphy SJ, Terra SB, Harris FR, et al. Genomic rearrangements in sporadic lymphangioleiomyomatosis: an evolving genetic story. *Mod Pathol*. 2017; 30(9): 1223–1233, doi: [10.1038/modpathol.2017.52](#), indexed in Pubmed: [28643793](#).
73. Badri K, Gao L, Hyjek E, et al. Exonic mutations of TSC2/TSC1 are common but not seen in all sporadic pulmonary lymphangioleiomyomatosis. *American Journal of Respiratory and Critical Care Medicine*. 2013; 187(6): 663–665, doi: [10.1164/ajrccm.187.6.663](#).
74. Fujita A, Ando K, Kobayashi E, et al. Detection of low-prevalence somatic TSC2 mutations in sporadic pulmonary lymphangioleiomyomatosis tissues by deep sequencing. *Hum Genet*. 2016; 135(1): 61–68, doi: [10.1007/s00439-015-1611-0](#), indexed in Pubmed: [26563443](#).
75. Johnson SR, Tattersfield AE. Decline in lung function in lymphangioleiomyomatosis: relation to menopause and progesterone treatment. *Am J Respir Crit Care Med*. 1999; 160(2): 628–633, doi: [10.1164/ajrccm.160.2.9901027](#), indexed in Pubmed: [10430739](#).
76. Gupta N, Lee HS, Ryu JH, et al. NHLBI LAM Registry Group. The NHLBI LAM registry: prognostic physiologic and radiologic biomarkers emerge from a 15-year prospective longitudinal analysis. *Chest*. 2019; 155(2): 288–296, doi: [10.1016/j.chest.2018.06.016](#), indexed in Pubmed: [29940164](#).
77. Amaral AF, de Oliveira MR, Dias OM, et al. Tuberous Sclerosis, Lymphangioleiomyomatosis and Angiomyolipoma Study Group. Universidade de Sao Paulo, Brazil. Concentration of Serum Vascular Endothelial Growth Factor (VEGF-D) and Its Correlation with Functional and Clinical Parameters in Patients with Lymphangioleiomyomatosis from a Brazilian Reference Center. *Lung*. 2019; 197(2): 139–146, doi: [10.1007/s00408-018-00191-3](#), indexed in Pubmed: [30623243](#).
78. Radzikowska E, Jaguś P, Sobiecka M, et al. Correlation of serum vascular endothelial growth factor-D concentration with clinical presentation and course of lymphangioleiomyomatosis. *Respir Med*. 2015; 109(11): 1469–1475, doi: [10.1016/j.rmed.2015.09.005](#), indexed in Pubmed: [26386638](#).
79. Miller S, Coveney C, Johnson J, et al. The vitamin D binding protein axis modifies disease severity in lymphangioleiomyomatosis. *Eur Respir J*. 2018; 52(5), doi: [10.1183/13993003.00951-2018](#), indexed in Pubmed: [30093573](#).
80. Liu HJ, Henske EP. Vitamin D binding protein: a new biomarker of disease severity in lymphangioleiomyomatosis. *Eur Respir J*. 2018; 52(5), doi: [10.1183/13993003.01886-2018](#), indexed in Pubmed: [30385604](#).
81. Lamattina AM, Taveira-Dasilva A, Goldberg HJ, et al. Circulating Biomarkers From the Phase 1 Trial of Sirolimus and Autophagy Inhibition for Patients With Lymphangioleiomyomatosis. *Chest*. 2018; 154(5): 1070–1082, doi: [10.1016/j.chest.2018.08.1029](#), indexed in Pubmed: [30144422](#).
82. Araujo MS, Baldi BG, Freitas CSG, et al. Pulmonary rehabilitation in lymphangioleiomyomatosis: a controlled clinical trial. *Eur Respir J*. 2016; 47(5): 1452–1460, doi: [10.1183/13993003.01683-2015](#), indexed in Pubmed: [26917604](#).
83. Gonano C, Pasquier J, Daccord C, et al. Air travel and incidence of pneumothorax in lymphangioleiomyomatosis. *Orphanet J Rare Dis*. 2018; 13(1): 222, doi: [10.1186/s13023-018-0964-6](#), indexed in Pubmed: [30545392](#).
84. Taveira-DaSilva AM, Hathaway O, Stylianou M, et al. Changes in lung function and chylous effusions in patients with lymphangioleiomyomatosis treated with sirolimus. *Ann Intern Med*. 2011; 154(12): 797–805, doi: [10.7326/0003-4819-154-12-201106210-00007](#), indexed in Pubmed: [21690594](#).
85. Reynaud-Gaubert M, Mornex JF, Mal H, et al. Lung transplantation for lymphangioleiomyomatosis: the French experience. *Transplantation*. 2008; 86(4): 515–520, doi: [10.1097/TP.0b013e31817c15df](#), indexed in Pubmed: [18724219](#).
86. Baldi BG, Samano MN, Campos SV, et al. Experience of lung transplantation in patients with lymphangioleiomyomatosis at a Brazilian reference centre. *Lung*. 2017; 195(6): 699–705, doi: [10.1007/s00408-017-0045-y](#), indexed in Pubmed: [28823029](#).
87. Khawar MU, Yazdani D, Zhu Z, et al. Clinical outcomes and survival following lung transplantation in patients with lymphangioleiomyomatosis. *J Heart Lung Transplant*. 2019; 38(9): 949–955, doi: [10.1016/j.healun.2019.06.015](#), indexed in Pubmed: [31303421](#).
88. Chen F, Omasa M, Kondo N, et al. Sirolimus treatment for recurrent lymphangioleiomyomatosis after lung transplantation. *Ann Thorac Surg*. 2009; 87(1): e6–e7, doi: [10.1016/j.athoracsur.2008.07.107](#), indexed in Pubmed: [19101258](#).
89. Sobiecka M. Limfangioleiomiomatoza. *Postępy Nauk Medycznych*. 2011; 4: 295–302.
90. Lu C, Lee HS, Pappas GP, et al. Trial of an Aromatase Inhibitor in Lymphangioleiomyomatosis Group. A Phase II Clinical Trial of an Aromatase Inhibitor for Postmenopausal Women with Lymphangioleiomyomatosis. *Ann Am Thorac Soc*. 2017; 14(6): 919–928, doi: [10.1513/AnnalsATS.201610-824OC](#), indexed in Pubmed: [28570161](#).
91. McCormack FX, Inoue Y, Moss J, et al. National Institutes of Health Rare Lung Diseases Consortium, MILES Trial Group. Efficacy and safety of sirolimus in lymphangioleiomyomatosis. *N Engl J Med*. 2011; 364(17): 1595–1606, doi: [10.1056/NEJMoa1100391](#), indexed in Pubmed: [21410393](#).
92. Takada T, Mikami A, Kitamura N, et al. Efficacy and safety of long-term sirolimus therapy for Asian patients with lymphangioleiomyomatosis. *Ann Am Thorac Soc*. 2016; 13(11): 1912–1922, doi: [10.1513/AnnalsATS.201605-335OC](#), indexed in Pubmed: [27513278](#).
93. Neurohr C, Hoffmann AL, Huppmann P, et al. Is sirolimus a therapeutic option for patients with progressive pulmonary lymphangioleiomyomatosis? *Respir Res*. 2011; 12: 66, doi: [10.1186/1465-9921-12-66](#), indexed in Pubmed: [21600034](#).
94. Kida Y, Burger CD. Efficacy and safety of sirolimus in lymphangioleiomyomatosis. *N Engl J Med*. 2011; 365(3): 271–272, doi: [10.1056/NEJMc1106358](#), indexed in Pubmed: [21774717](#).
95. Young L, Lee HS, Inoue Y, et al. MILES Trial Group. Serum VEGF-D a concentration as a biomarker of lymphangioleiomyomatosis severity and treatment response: a prospective analysis of the Multicenter International Lymphangioleiomyomatosis Efficacy of Sirolimus (MILES) trial. *Lancet Respir Med*. 2013; 1(6): 445–452, doi: [10.1016/S2213-2600\(13\)70090-0](#), indexed in Pubmed: [24159565](#).
96. Zhou Li, Ouyang R, Luo H, et al. Efficacy of sirolimus for the prevention of recurrent pneumothorax in patients with lymphangioleiomyomatosis: a case series. *Orphanet J Rare Dis*. 2018; 13(1), doi: [10.1186/s13023-018-0915-2](#).
97. Yoon HY, Hwang JJ, Kim DS, et al. Efficacy and safety of low-dose sirolimus in lymphangioleiomyomatosis. *Orphanet J Rare Dis*. 2018; 13(1): 204, doi: [10.1186/s13023-018-0946-8](#), indexed in Pubmed: [30428897](#).
98. Gao N, Zhang T, Ji J, et al. The efficacy and adverse events of mTOR inhibitors in lymphangioleiomyomatosis: systematic review and meta-analysis. *Orphanet J Rare Dis*. 2018; 13(1): 134, doi: [10.1186/s13023-018-0874-7](#), indexed in Pubmed: [30107845](#).
99. Courtwright AM, Goldberg HJ, Henske EP, et al. The effect of mTOR inhibitors on respiratory infections in lymphangioleiomyomatosis. *Eur Respir Rev*. 2017; 26(143), doi: [10.1183/16000617.0004-2016](#), indexed in Pubmed: [28096282](#).
100. Parkhi A, Myachina F, Morrison TA, et al. Tumorigenesis in tuberous sclerosis complex is autophagy and p62/sequestosome 1 (SQSTM1)-dependent. *Proc Natl Acad Sci U S A*. 2011; 108(30): 12455–12460, doi: [10.1073/pnas.1104361108](#), indexed in Pubmed: [21746920](#).
101. Taveira-DaSilva AM, Jones AM, Julien-Williams PA, et al. Retrospective review of combined sirolimus and simvastatin therapy in lymphangioleiomyomatosis. *Chest*. 2015; 147(1): 180–187, doi: [10.1378/chest.14-0758](#), indexed in Pubmed: [25167325](#).
102. El-Chemaly S, Taveira-Dasilva A, Goldberg HJ, et al. Sirolimus and Autophagy Inhibition in Lymphangioleiomyomatosis: Results of a Phase I Clinical Trial. *Chest*. 2017; 151(6): 1302–1310, doi: [10.1016/j.chest.2017.01.033](#), indexed in Pubmed: [28192114](#).
103. Abdelwahab EMM, Pal S, Kvell K, et al. Mitochondrial dysfunction is a key determinant of the rare disease lymphangioleiomyomatosis and provides a novel therapeutic target. *Oncogene*. 2019; 38(16): 3093–3101, doi: [10.1038/s41388-018-0625-1](#), indexed in Pubmed: [30573768](#).
104. Atochina-Vasserman EN, Abramova E, James ML, et al. Pharmacological targeting of VEGFR signaling with axitinib inhibits Tsc2-null lesion growth in the mouse model of lymphangioleiomyomatosis. *Am J Physiol Lung Cell Mol Physiol*. 2015; 309(12): L1447–L1454, doi: [10.1152/ajplung.00262.2015](#), indexed in Pubmed: [26432869](#).
105. Bissler JJ, McCormack FX, Young LR, et al. Sirolimus for angiomyolipoma in tuberous sclerosis complex or lymphangioleiomyomatosis. *N Engl J Med*. 2008; 358(2): 140–151, doi: [10.1056/NEJMoa063564](#), indexed in Pubmed: [18184959](#).
106. Dabora SL, Franz DN, Ashwal S, et al. Multicenter phase 2 trial of sirolimus for tuberous sclerosis: kidney angiomyolipomas and other tumors regress and VEGF-D levels decrease. *PLoS One*. 2011; 6(9): e23379, doi: [10.1371/journal.pone.0023379](#), indexed in Pubmed: [21915260](#).

107. Davies DM, de Vries PJ, Johnson SR, et al. Sirolimus therapy for angiolipoma in tuberous sclerosis and sporadic lymphangioleiomyomatosis: a phase 2 trial. *Clin Cancer Res*. 2011; 17(12): 4071–4081, doi: [10.1158/1078-0432.CCR-11-0445](#), indexed in Pubmed: [21525172](#).
108. Bissler JJ, Kingswood JC, Radzikowska E, et al. Everolimus for angiolipoma associated with tuberous sclerosis complex or sporadic lymphangioleiomyomatosis (EXIST-2): a multicentre, randomised, double-blind, placebo-controlled trial. *Lancet*. 2013; 381(9869): 817–824, doi: [10.1016/S0140-6736\(12\)61767-X](#), indexed in Pubmed: [23312829](#).
109. Yao J, Taveira-DaSilva AM, Jones AM, et al. Sustained effects of sirolimus on lung function and cystic lung lesions in lymphangioleiomyomatosis. *Am J Respir Crit Care Med*. 2014; 190(11): 1273–1282, doi: [10.1164/rccm.201405-0918OC](#), indexed in Pubmed: [25329516](#).
110. Goldberg HJ, Harari S, Cottin V, et al. Everolimus for the treatment of lymphangioleiomyomatosis: a phase II study. *Eur Respir J*. 2015; 46(3): 783–794, doi: [10.1183/09031936.00210714](#), indexed in Pubmed: [26113676](#).
111. Bee J, Fuller S, Miller S, et al. Lung function response and side effects to rapamycin for lymphangioleiomyomatosis: a prospective national cohort study. *Thorax*. 2018; 73(4): 369–375, doi: [10.1136/thoraxjnl-2017-210872](#), indexed in Pubmed: [28993539](#).
112. Taveira-DaSilva AM, Jones AM, Julien-Williams P, et al. Long-Term effect of sirolimus on serum vascular endothelial growth factor d levels in patients with lymphangioleiomyomatosis. *Chest*. 2018; 153(1): 124–132, doi: [10.1016/j.chest.2017.05.012](#), indexed in Pubmed: [28533049](#).
113. Ding Y, Yan S, Tian Y, et al. Primary abdominal lymphangioleiomyomatosis: report of a case. *World J Surg Oncol*. 2015; 13: 93, doi: [10.1186/s12957-015-0512-y](#), indexed in Pubmed: [25888993](#).
114. Słodkowska J, Patera J, Breborowicz J, et al. Extrapulmonary lymphangioleiomyomatosis presented as the asymptomatic retroperitoneal tumours — two cases report. *Pol J Pathol*. 2006; 57(4): 205–207, indexed in Pubmed: [17285764](#).
115. Bhattacharyya A, Balogh K. Retroperitoneal lymphangioleiomyomatosis a 36-year benign course in a postmenopausal woman. *Cancer*. 1985; 56(5): 1144–1146, doi: [10.1002/1097-0142\(19850901\)56:5<1144::aid-cnrcr2820560531>3.0.co;2-f](#).
116. Mboyo A, Flurin V, Foulet-Roge A, et al. Conservative treatment of a mesenteric lymphangiomyomatosis in an 11-year-old girl with a long follow-up period. *J Pediatr Surg*. 2004; 39(10): 1586–1589, doi: [10.1016/j.jpedsurg.2004.06.034](#), indexed in Pubmed: [15486914](#).
117. Szperek D, Szubert S, Zielinski P, et al. Malignant presentation of uterine lymphangioleiomyomatosis. *Taiwan J Obstet Gynecol*. 2015; 54(5): 603–607, doi: [10.1016/j.tjog.2015.08.015](#), indexed in Pubmed: [26522119](#).
118. Radzikowska E, Przerwa KB, Skroaska P. Lymphangioma in patients with pulmonary lymphangioleiomyomatosis: results of sirolimus treatment. *Journal of Cancer Science & Therapy*. 2016; 8(9), doi: [10.4172/1948-5956.1000419](#).
119. Tümay LV, Güner OS, Zorluoğlu A. An extrapulmonary manifestation of lymphangioleiomyomatosis: A rare case report. *Int J Surg Case Rep*. 2017; 41: 315–318, doi: [10.1016/j.ijscr.2017.10.057](#), indexed in Pubmed: [29132117](#).
120. Mohammadih AM, Bowler SD, Silverstone EJ, et al. Everolimus treatment of abdominal lymphangioleiomyoma in five women with sporadic lymphangioleiomyomatosis. *Med J Aust*. 2013; 199(2): 121–123, doi: [10.5694/mja12.11567](#), indexed in Pubmed: [23879512](#).
121. Rozenberg D, Thenganatt J. Dramatic response to sirolimus in lymphangioleiomyomatosis. *Can Respir J*. 2013; 20(6): 413–414, doi: [10.1155/2013/120376](#), indexed in Pubmed: [24137571](#).
122. Freitas CS, Baldi BG, Araújo MS, et al. Use of sirolimus in the treatment of lymphangioleiomyomatosis: favorable responses in patients with different extrapulmonary manifestations. *J Bras Pneumol*. 2015; 41(3): 275–280, doi: [10.1590/S1806-3713201500004553](#), indexed in Pubmed: [26176526](#).
123. Hecimovic A, Jakopovic M, Pavlisa G, et al. Successful treatment of pulmonary and lymphatic manifestations of lymphangioleiomyomatosis with sirolimus. *Lymphology*. 2015; 48(2): 97–102, indexed in Pubmed: [26714374](#).
124. Cabeza L, Ruiz-Cobos M, Casanova Á. Resolution of thoracic and abdominal lymphangioleiomyomas in a patient with lymphangioleiomyomatosis treated with sirolimus. *Archivos de Bronconeumología (English Edition)*. 2016; 52(6): 329–330, doi: [10.1016/j.arbr.2016.04.002](#).
125. Harari S, Spagnolo P, Cocconcilli E, et al. Recent advances in the pathobiology and clinical management of lymphangioleiomyomatosis. *Curr Opin Pulm Med*. 2018; 24(5): 469–476, doi: [10.1097/MCP.0000000000000502](#), indexed in Pubmed: [29927757](#).
126. Ito T, Suno M, Sakamoto K, et al. Therapeutic effect of sirolimus for lymphangioleiomyomatosis remaining in the abdominopelvic region after lung transplantation: a case report. *Transplant Proc*. 2016; 48(1): 271–274, doi: [10.1016/j.transproceed.2015.12.021](#), indexed in Pubmed: [26915883](#).
127. Wahid S, Chiang PC, Luo HL, et al. Pelvic lymphangioleiomyomatosis treated successfully with everolimus: Two case reports with literature review. *Medicine (Baltimore)*. 2017; 96(10): e4562, doi: [10.1097/MD.00000000000004562](#), indexed in Pubmed: [28272193](#).
128. Lecuelle D, Basille D, Renard C, et al. Highly effective sirolimus therapy for abdominal lymphangioleiomyoma. *Respir Med Res*. 2019; 75: 32–34, doi: [10.1016/j.resmer.2019.02.002](#), indexed in Pubmed: [31262426](#).
129. Ussavarungsi K, Laroia AT, Burger CD. Low-dose sirolimus in retroperitoneal lymphangioleiomyomas. *Lung India*. 2019; 36(4): 349–352, doi: [10.4103/lungindia.lungindia_433_18](#), indexed in Pubmed: [31290423](#).
130. Klein M, Krieger O, Ruckser R, et al. Treatment of lymphangioleiomyomatosis by ovariectomy, interferon alpha 2b and tamoxifen — a case report. *Arch Gynecol Obstet*. 1992; 252(2): 99–102, doi: [10.1007/BF02389635](#), indexed in Pubmed: [1471918](#).
131. Yamashita S, Nakamura K, Shinozaki H, et al. Lymphangioleiomyomatosis suspected to be a gynecologic disease. *J Obstet Gynaecol Res*. 2011; 37(3): 267–269, doi: [10.1111/j.1447-0756.2010.01368.x](#), indexed in Pubmed: [21314806](#).
132. Basnet A, Shaaban H, Kessler W. A case of recurrent retroperitoneal lymphangioleiomyomatosis treated with progesterone therapy. *Urol Ann*. 2015; 7(1): 127–128, doi: [10.4103/0974-7796.148664](#), indexed in Pubmed: [25657565](#).
133. Yoshizawa H, Kawai S, Hirota Y, et al. A case of uterine lymphangioleiomyomatosis in a young woman that was identified via peritonitis. *J Obstet Gynaecol Res*. 2019; 45(2): 482–486, doi: [10.1111/jog.13822](#), indexed in Pubmed: [30338891](#).

Adam Płuzański, Magdalena Zaborowska-Szmit

Klinika Nowotworów Płuca i Klatki Piersiowej, Narodowy Instytut Onkologii im. Marii Skłodowskiej-Curie — Państwowy Instytut Badawczy w Warszawie

Pembrolizumab w pierwszej linii leczenia chorych na niedrobnokomórkowego raka płuca w stadium zaawansowanym

Pembrolizumab as first line therapy in advanced non-small-cell lung cancer

Adres do korespondencji:

Dr n. med. Adam Płuzański

Klinika Nowotworów Płuca i Klatki Piersiowej

Narodowy Instytut Onkologii

im. Marii Skłodowskiej-Curie — Państwowy

Instytut Badawczy w Warszawie

e-mail: apluzanski@coi.waw.pl

STRESZCZENIE

Zastosowanie inhibitorów komórkowych punktów kontrolnych ukierunkowanych na receptor programowanej śmierci komórki typu 1 (PD-1) i jego ligand (PDL-1) umożliwiło poprawę wyników leczenia chorych na zaawansowanego niedrobnokomórkowego raka płuca (NDRP). Pembrolizumab jest jedynym przeciwciałem przeciwko receptorowi PD-1 zarejestrowanym w Unii Europejskiej w leczeniu pierwszej linii zaawansowanego NDRP zarówno w monoterapii, jak i w skojarzeniu z chemioterapią. Zastosowanie pembrolizumabu w monoterapii u chorych z wysoką ekspresją PDL-1 oraz w skojarzeniu z chemioterapią istotnie wydłuża przeżycie całkowite w porównaniu z samą chemioterapią. Immunoterapia charakteryzuje się innym profilem działań niepożądanych, które u niektórych chorych mogą mieć poważne konsekwencje. W pracy przedstawiono przegląd najistotniejszych badań z zastosowaniem pembrolizumabu w pierwszej linii leczenia chorych na NDRP.

Słowa kluczowe: pembrolizumab, immunoterapia, niedrobnokomórkowy rak płuca, leczenie

ABSTRACT

Immune checkpoint inhibitors targeting programmed death protein 1 (PD-1) receptor and its ligand (PD-L1), have recently led to significant improvements in the clinical outcome of non-small-cell lung cancer patients (NSCLC). Pembrolizumab in monotherapy and in combination with chemotherapy is the only PD-1 antibody registered in European Union for advanced non-small-cell lung cancer therapy. Pembrolizumab in monotherapy in patients with high expression of PD-L1 and in combination with chemotherapy demonstrated prolonged overall survival versus chemotherapy in patients with advanced NSCLC. Immunotherapy related adverse events differ to those in chemotherapy and in some patients may lead to serious complications. This article is a review of major studies on pembrolizumab for first line treatment of advanced NSCLC patients.

Key words: pembrolizumab, immunotherapy, non-small-cell lung cancer, treatment

Copyright © 2021 Via Medica

ISSN 2450-1646

Onkol Prakt Klin Edu 2021; 7, 1: 42-48

Wprowadzenie

Wyniki leczenia chorych na niedrobnokomórkowego raka płuca (NDRP) w stadium zaawansowanym nie są zadowalające. Zastosowanie standardowej chemioterapii dwulekowej opartej na analogach platyny

w skojarzeniu z lekiem trzeciej generacji (gemcytabina, winorelbina, pemetreksed, docetaksel lub paklitaksel) umożliwia uzyskanie czasu przeżycia wolnego od progresji choroby wynoszącego około 5–7 miesięcy i czasu przeżycia całkowitego 10–12 miesięcy. W grupie chorych z obecnością molekularnych czynników predykcyjnych,

którymi mogą być zaburzenia w genach *EGFR*, *ALK* lub *ROS1*, zastosowanie odpowiednich inhibitorów kinazy tyrozynowej (*EGFR*, *ALK* lub *ROS1*) zwiększa znacząco medianę przeżycia całkowitego — do 20 miesięcy lub dłużej (w niektórych przypadkach nawet ponad 40 miesięcy). Zaburzenia molekularne stanowiące potencjalny cel terapeutyczny stwierdza się łącznie u maksymalnie 20% chorych rasy kaukaskiej. W ostatnich latach obserwuje się dynamiczny rozwój leków wpływających na ukierunkowanie odpowiedzi immunologicznej przeciw komórkom nowotworowym na drodze modyfikowania komórkowych punktów kontroli. Do leków z tej grupy należą przeciwciała przeciwko receptorowi CTLA-4 (tremelimab, ipilimumab), przeciwciała przeciwko receptorowi PD-1 (pembrolizumab, niwolumab) oraz przeciwciała przeciwko ligandowi PD-L1 (atezolizumab, durwalumab, awelumab).

W praktyce klinicznej w leczeniu chorych na zaawansowanego NDRP w stadium IV rejestrację europejską posiadają niwolumab, pembrolizumab i atezolizumab.

Pembrolizumab — mechanizm działania

Założeniem terapii ukierunkowanej na immunologiczne punkty kontroli jest odblokowanie aktywności układu immunologicznego, który nie jest w stanie efektywnie odpowiadać na obecność nowotworu. Synapsa immunologiczna wytwarza się w węzłach chłonnych. Stąd aktywowane limfocyty T przemieszczają się do tkanki nowotworowej, gdzie powinno dojść do kontaktu komórek efektorowych z nowotworowymi i ich skutecznej eliminacji. Niestety proces ten często nie przebiega efektywnie z kilku powodów. Na poziomie tworzenia synapsy immunologicznej w obrębie węzłów chłonnych oraz na poziomie interakcji limfocyt–komórka nowotworowa może dojść do przekazania sygnału hamującego dla limfocytów poprzez różne receptory (CTLA-4, BTLA, TIM-3, LAG3 oraz PD-1 i PD-2). Fizjologicznie zjawisko to ma na celu hamowanie aktywności limfocytów wobec własnych tkanek. Receptory programowanej śmierci komórki (*programmed cell death*) typu 1 (PD-1) lub 2 (PD-2) znajdują się na powierzchni limfocytów T, natomiast ligandy dla receptorów są obecne na powierzchni wielu komórek organizmu. Nadmierna ekspresja PD-L1 na powierzchni komórek nowotworowych i związanie z receptorem PD-1 na limfocytach są wykorzystywane jako jeden z mechanizmów „ucieczki” komórek nowotworowych spod nadzoru i zahamowanie immunologicznej odpowiedzi przeciwnowotworowej. Poprzez blokowanie receptora PD-1 lub jego ligandów (PDL-1, PDL-2) wzmacnia się zarówno obwodową funkcję limfocytów (na poziomie synapsy immunologicznej), jak i ich funkcję w fazie efektorowej oddziaływania z komórkami nowotworowymi [1].

Pembrolizumab jest wysoce selektywnym humanizowanym przeciwciałem monoklonalnym klasy IgG4 (izotyp kappa) skierowanym przeciwko receptorowi PD-1. Po połączeniu leku z receptorem nie dochodzi do interakcji receptora PD-1 z ligandem i przekazania sygnału hamującego dla limfocyty. Dzięki temu limfocyty cytotoksyczne mogą efektywnie rozpoznawać i eliminować komórki nowotworowe.

Pembrolizumab — I linia leczenia NDRP

Badania I i II fazy

Badanie Keynote-001 [2]

Duże międzynarodowe badanie I fazy z randomizacją — Keynote-001 — miało na celu ocenę bezpieczeństwa oraz aktywności przeciwnowotworowej pembrolizumabu u chorych na zaawansowanego NDRP. W ramach badania podjęto również próbę określenia poziomu ekspresji PDL-1, wskazującego na prawdopodobieństwo uzyskania korzyści klinicznej z terapii pembrolizumabem. Do badania włączono 495 chorych, którzy otrzymali co najmniej jedną dawkę leku.

Badanie Keynote-001 było badaniem wielokohortowym. Chorzy — dotychczas nieleczeni — z rozpoznaniem NDRP byli włączani do badania w ramach kohorty F1. Kryteria kwalifikacji do badania obejmowały: wiek ≥ 18 lat, rozpoznanie miejscowo zaawansowanego lub przerzutowego NDRP, dobry stan ogólny (stopień 0–1. według klasyfikacji ECOG — *Eastern Cooperative Oncology Group*) oraz zadowalającą czynność narządów. Z badania wykluczono pacjentów z aktywną chorobą autoimmunologiczną, leczonych immunosupresyjnie oraz z wywiadem immunologicznego zapalenia płuc.

Do kohorty F1 włączono 11 chorych z rozpoznaniem raka niepłaskonabłonkowego płuca w stadium III oraz IV, z dodatnią ekspresją PDL-1, posiadających materiał tkankowy guza pobrany w ciągu 60 dni przed włączeniem do badania. Chorzy byli losowo przydzielani do dwóch ramion leczenia z zastosowaniem różnych dawek pembrolizumabu (2 mg/kg mc. podawane co 3 tygodnie i 10 mg/kg mc. podawane co 3 tygodnie).

Kolejna grupa, obejmująca 90 chorych z rozpoznaniem NDRP w stadium IV, z dodatnią ekspresją PDL-1 oraz bez mutacji aktywującej *EGFR* i rearanżacji genu *ALK*, otrzymywała pembrolizumab w dawce 10 mg/kg mc. co 2 lub co 3 tygodnie.

Łącznie u 101 chorych całkowity odsetek odpowiedzi (ORR, *overall response rate*) wyniósł 24,8%. Stabilizację choroby jako najlepszą odpowiedź na leczenie uzyskano u 21,8% pacjentów uczestniczących w badaniu. Odsetek odpowiedzi nie różnił się, niezależnie od wielkości dawki, schematu dawkowania i typu histologicznego. Jedynym czynnikiem wpływającym na odsetek odpowiedzi na leczenie był status palenia tytoniu. Byli lub

aktualni palacze tytoniu odpowiadali na leczenie częściej niż osoby, które nigdy nie paliły (22,5% wobec 10,3%).

Średni czas trwania odpowiedzi na leczenie (DOR, *duration of response*) wśród chorych dotychczas nieleczonych wyniósł 23,3 miesiąca (zakres od 1,0 do 23,3). Mediana czasu przeżycia wolnego od progresji choroby (PFS, *progression-free survival*) wyniosła 6 miesięcy, a mediana czasu przeżycia całkowitego (OS, *overall survival*) — przedstawiona po 5-letniej obserwacji — osiągnęła 22,3 miesiąca [3].

Działania niepożądane związane z leczeniem wystąpiły u 71%, chorych niezależnie od wielkości dawki i schematu dawkowania. Najczęstszymi obserwowanymi zdarzeniami niepożądanymi były zmęczenie, świąd skóry oraz zmniejszony apetyt. Spośród związanych z leczeniem działań niepożądanych o podłożu zapalnym lub immunologicznym najczęstsze były: reakcje związane z wlewem leku (3%), niedoczynność tarczycy (6,9%) i zapalenie płuc (3,6%). U 1 chorego reakcja związana z podaniem pembrolizumabu była przyczyną zakończenia leczenia.

Ocena ekspresji PDL-1

Chorzy włączani do badania musieli mieć wykonaną świeżą biopsję guza. W celu określenia statusu ekspresji PDL-1 używano klonu 22C3 przeciwciał anty-PDL-1 oraz prototypowego testu immunohistochemicznego (IHC). Za dodatni wynik PDL-1 uznawano wybarwienie błonowe występujące na co najmniej 1% komórek (guza bądź komórek jednojądrzastych zapalnych podścieliska). Wyniki ekspresji były przedstawiane jako odsetek komórek nowotworowych wykazujących wybarwienie błonowe PDL-1.

Selekcja biomarkera

Do grupy chorych, w odniesieniu do której starano się ustalić punkt odcięcia ekspresji PDL-1, włączono 182 osób. Przy użyciu kilku metod patomorfologicznych ustalono, że odczyn błonowy na powierzchni co najmniej 50% komórek guza koreluje z dużym prawdopodobieństwem uzyskania odpowiedzi na leczenie. Odsetek odpowiedzi na podstawie kryteriów RECIST (*Response Evaluation Criteria in Solid Tumors*) u chorych z ekspresją PDL-1 $\geq 50\%$ wyniósł 36,6%.

Walidacja biomarkera

Grupa walidacyjna objęła 313 chorych. Spośród chorych, u których wynik ekspresji PDL-1 wyjściowo oceniano jako dodatni, u 23 osób ostatecznie nie wykazano ekspresji PDL-1, a u 83 nie było możliwości oznaczenia ekspresji PDL-1 (w tym 61 chorych dysponowało próbkami archiwalnymi — starszymi niż 6 miesięcy). Całkowity odsetek odpowiedzi u uprzednio nieleczonych chorych z ekspresją PDL-1 $\geq 50\%$ wyniósł 50%, a w całej grupie osiągnął 45,2%.

Szacowana częstość ekspresji PDL-1

Spośród 1143 chorych poddanych badaniom przesiewowym w analizie Keynote-001 824 posiadało próbki guza kwalifikujące się do oceny ekspresji PDL-1. Wśród tych chorych 23,2% cechowało się ekspresją PDL-1 $\geq 50\%$, 37,6% — ekspresją PDL-1 1–49%, a 39,2% chorych — ekspresją PDL-1 $< 1\%$. U chorych uprzednio leczonych stan genu *EGFR* nie miał wpływu na stopień ekspresji PDL-1. Z kolei u chorych z mutacją *KRAS* częściej występowała wyższa ekspresja PDL-1.

U wcześniej nieleczonych chorych z ekspresją PDL-1 $\geq 50\%$ mediana PFS wyniosła 12,5 miesiąca, a mediana OS nie została osiągnięta.

W badaniu wykazano skuteczność pembrolizumabu w monoterapii u chorych z rozpoznaniem NDRP w ramach I linii leczenia. Leczenie pembrolizumabem wiązało się z umiarkowaną toksycznością — zdarzenia stopnia co najmniej 3. wystąpiły u około 10% chorych. Udało się również ustalić punkt odcięcia ekspresji PDL-1 $\geq 50\%$, który wskazuje jedynie na wysoką szansę uzyskania odpowiedzi na leczenie. Nie jest to jednak idealny czynnik predykcyjny, który pozwalałby wskazać jednoznacznie, którzy chorzy mogą odnieść korzyść kliniczną z immunoterapii.

Badania III fazy

Badanie Keynote-024

Na podstawie wcześniejszych badań określono, że największą korzyść z monoterapii pembrolizumabem może odnieść populacja chorych z ekspresją PDL-1 $\geq 50\%$. Do badania III fazy bez próby zaślepienia zakwalifikowano 305 chorych z wysoką ekspresją PDL-1, których losowo przydzielono do ramienia otrzymującego pembrolizumab w stałej dawce 200 mg co 3 tygodnie lub chemioterapię I linii opartą na pochodnych platyny. Wybór schematu chemioterapii pozostawiono badaczowi. Do badania kwalifikowano jedynie chorych w IV stopniu zaawansowania NDRP bez możliwych do leczenia ukierunkowanego molekularnie zmian w genach *EGFR* i *ALK*. Do głównych kryteriów włączenia do badania należały: dobry stopień sprawności (stopień 0–1. według ECOG), obecność zmiany mierzalnej, możliwej do oceny zgodnie z kryteriami RECIST 1.1, nieobecność chorób autoimmunologicznych wymagających leczenia w ciągu ostatnich 2 lat i zachowana odpowiednia wydolność narządów. Chorzy przyjmujący kortykosteroidy lub leki immunosupresyjne oraz z nieleczonymi przerzutami do ośrodkowego układu nerwowego nie mogli zostać zakwalifikowani do badania. Głównym celem było porównanie PFS w obu ramionach. Drugoplanowymi punktami końcowymi były OS, częstość ORR w ocenie niezależnej komisji i bezpieczeństwo leczenia.

Możliwość dokonania oceny stanu ekspresji PDL-1 stanowi jedno z wyzwań diagnostycznych w kwalifikacji do

Tabela 1. Badania kliniczne III fazy z zastosowaniem pembrolizumabu w I linii leczenia zaawansowanego NDRP

Badanie	Populacja badana	Status PDL-1	Ramię badane (liczba chorych) Ramię kontrolne	OS (miesiące) HR (95% CI)	PFS (miesiące) HR (95% CI)	ORR (%)
Keynote-024 [4, 5]	NDRP	≥ 50%	Pembrolizumab (n = 154) ChT dwulekowa (n = 151)	30,0 14,2 0,63 (0,47–0,86) p = 0,005	10,3 6,0 0,5 (0,37–0,68) p < 0,001	44,8 27,8
Keynote-189 [13]	Niepłasko-nabłonkowy rak płuca	Każdy	Pembrolizumab + DDP/CBDCA + PMX (n = 410) Placebo + DDP/CBDCA + PMX (n = 206)	Nieosiągnięty 11,3 0,49 (0,38–0,64) p < 0,001	8,8 4,9 0,52 (0,43–0,64) p < 0,001	47,6 18,9
Keynote-407 [14]	Płasko-nabłonkowy rak płuca	Każdy	Pembrolizumab + CBDCA + PXL/nab-PXL (n = 278) Placebo + CBDCA + PXL/ /nab-PXL (n = 281)	15,9 11,3 0,64 (0,49–0,85) p < 0,001	6,4 4,8 0,56 (0,45–0,70) p < 0,001	57,9 38,4

NDRP — niedrobnokomórkowy rak płuca; OS (*overall survival*) — czas przeżycia całkowitego; PFS (*progression-free survival*) — czas przeżycia wolnego od progresji choroby; ORR (*overall response rate*) — całkowity odsetek odpowiedzi; HR (*hazard ratio*) — iloraz ryzyka; 95% CI (*confidence interval*) — 95-procentowy przedział ufności; ChT — chemioterapia; NS (*non significant*) — brak istotności statystycznej; DDP — cisplatyna; CBDCA — karboplatyna; PMX — pemetrekse; PXL — paklitaksel; nab-PXL — nab-paklitaksel

leczenia I linii. W analizie Keynote-024 stan ekspresji PDL-1 można było ocenić u 85% chorych (spośród 1934), u których rozpoczęto etap badań przesiewowych. W tej grupie ekspresję PDL-1 ≥ 50% stwierdzono u 500 (30%) chorych. Mimo wysokiej ekspresji spośród 500 chorych do etapu randomizacji zakwalifikowano 305 osób. Główne przyczyny braku rozpoczęcia leczenia w tej grupie chorych dotyczyły obecności nieleczonych przerzutów do ośrodkowego układu nerwowego, obecności możliwych do leczenia zmian molekularnych lub współwystępowania chorób będących przeciwwskazaniem do immunoterapii [4].

Zastosowanie pembrolizumabu w stałej dawce 200 mg podawanej co 3 tygodnie umożliwiło wydłużenie PFS o ponad 4 miesiące w porównaniu ze standardową chemioterapią opartą na pochodnych platyny (tab. 1). W populacji z ekspresją PDL-1 wynoszącą ≥ 50% uzyskano znamiennej redukcję ryzyka względnego progresji choroby o 50% (p < 0,001) w porównaniu z chemioterapią. Wyniki badania Keynote-024 stanowiły podstawę do rejestracji pembrolizumabu w monoterapii w I linii w IV stopniu zaawansowania NDRP. Uzyskane rezultaty potwierdziły przewagę pembrolizumabu w zakresie OS z uzyskaniem mediany 30 miesięcy w porównaniu z 14,2 miesiąca w ramieniu z chemioterapią [5]. Na wyniki nie miał wpływu duży odsetek chorych z ramienia kontrolnego (54%), którzy otrzymali pembrolizumab po progresji podczas chemioterapii. Podobnie jak w przypadku innych leków wpływających na immunologiczne mechanizmy kontroli odpowiedzi komórkowej, częstość występowania częściowych i całkowitych remisji po pembrolizumacie nie przekraczała 46%. U osób, u któ-

rych uzyskano obiektywną odpowiedź ocenioną według kryteriów RECIST 1.1, czas jej trwania był wielokrotnie dłuższy niż w wypadku chemioterapii.

Profil działań niepożądanych związanych z leczeniem odpowiadał obserwacjom z badań wcześniejszych faz. Działania niepożądane zaobserwowano u 75% chorych, a częstość występowania toksyczności w co najmniej 3. stopniu nasilenia była niemal dwukrotnie mniejsza niż w ramieniu kontrolnym z chemioterapią (26,6% wobec 53,3%). W grupie otrzymującej pembrolizumab działania niepożądane związane z immunoterapią wystąpiły u 29% chorych, a w stopniu 3. i wyższym — u 10% chorych. Działania niepożądane były przyczyną przerwania leczenia u 7% pacjentów otrzymujących pembrolizumab i u 10% osób z ramienia kontrolnego.

W przeprowadzonej ocenie jakości życia u chorych leczonych pembrolizumabem zaobserwowano wydłużenie czasu do nasilenia objawów związanych z rakiem płuca i lepszą jakość życia niż u chorych otrzymujących chemioterapię [6].

Badanie Keynote-042

Obowiązujące wskazania rejestracyjne dla monoterapii pembrolizumabem w I linii leczenia NDRP dotyczą chorych, u których stwierdza się ekspresję PDL-1 na powierzchni 50% ocenianych komórek nowotworowych. Ocena skuteczności pembrolizumabu w I linii leczenia chorych z rozpoznaniem NDRP i ekspresją PDL-1 w przynajmniej 1% komórek była przedmiotem badania III fazy Keynote-042. Wyniki badania są prezentowane w oryginalnej publikacji [7].

Pembrolizumab w skojarzeniu z chemioterapią

U podstaw teoretycznych skojarzenia immunoterapii z chemioterapią leży prawdopodobnie synergistyczne działanie z terapią anty-PD1 oraz anty-PDL-1 poprzez wpływ na odpowiedź komórkową. Chemioterapia zmniejsza aktywność regulatorowych komórek T, zwiększa prezentację antygenów nowotworowych przez komórki APC (*antigen-presenting cells*) limfocytom w ramach głównego układu zgodności tkankowej (MHC, *major histocompatibility complex*) klasy II [8, 9] oraz zwiększa ekspresję PDL-1 na komórkach nowotworowych [10].

Badanie I/II fazy Keynote-021 [11]

Badanie Keynote-021 było jednym z pierwszych wielokohortowych badań fazy I/II, w którym analizowano skojarzenie immunoterapii z chemioterapią u chorych na NDRP. Do trzech kohort zakwalifikowano łącznie 74 nieleczonych wcześniej chorych z rozpoznaniem NDRP w stadium zaawansowanym bez aberracji genów *EGFR* lub *ALK*. Plan leczenia zakładał skojarzenie pembrolizumabu w dawce 2 mg/kg mc. lub 10 mg/kg mc. co 3 tygodnie z chemioterapią dobraną w zależności od typu histologicznego (karboplatyna i paklitaksel w ramach kohorty A — dowolne utkanie histologiczne, karboplatyna, paklitaksel oraz bewacyzumab w ramach kohorty B — rak niepłaskonabłonkowy, karboplatyna i pemetreksed w ramach kohorty C — rak niepłaskonabłonkowy). Leczenie kontynuowano do 4 cykli, a następnie podawano w leczeniu podtrzymującym: w ramach kohorty A — pembrolizumab, w ramach kohorty B — pembrolizumab w skojarzeniu z bewacyzumabem, w ramach kohorty C — pembrolizumab z pemetreksedem.

W badaniach obrazowych w zależności od ramienia obiektywną odpowiedź, ocenianą według kryteriów RECIST 1.1 przez centralny niezależny ośrodek radiologiczny, uzyskano u 48–75% chorych. Wartości ORR wyniosły — odpowiednio — 48, 56 i 75% u chorych leczonych w ramach kohort A, B i C. Najczęstszymi działaniami niepożądanymi obserwowanymi we wszystkich kohortach były utrata włosów, osłabienie i nudności. Zdarzenia niepożądane stopnia 3. lub 4. wystąpiły u 40–46% chorych. Największą aktywność przeciwnowotworową zaobserwowano w grupie chorych na niepłaskonabłonkowego raka płuca otrzymujących pembrolizumab z pemetreksedem i karboplatyną, w której obiektywną korzyść uzyskano u 17 spośród 24 badanych (71%), a mediana PFS wyniosła 10,2 miesiąca. W tej grupie nie stwierdzono korelacji między odpowiedzią na leczenie a ekspresją PDL-1, przyjmując za punkt odcięcia wyniku dodatniego dla PDL-1 wybarwienie 1% komórek [12].

W II fazie badania Keynote-021 oceniono 123 chorych z rozpoznaniem niepłaskonabłonkowego raka płuca w stadium zaawansowania IIIB lub IV bez mutacji *EGFR* lub rearanzacji genu *ALK*. Chorzy otrzymywali losowo karboplatynę z pemetreksedem wyłącznie lub w skojarzeniu z pembrolizumabem w stałej dawce 200 mg, podawanym co 3 tygodnie. Dozwolone było leczenie podtrzymujące pembrolizumabem i pemetreksedem w zależności od przydzielonego ramienia oraz procedura *crossover* po progresji w grupie otrzymującej chemioterapię.

Obiektywną odpowiedź, stanowiącą pierwszoplanowy cel badania, uzyskano u 55% chorych otrzymujących immunoterapię w skojarzeniu z chemioterapią i u 29% chorych poddanych standardowej chemioterapii.

Ekspresja PDL-1

Nie wykazano różnic w odsetku obiektywnych odpowiedzi u chorych z ekspresją PDL-1 < 1% wobec PDL-1 ≥ 1%, wykazano natomiast zdecydowanie wyższy odsetek obiektywnych odpowiedzi u chorych z ekspresją PDL-1 ≥ 50%. Obiektywną odpowiedź uzyskało tylko 26% chorych z ekspresją < 50% wobec 80% chorych z ekspresją PDL-1 ≥ 50%.

Przeżycie wolne od progresji choroby było o 4 miesiące dłuższe u chorych leczonych pembrolizumabem w skojarzeniu z chemioterapią w porównaniu z samodzielnią chemioterapią.

Działania niepożądane

Działania niepożądane leczenia skojarzonego prowadziły do przerwania leczenia u 10% chorych i u 13% otrzymujących samą chemioterapię. Częstość występowania wszystkich działań niepożądanych w obydwu ramionach była podobna, natomiast ryzyko wystąpienia toksyczności w stopniu co najmniej 3. było większe dla leczenia skojarzonego (39% wobec 26% chorych).

Badania III fazy

Badanie Keynote-189 [13]

Wyniki badań wcześniejszych faz, wskazujące na poprawę skuteczności leczenia po zastosowaniu skojarzenia immunoterapii z chemioterapią, wymagały potwierdzenia w badaniu III fazy. Sześciuset szesnastu chorych dotychczas nieleczonych z powodu niepłaskonabłonkowego raka płuca w IV stopniu zaawansowania, bez mutacji w genach *EGFR* i *ALK*, przydzielono losowo do grupy otrzymującej chemioterapię w skojarzeniu z pembrolizumabem lub do grupy otrzymującej chemioterapię w skojarzeniu z placebo. Status PDL-1 nie był czynnikiem kwalifikującym do badania. Możliwe było leczenie podtrzymujące pemetreksedem oraz w ramieniu z immunoterapią także pembrolizumabem lub placebo.

Wskaźniki OS i PFS u chorych otrzymujących immunoterapię wraz z chemioterapią zawierającą pochodną platyny i pemetreksed były istotnie lepsze niż w grupie otrzymującej jedynie chemioterapię (tab. 1). Mimo podobnej częstości występowania działań niepożądanych w stopniu 3. i wyższym w grupie otrzymującej pembrolizumab więcej osób przerwało leczenie z powodu toksyczności (13,8% wobec 7,9%), w tym także działań niepożądanych związanych z immunoterapią. Korzyści w zakresie poprawy przeżycia dotyczyły wszystkich analizowanych grup chorych i były niezależne od stanu ekspresji PDL-1. Częstość obiektywnych odpowiedzi była wyższa w grupie otrzymującej pembrolizumab (47,6% wobec 18,9%), jednak największą różnicę zaobserwowano w populacji z ekspresją PDL-1 $\geq 50\%$.

Badanie Keynote-407 [14]

Podobne badanie przeprowadzono w populacji 559 chorych na płaskonabłonkowego raka płuca, którzy losowo otrzymywali karboplatinę z paklitaksemem w połączeniu z pembrolizumabem lub placebo. Do badania kwalifikowano chorych niezależnie od stanu ekspresji PDL-1. Połączenie chemioterapii z pembrolizumabem umożliwiło poprawę OS o 4,6 miesiąca i PFS o 1,6 miesiąca (tab. 1). Poprawa przeżycia dotyczyła wszystkich analizowanych grup, jednak najlepsze wyniki w zakresie PFS zaobserwowano w grupie z ekspresją PDL-1 $\geq 50\%$ (8,0 miesięcy wobec 4,2 miesiąca). Działania niepożądane w stopniu co najmniej 3. wystąpiły u 69,8% chorych w grupie z pembrolizumabem i u 68,2% z grupy kontrolnej. Skojarzenie pembrolizumabu z chemioterapią było związane z większym ryzykiem przerwania leczenia z powodu toksyczności (13,3% wobec 6,4% w grupie otrzymującej chemioterapię). Działania niepożądane związane z immunoterapią wystąpiły u niemal 30% otrzymujących chemioterapię z pembrolizumabem, a u 11% z nich stopień nasilenia wyniósł co najmniej 3. W grupie otrzymującej skojarzenie chemioterapii z placebo wystąpiło odpowiednio 8,6% wszystkich działań niepożądanych i 3% działań niepożądanych w stopniu co najmniej 3.

Na podstawie wyników badań Keynote-189 i Keynote-407 Europejska Agencja Leków zarejestrowała skojarzenie pembrolizumabu z chemioterapią u chorych na niepłaskonabłonkowego i płaskonabłonkowego raka płuca. Rejestracja dotyczy chorych niezależnie od stopnia ekspresji PDL-1. U chorych na niepłaskonabłonkowego raka płuca należy wykluczyć obecność mutacji *EGFR* lub rearanżacji genu *ALK*, a leczenie może być prowadzone w skojarzeniu z chemioterapią zawierającą pemetreksed i pochodną platyny. Skojarzenie pembrolizumabu z karboplatiną i paklitaksemem lub nab-paklitaksemem jest wskazaniem rejestracyjnym u chorych na zaawansowanego raka płaskonabłonkowego.

Podsumowanie

Zastosowanie immunoterapii za pomocą przeciwciał ukierunkowanych na punkty kontroli odpowiedzi komórkowej stanowi istotny postęp w leczeniu chorych na NDRP. Pembrolizumab jest jedynym przeciwciałem anty-PD-1 zarejestrowanym do leczenia I linii chorych w IV stopniu zaawansowania NDRP. Zastosowanie pembrolizumabu zarówno w monoterapii w grupie chorych z wysoką ekspresją ligandu PDL-1, jak i w połączeniu z chemioterapią wpływa na wydłużenie OS. Największą korzyść z leczenia odnosi około 20–30% chorych, a optymalny czynnik predykcyjny dla immunoterapii nadal nie został zdefiniowany. Ze względu na odmienny mechanizm działania immunoterapii należy pamiętać o przeciwwskazaniach do zastosowania tej metody leczenia oraz o możliwych działaniach niepożądanych, które w niewielkiej grupie chorych mogą mieć poważne skutki.

Piśmiennictwo

1. Wojas-Krawczyk K, Krawczyk P. Przeciwciała monoklonalne przeciw immunologicznym punktom kontroli w leczeniu chorych na nowotwory. *Onkol Prak Klin.* 2015; 11: 76–86.
2. Garon EB, Rizvi NA, Hui R, et al. KEYNOTE-001 Investigators. Pembrolizumab for the treatment of non-small-cell lung cancer. *N Engl J Med.* 2015; 372(21): 2018–2028, doi: [10.1056/NEJMoa1501824](https://doi.org/10.1056/NEJMoa1501824), indexed in Pubmed: [25891174](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/25891174/).
3. Garon EB, Hellmann MD, Rizvi NA, et al. Five-year overall survival for patients with advanced non-small-cell lung cancer treated with pembrolizumab: results from the phase I KEYNOTE-001 study. *J Clin Oncol.* 2019; 37(28): 2518–2527, doi: [10.1200/JCO.19.00934](https://doi.org/10.1200/JCO.19.00934), indexed in Pubmed: [31154919](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/31154919/).
4. Reck M, Rodríguez-Abreu D, Robinson AG, et al. KEYNOTE-024 Investigators. Pembrolizumab versus chemotherapy for PD-L1-positive non-small-cell lung cancer. *N Engl J Med.* 2016; 375(19): 1823–1833, doi: [10.1056/NEJMoa1606774](https://doi.org/10.1056/NEJMoa1606774), indexed in Pubmed: [27718847](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/27718847/).
5. Reck M, Rodríguez-Abreu D, Robinson AG, et al. Updated analysis of KEYNOTE-024: pembrolizumab versus platinum-based chemotherapy for advanced non-small-cell lung cancer with PD-L1 tumor proportion score of 50% or greater. *J Clin Oncol.* 2019; 37(7): 537–546, doi: [10.1200/JCO.18.00149](https://doi.org/10.1200/JCO.18.00149), indexed in Pubmed: [30620668](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/30620668/).
6. Brahmer JR, Rodríguez-Abreu D, Robinson AG, et al. Health-related quality-of-life results for pembrolizumab versus chemotherapy in advanced, PD-L1-positive NSCLC (KEYNOTE-024): a multicentre, international, randomised, open-label phase 3 trial. *Lancet Oncol.* 2017; 18(12): 1600–1609, doi: [10.1016/S1470-2045\(17\)30690-3](https://doi.org/10.1016/S1470-2045(17)30690-3), indexed in Pubmed: [29129441](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/29129441/).
7. Mok TSK, Wu YL, Kudaba I, et al. KEYNOTE-042 Investigators. Pembrolizumab versus chemotherapy for previously untreated, PD-L1-expressing, locally advanced or metastatic non-small-cell lung cancer (KEYNOTE-042): a randomised, open-label, controlled, phase 3 trial. *Lancet.* 2019; 393(10183): 1819–1830, doi: [10.1016/S0140-6736\(18\)32409-7](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(18)32409-7), indexed in Pubmed: [30955977](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/30955977/).
8. Zitvogel L, Galluzzi L, Smyth MJ, et al. Mechanism of action of conventional and targeted anticancer therapies: reinstating immunosurveillance. *Immunity.* 2013; 39(1): 74–88, doi: [10.1016/j.immuni.2013.06.014](https://doi.org/10.1016/j.immuni.2013.06.014), indexed in Pubmed: [23890065](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/23890065/).
9. Galluzzi L, Buqué A, Kepp O, et al. Immunological effects of conventional chemotherapy and targeted anticancer agents. *Cancer Cell.* 2015; 28(6): 690–714, doi: [10.1016/j.ccell.2015.10.012](https://doi.org/10.1016/j.ccell.2015.10.012), indexed in Pubmed: [26678337](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/26678337/).
10. Peng J, Hamanishi J, Matsumura N, et al. Chemotherapy induces programmed cell death-ligand 1 overexpression via the nuclear factor- κ B to foster an immunosuppressive tumor microenvironment in ovarian cancer. *Cancer Res.* 2015; 75(23): 5034–5045, doi: [10.1158/0008-5472.CAN-14-3098](https://doi.org/10.1158/0008-5472.CAN-14-3098), indexed in Pubmed: [26573793](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/26573793/).

11. Gadgeel SM, Stevenson JP, Langer CJ, et al. Pembrolizumab and platinum-based chemotherapy as first-line therapy for advanced non-small-cell lung cancer: Phase 1 cohorts from the KEYNOTE-021 study. *Lung Cancer*. 2018; 125: 273–281, doi: [10.1016/j.lungcan.2018.08.019](https://doi.org/10.1016/j.lungcan.2018.08.019), indexed in Pubmed: [30429032](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/30429032/).
12. Langer CJ, Gadgeel SM, Borghaei H, et al. KEYNOTE-021 investigators. Carboplatin and pemetrexed with or without pembrolizumab for advanced, non-squamous non-small-cell lung cancer: a randomised, phase 2 cohort of the open-label KEYNOTE-021 study. *Lancet Oncol*. 2016; 17(11): 1497–1508, doi: [10.1016/S1470-2045\(16\)30498-3](https://doi.org/10.1016/S1470-2045(16)30498-3), indexed in Pubmed: [27745820](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/27745820/).
13. Gandhi L, Rodríguez-Abreu D, Gadgeel S, et al. KEYNOTE-189 Investigators. Pembrolizumab plus chemotherapy in metastatic non-small-cell lung cancer. *N Engl J Med*. 2018; 378(22): 2078–2092, doi: [10.1056/NEJMoa1801005](https://doi.org/10.1056/NEJMoa1801005), indexed in Pubmed: [29658856](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/29658856/).
14. Paz-Ares L, Luft A, Vicente D, et al. Pembrolizumab plus chemotherapy for squamous non-small-cell lung cancer. *N Engl J Med*. 2018; 379(21): 2040–2051, doi: [10.1056/nejmoa1810865](https://doi.org/10.1056/nejmoa1810865).

Tomasz Sachańbiński¹, Maciej Miodoński¹, Barbara Radecka^{2,3}

¹Oddział Chirurgii Onkologicznej z Pododdziałem Chorób Piersi, Opolskie Centrum Onkologii im. prof. Tadeusza Koszarowskiego w Opolu

²Oddział Kliniczny Onkologii, Instytut Nauk Medycznych, Uniwersytet Opolski w Opolu

³Oddział Onkologii Klinicznej z Odcinkiem Dziennym, Opolskie Centrum Onkologii im. prof. Tadeusza Koszarowskiego w Opolu

Inwazyjny rak piersi w ektopowej tkance gruczołowej zlokalizowanej w dole pachowym — opis przypadku

Invasive breast cancer in ectopic axillary breast tissue — case report

Artykuł jest tłumaczeniem pracy:

Sachańbiński T, Miodoński M, Radecka B. Invasive breast cancer in ectopic axillary breast tissue — case report. *Oncol Clin Pract.* 2021; 17. DOI: 10.5603/OCPr.2020.0025.

Należy cytować wersję pierwotną.

Adres do korespondencji:

Lek. Tomasz Sachańbiński
Opolskie Centrum Onkologii
ul. Katowicka 66a, 45–061 Opole
Tel: 606 898 677
+48 77 441 6073
e-mail: saszk73@gmail.com

STRESZCZENIE

Rak piersi jest najczęściej rozpoznawanym nowotworem złośliwym u kobiet w Polsce. Problemem diagnostycznym są rzadkie, nietypowe postaci raka piersi. Częstość występowania ektopowej tkanki gruczołowej piersi w populacji ogólnej zawiera się w przedziale 0,4–6%. W tkance tej mogą się rozwijać takie same nieprawidłowości i schorzenia jak w anatomicznym gruczole piersiowym. Może się również rozwinąć rak piersi.

W pracy przedstawiono przypadek 36-letniej kobiety, która zgłosiła się do lekarza z powodu obecnego od 2 lat guzka w prawym dole pachowym. Pacjentkę skierowano do chirurga z podejrzeniem torbieli naskórkowej. Po chirurgicznym usunięciu zmiany w badaniu histopatologicznym rozpoznano inwazyjnego raka piersi w ektopowej tkance gruczołowej. Po przeprowadzeniu diagnostyki obrazowej i dyskusji w ramach wielodyscyplinarnego zespołu diagnostyczno-terapeutycznego chorej zaproponowano zabieg chirurgiczny poszerzenia marginesów wycięcia, po to by uzyskać doszczętność onkologiczną oraz limfadenektomię pachową. Po zabiegu operacyjnym ze względu na wynik badania histopatologicznego zastosowano uzupełniające leczenie systemowe (chemio- i hormonoterapie) oraz radioterapię.

Lekarze często nie biorą pod uwagę możliwości wystąpienia pierwotnego raka piersi w miejscu innym niż pierś. Badania obrazowe piersi nie zawsze umożliwiają rozpoznanie choroby, a lekarze, którzy je wykonują i interpretują, często nie uwzględniają w diagnostyce różnicowej pierwotnego raka piersi w dole pachowym. Może to powodować opóźnienie w rozpoznaniu i pogarszać rokowanie.

Słowa kluczowe: rzadkie przypadki raka piersi, ektopowa tkanka gruczołowa, pierś dodatkowa, guz dołu pachowego

ABSTRACT

Breast cancer is the most commonly diagnosed malignancy in women in Poland. Rare, unusual forms of breast cancer remain a diagnostic problem. The incidence of ectopic breast glandular tissue in the general population varies between 0.4 and 6%. The same abnormalities and diseases as in the anatomical mammary gland may develop in this tissue. Breast cancer may develop as well.

We present the case of a 36-year-old woman, who went to the doctor because of a nodule in the right armpit presented for 2 years. The patient was referred to a surgeon with suspicion of an epidermal cyst. The lesion was surgically removed and in the histopathological examination, the diagnose was: invasive breast cancer in ectopic glandular tissue. After imaging diagnostics, discussion of a multidisciplinary diagnostic and therapeutic team, the patient was offered a surgical procedure — widening of the excision margins to obtain oncological completeness and axillary lymphadenectomy. After the surgery, due to the results of the histopathological examination, complementary systemic treatment (chemo- and hormone therapy) and radiotherapy were used.

Doctors often do not consider the possibility of primary breast cancer occurring elsewhere than in the breast. Breast imaging does not always make it possible to diagnose the disease, and doctors performing and in-

terpreting these tests often do not include primary axillary cancer in the differential diagnosis. This can cause a delay in diagnosis and worsen the prognosis.

Key words: rare cases of breast cancer, ectopic glandular tissue, additional breast, axillary tumor

Copyright © 2021 Via Medica

ISSN 2450-1646

Onkol Prakt Klin Edu 2021; 7, 1: 49-52

Wstęp

Rak piersi jest najczęściej rozpoznawanym nowotworem złośliwym u kobiet w Polsce. Stanowi też jedno z największych zagrożeń związanych z przedwczesną umieralnością kobiet [1]. Rosnąca świadomość lekarzy różnych specjalności, nie tylko onkologów, pozwala coraz częściej wykrywać tę chorobę we wczesnym, także przedklinicznym stadium. Problemem diagnostycznym pozostają rzadko spotykane, nietypowe formy raka piersi.

Ektopowa tkanka gruczołowa piersi występuje u 0,4–6% populacji ogólnej [2]. Jej obecność jest następstwem niepełnego zaniku tzw. listew mlecznych (łac. *cretae mammae*) [3]. Taka pozostała dodatkowa tkanka gruczołowa jest najczęściej zlokalizowana w obrębie dołów pachowych, ale możliwe są też inne umiejscowienia, jak okolica nad- i podobojczykowa, okolica podsutkowa, a nawet lokalizacje odległe anatomicznie, jak krocze czy odbył [4]. W takim dodatkowym gruczole mogą się rozwinąć nieprawidłowości i schorzenia charakterystyczne dla anatomicznego gruczołu piersiowego — opisywane są przypadki gruczolaków, zmian włóknisto-torbielowych, jak również raka piersi [5]. Pacjentka zazwyczaj nie jest świadoma obecności takiej nieprawidłowo zlokalizowanej dodatkowej tkanki gruczołowej do czasu stwierdzenia wyczuwalnego guza, na przykład w obrębie dołu pachowego.

Opis przypadku

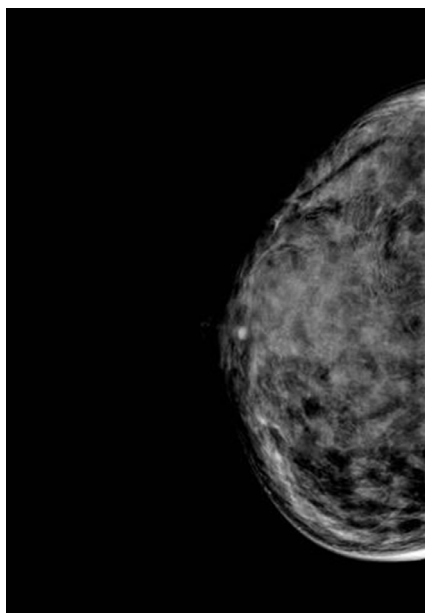
Pacjentka w wieku 36 lat, bez istotnego wywiadu chorobowego, została skierowana przez lekarza podstawowej opieki zdrowotnej do chirurga ogólnego z powodu obecnego od ponad 2 lat guzka w tkankach miękkich prawej pachy. W ciągu ostatnich kilku miesięcy zmiana się powiększyła. Ze względu na obciążający wywiad rodzinny (siostra matki chorowała na raka piersi) pacjentka regularnie kontrolowała piersi podczas wizyt ginekologicznych. Wykonywane okresowo badania ultrasonograficzne piersi nie wykazywały nieprawidłowości. Konsultujący chirurg stwierdził ruchomy względem otoczenia guz o średnicy 2 cm oraz zaczerwienienie skóry nad guzem. W wykonanym badaniu ultrasonograficznym dołu pachowego opisano hipoechogeniczną, nieregularną zmianę ogniskową o średnicy 21 mm, obejmującą skórę i tkankę podskórną, oraz węzły chłonne

o średnicy do 8 mm położone obok zasadniczej zmiany. Podejrzewano torbiel naskórkową w stanie zapalnym lub trądzik odwrócony (łac. *hidradenitis suppurativa*). Zmianę usunięto chirurgicznie.

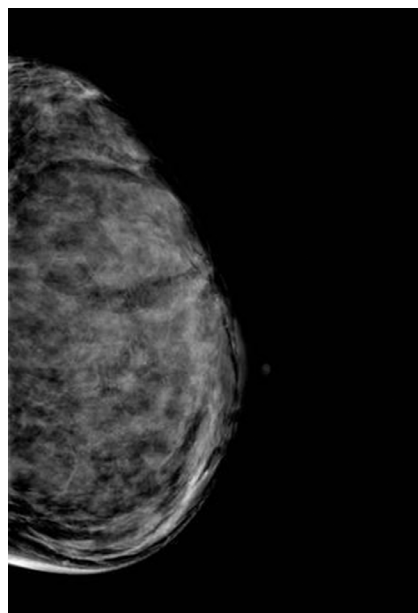
W badaniu histopatologicznym rozpoznano inwazyjnego raka bez specjalnego typu (NST, *no special type*) o pośrednim stopniu zróżnicowania (*intermediate grade*, G2), z obecnością angio- i neuroinwazji. Patomorfolog opisał utkanie raka w skórze właściwej i tkance podskórnej, a w sąsiedztwie struktury odpowiadające resztkowemu utkaniu gruczołu piersiowego. W podsumowaniu stwierdzono, że całość obrazu odpowiada pierwotnemu rakowi wywodzącemu się z ektopowej tkanki gruczołowej piersi. Wraz ze zmianą zasadniczą usunięto 4 węzły chłonne, w których stwierdzono zmiany przerzutowe o średnicy do 3 mm z naciekaniami poza torebkę węzła chłonnego. Stopień zaawansowania patomorfologicznego określono jako pT1cN2a. W badaniu immunohistochemicznym stwierdzono silną ekspresję receptorów estrogenowych i progesteronowych, brak ekspresji receptora HER2 oraz indeks proliferacyjny Ki67 ok. 30%. Fenotyp raka określono jako luminalny B HER2-ujemny.

W Opolskim Centrum Onkologii, dokąd chora została skierowana po ustaleniu rozpoznania, wykonano mammografię spektralną oraz badanie rentgenowskie klatki piersiowej i ultrasonografię jamy brzusznej.

W mammografii spektralnej (ryc. 1, 2) nie stwierdzono ognisk patologicznego wzmocnienia w zakresie zarówno obu piersi, jak i dołów pachowych (badanie wykonano po wycięciu diagnostycznym). Wyniki badań obrazowych klatki piersiowej i jamy brzusznej były prawidłowe. Przypadek pacjentki został przedyskutowany w ramach wielodyscyplinarnego konsylium diagnostyczno-terapeutycznego. Z uwagi na obecność utkania raka w brzegach cięcia chirurgicznego usuniętej zmiany oraz przerzuty do 4 węzłów chłonnych z naciekaniami poza torebkę węzła, chorej zaproponowano w pierwszej kolejności zabieg chirurgiczny poszerzenia wycięcia zmiany wraz z usunięciem prawostronnych pachowych węzłów chłonnych. W badaniu patomorfologicznym materiału pooperacyjnego brzości preparatu były wolne od zmian nowotworowych, w okolicy łoża stwierdzono pozabiegowe zmiany resorpcyjne oraz utkanie nienaciekającego raka przewodowego (*ductal carcinoma in situ*) o pośrednim stopniu zróżnicowania, obecne w pojedynczych przewodach. W 4 spośród 12 ocenionych węzłów chłonnych stwierdzono przerzuty raka o średnicy do 6 mm z naciekiem poza torebkę węzła chłonnego.



Rycina 1. Obraz mammografii spektralnej 1



Rycina 2. Obraz mammografii spektralnej 2

Po leczeniu chirurgicznym w ramach wielodyscyplinarnego konsylium lekarskiego zaproponowano pacjentce leczenie uzupełniające. Zastosowano chemioterapię opartą na antracyklinach oraz taksoidach, a następnie — uwzględniając ekspresję receptorów dla hormonów steroidowych — włączono farmakologiczną supresję jajników oraz leczenie niesteroidowymi inhibitorami aromatazy. Chorą poddano również uzupełniającej radioterapii. Napromieniono pierś razem z polem węzłowym do dawki 50 Gy w 25 frakcjach z dodatkową dawką 10 Gy w 5 frakcjach nałożą po wyciętym guzie, stosując technikę konformalną 3D (*3D conformal radiotherapy*) z modulacją intensywności dawki (IMRT, *intensity modulated radiation therapy*).

Dyskusja

W przypadku wyczuwalnego w badaniu przedmiotowym guza w dole pachowym najczęściej bierze się pod uwagę powiększone węzły chłonne, zmienione odczynowo, zapalnie lub nowotworowo. Diagnostyka różnicowa powinna uwzględniać takie stany chorobowe, jak guz zapalny (ropień, czyrak, trądzik odwrócony), tłuszczak, torbiel naskórkowa, a także guzy nowotworowe tkanek miękkich czy osłonek nerwów obwodowych [6, 7].

Należy również pamiętać o możliwości występowania ektopowej tkanki gruczołowej piersi. Pod względem budowy histologicznej można wyróżnić pierś dodatkową (*supernumerary breast*) oraz odszczepioną nieprawidłową tkankę gruczołową piersi (*abberant breast*) [8]. Piersi dodatkowe występują najczęściej w miejscu zarodkowych grzebieni sutkowych, tzw. linii mlecznej, ciągnącej się

od pach do pachwin. Struktury gruczołowe piersi dodatkowej są uporządkowane, z układem wydzielniczym, a także z możliwością wystąpienia dodatkowej brodawki i otoczki. W tkance piersi odszczepionej struktury gruczołowe są chaotyczne, bez uporządkowanego układu wydzielniczego. Zazwyczaj zlokalizowane są one w pobliżu piersi anatomicznej jako „wyspy” tkanki gruczołowej [8].

Pozapiersiowa tkanka gruczołowa podlega zmianom pod wpływem działania hormonów, analogicznie do anatomicznego gruczołu piersiowego. Mogą się w niej rozwinąć różne nieprawidłowości i schorzenia, jak zmiany włóknisto-torbielowate, gruczolaki, brodawczaki, a także raki piersi [9]. Częstość występowania raka w ektopowej tkance gruczołu piersiowego według różnych autorów stanowi 0,2–0,6% wszystkich raków piersi [5]. Ze względu na rzadkość schorzenia lekarze często nie biorą pod uwagę możliwości wystąpienia pierwotnego raka piersi poza anatomicznym gruczołem piersiowym. Wykonywane badania obrazowe piersi nie zawsze umożliwiają rozpoznanie choroby. Może to powodować znaczące opóźnienie w diagnozie i pogarszać rokowanie.

Leczenie raka w ektopowej tkance gruczołowej piersi w obrębie pachy podlega ogólnie takim samym zasadom jak leczenie raka w anatomicznie położonej piersi. Pewne kwestie pozostają jednak przedmiotem dyskusji, szczególnie w odniesieniu do zakresu leczenia chirurgicznego. Niektórzy autorzy proponują amputację piersi znajdującej się po tej samej stronie co guz w tkance ektopowej, jeżeli zajęte są pachowe węzły chłonne [10, 11]. Inni przekonują, że amputacja piersi anatomicznej nie przynosi pacjentkom dodatkowych korzyści, a rokowania są takie same zarówno w przypadku miejscowego, radykalnego usunięcia tkanki ektopowej, jak i amputacji

[12, 13]. Wobec tego chirurgicznym leczeniem z wyboru jest szerokie wycięcie zmiany z otaczającymi tkankami (także skórą). Mastektomia nie jest wskazana, jeżeli badania obrazowe piersi nie wskazują na zmiany nowotworowe w jej obrębie. Powinna być jednak rozważana, jeżeli wyniki badań obrazowych nie są jednoznaczne i diagnostyka różnicowa nie pozwala na ustalenie pewnego rozpoznania [14].

W przypadku kiedy zmiana pierwotna jest zlokalizowana w tkance ektopowej piersi, a węzły chłonne są klinicznie prawidłowe (co nie miało miejsca w opisywanym przypadku), konieczny jest zabieg w zakresie węzłów chłonnych. Czy biopsja węzła wartowniczego ma sens w takim przypadku? Niektórzy autorzy wykazują, że przerzuty w pachowych węzłach chłonnych występowały w około 50% analizowanych przypadków, a więc bardzo często, co mogłoby sugerować zasadność przeprowadzenia w takiej sytuacji limfadenektomii [4, 10, 11]. Niemniej kilka opublikowanych prac wskazuje, że limfoscyntygrafia pozwala precyzyjnie zlokalizować węzły chłonne wartownicze. Możliwe jest zatem przeprowadzenie procedury biopsji węzła wartowniczego i uniknięcie okaleczającej limfadenektomii [16, 17]. Takie postępowanie jest szczególnie uzasadnione w przypadkach lokalizacji tkanki ektopowej poza dołem pachowym, gdy spływ chłonny do dołu pachowego po tej samej stronie nie jest oczywisty [17]. Kwestią techniczną pozostaje wybór miejsca podania radioizotopu. Czy właściwe będzie podanie zaotoczkowe do piersi po tej samej stronie co guz pachowy? Biorąc pod uwagę spływ chłonny i lokalizację pachową, można przypuszczać, że podanie okołoguzowe lub w miejsce po biopsji chirurgicznej będzie w tym przypadku właściwsze [17].

Pewne kontrowersje budzi także zakres uzupełniającej radioterapii. Ze względu na rzadkość tej postaci raka nie ma jednoznacznie ustalonego standardu postępowania. Większość autorów proponuje kwalifikowanie chorych do radioterapii uzupełniającej na podstawie kryteriów podobnych jak w przypadku raka piersi w typowej lokalizacji. Istnieją rozbieżne opinie co do zakresu radioterapii. Część autorów uważa za właściwe napromienianie łoży po usuniętym guzie oraz dołu pachowego, inni zaś sugerują objęcie napromienianiem również piersi po stronie guza [18].

Systemowe leczenie uzupełniające powinno być prowadzone zgodnie z ogólnie przyjętymi zaleceniami w zakresie leczenia chorych na wczesnego raka piersi.

W prezentowanym przypadku, po dyskusji w ramach wielodyscyplinarnego konsylium diagnostyczno-terapeutycznego, podjęto decyzję o uzupełniającej radioterapii na łożę po guzie oraz dół pachowy z uwagi na zajęte węzły chłonne oraz nacieki skóry. Leczenie systemowe dostosowano do biologii raka oraz patomorfologicznego stopnia zaawansowania.

Wnioski

Ektopowa tkanka gruczołowa piersi często nie jest obejmowana rutynowym badaniem mammograficznym. Również niektórzy lekarze wykonujący badania ultrasonograficzne piersi nie biorą pod uwagę możliwości wystąpienia nowotworu w ektopowej tkance gruczołowej piersi. Powoduje to opóźnienia w rozpoznaniu i leczeniu raka piersi w tkance dodatkowej.

Konflikt interesów

Autorzy deklarują brak konfliktu interesów.

Piśmiennictwo

1. Jeziorski A, Rutkowski P, Wysocki W, et al. Chirurgia onkologiczna, t. 1. PZWL, Warszawa 2018: 19–20.
2. Gabriel A, Maxwell G. Breast embryology. 2018, <http://emedicine.medscape.com/article/1275146-overview>.
3. Shunke M, Schulte E, et al. Atlas Anatomii człowieka, t. 1. Prometeusz, Wrocław 2009.
4. Marshall MB, Moynihan JJ, Frost A, et al. Ectopic breast cancer: case report and literature review. *Surg Oncol.* 1994; 3(5): 295–304, doi: [10.1016/0960-7404\(94\)90032-9](https://doi.org/10.1016/0960-7404(94)90032-9), indexed in Pubmed: [7889223](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/7889223/).
5. Francone E, Nathan MJ, Murelli F, et al. Ectopic breast cancer: case report and review of the literature. *Aesthetic Plast Surg.* 2013; 37(4): 746–749, doi: [10.1007/s00266-013-0125-1](https://doi.org/10.1007/s00266-013-0125-1), indexed in Pubmed: [23620009](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/23620009/).
6. Kokot F, et al. Diagnostyka różnicowa objawów chorobowych. Wyd. 3. PZWL, Warszawa 2007: 528–530.
7. Aymen F, Atef Y, Majed G, et al. Axillary Masse, is it an Ectopic Mammary Gland? *Breast Cancer: Current Research.* 2016; 1(2): 108, doi: [10.4172/2572-4118.1000108](https://doi.org/10.4172/2572-4118.1000108).
8. Georgiade NG, Georgiade GS, Riefkohl R, et al. The breast: embryology, anatomy, and physiology. Philadelphia: WB Saunders. 1990: 3–17.
9. Velanovich V. Ectopic breast tissue, supernumerary breasts, and supernumerary nipples. *South Med J.* 1995; 88(9): 903–906, doi: [10.1097/00007611-199509000-00002](https://doi.org/10.1097/00007611-199509000-00002), indexed in Pubmed: [7660204](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/7660204/).
10. Matsuoka H, Ueo H, Kuwano H, et al. [A case of carcinoma originating from accessory breast tissue of the axilla]. *Gan No Rinsho.* 1984; 30(4): 387–391, indexed in Pubmed: [6727040](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/6727040/).
11. Visconti G, Eltahir Y, Van Ginkel RJ, et al. Approach and management of primary ectopic breast carcinoma in the axilla: where are we? A comprehensive historical literature review. *J Plast Reconstr Aesthet Surg.* 2011; 64(1): e1–11, doi: [10.1016/j.bjps.2010.08.015](https://doi.org/10.1016/j.bjps.2010.08.015), indexed in Pubmed: [20934398](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/20934398/).
12. Tjalma WAA, Senten LLC. The management of ectopic breast cancer — case report. *Eur J Gynaecol Oncol.* 2006; 27(4): 414–416, indexed in Pubmed: [17009640](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/17009640/).
13. Cogswell HD, Czerny EW. Carcinoma of aberrant breast of the axilla. *Am Surg.* 1961; 27: 388–390, indexed in Pubmed: [13694314](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/13694314/).
14. Evans DM, Guyton DP. Carcinoma of the axillary breast. *J Surg Oncol.* 1995; 59(3): 190–195, doi: [10.1002/jso.2930590311](https://doi.org/10.1002/jso.2930590311), indexed in Pubmed: [7609527](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/7609527/).
15. Zhang S, Yu YH, Qu W, et al. Diagnosis and treatment of accessory breast cancer in 11 patients. *Oncol Lett.* 2015; 10(3): 1783–1788, doi: [10.3892/ol.2015.3388](https://doi.org/10.3892/ol.2015.3388), indexed in Pubmed: [26622750](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/26622750/).
16. Thorne AL, Jackson A, Yiangou C. The use of sentinel node biopsy in the treatment of cancer of an accessory breast. *Breast.* 2003; 12(2): 153–155, doi: [10.1016/s0960-9776\(02\)00266-7](https://doi.org/10.1016/s0960-9776(02)00266-7), indexed in Pubmed: [14659346](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/14659346/).
17. Gentilini O, Paganelli G, Trifiro G, et al. Sentinel node biopsy in ectopic breast cancer. *Nucl Med Commun.* 2003; 24(11): 1127–1128, doi: [10.1097/01.mnm.0000101603.64255.5f](https://doi.org/10.1097/01.mnm.0000101603.64255.5f), indexed in Pubmed: [14569165](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/14569165/).
18. Routiot T, Marchal C, Verhaeghe JL, et al. Breast carcinoma located in ectopic breast tissue: a case report and review of the literature. *Oncol Rep.* 1998; 5(2): 413–417, doi: [10.3892/or.5.2.413](https://doi.org/10.3892/or.5.2.413), indexed in Pubmed: [9468570](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/9468570/).

Nagroda im. Bohdana i Zygmunta Janczewskich
Fundacja Kościuszkowska
ogłasza konkurs na najlepszą oryginalną publikację
naukową z zakresu medycyny klinicznej



W tym roku nagrodę **15 000 USD** przyznajemy już po raz piąty. Nagradzamy pracę, która została opublikowana w czasopiśmie medycznym światowej rangi, w języku angielskim, w okresie ostatnich dwóch lat poprzedzających rok przyznania nagrody (**2019-2020**). Nagroda może zostać przyznana za publikację przygotowaną na podstawie badań wykonanych w Polsce lub w zagranicznym ośrodku naukowym.

O Nagrodę im. Bohdana i Zygmunta Janczewskich mogą ubiegać się autorzy posiadający obywatelstwo polskie, pracujący i mieszkający stale na terytorium Polski.

Termin przesyłania zgłoszeń:

31 maja 2021 roku.

Rozstrzygnięcie konkursu:

październik 2021.

Więcej informacji na temat Nagrody
oraz Fundacji Kościuszkowskiej:

www.kfpoland.org www.thekf.org
warsaw@thekf.org

