



Onkologia

W PRAKTYCE KLINICZNEJ
— EDUKACJA

ISSN 2450-1646

e-ISSN 2450-6567

2021, tom 7, numer 6

Maciej Krzakowski, Beata Jagielska, Tomasz Kubiawski, Barbara Radecka, Maria Sęsiadek, Bartosz Wasąg, Piotr Wysocki

Leczenie chorych na zaawansowanego raka jelita grubego z mutacją w genie *BRAF*^{V600E}

Treatment of patients with *BRAF*^{V600E}-mutated advanced colorectal cancer

Agnieszka Jagiełło-Gruszfeld, Anna Niwińska, Wojciech Michalski, Katarzyna Pogoda, Roman Dubiański, Michał Kunkiel, Izabela Lemańska, Renata Sienkiewicz, Anna Górniak, Ewa Kosakowska, Zbigniew Nowecki

Wyniki stosowania darbepoetyny alfa w przypadku niedokrwistości u chorych otrzymujących chemioterapię z powodu raka piersi — jednośrodkowe retrospektywne badanie obserwacyjne

Results of darbepoetin alfa treatment of anaemia in chemotherapy-receiving breast cancer patients: a single-centre retrospective observational study

Katarzyna Stencel, Renata Langfort, Rodryg Ramlau

Rola diagnostyki i leczenia — rak płuca z obecnością rearanżacji *ALK*

The role of diagnostics and treatment — lung cancer with *ALK* rearrangement

Joanna Stanisławiak-Rudowicz, Anita Chudecka-Głaz, Małgorzata Jazel, Radosław Mądry

Desensytyzacja u chorych nadwrażliwych na związki platyn w ginekologii onkologicznej

Desensitization in patients hypersensitive to platinum compounds in gynecologic oncology

Yavor Kornovski, Stanislav Slavchev, Stoyan Kostov, Yonka Ivanova, Angel Yordanov

Etiologia, klasyfikacja, diagnostyka i profilaktyka stanów przedrakowych szyjki macicy

Precancerous lesions of the cervix — aetiology, classification, diagnosis, prevention

Krzysztof Bogdan Manterys, Magdalena Błażek

Ocena jakości życia chorych na raka piersi i raka szyjki macicy

Assessment of the quality of life of patients with breast and cervical cancer

Agnieszka Ławnicka, Sławomir Cieśla, Piotr Pluta, Aleksandra Przybylska, Dawid Murawa

Przyczyny BIA-ALCL — podsumowanie aktualnego stanu wiedzy

Causes of BIA-ALCL: a summary of the current state of knowledge

Jakub Kucharz

Leczenie podtrzymujące awelumabem u chorych na uogólnionego raka urotelialnego

Maintenance avelumab in metastatic urothelial cancer patients

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
dr hab. n. med. Iwona Ługowska, prof. NIO-PIB
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
dr hab. n. med. Anna Niwińska, prof. NIO-PIB
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. Janusz Siedlecki
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, e-ISSN 2450-6567) 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>, wsp.viamedica.pl



20-0826.006.001

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



ONKOLOGIA W PRAKTYCE KLINICZNEJ — EDUKACJA

Dwumiesięcznik Polskiego Towarzystwa Onkologii Klinicznej

www.journals.viamedica.pl/onkologia_w_praktyce_klin_edu

2021, tom 7, nr 6

STANOWISKO EKSPERTÓW

Leczenie chorych na zaawansowanego raka jelita grubego z mutacją w genie *BRAF*^{V600E}

Treatment of patients with *BRAF*^{V600E}-mutated advanced colorectal cancer

Maciej Krzakowski, Beata Jagielska, Tomasz Kubiatowski, Barbara Radecka, Maria Sąsiadek,
Bartosz Wasąg, Piotr Wysocki..... 347

PRACA ORYGINALNA

Wyniki stosowania darbepoetyny alfa w przypadku niedokrwistości u chorych otrzymujących chemioterapię z powodu raka piersi — jednośrodkowe retrospektywne badanie obserwacyjne

Results of darbepoetin alfa treatment of anaemia in chemotherapy-receiving breast cancer patients: a single-centre retrospective observational study

Agnieszka Jagiełło-Gruszfeld, Anna Niwińska, Wojciech Michalski, Katarzyna Pogoda, Roman Dubiański,
Michał Kunkiel, Izabela Lemańska, Renata Sienkiewicz, Anna Górniak, Ewa Kosakowska,
Zbigniew Nowecki..... 361

PRACE PRZEGLĄDOWE

Rola diagnostyki i leczenia — rak płuca z obecnością rearanżacji *ALK*

The role of diagnostics and treatment — lung cancer with *ALK* rearrangement

Katarzyna Stencel, Renata Langfort, Rodryg Ramlau..... 368

Desensytyzacja u chorych nadwrażliwych na związki platyn w ginekologii onkologicznej

Desensitization in patients hypersensitive to platinum compounds in gynecologic oncology

Joanna Stanisławiak-Rudowicz, Anita Chudecka-Głaz, Małgorzata Jazel, Radosław Mądry..... 379

Etiologia, klasyfikacja, diagnostyka i profilaktyka stanów przedrakowych szyjki macicy

Precancerous lesions of the cervix — aetiology, classification, diagnosis, prevention

Yavor Kornovski, Stanislav Slavchev, Stoyan Kostov, Yonka Ivanova, Angel Yordanov 387

Ocena jakości życia chorych na raka piersi i raka szyjki macicy

Assessment of the quality of life of patients with breast and cervical cancer

Krzysztof Bogdan Manterys, Magdalena Błażek..... 394

Przyczyny BIA-ALCL — podsumowanie aktualnego stanu wiedzy

Causes of BIA-ALCL: a summary of the current state of knowledge

Agnieszka Ławnicka, Sławomir Cieśla, Piotr Pluta, Aleksandra Przybylska, Dawid Murawa 402

Leczenie podtrzymujące awelumabem u chorych na uogólnionego raka urotelialnego

Maintenance avelumab in metastatic urothelial cancer patients

Jakub Kucharz 409

Nagroda imienia Profesora Krzysztofa Krzemienieckiego za najlepszy opis przypadku

Regulamin konkursu

Niniejszy regulamin określa zasady i tryb przeprowadzania VI 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 2021 a 31 maja 2022 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 XXV 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

Maciej Krzakowski¹, Beata Jagielska², Tomasz Kubiawski^{3, 4}, Barbara Radecka^{5, 6}, Maria Sasiadek⁷, Bartosz Wasąg^{8, 9}, Piotr Wysocki¹⁰

¹Klinika Nowotworów Płuca i Klatki Piersiowej, Narodowy Instytut Onkologii im. M. Skłodowskiej-Curie — Państwowy Instytut Badawczy w Warszawie

²Szpital Grochowski im. dr med. Rafała Masztaka, Warszawa

³Klinika Onkologii i Immunoonkologii z Oddziałem Dziennym Terapii Onkologicznej, Samodzielny Publiczny Zakład Opieki Zdrowotnej MSWiA

z Warmińsko-Mazurskim Centrum Onkologii w Olsztynie

⁴Klinika Onkologii i Chorób Piersi CMKP w Warszawie

⁵Klinika Onkologii, Instytut Nauk Medycznych, Uniwersytet Opolski w Opolu

⁶Opolskie Centrum Onkologii im. Prof. Tadeusza Koszarowskiego

⁷Katedra i Zakład Genetyki, Uniwersytet Medyczny im. Piastów Śląskich we Wrocławiu

⁸Katedra i Zakład Biologii i Genetyki Medycznej, Gdański Uniwersytet Medyczny

⁹Laboratorium Genetyki Klinicznej, Uniwersyteckie Centrum Kliniczne w Gdańsku

¹⁰Katedra i Klinika Onkologii, Uniwersytet Jagielloński — *Collegium Medicum* w Krakowie

Leczenie chorych na zaawansowanego raka jelita grubego z mutacją w genie **BRAF^{V600E}**

Treatment of patients with *BRAF^{V600E}*-mutated advanced colorectal cancer

Adres do korespondencji:

Prof. dr hab. n. med. Maciej Krzakowski,
Klinika Nowotworów Płuca i Klatki Piersiowej,
Narodowy Instytut Onkologii
— Państwowy Instytut Badawczy
w Warszawie
ul. Wilhelma Konrada Roentgena 5
02-781 Warszawa
e-mail: maciej.krzakowski@pib-nio.pl

STRESZCZENIE

Postęp w zakresie rokowania chorych na raka jelita grubego jest między innymi związany z wprowadzaniem nowych metod systemowego leczenia ukierunkowanego molekularnie. Przykładem jest leczenie ukierunkowane chorych z mutacją *BRAF^{V600E}*. Obecne stanowisko ekspertów zostało przygotowane w celu przedstawienia uwarunkowań genetycznych i diagnostycznych oraz możliwych do wykorzystania metod leczenia chorych na zaawansowanego raka jelita grubego z mutacją w genie *BRAF^{V600E}*.

Słowa kluczowe: rak jelita grubego, zaawansowane stadium choroby, mutacja w genie *BRAF*, leczenie systemowe

ABSTRACT

An improvement in the prognosis of patients with colorectal cancer is related — among other factors — to the introduction of new methods of systemic therapies addressing molecular targets. Targeted treatment aimed at *BRAF^{V600E}* mutation is an example. The statement was prepared with the aim to present genetic determinants as well as available diagnostic and therapeutic methods in patients with *BRAF*-mutated advanced colorectal cancer.

Key words: colorectal cancer, advanced stage of disease, *BRAF* mutation, systemic therapy

Copyright © 2021 Via Medica

ISSN 2450-1646

e-ISSN 2450-6567

Onkol Prakt Klin Edu 2021; 7, 6: 347–360

Wprowadzenie

Rak jelita grubego (RJG) jest trzecim najczęściej występującym nowotworem u mężczyzn i drugim u kobiet (odpowiednio 11% i 9,5% wszystkich nowotworów). W Polsce rocznie rozpoznaje się około 18 000 nowych zachorowań na raka jelita grubego. Zachorowalność i umieralność w Polsce wzrasta.

W etiologii RJG są uwzględniane przyczyny niemodyfikowalne i związane z szeroko rozumianym środowiskiem. W grupie czynników niemodyfikalnych

istotne znaczenie mają wiek oraz zespoły genetycznie uwarunkowane. Około 75% przypadków RJG ma charakter spontaniczny.

Rokowanie chorych na RJG jest nadal niezadowolające, niezależnie od niewątpliwego postępu w zakresie możliwości profilaktyki i diagnostyki. Wskaźnik przeżyć 5-letnich nie przekracza w Polsce 50%. Wspomniana sytuacja uzasadnia poszukiwanie nowych metod leczenia chorych, które obejmują — między innymi — stosowanie leków ukierunkowanych molekularnie.

Mutacja aktywująca w genie *BRAF* występuje u około 10% chorych na RJG — jest częściej obserwowana u kobiet i osób w starszym wieku oraz jest związana z mniejszym zróżnicowaniem histologicznym i większym zaawansowaniem w chwili rozpoznania. Mutacje w genie *BRAF* częściej są stwierdzane w rakach położonych po prawej stronie jelita grubego. Najważniejszą okolicznością jest gorsze rokowanie chorych z mutacją w genie *BRAF*. W ostatnim czasie doszło do istotnej ewolucji w zakresie możliwości leczenia chorych z omawianym zaburzeniem genetycznym.

Obecne opracowanie zawiera stanowisko w zakresie możliwości optymalnego postępowania diagnostyczno-terapeutycznego u chorych na zaawansowanego RJG z mutacją w genie *BRAF*.

Genetyczne podłoże raka jelita grubego ze szczególnym uwzględnieniem znaczenia mutacji w genie *BRAF*

Podczas oceny znaczenia klinicznego zmian genetycznych w nowotworach należy wyróżnić zmiany genetyczne w komórkach nowotworowych, które determinują przebieg transformacji nowotworowej i przebieg kliniczny choroby (w tym odpowiedź na leczenie) oraz model występowania choroby (sporadyczny, rodzinny lub dziedziczny). Niezależnie od modelu rozwoju, komórki nowotworowe mają własny genom, charakteryzujący się specyficznymi cechami odmiennymi od genomu konstytucjonalnego chorego.

Okolo 5% raków jelita grubego (RJG) rozwija się na podłożu predyspozycji dziedzicznej autosomalnie, dominująco (rzadziej — autosomalnie recesywnie), determinującej zwiększone ryzyko zachorowania na RJG i uwarunkowanej germinálną mutacją w genach supresorowych lub genach mutatorowych [1, 2]. Do tych zespołów zalicza się:

- rodzinną polipowatość gruczolakowatą — uwarunkowaną mutacjami genu *APC*, dziedziczną autosomalnie, dominująco (forma klasyczna zespołu oraz formy łagodne, znane jako zespoły Turcota i Gardnera);
- dziedziczny autosomalnie i recesywnie zespół polipowatości związanej z mutacjami genu *MUTYH* (*MAP*, *MUTYH adenomatous polyposis*), który jest genem naprawy DNA kodującym białko kluczowe w procesie naprawy DNA przez usuwanie pojedynczych zasad (*BER*, *base excision repair*);
- dziedziczne autosomalnie, dominująco zespoły RJG rozwijające się na podłożu polipowatości hamartomatycznej — zespół Peutza-Jeghersa (uwarunkowany mutacjami genu *STK11*), zespół Cowden (mutacje genu *PTEN*), zespół dziedzicznej mieszanej polipowatości (mutacje genu *CRAC1*) i młodzieńcza

polipowatość jelita grubego (rozwijająca się na podłożu mutacji genów *BMPRIA* i *SMAD4*).

Spośród zespołów dziedzicznej i autosomalnie dominującej predyspozycji do RJG, jedynie w zespole Lyncha (*HNPCC*, *hereditary non-polyposis colorectal cancer*) nowotwór rozwija się w jelicie bez polipowatości. Nowotwór jest uwarunkowany mutacjami genów mutatorowych (*MLH1*, *MSH2*, *MSH6*, *PMS2* oraz *EPCAM*, kodujących białka naprawy DNA przez usuwanie źle sparowanych zasad) [3].

Okolo 15% przypadków zachorowań na RJG występuje rodzinie i jest dziedziczone wieloczynnikowo (współdziałanie czynników środowiskowych, potencjalnie rakotwórczych oraz genetycznych, które zwiększają wrażliwość osobniczą), a pozostałe okolo 75% stanowi chorobę sporadyczną [4]. Chorzy na RJG — klasyfikowanym jako nowotwór sporadyczny — nie mają żadnych obciążeń rodzinnych w tym kierunku, choć zachorowanie na RJG oznacza dla krewnych pierwszego stopnia zwiększenie ryzyka zachorowania o okolo 2% powyżej ryzyka populacyjnego.

Etiologia genetyczna raka jelita grubego

Etiologia genetyczna RJG jest wysoce heterogenna. Analiza zmian genetycznych w komórkach RJG pozwoliła na wyodrębnienie trzech głównych ścieżek transformacji nowotworowej, które obejmują:

1. Zmiany charakteryzujące się niestabilnością chromosomową (*CIN*, *chromosomal instability*), obserwowaną w okolo 85% RJG; Kluczowym zdarzeniem molekularnym w wymienionych wyżej zmianach są mutacje genu supresorowego *APC*, które współpracują z mutacjami genów *KRAS*, *PI3KCA*, *SMAD4* i *TP53*. Utrata stabilności chromosomowej prowadzi do kumulacji w komórkach nowotworowych aberracji chromosomowych (często mikroaberracji), które mogą prowadzić do zmiany ekspresji genów leżących w miejscach złamań chromosomów, amplifikacji i delecji fragmentów genomu. Zjawisko utraty heterozygotyczności (*LOH*, *loss of heterozygosity*) ma kluczowe znaczenie dla transformacji nowotworowej (nadekspresja onkogenów lub utrata funkcji genów supresorowych).
2. Zmiany charakteryzujące się niestabilnością mikrosatelitarną (*MSI*, *microsatellite instability*); Niestabilność mikrosatelitarna jest konsekwencją utraty funkcji genów mutatorowych i cechą charakterystyczną *HNPCC*, ale obecna jest też w okolo 15% sporadycznych raków jelita grubego. Zjawisko *MSI* polega na somatycznym i wysoce zmiennym zwielokrotnieniu (rzadziej zmniejszeniu) liczby powtórzeń krótkich sekwencji złożonych z kilku nukleotydów (mikrosatelity). Zjawisko to, jeśli wystąpi w regionie regulatorowym, prowadzi do zmiany ekspresji genów, często o kluczo-

wym znaczeniu w transformacji nowotworowej (geny supresorowe, mutatorowe lub onkogeny).

3. Zmiany charakteryzujące się niestabilnością metylacyjną (CIMP, *CpG island methylator phenotype*); Metylacja wysp CpG jest powszechnym mechanizmem epigenetycznej regulacji ekspresji genów, odgrywającym kluczową rolę w różnicowaniu biologicznych funkcji komórek organizmu. Komórki nowotworowe charakteryzują się szczególnym wzorem metylacji — hipermetylacji (inaktywacji) ulegają wybiórczo regiony promotorowe genów supresorowych i mutatorowych, podczas gdy obniżeniu ulega poziom globalnej metylacji w komórce, co prowadzi do aktywacji protoonkogenów i zmniejszenia stabilności chromosomowej komórek. Dla nowotworów o wysokiej CIMP charakterystyczna jest obecność mutacji genu *BRAF* i nieobecność mutacji genów *TP53*.

Klasyfikacja molekularna raka jelita grubego

Rak jelita grubego jest pojęciem obejmującym nowotwory o zróżnicowanej etiologii genetycznej oraz odmiennych cechach biologicznych determinujących przebieg kliniczny choroby i odpowiedź na leczenie. Zmienność przebiegu klinicznego choroby oraz odmiennosc odpowiedzi na stosowane leczenie są niewątpliwie wynikiem heterogenności genetycznej. Międzynarodowe Konsorcjum do spraw Klasyfikacji Raka Jelita Grubego (*Colorectal Cancer Subtyping Consortium*) w 2015 roku opracowało holistyczną klasyfikację molekularną RJG, opartą na specyficznym wzorze ekspresji genów (*Consensus Molecular Subtypes of Colorectal Cancer*), dzielącą RJG na 4 podgrupy o określonej charakterystyce klinicznej:

1. CMS1 (*Consensus Molecular Subtype I*); Występuje u około 14% chorych z RJG i charakteryzuje się wysoką częstością mutacji, MSI, CIMP oraz wysoką immunogennością. Cechuje się obecnością mutacji genów *BRAF* i *TGFBR2* oraz niską liczbą somatycznych zmian liczby kopii (SCNA, *somatic copy number aberration*). Występuje głównie u osób starszych i kobiet oraz charakteryzuje się późnym początkiem, lokalizacją w proksymalnym odcinku jelita grubego, wysokim stopniem złośliwości i gorszym rokowaniem.
2. CMS2 (*Canonical*); Występuje u około 37% chorych z RJG, charakteryzuje się niestabilnością chromosomową oraz aktywacją ścieżek sygnałowych WNT i MYC, mutacjami genów *APC* i *TP53*. Zmiany najczęściej zlokalizowane są w dystalnym odcinku jelita i mają lepsze rokowanie.
3. CMS3 (*Metabolic*); Występuje u około 13% chorych z RJG, charakteryzuje się dysregulacją metaboliczną, stabilnością mikrosatelitarną i metylacyjną, umiarkowaną CIN oraz mutacjami genów *APC* i *RAS*.

4. CMS4 (*Mesenchymal*);

Występuje u około 23% chorych z RJG, charakteryzuje się dominującą aktywacją genu kodującego transformujący czynnik wzrostu (*TGFβ*, *transforming growth factor β*), naciekaniem podścieliska i naczyńogenezą, stabilnością mikrosatelitarną i metylacyjną, wysoką liczbą somatycznych zmian liczby kopii (SCNA). Nowotwory są zwykle bardziej zaawansowane klinicznie, a rokowanie chorych jest gorsze.

Guzy o mieszanej charakterystyce występują u około 13% chorych z rozpoznaniem RJG i stanowią prawdopodobnie typ przejściowy między powyższymi grupami [5, 6].

Znaczenie mutacji genu *BRAF* w raku jelita grubego

Heterogenność genetyczna w RJG jest niewątpliwie jedną z głównych przyczyn niepowodzeń leczenia. Poprawienie rokowania może być związane z postępowaniem personalizowanym w oparciu o znajomość zmian molekularnych oraz prowadzącym do hamowania proliferacji, migracji komórek i angiogenezy.

Głównym celem leczenia ukierunkowanego w RJG jest szlak rozpoczynający się od genu *EGFR* aktywującego z kolei ścieżkę genów położonych poniżej i biorących udział w inicjacji i progresji transformacji nowotworowej (*RAS-RAF-MAPK/MEK-ERK*) oraz ścieżkę *PI3K/PIP2/PIP3/AKT/mTOR*, biorącą udział głównie w regulacji proliferacji, migracji komórek, angiogenezy i apoptozy [7]. Do określenia rokowania i strategii terapeutycznej rekomendowana jest obecnie ocena mutacji genów rodziny *RAS* (pan-*RAS*), mutacji *BRAF* oraz ocena stabilności mikrosatelitarnej [8]. U około 30–50% chorych są obecne mutacje genów *RAS* [9, 10], a u około 10% występują mutacje genu *BRAF*. Wymienione zaburzenia najczęściej wykluczają się (w komórkach raka występują mutacje genów *RAS* lub *BRAF*) [11]. Najczęstszą mutacją *BRAF* jest, należący do klasy I mutacji *BRAF* (aktywujące kinazy), wariant V600E (obecny u około 90% zaawansowanych RJG z mutacją *BRAF*), a rzadziej stwierdza się mutacje w kodonach 464, 469, 597 lub 601 (klasa II mutacji *BRAF* — również aktywujące kinazy) i mutacje w kodonach 287, 459, 466, 467, 469, 581, 594, 595 i 596 (klasa III mutacji — nie wykazują aktywności kinazy, nie działają na ścieżce zależnej od *RAS* i pozostają zależne od ścieżki *ERK*) [7]. Mutacje *BRAF* — inne niż V600E (*BRAF non-V600E*) — występują u około 2% chorych na zaawansowane RJG z mutacją *BRAF* — obserwowany jest wówczas odmienny przebieg kliniczny choroby (chorzy młodszy i częściej mężczyźni, częściej nowotwory o mniejszym stopniu złośliwości i lewostronnej lokalizacji; mediana przeżycia jest wyższa niż chorych zarówno z mutacją *BRAFV600E*, jak i bez mutacji *BRAF*) [12].

Odmienność molekularna i kliniczna RJG z mutacjami genu *BRAF* jest podstawą do wyodrębnienia typu CMS1. Oprócz omówionych powyżej charakterystycznych cech klinicznych typ CMS1 charakteryzuje się specyficznym przebiegiem procesu przerzutowania w porównaniu z nowotworami bez mutacji *BRAF* — najczęściej przerzuty są stwierdzane w otrzewnej lub odległych węzłach chłonnych i rzadziej w płucach [13]. Wspomniana lokalizacja przerzutów, utrudniająca zabieg ich usunięcia, jest jedną z przyczyn gorszego rokowania (mediana przeżycia — 10,4 wobec 34,7 miesiąca). Badania nad przebiegiem choroby u osób z przerzutami RJG charakteryzującymi się mutacją genu *BRAF* i odmienną stabilnością mikrosatelitarną (MSS/*BRAF* wobec MSI/*BRAF*) wykazały, że wariant *BRAFV600E* jest samodzielnym markerem molekularnym złego rokowania. U chorych na zaawansowanego RJG MSI jest negatywnym czynnikiem rokowniczym, zależnym od obecności mutacji *BRAF* [13].

Odmienność molekularna i kliniczna przerzutów RJG charakteryzujących się mutacjami genu *BRAF* sprawiła, że dla chorych została opracowana metoda celowanego leczenia i prowadzone są dalsze badania nad jej optymalizacją [11, 14]. Nawet najbardziej precyzyjnie dobrana terapia celowana, oparta na zmianach molekularnych w komórkach raka, ma ograniczoną w czasie skuteczność ze względu na niestabilność genetyczną nowotworów z powodu oporności na leczenie w związku z uzyskaniem przewagi proliferacyjnej przez odporne kłony komórkowe. Wspomniane zjawisko jest szczególnie nasilone u chorych z mutacjami *BRAF*, MSI i CIMP [14].

Diagnostyka molekularna chorych na raka jelita grubego — perspektywa diagnostyki

Materiał do badań

Badania molekularne u chorych z rozpoznaniem RJG wykonuje się głównie z wykorzystaniem DNA wyizolowanego z materiału tkankowego utrwalonego w formalinie i zatopionego w parafinie. Przed przystąpieniem do analiz molekularnych konieczne jest przeprowadzenie oceny patomorfologicznej w celu wybrania materiału odpowiedniego pod względem ilości i jakości oraz określenia zawartości komórek nowotworowych [15]. Wspomniany proces jest istotny, ponieważ materiał tkankowy zły jakościowo lub zawierający zbyt małą liczbę komórek nowotworowych może być przyczyną uzyskania niediagnostycznego lub nieprawdziwie ujemnego wyniku analizy molekularnej [16, 17]. Ocenę zawartości komórek nowotworowych w materiale tkankowym przeprowadza się z wykorzystaniem preparatu wybarwionego hematoksyliną i eozyną. Wymagana minimalna frakcja

komórek nowotworowych w porównaniu z komórkami prawidłowymi będzie zależeć od metody genotypowania. Wykazano, że w przypadku metod o małej czułości (np. sekwencjonowanie bezpośrednie metodą Sangera) wykorzystanie materiału zawierającego mniej niż 30% komórek nowotworowych może prowadzić do uzyskania nieprawdziwie ujemnych wyników [18]. W materiale o małej zawartości komórek nowotworowych przed przystąpieniem do izolacji DNA i dalszych analiz molekularnych konieczne może być przeprowadzenie makro- lub mikrodysekcji [19].

Do identyfikacji wariantów somatycznych, charakterystycznych dla komórek nowotworowych, w genach *KRAS*, *NRAS* i *BRAF* można wykorzystać krążące nowotworowe DNA (ctDNA, *circulating tumour DNA*) — uzyskanie rzetelnych wyników wymaga użycia odpowiednich próbek oraz bezwzględne przestrzeganie instrukcji dotyczącej pobierania, transportu i późniejszej preparatyki materiału [19].

U wybranych chorych z rozpoznaniem RJG wskazane może być przeprowadzenie badań mających na celu identyfikację wariantów germinalnych, obecnych we wszystkich komórkach chorego, w genach *MLH1*, *MSH2*, *MSH6* oraz *PMS2* [19]. Do badań tych wykorzystuje się DNA wyizolowany z krwi żyłnej pobranej na podstawowy antykoagulant, czyli wersenian dwusodowy (EDTA, *ethylenediaminetetraacetic acid*).

Diagnostyka molekularna

Diagnostyka molekularna chorych na RJG powinna być prowadzona w medycznych laboratoriach diagnostycznych lub pracowniach molekularnych zakładów patomorfologii. Wymienione ośrodki powinny posiadać wykwalifikowany personel, udokumentowane doświadczenie w prowadzeniu analiz molekularnych oraz systematycznie uczestniczyć w zewnątrzlaboratoryjnych kontrolach jakości. Wykorzystywane testy diagnostyczne muszą charakteryzować się odpowiednią wydajnością (czułością i specyficznością diagnostyczną), powtarzalnością oraz odtwarzalnością. Wynik analizy genów *KRAS*, *NRAS* i *BRAF* powinien zostać przekazany do lekarza kierującego w ciągu maksymalnie 7 dni roboczych od momentu otrzymania próbki przez laboratorium.

Analiza genów *RAS*

Mutacje genów *KRAS* i *NRAS* pojawiają się na wczesnym etapie procesu nowotworzenia i prowadzą do konstytutywnej aktywacji szlaków zależnych od kinazy białkowej aktywowanej mitogenami (MAPK, *mitogen-activated protein kinase*) i kinazy 3-fosfoinozydowej (PI3K, *phosphoinositide 3-kinase*) [20]. Liczne badania wykazały, że mutacje genów *KRAS* i *NRAS* są identyfikowane odpowiednio u 40% i 4% chorych

na RJG, przy czym zdecydowana większość wariantów genetycznych jest wykrywana w kodonach G12, G13 i Q61 (95%) [21].

Rutynowa diagnostyka molekularna powinna pozwolić na wykrycie wariantów genetycznych zlokalizowanych w kodonach 12., 13., 59., 61., 117. i 146. oraz 12., 13., 59., 61. i 117. — odpowiednio — genów *KRAS* i *NRAS*. Powszechnie do analizy eksonów 2., 3., 4. tych genów stosuje się technikę reakcji łańcuchowej polimerazy w czasie rzeczywistym (qPCR, *quantitative polymerase chain reaction*). Wykorzystywane jest również sekwencjonowanie kolejnej generacji (NGS, *next generation sequencing*) oraz coraz rzadziej sekwencjonowanie bezpośrednie metodą Sangera.

Analiza stanu genu *BRAF*

Warianty mutacji w genie *BRAF* wykrywa się u około 8–12% chorych z rozpoznaniem zaawansowanego RJG [22]. U ponad 90% chorych identyfikowana jest mutacja punktowa w kodonie V600 powodująca zamianę waliny na kwas glutaminowy (p.V600E) [22]. Wykrycie mutacji w genie *BRAF* może być pomocne nie tylko w podjęciu decyzji dotyczących sposobu leczenia, ale pozwala również na odróżnienie guzów sporadycznych od dziedzicznie uwarunkowanych. Badania wykazały, że mutacje w genie *BRAF* występują często w guzach sporadycznych, w których stwierdzono wysoką MSI (MSI-H) (63,5%), ale rzadko są wykrywane w tkance nowotworowej pochodzącej osób z zespołem Lyncha (1,4%) [23].

Analizy molekularne powinny umożliwić wykrycie przynajmniej wariantów zlokalizowanych w kodonie V600. Analogicznie do genów *KRAS* i *NRAS*, badania genu *BRAF* mogą być prowadzone przy użyciu techniki qPCR, NGS lub sekwencjonowania bezpośredniego metodą Sangera.

Identyfikacja defektów systemu naprawy DNA (dMMR)

Coraz częściej u chorych na RJG wykonuje się badania mające na celu identyfikację zaburzeń systemu naprawy nieprawidłowo sparowanych nukleotydów DNA (dMMR, *mismatch repair deficient*) [19]. Zaburzenia o typie dMMR prowadzą do MSI i są diagnozowane u około 15% chorych [23]. Przeprowadzenie wymienionych badań umożliwia nie tylko rozpoznanie nowotworów dziedzicznych, ale może również wpływać na leczenie [19, 23].

Do wykrycia zaburzeń systemu MMR wykorzystuje się badanie MSI oparte na analizie markerów mikrosatelitarnych DNA lub wynikach badań immunohistochemicznych i molekularnych pozwalających na ocenę ekspresji oraz analizę sekwencji genów *MLH1*, *MSH2*, *MSH6* i *PMS2*.

Badanie MSI polega na analizie profili allelicznych markerów mikrosatelitarnych DNA w tkance nowotworowej. Do przeprowadzenia badania może być konieczne wykorzystanie tkanki prawidłowej (materiał referencyjny). Analizy są wykonywane z wykorzystaniem metody PCR lub NGS [19, 23].

Badania immunohistochemiczne pozwalają na ocenę ekspresji białek MLH1, MSH2, MSH6 i PMS2. W tkance nowotworu z aktywnym systemem naprawy nieprawidłowo sparowanych nukleotydów DNA obserwuje się ekspresję wszystkich wymienionych wyżej białek. Brak natomiast ekspresji jakiegokolwiek spośród wspomnianych białek może wskazywać obecność mutacji inaktywującej w genie kodującym określony produkt białkowy i upośledzenie aktywności systemu MMR [23].

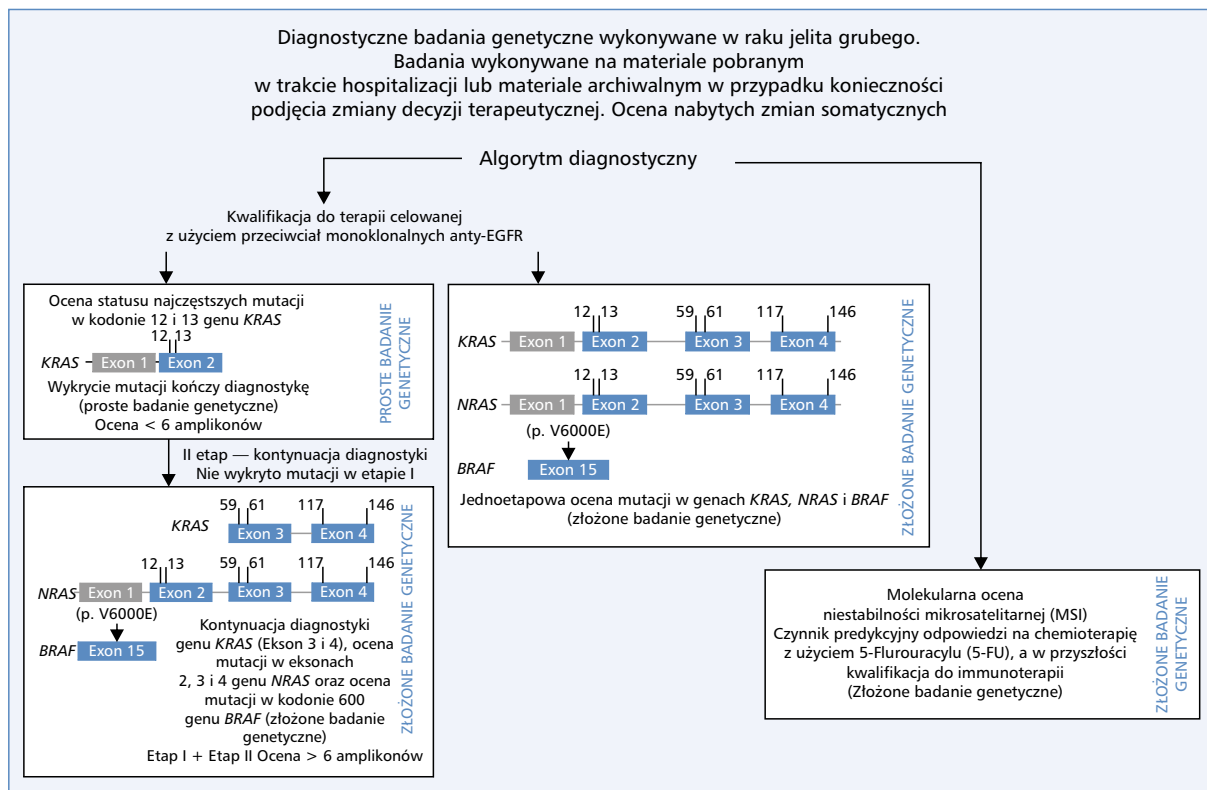
U chorych z podejrzeniem dziedzicznego RJG bez polipowatości (zespół Lyncha) możliwe jest wykonanie analizy sekwencji kodującej genów *MLH1*, *MSH2*, *MSH6* i *PMS2*. Badanie to przeprowadzone z wykorzystaniem krwi obwodowej oraz metody NGS pozwala na identyfikację patogennych wariantów germinalnych w obrębie wskazanych genów [23].

Diagnostyka molekularna chorych na raka jelita grubego — perspektywa onkologa

U większości chorych na RJG pierwszym etapem postępowania jest leczenie chirurgiczne. Kolejnym etapem jest systemowe leczenie uzupełniające. W przypadku nawrotu choroby — w zależności od sytuacji klinicznej — stosowane jest leczenie systemowe pierwszej linii. Leczenie uzupełniające nie stanowi „pierwszej linii leczenia” — wymienione określenie odnosi się do pierwszego zastosowania chemioterapii samodzielnej lub skojarzonej z lekami ukierunkowanymi w zaawansowanym stadium choroby. W przypadku dalszej progresji mówimy o leczeniu drugiej i kolejnej linii.

Istotnym elementem mającym wpływ na wskaźnik przeżyć całkowitych jest dostęp do leczenia w postaci zaawansowanych metod celowanych, który jest uwarunkowany między innymi dostępnością diagnostyki genetycznej. W zaawansowanym RJG stosuje się przeciwciała monoklonalne. Koniecznym warunkiem włączenia leków ukierunkowanych jest wykonanie badań oceniających stan genów *KRAS*, *NRAS* i *BRAF*. W zależności od przyjętego przez laboratoria genetyczne schematu diagnostycznego badania mogą być rozliczane jako proste lub złożone. W pewnych sytuacjach klinicznych coraz większe znaczenie ma ocena MSI.

Strategia diagnostyczna jest zazwyczaj podejmowana przez diagnostę na podstawie obowiązujących standardów w laboratorium. Laboratorium oznaczające mutacje może wykonywać diagnostykę z uwzględnieniem dwóch



Rycina 1. Algorytm diagnostyczny wykonywanych badań genetycznych w nowotworach jelita grubego

wariantów merytorycznych i jednocześnie rozliczeniowych przeprowadzenia analizy molekularnej (ryc. 1).

W pierwszym wariancie ocenie podlega fragment genu *KRAS* (kodony 12. i 13.), w którym najczęściej występują mutacje. W sytuacji potwierdzenia obecności mutacji diagnostyka jest zakończona. Badanie powinno być rozliczone jako proste badanie genetyczne. Przy braku mutacji diagnostyka jest kontynuowana dalej i jest poszerzana o ocenę pozostałych fragmentów genów *KRAS*, *NRAS* i *BRAF*. W tym wypadku badanie jest rozliczane jako złożone badanie genetyczne.

Drugi wariant wykonywanej diagnostyki w zaawansowanym RJG zakłada jednoczesne wykonanie oceny obecności mutacji w genach *KRAS*, *NRAS*, *BRAF*. W tej sytuacji powinno być rozliczone złożone badanie genetyczne w chorobach nowotworowych. Stan genów *KRAS*, *NRAS*, *BRAF* jest najczęściej oceniany z wykorzystaniem bezpośredniego sekwencjonowania metodą Sangera lub qPCR. Kategoria badań genetycznych, czyli „proste badanie genetyczne”, zakłada wykonanie oznaczeń genetycznych metodą sekwencjonowania Sangera, to znaczy zsekwencjonowanie 1–6 amplikonów lub zastosowanie prostego testu diagnostycznego (z reguły qPCR). Dotyczy to sytuacji, kiedy mutacje wykrywane są w genie *KRAS* bez konieczności rozszerzania badania na pozostałe geny (*NRAS/BRAF*). Kategoria złożone badanie genetyczne zakłada wykonywanie oznaczeń genetycznych metodą Sangera, to znaczy zsekwencjo-

nowaniem od 6–40 amplikonów lub wykonanie analizy z użyciem reakcji PCR, w tym przypadku użyciem jej modyfikacji, czyli reakcji qPCR oceniającej zmiany w dużym szerszym zakresie niż miało to miejsce w prostym badaniu genetycznym.

W praktyce najczęściej wykorzystywanymi metodami oceny stanu genów *KRAS/NRAS/BRAF* są:

1. sekwencjonowanie: dideoksy, pirosekwencjonowanie — czułość metody 10–20%, czas analizy od 5 do 10 dni;
2. metody oparte na PCR — czułość 1–5%, czas analizy poniżej 5 dni roboczych;
3. NGS — czułość 0,1–10%, czas analizy około 10 dni lub więcej.

Nie ma wątpliwości, że kontrola jakości mająca na celu kompleksowe sprawdzenie procedury diagnostycznej od otrzymania materiału, oceny zawartości komórek nowotworowych w preparacie, izolacji kwasów nukleinowych (DNA/RNA), przeprowadzenia oceny wariantów genetycznych aż do przygotowania raportu (wyniku) dla klinicysty/patomorfologa/chorego pozwala na utrzymanie wysokiej jakości pracy laboratorium i daje szansę na przekazanie wiarygodnych oraz przydatnych klinicznie wyników. Niestety, udział w systemie kontroli jakości jest dość kosztowny. Zasadne jest, aby uzyskały takie wsparcie systemowe — przykładowo — z Ministerstwa Zdrowia. Z drugiej strony udział w kontroli jakości powinien być standardem obowiązującym wszystkie

laboratoria genetyczne. Nie ma wątpliwości, że wysoka jakość wyników badań przekłada się bezpośrednio na prawidłową kwalifikację chorych do innowacyjnych terapii, obniża w rezultacie jej koszty i zwiększa dostępność do terapii [24–26].

Rokownicze znaczenie mutacji *BRAF*^{V600E} u chorych na raka jelita grubego

Mutacja *V600E* genu *BRAF* występuje u 8–12% chorych na RJG i jest negatywnym czynnikiem prognostycznym [27–30] z uwagi na agresywność fenotypu. Nowotwory z mutacją genu *BRAF* cechuje również większa częstość rozsiewu do otrzewnej i narządów mięszkowych (np. wątroba i płuca). U części chorych mutacji *BRAF* towarzyszyć może obecność mutacji w *PIK3CA* (13% chorych) oraz *PTEN* (22% chorych) [31–33].

Wpływ mutacji *BRAF* na rokowanie jest odmienny w zależności od klinicznego zaawansowania nowotworu. W jednym z retrospektywnych badań obecność mutacji w genie *BRAF* była niezależnym czynnikiem prognostycznym dla czasu przeżycia całkowitego (OS, *overall survival*) i wolnego od choroby (DFS, *disease-free survival*) u chorych na RJG w stopniu II i III zaawansowania klinicznego [34]. Niezależną wartość prognostyczną mutacji potwierdzono również w retrospektywnej analizie obejmującej wyniki badań PETACC-3, EORTC 40993, SAKK 60-00, przy czym nie potwierdzono w niej negatywnego wpływu mutacji na częstość nawrotów po radykalnym leczeniu chirurgicznym [35, 36].

Wpływ mutacji *BRAF*^{V600E} na rokowanie jest ściśle powiązany z obecnością MSI oraz poprawnym funkcjonowaniem systemu MMR. Obecność insercji lub delecji w sekwencjach mikrosatelitarnych determinuje niestabilność genomową. Guzy z nagromadzeniem zmian w sekwencjach mikrosatelitarnych — tzw. wysoką MSI (MSI-H, *microsatellite instability high*) częściej zlokalizowane są w odcinku proksymalnym jelita grubego i cechują się słabym zróżnicowaniem histologicznym oraz masywnym naciekaniem podścieliska przez komórki limfocytarne [37]. Chorzy, u których obecność mutacji *BRAF* współistnieje z MSI, cechują się lepszym rokowaniem w porównaniu z osobami bez niestabilności (MSS, *microsatellite stability*), stąd też dominującym jest pogląd, że obecność MSI-H znosi niekorzystny wpływ mutacji *BRAF*^{V600E} na rokowanie [36, 38, 39]. Obecność MSI stanowi korzystny rokowniczo czynnik u chorych na RJG wyłącznie w stopniu II i III zaawansowania klinicznego. Jak wykazali Blaker i wsp., w grupie chorych z MSI-H obecność mutacji *BRAF*^{V600E} nie wpływa istotnie na OS w stosunku do chorych z prawidłowym stanem *BRAF* i MSS [40]. Chorzy z mutacją w genie *BRAF* lub MSS mieli natomiast istotnie skrócony OS oraz czas przeżycia zależny od choroby i czas wolny od nawrotu choroby

w porównaniu do chorych z obecnością mutacji w genie *BRAF* lub MSI. Obecność mutacji *BRAF* wpływała również na czas przeżycia zależny od choroby (DFS, *disease-specific survival*) u chorych MSS w stopniu III i IV zaawansowania klinicznego, ale nie miała wpływu na rokowanie u chorych w stopniu II zaawansowania klinicznego choroby nowotworowej. Wyjaśnieniem jest równoważenie onkogenego efektu mutacji i wtórnego powstawania agresywnego fenotypu przez silną stymulację układu immunologicznego oraz aktywację odpowiedzi skierowanej przeciwko komórkom nowotworowym będącej wynikiem MSI.

Kombinacja cechy prawidłowego stanu genu *BRAF* i MSS występuje z równą częstością we wszystkich stopniach zaawansowania RJG w przeciwieństwie do zmutowanego genu *BRAF* lub *MSS* rozpoznawanego głównie u chorych z zaawansowanym nowotworem. Nowotwory cechujące się obecnością MSI-H, bez względu na status genu *BRAF*, stwierdzane są głównie w nowotworach zaawansowanych miejscowo, co tłumaczy opisany wcześniej brak wpływu mutacji *BRAF* na rokowanie u chorych w stopniu III zaawansowania klinicznego. Odsetek chorych z mutacją *BRAF* lub *MSS* zwiększa się wraz ze wzrostem stopnia zaawansowania klinicznego choroby nowotworowej (1,9% w stopniu I do 8% w stopniu IV). W grupie chorych z rozpoznaniem RJG w III stopniu zaawansowania mutacja w genie *BRAF* lub *MSS* łączy się z istotnym skróceniem czasu do nawrotu choroby oraz czasu przeżycia po rozpoznaniu nawrocie. Podobnej zależności nie wykazano w grupie chorych z MSI [41]. U chorych z MSS w stopniu III zaawansowania klinicznego wpływ mutacji *BRAF* na rokowanie był niezależny od liczby zajętych węzłów chłonnych oraz rodzaju zastosowanej chemioterapii adiuwantowej [40]. W przypadku nowotworów w I lub II stopniu zaawansowania klinicznego, u których mutacji *BRAF* nie towarzyszy MSI, nie obserwuje się agresywnego przebiegu choroby nowotworowej i skrócenia przeżycia całkowitego [36]. Rokowanie w tej grupie chorych ulega istotnemu pogorszeniu w przypadku wystąpienia nawrotu choroby, co jest konsekwencją gorszej odpowiedzi na zastosowaną chemioterapię [41, 42]. Gorsze rokowanie w przypadku nawrotu choroby dotyczy również chorych w stopniu III zaawansowania klinicznego. Mimo potwierdzenia — między innymi w badaniu CALGB89803 — negatywnego wpływu na przeżycie całkowite chorych w stopniu III z mutacją *BRAF* [43], oznaczanie tego zaburzenia nie ma charakteru negatywnego czynnika prognostycznego nawrotu choroby po leczeniu radykalnym. Analiza zbiorcza wyników badań NSABP-C07 i NSABD-C08 wykazała natomiast, że obecność mutacji *BRAF* miała istotnie niekorzystny czas przeżycia po nawrocie choroby [44].

Wartość rokownicza mutacji w genie *BRAF* u chorych z rozpoznaniem zaawansowanego RJG poddanych

resekcji chirurgicznej zmian przerzutowych zlokalizowanych w narządach miękkich jest niejednoznaczna, co wynika z ograniczonej liczby chorych objętych analizami. Metastazektomie są wykonywane u nie więcej niż 1–4% chorych z mutacją *BRAF* w IV stopniu zaawansowania. W grupie chorych poddanych resekcji zmian przerzutowych z wątroby obecność mutacji *BRAF* była negatywnym czynnikiem rokowniczym dla przeżycia całkowitego. Podobne wyniki zaprezentowali Schirripa i wsp., oceniający wartość prognostyczną mutacji w genach *RAS* i *BRAF* u chorych z rozsianym RJG poddanych resekcji chirurgicznej zmian w wątrobie. Odsetek chorych z mutacją w analizowanej populacji wyniósł 4%. Ryzyko nawrotu u chorych z mutacją w genie *BRAF* było istotnie większe od obserwowanego dla wszystkich chorych objętych badaniem i zależało od stopnia zaawansowania zmian pozawątrobowych, wystąpienia przerzutów synchronicznych oraz możliwości uzyskania radykalności wycięcia przerzutów. Obecność mutacji w genie *BRAF* związana była również z istotnym skróceniem OS chorych (22,6 wobec 63,0 miesiąca dla wszystkich chorych objętych badaniem) oraz zwiększeniem ryzyka zgonu. Czynniki istotnie wpływającymi na wskaźniki przeżycia chorych były stopień sprawności ogólnoustrojowej, obecność zmian pozawątrobowych, prawostronna lokalizacja guza pierwotnego oraz brak doszczętności chirurgicznej. Analiza molekularna wykazała u większości chorych współistnienie mutacji genu *BRAF* z nieobecnością MSI [45].

Nieobecność MSI w komórkach nowotworowych u chorych poddanych metastazektomii zmian w wątrobie jest zjawiskiem stosunkowo częstym, choć trudno jest jednoznacznie określić wpływ na rokowanie. Umeda i wsp., analizując grupę 100 chorych z synchronicznymi lub metachronicznymi przerzutami do wątroby poddanych metastazektomii, nie stwierdzili u żadnego z nich współistnienia mutacji *BRAF* i MSI [46]. Obecność mutacji *BRAF* — podobnie jak w innych analizach — wiązała się z gorszym rokowaniem. Około 1/3 chorych z mutacją genu *BRAF* pozostawało przy życiu po roku od wykonanej resekcji zmian przerzutowych (około 94% dla chorych z prawidłowym stanem genu *BRAF*). Nie odnotowano natomiast przeżyć 3-letnich, które były udziałem 77% chorych bez mutacji genu *BRAF*. Co ważniejsze, u 64% chorych z prawidłowym stanem genu *BRAF* nie stwierdzono nawrotu choroby w pierwszym roku od wykonania metastazektomii w przeciwieństwie do chorych z mutacją, którzy wszyscy doświadczyli nawrotu choroby w okresie krótszym niż rok od resekcji zmian przerzutowych. Nieco inne dane dotyczące czasu przeżycia chorych pochodzą z pracy Teng i wsp., którzy ocenili wartość rokowniczą mutacji *BRAF* u chorych z zaawansowanym RJG poddanych resekcji chirurgicznej zmian przerzutowych w wątrobie [47]. Na podstawie przeprowadzonych analiz wykazali

oni, podobnie jak Schirripa i wsp., skrócenie mediany OS u chorych z mutacją w genie *BRAF*, ale wartości median były istotnie gorsze od raportowanych przez Schirripa i wsp. [45]. Obserwacja cytowana nie podważa negatywnego znaczenia predykcyjnego mutacji *BRAF* w tej grupie chorych, lecz może być wynikiem prowadzenia analiz statystycznych w małych liczebnie populacjach. Obecność mutacji *BRAF* oraz wykazanie jej negatywnego wpływu na rokowanie u chorych poddanych metastazektomii zmian w wątrobie nie powinny być zasadniczym parametrem decydującym o kwalifikacji chorego do takiego postępowania [35]. Analiza danych z Mayo Clinic przedstawiona przez Johnson i wsp. wskazuje na wydłużenie mediany OS oraz czasu przeżycia wolnego od progresji choroby (PFS, *progression-free survival*) chorych z mutacją w genie *BRAF* poddanych doszczętniej resekcji zmian przerzutowych w porównaniu z osobami bez mutacji leczonymi wyłącznie zachowawczo (mediany OS i PFS — odpowiednio — 29,1 i 22,7 miesiąca oraz 13,6 i 6,2 miesiąca). Co ważniejsze, wykonana przez autorów ocena wpływu różnych czynników na czas przeżycia chorych z mutacją *BRAF* (wiek, płeć, lokalizacja guza pierwotnego, stosowana chemioterapia, obecności synchronicznych lub metachronicznych zmian przerzutowych) wskazała jednoznacznie na wartość metastazektomii w leczeniu tej grupy chorych [48]. Mediana PFS po wykonanej metastazektomii wyniosła 9,7 miesiąca, a czynnikami wpływającymi na OS były rozsiew choroby podstawowej do otrzewnej oraz współistnienie mutacji *BRAF*^{V600E} z MSI (mediany — odpowiednio — 19,6 miesiąca wobec 23,8 miesiąca dla *BRAF*^{V600E}/MSS).

Przegląd metod leczenia chorych na zaawansowanego raka jelita grubego z mutacją *BRAF*^{V600E}

Chemioterapia, leki biologiczne i skojarzenia

Standardowa chemioterapia u chorych na zaawansowanego RJG obejmuje połączenie fluoropirymidyny z irynotekaniem lub oksaliplatyną. Wtórne analizy podgrup w wielu badaniach klinicznych z randomizacją wskazują na brak korzyści terapeutycznych z konwencjonalnej dwulekowej chemioterapii u chorych z mutacją *BRAF*^{V600E} [49]. Dane z badań retrospektywnych wskazują, że mediana PFS dla pierwszych trzech linii konwencjonalnej chemioterapii wynosi — odpowiednio — 6,3, 2,5 i 2,6 miesiąca [50]. Wiele chorych nie otrzymuje kolejnych (poza pierwszą) linii leczenia z powodu dynamicznej progresji i pogorszenia stanu sprawności. Uzasadnione jest poszukiwanie bardziej intensywnych strategii, którymi są — przykładowo — trójlewkowa chemioterapia FOLFOXIRI lub skojarzenie

chemioterapii z przeciwciałami anti-EGFR lub lekami antyangiogennymi.

Schemat FOLFOXIRI w skojarzeniu z bewacyzumabem zastosowany w leczeniu pierwszej linii w badaniu II fazy pozwolił u chorych z mutacją *BRAF*^{V600E} uzyskać mediany PFS i OS o wartości odpowiednio 11,8 miesiąca i 24,1 miesiąca [51]. W badaniu III fazy TRIBE wykazano poprawę przeżycia przy zastosowaniu schematu FOLFOXIRI z bewacyzumabem w porównaniu z dwulekową chemioterapią FOLFIRI z bewacyzumabem. W podgrupie chorych z mutacją *BRAF*^{V600E} przewaga intensywniejszego leczenia była klinicznie znacząca, ale statystycznie nieznamienista, co prawdopodobnie było związane z małą (28) liczbą chorych (mediany OS i PFS — odpowiednio — 19,0 wobec 10,7 miesiąca i 7,5 wobec 5,5) [52]. Badanie TRIBE-2, w którym stosowano chemioterapię FOLFOXIRI z bewacyzumabem lub FOLFOX i następnie FOLFIRI także w połączeniu z bewacyzumabem, potwierdziło korzyść w zakresie wskaźników obiektywnych odpowiedzi w całej populacji, natomiast w podgrupie 66 chorych z mutacją *BRAF* nie wykazano znaczącej poprawy [53].

Niedawno przeprowadzona metaanaliza obejmująca 5 badań z randomizacją porównujących FOLFOXIRI z bewacyzumabem do schematów dwulekowych z bewacyzumabem nie wykazała w analizie podgrup żadnej przewagi schematu trójlekowego u chorych z mutacją *BRAF*^{V600E} [54].

W analizie zbiorczej badań AVF2107g i AGITG MAX, w których stosowano bewacyzumab dołączony do różnych schematów chemioterapii, stan genu *BRAF* miał znaczenie prognostyczne. Nie przewidywał wyniku leczenia bewacyzumabem, chociaż dane wykazały liczbową poprawę przeżycia pod wpływem leczenia antyangiogenne [55, 56].

Badano także inne leki antyangiogenne, ponieważ dane z badań przedklinicznych wskazują, iż mutacja *BRAF* może modulować odpowiedź nowotworu na takie leczenie. W badaniu VELOUR oceniono wpływ dodania afliberceptu do chemioterapii FOLFIRI w leczeniu drugiej linii. W analizie przeżycia stratyfikowanego według biomarkerów prognostycznych w podgrupie z mutacją *BRAF* odnotowano poprawę OS w porównaniu z populacją bez mutacji, jednak różnica nie była statystycznie znamienista [57]. Podobne wyniki uzyskano w przypadku ramucyrumabu dodanego do chemioterapii FOLFIRI w badaniu RAISE [58]. Korzyść ze stosowania leków antyangiogennych nie została zatem statystycznie udowodniona w tej populacji chorych. Trudność w udowodnieniu może jednak wynikać z małej liczebności podgrup chorych z mutacją *BRAF*^{V600E} (36 w badaniu VELOUR i 41 w badaniu RAISE). Leczenie antyangiogenne nie może przełamać negatywnego wpływu prognostycznego mutacji *BRAF*^{V600E}, jednak odnotowane w powyższych badaniach wskaźniki ryzyka

sugerują, że ma ono pewną wartość w tej szczególnej populacji chorych.

W odniesieniu do przeciwciał skierowanych przeciw receptorowi dla naskórkowego czynnika wzrostu (EGFR, *epidermal growth factor receptor*) dostępne dane są sprzeczne. Dodanie panitumumabu do chemioterapii FOLFOX (badanie PRIME) lub FOLFIRI (badanie PICCOLO) nie wykazało korzyści klinicznych, a nawet odnotowano negatywny wpływ skojarzenia chemioterapii z leczeniem anti-EGFR na przeżycie chorych z mutacją *BRAF* w badaniu PICCOLO [59, 60].

Przeprowadzono także zbiorczą analizę danych uzyskanych w badaniach z randomizacją CRYSTAL i OPUS oceniających dodanie cetuksymabu do chemioterapii FOLFIRI lub FOLFOX w leczeniu pierwszej linii chorych bez mutacji w kodonie 12. i 13. eksonu 2. genu *KRAS*. Wykazano poprawę pod względem wskaźników odpowiedzi i przeżycia w podgrupie chorych z mutacją *BRAF*^{V600E} na skutek zastosowania skojarzonego leczenia, ale obserwowane różnice nie były statystycznie znamienne [61]. Wyniki powinny być interpretowane z dużą ostrożnością z uwagi na bardzo małą liczebność podgrupy chorych z mutacją *BRAF*^{V600E} (59 chorych w badaniu CRYSTAL i 11 chorych w badaniu OPUS). Autorzy tej analizy zbiorczej sugerowali, że mutacja *BRAF*^{V600E} nie wydaje się czynnikiem predykcyjnym oporności na terapię anti-EGFR tylko niekorzystnym czynnikiem rokowniczym.

W celu wyjaśnienia predykcyjnej roli mutacji *BRAF*^{V600E} u chorych leczonych przeciwciałami anti-EGFR przeprowadzono dwie metaanalizy badań klinicznych II i III fazy z zastosowaniem cetuksymabu lub panitumumabu samodzielnie lub w połączeniu z chemioterapią w pierwszej, drugiej lub kolejnej linii [62, 63]. Pierwsza metaanaliza wykazała, że przeciwciała anti-EGFR nie poprawiały znacząco przeżycia u chorych z mutacją *BRAF*^{V600E} w porównaniu do standardowej chemioterapii lub najlepszego leczenia wspomagającego. Druga metaanaliza również nie wykazała znaczącej poprawy w zakresie wskaźników przeżycia. Podczas porównywania czasu przeżycia całkowitego między podgrupą z mutacją *BRAF*^{V600E} i prawidłowym stanem genu, test interakcji nie był istotny statystycznie — autorzy uważają, że mutacja *BRAF*^{V600E} nie powinna ograniczać możliwości zastosowania przeciwciał anti-EGFR.

Metaanalizy powyższe nie dostarczają zatem dostatecznych dowodów pozwalających ustalić zależność między leczeniem anti-EGFR (monoterapia lub w skojarzeniu z chemioterapią) i stanem *BRAF* dla wskaźników przeżycia. Obie analizy podlegają przy tym pewnym ograniczeniom, które obejmują dużą różnorodność populacji chorych, schematów chemioterapii i linii leczenia. Kwestia znaczenia predykcyjnego mutacji *BRAF*^{V600E} powinna być natomiast oceniona w badaniach prospektywnych. Należy podkreślić, że

zalecenia ESMO (*European Society of Medical Oncology*) i NCCN (*National Comprehensive Cancer Network*) nie rekomendują stosowania przeciwciał anti-EGFR bez jednoczesnego blokowania kinazy BRAF w tej populacji chorych [64, 65].

Podjęto również próbę porównania aktywności terapii antyangiogennej i anti-EGFR, kojarzącej bewacyzumab lub cetuksymab z trójlekową chemioterapią FOLFOXIRI w badaniu II fazy z randomizacją FIRE 4.5 [66]. Pierwszorzędowy punkt końcowy (założono względną poprawę wskaźnika odpowiedzi obiektywnych o 37,5% pod wpływem cetuksymabu) nie został osiągnięty. Odnotowano wyraźną przewagę liczbową leczenia z bewacyzumabem zarówno w odniesieniu do wskaźnika odpowiedzi (60% wobec 49%, $p = 0,33$) i mediany PFS (10 wobec 6 miesięcy; $p = 0,01$), co szczególnie dotyczyło chorych z prawostronną lokalizacją pierwotnego guza — różnica nie była jednak statystycznie znamienne. Dane dotyczące czasu przeżycia ogółem są niedojrzałe, ale w chwili analizy mediany nie różniły się statystycznie.

Inhibitory kinazy BRAF

W ostatniej dekadzie inhibitory kinazy BRAF (wemurafenib, dabrafenib i encorafenib) — stosowane w monoterapii lub w skojarzeniu z inhibitorami kinazy MEK — poprawiły wyniki leczenia chorych na czerniaki skóry i błon śluzowych z mutacją $BRAF^{V600E}$ oraz wykazały obiecującą aktywność w niedrobnokomórkowym raku płuca z obecnością wymienionej mutacji. W badaniach przedklinicznych odnotowano, iż wemurafenib stosowany w monoterapii hamuje proliferację komórek i wzrastanie nowotworu w liniach komórkowych RJG z mutacją $BRAF^{V600E}$ [67]. Wyniki badania II fazy oceniającego aktywność wemurafenibu u leczonych uprzednio chorych na przerzutowego RJG z mutacją $BRAF^{V600E}$ okazały się rozczarowujące. Spośród 21 chorych tylko jeden osiągnął częściową odpowiedź, u siedmiu odnotowano stabilizację choroby z medianą PFS i OS — odpowiednio — 7,7 miesiąca i 2,1 miesiąca [68].

Oceny farmakokinetyczne sugerują, że rozbieżne odpowiedzi na inhibitory kinazy BRAF w czerniaku i RJG wynikają z różnic w podstawowej biologii guza. Komórki RJG w odróżnieniu od czerniaka mają pochodzenie nabłonkowe i wykazują ekspresję EGFR. Przypuszcza się, że brak odpowiedzi na monoterapię inhibitorem kinazy BRAF wynika przynajmniej częściowo z aktywacji zwrotnej EGFR, powodującej reaktywację szlaku sygnałowego kinazy aktywowanej mitogenem (MAPK, *mitogen activated protein kinase*) [67, 69]. Skojarzenie inhibitorów kinazy BRAF oraz EGFR pozwala hamować przekazywanie sygnału szlakiem MAPK, co przekłada się na większą aktywność leczenia [70]. Obecne kierunki badań nad zastosowaniem leków molekularnie

ukierunkowanych w leczeniu chorych na RJG z mutacją $BRAF^{V600E}$ obejmują skojarzenie inhibitorów BRAF, EGFR i MEK.

Wyniki pierwszego w historii badania fazy III BE-ACON — oceniającego takie postępowanie w grupie uprzednio leczonych chorych — ustanowiły nowy standard postępowania w zaawansowanym RJG z mutacją $BRAF^{V600E}$. Leczenie okazało się na tyle wartościowe, że podjęto próby zastosowania u chorych wcześniej niepoddawanych leczeniu. W badaniu II fazy AN-CHOR CRC skojarzenie zawierające encorafenib, binimetynib i cetuksymab wykazało znaczną aktywność w leczeniu pierwszej linii. Oszacowany przez badacza i potwierdzony w ocenie niezależnych ekspertów odsetek obiektywnych odpowiedzi (pierwszorzędowy punkt końcowy) wyniósł 47,8% [95% przedział ufności (CI) 37,3–58,5], a odsetek kontroli choroby osiągnął 88%. Wartości wskaźników przeżycia były umiarkowanie zachęcające (mediany PFS i OS — odpowiednio — 5,8 miesiąca i 17,2 miesiąca) [71]. Skojarzenie encorafenibu z cetuksymabem stosowane wyłącznie lub w połączeniu z chemioterapią jest obecnie oceniane w badaniu III fazy BREAKWATER [72].

Inhibitory punktów kontrolnych odpowiedzi immunologicznej

U około 15% chorych na raka jelita grubego (4–20% zależnie od stopnia klinicznego zaawansowania) występuje MSI-H. Ten szczególny fenotyp, będący wyrazem upośledzenia mechanizmów dMMR, może być związany z dziedzicznym niedoborem aktywności genów naprawczych w zespole Lyncha lub jest wynikiem sporadycznie występującego wyłączenia funkcji genu (najczęściej w mechanizmie epigenetycznym), co ma miejsce znacznie częściej. W rakach ze sporadyczną MSI mutacja $BRAF^{V600E}$ występuje kilkakrotnie częściej niż w rakach o fenotypie stabilnym (MSS), natomiast prawie nigdy mutacja $BRAF^{V600E}$ nie jest obecna w rakach powstałych na podłożu zespołu Lyncha [49, 73, 74]. Z kolei wśród raków z mutacją $BRAF^{V600E}$ fenotyp MSI występuje nawet w 40% przypadków. W populacyjnej kohorcie 1253 chorych zidentyfikowano 193 przypadki z MSI-H, wśród których 52% miało także mutację $BRAF^{V600E}$, natomiast 55% chorych z mutacją $BRAF^{V600E}$ miało fenotyp MSI-H [75].

Przyczyny współwystępowania sporadycznego MSI-H z mutacją $BRAF^{V600E}$ nie są do końca poznane. Niestabilność genomu towarzysząca upośledzeniu mechanizmów naprawy uszkodzeń DNA tłumaczy zwiększoną częstotliwość mutacji ogółem (w tym również mutacji $BRAF^{V600E}$). Większość raków jelita grubego z mutacją $BRAF^{V600E}$ rozwija się na podłożu polipów ząbkowanych, w których obserwuje się metylację promotora i wyciszenie kluczowych genów supresorowych. Sugeruje się,

że fenotyp MSI-H może łagodzić niekorzystny wpływ rokowniczy mutacji *BRAF*^{V600E} szczególnie we wczesnym stadium choroby [76]. Raki o fenotypie MSI-H z mutacją *BRAF*^{V600E} mają mniej agresywny przebieg kliniczny i lepsze OS w porównaniu z rakami MSS z mutacją *BRAF*^{V600E} [49].

Biorąc pod uwagę częste współistnienie MSI-H z mutacją *BRAF*^{V600E}, uważa się, że inhibitory punktów kontrolnych odpowiedzi immunologicznej (np. pembrolizumab lub niwolumab) mogą być wartościowym leczeniem w omawianej populacji chorych. W badaniu II fazy CHECKMATE-142 oceniano leczenie niwolumabem w skojarzeniu lub nie z ipilimumabem u chorych na RJG z cechą MSI-H/dMMR. W kohorcie chorych z mutacją *BRAF*^{V600E} uzyskano 25% i 55% obiektywnych odpowiedzi pod wpływem leczenia niwolumabem lub podczas immunoterapii skojarzonej oraz obserwowano możliwość trwałej kontroli choroby, a wyniki te są znacząco lepsze niż uzyskiwane pod wpływem chemioterapii [77, 78]. Dalsza obserwacja wykazała w grupie chorych z mutacją *BRAF*^{V600E} otrzymujących skojarzoną immunoterapię zwiększenie odsetka odpowiedzi obiektywnych do 70% (wynik wyższy o kilka punktów procentowych w porównaniu z podgrupą bez mutacji *BRAF*^{V600E}) [79].

W badaniu klinicznym KEYNOTE-177 pembrolizumab stosowany w leczeniu pierwszej linii chorych na zaawansowanego RJG z MSI-H był równie aktywny u chorych z i bez mutacji *BRAF*^{V600E} [80].

Obecnie nie ma dowodów, pozwalających przyjąć, że bardziej intensywna immunoterapia jest aktywniejsza u chorych z mutacją *BRAF*^{V600E}, co w przyszłości będzie przedmiotem badań.

Jak dotąd, nie przeprowadzono badań bezpośrednio porównujących immunoterapię z leczeniem ukierunkowanym na kinazę BRAF. Niektórzy eksperci uważają, że — z uwagi na potencjał trwałej kontroli choroby pod wpływem immunoterapii — stosowanie inhibitorów immunologicznych punktów kontrolnych może być leczeniem pierwszego wyboru u chorych na RJG MSI-H z mutacją *BRAF*^{V600E}. Należy jednak pamiętać o braku bezpośrednich dowodów na słuszność takiego postępowania. Mimo wspólnej cechy molekularnej kliniczny profil takiego chorego bywa bardzo zróżnicowany. Wymieniony profil może być w przyszłości wskazówką wyboru właściwego leczenia lub odpowiedniej sekwencji metod.

Nowe kierunki badań nad leczeniem systemowym

Obecnie prowadzonych jest wiele badań poszczególnych faz oceniających stosowanie leków molekularnie ukierunkowanych (anty-BRAF, anty-MEK, anty-EGFR) w różnych skojarzeniach. Nowym kierunkiem badań jest skojarzenie wymienionych leków z inhibitorami szlaku Wnt/beta-katenina lub inhibitorami kinazy PI3K.

Leczenie chirurgiczne chorych z przerzutami

Rak jelita grubego jest nowotworem, który w przypadku obecności ograniczonej liczby przerzutów jest możliwy do wyleczenia [81]. Korzyści z chirurgicznego leczenia są uwarunkowane starannym doбором chorych. Z uwagi na niekorzystne znaczenie rokownicze mutacji *BRAF*^{V600E}, istotne jest pytanie o wpływ wspomnianej nieprawidłowości genetycznej na decyzje o leczeniu chirurgicznym.

W jednoośrodkowym retrospektywnym badaniu z udziałem 92 chorych wykazano, że obecność mutacji *BRAF*^{V600E} była związana z rzadszym występowaniem choroby ograniczonej do wątroby (41% wobec 63%; $p < 0,01$), a u chorych z mutacją rzadziej możliwa była resekcja przerzutów (41% wobec 26%; $p < 0,01$) [82]. Spośród poddanych metastazektomii, chorzy z mutacją *BRAF*^{V600E} w porównaniu z pozostałymi osiągnęli krótsze przeżycie wolne od nawrotu (mediana — 7 wobec 11 miesięcy, $p = 0,084$) i gorsze wskaźniki 2-letnich OS (61% wobec 86%; $p = 0,003$). W grupie chorych poddanych resekcji z zamiarem wyleczenia nawrót choroby wystąpił u 90% chorych z mutacją *BRAF*^{V600E}. Nie ma wyników badań prospektywnych dotyczących tego zagadnienia, ale — z uwagi na charakterystykę rozsiewu raka z mutacją *BRAF*^{V600E} oraz wysokie ryzyko nawrotu — resekcja przerzutów w tej populacji może być rozważana tylko u bardzo starannie wybranych chorych z przerzutami ograniczonymi do wątroby, u których wcześniej uzyskano trwałą kontrolę choroby w odpowiedzi na leczenie systemowe.

Metody leczenia ukierunkowanego molekularnie u chorych na raka jelita grubego z mutacją w genie *BRAF*^{V600E}

Odkrycie istotnej roli mutacji *BRAF*^{V600E} w kształtowaniu agresywnego fenotypu komórek RJG pozwoliło na zidentyfikowanie celu molekularnego dla leczenia systemowego. W odróżnieniu od komórek czerniaka, w których samodzielna blokada zmutowanej kinazy BRAF lub równoległa blokada bezpośrednio powiązanych ze sobą kinaz BRAF i MEK pozwala na osiągnięcie kontroli procesu nowotworowego, w przypadku RJG nie obserwowano takich efektów [83, 84]. Fakt ten związany jest z funkcjonowaniem w komórkach nowotworów nabłonkowych pętli ujemnego sprzężenia zwrotnego między kinazą BRAF a domeną wewnątrzkomórkową receptora EGFR [67]. Tym samym, zablokowanie kinazy BRAF prowadzi do nadmiernej aktywności sygnalizacyjnej EGFR, który przez równoległe szlaki transdukcji sygnału, na przykład PI3K-AKT-mTOR, stymuluje złośliwą biologię komórki nowotworowej.

Konsekwencją powyższych obserwacji było rozpoczęcie badań nad aktywnością przeciwnowotworową równoległej blokady kinazy BRAF oraz receptora EGFR. W otwartym, randomizowanym badaniu II fazy SWOG S1406 porównano skojarzenie irynotekanu, cetuksymabu i wemurafenibu (ramię eksperymentalne) z irynotekaniem i cetuksymabem (ramię kontrolne) w grupie 160 — wcześniej leczonych — chorych na przerzutowego RJG z mutacją *BRAF*^{V600E}. Terapia trójlekowa zwiększyła kilkukrotnie odsetek obiektywnych odpowiedzi i kontroli choroby (odpowiednio w ramieniu eksperymentalnym i kontrolnym — 17% wobec 4% oraz 65% wobec 21%). Zastosowanie wemurafenibu wiązało się ze znaczącą redukcją względnego ryzyka progresji lub zgonu o 50% przy medianach PFS wynoszących odpowiednio 4,2 miesiąca i 2,0 miesiące. U 42% chorych z ramienia kontrolnego w momencie progresji zastosowano schemat trójlekowy, co wpłynęło na brak różnicy badania w zakresie OS.

Równoległe do badania SWOG S1406 toczyło się badanie III fazy BEACON obejmujące 665 chorych, po niepowodzeniu pierwszej i drugiej linii chemioterapii. Chorych przydzielano losowo, w stosunku 1 : 1 : 1, do trzech ramion otrzymujących odpowiednio: (1) enkorafenib (inhibitor BRAF), binimetynib (inhibitor MEK) oraz cetuksymab — ramię eksperymentalne pierwsze, (2) enkorafenib i cetuksymab — ramię eksperymentalne drugie, oraz (3) chemioterapię z wyboru lekarza (cetuksymab + irynotekan lub cetuksymab + FOLFIRI) — ramię kontrolne. W badaniu nie stosowano procedury *cross-over*. Najbardziej aktualne wyniki — po medianie obserwacji wynoszącej prawie 14 miesięcy — wykazały znaczącą poprawę OS w obu ramionach eksperymentalnych w porównaniu z grupą kontrolną [85] — mediana w obu ramionach eksperymentalnych wynosiła 9,3 miesiąca wobec 5,9 miesiąca w grupie kontrolnej. Strategie terapeutyczne wykorzystujące enkorafenib umożliwiły znaczącą redukcję ryzyka zgonu o 40% (schemat trójlekowy) i 39% (schemat dwulekowy). Odsetek przeżyć 6-miesięcznych wynosił 71% dla terapii trójlekowej oraz 65% dla dwulekowej i nie różniły się istotnie między ramionami eksperymentalnymi, a w ramieniu kontrolnym odsetek przeżyć 6-miesięcznych wynosił 47%. Mediany PFS wynosiły 4,3 miesiąca (terapia trójlekowa), 4,2 miesiąca (terapia dwulekowa) oraz 1,5 miesiąca (ramię kontrolne) [86]. Terapia trójlekowa zmniejszyła względne ryzyko progresji lub zgonu o 62%, a dwulekowa o 60%. Odsetek obiektywnych odpowiedzi i stabilizacji choroby wynosił 26% i 42% (terapia trójlekowa), 20% i 54% (terapia dwulekowa) oraz 2% i 29% (ramię kontrolne), a progresję przy pierwszej ocenie stwierdzono odpowiednio u 10%, 7% i 34% chorych. Najczęstsze działania niepożądane obserwowane we wszystkich ramionach badania BEACON obejmowały biegunkę, wysypkę trądzikopodobną, nudności, wy-

mioty i zmęczenie, ale były one zdecydowanie najmniej nasilone w ramieniu z terapią dwulekową. W analizach jakości życia chorych uczestniczących w badaniu BEACON opartym na formularzach QLQ C30 i FACT-C wykazano znaczącą poprawę w ramionach eksperymentalnych, przy czym oba te ramiona nie różniły się między sobą [87].

Podsumowanie

Nowe możliwości leczenia systemowego chorych na RJG niewątpliwie poprawiają rokowanie. Wprowadzenie leczenia anty-BRAF i immunoterapii zwiększyło spektrum możliwości i mieści się w koncepcji personalizowanego postępowania przeciwnowotworowego. Obie — wymienione wyżej — możliwości leczenia zostały uwzględnione w wytycznych ESMO i NCCN.

Piśmiennictwo

- Nagy R, Sweet K, Eng C. Highly penetrant hereditary cancer syndromes. *Oncogene*. 2004; 23(38): 6445–6470, doi: [10.1038/sj.onc.1207714](https://doi.org/10.1038/sj.onc.1207714), indexed in Pubmed: [15322516](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/15322516/).
- Garber JE, Offit K. Hereditary cancer predisposition syndromes. *J Clin Oncol*. 2005; 23(2): 276–292, doi: [10.1200/JCO.2005.10.042](https://doi.org/10.1200/JCO.2005.10.042), indexed in Pubmed: [15637391](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/15637391/).
- Stjepanovic N, Moreira L, Carneiro F, et al. ESMO Guidelines Committee. Electronic address: clinicalguidelines@esmo.org. Hereditary gastrointestinal cancers: ESMO Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up†. *Ann Oncol*. 2019; 30(10): 1558–1571, doi: [10.1093/annonc/mdz233](https://doi.org/10.1093/annonc/mdz233), indexed in Pubmed: [31378807](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/31378807/).
- McCartan D, Chatterjee S. Hereditary and familial cancer. *Surgery (Oxford)*. 2018; 36(3): 145–150, doi: [10.1016/j.mpsur.2017.12.003](https://doi.org/10.1016/j.mpsur.2017.12.003).
- Guinney J, Dienstmann R, Wang X, et al. The consensus molecular subtypes of colorectal cancer. *Nat Med*. 2015; 21(11): 1350–1356, doi: [10.1038/nm.3967](https://doi.org/10.1038/nm.3967), indexed in Pubmed: [26457759](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/26457759/).
- Inamura K. Colorectal Cancers: An Update on Their Molecular Pathology. *Cancers (Basel)*. 2018; 10(1), doi: [10.3390/cancers10010026](https://doi.org/10.3390/cancers10010026), indexed in Pubmed: [29361689](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/29361689/).
- Tie J, Desai J. Targeting BRAF mutant metastatic colorectal cancer: clinical implications and emerging therapeutic strategies. *Target Oncol*. 2015; 10(2): 179–188, doi: [10.1007/s11523-014-0330-0](https://doi.org/10.1007/s11523-014-0330-0), indexed in Pubmed: [25119972](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/25119972/).
- NCCN Clinical Practice Guidelines in Oncology. https://www.nccn.org/professionals/physician_gls/default.aspx (21.03.2020).
- Sveen A, Kopetz S, Lothe RA. Biomarker-guided therapy for colorectal cancer: strength in complexity. *Nat Rev Clin Oncol*. 2020; 17(1): 11–32, doi: [10.1038/s41571-019-0241-1](https://doi.org/10.1038/s41571-019-0241-1), indexed in Pubmed: [31289352](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/31289352/).
- Siddiqui AD, Piperdi B. KRAS mutation in colon cancer: a marker of resistance to EGFR-I therapy. *Ann Surg Oncol*. 2010; 17(4): 1168–1176, doi: [10.1245/s10434-009-0811-z](https://doi.org/10.1245/s10434-009-0811-z), indexed in Pubmed: [19936839](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/19936839/).
- Xie YH, Chen YX, Fang JY. Comprehensive review of targeted therapy for colorectal cancer. *Signal Transduct Target Ther*. 2020; 5(1): 22, doi: [10.1038/s41392-020-0116-z](https://doi.org/10.1038/s41392-020-0116-z), indexed in Pubmed: [32296018](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/32296018/).
- Jones J, Renfro L, Al-Shamsi H, et al. Non-V600BRAF Mutations Define a Clinically Distinct Molecular Subtype of Metastatic Colorectal Cancer. *J Clin Oncol*. 2017; 35(23): 2624–2630, doi: [10.1200/jco.2016.71.4394](https://doi.org/10.1200/jco.2016.71.4394).
- 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](https://doi.org/10.1002/cncr.26086), indexed in Pubmed: [21456008](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/21456008/).
- 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/).
- van Krieken JH, Jung A, Kirchner T, et al. KRAS mutation testing for predicting response to anti-EGFR therapy for colorectal carcinoma:

- proposal for an European quality assurance program. *Virchows Arch.* 2008; 453(5): 417–431, doi: [10.1007/s00428-008-0665-y](https://doi.org/10.1007/s00428-008-0665-y), indexed in Pubmed: [18802721](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/18802721/).
16. Dijkstra JR, Heideman DAM, Meijer GA, et al. KRAS mutation analysis on low percentage of colon cancer cells: the importance of quality assurance. *Virchows Arch.* 2013; 462(1): 39–46, doi: [10.1007/s00428-012-1356-2](https://doi.org/10.1007/s00428-012-1356-2), indexed in Pubmed: [23242173](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/23242173/).
 17. Tsiatis AC, Norris-Kirby A, Rich RG, et al. Comparison of Sanger sequencing, pyrosequencing, and melting curve analysis for the detection of KRAS mutations: diagnostic and clinical implications. *J Mol Diagn.* 2010; 12(4): 425–432, doi: [10.2353/jmol dx.2010.090188](https://doi.org/10.2353/jmol dx.2010.090188), indexed in Pubmed: [20431034](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/20431034/).
 18. Tol J, Dijkstra JR, Vink-Börger ME, et al. High sensitivity of both sequencing and real-time PCR analysis of KRAS mutations in colorectal cancer tissue. *J Cell Mol Med.* 2010; 14(8): 2122–2131, doi: [10.1111/j.1582-4934.2009.00788.x](https://doi.org/10.1111/j.1582-4934.2009.00788.x), indexed in Pubmed: [19453520](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/19453520/).
 19. Van Cutsem E, Cervantes A, Adam R, et al. ESMO consensus guidelines for the management of patients with metastatic colorectal cancer. *Ann Oncol.* 2016; 27(8): 1386–1422, doi: [10.1093/annonc/mdw235](https://doi.org/10.1093/annonc/mdw235), indexed in Pubmed: [27380959](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/27380959/).
 20. Ebi H, Corcoran RB, Singh A, et al. Receptor tyrosine kinases exert dominant control over PI3K signaling in human KRAS mutant colorectal cancers. *J Clin Invest.* 2011; 121(11): 4311–4321, doi: [10.1172/JCI57909](https://doi.org/10.1172/JCI57909), indexed in Pubmed: [21985784](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/21985784/).
 21. Dienstmann R, Connor K, Byrne AT, et al. COLOSSUS Consortium. Precision Therapy in RAS Mutant Colorectal Cancer. *Gastroenterology.* 2020; 158(4): 806–811, doi: [10.1053/j.gastro.2019.12.051](https://doi.org/10.1053/j.gastro.2019.12.051), indexed in Pubmed: [31972237](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/31972237/).
 22. Margonis GA, Buettner S, Andreatos N, et al. Association of BRAF Mutations With Survival and Recurrence in Surgically Treated Patients With Metastatic Colorectal Liver Cancer. *JAMA Surg.* 2018; 153(7): e180996, doi: [10.1001/jamasurg.2018.0996](https://doi.org/10.1001/jamasurg.2018.0996), indexed in Pubmed: [29799910](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/29799910/).
 23. Ma H, Brosens LAA, Offerhaus GJ, et al. Pathology and genetics of hereditary colorectal cancer. *Pathology.* 2018; 50(1): 49–59, doi: [10.1016/j.pathol.2017.09.004](https://doi.org/10.1016/j.pathol.2017.09.004), indexed in Pubmed: [29169633](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/29169633/).
 24. Praca zbiorowa. Optymalizacja diagnostyki patomorfologicznej i molekularnej oraz leczenia raka płuc ICD10-C34. 2020.
 25. Praca zbiorowa. Wpływ zmiany finansowania badań diagnostycznych genetycznych na dostępność do terapii innowacyjnych. 2020.
 26. EQA colon 2017.
 27. French AJ, Sargent DJ, Burgart LJ, et al. Prognostic significance of defective mismatch repair and BRAF V600E in patients with colon cancer. *Clin Cancer Res.* 2008; 14(11): 3408–3415, doi: [10.1158/1078-0432.CCR-07-1489](https://doi.org/10.1158/1078-0432.CCR-07-1489), indexed in Pubmed: [18519771](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/18519771/).
 28. Kalady MF, DeJulius KL, Sanchez JA, et al. BRAF mutations in colorectal cancer are associated with distinct clinical characteristics and worse prognosis. *Dis Colon Rectum.* 2012; 55(2): 128–133, doi: [10.1097/DCR.0b013e31823c08b3](https://doi.org/10.1097/DCR.0b013e31823c08b3), indexed in Pubmed: [2228154](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/2228154/).
 29. Ogino S, Noshio K, Kirkner GJ, et al. CpG island methylator phenotype, microsatellite instability, BRAF mutation and clinical outcome in colon cancer. *Gut.* 2009; 58(1): 90–96, doi: [10.1136/gut.2008.155473](https://doi.org/10.1136/gut.2008.155473), indexed in Pubmed: [18832519](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/18832519/).
 30. Samowitz WS, Sweeney C, Herrick J, et al. Poor survival associated with the BRAF V600E mutation in microsatellite-stable colon cancers. *Cancer Res.* 2005; 65(14): 6063–6069, doi: [10.1158/0008-5472.CAN-05-0404](https://doi.org/10.1158/0008-5472.CAN-05-0404), indexed in Pubmed: [16024606](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/16024606/).
 31. Chen D, Huang JF, Liu K, et al. BRAFV600E mutation and its association with clinicopathological features of colorectal cancer: a systematic review and meta-analysis. *PLoS One.* 2014; 9(3): e90607, doi: [10.1371/journal.pone.0090607](https://doi.org/10.1371/journal.pone.0090607), indexed in Pubmed: [24594804](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/24594804/).
 32. Ogino S, Noshio K, Kirkner GJ, et al. PIK3CA mutation is associated with poor prognosis among patients with curatively resected colon cancer. *J Clin Oncol.* 2009; 27(9): 1477–1484, doi: [10.1200/JCO.2008.18.6544](https://doi.org/10.1200/JCO.2008.18.6544), indexed in Pubmed: [19237633](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/19237633/).
 33. Zarkavelis G, Boussios S, Papadaki A, et al. Current and future biomarkers in colorectal cancer. *Ann Gastroenterol.* 2017; 30(6): 613–621, doi: [10.20524/aog.2017.0191](https://doi.org/10.20524/aog.2017.0191), indexed in Pubmed: [29118555](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/29118555/).
 34. Fariña-Sarasqueta A, van Lijschoten G, Moerland E, et al. The BRAF V600E mutation is an independent prognostic factor for survival in stage II and stage III colon cancer patients. *Ann Oncol.* 2010; 21(12): 2396–2402, doi: [10.1093/annonc/mdq258](https://doi.org/10.1093/annonc/mdq258), indexed in Pubmed: [20501503](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/20501503/).
 35. Nakayama I, Hirota T, Shinozaki E. Mutation in Colorectal Cancers: From Prognostic Marker to Targetable Mutation. *Cancers (Basel).* 2020; 12(11), doi: [10.3390/cancers12113236](https://doi.org/10.3390/cancers12113236), indexed in Pubmed: [33152998](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/33152998/).
 36. Roth AD, Tejpar S, Delorenzi M, et al. Prognostic role of KRAS and BRAF in stage II and III resected colon cancer: results of the translational study on the PETACC-3, EORTC 40993, SAKK 60-00 trial. *J Clin Oncol.* 2010; 28(3): 466–474, doi: [10.1200/JCO.2009.23.3452](https://doi.org/10.1200/JCO.2009.23.3452), indexed in Pubmed: [20008640](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/20008640/).
 37. Ashktorab H, Ahuja S, Kannan L, et al. A meta-analysis of MSI frequency and race in colorectal cancer. *Oncotarget.* 2016; 7(23): 34546–34557, doi: [10.18632/oncotarget.8945](https://doi.org/10.18632/oncotarget.8945), indexed in Pubmed: [27120810](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/27120810/).
 38. Phipps AI, Buchanan DD, Makar KW, et al. BRAF mutation status and survival after colorectal cancer diagnosis according to patient and tumor characteristics. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev.* 2012; 21(10): 1792–1798, doi: [10.1158/1055-9965.EPI-12-0674](https://doi.org/10.1158/1055-9965.EPI-12-0674), indexed in Pubmed: [22899730](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/22899730/).
 39. Phipps AI, Limburg PJ, Baron JA, et al. Association between molecular subtypes of colorectal cancer and patient survival. *Gastroenterology.* 2015; 148(1): 77–87.e2, doi: [10.1053/j.gastro.2014.09.038](https://doi.org/10.1053/j.gastro.2014.09.038), indexed in Pubmed: [25280443](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/25280443/).
 40. Bläker H, Alwers E, Arnold A, et al. The Association Between Mutations in BRAF and Colorectal Cancer-Specific Survival Depends on Microsatellite Status and Tumor Stage. *Clin Gastroenterol Hepatol.* 2019; 17(3): 455–462.e6, doi: [10.1016/j.cgh.2018.04.015](https://doi.org/10.1016/j.cgh.2018.04.015), indexed in Pubmed: [29660527](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/29660527/).
 41. Taieb J, Le Malicot K, Shi Q, et al. Prognostic Value of BRAF and KRAS Mutations in MSI and MSS Stage III Colon Cancer. *J Natl Cancer Inst.* 2017; 109(5), doi: [10.1093/jnci/djw272](https://doi.org/10.1093/jnci/djw272), indexed in Pubmed: [28040692](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/28040692/).
 42. Sinicrope FA, Shi Q, Allegra CJ, et al. Association of DNA Mismatch Repair and Mutations in BRAF and KRAS With Survival After Recurrence in Stage III Colon Cancers: A Secondary Analysis of 2 Randomized Clinical Trials. *JAMA Oncol.* 2017; 3(4): 472–480, doi: [10.1001/jama-oncol.2016.5469](https://doi.org/10.1001/jama-oncol.2016.5469), indexed in Pubmed: [28006055](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/28006055/).
 43. Ogino S, Shima K, Meyerhardt JA, et al. Predictive and prognostic roles of BRAF mutation in stage III colon cancer: results from intergroup trial CALGB 89803. *Clin Cancer Res.* 2012; 18(3): 890–900, doi: [10.1158/1078-0432.CCR-11-2246](https://doi.org/10.1158/1078-0432.CCR-11-2246), indexed in Pubmed: [22147942](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/22147942/).
 44. Gavin PG, Colangelo LH, Fumagalli D, et al. Mutation profiling and microsatellite instability in stage II and III colon cancer: an assessment of their prognostic and oxaliplatin predictive value. *Clin Cancer Res.* 2012; 18(23): 6531–6541, doi: [10.1158/1078-0432.CCR-12-0605](https://doi.org/10.1158/1078-0432.CCR-12-0605), indexed in Pubmed: [23045248](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/23045248/).
 45. Schirripa M, Bergamo F, Cremolini C, et al. BRAF and RAS mutations as prognostic factors in metastatic colorectal cancer patients undergoing liver resection. *Br J Cancer.* 2015; 112(12): 1921–1928, doi: [10.1038/bjc.2015.142](https://doi.org/10.1038/bjc.2015.142), indexed in Pubmed: [25942399](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/25942399/).
 46. Kubota N, Taniguchi F, Nyuya A, et al. Poor prognosis of KRAS or BRAF mutant colorectal liver metastasis without microsatellite instability. *J Hepatobiliary Pancreat Sci.* 2013; 20(2): 223–233, doi: [10.1007/s00534-012-0531-9](https://doi.org/10.1007/s00534-012-0531-9), indexed in Pubmed: [23010994](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/23010994/).
 47. Teng HW, Huang YC, Lin JK, et al. BRAF mutation is a prognostic biomarker for colorectal liver metastasectomy. *J Surg Oncol.* 2012; 106(2): 123–129, doi: [10.1002/jso.23063](https://doi.org/10.1002/jso.23063), indexed in Pubmed: [22331825](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/22331825/).
 48. Johnson B, Jin Z, Truty MJ, et al. Impact of Metastasectomy in the Multimodality Approach for V600E Metastatic Colorectal Cancer: The Mayo Clinic Experience. *Oncologist.* 2018; 23(1): 128–134, doi: [10.1634/theoncologist.2017-0230](https://doi.org/10.1634/theoncologist.2017-0230), indexed in Pubmed: [28904173](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/28904173/).
 49. Venderbosch S, Nagtegaal ID, Maughan TS, et al. Mismatch repair status and BRAF mutation status in metastatic colorectal cancer patients: a pooled analysis of the CAIRO, CAIRO2, COIN, and FOCUS studies. *Clin Cancer Res.* 2014; 20(20): 5322–5330, doi: [10.1158/1078-0432.CCR-14-0332](https://doi.org/10.1158/1078-0432.CCR-14-0332), indexed in Pubmed: [25139339](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/25139339/).
 50. 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/).
 51. 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](https://doi.org/10.1016/j.ejca.2013.08.024), indexed in Pubmed: [24138831](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/24138831/).
 52. 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](https://doi.org/10.1016/S1470-2045(15)00122-9), indexed in Pubmed: [26338525](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/26338525/).
 53. Cremolini C, Antoniotti C, Rossini D, et al. Upfront FOLFOXIRI plus bevacizumab and reintroduction after progression versus mFOLFOX6 plus bevacizumab followed by FOLFIRI plus bevacizumab in the treatment of patients with metastatic colorectal cancer (TRIBE2): a multi-centre, open-label, phase 3, randomised, controlled trial. *Lancet Oncol.* 2020; 21(4): 497–507.
 54. Cremolini C, Antoniotti C, Stein A, et al. FOLFOXIRI/bevacizumab (bev) versus doublets/bev as initial therapy of unresectable metastatic colorectal cancer (mCRC): A meta-analysis of individual patient data

- (IPD) from five randomized trials. *J Clin Oncol.* 2020; 38(15_suppl): 4015–4015, doi: [10.1200/jco.2020.38.15_suppl.4015](https://doi.org/10.1200/jco.2020.38.15_suppl.4015).
55. Ince WL, Jubb AM, Holden SN, et al. Association of k-ras, b-raf, and p53 status with the treatment effect of bevacizumab. *J Natl Cancer Inst.* 2005; 97(13): 981–989, doi: [10.1093/jnci/dji174](https://doi.org/10.1093/jnci/dji174), indexed in Pubmed: [15998951](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/15998951/).
 56. Price TJ, Hardingham JE, Lee CK, et al. Impact of KRAS and BRAF Gene Mutation Status on Outcomes From the Phase III AGITG MAX Trial of Capecitabine Alone or in Combination With Bevacizumab and Mitomycin in Advanced Colorectal Cancer. *J Clin Oncol.* 2011; 29(19): 2675–2682, doi: [10.1200/JCO.2010.34.5520](https://doi.org/10.1200/JCO.2010.34.5520), indexed in Pubmed: [21646616](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/21646616/).
 57. Wirapati P, Pomella V, Vandenbosch B, et al. Velour trial biomarkers update: Impact of RAS, BRAF, and sidedness on aflibercept activity. *J Clin Oncol.* 2017; 35(15_suppl): 3538–3538, doi: [10.1200/jco.2017.35.15_suppl.3538](https://doi.org/10.1200/jco.2017.35.15_suppl.3538).
 58. Yoshino T, Obermannova R, Bodoky G, et al. Are BRAF mutated metastatic colorectal cancer (mCRC) tumors more responsive to VEGFR-2 blockage? Analysis of patient outcomes by RAS/RAF mutation status in the RAISE study—A global, randomized, double-blind, phase III study. *J Clin Oncol.* 2018; 36(4_suppl): 622–622, doi: [10.1200/jco.2018.36.4_suppl.622](https://doi.org/10.1200/jco.2018.36.4_suppl.622).
 59. Douillard JY, Siena S, Cassidy J, et al. Final results from PRIME: randomized phase III study of panitumumab with FOLFOX4 for first-line treatment of metastatic colorectal cancer. *Ann Oncol.* 2014; 25(7): 1346–1355, doi: [10.1093/annonc/mdu141](https://doi.org/10.1093/annonc/mdu141), indexed in Pubmed: [24718886](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/24718886/).
 60. 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](https://doi.org/10.1016/S1470-2045(13)70163-3), indexed in Pubmed: [23725851](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/23725851/).
 61. Bokemeyer C, Van Cutsem E, Rougier P, et al. Addition of cetuximab to chemotherapy as first-line treatment for KRAS wild-type metastatic colorectal cancer: pooled analysis of the CRYSTAL and OPUS randomized clinical trials. *Eur J Cancer.* 2012; 48(10): 1466–1475, doi: [10.1016/j.ejca.2012.02.057](https://doi.org/10.1016/j.ejca.2012.02.057), indexed in Pubmed: [22446022](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/22446022/).
 62. Pietrantonio F, Petrelli F, Coiu 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](https://doi.org/10.1016/j.ejca.2015.01.054), indexed in Pubmed: [25673558](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/25673558/).
 63. 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](https://doi.org/10.1038/bjc.2015.173), indexed in Pubmed: [25989278](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/25989278/).
 64. Yoshino T, Arnold D, Taniguchi H, et al. Pan-Asian adapted ESMO consensus guidelines for the management of patients with metastatic colorectal cancer: a JSMO-ESMO initiative endorsed by CSCO, KACO, MOS, SSO and TOS. *Ann Oncol.* 2018; 29(1): 44–70, doi: [10.1093/annonc/mdx738](https://doi.org/10.1093/annonc/mdx738), indexed in Pubmed: [29155929](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/29155929/).
 65. NCCN Clinical Practice Guidelines in Oncology (NCCN Guidelines®). Colon Cancer. Version 2. 2021.
 66. Stintzing S, Heinrich K, Tougeron D, et al. Randomized study to investigate FOLFOXIRI plus either bevacizumab or cetuximab as first-line treatment of BRAF V600E-mutant mCRC: The phase-II FIRE-4.5 study (AIO KRK-0116). *J Clin Oncol.* 2021; 39(15_suppl): 3502–3502, doi: [10.1200/jco.2021.39.15_suppl.3502](https://doi.org/10.1200/jco.2021.39.15_suppl.3502).
 67. Yang H, Higgins B, Kolinsky K, et al. Antitumor activity of BRAF inhibitor vemurafenib in preclinical models of BRAF-mutant colorectal cancer. *Cancer Res.* 2012; 72(3): 779–789, doi: [10.1158/0008-5472.CAN-11-2941](https://doi.org/10.1158/0008-5472.CAN-11-2941), indexed in Pubmed: [22180495](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/22180495/).
 68. Kopetz S, Desai J, Chan E, et al. Phase II Pilot Study of Vemurafenib in Patients With Metastatic BRAF-Mutated Colorectal Cancer. *J Clin Oncol.* 2015; 33(34): 4032–4038, doi: [10.1200/JCO.2015.63.2497](https://doi.org/10.1200/JCO.2015.63.2497), indexed in Pubmed: [26460303](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/26460303/).
 69. 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](https://doi.org/10.1038/nature10868), indexed in Pubmed: [22281684](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/22281684/).
 70. 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](https://doi.org/10.1158/2159-8290.CD-11-0341), indexed in Pubmed: [22448344](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/22448344/).
 71. Grothey A, Tabernero J, Taieb J, et al. LBA-5 ANCHOR CRC: a single-arm, phase 2 study of encorafenib, binimetinib plus cetuximab in previously untreated BRAF V600E-mutant metastatic colorectal cancer. *Ann Oncol.* 2020; 31: S242–S243, doi: [10.1016/j.annonc.2020.04.080](https://doi.org/10.1016/j.annonc.2020.04.080).
 72. ClinicalTrials.gov Identifier: NCT 04607421.
 73. 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](https://doi.org/10.1038/bjc.2015.160), indexed in Pubmed: [25973534](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/25973534/).
 74. Parsons MT, Buchanan DD, Thompson B, et al. Correlation of tumour BRAF mutations and MLH1 methylation with germline mismatch repair (MMR) gene mutation status: a literature review assessing utility of tumour features for MMR variant classification. *J Med Genet.* 2012; 49(3): 151–157, doi: [10.1136/jmedgenet-2011-100714](https://doi.org/10.1136/jmedgenet-2011-100714), indexed in Pubmed: [22368298](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/22368298/).
 75. Lochhead P, Kuchiba A, Imamura Yu, et al. Microsatellite instability and BRAF mutation testing in colorectal cancer prognostication. *J Natl Cancer Inst.* 2013; 105(15): 1151–1156, doi: [10.1093/jnci/djt173](https://doi.org/10.1093/jnci/djt173), indexed in Pubmed: [23878352](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/23878352/).
 76. Sariđaki Z, Souglakos J, Georgoulas V. Prognostic and predictive significance of MSI in stages II/III colon cancer. *World J Gastroenterol.* 2014; 20(22): 6809–6814, doi: [10.3748/wjg.v20.i22.6809](https://doi.org/10.3748/wjg.v20.i22.6809), indexed in Pubmed: [24944470](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/24944470/).
 77. 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](https://doi.org/10.1016/S1470-2045(17)30422-9), indexed in Pubmed: [28734759](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/28734759/).
 78. Overman MJ, Lonardi S, Wong KaY, et al. Durable Clinical Benefit With Nivolumab Plus Ipilimumab in DNA Mismatch Repair-Deficient/Microsatellite Instability-High Metastatic Colorectal Cancer. *J Clin Oncol.* 2018; 36(8): 773–779, doi: [10.1200/JCO.2017.76.9901](https://doi.org/10.1200/JCO.2017.76.9901), indexed in Pubmed: [29355075](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/29355075/).
 79. André T, Lonardi S, Wong K, et al. SO-27 Nivolumab plus low-dose ipilimumab in previously treated patients with microsatellite instability-high/mismatch repair-deficient metastatic colorectal cancer: 4-year follow-up from CheckMate 142. *Ann Oncol.* 2021; 32: S213–S214, doi: [10.1016/j.annonc.2021.05.051](https://doi.org/10.1016/j.annonc.2021.05.051).
 80. André T, Shiu KK, Kim TW, et al. KEYNOTE-177 Investigators. Pembrolizumab in Microsatellite-Instability-High Advanced Colorectal Cancer. *N Engl J Med.* 2020; 383(23): 2207–2218, doi: [10.1056/NEJMoa2017699](https://doi.org/10.1056/NEJMoa2017699), indexed in Pubmed: [33264544](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/33264544/).
 81. Nordlinger B, Sorbye H, Glimelius B, et al. EORTC Gastro-Intestinal Tract Cancer Group, Cancer Research UK, Arbeitsgruppe Lebermetastasen und-tumoren in der Chirurgischen Arbeitsgemeinschaft Onkologie (ALM-CAO), Australasian Gastro-Intestinal Trials Group (AGITG), Fédération Francophone de Cancérologie Digestive (FFCD). Perioperative FOLFOX4 chemotherapy and surgery versus surgery alone for resectable liver metastases from colorectal cancer (EORTC 40983): long-term results of a randomised, controlled, phase 3 trial. *Lancet Oncol.* 2013; 14(12): 1208–1215, doi: [10.1016/S1470-2045\(13\)70447-9](https://doi.org/10.1016/S1470-2045(13)70447-9), indexed in Pubmed: [24120480](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/24120480/).
 82. Yaeger R, Cercek A, Chou JF, et al. BRAF mutation predicts for poor outcomes after metastasectomy in patients with metastatic colorectal cancer. *Cancer.* 2014; 120(15): 2316–2324, doi: [10.1002/ncr.28729](https://doi.org/10.1002/ncr.28729), indexed in Pubmed: [24737664](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/24737664/).
 83. Corcoran RB, Atreya CE, Falchook GS, et al. Combined BRAF and MEK Inhibition With Dabrafenib and Trametinib in BRAF V600-Mutant Colorectal Cancer. *J Clin Oncol.* 2015; 33(34): 4023–4031, doi: [10.1200/JCO.2015.63.2471](https://doi.org/10.1200/JCO.2015.63.2471), indexed in Pubmed: [26392102](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/26392102/).
 84. Kopetz S, Desai J, Chan E, et al. Phase II Pilot Study of Vemurafenib in Patients With Metastatic BRAF-Mutated Colorectal Cancer. *J Clin Oncol.* 2015; 33(34): 4032–4038, doi: [10.1200/JCO.2015.63.2497](https://doi.org/10.1200/JCO.2015.63.2497), indexed in Pubmed: [26460303](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/26460303/).
 85. Kopetz S, Grothey A, Cutsem EV, et al. Encorafenib plus cetuximab with or without binimetinib for BRAF V600E metastatic colorectal cancer: Updated survival results from a randomized, three-arm, phase III study versus choice of either irinotecan or FOLFIRI plus cetuximab (BEACON CRC). *J Clin Oncol.* 2020; 38(15_suppl): 4001–4001, doi: [10.1200/jco.2020.38.15_suppl.4001](https://doi.org/10.1200/jco.2020.38.15_suppl.4001).
 86. 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](https://doi.org/10.1056/NEJMoa1908075), indexed in Pubmed: [31566309](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/31566309/).
 87. 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](https://doi.org/10.1200/jco.2020.38.4_suppl.8).

Agnieszka Jagiełło-Gruszfeld¹, Anna Niwińska¹, Wojciech Michalski², Katarzyna Pogoda¹, Roman Dubiański¹, Michał Kunkiel¹, Izabela Lemańska¹, Renata Sienkiewicz¹, Anna Górniak¹, Ewa Kosakowska³, Zbigniew Nowecki¹

¹Klinika Nowotworów Piersi i Chirurgii Rekonstrukcyjnej, Narodowy Instytut Onkologii im. Marii Skłodowskiej-Curie — Państwowy Instytut Badawczy w Warszawie

²Zakład Matematyki Onkologicznej, Narodowy Instytut Onkologii im. Marii Skłodowskiej-Curie — Państwowy Instytut Badawczy w Warszawie

³Klinika Onkologii i Chorób Piersi Centrum Medycznego Kształcenia Podyplomowego w Warszawie

Wyniki stosowania darbepoetyny alfa w przypadku niedokrwistości u chorych otrzymujących chemioterapię z powodu raka piersi — jednośrodkowe retrospektywne badanie obserwacyjne

Results of darbepoetin alfa treatment of anaemia in chemotherapy-receiving breast cancer patients: a single-centre retrospective observational study

Artykuł jest tłumaczeniem pracy:

Jagiełło-Gruszfeld A, Niwińska A, Michalski W et. al. Results of darbepoetin alfa treatment of anaemia in chemotherapy-receiving breast cancer patients: a single-centre retrospective observational study. *Oncol Clin Pract.* 2021; 17. DOI: 10.5603/OCP.2020.0048.

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 w Warszawie
 ul. Roentgena 5, 02-781 Warszawa
 e-mail: agnieszka.jagiello-gruszfeld@pib-nio.pl

STRESZCZENIE

Przeprowadzono retrospektywne badanie obserwacyjne dotyczące wyników stosowania darbepoetyny alfa w przypadku niedokrwistości związanej z chemioterapią u chorych na raka piersi. Oceniono grupę 152 chorych leczonych w ciągu 13 miesięcy w jednym ośrodku onkologicznym. Chemioterapię okołoperacyjną i paliatywną stosowano u, odpowiednio, 98 (64,5%) i 54 chorych (35,5%). Wyniki leczenia darbepoetyną alfa przeanalizowano w zależności od wieku (< 65 lat vs. ≥ 65 lat), celu stosowanej chemioterapii (okołoperacyjna vs. paliatywna) oraz wskaźnika masy ciała (< 25 vs. 25–29 vs. ≥ 30). Skuteczność terapii oszacowano na 80,9% [95% CI (confidence interval): 74,7–87,2%]. Stwierdzono istotnie większą skuteczność darbepoetyny alfa u chorych leczonych radykalnie w stosunku do leczonych z powodu uogólnionego raka piersi (85,7% vs. 72,2%, $p = 0,043$). Nie stwierdzono różnic w skuteczności darbepoetyny alfa w zależności od wieku i wskaźnika masy ciała. Nie obserwowano poważnych działań niepożądanych związanych ze stosowaniem darbepoetyny alfa.

Słowa kluczowe: niedokrwistość indukowana chemioterapią, rak piersi, darbepoetyna alfa, leki stymulujące erytropoezę

ABSTRACT

A retrospective observational study of the outcomes of darbepoetin alfa treatment for chemotherapy-induced anaemia in breast cancer patients was conducted. A group of 152 patients treated during 13 months in one oncology center was assessed. Perioperative and palliative chemotherapy received 98 patients (64.5%) and 54 patients (35.5%), respectively. The results of treatment with darbepoetin alfa were analysed depending on the age (< 65 vs. ≥ 65 years), aim of chemotherapy (perioperative vs. palliative), and body mass index (< 25 vs. 25–29 vs. ≥ 30). The effectiveness of the therapy was estimated at 80.9% (95% CI: 74.7–87.2%). Significantly higher efficacy of darbepoetin alfa was found in patients treated perioperative compared to patients receiving treatment for metastatic breast cancer (85.7% vs. 72.2%, $P = 0.043$). There were no differences in the effectiveness of darbepoetin alfa depending on age and body mass index. No serious darbepoetin-related adverse events were observed.

Key words: chemotherapy induced anaemia, breast cancer, darbepoetin alfa, erythropoiesis stimulating agents

Wprowadzenie

Leki stymulujące erytropoezę (ESA, *erythropoietin stimulating agents*) są ludzkimi rekombinowanymi preparatami erytropoetyny, które pobudzają szpik kostny do wytwarzania czerwonych krwinek [1]. Oprócz łagodzenia objawów niedokrwistości, stosowanie ESA może zapobiec konieczności transfuzji krwinek czerwonych u chorych z niedokrwistością wywołaną chemioterapią (CIA, *chemotherapy-induced anemia*) [2] i tym samym pomóc uniknąć powikłań związanych z przetoczeniem [3, 4]. W okresie pandemii COVID-19 brak konieczności hospitalizacji w celu przeprowadzenia przetoczenia preparatów krwiopochodnych stanowi dodatkową wartość.

Szacuje się, że CIA dotyczy aż 67% chorych poddawanych chemioterapii [5]. Oprócz niekorzystnego wpływu na jakość życia [6], CIA wiąże się ze skróceniem czasu przeżycia chorych na nowotwory lite i chłoniaki [7].

Cel badania

Celem pracy była ocena wyników stosowania darbepoetyny alfa w leczeniu niedokrwistości u chorych otrzymujących chemioterapię z powodu raka piersi.

Materiał i metody

Przeprowadzono retrospektywną ocenę wyników leczenia darbepoetyną alfa 152 chorych otrzymujących chemioterapię z powodu raka piersi, w Klinice Nowotworów Piersi i Chirurgii Rekonstrukcyjnej Narodowego Instytutu Onkologii — Państwowego Instytutu Badawczego w Warszawie, u których zainicjowano terapię w okresie od 2 stycznia 2019 roku do 16 lutego 2020 roku. Darbepoetynę alfa podawano chorym na wczesnego i przerzutowego raka piersi. Lek podano chorym z objawową niedokrwistością w przypadku stężenia hemoglobiny (Hb) 8–11 g/dl oraz chorym poddanym chemioterapii, z niedokrwistością bezobjawową i stężeniem Hb < 8 g/dl. Wskazania były zgodne ze stanowiskami polskich ekspertów [8] oraz Europejskiego Towarzystwa Onkologii Klinicznej (ESMO, *European Society of Medical Oncology*) [9].

U wszystkich chorych rozpoczynano stosowanie darbepoetyny alfa po uprzednim i/lub jednoczesnym uzupełnieniu ewentualnych niedoborów żelaza, witaminy B₁₂ i kwasu foliowego oraz po wykluczeniu innych, poza chemioterapią, przyczyn wystąpienia niedokrwistości. U wszystkich chorych lek stosowano w dawce 500 µg podskórnie co 3 tygodnie. W ocenionej grupie nie stosowano innych preparatów erytropoetyny.

Wyniki leczenia darbepoetyną alfa oceniono retrospektywnie na podstawie zmian stężenia Hb oraz czasu trwania terapii ESA. Cel terapii uznawano za osiągnięty, gdy stężenie Hb zwiększało się przynajmniej o 1 g/dl w ciągu 4–6 tygodni i gdy podczas podawania ESA nie stwierdzano wskazań do wykonywania przetoczenia koncentratu krwinek czerwonych (KKCz). Leczenie było kontynuowane do momentu osiągnięcia stabilnego stężenia Hb, zapewniającego bezpieczeństwo dalszego leczenia przeciwnowotworowego bez konieczności przetoczeń KKCz lub zakończenia chemioterapii.

Wyniki leczenia darbepoetyną alfa przeanalizowano w zależności od wieku (< 65 lat vs. ≥ 65 lat), celu stosowanej chemioterapii (okołooperacyjna vs. paliatywna) oraz wskaźnika masy ciała (BMI, *body mass index*) (< 25 vs. 25–29 vs. ≥ 30).

Przeprowadzono analizy jednoczynnikową i wieloczynnikową. W analizie jednoczynnikowej posłużono się testem niezależności Chi², a w wieloczynnikowej wykorzystano model regresji logitowej.

Na podstawie analizy dokumentacji chorych oceniono działania niepożądane mogące wynikać z zastosowania ESA ze szczególnym uwzględnieniem powikłań zatorowo-zakrzepowych, wystąpienia wybiórczej aplazji czerwonych krwinek (PRCA, *pure red cell aplasia*) oraz anafilaksji i reakcji alergicznych w stopniu 3. i 4. według *Common Terminology Criteria for Adverse Events Version 4.0* (CTCAE v.4.03) [10]. Zrezygnowano z oceny ryzyka wystąpienia lub nasilenia się nadciśnienia tętniczego oraz reakcji alergicznych i reakcji w miejscu podania leku z uwagi na niekompletne dane w dokumentacji źródłowej. Należy podkreślić, że u żadnej chorej nie stosowano darbepoetyny alfa po osiągnięciu stężenia Hb ≥ 12 g/dl ze względu na możliwość istotnego wzrostu liczby powikłań zatorowo-zakrzepowych (zgodnie z wytycznymi dotyczącymi stosowania ESA) [8, 11].

Wyniki

Charakterystyka grupy

Wyniki leczenia darbepoetyną alfa zostały ocenione w grupie 152 kolejnych chorych, u których rozpoczęto stosowanie tego preparatu w okresie od 2 stycznia 2019 roku do 16 lutego 2020 roku w trakcie chemioterapii z powodu raka piersi.

Trzydzieści trzy chore (21,7%) w momencie rozpoczęcia podawania ESA miały 65 lat i więcej (najstarsza 78 lat), natomiast 119 (78,3%) miało poniżej 65 lat (najmłodsza 28 lat).

Przed rozpoczęciem leczenia ESA dożylnie suplementowano żelazo u 33 chorych (21,7%). U 10 chorych (6,6%) w trakcie podawania ESA rozpoczęto jednocze-

śnie, a u 6 kontynuowano — zainicjowaną wcześniej — dożylną suplementację żelaza. Łącznie preparaty żelaza dożylnie otrzymały 44 chore (28,9%). Stosowano preparat izomaltozydu żelaza III — 1000 mg dożylnie w jednej lub dwóch dawkach w trakcie prowadzonej obserwacji. U żadnej z chorych nie stwierdzono wskazań do suplementacji witaminy B₁₂. Nie udało się precyzyjnie ustalić liczby chorych otrzymujących preparaty zawierające kwas foliowy. Doustnie preparaty żelaza dostępne na receptę przyjmowało w trakcie podawania ESA 111 chorych (73%) — były to przede wszystkim proteinianobursztynian żelaza oraz siarczan żelaza II.

Tylko w przypadku 17 chorych (11,2%) konieczne było przetoczenie KKCz ze względu na objawową niedokrwistość i brak reakcji na ESA.

Podczas stosowania ESA chemioterapię okołoperacyjną otrzymywało 98 chorych (64,5%), a paliatywną — 54 chore (35,5%).

U większości — aż 108 chorych (71%) — inicjowano leczenie ESA przy stężeniu Hb ≤ 10 g/dl, 44 chore (28,9%) rozpoczęły leczenie z powodu

objawowej niedokrwistości przy stężeniu Hb w granicach 10–11 g/dl.

U większości (90 chorych) otrzymujących chemioterapię okołoperacyjną liczba podanych dawek darbepoetyny alfa nie przekraczała 3, a tylko 8 chorych (5,3%) otrzymało 4 dawki leku. Natomiast w grupie chorych, które leczono paliatywnie, aż 20 otrzymało co najmniej 4 dawki ESA, z czego 11 chorym podano co najmniej 7 dawek. Chore otrzymujące powyżej 4 dawek ESA miały je podawane w dłuższych odstępach czasowych niż co 3 tygodnie.

Charakterystykę chorych leczonych okołoperacyjnie w dwóch grupach wiekowych opisano w tabeli 1, a grupy chorych leczonych z założeniem paliatywnym, również w dwóch grupach wiekowych, przedstawiono w tabeli 2. Dla bardziej przejrzystego zobrazowania charakterystyki chore podzielono na 4 grupy: 1) leczone okołoperacyjnie < 65. roku życia, 2) leczone okołoperacyjnie w ≥ 65. roku życia, 3) leczone z założeniem paliatywnym < 65 lat, 4) leczone paliatywnie w ≥ 65. roku życia.

Stężenia Hb przy pierwszej i ostatniej dawce ESA w poszczególnych grupach przedstawiono na rycinie 1.

Tabela 1. Charakterystyka chorych leczonych okołoperacyjnie (EBC) w dwóch grupach wiekowych (grupy 1 i 2)

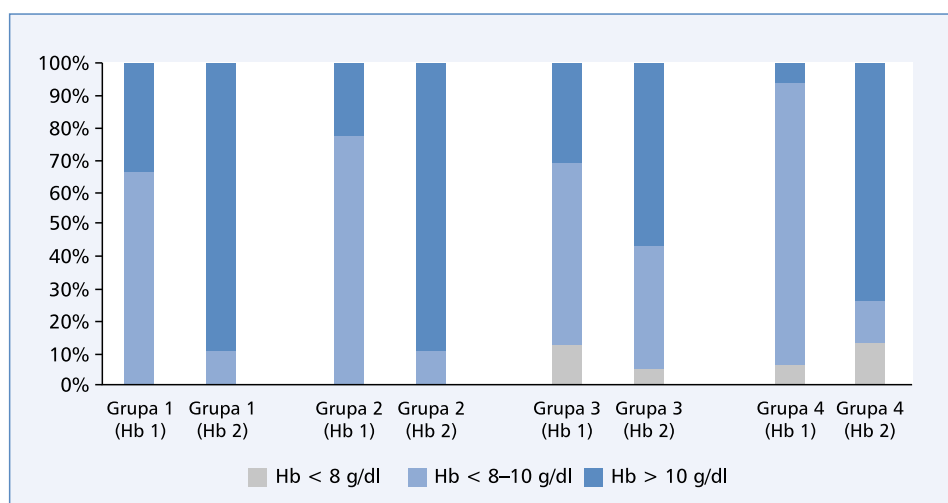
	Grupa 1 (EBC) < 65 lat	Grupa 2 (EBC) ≥ 65 lat	Razem 1 + 2 (EBC)
Liczba chorych	80	18	98
Wiek: mediana (zakres)	56 lat (28–64)	69 lat (65–76)	58 lat (28–76)
Schemat chemioterapii:			
AC/PCL	28	6	34
AC/PCL + carboplatyna	9	0	9
TCH	25	7	32
TCH-P	6	2	8
Inne	12	3	15
Stężenia Hb przy pierwszej dawce darbepoetyny alfa			
< 8 g/dl	1	0	1
8–10 g/dl	52	14	66
> 10 i ≤ 11 g/dl	27	4	31
Stężenie Hb przy końcowej (lub ostatniej w okresie obserwacji) dawce darbepoetyny alfa			
< 8 g/dl	0	0	0
8–10 g/dl	9	2	11
> 10 g/dl	71	16	87
BMI 16–18,49 (niedowaga)	0	0	0
BMI 18,5–24,99 (wartość prawidłowa)	44	7	51
BMI 25–29,99 (nadwaga)	23	6	29
BMI 30–43 (otyłość)	13	5	18
Suplementacja żelaza <i>i.v.</i> , przed i/lub w trakcie stosowania ESA	25	4	29
Liczba chorych w zależności od podanych iniekcji darbepoetyny alfa w okresie obserwacji:			
1–3	72	18	90
4	8	0	8
≥ 5	0	0	0

AC — doksorubicyna z cyklofosfamidem; BMI (*body mass index*) — wskaźnik masy ciała; EBC (*early breast cancer*) — chorzy leczeni okołoperacyjnie; Hb — stężenie hemoglobiny; *i.v.* (*intravenous*) — dożylnie; PCL — paklitaksel; TCH — docetaksel, karboplatyna, trastuzumab; TCH-P — docetaksel, karboplatyna, trastuzumab i pertuzumab

Tabela. 2. Charakterystyka chorych leczonych z założeniem paliatywnym (MBC) w dwóch grupach wiekowych (grupy C i D)

	Grupa 3 (MBC) < 65 lat	Grupa 4 (MBC) ≥ 65 lat	Razem 3 + 4 (MBC)
Liczba chorych	39	15	54
Wiek: mediana (zakres)	58 lata (35–64)	71 lat (65–78)	61 lat (35–78)
Schemat chemioterapii:			
NPLD + CTX	7	0	7
paklitaksel q7	8	5	13
doksorubicyna q7	7	5	12
karboplatyna + gemcytabina	3	0	3
kapecytabina	2	2	4
Inne	12	3	15
Stężenie Hb przy pierwszej dawce darbepoetyny alfa			
< 8 g/dl	5	1	6
8–10 g/dl	22	13	35
> 10 i ≤ 11 g/dl	12	1	13
Stężenie Hb przy końcowej (lub ostatniej w okresie obserwacji) dawce darbepoetyny alfa			
< 8 g/dl	2	2	4
8–10 g/dl	15	2	17
> 10 g/dl	22	11	33
Suplementacja żelaza <i>i.v.</i> , przed i/lub w trakcie stosowania ESA			
	11	4	15
BMI 16–18,49 (niedowaga)			
	2	0	2
BMI 18,5–24,99 (wartość prawidłowa)			
	17	10	27
BMI 25–29,99 (nadwaga)			
	16	4	20
BMI 30–43 (otyłość)			
	4	1	5
Liczba chorych w zależności od podanych iniekcji darbepoetyny alfa w okresie obserwacji:			
1–3	26	8	34
4–6	8	1	9
≥ 7	5	6	11

BMI (*body mass index*) — wskaźnik masy ciała; CTX — cyklofosamid; q7 — co 7 dni; Hb — stężenie hemoglobiny; MBC (*metastatic breast cancer*) — chorzy na raka piersi leczeni z założeniem paliatywnym; *i.v.* (*intravenous*) — dożylnie; NPLD (*non-pegylated liposomal doxorubicin*) — niepegylowana doksorubicyna liposomalna



Rycina 1. Stężenia Hb przy pierwszej (Hb 1) i ostatniej (Hb 2) dawce darbepoetyny alfa w poszczególnych grupach: 1 — leczone okołoperacyjnie < 65. roku życia, 2 — leczone okołoperacyjnie ≥ 65. roku życia, 3 — chore leczone z założeniem paliatywnym < 65 lat, 4 — chore leczone paliatywnie ≥ 65. roku życia

Skuteczność leczenia darbepoetyną alfa

Oszacowana skuteczność terapii darbepoetyną alfa w leczeniu niedokrwistości u chorych otrzymujących chemioterapię z powodu raka piersi wyniosła 80,9% (95% CI: 74,7–87,2%).

W analizach jednoczynnikowej i wieloczynnikowej stwierdzono statystycznie istotnie większą skuteczność u chorych leczonych radykalnie w stosunku do otrzymujących chemioterapię z powodu uogólnionego raka piersi (85,7% vs. 72,2%, $p = 0,043$). Oszacowany iloraz szans OR (*odds ratio*) = 2,330 (95% CI: 1,015–5,351, $p = 0,046$).

Nie stwierdzono statystycznie istotnych różnic w skuteczności ESA w zależności od wieku i BMI. Oszacowana skuteczność w grupach wiekowych < 65 vs. ≥ 65 lat wyniosła odpowiednio 84,8% vs. 79,8%.

Oszacowane wartości skuteczności w następujących grupach zależnych od BMI: niedowaga + norma — obie grupy połączono ze względu na to, że tylko 2 chore miały niedowagę (BMI 16–24,99), nadwagę (BMI 25–29,99) i otyłość (BMI 30–43,1) wyniosły odpowiednio: 86,3%, 76,6% i 72,0%.

Działania niepożądane darbepoetyny alfa

U 2 chorych (1,3%) na uogólnionego raka piersi stwierdzono zakrzepicę portu naczyniowego w trakcie leczenia ESA. U pozostałych 150 chorych nie obserwowano żadnych innych objawów zaburzeń zatorowo-zakrzepowych. U 9 chorych (9,2%) z grupy leczonej okołoperacyjnie i 12 (22,2%) z grupy leczonej z powodu uogólnionego raka piersi stosowano heparynę drobno-cząsteczkową (łącznie 13,8%).

Nie stwierdzono żadnego przypadku PRCA. Nie odnotowano żadnego przypadku anafilaksji ani znacznie nasilonej (3. lub 4. stopień wg CTCAE v.4.03) reakcji alergicznej.

Omówienie

Niedokrwistość związana z chemioterapią stanowi jedno z najczęstszych działań niepożądanych chemioterapii u chorych na nowotwory [12, 13]. Według różnych autorów częstość występowania niedokrwistości u chorych na raka piersi otrzymujących chemioterapię szacuje się na 6–97% [13, 14]. Najczęściej była opisywana u chorych otrzymujących schematy oparte na docetakselu i karboplatynie [14, 15].

W leczeniu CIA rekomenduje się w zależności od nasilenia niedokrwistości oraz sytuacji klinicznej przetoczenia KKCz, suplementację dożylnymi preparatami żelaza oraz leki stymulujące erytropoezę [8, 9].

Wytyczne europejskie sugerują stosowanie leków z grupy ESA przede wszystkim u chorych z objawową niedokrwistością, którzy otrzymują chemioterapię lub skojarzenie chemioterapii z radioterapią ze stężeniem Hb 8–10 g/dl oraz u osób z niedokrwistością bezobjawową otrzymujących chemioterapię ze stężeniem hemoglobiny < 8 g/dl. Można również rozważyć podanie ESA u chorych ze stężeniem Hb 10–11 g/dl przy utrzymującej się niedokrwistości objawowej po uzupełnieniu niedoborów żelaza i witaminy B₁₂ oraz kwasu foliowego i wykluczeniu innych przyczyn niedokrwistości [8]. Niektórzy autorzy postulują modyfikację wytycznych ESMO i uznają za zasadne rekomendowanie ESA również w ostatniej z wymienionych grup chorych [16]. Nie zaleca się stosowania ESA przy stężeniu Hb przekraczającym 12 g/dl [8, 9, 16].

W niniejszej pracy większość chorych (71%) miała inicjowaną terapię ESA przy stężeniach Hb ≤ 10 g/dl. Nigdy też nie podawano darbepoetyny u chorych ze stężeniem Hb > 12 g/dl.

Podobne wartości Hb przy inicjowaniu podawania ESA opisywano w innych badaniach obserwacyjnych. W europejskim — CHOICE, przeprowadzonym w 11 krajach Europy z udziałem 1900 chorych z nowotworami litymi — 57% włączonych miało wyjściowe stężenie Hb < 10 g/dl i 91% miało < 11 g/dl [17].

W ocenionej grupie chorych oszacowano częstość wystąpienia odpowiedzi na darbepoetynę alfa na 80,9% (95% CI: 74,7–87,2%), co jest zgodne z wynikami innych autorów. W badaniach klinicznych oceniających skuteczność ESA w leczeniu CIA w różnych rodzajach nowotworów wynosiła ona 50–90% [18–22].

Warto podkreślić, że w niniejszej analizie stwierdzono statystycznie istotnie większą skuteczność darbepoetyny alfa u chorych leczonych radykalnie w porównaniu z leczonymi paliatywnie (85,7% vs. 72,2%, $p = 0,043$). Wynika to najprawdopodobniej ze złożonej etiologii niedokrwistości u chorych na uogólnioną chorobę nowotworową i w związku z tym gorszą reakcją na ESA.

Chore leczone okołoperacyjnie otrzymywały znacząco mniej iniekcji ESA w porównaniu z chorymi otrzymującymi chemioterapię o założeniu paliatywnym. Jest to zgodne z oczekiwaniami, gdyż czas trwania chemioterapii okołoperacyjnej jest ściśle określony, a nie zaleca się podawania ESA u chorych, którzy zakończyli chemioterapię.

W wielu publikacjach podkreśla się konieczność jednoczasowej suplementacji żelaza, co poprawia skuteczność ESA [8, 9, 16, 19, 23].

W ocenianej grupie prawie jedna trzecia (28,9%) otrzymywała dożylną suplementację żelaza, co mogło mieć wpływ na uzyskane wyniki odpowiedzi na ESA. Dodatkowo aż 73% chorych suplementowało żelazo

doustnie, co z kolei nie powinno mieć wpływu na skuteczność darbepoetyny alfa [8].

Częstość występowania niedokrwistości rośnie wraz z wiekiem, a wyniki niektórych badań wskazują na znaczny wzrost częstości występowania niedokrwistości u osób powyżej 70. roku życia [22]. Niedokrwistość u osób w podeszłym wieku prowadzi do zwiększonej liczby upadków oraz depresji [23]. Chociaż CIA jest częstym powikłaniem obserwowanym podczas chemioterapii osób w podeszłym wieku, brakuje informacji na temat systematycznej odpowiedzi klinicznej na ESA u osób starszych [23]. Dlatego w niniejszej pracy podjęto próbę oceny skuteczności leczenia darbepoetyną alfa w dwóch grupach — poniżej 65. roku życia oraz 65 lat i więcej. Nie stwierdzono statystycznie istotnych różnic w skuteczności ESA w zależności od wieku. Podobne wnioski zaprezentowali inni autorzy [13, 23].

Pomimo braku danych w piśmiennictwie podjęto próbę oceny skuteczności darbepoetyny alfa w zależności od BMI w celu wykluczenia negatywnego wpływu nadwagi i otyłości na odpowiedź na ESA. Nie stwierdzono statystycznie istotnych różnic w skuteczności darbepoetyny alfa w zależności od BMI.

W wielu opracowaniach dotyczących leczenia niedokrwistości podejmuje się dyskusję na temat bezpieczeństwa stosowania ESA i przetoczeń KKCz [13, 24]. Obie te formy leczenia niedokrwistości wiążą się z ryzykiem wystąpienia powikłań zatorowo-zakrzepowych. Poza tym podczas stosowania przetoczeń KKCz opisuje się liczne powikłania immunologiczne i inne [25] oraz ryzyko szybszej progresji w niektórych typach nowotworów [26, 27]. W niniejszej analizie przetoczenia KKCz dotyczyły tylko 11,2% chorych, u których leczenie darbepoetyną alfa okazało się nieskuteczne. Jest to wynik wart podkreślenia, szczególnie w dobie pandemii COVID-19, kiedy należy unikać zbędnych hospitalizacji u chorych poddawanych chemioterapii.

Działania niepożądane darbepoetyny alfa w ocenianej grupie chorych występowały bardzo rzadko. U 1,3% badanych obserwowano zakrzepicę związaną z implantowanym wcześniej centralnym dostępem do żył. Poza tym nie odnotowano zaburzeń zatorowo-zakrzepowych, co jest niezgodne z danymi z piśmiennictwa, które opisują te powikłania u około 20–30% chorych leczonych ESA w trakcie chemioterapii z powodu raka piersi [24, 28–30]. Bardzo niski odsetek powikłań zatorowo-zakrzepowych można przynajmniej częściowo tłumaczyć faktem, że 13,8% chorych otrzymywało jednocześnie leczenie wspomagające drobnocząsteczkową heparyną.

Przedstawione badanie ma charakter obserwacyjny, wykonano je retrospektywnie, posiada więc ograniczoną wartość naukową, jednak przedstawione wyniki są unikalne ze względu na zgromadzenie danych dotyczących leczenia ESA u stosunkowo licznej grupy osób leczonych z powodu raka piersi w jednym ośrodku w ciągu niespełna 13 miesięcy.

Wnioski

Darbepoetyna alfa okazała się skuteczna w leczeniu niedokrwistości u chorych otrzymujących chemioterapię z powodu raka piersi. Odpowiedź na leczenie wśród ocenianej grupy chorych wyniosła 80,9% (95% CI: 74,7–87,2%). Stwierdzono lepszą odpowiedź na darbepoetynę alfa wśród chorych leczonych radykalnie w porównaniu z otrzymującymi chemioterapię paliatywną z powodu uogólnionego raka piersi (85,7% vs. 72,2%, $p = 0,043$). Nie stwierdzono natomiast różnic w skuteczności ESA w zależności od wieku i BMI. Podczas leczenia darbepoetyną alfa nie obserwowano poważnych działań niepożądanych w grupie chorych leczonych z założeniem radykalnym ani paliatywnym.

Konflikt interesów

Autorzy nie zgłaszają konfliktu interesów.

Piśmiennictwo

1. Maccougall IC. Novel erythropoiesis-stimulating agents: a new era in anemia management. *Clin J Am Soc Nephrol*. 2008; 3(1): 200–207, doi: [10.2215/CJN.03840907](https://doi.org/10.2215/CJN.03840907), indexed in Pubmed: [18077782](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/18077782/).
2. Aapro MS. Editorial: anemia management with erythropoiesis-stimulating agents: a risk-benefit update. *Oncologist*. 2008; 13 Suppl 3: 1–3, doi: [10.1634/theoncologist.13-S3-1](https://doi.org/10.1634/theoncologist.13-S3-1), indexed in Pubmed: [18458117](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/18458117/).
3. Stramer SL. Current risks of transfusion-transmitted agents: a review. *Arch Pathol Lab Med*. 2007; 131(5): 702–707, doi: [10.1043/1543-2165\(2007\)131\[702:CROTA\]2.0.CO;2](https://doi.org/10.1043/1543-2165(2007)131[702:CROTA]2.0.CO;2), indexed in Pubmed: [17488155](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/17488155/).
4. Bernard AC, Davenport DL, Chang PK, et al. Intraoperative transfusion of 1 U to 2 U packed red blood cells is associated with increased 30-day mortality, surgical-site infection, pneumonia, and sepsis in general surgery patients. *J Am Coll Surg*. 2009; 208: 931–937.
5. Ludwig H, Van Belle S, Barrett-Lee P, et al. The European Cancer Anaemia Survey (ECAS): a large, multinational, prospective survey defining the prevalence, incidence, and treatment of anaemia in cancer patients. *Eur J Cancer*. 2004; 40(15): 2293–2306, doi: [10.1016/j.ejca.2004.06.019](https://doi.org/10.1016/j.ejca.2004.06.019), indexed in Pubmed: [15454256](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/15454256/).
6. Cella D, Kallich J, McDermott A, et al. The longitudinal relationship of hemoglobin, fatigue and quality of life in anemic cancer patients: results from five randomized clinical trials. *Ann Oncol*. 2004; 15(6): 979–986, doi: [10.1093/annonc/mdh235](https://doi.org/10.1093/annonc/mdh235), indexed in Pubmed: [15151958](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/15151958/).
7. Caro JJ, Salas M, Ward A, et al. Anemia as an independent prognostic factor for survival in patients with cancer: a systemic, quantitative review. *Cancer*. 2001; 91(12): 2214–2221, indexed in Pubmed: [11413508](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/11413508/).
8. Radziwon P, Krzakowski M, Kalinka-Warzocho E, et al. Anemia in cancer patients — Expert Group recommendations. *Oncol Clin Pract*. 2017; 13(202): 210, doi: [10.5603/OCR.2017.0023](https://doi.org/10.5603/OCR.2017.0023).
9. Aapro M, Beguin Y, Bokemeyer C, et al. ESMO Guidelines Committee, ESMO Guidelines Committee. Management of anaemia and iron deficiency in patients with cancer: ESMO Clinical Practice Guidelines. *Ann Oncol*. 2018; 29(Suppl 4): iv96–iv9iv110, doi: [10.1093/annonc/mdx758](https://doi.org/10.1093/annonc/mdx758), indexed in Pubmed: [29471514](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/29471514/).
10. https://www.eortc.be/services/doc/ctc/CTCAE_4.03_2010-06_14_QuickReference_5x7.pdf.
11. https://www.ema.europa.eu/en/documents/product-information/aranesp-epar-product-information_pl.pdf/.
12. Moebus V, Jackisch C, Schneeweiss A, et al. AGO Breast Study Group. Adding epoetin alfa to intense dose-dense adjuvant chemotherapy for breast cancer: randomized clinical trial. *J Natl Cancer Inst*. 2013; 105(14): 1018–1026, doi: [10.1093/jnci/djt145](https://doi.org/10.1093/jnci/djt145), indexed in Pubmed: [23860204](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/23860204/).

13. Sabir S, Khan YH, Khatoon M, et al. Effect of Erythropoiesis Stimulating Agents on Clinical Outcomes in Breast Cancer Patients: A Systematic Review of Randomised Controlled Trials. *J Coll Physicians Surg Pak*. 2020; 30(3): 292–298, doi: [10.29271/jcpsp.2020.03.292](https://doi.org/10.29271/jcpsp.2020.03.292), indexed in Pubmed: [32169139](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/32169139/).
14. Groopman JE, Itri LM. Chemotherapy-induced anemia in adults: incidence and treatment. *J Natl Cancer Inst*. 1999; 91(19): 1616–1634, doi: [10.1093/jnci/91.19.1616](https://doi.org/10.1093/jnci/91.19.1616), indexed in Pubmed: [10511589](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/10511589/).
15. Valero V, Holmes FA, Walters RS, et al. Phase II trial of docetaxel: a new, highly effective antineoplastic agent in the management of patients with anthracycline-resistant metastatic breast cancer. *J Clin Oncol*. 1995; 13(12): 2886–2894, doi: [10.1200/JCO.1995.13.12.2886](https://doi.org/10.1200/JCO.1995.13.12.2886), indexed in Pubmed: [8523051](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/8523051/).
16. Link H. Hematopoietic Growth Factors in the Management of Anemia and Febrile Neutropenia. *Breast Care (Basel)*. 2019; 14(2): 93–98, doi: [10.1159/000497408](https://doi.org/10.1159/000497408), indexed in Pubmed: [31798380](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/31798380/).
17. Van Belle S, Karanikiotis C, Labourey JL, et al. Current practice of darbepoetin alfa in the management of haemoglobin levels in cancer patients undergoing chemotherapy - data from the CHOICE study. *Curr Med Res Opin*. 2011; 27(5): 987–994, doi: [10.1185/03007995.2011.562493](https://doi.org/10.1185/03007995.2011.562493), indexed in Pubmed: [21385113](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/21385113/).
18. Vansteenkiste J, Pirker R, Massuti B, et al. Aranesp 980297 Study Group. Double-blind, placebo-controlled, randomized phase III trial of darbepoetin alfa in lung cancer patients receiving chemotherapy. *J Natl Cancer Inst*. 2002; 94(16): 1211–1220, doi: [10.1093/jnci/94.16.1211](https://doi.org/10.1093/jnci/94.16.1211), indexed in Pubmed: [12189224](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/12189224/).
19. Hedenus M, Birgegård G, Näsman P, et al. Addition of intravenous iron to epoetin beta increases hemoglobin response and decreases epoetin dose requirement in anemic patients with lymphoproliferative malignancies: a randomized multicenter study. *Leukemia*. 2007; 21(4): 627–632, doi: [10.1038/sj.leu.2404562](https://doi.org/10.1038/sj.leu.2404562), indexed in Pubmed: [17252006](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/17252006/).
20. Glaspy J, Bukowski R, Steinberg D, et al. Impact of therapy with epoetin alfa on clinical outcomes in patients with nonmyeloid malignancies during cancer chemotherapy in community oncology practice. Procrit Study Group. *J Clin Oncol*. 1997; 15(3): 1218–1234, doi: [10.1200/JCO.1997.15.3.1218](https://doi.org/10.1200/JCO.1997.15.3.1218), indexed in Pubmed: [9060566](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/9060566/).
21. Pedrazzoli P, Farris A, Del Prete S, et al. Randomized trial of intravenous iron supplementation in patients with chemotherapy-related anemia without iron deficiency treated with darbepoetin alpha. *J Clin Oncol*. 2008; 26(10): 1619–1625, doi: [10.1200/JCO.2007.12.2051](https://doi.org/10.1200/JCO.2007.12.2051), indexed in Pubmed: [18375891](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/18375891/).
22. Massa E, Madeddu C, Lusso MR, et al. Evaluation of the effectiveness of treatment with erythropoietin on anemia, cognitive functioning and functions studied by comprehensive geriatric assessment in elderly cancer patients with anemia related to cancer chemotherapy. *Crit Rev Oncol Hematol*. 2006; 57(2): 175–182, doi: [10.1016/j.critrev-onc.2005.06.001](https://doi.org/10.1016/j.critrev-onc.2005.06.001), indexed in Pubmed: [16213740](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/16213740/).
23. Kurtz JE, Soubeyran P, Michallet M, et al. Biosimilar epoetin for the management of chemotherapy-induced anemia in elderly patients. *Onco Targets Ther*. 2016; 9: 6689–6693, doi: [10.2147/OTT.S104743](https://doi.org/10.2147/OTT.S104743), indexed in Pubmed: [27822071](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/27822071/).
24. Berbec NM, Stanculeanu DL, Badelita NS, et al. APPLY: A prospective observational study of clinical practice patterns of darbepoetin alfa use in patients with chemotherapy-induced anemia in Romania. *Memo*. 2018; 11(2): 144–151, doi: [10.1007/s12254-018-0390-4](https://doi.org/10.1007/s12254-018-0390-4), indexed in Pubmed: [29983830](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/29983830/).
25. <https://www.mp.pl/interna/chapter/B16.IV.24.21>.
26. Welsh L, Panek R, Riddell A, et al. Blood transfusion during radical chemo-radiotherapy does not reduce tumour hypoxia in squamous cell cancer of the head and neck. *Br J Cancer*. 2017; 116(1): 28–35, doi: [10.1038/bjc.2016.386](https://doi.org/10.1038/bjc.2016.386), indexed in Pubmed: [27884018](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/27884018/).
27. Meybohm P, Herrmann E, Steinbicker AU, et al. Patient blood management is associated with a substantial reduction of red blood cell utilization and safe for patient's outcome: a prospective, multicenter cohort study with a noninferiority design. *Ann Surg*. 2016; 264: 203–211.
28. Aapro M, Moebus V, Nitz U, et al. Safety and efficacy outcomes with erythropoiesis-stimulating agents in patients with breast cancer: a meta-analysis. *Ann Oncol*. 2015; 26(4): 688–695, doi: [10.1093/annonc/mdu579](https://doi.org/10.1093/annonc/mdu579), indexed in Pubmed: [25542926](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/25542926/).
29. Chavez-MacGregor M, Zhao H, Fang S, et al. Complications associated with erythropoietin-stimulating agents in patients with metastatic breast cancer: a Surveillance, Epidemiology, and End Results-Medicare study. *Cancer*. 2011; 117(16): 3641–3649, doi: [10.1002/cncr.25972](https://doi.org/10.1002/cncr.25972), indexed in Pubmed: [21656514](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/21656514/).
30. Leyland-Jones B, Bondarenko I, Nemsadze G, et al. A Randomized, Open-Label, Multicenter, Phase III Study of Epoetin Alfa Versus Best Standard of Care in Anemic Patients With Metastatic Breast Cancer Receiving Standard Chemotherapy. *J Clin Oncol*. 2016; 34(11): 1197–1207, doi: [10.1200/JCO.2015.63.5649](https://doi.org/10.1200/JCO.2015.63.5649), indexed in Pubmed: [26858335](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/26858335/).

Katarzyna Stencel^{1,2}, Renata Langfort³, Rodryg Ramlau^{1,2}

¹Katedra i Klinika Onkologii, Uniwersytet Medyczny im. Karola Marcinkowskiego w Poznaniu

²Szpital Kliniczny Przemienienia Pańskiego, Uniwersytet Medyczny im. Karola Marcinkowskiego w Poznaniu

³Zakład Patomorfologii, Instytut Gruźlicy i Chorób Płuc w Warszawie

Rola diagnostyki i leczenia — rak płuca z obecnością rearanżacji ALK

The role of diagnostics and treatment — lung cancer with ALK rearrangement

Artykuł jest tłumaczeniem pracy:

Stencel K, Langfort R, Ramlau R. The role of diagnostics and treatment — lung cancer with ALK rearrangement. *Oncol Clin Pract.* 2021; 17. DOI: 10.5603/OCP.2020.0019.

Należy cytować wersję pierwotną.

Adres do korespondencji:

Dr n. med. Katarzyna Stencel
Katedra i Klinika Onkologii
Uniwersytet Medyczny
im. Karola Marcinkowskiego w Poznaniu
e-mail: katarzyna.stencel@skpp.edu.pl
r.langfort@igichp.edu.pl

STRESZCZENIE

Rak płuca stanowi najczęstszą przyczynę zgonów z powodu choroby nowotworowej zarówno w Polsce, jak i na świecie. W ostatnim czasie zwiększa się zachorowalność na raka gruczołowego płuca i obecnie stanowi on około 45% wszystkich rozpoznanych nowotworów płuca. Chorzy z rozpoznaniem niedrobnokomórkowego nieplaskonabłonkowego raka płuca, przede wszystkim z rakiem gruczołowym, rakiem zawierającym komponent gruczolakoraka, rakiem wielkokomórkowym, a także chorzy z nowotworem o nieokreślonym podtypie histologicznym mogą odnieść korzyść z leczenia celowanego, w przypadku gdy badania molekularne potwierdzą obecność mutacji aktywujących w genie *EGFR*, rearanżacji w genie *ALK*, *ROS1* czy *NTRK* bądź mutacji w genie *BRAF*. Stwierdzenie rearanżacji w genie *ALK* jest dodatnim czynnikiem predykcyjnym skuteczności leczenia inhibitorami kinazy tyrozynowej, które w tej sytuacji są skuteczniejsze niż klasyczna chemioterapia, wiążą się z poprawą jakości życia chorych, a ponadto wykazują odmienny, lepiej tolerowany przez chorych profil toksyczności.

W niniejszym opracowaniu przedstawiono sekwencję diagnostyczną oraz zarejestrowane opcje terapeutyczne dla chorych na ALK-dodatniego niedrobnokomórkowego raka płuca.

Słowa kluczowe: niedrobnokomórkowy rak płuca, rearanżacja *ALK*, ALK-TKI, kryzotynib, alektynib, brygatynib, certynib

ABSTRACT

Lung cancer is the most common cause of cancer-related deaths both in Poland and worldwide. Recently, the incidence of lung adenocarcinoma has been increasing and currently it accounts for about 45% of all diagnosed lung cancers. Patients diagnosed with non-squamous non-small cell lung cancer (NSCLC), especially with adenocarcinoma, cancer containing adenocarcinoma component, large cell carcinoma, as well as patients with not otherwise specified (NOS) cancer may benefit from targeted therapy if molecular tests confirm the presence of activating *EGFR* gene mutations, *ALK*, *ROS1* or *NTRK* rearrangement, or *BRAF* gene mutations. The *ALK* gene rearrangement is a positive predictive marker of tyrosine kinase inhibitors (TKIs) effectiveness, which are more effective than standard chemotherapy in this population, are associated with improving the quality of life and also indicate a different, more tolerable toxicity profile.

This study presents the diagnostic sequence and registered treatment options for patients with ALK-positive NSCLC.

Key words: non-small cell lung cancer, ALK-rearrangement, ALK-TKI, crizotinib, alectinib, brigatinib, ceritinib

Wprowadzenie

W ciągu ostatniej dekady w istotny sposób zmieniło się podejście do diagnostyki i leczenia raka płuca. Przez wiele lat największe znaczenie w wyborze sposobu leczenia, zwłaszcza w zaawansowanych postaciach choroby, miał podział raka na drobnokomórkowego (DRP) i niedrobnokomórkowego (NDRP). Określenie podtypu NDRP nie było istotne, gdyż nie wpływało na rodzaj stosowanej chemioterapii lub radiochemioterapii.

Rozwój biologii molekularnej, wykrycie mutacji aktywujących i głównych szlaków sygnałowych biorących udział w powstawaniu i progresji NDRP oraz wprowadzenie terapii celowanej z wykorzystaniem inhibitorów kinaz spowodowały radykalne zmiany w zasadach rozpoznawania raka płuca i w wyborze metody leczenia [1, 2]. Rearanżację w genie *ALK* stwierdza się u około 3–7% chorych na NDRP. Zaburzenie to dotyczy prawie wyłącznie chorych na raka gruczołowego płuca i częścię osób niepalących. Chorzy z obecnością rearanżacji w genie *ALK* klinicznie charakteryzują się często zajęciem węzłów chłonnych śródpiersia oraz węzłów chłonnych nadobojczykowych, obecnością wysięku opłucnowego, a także osierdziowego czy otrzewnowego oraz wysokim odsetkiem zajęcia ośrodkowego układu nerwowego (OUN) [3]. Chorzy ci wymagają indywidualnego podejścia terapeutycznego i zaplanowania strategii leczenia od samego początku. Amerykańska Agencja Żywności i Leków (FDA, *Food and Drug Administration*) oraz Europejska Agencja Leków (EMA, *European Medicines Agency*) zarejestrowała dotąd kilka drobnocząsteczkowych inhibitorów kinazy tyrozynowej ALK (*ALK-TKI*, *tyrosine kinase inhibitor*) do leczenia systemowego zarówno pierwszej, jak i kolejnych linii — część spośród nich dostępna jest także w Polsce w ramach programu lekowego. Nie bez znaczenia są sekwencja zastosowania poszczególnych inhibitorów oraz ich aktywność w obrębie OUN; pod uwagę należy wziąć również profil toksyczności poszczególnych *ALK-TKI*.

Diagnostyka morfologiczna, ocena czynników predykcyjnych w raku płuca

Aktualny algorytm diagnostyczny ściśle zależy od stopnia zaawansowania choroby oraz od postaci morfologicznej raka. U chorych, u których możliwe jest wykonanie zabiegu chirurgicznego, wystarczające jest określenie typu raka (rak drobnokomórkowy wobec raka niedrobnokomórkowego), bez konieczności precyzowania podtypu NDRP. W grupie chorych w zaawansowanym stadium nowotworu, którzy stanowią ok. 80%, istotne jest nie tylko określenie podtypu NDRP (rak płaskonabłonkowy wobec raka gruczołowego), ale także zabezpieczenie materiału do oceny czynników predykcyjnych umożliwiających wyselekcjonowanie

osób, u których byłoby możliwe zastosowanie odpowiedniego leczenia, przede wszystkim terapii celowanej i immunoterapii [1, 4, 5].

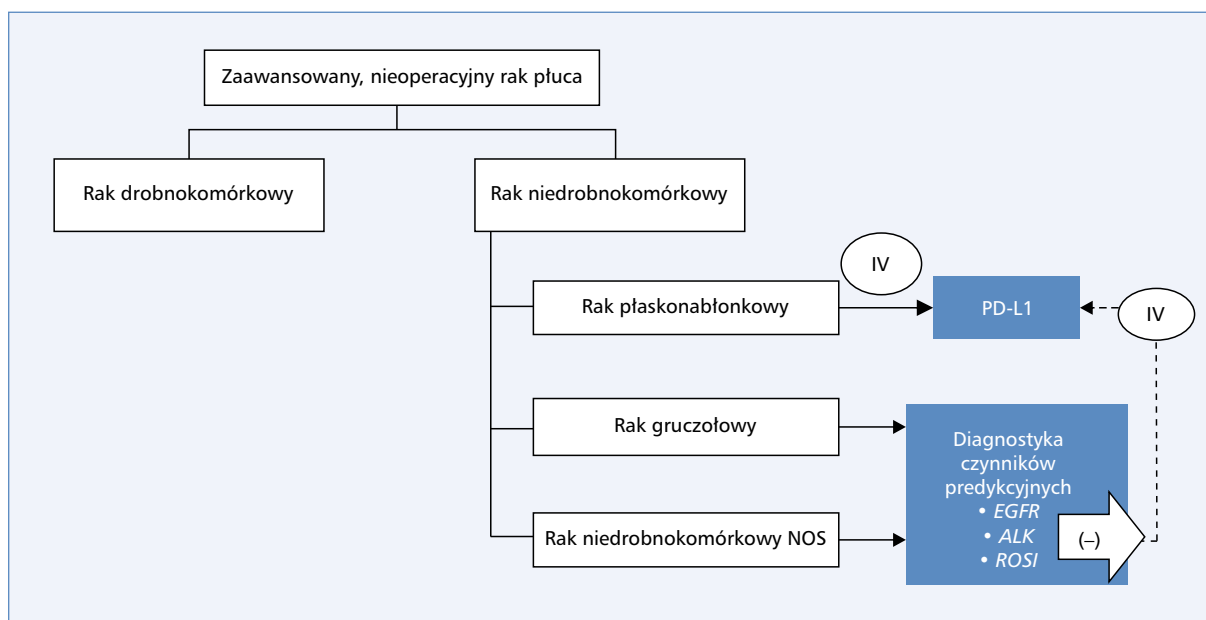
W ok. 70% przypadków rozpoznanie podtypu NDRP jest możliwe na podstawie cech morfologicznych stwierdzanych w standardowym barwieniu H + E (hematoksyлина + eozyna). W pozostałych przypadkach niezbędne jest wykonanie badań dodatkowych: histochemicznych (barwienie na obecność śluzu w komórkach raka) i immunohistochemicznych (IHC), które umożliwiają określenie postaci morfologicznej NDRP [2, 6, 7].

Ze względu na unikatowy charakter materiału, na podstawie którego ustala się rozpoznanie (materiał cytologiczny i/lub drobne, kilkumilimetrowe wycinki), wykorzystuje się głównie dwa najbardziej czułe i specyficzne markery IHC: tarczycowy czynnik transkrypcyjny typu 1 (TTF-1, *thyroid transcription factor*) i p40. Ekspresja TTF-1 w komórkach nowotworowych wskazuje na różnicowanie gruczołowe raka, natomiast p40 — na płaskonabłonkowe. W ok. 10% przypadków, mimo wykonania badań dodatkowych, nie udaje się określić podtypu raka, wówczas nowotwór jest określany jako rak niedrobnokomórkowy typu NOS (NDRP-NOS) [2, 6, 7].

Diagnostyka czynników predykcyjnych odbywa się według określonego algorytmu, zgodnie z którym u osób z zaawansowanym miejscowo lub uogólnionym NDRP gruczołowym lub NOS najpierw dokonuje się oceny mutacji w genie *EGFR*, w przypadku negatywnego wyniku — oceny ekspresji i/lub rearanżacji w genie *ALK*, a następnie rearanżacji genu *ROS1* [1, 3, 4]. U chorych w IV stopniu zaawansowania choroby z rozpoznaniem rakiem płaskonabłonkowym bądź gruczołowym i NDRP-NOS z niepotwierdzoną obecnością biomarkerów istnieje możliwość przeprowadzenia predykcyjnego testu IHC w celu oceny ekspresji białka liganda receptora programowanej śmierci komórki (PD-L1, *programmed death-ligand 1*) kwalifikującej do leczenia inhibitorami punktów kontroli immunologicznej (tzw. lekami immunokompetentnymi) (ryc. 1) [4].

Mutacja w genie *EGFR* dotyczy ok. 10% chorych na NDRP o morfologii gruczolakoraka. Wykrycie mutacji w eksonach 18–21 genu *EGFR* jest wskazaniem do leczenia celowanego inhibitorami kinazy tyrozynowej w pierwszej linii. Podstawową metodą wykorzystywaną w diagnostyce mutacji genu *EGFR* jest technika reakcji łańcuchowej polimerazy (PCR, *polymerase chain reaction*) w czasie rzeczywistym (*real time PCR*), która charakteryzuje się wysoką czułością i swoistością. Pozwala na wykrycie zaburzeń w materiale skąpokomórkowym, zawierającym nawet $\geq 1\%$ komórek nowotworowych [1, 4, 5, 8].

W przypadku braku mutacji *EGFR* w komórkach NDRP następny krok stanowi ocena nieprawidłowości w genie *ALK*. *ALK* należy do rodziny insulinowego receptora kinazy tyrozynowej, który prawidłowo wykazuje ekspresję w rozwijającym się układzie nerwowym.



Rycina 1. Algorytm diagnostyczny w zaawansowanym, nieoperacyjnym raku płuca

W 2007 roku stwierdzono występowanie rearanżacji w genie *ALK* w NDRP. Jest ona następstwem fuzji dwóch genów: *ALK* i *EML4*, które w warunkach prawidłowych znajdują się na przeciwległych końcach tego samego krótkiego ramienia chromosomu 2p. W wyniku wewnątrzchromosomalnej inwersji zachodzącej w obrębie chromosomu 2p dochodzi do fuzji obu genów i powstania fuzyjnego białka *EML4-ALK*, co w konsekwencji prowadzi do stałej aktywacji szlaku przekazywania wewnątrzkomórkowego, stymulacji proliferacji komórek nowotworu i hamowania apoptozy [4, 9, 10]. Oprócz najczęściej występującej rearanżacji *EML4-ALK* w NDRP pojawiają się również inne rodzaje translokacji w genie *ALK* (*TGF-ALK*, *KIF5B-ALK*, *KLC1-ALK*), które nie mają prawdopodobnie wpływu na efekt leczenia [9–11].

Zaburzenia w genie *ALK* stwierdza się przede wszystkim u chorych z rozpoznaniem rakiem gruczołowym, często o utkaniu litym bądź zawierającym komponent sygnetowatokomórkowy, śluzowy lub zrazikowy sitowaty, rzadziej brodawkowy. Chorzy z potwierdzoną mutacją w genie *ALK* stanowią zwykle grupę nieco młodszą od pozostałych chorych z NDRP. Na ogół są to osoby niepalące lub palące niewiele (≤ 10 paczolat) [9, 10].

Najczęściej uznaje się, że mutacja *ALK* jest wykluczająca w odniesieniu do mutacji *EGFR* i *KRAS*, choć pojawiają się informacje o możliwości współistnienia obu zaburzeń.

Do niedawna głównym zwalidowanym testem diagnostycznym stosowanym w wykrywaniu rearanżacji genu *ALK* była metoda fluorescencyjnej hybrydyzacji *in situ* (FISH, *fluorescence in situ hybridization*), z wykorzystaniem specjalnie znakowanych sond. To bardzo

dobra metoda, która wymaga jednak odpowiedniego zaplecza diagnostycznego, przede wszystkim specjalnego mikroskopu fluorescencyjnego i wykwalifikowanego personelu. Ponadto jest kosztowna, trudna w interpretacji i czasochłonna. Inną wadę tego badania stanowi nietrwałość reakcji. Po pewnym czasie sygnał ulega zanikowi, uniemożliwiając ponowną ocenę preparatów [4, 5, 9, 12].

Obecnie z bardzo dobrymi efektami stosuje się predykcyjny test immunohistochemiczny z przeciwciałem anti-D5F3, bardziej dostępny, tańszy, niewymagający dodatkowego zaplecza diagnostycznego poza standardowo wykorzystywanym w zakładzie patomorfologii [4, 5, 9].

Kolejnym obecnie wymaganym badaniem predykcyjnym jest ocena nieprawidłowości w genie *ROS1*. Rearanżację w genie *ROS1* stwierdza się u ok. 1–2% chorych na NDRP, niepalących, głównie z rozpoznaniem rakiem gruczołowym. Zaburzenie występuje w obrębie długiego ramienia chromosomu 6 (6q22), kodującego białko pełniące funkcję receptora z wewnątrzkomórkową domeną kinazy tyrozynowej. Podobnie jak w przypadkach nieprawidłowości w genie *ALK*, również w genie *ROS1* pojawiają się różne fuzje genu, spośród których najczęstsza jest *CD74-ROS1* [1, 4, 5, 9]. Wykrycie rearanżacji *ROS1* pozwala na zastosowanie terapii kryzotyningiem.

W Polsce refundowaną metodą oznaczenia zaburzeń w genie *ROS1*, wpisaną do programu leczenia NDRP, jest metoda FISH, obarczona wcześniej wspomnianymi niedogodnościami. W Stanach Zjednoczonych oraz w wielu krajach Europy Zachodniej stosuje się test immunohistochemiczny wykorzystywany jako badanie przesiewowe. Pozytywne wyniki reakcji immunohisto-

chemicznych wymagają potwierdzenia metodą FISH, negatywne natomiast uznaje się za wiążące [1, 4, 5].

Mimo coraz większego rozpowszechnienia metody sekwencjonowania nowej generacji (NGS, *next-generation sequencing*), która umożliwia jednoczesowe wykrycie wielu nieprawidłowości genetycznych, w tym również *EGFR*, *ALK*, *ROS1*, techniki jednogenowe są nadal powszechnie stosowane na świecie. Uzasadnia to przede wszystkim fakt, że są bardziej dostępne, szybsze i mniej kosztowne. Dodatkowo, uzyskane w badaniu NGS wyniki wątpliwe lub rozbieżne z danymi klinicznymi wymagają potwierdzenia testami jednogenowymi [13].

Pierwsza linia leczenia systemowego z zastosowaniem inhibitorów kinazy tyrozynowej ALK

Pierwszym zarejestrowanym przez FDA drobnocząsteczkowym ALK-TKI był kryzotynib. Jest to inhibitor pierwszej generacji, cząsteczka hamująca nie tylko kinazę tyrozynową ALK, ale także kinazy tyrozynowe c-MET i ROS1. Jej skuteczność i bezpieczeństwo w pierwszej linii leczenia oceniano w otwartym, wieloośrodkowym badaniu klinicznym PROFILE 1014 [14]. Do analizy włączono 343 chorych na ALK-dodatniego zaawansowanego lub przerzutowego niepłaskonabłonkowego NDRP, którzy nie otrzymywali wcześniej leczenia systemowego. Chorych przydzielono losowo w stosunku 1:1 do ramienia otrzymującego kryzotynib w dawce 250 mg 2 razy na dobę do momentu progresji choroby bądź wystąpienia nieakceptowalnej toksyczności (n = 172) lub standardową chemioterapię pierwszej linii (pemetreksed w dawce 500 mg/m² w skojarzeniu z pochodną platyny: cisplatyna w dawce 75 mg/m² lub karboplatyna w dawce AUC 5 lub 6 mg/ml/min do maksymalnie 6 cykli) (n = 171). Chorzy z ramienia z chemioterapią mieli możliwość przejścia do ramienia z kryzotynibem po stwierdzeniu progresji choroby (*crossover*). Wykazano przewagę kryzotynibu nad chemioterapią w zakresie czasu wolnego od progresji choroby (PFS, *progression free survival*). Mediana PFS wynosiła odpowiednio 10,9 miesiąca wobec 7 miesięcy, a zastosowanie kryzotynibu w pierwszej linii leczenia zmniejszało ryzyko progresji choroby aż o 55% w porównaniu z chemioterapią [współczynnik ryzyka (HR, *hazard ratio*) 0,45; 95-procentowy przedział ufności (CI, *confidence interval*) 0,35–0,60; p < 0,001]. Ponadto u chorych otrzymujących kryzotynib stwierdzono istotnie wyższy odsetek odpowiedzi na leczenie (74% wobec 45%). Nie wykazano różnic w zakresie czasu przeżycia całkowitego (OS, *overall survival*), co wynikało najprawdopodobniej z konstrukcji badania (*crossover*): w badaniu PROFILE1014 odsetek chorych z ramienia z chemioterapią, u których stosowano kryzotynib po progresji choroby, wyniósł blisko 85% [14]. W 2018 roku

opublikowano wyniki analizy końcowej wpływu zastosowania kryzotynibu w pierwszej linii leczenia na OS chorych. Po okresie obserwacji z medianą wynoszącą 46 miesięcy, po wyeliminowaniu za pomocą odpowiednich narzędzi statystycznych efektu *crossover* wykazano, że zastosowanie kryzotynibu zmniejsza ryzyko zgonu o blisko 65% (mediana OS 59,8 miesiąca dla kryzotynibu wobec 19,2 miesiąca dla chemioterapii; HR 0,346; 95% CI 0,081–0,718). Zastosowanie terapii ukierunkowanej molekularnie od samego początku leczenia poprawia więc rokowanie chorych i jest skuteczniejsze od standardowej chemioterapii pierwszej linii [15].

Alektynib jest ALK-TKI drugiej generacji, który — co bardzo istotne w przypadku ALK-dodatniego raka płuca — wykazuje również wysoką aktywność w obrębie OUN. Skuteczność i bezpieczeństwo tego leku u chorych na zaawansowanego ALK-dodatniego NDRP, którzy nie byli wcześniej leczeni, oceniano w badaniu klinicznym ALEX i porównano je bezpośrednio ze skutecznością i bezpieczeństwem ALK-TKI pierwszej generacji. Do tego wieloośrodkowego, otwartego badania klinicznego włączono 303 chorych, których losowo przydzielono w stosunku 1:1 do ramienia otrzymującego alektynib w dawce 600 mg 2 razy na dobę (n = 152) lub do ramienia otrzymującego kryzotynib w dawce 250 mg 2 razy na dobę (n = 151). Po okresie obserwacji z medianą wynoszącą 17,6 miesiąca dla kryzotynibu oraz 18,6 miesiąca dla alektynibu progresję choroby lub zgon chorego odnotowano odpowiednio u 68% i 41% chorych. Po okresie 12 miesięcy progresji choroby nie stwierdzono u 68,4% chorych w ramieniu z alektynibem oraz u 48,7% chorych w ramieniu z kryzotynibem (HR 0,47; 95% CI 0,34–0,65; p < 0,001). Wykazano istotne statystycznie i klinicznie wydłużenie PFS u chorych leczonych alektynibem aż o ponad 15 miesięcy w porównaniu z kryzotynibem. U chorych w ramieniu z alektynibem mediana PFS wynosiła 25,7 miesiąca wobec 10,4 miesiąca w ramieniu z kryzotynibem (HR 0,50; 95% CI 0,36–0,70; p < 0,001) [16]. Podczas Kongresu Amerykańskiego Towarzystwa Onkologii Klinicznej (ASCO, *American Society for Clinical Oncology*) w 2018 roku przedstawiono uaktualnione wyniki dotyczące PFS. Wykazano, że zastosowanie alektynibu zmniejsza ryzyko progresji choroby lub zgonu o 57% w porównaniu z kryzotynibem i wydłuża PFS aż o ponad 2 lata (mediana PFS 34,8 miesiąca wobec 10,0 miesięcy odpowiednio dla alektynibu i kryzotynibu; HR 0,43; 95% CI 0,32–0,58) [17]. Dane dotyczące OS nie zostały jeszcze ostatecznie podsumowane. Protokół badania klinicznego ALEX nie przewidywał możliwości *crossover*, jednak część chorych leczonych kryzotynibem po progresji choroby otrzymywała alektynib w ramach innego badania klinicznego lub programu rozszerzonego dostępu [16].

Innym ALK-TKI drugiej generacji zarejestrowanym w pierwszej linii leczenia jest certynib. Do otwartego, wieloośrodkowego badania klinicznego

III fazy ASCEND 4 włączono 376 chorych na niepłaskonabłonkowego NDRP w stopniu zaawansowania IIIB/IV. Chorych przydzielono losowo w stosunku 1:1 do ramienia z certynibem w dawce 750 mg na dobę (n = 189) lub do ramienia z chemioterapią (cisplatyna w dawce 75 mg/m² lub karboplatyna w dawce AUC 5–6 mg/ml/min w skojarzeniu z pemetreksedem w dawce 500 mg/m² do 4 cykli z możliwością leczenia podtrzymującego pemetreksedem) (n = 187). W badaniu wykazano przewagę certynibu nad chemioterapią w zakresie PFS (mediana PFS odpowiednio 16,6 miesiąca wobec 8,1 miesiąca; HR 0,55; 95% CI 0,42–0,73; p < 0,00001). U chorych leczonych certynibem odnotowano również istotnie wyższy odsetek odpowiedzi na leczenie (ORR, *overall response rate*), który wyniósł 72,5% w ramieniu z certynibem wobec 26,7% w ramieniu z chemioterapią [18].

Dostępne są również wstępne wyniki badania klinicznego III fazy ALTA-1L, w którym bezpośrednio porównano skuteczność oraz bezpieczeństwo kolejnego inhibitora drugiej generacji — brygatynibu — i inhibitora pierwszej generacji — kryzotynibu. Do badania włączono 275 chorych na ALK-dodatniego NDRP, którzy nie byli wcześniej leczeni, i losowo przydzielono ich w stosunku 1:1 do ramienia otrzymującego brygatynib w dawce 180 mg na dobę (n = 137) oraz kryzotynib w dawce 250 mg 2 razy na dobę (n = 138). Pierwszorzędnym punktem końcowym badania był PFS. W analizie pośredniej, którą przeprowadzono po okresie obserwacji z medianą wynoszącą 11 miesięcy dla brygatynibu i 9,3 miesiąca dla kryzotynibu, w ramieniu z brygatynibem wykazano istotnie zwiększony odsetek chorych, u których nie stwierdzono progresji choroby po 12 miesiącach (67% wobec 43% w ramieniu z kryzotynibem; HR 0,49; 95% CI 0,33–0,74; p < 0,001). Wykazano również przewagę brygatynibu w zakresie ORR (71% wobec 60%) oraz odsetka odpowiedzi wewnątrzczaszkowej (*intracranial response*) (78% wobec 29%) [19]. Uaktualnione wyniki badania klinicznego ALTA-1L po okresie obserwacji z medianą wynoszącą ponad 2 lata wskazują, że zastosowanie brygatynibu wiąże się z redukcją ryzyka progresji choroby lub zgonu o 57% (HR 0,43; 95% CI 0,31–0,61) w porównaniu z kryzotynibem [20]. Brygatynib jest zatem kolejnym skuteczniejszym od kryzotynibu ALK-TKI w leczeniu pierwszej linii. W lutym tego roku EMA wydała pozytywną rekomendację dotyczącą stosowania brygatynibu w pierwszej linii leczenia; lek oczekuje na rejestrację FDA w tym wskazaniu.

Obecnie prowadzone jest otwarte, randomizowane badanie kliniczne III fazy, w którym porównywane są bezpośrednio skuteczność i bezpieczeństwo leczenia kryzotynibem i lorlatynibem chorych na ALK-dodatniego zaawansowanego raka płuca, którzy nie byli dotychczas leczeni [21]. Lorlatynib to ALK-TKI trzeciej generacji,

który jest skuteczny w odniesieniu do największej liczby różnych mutacji oporności powstających pod wpływem leczenia ALK-TKI niższych generacji.

Druga i kolejne linie leczenia systemowego z zastosowaniem inhibitorów kinazy tyrozynowej ALK

U chorych na NDRP z obecnością rearanżacji w genie *ALK* kluczowe znaczenie ma zastosowanie ALK-TKI już w pierwszej linii leczenia. Jeśli jednak tak się nie stanie, na przykład ze względu na brak materiału do oznaczenia rearanżacji w genie *ALK* i konieczność natychmiastowego rozpoczęcia leczenia z uwagi na pogarszający się stan ogólny chorego, należy bezwzględnie dążyć do pobrania materiału tkankowego i poszukiwania zaburzeń molekularnych przed kwalifikacją do kolejnej linii leczenia.

Skuteczność i bezpieczeństwo kryzotynibu w leczeniu chorych na zaawansowanego lub przerzutowego NDRP z rearanżacją genu *ALK* po niepowodzeniu wcześniejszej linii terapii opartej na pochodnych platyny oceniano w wieloośrodkowym, otwartym badaniu klinicznym III fazy PROFILE 1007. Chorych przydzielono losowo w stosunku 1:1 do ramienia otrzymującego kryzotynib w dawce 250 mg 2 razy na dobę lub standardową chemioterapię drugiej linii (pemetreksed w dawce 500 mg/m² dożylnie co 3 tygodnie u chorych na niepłaskonabłonkowego NDRP lub docetaksel w dawce 75 mg/m² dożylnie co 3 tygodnie). Pierwszorzędnym punktem końcowym badania był PFS. Wykazano istotną statystycznie i klinicznie korzyść z zastosowania kryzotynibu w porównaniu z chemioterapią drugiej linii. Mediana PFS wynosiła odpowiednio 7,7 miesiąca i 3 miesiące (HR 0,49; 95% CI 0,37–0,64; p < 0,001), a odsetek odpowiedzi odpowiednio 65% i 20% (p < 0,001). W badaniu nie wykazano korzyści w zakresie OS, prawdopodobnie z uwagi na możliwość zastosowania kryzotynibu u chorych z ramienia otrzymującego standardową chemioterapię drugiej linii po stwierdzeniu u nich progresji choroby (*crossover*) [22].

U chorych, u których do progresji choroby doszło w trakcie leczenia kryzotynibem, zastosowanie ALK-TKI kolejnej generacji jest skuteczniejsze niż zastosowanie chemioterapii. Skuteczność alectynibu w leczeniu sekwencyjnym potwierdzono już w jednoramiennym badaniu klinicznym II fazy, którego pierwszorzędnym punktem końcowym był ORR wynoszący 48% [23]. Przewagę alectynibu nad chemioterapią u chorych, u których stwierdza się oporność na kryzotynib, potwierdzono w wieloośrodkowym, otwartym badaniu klinicznym III fazy ALUR, do którego włączono 107 chorych. Dopuszczano wcześniejsze zastosowanie jednej linii chemioterapii systemowej. Chorych przydzielono losowo

w stosunku 2:1 do ramienia otrzymującego alektynib w dawce 600 mg 2 razy na dobę ($n = 72$) lub chemioterapię zgodną z wyborem badacza (pemetreksed w dawce 500 mg/m² lub docetaksel w dawce 75 mg/m² dożylnie co 3 tygodnie) ($n = 35$). Pierwszorzędownym punktem końcowym badania był PFS i w ramieniu z alektynibem wykazano jego wydłużenie w porównaniu z chemioterapią (mediana PFS odpowiednio 9,6 wobec 1,4 miesiąca; HR 0,15; 95% CI 0,08–0,29; $p < 0,001$). Odsetek odpowiedzi na leczenie u chorych otrzymujących alektynib wyniósł 37,5%, podczas gdy u chorych leczonych chemioterapią zaledwie 2,9% [24].

Kolejnym ALK-TKI, którego skuteczność i bezpieczeństwo oceniano w grupie chorych z progresją choroby w trakcie leczenia kryzotynibem, był brygatynib. Do wieloośrodkowego, otwartego badania klinicznego II fazy ALTA włączono 222 chorych po wcześniejszej chemioterapii, niezależnie od liczby kolejnych linii leczenia, i losowo przydzielono ich do ramienia otrzymującego brygatynib w dawce 90 mg na dobę (ramię A, $n = 112$) i do ramienia otrzymującego brygatynib w dawce 180 mg na dobę, po uprzednim 7-dniowym leczeniu dawką wysycającą 90 mg na dobę (ramię B, $n = 110$). Pierwszorzędownym punktem końcowym badania był ORR, który wyniósł 45% dla dawki 90 mg i 54% dla dawki 180 mg. Jednym z drugorzędowych punktów końcowych był PFS, a jego mediana wynosiła 9,2 miesiąca oraz 12,9 miesiąca odpowiednio dla niższej i wyższej dawki brygatynibu. Dawkę 180 mg na dobę ustalono jako dawkę ocenianą w dalszych badaniach klinicznych [24]. W 2020 roku opublikowano uaktualnione wyniki badania klinicznego ALTA po okresie obserwacji z medianą wynoszącą 19,6 miesiąca dla ramienia A i 24,3 miesiąca dla ramienia B. Mediana PFS wyniosła 9,2 miesiąca wobec 16,7 miesiąca odpowiednio dla ramienia A i B, podczas gdy mediana OS 29,5 miesiąca wobec 34,1 miesiąca odpowiednio dla chorych otrzymujących 90 mg i 180 mg brygatynibu [26]. Skuteczność leczenia sekwencyjnego cerytynibem oceniono w wieloośrodkowym, randomizowanym, otwartym badaniu klinicznym III fazy ASCEND 5, do którego włączono 231 chorych na ALK-dodatniego NDRP w stopniu zaawansowania IIIB lub IV. U chorych włączonych do badania stwierdzono wcześniej progresję choroby w trakcie lub po leczeniu jedną bądź dwiema liniami chemioterapii oraz progresję w trakcie leczenia kryzotynibem. Chorych przydzielono w stosunku 1:1 do ramienia otrzymującego cerytynib w dawce 750 mg na dobę na czczo ($n = 115$) bądź pemetreksed w dawce 500 mg/m² lub docetaksel w dawce 75 mg/m² ($n = 116$). Pierwszorzędownym punktem końcowym badania był PFS, a drugorzędowymi między innymi OS, odsetek obiektywnych odpowiedzi oraz odpowiedź wewnątrzczaszkowa. W badaniu wykazano, że stosowanie cerytynibu wiązało się z 51-procentową redukcją ryzyka progresji choroby (mediana PFS 5,4 miesiąca dla cerytynibu oraz 1,6 mie-

siąca dla chemioterapii; HR 0,49; 95% CI 0,36–0,67; $p < 0,0001$). Wykazano również olbrzymią różnicę w ORR, który wynosił odpowiednio 39,1% i 6,9%. Mimo wysokiej skuteczności cerytynib charakteryzuje się niestety niekorzystnym profilem toksyczności [27].

Skuteczność i bezpieczeństwo leczenia lorlatynibem, ALK-TKI trzeciej generacji, oceniano w badaniu klinicznym II fazy, w którym chorych przydzielono do sześciu kohort: EXP1 — chorzy, którzy nie byli dotychczas leczeni, EXP2 — chorzy, u których progresję choroby stwierdzono po leczeniu jedynie kryzotynibem, EXP3A — chorzy, u których progresję choroby stwierdzono po leczeniu kryzotynibem oraz jedną lub dwiema liniami chemioterapii zastosowanymi przed kryzotynibem lub po kryzotynibie, EXP3B — chorzy, u których progresję choroby stwierdzono po leczeniu kryzotynibem oraz jednym innym ALK-TKI i dowolną liczbą linii chemioterapii, EXP4 — chorzy, u których progresję choroby stwierdzono po leczeniu dwoma ALK-TKI, oraz EXP5 — chorzy, u których progresję choroby stwierdzono po leczeniu trzema ALK-TKI. U chorych, którzy otrzymali wcześniej co najmniej jeden ALK-TKI (EXP2–5), ORR wynosił 47%, natomiast odsetek odpowiedzi wewnątrzczaszkowej — 63%. U chorych, którzy byli leczeni jednym ALK-TKI — kryzotynibem (EXP2–3A), ORR wynosił 69,5%, natomiast u chorych leczonych kryzotynibem i jednym albo dwoma lub więcej innymi ALK-TKI ORR wynosił odpowiednio 32,1% i 38,7% (mediana PFS 6,9 miesiąca) [28]. Dostępne ALK TKI oraz ich badania rejestracyjne zestawiono w tabeli 1.

Drobnocząsteczkowe inhibitory kinazy tyrozynowej ALK a aktywność w obrębie OUN

U około 40% chorych na NDRP z obecnością rearanżacji w genie *ALK* w chwili rozpoznania stwierdza się przerzuty w OUN. ALK-dodatnie nowotwory płuca wykazują pewnego rodzaju neurotropizm, co związane jest prawdopodobnie z udziałem białka ALK w rozwoju układu nerwowego [29]. Aktywność wewnątrzczaszkową poszczególnych ALK inhibitorów opisano w tabeli 2.

U ponad 30% chorych leczonych kryzotynibem dochodzi do progresji choroby w ciągu 12 miesięcy od rozpoczęcia terapii, a najczęstszą lokalizacją progresji zmian przerzutowych bądź nowych ognisk przerzutowych jest OUN. W badaniu klinicznym ALEX uwagę zwróciła duża aktywność wewnątrzczaszkowa alektynibu. W chwili włączenia do badania przerzuty w OUN występowały u 42% chorych w ramieniu z alektynibem i u 38% chorych w ramieniu z kryzotynibem. Wykazano, że czas do progresji zmian przerzutowych w OUN był istotnie dłuższy u chorych otrzymujących alektynib. Skumulowane ryzyko progresji zmian lub powstania

Tabela 1. Dostępne ALK-TKI i ich badania rejestracyjne

Lek	Badanie kliniczne	Pierwszorzędowy punkt końcowy	Ramię kontrolne	Rejestracja FDA/EMA
Pierwsza linia leczenia				
Kryzotynib	PROFILE 1014 [14, 15]	mPFS 10,9 wobec 7,0 miesiący HR 0,45; $p < 0,001$ 95% CI 0,35–0,60 mOS 59,8 wobec 19,2 miesiąca, HR 0,346; 95% CI 0,081–0,718	Cisplatyna/karboplatyna + pemetreksed	2011/22.10.2015
Cerytynib	ASCEND-4 [18]	mPFS 16,6 wobec 8,1 miesiąca HR 0,55; $p < 0,00001$ 95% CI 0,42–0,73	ChT oparta na pochodnych platyny	26.05.2017/18.05.2017
Brygatynib	ALTA-1L [19, 20]	12-miesięczny PFS 67% wobec 43% HR 0,49; $p < 0,001$ 95% CI 0,33–0,74 HR dla PFS 0,43 95% CI 0,31–0,61	Kryzotynib	Brak/brak
Alektynib	ALEX [17]	mPFS 34,8 wobec 10,0 miesiący HR 0,43; 95% CI 0,32–0,58)	Kryzotynib	6.11.2017/12.10.2017
Kolejne linie leczenia				
Kryzotynib	PROFILE 1007 [22]	mPFS 7,7 wobec 3,0 miesiący HR 0,49; $p < 0,001$ 95% CI 0,37–0,64	Docetaksel/pemetreksed Druga linia leczenia po niepowodzeniu ChT opartej na pochodnych platyny	2011/19.07.2012
Cerytynib	ASCEND-5 [27]	mPFS 5,4 wobec 1,6 miesiąca HR 0,49; $p < 0,0001$ 95% CI 0,36–0,67	Docetaksel/pemetreksed Progresja po jednej lub dwóch liniach ChT oraz kryzotynibie	29.04.2014/26.02.2015
Brygatynib	ALTA [26]	ORR 45% wobec 54% mPFS 9,2 wobec 12,9 miesiąca	90 mg na dobę wobec 180 mg na dobę Progresja po dowolnej liczbie linii ChT oraz kryzotynibie	28.04.2017/20.09.2018
Alektynib	ALUR [24]	mPFS 9,6 wobec 1,4 miesiąca HR 0,15; $p < 0,001$ 95% CI 0,08–0,29	Docetaksel/pemetreksed Progresja po jednej linii ChT i kryzotynibie	11.12.2015/15.12.2016

ChT — chemioterapia; CI (*confidence interval*) — przedział ufności; HR (*hazard ratio*) — współczynnik ryzyka; mOS (*median overall survival*) — mediana czasu przeżycia całkowitego; mPFS (*median progression free survival*) — mediana czasu wolnego od progresji choroby; ORR (*overall response rate*) — całkowity odsetek odpowiedzi na leczenie

przerzutów w OUN po 12 miesiącach leczenia ALK-TKI wynosiło 41,4% dla kryzotynibu i 9,4% dla alektynibu, było zatem ponad czterokrotnie niższe u chorych otrzymujących ALK-TKI drugiej generacji [16]. Mediana PFS dla chorych z obecnością zmian przerzutowych w OUN wynosiła 27,7 miesiąca w grupie leczonej alektynibem oraz 7,4 miesiąca w grupie otrzymującej kryzotynib (HR 0,35) [17]. Alektynib ma mniejszą masę cząsteczkową niż kryzotynib. Cząsteczka alektynibu jest bardziej lipofilna, łatwiej przenika przez barierę krew–mózg, a ponadto nie jest substratem dla glikoproteiny p (P-gp), co pozwala na osiągnięcie wyższego stężenia w płynie mózgowo-rdzeniowym [29].

Uaktualnione wyniki badania klinicznego ALTA-1L po okresie obserwacji z medianą wynoszącą ponad 2 lata również wskazują, że zastosowanie brygatynibu u chorych, u których w chwili włączenia stwierdza się obecność zmian przerzutowych w OUN, wiąże się z redukcją ryzyka progresji choroby lub zgonu o 76% w po-

równaniu z kryzotynibem (HR 0,24; 95% CI 0,12–0,45) [20]. U chorych leczonych brygatynibem po stwierdzeniu progresji choroby w trakcie leczenia kryzotynibem odsetek odpowiedzi wewnątrzczaszkowych wynosił 50% i 67% odpowiednio u chorych otrzymujących niższą (90 mg) i wyższą dawkę brygatynibu (180 mg). Mediana czasu trwania odpowiedzi wewnątrzczaszkowej wynosiła u tych chorych odpowiednio 9,4 miesiąca i 16,6 miesiąca [26]. U chorych leczonych cerytynibem w pierwszej linii również odnotowano istotnie wyższy odsetek odpowiedzi wewnątrzczaszkowej w odniesieniu do standardowej chemioterapii opartej na pochodnych platyny (72,7% wobec 27,3%) [18]. Dla lorlatynibu odsetki odpowiedzi wewnątrzczaszkowych wynosiły 87% oraz 53,1% odpowiednio dla kohort EXP2–3A oraz dla kohort EXP4–5 [28].

Obecnie u chorych z bezobjawowymi przerzutami w OUN zaleca się rozpoczęcie leczenia od drobnocząsteczkowych ALK-TKI następnych generacji, które

Tabela 2. Aktywność ALK-TKI w ośrodkowym układzie nerwowym

Pierwsza linia leczenia ALK-TKI		ALK-TKI w drugiej i kolejnych liniach leczenia (po niepowodzeniu leczenia innym ALK-TKI)	
Kryzotynib			
PROFILE1014 [14]	icORR 50% icDOR 5,5 miesiąca		
Cerytynib			
ASCEND-4 [18]	icORR 73% icDOR 16,6 miesiąca	ASCEND-5 [27]	icORR 35% icDOR 6,9 miesiąca
Alektynib			
ALEX [16]	icORR 81% icDOR 17,3 miesiąca	ALUR [24]	icORR 54%
Brygatynib			
ALTA-1L [20]	icORR 83% icDOR NR HR dla PFS 0,24	ALTA 180 mg [26]	icORR 67% icDOR 16,6 miesiąca

HR (hazard ratio) — współczynnik ryzyka; icDOR (intracranial duration of response) — czas trwania odpowiedzi na leczenie w obrębie ośrodkowego układu nerwowego; icORR (intracranial overall response rate) — odsetek odpowiedzi na leczenie w obrębie ośrodkowego układu nerwowego; NR (not reached) — nie osiągnięto; PFS (progression free survival) — czas wolny od progresji choroby

penetrują do OUN. U chorych leczonych kryzotynibem w przypadku izolowanej bezobjawowej progresji w OUN zaleca się w pierwszej kolejności zmianę inhibitora na inhibitor o wysokiej aktywności w OUN, co pozwala na odroczenie radioterapii mózgowia [29]. Aktywność wewnątrzczaszkową poszczególnych ALK inhibitorów opisano w tabeli 2.

Sekwencja leczenia inhibitorami kinazy tyrozynowej ALK

Słuszność koncepcji leczenia sekwencyjnego ALK-TKI potwierdzono w retrospektywnym francuskim badaniu klinicznym IFCT-1302 CLINALK. W analizie uwzględniono dane pochodzące od 318 chorych na ALK-dodatniego NDRP, którzy otrzymywali kryzotynib w ramach programu rozszerzonego dostępu oraz już po zarejestrowaniu leku. W badaniu przeprowadzono między innymi wieloczynnikową analizę OS chorych leczonych kryzotynibem jako pierwszym inhibitorem ALK, z następowym leczeniem inhibitorami kolejnych generacji po progresji choroby (n = 84, 32%). Wykazano, że u tych chorych, którzy po progresji choroby otrzymali inhibitory kolejnych generacji, mediana OS wynosiła 25 miesięcy, a licząc od rozpoznania przerzutowego raka płuca — aż 89,6 miesiąca, i była istotnie dłuższa niż u chorych, u których po progresji w trakcie leczenia kryzotynibem zastosowano chemioterapię lub jedynie najlepsze leczenie wspomagające. Badacze podkreślają jednak, że jakiegokolwiek leczenie po progresji choroby w trakcie leczenia kryzotynibem otrzymało tylko 60% chorych, natomiast inhibitory kolejnej generacji — jedynie 32% chorych [30]. Wynikało to najczęściej ze związanego z progresją choroby pogorszenia stanu ogólnego

chorego oraz z dynamicznie przebiegającej progresji w obrębie OUN. Wobec tego oraz w odniesieniu do najnowszych danych z badań klinicznych uzasadnione wydaje się rozpoczynanie terapii od ALK-TKI wykazującego wysoką aktywność w obrębie układu nerwowego. Zastosowanie alektynibu w pierwszej linii leczenia wiąże się z wydłużeniem PFS o ponad 24 miesiące (34,8 miesiąca wobec 10 miesięcy) w porównaniu z rozpoczęciem terapii od kryzotynibu [16]. Podobnie zastosowanie brygatynibu w pierwszej linii leczenia zmniejsza ryzyko progresji choroby lub zgonu o 57% w porównaniu z kryzotynibem z wydłużeniem OS o ponad 4 miesiące (mediana OS 29,5 miesiąca wobec 34,1 miesiąca) [19]. Niezwykle istotne jest odroczenie radioterapii OUN u chorych, którzy w większości są w młodszym wieku, aktywni zawodowo, rodzinie i społecznie. W przypadku progresji choroby w trakcie leczenia ALK-TKI drugiej generacji możliwe jest leczenie ALK-TKI trzeciej generacji — lorlatynibem, którego aktywność pokrywa największe spektrum wtórnych mutacji oporności na ALK-TKI niższych generacji.

Działania niepożądane inhibitorów kinazy tyrozynowej ALK

Inhibitory kinazy tyrozynowej ALK wykazują odmienny profil toksyczności niż chemioterapia. Najczęstsze działania niepożądane kryzotynibu, raportowane u co najmniej 5% chorych leczonych w ramach badania klinicznego PROFILE 1007, obejmowały charakterystyczne dla tej grupy leków zaburzenia widzenia pod postacią osłabienia ostrości wzroku czy zamglonego widzenia oraz biegunkę, nudności, wymioty, zaparcia, zwiększenie aktywności enzymów wątrobowych,

obrzęki obwodowe, zaburzenia smaku, zawroty głowy czy zakażenia górnych dróg oddechowych. Działania niepożądane w większości miały łagodne lub umiarkowane nasilenie oraz przemijający charakter i dobrze poddawały się leczeniu objawowemu. Do najczęstszych działań niepożądanych chemioterapii należały natomiast zmęczenie, wyłysienie, duszność i wysypka [22]. W badaniu klinicznym PROFILE 1014 najczęstsze działania niepożądane w ramieniu z kryzotyningiem obejmowały — podobnie jak w badaniu PROFILE 1007 — zaburzenia widzenia, biegunkę i obrzęki, natomiast w ramieniu z chemioterapią — zmęczenie, niedokrwistość oraz neutropenię [14]. Odsetek działań niepożądanych alektynibu i kryzotyningu w badaniu klinicznym ALEX był podobny, natomiast oba inhibitory różniły się znacząco profilem toksyczności. Do działań niepożądanych występujących częściej w grupie leczonej alektynibem należały: niedokrwistość (20% wobec 5% w ramieniu z kryzotyningiem), bóle mięśniowe (16% wobec 1%), zwiększone stężenie bilirubiny (15% wobec 1%), zwiększenie masy ciała (10% wobec 1%), bóle mięśniowo-szkieletowe (7% wobec 2%) oraz reakcje nadwrażliwości na światło (5% wobec 0%). Natomiast działania niepożądane występujące częściej u chorych otrzymujących kryzotyning obejmowały: nudności (48% wobec 14% w ramieniu z alektynibem), biegunkę (45% wobec 12%) i wymioty (38% wobec 7%). Działania niepożądane w stopniu 3.–5. występowały częściej w ramieniu z kryzotyningiem (odpowiednio 41% dla alektynibu i 50% dla kryzotyningu), wobec czego alektynib wydaje się lekiem bezpieczniejszym [16]. W przypadku brygatynibu odsetek działań niepożądanych pod postacią śródmiąższowego zapalenia płuc przy stosowaniu dawki 180 mg udało się skutecznie zredukować, wprowadzając tygodniowe leczenie dawką wysycającą 90 mg [26]. Najmniej korzystnym profilem toksyczności cechuje się przypuszczalnie cerytynib. Najczęstsze działania niepożądane cerytynibu, raportowane w ramach badania klinicznego ASCEND-4, obejmowały biegunkę, która występowała aż u 85% chorych, nudności (69%), wymioty (66%) oraz zwiększenie aktywności aminotransferazy alaninowej (60%). Do najczęstszych działań niepożądanych chemioterapii należały natomiast nudności i wymioty, które występowały jednak rzadziej niż u chorych leczonych cerytynibem (odpowiednio 55% i 36% chorych), oraz niedokrwistość (35%) [18]. W badaniu klinicznym ASCEND-5 do działań niepożądanych, które występowały istotnie częściej w ramieniu z cerytynibem niż w ramieniu z chemioterapią, należały biegunka (odpowiednio aż 72% wobec 18%), nudności (66% wobec 24%), wymioty (52% wobec 5%), zwiększenie aktywności aminotransferazy alaninowej (43% wobec 9%) oraz zwiększenie aktywności aminotransferazy asparaginianowej (37% wobec 5%). Co najmniej jedna redukcja dawki leku ze względu na występowanie działań niepożądanych była konieczna aż u 61% cho-

rych w ramieniu z cerytynibem oraz u 18% chorych otrzymujących pemetreksed i 26% chorych otrzymujących docetaksel [27]. Częstość i intensywność działań niepożądanych dotyczących przewodu pokarmowego w dość znaczący sposób utrudniała powszechne zastosowanie cerytynibu w dawce 750 mg na dobę (badania ASCEND-4 i ASCEND-5). W badaniu klinicznym I fazy ASCEND-8 porównano farmakokinetykę oraz częstość działań niepożądanych cerytynibu stosowanego w dawce 450 mg na dobę i 600 mg na dobę z niskotłuszczowym posiłkiem oraz cerytynibu podawanego w dawce 750 mg na dobę na czczo. Wykazano, że zastosowanie cerytynibu w dawce 450 mg na dobę z niskotłuszczowym posiłkiem i 750 mg na czczo charakteryzowała podobna farmakokinetyka, ale zastosowanie dawki 450 mg na dobę było związane z mniejszą liczbą działań niepożądanych. Biegunkę stwierdzono u 43% chorych, nudności u blisko 30% chorych a wymioty u ponad 18% chorych. Stwierdzone działania niepożądane związane z przewodem pokarmowym miały łagodne nasilenie (głównie stopień 1.), nie odnotowano działań niepożądanych w stopniu 3. lub 4. ani ciężkich działań niepożądanych. U żadnego chorego nie zakończono leczenia z powodu działań niepożądanych związanych z przewodem pokarmowym [31]. Obecnie zalecana dawka cerytynibu to 450 mg na dobę z niskotłuszczowym posiłkiem.

Mimo że leczenie ALK-TKI jest tolerowane lepiej niż chemioterapia, to profile toksyczności poszczególnych inhibitorów są różne. Najbardziej charakterystyczne działania niepożądane poszczególnych ALK-TKI wymieniono w tabeli 3.

Możliwości zastosowania ALK-TKI w Polsce

Kwalifikacja do leczenia ALK-TKI w Polsce odbywa się zgodnie z kryteriami opisanymi w Programie lekowym (załącznik B6 — leczenie niedrobnokomórkowego raka płuca). W ramach leczenia pierwszej linii u chorych, których nie poddawano wcześniej terapii systemowej, dostępne są inhibitor pierwszej generacji — kryzotyning — oraz dwa inhibitory drugiej generacji — alektynib i cerytynib. Kryzotyning można także zastosować w przypadku, gdy chory z obecnością rearanżacji w genie *ALK* był poddawany wcześniej chemioterapii (jedna lub dwie linie) i stwierdza się u niego progresję choroby. Leczenie alektynibem lub cerytynibem możliwe jest również w przypadku niepowodzenia leczenia innym ALK-TKI (między innymi po niepowodzeniu leczenia kryzotyningiem). Podstawowe kryterium kwalifikacji do leczenia ALK-TKI stanowi potwierdzenie obecności rearanżacji w genie *ALK* (badanie IHC, badanie FISH lub NGS). Chorzy, u których należy poszukiwać tego zaburzenia molekularnego, powinni mieć rozpoznane go

Tabela 3. Działania niepożądane inhibitorów kinazy tyrozynowej ALK [32–34]

Działania niepożądane	Kryzotynib	Cerytynib	Alektynib	Brygatynib	Lorlatynib
Działania niepożądane w stopniu G3 u ≥ 5% chorych	↑ AST/ALT — 14% ↓ ANC — 11%	↑ ALT — 31% ↑ GGT — 29% ↑ ALP — 29% ↑ AST — 17% Biegunka — 5% Wymioty — 5%	↑ ALT — 5% ↑ AST — 5%	↑ CPK — 16% ↑ lipaza — 13% Nadciśnienie tętnicze — 10% ↑ amylaza — 5%	↑ cholesterol — 18% ↑ triglicerydy — 18% ↑ lipaza — 10% Duszność — 5,4%
SAE	38%	41%	26%	41%	32%
Powikłania związane z układem oddechowym	10,5%	14,7%	5,9%	13,5%	7,5%
Charakterystyczne działania niepożądane	Zaburzenia widzenia (błyski, słupy światła, zamglone widzenie) NEUTROPENIA	Zaburzenia dotyczące przewodu pokarmowego (biegunka, bóle brzucha, nudności, wymioty)	NIEDOKRWISTOŚĆ	ILD, nadciśnienie tętnicze	Zaburzenia psychiczne, zaburzenia nastroju, mowy, snu
Konieczność redukcji dawki leku	21%	80%	16%	29%	22%
Punkt uchwytu	ALK ROS1 MET/HGF	ALK IGF-1	ALK	ALK EGFR	ALK ROS1 MET/HGF

ALK (*anaplastic lymphoma kinase*) — kinaza chłoniaka anaplastycznego; ALP (*alkaline phosphatase*) — fosfataza zasadowa; ALT (*alanine transaminase*) — aminotransferaza alaninowa; ANC (*absolute neutrophil count*) — całkowita liczba granulocytów; AST (*aspartate transaminase*) — aminotransferaza asparaginianowa; CPK (*creatine phosphokinase*) — kinaza keratynowa; EGFR (*epidermal growth factor receptor*) — receptor naskórkowego czynnika wzrostu; GGT — gamma-glutamylotranspeptydaza; HGF (*hepatocyte growth factor*) — czynnik wzrostu hepatocytów; IGF-1 (*insuline growth factor*) — insulinopodobny czynnik wzrostu; ILD (*intestinal lung disease*) — choroba śródmiąższowa płuc; SAE (*serious adverse event*) — ciężkie działania niepożądane

raka gruczołowego płuca bądź NDRP z przewagą tego podtypu histologicznego. W przypadku kwalifikacji do leczenia alektynibem do grupy tej należy zaliczyć także chorych z rozpoznaniem raka wielkomórkowego lub NOS-NDRP. W ramach programu lekowego istnieje możliwość leczenia ALK-TKI chorych z obecnością zmian przerzutowych w obrębie OUN. Warunki takiego postępowania to brak cech progresji po leczeniu miejscowym (neurochirurgicznym lub radioterapii), brak istotnych klinicznie objawów neurologicznych oraz brak konieczności zwiększania dawek glikokortykosteroidów w ciągu miesiąca przed rozpoczęciem leczenia ALK-TKI. W przypadku alektynibu, który wykazuje wysoką aktywność w obrębie ośrodkowego układu nerwowego, istnieje możliwość leczenia systemowego chorych, których nie poddano wcześniej leczeniu miejscowemu. Warunkiem takiego postępowania także jest brak istotnych klinicznie objawów neurologicznych wynikających z zajęcia OUN.

Leczenie ALK-TKI prowadzi się do progresji choroby lub wystąpienia nieakceptowalnej toksyczności. Skuteczność leczenia jest określana w badaniach obrazowych według kryteriów RECIST 1.1 (*Response Evaluation Criteria In Solid Tumors*) co 3 miesiące, a toksyczność leczenia — na podstawie badań laboratoryjnych

wykonywanych co 4 tygodnie. W przypadku alektynibu należy pamiętać o konieczności monitorowania aktywności kinazy fosfokreatynowej (w pierwszym miesiącu leczenia co 2 tygodnie, następnie co 4 tygodnie lub zgodnie ze wskazaniami klinicznymi) [35].

Podsumowanie

Wprowadzenie do leczenia ALK-TKI pozwoliło na poprawę rokowania chorych na ALK-dodatniego NDRP. Obecnie jest kilka zarejestrowanych i refundowanych leków z tej grupy. W leczeniu pierwszej linii do wyboru dostępny jest zarówno inhibitor pierwszej generacji — kryzotynib, jak i dwa inhibitory drugiej generacji — alektynib i cerytynib. Kolejny ALK-TKI drugiej generacji — brygatynib — oczekuje na rejestrację i refundację. Ze względu na wyższą aktywność w obrębie OUN oraz dłuższy czas do progresji choroby zaleca się rozpoczęcie terapii od inhibitora drugiej generacji. W przypadku progresji choroby w trakcie leczenia kryzotynibem do leczenia sekwencyjnego dostępne są dwa inhibitory drugiej generacji — alektynib lub cerytynib. Kluczową rolę dla możliwości zastosowania ALK-TKI

odgrywają diagnostyka molekularna i potwierdzenie rearanżacji w genie *ALK*, a co za tym idzie — dostępność odpowiedniej ilości dobrego jakościowo materiału tkankowego do przeprowadzenia tych badań.

Konflikt interesów

Autorzy nie zgłaszają konfliktu interesów.

Piśmiennictwo

- Lindeman N, Cagle P, Aisner D, et al. Updated molecular testing guideline for the selection of lung cancer patients for treatment with targeted tyrosine kinase inhibitors: Guideline From the College of American Pathologists, the International Association for the Study of Lung Cancer, and the Association for Molecular Pathology. *Arch Pathol Lab Med.* 2018; 142(3): 321–346, doi: [10.5858/arpa.2017-0388-cp](https://doi.org/10.5858/arpa.2017-0388-cp).
- Travis WD, Brambilla E, Burke AP, et al. WHO Classification of Tumours of the Lung, Pleura, Thymus and Heart. 2015; International Agency for Research on Cancer. Lyon.
- Kim H, Chung JH. Overview of clinicopathological features of ALK-rearranged lung adenocarcinoma and current diagnostic testing for ALK-rearrangement. *Transl Lung Cancer Res.* 2015; 4(2): 149–155.
- Planchard D, Popat S, Kerr K, et al. ESMO Guidelines Committee, ESMO Guidelines Committee. Electronic address: clinicalguidelines@esmo.org. Metastatic non-small cell lung cancer: ESMO Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up. *Ann Oncol.* 2018; 29 Suppl 4(Suppl 4): iv192–iv237, doi: [10.1093/annonc/mdy275](https://doi.org/10.1093/annonc/mdy275), indexed in Pubmed: [32169226](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/32169226/).
- Kalemkerian GP, et al. Narula N Kennedy EB : Molecular testing guideline for the selection of patients with lung cancer for treatment with targeted tyrosine kinase inhibitors: American Society of Clinical Oncology Endorsement of the College of American Pathologists/International Association for the Study of Lung Cancer/Association for Molecular Pathology Clinical Practice Guideline Update. *J Clin Oncol.* 2018; 36: 911–919.
- Travis WD, Nicholson AG, Geisinger KR, et al. Tumors of the Lower Respiratory Tract. AFIP Atlas of Tumor Pathology. Series 4. 2019. American Registry of Pathology, Arlington, Virginia.
- Yatabe Y, Dacic S, Borczuk AC, et al. Best practices recommendations for diagnostic immunohistochemistry in lung cancer. *J Thorac Oncol.* 2019; 14(3): 377–407, doi: [10.1016/j.jtho.2018.12.005](https://doi.org/10.1016/j.jtho.2018.12.005), indexed in Pubmed: [30572031](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/30572031/).
- Mok TS, Carbone D, Hirsch FR. IASLC Atlas of EGFR Testing in Lung Cancer. Aurora, CO: International Association for the Study of Lung Cancer. 2017.
- Tsao MS, Hirsch FR, Yatabe Y. IASLC Atlas of ALK and ROS1 Testing in Lung Cancer. Second Edition. Aurora, CO: International Association for the Study of Lung Cancer. 2017.
- Shaw AT, Engelman JA. ALK in lung cancer: past, present, and future. *J Clin Oncol.* 2013; 31(8): 1105–1111, doi: [10.1200/JCO.2012.44.5353](https://doi.org/10.1200/JCO.2012.44.5353), indexed in Pubmed: [23401436](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/23401436/).
- Ou SH, Zhu V, Nagasaka M. Catalog of 5' fusion partners in ALK-positive NSCLC circa 2020. *JTO Clinical and Research Reports.* 2020; 1(1): 100015, doi: [10.1016/j.jtocrr.2020.100015](https://doi.org/10.1016/j.jtocrr.2020.100015).
- Sholl LM, Weremowicz S, Gray SW, et al. Combined use of ALK immunohistochemistry and FISH for optimal detection of ALK-rearranged lung adenocarcinomas. *J Thorac Oncol.* 2013; 8(3): 322–328, doi: [10.1097/JTO.0b013e31827db604](https://doi.org/10.1097/JTO.0b013e31827db604), indexed in Pubmed: [23407557](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/23407557/).
- Tsao MS, Yatabe Y. Old soldiers never die: is there still a role for immunohistochemistry in the era of next-generation sequencing panel testing? *J Thorac Oncol.* 2019; 14(12): 2035–2038, doi: [10.1016/j.jtho.2019.09.007](https://doi.org/10.1016/j.jtho.2019.09.007), indexed in Pubmed: [31757371](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/31757371/).
- Solomon BJ, Mok T, Kim DW, et al. PROFILE 1014 Investigators. First-line crizotinib versus chemotherapy in ALK-positive lung cancer. *N Engl J Med.* 2014; 371(23): 2167–2177, doi: [10.1056/NEJMoa1408440](https://doi.org/10.1056/NEJMoa1408440), indexed in Pubmed: [25470694](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/25470694/).
- Solomon BJ, Kim DW, Wu YL, et al. Final overall survival analysis from a study comparing first-line crizotinib versus chemotherapy in ALK-mutation-positive non-small-cell lung cancer. *J Clin Oncol.* 2018; 36(22): 2251–2258, doi: [10.1200/JCO.2017.77.4794](https://doi.org/10.1200/JCO.2017.77.4794), indexed in Pubmed: [29768118](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/29768118/).
- Peters S, Camidge DR, Shaw AT, et al. ALEX Trial Investigators. Alectinib versus crizotinib in untreated ALK-positive non-small-cell lung cancer. *N Engl J Med.* 2017; 377(9): 829–838, doi: [10.1056/NEJMoa1704795](https://doi.org/10.1056/NEJMoa1704795), indexed in Pubmed: [28586279](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/28586279/).
- Camidge D, Peters S, Mok T, et al. Updated efficacy and safety data from the global phase III ALEX study of alectinib (ALC) versus crizotinib (CZ) in untreated advanced ALK+ NSCLC. ASCO 2018 Annual Meeting.
- Soria JC, Tan DSW, Chiari R, et al. First-line ceritinib versus platinum-based chemotherapy in advanced ALK-rearranged non-small-cell lung cancer (ASCEND-4): a randomised, open-label, phase 3 study. *Lancet.* 2017; 389(10072): 917–929, doi: [10.1016/S0140-6736\(17\)30123-X](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(17)30123-X), indexed in Pubmed: [28126333](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/28126333/).
- Camidge DR, Kim HR, Ahn MJ, et al. Brigatinib versus crizotinib in ALK-positive non-small-cell lung cancer. *N Engl J Med.* 2018; 379(21): 2027–2039, doi: [10.1056/NEJMoa1810171](https://doi.org/10.1056/NEJMoa1810171), indexed in Pubmed: [30280657](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/30280657/).
- Camidge R, Kim HR, Ahn MJ, et al. Brigatinib vs crizotinib in patients with ALK inhibitor-naive advanced ALK+ NSCLC: Updated results from the phase III ALTA-1L trial. ESMO Asia Congress, 2019. <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT03052608>.
- Shaw AT, Kim DW, Nakagawa K, et al. Crizotinib versus chemotherapy in advanced ALK-positive lung cancer. *N Engl J Med.* 2013; 368(25): 2385–2394, doi: [10.1056/NEJMoa1214886](https://doi.org/10.1056/NEJMoa1214886), indexed in Pubmed: [23724913](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/23724913/).
- Shaw AT, Gandhi L, Gadgeel S, et al. study investigators. Alectinib in ALK-positive, crizotinib-resistant, non-small-cell lung cancer: a single-group, multicentre, phase 2 trial. *Lancet Oncol.* 2016; 17(2): 234–242, doi: [10.1016/S1470-2045\(15\)00488-X](https://doi.org/10.1016/S1470-2045(15)00488-X), indexed in Pubmed: [26708155](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/26708155/).
- Novello S, Mazières J, Oh IJ, et al. Alectinib versus chemotherapy in crizotinib-pretreated anaplastic lymphoma kinase (ALK)-positive non-small-cell lung cancer: results from the phase III ALUR study. *Ann Oncol.* 2018; 29(6): 1409–1416, doi: [10.1093/annonc/mdy121](https://doi.org/10.1093/annonc/mdy121), indexed in Pubmed: [29668860](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/29668860/).
- Kim DW, Tiseo M, Ahn MJ, et al. Brigatinib in patients with crizotinib-refractory anaplastic lymphoma kinase-positive non-small-cell lung cancer: a randomized, multicenter phase II trial. *J Clin Oncol.* 2017; 35(22): 2490–2498, doi: [10.1200/JCO.2016.71.5904](https://doi.org/10.1200/JCO.2016.71.5904), indexed in Pubmed: [28475456](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/28475456/).
- Huber RM, Hansen KH, Paz-Ares Rodríguez L, et al. Brigatinib in crizotinib-refractory ALK+ NSCLC: 2-year follow-up on systemic and intracranial outcomes in the phase 2 ALTA trial. *J Thorac Oncol.* 2020; 15(3): 404–415, doi: [10.1016/j.jtho.2019.11.004](https://doi.org/10.1016/j.jtho.2019.11.004), indexed in Pubmed: [31756496](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/31756496/).
- Shaw AT, Kim TM, Crinò L, et al. Ceritinib versus chemotherapy in patients with ALK-rearranged non-small-cell lung cancer previously given chemotherapy and crizotinib (ASCEND-5): a randomised, controlled, open-label, phase 3 trial. *Lancet Oncol.* 2017; 18(7): 874–886, doi: [10.1016/S1470-2045\(17\)30339-X](https://doi.org/10.1016/S1470-2045(17)30339-X), indexed in Pubmed: [28602779](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/28602779/).
- Solomon BJ, Besse B, Bauer TM, et al. Lorlatinib in patients with ALK-positive non-small-cell lung cancer: results from a global phase 2 study. *Lancet Oncol.* 2018; 19(12): 1654–1667, doi: [10.1016/S1470-2045\(18\)30649-1](https://doi.org/10.1016/S1470-2045(18)30649-1), indexed in Pubmed: [30413378](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/30413378/).
- Wrona A, Dziadziuszko R, Jassem J. Management of brain metastases in non-small cell lung cancer in the era of tyrosine kinase inhibitors. *Cancer Treat Rev.* 2018; 71: 59–67, doi: [10.1016/j.ctrv.2018.10.011](https://doi.org/10.1016/j.ctrv.2018.10.011), indexed in Pubmed: [30366200](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/30366200/).
- Duruisseaux M, Besse B, Cadranet J, et al. Overall survival with crizotinib and next-generation ALK inhibitors in ALK-positive non-small-cell lung cancer (IFCT-1302 CLINALK): a French nationwide cohort retrospective study. *Oncotarget.* 2017; 8(13): 21903–21917, doi: [10.18632/oncotarget.15746](https://doi.org/10.18632/oncotarget.15746), indexed in Pubmed: [28423535](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/28423535/).
- Cho B, Kim DW, Bearz A, et al. ASCEND-8: a randomized phase 1 study of ceritinib, 450 mg or 600 mg, taken with a low-fat meal versus 750 mg in fasted state in patients with anaplastic lymphoma kinase (ALK)-rearranged metastatic non-small cell lung cancer (NSCLC).
- Hou H, Sun D, Liu K, et al. The safety and serious adverse events of approved ALK inhibitors in malignancies: a meta-analysis. *Cancer Manag Res.* 2019; 11: 4109–4118, doi: [10.2147/CMAR.S190098](https://doi.org/10.2147/CMAR.S190098), indexed in Pubmed: [31190983](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/31190983/).
- Zhu Q, Hu H, Weng DS, et al. Pooled safety analyses of ALK-TKI inhibitor in ALK-positive NSCLC. *BMC Cancer.* 2017; 17(1): 412, doi: [10.1186/s12885-017-3405-3](https://doi.org/10.1186/s12885-017-3405-3), indexed in Pubmed: [28606126](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/28606126/).
- Camidge DR, Dziadziuszko R, Peters S, et al. Updated efficacy and safety data and impact of the EML4-ALK fusion variant on the efficacy of alectinib in untreated alk-positive advanced non-small cell lung cancer in the global phase III ALEX study. *J Thorac Oncol.* 2019; 14(7): 1233–1243, doi: [10.1016/j.jtho.2019.03.007](https://doi.org/10.1016/j.jtho.2019.03.007), indexed in Pubmed: [30902613](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/30902613/).
- <https://www.gov.pl/web/zdrowie/choroby-onkologiczne>.

Joanna Stanisławiak-Rudowicz¹, Anita Chudecka-Głaz², Małgorzata Jazel³, Radosław Mądry⁴

¹Oddział Ginekologii Onkologicznej, Szpital Kliniczny Przemienienia Pańskiego Uniwersytetu Medycznego im. Karola Marcinkowskiego w Poznaniu

²Klinika Ginekologii Operacyjnej i Onkologii Ginekologicznej Dorosłych i Dziewcząt, Pomorski Uniwersytet Medyczny w Szczecinie

³AstraZeneca Pharma Poland Sp. z o.o.

⁴Oddział Ginekologii Onkologicznej, Szpital Kliniczny Przemienienia Pańskiego Uniwersytetu Medycznego im. Karola Marcinkowskiego w Poznaniu, Uniwersytet Medyczny im. Karola Marcinkowskiego w Poznaniu

Desensytyzacja u chorych nadwrażliwych na związki platyn w ginekologii onkologicznej

Desensitization in patients hypersensitive to platinum compounds in gynecologic oncology

Artykuł jest tłumaczeniem pracy:

Stanisławiak-Rudowicz J, Chudecka-Głaz A, Jazel M et al. Desensitization in patients hypersensitive to platinum compounds in gynecologic oncology. *Oncol Clin Pract.* 2021; 17. DOI: 10.5603/OCP.2021.0037.

Należy cytować wersję pierwotną.

Adres do korespondencji:

Dr n. med. Joanna Stanisławiak-Rudowicz,
Szpital Kliniczny Przemienienia Pańskiego
Uniwersytetu Medycznego
im. Karola Marcinkowskiego w Poznaniu,
Oddział Ginekologii Onkologicznej
e-mail: stanisl@interia.pl

STRESZCZENIE

Leczenie raka jajnika oparte na analogach platyn w ostatnich latach nabrało nowego, dodatkowego znaczenia. Wprowadzenie nowoczesnej terapii podtrzymującej inhibitorami PARP — znacząco wydłużających zarówno czas do progresji w nawrotowym oraz nowo rozpoznanym raku jajnika, a także klinicznie istotnie, jak wynika z badania SOLO-2, wydłużających czas całkowitego przeżycia w chorobie nawrotowej — to absolutny przełom w leczeniu zaawansowanej postaci tego nowotworu. Warunkiem skuteczności tej terapii oraz kwalifikacji pacjentek do leczenia jest uzyskanie odpowiedzi na pochodne platyny, a w przypadku nawrotu dodatkowo platynowrażliwości. Problemy z nadwrażliwością mogą znacząco wpłynąć na ograniczenie dostępu do tej nowoczesnej i skutecznej terapii podtrzymującej. Nadwrażliwość na platynę pojawia się najczęściej w kolejnych liniach terapii i przy kolejnych cyklach leczenia. Nie zawsze udaje się reakcją nadwrażliwości przewidzieć, mimo znanych czynników ryzyka. Aby utrzymać leczenie oparte na platynach, można modyfikować sposoby premedykacji, ale najbardziej skuteczne wydaje się zastosowanie odpowiednich protokołów odczulania. W niniejszym artykule opisano najczęściej stosowane sposoby desensytyzacji u chorych z rakiem jajnika i nadwrażliwością na platynę, realizowane między innymi w ośrodkach autorów publikacji.

Słowa kluczowe: rak jajnika, platyny, nadwrażliwość na karboplatynę, desensytyzacja, inhibitory PARP

ABSTRACT

The treatment of ovarian cancer based on platinum analogs has taken on new and additional importance in recent years. The introduction of modern maintenance therapy — PARP inhibitors — has significantly prolonged the time to progression in recurrent and newly diagnosed ovarian cancer and clinically meaningful, as per SOLO-2 results, prolonging overall survival in recurrent disease. This is an absolute breakthrough in the treatment of advanced forms of this cancer. Sensitivity to platinum is a prerequisite for the efficacy of this therapy as well as patient eligibility for treatment. Hypersensitivity issues can significantly limit access to this modern and effective maintenance therapy. Platinum hypersensitivity usually occurs in subsequent lines of therapy and with subsequent cycles of treatment. Hypersensitivity reactions cannot always be predicted, despite known risk factors. In order to maintain platinum-based treatment, we can modify premedication modalities, but appropriate desensitization protocols seem to be most effective. This article describes the most commonly used desensitization methods in patients with ovarian cancer and platinum hypersensitivity in a practical way, e.g., as they are used in the centers where the authors of this publication practice.

Key words: ovarian cancer, platinum, carboplatin hypersensitivity, desensitization, PARP inhibitors

Wprowadzenie

Zmiana, jaka dokonała się w ostatnich latach w leczeniu raka jajnika, jest związana z wprowadzeniem do jego leczenia inhibitorów PARP. Leki te stosowane jako leczenie podtrzymujące po uzyskaniu odpowiedzi na terapię w pierwszej linii leczenia oraz po wznowie istotnie wydłużyły czas do progresji [1–4], a w przypadku olaparybu w leczeniu podtrzymującym po wznowie wydłużyły klinicznie istotnie czas życia [5].

Zastosowanie inhibitorów PARP jako leczenia podtrzymującego wymaga uzyskania odpowiedzi na terapię przy zastosowaniu pochodnych platyny. Utrzymanie leczenia platynami jest z tego powodu szczególnie ważne. Występujące dość powszechnie zjawisko nadwrażliwości na platynę często powoduje rezygnację z terapii za pomocą tych cytostatyków. Można temu zapobiegać przez procedury desensytyzacji, co umożliwi kontynuację terapii, a u części chorych na raka jajnika, pozwala na włączenie leczenia podtrzymującego inhibitorami PARP.

Nadwrażliwość na związki platyny — częstotliwość występowania i czynniki ryzyka

Do reakcji nadwrażliwości na leki (DHR, *drug hypersensitivity reaction*) zalicza się wszystkie reakcje polekowe przypominające klinicznie reakcje alergiczne. Są one trudne do przewidzenia, mają różne nasilenie i mogą zagrażać życiu pacjenta, co powoduje konieczność zmiany terapii. Ocenia się, że DHR stanowią 15% wszystkich działań niepożądanych leków (ADR, *adverse drug reaction*) i dotyczą około 7% populacji ogólnej [6]. Reakcje nadwrażliwości najczęściej wywołują leki powszechnie stosowane (antybiotyki i niesteroidowe leki przeciwzapalne), ale mogą je powodować wszystkie substancje lecznicze [7].

Najczęściej spośród leków przeciwnowotworowych reakcje uczuleniowe wywołują głównie związki platyny (cisplatyna, karboplatyna, oksaliplatyna), taksany (paklitaksel, docetaksel), l-asparaginaza, epipodofilotoksyny (tenipozyd, etopozyd), przeciwciała monoklonalne, prokarbazyna i w mniejszym stopniu 6-merkaptopuryna [7–11].

Ocenia się, że karboplatyna powoduje około 0,73% wszystkich reakcji wywołanych przez dożylne chemioterapeutyki i 50% reakcji spowodowanych przez związki platyny [12]. Reakcje nadwrażliwości na karboplatynę stwierdza się u 1–44% leczonych nią osób, a na cisplatynę u 5–20% [13]. Nie stwierdzono częstszego występowania reakcji nadwrażliwości na związki platyny podawane w ginekologii onkologicznej niż w leczeniu innych nowotworów [14]. Ich występowanie nie zależy też od drogi podania [15, 16], ale występują częściej w terapii skojarzonej, będącej złotym standardem w leczeniu raka jajnika [17].

W badaniu CALYPSO stwierdzono, że reakcje nadwrażliwości występowały częściej u osób otrzymujących karboplatynę z paklitaksemem niż u osób otrzymujących karboplatynę z doksorubicyną (18,8% vs. 5,6%) [18, 19]. W innym badaniu wykazano też częstsze występowanie reakcji nadwrażliwości podczas monoterapii karboplatyną niż podczas terapii pegylowaną liposomalną doksorubicyną i karboplatyną (30% vs. 0%) [17].

Cechą charakterystyczną reakcji nadwrażliwości na związki platyny jest jej wystąpienie dopiero po podaniu kilku cykli terapii (w przypadku karboplatyny zwykle po 8 cyklach), co wskazuje na rolę ilości otrzymanego wcześniej leku. Reakcje na karboplatynę występują u mniej niż 1% osób otrzymujących 1–5 cykli, u 6,5% otrzymujących 6 cykli, u 27% otrzymujących 7 i więcej cykli i u niemal 44% otrzymujących terapię trzeciego rzutu [20–24]. Podobne obserwacje poczyniono też podczas terapii cisplatyną. Połowa reakcji nadwrażliwości ma nasilenie od średniego do znacznego [21].

Wśród czynników ryzyka wystąpienia reakcji nadwrażliwości na związki platyny wymienia się:

- wiek poniżej 70. roku życia [19],
- płeć żeńską [13],
- alergie na czynniki środowiskowe lub leki [25, 26],
- poważną chorobę atopową [27],
- mastocytozę [27],
- przewlekłe choroby układu oddechowego i krążenia [27, 28],
- przyjmowanie receptorów β -adrenergicznych i inhibitorów enzymu konwertującego angiotensynę [27, 28],
- otrzymanie pojedynczej dawki karboplatyny większej niż 650 mg [24] lub łącznej większej niż 8000 mg [29],
- długość przerwy w podawaniu leku — różna według różnych autorów: powyżej 12 miesięcy [30], 13 miesięcy [24] lub 2 lat [26]. Schwartz i wsp. stwierdzili np., że ryzyko wystąpienia poważnej reakcji nadwrażliwości podczas podawania karboplatyny wynosiło 47%, gdy czas, jaki upłynął między ostatnim podaniem leku w pierwszej linii leczenia a pierwszym w drugiej linii, wynosił więcej niż 24 miesiące, i 6,5%, gdy mniej niż 12 miesięcy [30].

Wyniki badań oceniających wpływ występowania mutacji w genach *BRCA1/2* na reakcje nadwrażliwości na związki platyny są rozbieżne (tab. 1) [29, 31–33].

Mechanizmy reakcji nadwrażliwości na związki platyny

U podłoża reakcji nadwrażliwości na leki, w tym na związki platyny, może leżeć zarówno mechanizm alergiczny, jak i niealergiczny. Czynnikiem zasadniczym alergii na leki jest wykazanie istnienia przeciwciał skierowanych przeciw leкови lub specyficznych dla leku (lub jego metabolitów) limfocytów T.

Do drugiej grupy należą na przykład reakcje spowodowane przez degranulację komórek tucznych i bazofilów lub aktywacja dopełniacza przez lek [6].

Obecnie używa się przede wszystkim klasyfikacji reakcji nadwrażliwości na leki, w której głównym kryterium jest czas wystąpienia objawów. Według niej reakcje nadwrażliwości na leki dzieli się na natychmiastowe i nienatychmiastowe [6, 34–36] (tab. 2).

W celu oceny ciężkości reakcji nadwrażliwości stosuje się kryteria CTCAE (*Common Terminology Criteria for Adverse Events*) ver. 5.0 [37] (tab. 3).

Około połowa reakcji nadwrażliwości na związki platyny to reakcje o nasileniu od średniego do znacznego, to jest stopnia 2.–3. według CTCAE. W badaniu przeprowadzonym przez Garcia i wsp. z udziałem grupy 62 osób otrzymujących chemioterapię związkami platyny stwierdzono 11 reakcji 1 stopnia (wszystkie u pacjentów z mutacjami w genach *BRCA1* lub *BRCA2*), 14 reakcji drugiego stopnia i 16 reakcji trzeciego stopnia (wszystkie u osób bez mutacji w genach *BRCA1* lub *BRCA2* [29]. W badaniu nie stwierdzono reakcji czwartego czy piątego stopnia, ale w literaturze opisywano przypadki śmiertelne [38, 39].

Tabela 1. Częstość reakcji nadwrażliwości na związki platyny wśród chorych z mutacjami w genach *BRCA1/2* i bez mutacji.

Badanie	Chore z mutacją <i>BRCA1/2</i> (%) n	Chore bez mutacji (%) n
Moon i wsp. [29]	(79,3%) 29	(50%) 58
Altwerger i wsp. [30]	(77,5%) 40	(39,2%) 51
Garcia i wsp. [28]	(30,8%) 13	(44,9%) 49
Jerzak i wsp. [31]	(5,4%) 37	(11%) 84

Zapobieganie wystąpieniu reakcji nadwrażliwości na związki platyny

Przed podaniem związków platyny należy przeprowadzić analizę ryzyka wystąpienia reakcji nadwrażliwości u danego chorego, biorąc pod uwagę wymienione wcześniej czynniki. Szczególną ostrożność zaleca się w przypadku pacjentów, którzy otrzymują ósmy cykl karboplatyny lub drugi cykl przy leczeniu nawrotu.

Premedykacja za pomocą leków przeciwhistaminowych i glikokortykosteroidów nie jest wystarczająca

Tabela 2. Typy reakcji nadwrażliwości na leki [6, 34–36]

Rodzaj reakcji	Czas wystąpienia	Mechanizm	Objawy
Natychmiastowa	W ciągu 1–6 godzin od podania leku. Im szybciej rozwija się reakcja, tym poważniejsze objawy	W przypadku mechanizmu alergicznego są wywołane przez obecność swoistych IgE (typ I wg Gella i Coombsa), powstających przy powtarzającej się ekspozycji na dany lek	U 90% pacjentów: objawy skórno-słuzówkowe (pokrzywka, obrzęk naczynioruchowy, zapalenie spojówek, nieżyt nosa). U 40% pacjentów: skurcz oskrzeli. U 30%–35% pacjentów: spadek ciśnienia. Występują także objawy układu pokarmowego (nudności, wymioty, biegunka, ból brzucha). Najpoważniejszym objawem jest wstrząs anafilaktyczny: niewydolność krążeniowo-naczyniowa, która może prowadzić do śmierci. Łagodne reakcje zwykle ustępują po podaniu leków antyhistaminowych i glikokortykosteroidów
Nienatychmiastowa	Po ponad 1 godzinie od podania leku	Reakcje alergiczne mediowane są przez limfocyty T	Najczęściej stwierdza się różnorodne objawy skórne, np. wysypki plamisto-grudkowe, opóźnioną pokrzywkę i rumień trwały. Mogą też występować objawy narządowe, takie jak zapalenie wątroby, niewydolność nerek, choroba śródmiąższowa płuc, niedokrwistość, neutropenia i małopłytkowość

Tabela 3. Klasyfikacja ciężkości reakcji nadwrażliwości według CTCAE

Stopień	Objawy
1	Łagodne i przejściowe; nie jest konieczne przerwanie podawania leku czy wdrożenie dodatkowej terapii
2	O średnim natężeniu; należy przerwać podawanie leku, ale zastosowanie leczenia objawowego (np. leków antyhistaminowych i glikokortykosteroidów) przynosi szybką poprawę (podaje się nie dłużej niż 24 godziny)
3	O znacznym natężeniu, ale niestanowiące bezpośredniego zagrożenia życia; objawy nie ustępują odpowiednio szybko po podaniu leczenia objawowego czy przerwaniu terapii lub pojawiają się po chwilowej poprawie. Wskazana jest hospitalizacja
4	Zagrożenie życia. Wskazana natychmiastowa interwencja
5	Śmierć

w zapobieganiu reakcjom nadwrażliwości zależnym od IgE, dlatego nie zaleca się jej standardowego podawania przed stosowaniem związków platyny [40–42]. Niektórzy autorzy sugerują włączenie takiego leczenia u pacjentów, którzy otrzymali już osiem cykli leczenia, ale nie wystąpiła u nich jeszcze reakcja nadwrażliwości. W jednym z badań stwierdzono również, że wolniejsze podawanie karboplatyny z premedykacją (3 godziny zamiast standardowej pół godziny) istotnie zmniejszyło odsetek reakcji nadwrażliwości z 21% do 3,4% [43].

W przypadku wystąpienia reakcji nadwrażliwości kluczowe jest jak najszybsze jej rozpoznanie i wdrożenie odpowiedniego postępowania.

Przed rozpoczęciem podawania związków platyny należy mieć przygotowaną procedurę postępowania w razie wystąpienia reakcji nadwrażliwości oraz sprzęt niezbędny do resuscytacji. Należy też poinformować pacjenta o możliwości pojawienia się objawów niepożądanych i o tym, że w razie ich stwierdzenia, powinien jak najszybciej powiadomić personel medyczny [28].

Postępowanie w przypadku wystąpienia reakcji uczuleniowej

W przypadku wystąpienia reakcji uczuleniowej należy podać leki przeciwalergiczne (sterydy, leki antyhistaminowe) oraz zastosować wolniejszy wlew cytostatyku (wydłużenie z 30 minut do 3 godzin). W takiej sytuacji czasami udaje się zakończyć podawanie całej zaplanowanej dawki cytostatyku, ale należy pamiętać, że mimo stosowania dodatkowych leków w premedykacji jest to nadal obciążone wysokim ryzykiem uczulenia. W literaturze [13] pojawiły się doniesienia, że jeśli pacjent otrzyma osiem wlewów z karboplatyny bez powikłań, to powinno zwiększyć się premedykację przed podaniem kolejnego kursu, w celu zmniejszenia ryzyka wystąpienia reakcji alergicznej.

Postępowanie w przypadku uczuleń na związki platyny

W przypadku występowania reakcji uczuleniowych na karboplatynę jedną z możliwych modyfikacji leczenia jest zastąpienie jej cisplatyną. Nie udowodniono reakcji krzyżowej pomiędzy cytostatykami, wobec tego w przypadku stwierdzenia nadwrażliwości na jeden z analogów platyny należy zawsze rozważyć ich zamianę: karboplatyny na cisplatynę czy też cisplatyny na karboplatynę [11, 44].

Drugim możliwym scenariuszem jest próba odczulenia chorej (desensytyzacja). Procedura odczulania na karboplatynę powinna być stosowana, jeżeli zachodzi wysokie ryzyko anafilaksji. Podawanie karboplatyny w procedurze odczulania nie ma wpływu na odpowiedź według kryteriów RECIST [45].

W sytuacji planowanego odczulania na karboplatynę należy dążyć do zastosowania odpowiedniej procedury, a następnie dostosować ją do warunków danej jednostki.

Przeciwwskazaniami do prowadzenia odczulania są [46]:

- obawa i brak zgody pacjenta;
- późne reakcje uczuleniowe po karboplatynie (powyżej 24 godzin);
- rumień wielopostaciowy;
- zespół Stevensa-Johnsona.

Jedną z możliwości premedykacji w protokole odczulania jest podawanie steroidów doustnych (deksametazon) przez kilka dni poprzedzających protokół [21].

Opisano w literaturze kilkanaście różnych procedur odczulania na karboplatynę, w których liczba pacjentów sięgała od 3 do 63. W przedstawionych procedurach stosowano różne możliwości odczulania, podzielone na 4–12 etapów. W każdej z procedur proponowano stosowanie steroidów, leków antyhistaminowych oraz antagonistów receptora H₂. Podawanie leków w odczulaniu zaczynało od kilku dni przed podaniem cytostatyków do kilku godzin przed i kontynuowano przez kilka dni po. Czas podawania leków cytostatycznych był różny: od 2 godzin do 2 dni [13].

Trzeba podkreślić, że zastosowanie procedur odczulania jest czasochłonne, ale co istotne zauważono większą tolerancję leczenia, jeśli cytostatyki podawane są w mniejszych stężeniach i przez dłuższy czas.

Podjęcie decyzji o podawaniu cytostatyku w procedurze odczulania wiąże się zawsze z oceną korzyści i ryzyka, wynikających z podawania leku, oraz poinformowaniem pacjenta o wszystkich konsekwencjach zastosowania procedury desensytyzacji, łącznie z ryzykiem wystąpienia anafilaksji, a nawet zgonu. Pacjent na powyższą procedurę powinien wyrazić świadomą zgodę pisemną.

Na podstawie przedstawionej literatury na Oddziale Ginekologii Onkologicznej Szpitala Klinicznego Przemienienia Pańskiego w Poznaniu opracowano protokół odczulania (tab. 4), który stosowany jest u pacjentek z reakcją uczuleniową III i IV stopnia według CTCAE v5.0 na karboplatynę, dla których platyny są opcją zgodnie z wytycznymi ESMO-ESGO 2019 [47].

Procedura odczulania — postępowanie

Pacjentka w zależności od stosowanego schematu desensytyzacji jest hospitalizowana przez około 3–4 dni. Przed przyjęciem do szpitala do rozważenia jest podawanie drogą doustną małych dawek steroidów (metyloprednizolon 4 mg, prednizon 5 mg, deksametazon 4 mg 1 raz dziennie) przed kilka dni oraz leków antyhistaminowych (klemastyna, loratadyna).

W przypadku kwalifikacji chorej do chemioterapii procedurę odczulania poprzedza uzyskanie świadomej pisemnej zgody. W dniu poprzedzającym podanie karboplatyny podawane są sterydy dożylnie (w naszym przy-

Tabela 4. Protokół odczulania na karboplatinę stosowany na Oddziale Ginekologii Onkologicznej SPSK im. Przemienienia Pańskiego w Poznaniu

INDYWIDUALNA KARTA ZLECENÍ LEKARSKICH

Imię i nazwisko Wiek chorego: Oddział ...O-GO.....

Lek: dawka, postać i droga podania	Data i godzina podania leku						
Enoksaparyna — 1 × 1 s.c.							
Ranitidyna 1 amp i.v. lub famotydyna 1 tabletki po	R	20:00				30 min. przed karbo	9:00
Cetytyzyna 10 mg po		20:00					9:00
Deksametazon 8 mg; 20 mg i.v.		20:00				8 rano 8 mg 30 min. przed karbo 20 mg	9:00
Klemastyna 1 ampulka i.v.	R					30 min. przed karbo	
Karboplatyna 1 — 0,1% — 30–60 min. w 100–250 ml						▲	
Karboplatyna 2 — 1% — 30–60 min. w 100–250 ml						▲	
Karboplatyna 3 — 10% — 30–60 min. w 100–250 ml						▲	
Karboplatyna 4 — 88,9% — min. 1 h optym alnie do 3 h w 500 ml						▲	
Ondansetron 8 mg w 100 ml 0,9% NaCl		▲					▲
Leki nasenne objawowo							▲
Hydrokortyzon 200 mg objawowo, rozpuścić						▲	
500 ml 0,9% NaCl płukanie w razie uczulenia						▲	
Phenazoline 1 amp. im do decyzji lekarza w razie uczulenia						▲	
Montelukast 10 mg	R						R
Kwas acetylosalicylowy 150 mg	R						R
Podpis zlecającego							
Podpis osoby wykonującej zlecenie							

s.c. (subcutaneous) — podanie podskórne; i.v. (intravenous) — podanie dożylnie; po (per os) — podanie doustne; R — rano; W — wieczorem

padku deksametazon 8 mg) oraz leki antyhistaminowe i antagoniści receptora H₂ drogą doustną lub dożylną.

Rozpisując chemioterapię w protokole odczulania na karboplatynę, najpierw oblicza się całkowitą dawkę karboplatyny, najczęściej AUC 5–6. Po wyliczeniu dawki całkowitej całość dzielona jest na cztery części, które będą odpowiadać czterem butelkom z karboplatyną w zwiększającym się stężeniu. W pierwszej butelce znajduje się cytostatyk w stężeniu 0,1% dawki wyliczonej, odpowiednio w drugiej butelce — 1%, w trzeciej butelce 10%, a w czwartej butelce pozostałe 88,9% dawki wyliczonej karboplatyny.

Przykładowo, przy dawce wyliczonej karboplatyny wynoszącej 700 mg do pracowni cytostatyków wysyłana jest recepta z następującymi dawkami:

- pierwsza butelka — 0,7 mg karboplatyny,
- druga butelka — 7 mg karboplatyny,
- trzecia butelka — 70 mg karboplatyny,
- czwarta butelka — 622,3 mg karboplatyny.

W dniu planowanej chemioterapii od rana rozpoczyna się premedykacja; podawane są:

- steroid dożylnie,
- leki antyhistaminowe, np. loratadyna, klemastyna doustnie,
- antagoniści receptora H₂ doustnie.

Podanie pierwszej porcji leku rozpoczyna się po około 30 minutach od podania premedykacji.

Wymogi dotyczące personelu medycznego

1. Zanim zostanie rozpoczęty wlew z karboplatyną, należy powiadomić zespół reanimacyjny lub OIOM o planowanym zastosowaniu protokołu odczulania z wysokim ryzykiem anafilaksji. Zespół reanimacyjny powinien być przygotowany na udzielenie szybkiej pomocy w razie potrzeby.
2. Pacjentce, u której planowany jest protokół odczulania, należy dedykować jedną pielęgniarkę.
3. Lekarz powinien być obecny przy podłączeniu i początkowym wlewie chemioterapii, w stałym kontakcie z pielęgniarką i pacjentką, gotowy do natychmiastowej reakcji (tzw. bezpośredni jednoosobowy nadzór).
4. Zarówno lekarz, jak i pielęgniarka powinni być przeszkoleni w rozpoznawaniu wczesnych symptomów reakcji uczuleniowej (np. bezwiedne drapanie się pacjentki po karku), by wystarczająco wcześnie wdrożyć leczenie przeciwalergiczne.

Każdorazowo przed rozpoczęciem wlewu należy pacjentkę poinformować o możliwości wystąpienia reakcji nadwrażliwości, w trakcie stosowania procedury desensytyzacji i konieczności natychmiastowego powiadomienia personelu medycznego o pojawiających się niepokojących objawach. Jest to o tyle ważne, że 96% reakcji uczuleniowych obserwowanych w trakcie protokołu odczulania to symptomy skórne [46]. Ze względu

na bezpieczeństwo i konieczności zapewniania właściwej opieki pacjentce w trakcie protokołu odczulania nie jest wskazane prowadzenie dwóch protokołów w tym samym czasie na oddziale.

Pierwsze trzy dawki cytostatyku powinny być rozpuszczone w 100–250 ml roztworu. Objętość uzależniona jest od możliwości logistycznych podania leku przez personel pielęgniarski w zaplanowanym czasie. Z doświadczenia na Oddziale Ginekologii-Onkologicznej SKPP w Poznaniu wynika, że często nie jest możliwe nastawienie pompy na objętość 100 ml, a dodatkowo trudno jest przetoczyć 100 ml w czasie 60 minut. Po kilkukrotnych procedurach odczulania, jeżeli nie ma przeciwwskazań do większej ilości płynów podanych drogą dożylną, podawane są pierwsze trzy stężenia w objętości 250 ml w czasie 30 minut, maks. 60 minut. Prędkość podania cytostatyku najczęściej zwiększana jest co 15 minut przy każdym ze stężeń karboplatyny. Ostatnie z nich (88,9% dawki należnej) rozpuszczone jest w objętości 500 ml z czasem podawania 60–180 minut z zalecanym zwiększeniem szybkości podawania leku w 15. i 30. minucie wlewu. Premedykacja w postaci steroidów, leków przeciwalergicznych oraz antagonistów receptora H₂ kontynuowana jest w dniu zakończenia wlewu cytostatyku oraz w kolejnej dobie.

W literaturze znajdują się doniesienia o możliwych przyczynach występowania niektórych reakcji uczuleniowych na karboplatynę (zaczerwienienie, uderzenia ciepła). Mogą być one związane z wazodylatacją, będącą wynikiem nagłego wyrzutu mediatorów, takich jak prostaglandyny i leukotrieny. Aby zmniejszyć ryzyko wyrzutu przez komórki tuczne, niektóre ośrodki zalecają podawanie kwasu acetylosalicylowego 325 mg doustnie i montelukastu 10 mg doustnie jeden raz dziennie. Leki te są zalecane do podawania od kolejnego kursu w protokole odczulania, w sytuacji gdy wystąpiła jakakolwiek reakcja uczuleniowa przy poprzednim podaniu. Leki podaje się przez 2 dni przed oraz w dniu podawania cytostatyku [48].

W przypadku wystąpienia reakcji uczuleniowej w trakcie aplikacji cytostatyku w trzech najmniejszych stężeniach nie zaleca się podawania kolejnych stężeń, ponieważ jest to związane z wysokim ryzykiem poważnej reakcji uczuleniowej. Podobnie w sytuacji, jeśli wystąpi uczulenie III i IV stopnia według CTCAE v5.0 na jakimkolwiek poziomie odczulania.

W sytuacji, gdy uczulenie I lub II stopnia wystąpi w trakcie podawania ostatniej butelki z chemioterapią (największe stężenie), a objawy ustąpią szybko po podaniu leków przeciwalergicznych można rozważyć podanie pozostałej części cytostatyku, biorąc pod uwagę korzyści i ryzyko z kontynuacji, a także kierując się nastawieniem i obawami pacjentki.

U pacjentów, u których wystąpiły objawy ciężkiej nadwrażliwości na lek, często konieczne jest przerwanie

Tabela 5. Skuteczność zastosowania procedury desensytyzacji

Badanie	Pacjenci/rak jajnika n*	Liczba zastosowanych protokołów n**	Procedury bez żadnych powikłań % (n)	Zgony w trakcie procedury n
Lee wsp. 2005 [45]	57/42	255	88,2 (225)	0
Castells wsp. 2008 [50]	98/65	413	67 (278)	0
Altwerger wsp. 2017 [32]	129/109	788	96 (753)	1

* Większość chorych była leczona związkami platyn

** Uzależniona od liczby etapów (od 5. do 13.) w danym protokole

jego podawania, a ponowne wprowadzenie leku wiąże się z ryzykiem rozwinięcia się wstrząsu anafilaktycznego i zgonu [11]. Nie jest znany dokładny mechanizm działania desensytyzacji, ale uważa się, że w procesie tym dochodzi do hiposensytyzacji komórek tucznych i zahamowania zarówno ich aktywacji natychmiastowej, jak i opóźnionej [49].

Skuteczność protokołów desensytyzacji

Skuteczność protokołów desensytyzacji między innymi na związki platyny oceniono w kilku badaniach, które przedstawiono w tabeli 5. We wszystkich przytoczonych badaniach zaobserwowano w przypadku zastosowania protokołów desensytyzacji albo brak reakcji nadwrażliwości, albo jej mniej poważne nasilenie w porównaniu z reakcją pierwotną.

Podsumowanie

Nadwrażliwość na związki platyny stanowi poważny problem kliniczny, nie tylko z powodu możliwości spowodowania wstrząsu anafilaktycznego i śmierci pacjenta. Związki platyny są podstawowymi lekami stosowanymi w terapii nowotworów, między innymi raka jajnika. Jeśli z powodu nadwrażliwości na takie leczenie zostanie ono przerwane, szanse pacjentki na przeżycie znacznie maleją. Wyłączenie z leczenia związków platyn zamyka także możliwość zastosowania w terapii podtrzymującej inhibitorów PARP istotnie wpływających na wydłużenie czasu wolnego od choroby oraz przeżyć całkowitych.

Podziękowania

Pomoc redakcyjną przy opracowaniu tego rękopisu zapewniła firma Proper Medical Writing Sp. z oo z oo, przy wsparciu finansowym AstraZeneca Pharma Poland Sp. z o. o.

Konflikt interesów

R. M zgłasza otrzymanie wynagrodzeń za konsultacje, za wygłoszenie wykładów oraz za udział w komitetach doradczych od firm: AstraZeneca i GSK, jest również badaczem w badaniach klinicznych z udziałem olaparibu i niraparybu.

A. Ch-G zgłasza otrzymanie wynagrodzeń za konsultacje, za wygłoszenie wykładów oraz za udział w komitetach doradczych od firm: AstraZeneca i GSK, jest również badaczem w badaniach klinicznych z udziałem olaparibu i niraparybu.

J. S-R zgłasza otrzymanie wynagrodzeń za wygłoszenie wykładów od firmy AstraZeneca.

MJ jest pracownikiem firmy AstraZeneca Pharma Poland

Piśmiennictwo

- Moore K, Colombo N, Scambia G, et al. Maintenance Olaparib in Patients with Newly Diagnosed Advanced Ovarian Cancer. *N Engl J Med.* 2018; 379(26): 2495–2505, doi: [10.1056/NEJMoa1810858](https://doi.org/10.1056/NEJMoa1810858), indexed in Pubmed: [30345884](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/30345884/).
- Pujade-Lauraine E, Ledermann JA, Selle F, et al. Olaparib tablets as maintenance therapy in patients with platinum-sensitive, relapsed ovarian cancer and a BRCA1/2 mutation (SOLO2/ENGOT-Ov21): a double-blind, randomised, placebo-controlled, phase 3 trial. *Lancet Oncol.* 2017; 18(9): 1274–1284.
- González-Martín A, Pothuri B, Vergote I, et al. PRIMA/ENGOT-OV26/GOG-3012 Investigators. Niraparib in Patients with Newly Diagnosed Advanced Ovarian Cancer. *N Engl J Med.* 2019; 381(25): 2391–2402, doi: [10.1056/NEJMoa1910962](https://doi.org/10.1056/NEJMoa1910962), indexed in Pubmed: [31562799](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/31562799/).
- Mirza MR, Monk BJ, Herrstedt J, et al. ENGOT-OV16/NOVA Investigators. Niraparib Maintenance Therapy in Platinum-Sensitive, Recurrent Ovarian Cancer. *N Engl J Med.* 2016; 375(22): 2154–2164, doi: [10.1056/NEJMoa1611310](https://doi.org/10.1056/NEJMoa1611310), indexed in Pubmed: [27717299](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/27717299/).
- Poveda A, Floquet A, Ledermann J, et al. Olaparib tablets as maintenance therapy in patients with platinum-sensitive relapsed ovarian cancer and a BRCA1/2 mutation (SOLO2/ENGOT-Ov21): a final analysis of a double-blind, randomised, placebo-controlled, phase 3 trial. *Lancet Oncol.* 2021; 22(5): 620–631, doi: [10.1016/s1470-2045\(21\)00073-5](https://doi.org/10.1016/s1470-2045(21)00073-5).
- Demoly P, Adkinson NF, Brockow K, et al. International Consensus on drug allergy. *Allergy.* 2014; 69(4): 420–437, doi: [10.1111/all.12350](https://doi.org/10.1111/all.12350), indexed in Pubmed: [24697291](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/24697291/).
- Demoly P, Bousquet J. Drug allergy diagnosis work up. *Allergy.* 2002; 57 Suppl 72: 37–40, doi: [10.1034/j.1398-9995.57.s72.7.x](https://doi.org/10.1034/j.1398-9995.57.s72.7.x), indexed in Pubmed: [12144553](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/12144553/).
- Lipp HP, Hartmann JT, Hartmann JT, et al. Toxicity of platinum compounds. *Expert Opin Pharmacother.* 2003; 4(6): 889–901, doi: [10.1517/14656566.4.6.889](https://doi.org/10.1517/14656566.4.6.889), indexed in Pubmed: [12783586](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/12783586/).

9. Shepherd GM. Hypersensitivity reactions to chemotherapeutic drugs. *Clin Rev Allergy Immunol.* 2003; 24(3): 253–262, doi: [10.1385/CRIAL:24.3:253](https://doi.org/10.1385/CRIAL:24.3:253), indexed in Pubmed: [12721396](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/12721396/).
10. Chung CH. Managing premedications and the risk for reactions to infusion monoclonal antibody therapy. *Oncologist.* 2008; 13(6): 725–732, doi: [10.1634/theoncologist.2008-0012](https://doi.org/10.1634/theoncologist.2008-0012), indexed in Pubmed: [18586928](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/18586928/).
11. Boulanger J, Boursiquot JN, Courmoyer G, et al. Comité de l'évolution des pratiques en oncologie. Management of hypersensitivity to platinum- and taxane-based chemotherapy: cepto review and clinical recommendations. *Curr Oncol.* 2014; 21(4): e630–e641, doi: [10.3747/co.21.1966](https://doi.org/10.3747/co.21.1966), indexed in Pubmed: [25089112](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/25089112/).
12. Demoor PA, Matusov Y, Kelly C, et al. A retrospective review of the frequency and nature of acute hypersensitivity reactions at a medium-sized infusion center: comparison to reported values and inconsistencies found in literature. *J Cancer.* 2011; 2: 153–164, doi: [10.7150/jca.2.153](https://doi.org/10.7150/jca.2.153), indexed in Pubmed: [21475720](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/21475720/).
13. Makrilia N, Syrigou E, Kakkamanos I, et al. Hypersensitivity reactions associated with platinum antineoplastic agents: a systematic review. *Met Based Drugs.* 2010; 2010, doi: [10.1155/2010/207084](https://doi.org/10.1155/2010/207084), indexed in Pubmed: [20886011](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/20886011/).
14. Navo M, Kunthar A, Badell ML, et al. Evaluation of the incidence of carboplatin hypersensitivity reactions in cancer patients. *Gynecol Oncol.* 2006; 103(2): 608–613, doi: [10.1016/j.ygyno.2006.04.002](https://doi.org/10.1016/j.ygyno.2006.04.002), indexed in Pubmed: [16797060](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/16797060/).
15. Shukunami K, Kurokawa T, Kawakami Y, et al. Hypersensitivity reactions to intraperitoneal administration of carboplatin in ovarian cancer: the first report of a case. *Gynecol Oncol.* 1999; 72(3): 431–432, doi: [10.1006/gyno.1998.5273](https://doi.org/10.1006/gyno.1998.5273), indexed in Pubmed: [10053120](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/10053120/).
16. Gobel BH. Chemotherapy-induced hypersensitivity reactions. *Oncol Nurs Forum.* 2005; 32(5): 1027–1035, doi: [10.1188/05.onf.1027-1035](https://doi.org/10.1188/05.onf.1027-1035), indexed in Pubmed: [16136200](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/16136200/).
17. Markman M, Moon J, Wilczynski S, et al. Single agent carboplatin versus carboplatin plus pegylated liposomal doxorubicin in recurrent ovarian cancer: final survival results of a SWOG (S0200) phase 3 randomized trial. *Gynecol Oncol.* 2010; 116(3): 323–325, doi: [10.1016/j.ygyno.2009.11.026](https://doi.org/10.1016/j.ygyno.2009.11.026), indexed in Pubmed: [20044128](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/20044128/).
18. Pujade-Lauraine E, Wagner U, Aavall-Lundqvist E, et al. Pegylated liposomal Doxorubicin and Carboplatin compared with Paclitaxel and Carboplatin for patients with platinum-sensitive ovarian cancer in late relapse. *J Clin Oncol.* 2010; 28(20): 3323–3329, doi: [10.1200/JCO.2009.25.7519](https://doi.org/10.1200/JCO.2009.25.7519), indexed in Pubmed: [20498395](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/20498395/).
19. Joly F, Ray-Coquard I, Fabbro M, et al. Decreased hypersensitivity reactions with carboplatin-pegylated liposomal doxorubicin compared to carboplatin-paclitaxel combination: analysis from the GCG CALYPSO relapsing ovarian cancer trial. *Gynecol Oncol.* 2011; 122(2): 226–232, doi: [10.1016/j.ygyno.2011.04.019](https://doi.org/10.1016/j.ygyno.2011.04.019), indexed in Pubmed: [21575983](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/21575983/).
20. Kook H, Kim KM, Choi SH, et al. Life-threatening carboplatin hypersensitivity during conditioning for autologous PBSC transplantation: successful challenge after desensitization. *Bone Marrow Transplant.* 1998; 21(7): 727–729, doi: [10.1038/sj.bmt.1701161](https://doi.org/10.1038/sj.bmt.1701161), indexed in Pubmed: [9578315](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/9578315/).
21. Markman M, Kennedy A, Webster K, et al. Clinical features of hypersensitivity reactions to carboplatin. *J Clin Oncol.* 1999; 17(4): 1141, doi: [10.1200/JCO.1999.17.4.1141](https://doi.org/10.1200/JCO.1999.17.4.1141), indexed in Pubmed: [10561172](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/10561172/).
22. Slierosaitis S, Chikhale PJ. Carboplatin hypersensitivity. *Int J Gynecol Cancer.* 2005; 15(1): 13–18, doi: [10.1111/j.1048-891x.2005.14401.x](https://doi.org/10.1111/j.1048-891x.2005.14401.x), indexed in Pubmed: [15670291](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/15670291/).
23. Hoekstra AV, Hurteau JA, Kirschner CV, et al. The combination of monthly carboplatin and weekly paclitaxel is highly active for the treatment of recurrent ovarian cancer. *Gynecol Oncol.* 2009; 115(3): 377–381, doi: [10.1016/j.ygyno.2009.08.021](https://doi.org/10.1016/j.ygyno.2009.08.021), indexed in Pubmed: [19800107](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/19800107/).
24. Sugimoto H, Iwamoto T, Murashima Y, et al. Risk factors contributing to the development of carboplatin-related delayed hypersensitivity reactions in Japanese patients with gynecologic cancers. *Cancer Chemother Pharmacol.* 2011; 67(2): 415–419, doi: [10.1007/s00280-010-1338-5](https://doi.org/10.1007/s00280-010-1338-5), indexed in Pubmed: [20443001](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/20443001/).
25. Markman M, Zanotti K, Kulp B, et al. Relationship between a history of systemic allergic reactions and risk of subsequent carboplatin hypersensitivity. *Gynecol Oncol.* 2003; 89(3): 514–516, doi: [10.1016/s0090-8258\(03\)00155-0](https://doi.org/10.1016/s0090-8258(03)00155-0), indexed in Pubmed: [12798720](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/12798720/).
26. Gadducci A, Tana R, Teti G, et al. Analysis of the pattern of hypersensitivity reactions in patients receiving carboplatin retreatment for recurrent ovarian cancer. *Int J Gynecol Cancer.* 2008; 18(4): 615–620, doi: [10.1111/j.1525-1438.2007.01063.x](https://doi.org/10.1111/j.1525-1438.2007.01063.x), indexed in Pubmed: [18754135](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/18754135/).
27. Simons FE, Arduoso LRF, Bilò MB, et al. World Allergy Organization. World allergy organization guidelines for the assessment and management of anaphylaxis. *World Allergy Organ J.* 2011; 4(2): 13–37, doi: [10.1097/WOX.0b013e318211496c](https://doi.org/10.1097/WOX.0b013e318211496c), indexed in Pubmed: [23268454](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/23268454/).
28. Roselló S, Blasco I, Fabregat LG, et al. Corrections to "Management of infusion reactions to systemic anticancer therapy: ESMO Clinical Practice Guidelines". *Ann Oncol.* 2018; 29: iv260, doi: [10.1093/annonc/mdy158](https://doi.org/10.1093/annonc/mdy158).
29. Garcia A, Frahm C, Jeter J, et al. Incidence of hypersensitivity reactions to carboplatin or paclitaxel in patients with ovarian, Fallopian tube, or primary peritoneal cancer with or without BRCA1 or BRCA2 mutations. *J Clin Oncol.* 2018; 36(15_suppl): e18758–e18758, doi: [10.1200/jco.2018.36.15_suppl.e18758](https://doi.org/10.1200/jco.2018.36.15_suppl.e18758).
30. Schwartz JR, Bandera C, Bradley A, et al. Does the platinum-free interval predict the incidence or severity of hypersensitivity reactions to carboplatin? The experience from Women and Infants' Hospital. *Gynecol Oncol.* 2007; 105(1): 81–83, doi: [10.1016/j.ygyno.2006.10.047](https://doi.org/10.1016/j.ygyno.2006.10.047), indexed in Pubmed: [17157366](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/17157366/).
31. Moon DH, Lee JM, Noonan AM, et al. Deleterious BRCA1/2 mutation is an independent risk factor for carboplatin hypersensitivity reactions. *Br J Cancer.* 2013; 109(4): 1072–1078, doi: [10.1038/bjc.2013.389](https://doi.org/10.1038/bjc.2013.389), indexed in Pubmed: [23867999](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/23867999/).
32. Altwerger G, Florsheim EB, Menderes G, et al. Impact of carboplatin hypersensitivity and desensitization on patients with recurrent ovarian cancer. *J Cancer Res Clin Oncol.* 2018; 144(12): 2449–2456, doi: [10.1007/s00432-018-2753-y](https://doi.org/10.1007/s00432-018-2753-y), indexed in Pubmed: [30255380](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/30255380/).
33. Jerzak KJ, Deghan Marshadi S, Ng P, et al. Prevention of carboplatin-induced hypersensitivity reactions in women with ovarian cancer. *J Oncol Pharm Pract.* 2018; 24(2): 83–90, doi: [10.1177/1078155216679028](https://doi.org/10.1177/1078155216679028), indexed in Pubmed: [27856924](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/27856924/).
34. Metcalfe DD, Peavy RD, Gillfillan AM, et al. Understanding the mechanisms of anaphylaxis. *Curr Opin Allergy Clin Immunol.* 2008; 8(4): 310–315, doi: [10.1097/ACI.0b013e3283036a90](https://doi.org/10.1097/ACI.0b013e3283036a90), indexed in Pubmed: [18596587](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/18596587/).
35. Gleich GJ, Leiferman KM. Anaphylaxis: implications of monoclonal antibody use in oncology. *Oncology (Williston Park).* 2009; 23(2 Suppl 1): 7–13, indexed in Pubmed: [19385161](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/19385161/).
36. Vultaggio A, Castells MC. Hypersensitivity reactions to biologic agents. *Immunol Allergy Clin North Am.* 2014; 34(3): 615–32, ix, doi: [10.1016/j.iacl.2014.04.008](https://doi.org/10.1016/j.iacl.2014.04.008), indexed in Pubmed: [25017680](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/25017680/).
37. https://ctep.cancer.gov/protocoldevelopment/electronic_applications/docs/CTCAE_v5_Quick_Reference_8.5x11.pdf (7.02.2020).
38. Zweig S, Roman LD, Muderispa L. Death from anaphylaxis to cisplatin: a case report. *Gynecol Oncol.* 1994; 53(1): 121–122, doi: [10.1006/gyno.1994.1098](https://doi.org/10.1006/gyno.1994.1098), indexed in Pubmed: [8175010](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/8175010/).
39. Dizon DS, Sabbatini PJ, Aghajanian C, et al. Analysis of patients with epithelial ovarian cancer or fallopian tube carcinoma retreated with cisplatin after the development of a carboplatin allergy. *Gynecol Oncol.* 2002; 84(3): 378–382, doi: [10.1006/gyno.2001.6519](https://doi.org/10.1006/gyno.2001.6519), indexed in Pubmed: [11855873](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/11855873/).
40. Polyzos A, Tsavaris N, Kosmas C, et al. Hypersensitivity reactions to carboplatin administration are common but not always severe: a 10-year experience. *Oncology.* 2001; 61(2): 129–133, doi: [10.1159/000055363](https://doi.org/10.1159/000055363), indexed in Pubmed: [11528251](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/11528251/).
41. Gammon D, Bhargava P, McCormick MJ, et al. Hypersensitivity and idiosyncratic reactions to oxaliplatin. *Cancer.* 2004; 100(1): 211–212, doi: [10.1002/cncr.11901](https://doi.org/10.1002/cncr.11901), indexed in Pubmed: [14692042](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/14692042/).
42. Syrigou E, Triantafyllou O, Makrilia N, et al. Acute hypersensitivity reactions to chemotherapy agents: an overview. *Inflamm Allergy Drug Targets.* 2010; 9(3): 206–213, doi: [10.2174/187152810792231887](https://doi.org/10.2174/187152810792231887), indexed in Pubmed: [20632960](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/20632960/).
43. O'Ceirbhail R, Zhou Q, Iasonos A, et al. The prophylactic conversion to an extended infusion schedule and use of premedication to prevent hypersensitivity reactions in ovarian cancer patients during carboplatin retreatment. *Gynecol Oncol.* 2010; 116(3): 326–331, doi: [10.1016/j.ygyno.2009.10.070](https://doi.org/10.1016/j.ygyno.2009.10.070), indexed in Pubmed: [19944454](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/19944454/).
44. Ottiano A, Tambaro R, Greggi S, et al. Safety of cisplatin after severe hypersensitivity reactions to carboplatin in patients with recurrent ovarian carcinoma. *Anticancer Research.* 2003; 23(4): 3465–3468.
45. Lee CW, Matulonis UA, Castells MC. Rapid inpatient/outpatient desensitization for chemotherapy hypersensitivity: standard protocol effective in 57 patients for 255 courses. *Gynecol Oncol.* 2005; 99(2): 393–399, doi: [10.1016/j.ygyno.2005.06.028](https://doi.org/10.1016/j.ygyno.2005.06.028), indexed in Pubmed: [16054201](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/16054201/).
46. Castells M. Drug Desensitization in Oncology: Chemotherapy Agents and Monoclonal Antibodies. In: Pichler WJ, ed. *Drug hypersensitivity*. Karger, Basel 2007: 404–413.
47. Colombo N, Sessa C, du Bois A, et al. ESMO-ESGO Ovarian Cancer Consensus Conference Working Group. ESMO-ESGO consensus conference recommendations on ovarian cancer: pathology and molecular biology, early and advanced stages, borderline tumours and recurrent disease†. *Ann Oncol.* 2019; 30(5): 672–705, doi: [10.1093/annonc/mdz062](https://doi.org/10.1093/annonc/mdz062), indexed in Pubmed: [31046081](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/31046081/).
48. Breslow RG, Caiado J, Castells MC. Acetylsalicylic acid and montelukast block mast cell mediator-related symptoms during rapid desensitization. *Ann Allergy Asthma Immunol.* 2009; 102(2): 155–160, doi: [10.1016/S1081-1206\(10\)60247-5](https://doi.org/10.1016/S1081-1206(10)60247-5), indexed in Pubmed: [19230468](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/19230468/).
49. Ang WX, Church AM, Kulis M, et al. Mast cell desensitization inhibits calcium flux and aberrantly remodels actin. *J Clin Invest.* 2016; 126(11): 4103–4118, doi: [10.1172/JCI87492](https://doi.org/10.1172/JCI87492), indexed in Pubmed: [27669462](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/27669462/).
50. Castells MC, Tennant NM, Sloane DE, et al. Hypersensitivity reactions to chemotherapy: outcomes and safety of rapid desensitization in 413 cases. *J Allergy Clin Immunol.* 2008; 122(3): 574–580, doi: [10.1016/j.jaci.2008.02.044](https://doi.org/10.1016/j.jaci.2008.02.044), indexed in Pubmed: [18502492](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/18502492/).

Yavor Kornovski¹, Stanislav Slavchev¹, Stoyan Kostov², Yonka Ivanova¹, Angel Yordanov³

¹Medical University, Varna; Obstetrics and Gynaecology Clinic, St. Anna University Hospital, Varna, Bulgaria

²Obstetrics and Gynaecology Clinic, St. Anna University Hospital, Varna, Bulgaria

³Department of Gynecologic Oncology, Medical University Pleven, Pleven, Bulgaria

Etiologia, klasyfikacja, diagnostyka i profilaktyka stanów przedrakowych szyjki macicy

Precancerous lesions of the cervix — aetiology, classification, diagnosis, prevention

Artykuł jest tłumaczeniem pracy:

Kornovski Y, Slavchev S, Kostov S, et al. Precancerous lesions of the cervix — aetiology, classification, diagnosis, prevention. *Oncol Clin Pract* 2021; 17. DOI: 10.5603/OCP.2021.0027.

Należy cytować wersję pierwotną.

Adres do korespondencji:

Associate professor

Angel Danchev Yordanov

Department of Gynaecologic Oncology,

Medical University Pleven, Bulgaria

e-mail: angel.jordanov@gmail.com

tel.: +359-98-8767-1520

STRESZCZENIE

W niniejszym przeglądzie przedstawiono etiologię i klasyfikację stanów przedrakowych szyjki macicy. Omówiono zasady ich rozpoznawania na podstawie kolposkopii. Określenie wskazań do kolposkopii i biopsji celowanej stanowi kolejny etap w diagnostyce stanów przedrakowych szyjki macicy. Wczesne wykrywanie wymienionych stanów zapobiega rakowi szyjki macicy, ponieważ zmiany przedrakowe wysokiego stopnia prowadzą bezpośrednio do rozwoju tego nowotworu. W artykule opisano podstawy profilaktyki pierwotnej i wtórnej, rodzaje badań przesiewowych oraz zachowanie pacjentek zaniepokojonych wynikami różnych badań przesiewowych.

Słowa kluczowe: kolposkopia, biopsja celowana, stany przedrakowe szyjki macicy, rozmaz cytologiczny, szczepionki przeciw HPV, badania przesiewowe w kierunku HPV

ABSTRACT

The present review introduces the aetiology and classification of cervical precancers. The principles of diagnosis based on colposcopy are reviewed. The indications for colposcopy and targeted biopsy are steps in the diagnostic process of cervical precancers. Early detection of these conditions prevents cervical cancer as high-grade precancerous lesions represent a direct precursor to cervical cancer. The basics of primary and secondary prevention, the types of screening, and the behaviour of the already-alerted patients after different screenings are presented.

Key words: colposcopy, targeted biopsy, cervical precancerous lesions, cytosmear, HPV vaccines, HPV screening

Tłumaczenie: dr n. med. Dariusz Stencel

Copyright © 2021 Via Medica

ISSN 2450-1646

e-ISSN 2450-6567

Onkol Prakt Klin Edu 2021; 7, 6: 387–393

Charakterystyka i klasyfikacja stanów przedrakowych szyjki macicy

Rak szyjki macicy (CC, *cervical cancer*) charakteryzuje się obecnością zmian prekursorowych w komórkach, które można wykryć za pomocą tzw. badań przesiewowych [1, 2]. Te zmiany komórkowe określa się jako dysplazję lub szyjkową neoplazję śródnałonkową (CIN, *cervical intraepithelial neoplasia*) (Europa) oraz jako śródnałonkową neoplazję szyjki macicy (SIL, *squamous intraepithelial lesion*) (system Bethesda) i klasyfikuje następująco:

— łagodna dysplazja: CIN1/LGSIL (SIL małego stopnia; *low grade SIL*);

— ciężka dysplazja: CIN2, CIN3/HGSIL (SIL dużego stopnia, *high grade SIL*) [1, 2].

Etiologia

Rola wirusa brodawczaka ludzkiego (HPV, human papillomavirus) w rozwoju raka szyjki macicy

Wirus HPV jest jednym z głównych czynników etiologicznych rozwoju stanów przedrakowych szyjki macicy i CC. Szczepki HPV niskiego i wysokiego ryzyka prowadzą do dysplazji małego stopnia (CIN1/LGSIL1).

Tylko szczepy HPV wysokiego ryzyka są odpowiedzialne za progresję choroby [3].

Istnieje ponad 100 różnych podtypów HPV. Do powstawania CC przyczyniają się tylko szczepy wysokiego ryzyka (HPV 16, 18, 26, 31, 33, 35, 39, 45, 51, 52, 56, 58, 59, 66), należące do czynników rakotwórczych klasy I. Dwa główne podtypy związane z rozwojem CC to HPV 16 i 18. Występowanie innych istotnych szczepów różni się w zależności od regionu. HPV 16 przyczynia się do 50–55% przypadków inwazyjnego CC. Szczepy HPV 16 i 18 odpowiadają łącznie za około 70% zachorowań na CC. Zakażeniu sprzyjają pewne czynniki ryzyka [4, 5].

Czynniki ryzyka zakażenia HPV:

- zachowania seksualne (swoboda nawiązywania kontaktów seksualnych, niska kultura seksualna);
- palenie tytoniu;
- nawyki żywieniowe;
- immunosupresja.

Tak zwane bezobjawowe nosicielki wirusa HPV stanowią 5–20% aktywnych seksualnie kobiet w wieku rozrodczym. Zakażenie HPV jest w bardzo wielu przypadkach odwracalne. Około 90% zakażeń HPV może samoistnie ustąpić w ciągu 24–36 miesięcy [3, 5].

Częstość występowania zakażeń HPV wynosi 7% u kobiet w przedziale wiekowym 20–25 lat i poniżej 2% u kobiet powyżej 30. roku życia. Utrzymujące się zakażenie szczepami HPV wysokiego ryzyka (16, 18) prowadzi do rozwoju HGSIL i CC. Ustalono, że w przebiegu zakażenia HPV dochodzi do ekspresji dwóch onkogenów (onkoprotein) — E6 i E7, które z kolei hamują geny supresorowe przeciwdziałające transformacji nowotworowej (p53, retinoblastoma — Rb), prowadząc do niekontrolowanego podziału komórek. Nie każde utrzymujące się zakażenie szczepami HPV wysokiego ryzyka prowadzi do raka, co wskazuje na inne, specyficzne, nie do końca określone kofaktory, działające jako czynniki wyzwalaające proces karcynogenezy [3–5].

Rozpoznanie stanów przedrakowych szyjki macicy

Rozpoznanie histologiczne zmian przedrakowych ustala się przy wykorzystaniu dwóch metod postępowania:

1. kolposkopia i biopsja celowana (pobranie fragmentu tkanki pod kontrolą kolposkopii);
2. strategia „zobacz i lecz”: w przypadku niezgodności między wynikiem badania cytologicznego (pacjentki z wynikiem wskazującym na obecność zmian dysplastycznych) a ujemną/niezadawalającą oceną kolposkopową konieczne jest wycięcie (elektroresekcja) całej strefy transformacji (LLETZ, *large loop excision*

of the transformation zone), umożliwiające uzyskanie materiału do badania histologicznego [6, 7].

Kolposkopia odgrywa kluczową rolę w diagnostyce i leczeniu stanów przedrakowych szyjki macicy [8–13]:

- pozwala na identyfikację, lokalizację i zobrazowanie zmian CIN na szyjce macicy, w pochwie i na sromie [8];
- jest obowiązkowa w diagnostyce i leczeniu CIN. Wykazuje najbardziej podejrzane obszary, w których należy wykonać celowaną biopsję „szczypcową” (*pinch*) [9].

Główne wskazania do kolposkopii obejmują [10]:

1. nieprawidłowy wynik badania cytologicznego;
2. wynik badania przesiewowego wskazujący na zakażenie HPV;
3. krwawienie kontaktowe.

Cele kolposkopii obejmują [12, 13]:

1. określenie miejsca wykonania biopsji szczypcowej, najbardziej podejrzewanego o obecność HGSIL;
2. określenie stanu strefy transformacji (TZ, *transformation zone*) i granicy między nabłonkiem płaskim a cylindrycznym, ocena w przypadku (nie)zadawalającego wyniku kolposkopii;
3. wykluczenie obecności inwazyjnego raka szyjki macicy.

Biopsję celowaną należy zawsze wykonywać pod kontrolą kolposkopową. Wskazania do celowanej biopsji szczypcowej obejmują:

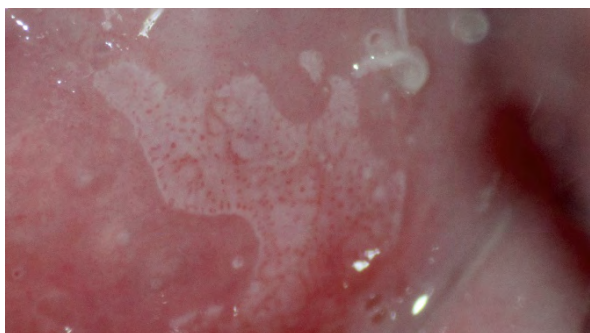
- badanie przed wykonaniem ablacji na podstawie danych dotyczących CIN z oceny kolposkopowej [14];
- niezgodność między cytologią a wynikiem badania kolposkopowego [15];
- weryfikację histologiczną nietypowego wyniku oceny kolposkopowej (małego stopnia — stopień 1 i dużego stopnia — stopień 2) (ryc. 1, 2) [14–17].

Ocena strefy transformacji

Zadawalający (adekwatny) wynik badania kolposkopowego oznacza obecność wyraźnej widocznej granicy między nabłonkiem płaskim i cylindrycznym oraz granic nabłonka atypowego. Niezadawalający (niewystar-



Rycina 1. Zmiana małego stopnia (stopień 1.)



Rycina 2. Zmiana dużego stopnia (stopień 2.)

7. Owrzodzenie.
8. Uniesione krawędzie — „pasma górskie”.
9. Atypia naczyńniowa — zróżnicowanie średnicy, kierunku, wielkości naczyń.
10. Intensywne wybielanie („wybielanie kredowe”) po nawilżeniu kwasem octowym.

Profilaktyka stanów przedrakowych szyjki macicy (profilaktyka raka szyjki macicy) — pierwotna i wtórna

Profilaktyka pierwotna raka szyjki macicy

Rak szyjki macicy ma wyraźny czynnik etiologiczny: szczepy onkogenne HPV wysokiego ryzyka. Zapobieganie ekspozycji na ten czynnik określa się jako profilaktykę pierwotną, prowadzoną przy użyciu szczepionek przeciwko określonemu szczepowi wirusa brodawczaka ludzkiego. W Bułgarii dostępne są obecnie dwie szczepionki: Silgard® — skuteczna przeciwko szczepom 6, 11, 16, 18 i Cervarix® — przeciwko szczepom 16, 18. Według Światowej Organizacji Zdrowia (WHO, *World Health Organization*) i Światowego Komitetu Doradczego ds. Bezpieczeństwa Szczepień (GACVS, *Global Advisory Committee on Vaccine*) do 2014 roku zaszczepiono na świecie 47 mln dziewcząt. Bezpieczeństwo szczepionek potwierdzono na podstawie 175 mln dawek podanych do 2013 roku. Od 2014 roku GACVS nie wydał żadnych komunikatów dotyczących bezpieczeństwa szczepionki. Od lat 2015/2016 nie zaobserwowano zwiększenia ryzyka występowania chorób autoimmunologicznych, w tym stwardnienia rozsianego. Ponad 120 krajów dopuściło szczepionki przeciwko HPV do stosowania w ramach kalendarza szczepień. Jedyne zalecenie to 15-minutowa obserwacja po szczepieniu z uwagi na możliwość omdlenia po wstrzyknięciu [18, 19].



Rycina 3. Atypia niskiego stopnia z widocznymi granicami zmiany

Profilaktyka wtórna raka szyjki macicy

Profilaktyka wtórna CC obejmuje wykrywanie tzw. prekursorów CC — zmian o dużym stopniu złośliwości CIN (2–3)/HGSIL i zapobieganie ich progresji do raka inwazyjnego poprzez badania przesiewowe, sygnalizację behawioralną, obserwację i ewentualne leczenie. Do celów profilaktyki wtórnej opracowano metody badań przesiewowych (programy przesiewowe) [20, 21]. Wyróżnia się dwa rodzaje badań przesiewowych szyjki macicy: zorganizowane (obejmujące całą populację), skierowane do określonych grup (w zależności od wieku i częstotliwości badań/przerwy między badaniami), oraz oportunistyczne, które nie są kompleksowe i nie spełniają kryteriów programu badań przesiewowych. Badania wykonuje się podczas wizyty u ginekologa [20, 21].



Rycina 4. Niewyraźna granica dystalna obszaru atypii

czający) wynik badania kolposkopowego cechuje się niewyraźną granicą między nabłonkiem płaskim i cylindrycznym i/lub niewyraźną granicą dystalną zmiany atypowej [8–13] (ryc. 3, 4).

Kolposkopowe oznaki wczesnej inwazji [10]

4. Rozmiar zmiany: im większa zmiana, zwłaszcza jeśli obejmuje sklepienie pochwy, tym bardziej podejrzana o mikroinwazję.
5. Różne zmiany atypowe nabłonka w jednej zmianie — „zmiana w zmianie”.
6. Zwiększone unaczynienie.

Kryteria zorganizowanego badania przesiewowego [20, 21]:

1. Badanie masowe: obejmuje określoną populację docelową w przedziale czasowym określonym dla badań przesiewowych.
2. Ocena jakości opieki nad kobietami z pozytywnym wynikiem badań przesiewowych i ich leczenia.
3. Skuteczne powiązanie między poszczególnymi elementami programu badań przesiewowych (od badań przesiewowych po diagnostykę i leczenie).
4. Wysoka jakość badania przesiewowego, oceny diagnostycznej, leczenia i opieki w okresie obserwacji.
5. Odpowiednia infrastruktura, przeszkolony personel medyczny.
6. Zasoby finansowe.

Rodzaje badań przesiewowych w kierunku szyjki macicy

- Badanie przesiewowe w kierunku szczepów HPV wysokiego ryzyka;
- Badanie cytologiczne — konwencjonalne i cytologia na podłożu płynnym (LBC, *liquid-based cytology*) [20].

Badanie przesiewowe w kierunku zakażenia HPV

Charakteryzuje się wysoką czułością: ujemna wartość predykcyjna (NPV, *negative predictive value*), czułość w odniesieniu do CIN3 > 95%, a także niską swoistością: dodatnia wartość predykcyjna (PPV, *positive predictive value*) [22]. Swoistość badania (PPV) w odniesieniu do zakażenia HPV jest niższa niż w przypadku cytologii (Cuzack 2006) (tab. 1).

Wnioski z badań klinicznych z randomizacją dotyczących badań przesiewowych w kierunku zakażenia HPV są następujące [22, 23]:

- Badanie przesiewowe w kierunku zakażenia HPV jest produktywną i efektywną kosztowo metodą zmniejszania zachorowalności na raka szyjki macicy.
- Badanie przesiewowe w kierunku zakażenia HPV pozwala na dłuższe odstępy między badaniami, ale wymaga wysokiego poziomu organizacji.
- Pacjentki z potwierdzonym zakażeniem HPV podlegają badaniu cytologicznemu.
- Badanie przesiewowe w kierunku zakażenia HPV jest odpowiednie tylko dla kobiet powyżej 30. roku życia.
- Połączenie zorganizowanych badań przesiewowych i szczepień przeciwko HPV sprawi, że rak szyjki macicy stanie się rzadką chorobą.

Europejskie wytyczne dotyczące wysokiej jakości badań przesiewowych w kierunku CC zawierają następujące zalecenia dotyczące pierwotnych badań przesiewowych w kierunku zakażenia HPV [22–24]:

1. Badanie przesiewowe w kierunku zakażenia HPV (z testami w kierunku onkogennych szczepów HPV) można wykonywać w ramach (populacyjnego) badania przesiewowego.
2. Należy unikać tzw. jednoczesnego testowania (HPV + cytologia).
3. W odpowiednich grupach wiekowych należy stosować tylko jedną podstawową metodę przesiewową (HPV lub cytologię).
4. Rutynowe pierwotne badania przesiewowe w kierunku zakażenia HPV można rozpocząć u kobiet w wieku powyżej 35 lat, ale nie wcześniej niż w wieku 30 lat.
5. Nie ma wystarczających dowodów uzasadniających wykonywanie badania przesiewowego u kobiet w grupie wiekowej 30–35 lat.
6. Wykonywanie badań przesiewowych w kierunku zakażenia HPV kończy się u kobiet po osiągnięciu 60.–65. roku życia, a wykonywanie badań cytologicznych jest kończony po 60. roku życia pod warunkiem uzyskania ujemnego wyniku ostatniego badania.
7. Przesiewowe badania cytologiczne są wykonywane poza przedziałem wiekowym określonym dla pierwotnego badania przesiewowego w kierunku zakażenia HPV.
8. Odstęp między kolejnymi badaniami przesiewowymi po ujemnym wyniku oznaczenia HPV wynosi 5–10 lat.

Zachowanie i obserwacja pacjentek z zakażeniem HPV

Wyróżnia się trzy grupy ryzyka scharakteryzowane poniżej [25].

- A. Pacjentki z zakażeniem szczepami HPV 16, 33. Dalsza ocena dotyczy bardzo wysokiego ryzyka; wymagane są kolposkopia i gotowość do leczenia CIN.
- B. Pacjentki z zakażeniem szczepami HPV 31, 18, 52, 35, 58. Dalsza ocena dotyczy wysokiego ryzyka; wymagana jest kolposkopia — szczep HPV 18 wywołuje zmiany wewnątrzszyjkowe.
- C. Pacjentki z zakażeniem szczepami HPV 51, 68, 45, 39, 66, 56, 59.

Tabela 1. Czułość i swoistość poszczególnych metod badań przesiewowych szyjki macicy

Metoda	Czułość (%)	Swoistość (%)
Badanie cytologiczne	53,0	96,3
Typowanie HPV	96,1	90,7

Dalsza ocena dotyczy średniego ryzyka; zaleca się wykonanie kolejnego badania w kierunku zakażenia HPV po roku.

W niektórych krajach ten rodzaj badań przesiewowych jest stosowany w pierwszej kolejności [26]. W Stanach Zjednoczonych pacjentki z zakażeniem szczepami HPV 16, 18 kieruje się na kolposkopię. Pacjentki z zakażeniem innymi szczepami HPV wysokiego ryzyka poddaje się badaniu cytologicznemu. Kolposkopię zaleca się u pacjentek z oznakami obecności dysplazji w badaniu cytologicznym. Jeżeli wynik rozmazu cytologicznego jest negatywny, po roku wykonuje się kolejne badanie cytologiczne. U pacjentek z ujemnym wynikiem badania w kierunku zakażenia HPV kolejne badanie w kierunku HPV wykonuje się po 5 latach (taką zasadę przyjęto w Belgii i Holandii) — jeżeli wynik badania w kierunku HPV jest dodatni, to wykonywane jest badanie cytologiczne i kobiety z dodatnim wynikiem są kierowane na kolposkopię; jeśli wynik cytologii jest prawidłowy, badanie powtarza się po roku. Jeśli nadal jest w normie, po 5 latach pacjentkę poddaje się badaniu przesiewowemu w kierunku zakażenia HPV [26]. Podobny schemat badań przesiewowych stosuje się we Włoszech, gdzie zamiast powtórnej cytologii wykonuje się badanie w kierunku zakażenia HPV.

Wyzwania związane z badaniami przesiewowymi w kierunku zakażenia HPV

Badanie w kierunku zakażenia HPV charakteryzuje się wysoką czułością (NPV), ale niską swoistością. Zwiększenie swoistości można osiągnąć, wykonując testy w kierunku poszczególnych szczepów HPV (16, 18, 33) oraz poprawiając jakość badania cytologicznego przez podwójne barwienie na p16 i Ki67 — badanie to jest czynnikiem predykcyjnym CIN 2–3. Badanie w kierunku onkoprotein E6, E7 stanowi uzupełnienie badań przesiewowych i wskazuje, czy utrzymujące się zakażenie wirusowe prowadzi do zmian w komórkowym cyklu regulacyjnym [27, 28].

Połączenie szczepień i badań przesiewowych w kierunku zakażenia HPV ma fundamentalne znaczenie dla programów zwalczania raka szyjki macicy [29, 30].

Programy szczepień przeciwko HPV obejmują dziewczęta w wieku 12–14 lat i zapewniają 100-procentową skuteczność przeciwko szczepom zawartym w szczepionce (jeśli dzieci zaszczepiono przed zakażeniem). W niektórych krajach szczepi się również chłopców [29].

Badania przesiewowe po szczepieniu mogą być wykonywane w dłuższych odstępach między kolejnymi badaniami. W przyszłości możliwe będzie samodzielne pobranie próbek na badanie przesiewowe przez pacjentkę, tzw. *self-sampling* [29, 30].

Klasyfikacje badań cytologicznych szyjki macicy

Cytologiczne systemy przesiewowe

W praktyce stosuje się trzy systemy przesiewowych badań cytologicznych [31]:

1. system Papanicolaou lub wymaz PAP;
2. system Bethesda — 2001, 2014;
3. klasyfikacja *British Society for Clinical Cytology* (BSCC; Brytyjskie Towarzystwo Cytologii Klinicznej), stosowana w Wielkiej Brytanii. Zgodnie z tym systemem zmiany komórkowe definiuje się jako:
 - graniczne zmiany jądrowe (BNC, *borderline nuclear changes*) (atypia HPV — koilocytoza);
 - zmiany łagodne — odpowiadające CIN1;
 - zmiany umiarkowane — odpowiadające CIN2;
 - zmiany ciężkie — odpowiadające CIN3.

System Bethesda (2014) klasyfikuje zmiany komórkowe w następujący sposób:

1. Komórki nienowotworowe.
2. Nieprawidłowe komórki nabłonka — cytologiczne oznaki dysplazji. Zmiany mogą dotyczyć komórek płaskonabłonkowych i są opisywane jako atypowe komórki płaskonabłonkowe o nieokreślonym znaczeniu (ASC-US, *atypical squamous cells of undetermined significance*); obecność atypowych komórek płaskonabłonkowych nie pozwala na wykluczenie zmiany śródnabłonkowej wysokiego stopnia (ASC-H, *ASC high-grade*). LGSIL, HGSIL i komórki gruczolowe.

Postępowanie w przypadku nieprawidłowego wyniku rozmazu cytologicznego

Poniżej przedstawiono zalecenia Amerykańskiego Towarzystwa Kolposkopii i Patologii Szyjki Macicy (ASCCP, *American Society for Colposcopy and Cervical Pathology*) dotyczące postępowania w przypadku nieprawidłowego wyniku rozmazu cytologicznego [32].

W przypadku ASC-US lub BNA zalecane są trzy linie zachowania.

1. Powtórzenie rozmazu po 6 miesiącach:
 - w przypadku negatywnego wyniku — powtórzenie po 6 miesiącach;
 - w przypadku dwóch negatywnych wyników — powrót do rutynowej obserwacji;
 - w przypadku pozytywnego wyniku (ASC-US, zmiany graniczne — skierowanie pacjentki na kolposkopię.
2. Natychmiastowa kolposkopia:
 - w przypadku prawidłowych wyników kolposkopii — wykonanie badania cytologicznego po roku.
3. Postępowanie w zależności od wyniku badania w kierunku zakażenia HPV (DNA):
 - wyniki dodatnie badania w kierunku zakażenia HPV — kolposkopia;
 - wyniki ujemne badania w kierunku zakażenia HPV — powtórzenie badania cytologicznego po roku.

W przypadku ASC-H (atypowe komórki płaskonabłonkowe — nie można wykluczyć zmiany śródnabłonkowej dużego stopnia) pacjentkę kieruje się na kolposkopię:

- jeśli wynik kolposkopii jest ujemny, zaleca się wykonanie ponownego rozmazu cytologicznego;
- jeśli wyniki kolposkopii i nowego badania cytologicznego są ujemne, zaleca się badanie cytologiczne po 6 miesiącach.

W przypadku LGSIL/CIN1 (łagodna dyskarioza) zaleca się wykonanie kolposkopii:

- jeśli wynik kolposkopii jest prawidłowy, zaleca się wykonanie ponownego badania cytologicznego i/lub badania w kierunku zakażenia HPV;
- w przypadku HGSIL pacjentkę kieruje się na kolposkopię i biopsję;
- jeśli wynik kolposkopii jest zadowalający, a biopsja nie wykryje obecności HGSIL, zaleca się rewizję badania cytologicznego i histologicznego. W przypadku wykrycia HGSIL zaleca się przeprowadzenie LLETZ;
- jeśli wynik kolposkopii jest niezadowalający, zaleca się wykonanie LLETZ (strategia „zobacz i lecz”).

Podsumowanie

W zakresie terminologii CIN1 określa się jako dysplazję (obecność komórek dysplastycznych lub neoplazji śródnabłonkowej) małego stopnia (LGSIL), a CIN2/3 — jako dysplazję dużego stopnia (HGSIL). Wirusy HPV wysokiego ryzyka (16, 18, 33) odpowiadają za progresję procesu karcynogenezy. Profilaktyka pierwotna (szczepienie) jest bardzo skuteczna. Profilaktyka wtórna polega na wykonywaniu badań przesiewowych (oznaczeń szczepów HPV wysokiego ryzyka i cytologii). U kobiet z pozytywnym wynikiem badania przesiewowego najczęściej wykonuje się kolposkopię, z biopsją lub bez biopsji. Rozpoznanie zmian przedrakowych ustala się na podstawie badania histologicznego po ocenie kolposkopowej [biopsja celowana lub leczenie bez poprzedzającej potwierdzającej biopsji kolposkopowej, tzw. strategia „zobacz i lecz” (*see and treat*)].

Konflikt interesów

Autorzy nie zgłaszają konfliktu interesów.

Piśmiennictwo

4. Ibeanu OA. Molecular pathogenesis of cervical cancer. *Cancer Biol Ther.* 2011; 11(3): 295–306, doi: [10.4161/cbt.11.3.14686](https://doi.org/10.4161/cbt.11.3.14686), indexed in Pubmed: [21239888](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/21239888/).
5. Asiaf A, Ahmad ST, Mohammad SO, et al. Review of the current knowledge on the epidemiology, pathogenesis, and prevention of human

- papillomavirus infection. *Eur J Cancer Prev.* 2014; 23(3): 206–224, doi: [10.1097/CEJ.0b013e328364f273](https://doi.org/10.1097/CEJ.0b013e328364f273), indexed in Pubmed: [24129107](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/24129107/).
6. Castle PE, Aslam S, Behrens C. Cervical Precancer and Cancer Risk by Human Papillomavirus Status and Cytologic Interpretation: Implications for Risk-Based Management. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev.* 2016; 25(12): 1595–1599, doi: [10.1158/1055-9965.EPI-16-0330](https://doi.org/10.1158/1055-9965.EPI-16-0330), indexed in Pubmed: [27587789](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/27587789/).
7. Park KJ, Soslow RA. Current concepts in cervical pathology. *Arch Pathol Lab Med.* 2009; 133(5): 729–738, doi: [10.5858/133.5.729](https://doi.org/10.5858/133.5.729), indexed in Pubmed: [19415947](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/19415947/).
8. Cantor SB, Atkinson EN, Cardenas-Turanzas M, et al. Natural history of cervical intraepithelial neoplasia: a meta-analysis. *Acta Cytol.* 2005; 49(4): 405–415, doi: [10.1159/000326174](https://doi.org/10.1159/000326174), indexed in Pubmed: [16124170](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/16124170/).
9. Johnson DB, Rowlands CJ. Diagnosis and treatment of cervical intraepithelial neoplasia in general practice. *BMJ.* 1989; 299(6707): 1083–1086, doi: [10.1136/bmj.299.6707.1083](https://doi.org/10.1136/bmj.299.6707.1083), indexed in Pubmed: [2511973](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/2511973/).
10. Long H, Laack N, Gostout B. Prevention, Diagnosis, and Treatment of Cervical Cancer. *Mayo Clinic Proceedings.* 2007; 82(12): 1566–1574, doi: [10.1016/s0025-6196\(11\)61104-x](https://doi.org/10.1016/s0025-6196(11)61104-x).
11. Zeqiri F, Paçarada M, Kongjeli N, et al. The importance of colposcopy in the prevention of cervical malignancies. *Int J Gynaecol Obstet.* 2010; 110(2): 149–150, doi: [10.1016/j.ijgo.2010.03.032](https://doi.org/10.1016/j.ijgo.2010.03.032), indexed in Pubmed: [20471646](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/20471646/).
12. Massad LS. Negative colposcopy reduces precancer risk after low-grade cytology. *BJOG.* 2015; 122(3): 387, doi: [10.1111/1471-0528.12988](https://doi.org/10.1111/1471-0528.12988), indexed in Pubmed: [25055895](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/25055895/).
13. Brown BH, Tidy JA. The diagnostic accuracy of colposcopy - A review of research methodology and impact on the outcomes of quality assurance. *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol.* 2019; 240: 182–186, doi: [10.1016/j.ejogrb.2019.07.003](https://doi.org/10.1016/j.ejogrb.2019.07.003), indexed in Pubmed: [31302386](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/31302386/).
14. Zeqiri F, Paçarada M, Zeqiri V, et al. Colposcopy and Cytodiagnosis in the Prevention of Cervical Malignancies. *Nigerian Journal of Medicine.* 2010; 19(2), doi: [10.4314/njm.v19i2.56507](https://doi.org/10.4314/njm.v19i2.56507).
15. Świdarska-Kiec J, Czajkowski K, Zareba-Szczudlik J, et al. Comparison of HPV Testing and Colposcopy in Detecting Cervical Dysplasia in Patients With Cytological Abnormalities. *In Vivo.* 2020; 34(3): 1307–1315, doi: [10.21873/invivo.11906](https://doi.org/10.21873/invivo.11906), indexed in Pubmed: [32354923](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/32354923/).
16. Luesley D, Downey G. Value of normal colposcopy after an abnormal cervical smear report. *J Low Genit Tract Dis.* 2009; 13(1): 33–37, doi: [10.1097/LGT.0b013e3181839645](https://doi.org/10.1097/LGT.0b013e3181839645), indexed in Pubmed: [19098604](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/19098604/).
17. Nakamura Y, Matsumoto K, Satoh T, et al. Optimizing biopsy procedures during colposcopy for women with abnormal cervical cancer screening results: a multicenter prospective study. *Int J Clin Oncol.* 2015; 20(3): 579–585, doi: [10.1007/s10147-014-0739-6](https://doi.org/10.1007/s10147-014-0739-6), indexed in Pubmed: [25145298](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/25145298/).
18. Gitsch G, Reinthaller A, Tatra G, et al. Diagnosis of cervical intraepithelial neoplasia and human papillomavirus infection: punch biopsy versus cervical smear. *Arch Gynecol Obstet.* 1991; 249(4): 179–184, doi: [10.1007/BF02390385](https://doi.org/10.1007/BF02390385), indexed in Pubmed: [1665685](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/1665685/).
19. Barker B, Garcia F, Lozevski J, et al. The correlation between colposcopically directed cervical biopsy and loop electrosurgical excision procedure pathology and the effect of time on that agreement. *Gynecol Oncol.* 2001; 82(1): 22–26, doi: [10.1006/gyno.2001.6245](https://doi.org/10.1006/gyno.2001.6245), indexed in Pubmed: [11426957](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/11426957/).
20. Heatley MK, Bury JP. The correlation between the grade of dyskaryosis on cervical smear, grade of cervical intraepithelial neoplasia (CIN) on punch biopsy and the final histological diagnosis on cone biopsies of the cervix. *Cytopathology.* 1998; 9(2): 93–99, doi: [10.1046/j.1365-2303.1998.00094.x](https://doi.org/10.1046/j.1365-2303.1998.00094.x), indexed in Pubmed: [9577735](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/9577735/).
21. Arbyn M, Xu L, Simoons C, et al. Prophylactic vaccination against human papillomaviruses to prevent cervical cancer and its precursors. *Cochrane Database Syst Rev.* 2018; 5: CD009069, doi: [10.1002/14651858.CD009069.pub3](https://doi.org/10.1002/14651858.CD009069.pub3), indexed in Pubmed: [29740819](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/29740819/).
22. Arbyn M, Xu L. Efficacy and safety of prophylactic HPV vaccines. *A Cochrane review of randomized trials.* *Expert Rev Vaccines.* 2018; 17(12): 1085–1091, doi: [10.1080/14760584.2018.1548282](https://doi.org/10.1080/14760584.2018.1548282), indexed in Pubmed: [30495978](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/30495978/).
23. Sawaya GF, Smith-McCune K. Cervical Cancer Screening. *Obstet Gynecol.* 2016; 127(3): 459–467, doi: [10.1097/AOG.0000000000001136](https://doi.org/10.1097/AOG.0000000000001136), indexed in Pubmed: [26855089](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/26855089/).
24. Brousseau EC, Ahn S, Matteson KA. Cervical Cancer Screening Access, Outcomes, and Prevalence of Dysplasia in Correctional Facilities: A Systematic Review. *J Womens Health (Larchmt).* 2019; 28(12): 1661–1669, doi: [10.1089/jwh.2018.7440](https://doi.org/10.1089/jwh.2018.7440), indexed in Pubmed: [30939063](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/30939063/).
25. Arbyn M, Ronco G, Anttila A, et al. Evidence regarding human papillomavirus testing in secondary prevention of cervical cancer. *Vaccine.*

- 2012; 30 Suppl 5: F88–F99, doi: [10.1016/j.vaccine.2012.06.095](https://doi.org/10.1016/j.vaccine.2012.06.095), indexed in Pubmed: [23199969](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/23199969/).
26. Ronco G, Dillner J, Elfström KM, et al. International HPV screening working group. Efficacy of HPV-based screening for prevention of invasive cervical cancer: follow-up of four European randomised controlled trials. *Lancet*. 2014; 383(9916): 524–532, doi: [10.1016/S0140-6736\(13\)62218-7](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(13)62218-7), indexed in Pubmed: [24192252](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/24192252/).
27. Lindroth Y, Borgfeldt C, Thom G, et al. Population-based primary HPV mRNA cervical screening compared with cytology screening. *Prev Med*. 2019; 124: 61–66, doi: [10.1016/j.ypmed.2019.04.021](https://doi.org/10.1016/j.ypmed.2019.04.021), indexed in Pubmed: [31047910](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/31047910/).
28. Polman NJ, Veldhuijzen NJ, Heideman DAM, et al. Management of HPV-positive women in cervical screening using results from two consecutive screening rounds. *Int J Cancer*. 2019; 144(9): 2339–2346, doi: [10.1002/ijc.32004](https://doi.org/10.1002/ijc.32004), indexed in Pubmed: [30565673](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/30565673/).
29. Polman NJ, Snijders PJF, Kenter GG, et al. HPV-based cervical screening: Rationale, expectations and future perspectives of the new Dutch screening programme. *Prev Med*. 2019; 119: 108–117, doi: [10.1016/j.ypmed.2018.12.021](https://doi.org/10.1016/j.ypmed.2018.12.021), indexed in Pubmed: [30594536](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/30594536/).
30. Dovnik A, Repše-Fokter A. p16/Ki-67 immunostaining in the triage of young women with LSIL, ASC-US, and ASC-H cytology. *Diagn Cytopathol*. 2020; 48(1): 96–97, doi: [10.1002/dc.24339](https://doi.org/10.1002/dc.24339), indexed in Pubmed: [31714671](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/31714671/).
31. Zhu Y, Ren C, Yang Li, et al. Performance of p16/Ki67 immunostaining, HPV E6/E7 mRNA testing, and HPV DNA assay to detect high-grade cervical dysplasia in women with ASCUS. *BMC Cancer*. 2019; 19(1): 271, doi: [10.1186/s12885-019-5492-9](https://doi.org/10.1186/s12885-019-5492-9), indexed in Pubmed: [30917784](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/30917784/).
32. Bogani G, Serati M, Leone Roberti Maggiore U, et al. Cervical intra-epithelial neoplasia in women who had vaccination against HPV. *Int J Gynaecol Obstet*. 2019; 147(2): 233–237, doi: [10.1002/ijgo.12934](https://doi.org/10.1002/ijgo.12934), indexed in Pubmed: [31361908](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/31361908/).
33. Canfell K. Towards the global elimination of cervical cancer. *Papillomavirus Res*. 2019; 8: 100170, doi: [10.1016/j.pvr.2019.100170](https://doi.org/10.1016/j.pvr.2019.100170), indexed in Pubmed: [31176807](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/31176807/).
34. Nkwabong E, Laure Bessi Badjan I, Sando Z. Pap smear accuracy for the diagnosis of cervical precancerous lesions. *Trop Doct*. 2019; 49(1): 34–39, doi: [10.1177/0049475518798532](https://doi.org/10.1177/0049475518798532), indexed in Pubmed: [30222058](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/30222058/).
35. Apgar BS, Brotzman G. Management of cervical cytologic abnormalities. *Am Fam Physician*. 2004; 70(10): 1905–1916.

Krzysztof Bogdan Manterys, Magdalena Błażek

Zakład Badań Jakości Życia, Katedra Psychologii, Gdański Uniwersytet Medyczny

Ocena jakości życia chorych na raka piersi i raka szyjki macicy

Assessment of the quality of life of patients with breast and cervical cancer

Artykuł jest tłumaczeniem pracy:

Manterys KB, Błażek M. Assessment of the quality of life of patients with breast and cervical cancer. *Oncol Clin Pract.* 2021; 17. DOI: 10.5603/OC.P.2021.0036

Należy cytować wersję pierwotną.

Adres do korespondencji:

Mgr Krzysztof Bogdan Manterys
Zakład Badań Jakości Życia
Katedra Psychologii GUMed
e-mail: kmanterys@gumed.edu.pl

STRESZCZENIE

Lokalizacja nowotworu oraz rodzaj obranego leczenia różnicują jakość życia pacjenta. Zachorowalność na nowotwory wzrasta z roku na roku jednocześnie coraz więcej pacjentów przechodzi pomyślnie proces leczenia borykając się z bezpośrednimi i odroczonymi w czasie skutkami choroby oraz zastosowanego leczenia. Zachorowanie na nowotwór jest sytuacją kryzysową w życiu człowieka, która może zaburzyć poczucie wpływu, stabilizacji i bezpieczeństwa. Nowotwór znacząco wpływa na życie pacjenta oraz rodziny, a diagnoza potwierdzająca nowotwór może zaburzyć poczucie kontroli własnego zdrowia. Według licznych badań nad jakością życia, w zależności od lokalizacji nowotworu reakcja pacjentów na przebieg leczenia może mieć zróżnicowane skutki psychologiczne, które mają wpływ na proces adaptacji do choroby oraz funkcjonowanie psychospołeczne.

Choroba nowotworowa w zależności od umiejscowienia może wpływać na ocenę własnego ciała oraz funkcjonowanie w sferze seksualnej. Lokalizacja nowotworu nie tylko wpływa na zmiany ciała pacjenta oraz możliwości zdrowotne odnoszące się do jego fizyczności, ale i strategię radzenia sobie, postrzeganie siebie, poczucie wpływu na własne zdrowie i jakość relacji społecznych.

Celem publikacji jest ocena różnic dotyczących jakości życia związanej ze zdrowiem u kobiet chorych na raka piersi i raka szyjki macicy.

Słowa kluczowe: rak piersi, rak szyjki macicy, jakość życia, poczucie kontroli

ABSTRACT

The location of the tumor and the type of selected treatment are factors that determine the quality of life of patients. The incidence of neoplasms increases every year, with more and more patients successfully undergoing treatment processes but also struggling with the immediate and delayed effects of the disease and the treatment applied. A diagnosis of cancer is a critical situation in everyone's life, which may disturb their sense of agency, stability, and safety. Cancer significantly affects the lives of both patients and their families, and a diagnosis confirming cancer may disturb the sense of control over one's own health. According to numerous studies on the quality of life, depending on the location of the neoplasm, the reaction of patients to the course of treatment may have various psychological effects that will have an impact on the process of adaptation to the disease and psychosocial functioning.

Neoplastic disease, depending on its location, may affect the assessment of one's own body and function in the sexual sphere. The location of the tumor not only causes changes in patients' bodies and health options related to their physicality but also affects their coping strategies, self-perception, sense of influence on one's own health, and the quality of social relations.

The objective of this article is to assess the differences in the health-related quality of life among women suffering from breast and cervical cancers.

Key words: breast cancer, cervical cancer, quality of life, sense of control

Onkol Prakt Klin Edu 2021; 7, 6: 394–401

Copyright © 2021 Via Medica

Tłumaczenie: dr n. med. Dariusz Stencel

ISSN 2450-1646

e-ISSN 2450-6567

Wprowadzenie

Rak piersi jest najczęstszym nowotworem występującym u kobiet w Polsce i drugą po raku płuca przyczyną zgonów z powodu nowotworu, stanowiąc 22,5% wszystkich zachorowań na nowotwory [1]. Najwięcej zachorowań na raka piersi odnotowuje się u kobiet po 50. roku życia [2–6]. Według Krajowego Rejestru Nowotworów liczba zachorowań na raka piersi w ostatnich latach przekroczyła 16 500 rocznie i stale się zwiększa. Rak szyjki macicy jest siódmym najczęściej rozpoznawanym nowotworem u kobiet, stanowiąc 2,8% wszystkich zachorowań na nowotwory [1]. Najczęściej rozpoznawanym podtypem histologicznym raka szyjki macicy jest rak płaskonabłonkowy, który stanowi aż 95% wszystkich przypadków raka szyjki macicy [7, 8]. Rozwój metod leczenia onkologicznego sprzyja wzrostowi przeżywalności oraz wyleczalności z nowotworu jednocześnie badacze zwracają coraz większą uwagę na wpływ sytuacji psychologicznej pacjenta na proces leczenia oraz jakość życia po zakończonym leczeniu [3].

Choroba nowotworowa wiąże się nie tylko z konsekwencjami natury medycznej, ale także psychologicznej i społecznej. Rozpoznanie choroby i proces leczenia istotnie wpływają na aktualne funkcjonowanie chorych, zmieniając ich rolę społeczną z osoby zdrowej na chorą, jednocześnie dodając do codziennego życia obowiązki i procedury związane z diagnostyką i leczeniem. W piśmiennictwie psychoonkologicznym wciąż wiele uwagi poświęca się zjawisku kancerofobii [9]. Osoby z rozpoznaniem choroby nowotworowej mogą doświadczać poczucia stygmatyzacji i odmienności, co może dalej prowadzić do ich izolacji od bliskich i społeczeństwa [9, 10]. W wielu badaniach podkreśla się znaczenie wsparcia społecznego podczas choroby. Brak akceptacji i empatii, w szczególności ze strony bliskich, może osłabiać motywację chorego do dalszego leczenia, prowadząc do rezygnacji z terapii z powodu poczucia osamotnienia, wykluczenia i bezradności w chorobie [11].

Dolegliwości związane z chorobą i wybrany schemat leczenia ściśle wiążą się ze sposobem funkcjonowania społecznego chorych oraz objawami somatycznymi, których doświadczają [12]. Badacze będą coraz bardziej skupiać się na psychologicznym funkcjonowaniu chorych, podkreślając, że wpływa ono nie tylko na skuteczność leczenia, ale także na jakość życia [13]. Znajomość różnic w funkcjonowaniu pacjentów oraz znaczenia lokalizacji nowotworu dla samooceny i dobrostanu chorego pozwoli usprawnić pracę personelu medycznego w pomocy pacjentowi.

Koncepcja jakości życia

Jakość życia związaną ze zdrowiem (HRQoL, *health-related quality of life*) definiuje się jako: „funkcjonalny

efekt choroby i jej leczenia odbierany (przeżywany) przez pacjenta” [14]. Światowa Organizacja Zdrowia (WHO, *World Health Organization*) proponuje rozszerzyć tę definicję: „zdrowie jest pełnią fizycznego, psychicznego i społecznego dobrostanu człowieka, a nie tylko brakiem choroby lub kalectwa” [15]. Oznacza to, że sposób postrzegania choroby nie jest jedynym wyznacznikiem jakości życia pacjentów, ale w subiektywnej ocenie dobrostanu pacjentów biorą udział także inne czynniki. Co więcej, brak choroby nie jest jedynym warunkiem dobrego samopoczucia człowieka. Podobną opinię wyraża De Walden Gałuszko [16], która zdrowie określa jako „ocenę własnej sytuacji życiowej dokonaną w okresie choroby i leczenia z uwzględnieniem ich szczególnej roli”. W ramach tej definicji wyróżnia się cztery obszary zdrowia: stan fizyczny, stan psychiczny oraz doznania somatyczne i sytuację społeczną. Stan zdrowia jest niewątpliwie składową jakością życia, a jednocześnie pojęcie to odnosi się do oceny zadowolenia z życia danej osoby. Dlatego coraz więcej uwagi w funkcjonowaniu człowieka skupia się na sferach: społecznej, psychologicznej i ekonomicznej, z założeniem, że to, co ostatecznie definiujemy jako dobrostan, wymaga subiektywnego zadowolenia w obrębie różnych sfer funkcjonowania człowieka [17].

Geneza zainteresowania jakością życia sięga lat 70. ubiegłego wieku, kiedy w związku z rozwojem metod terapeutycznych zaczęto zwracać uwagę na zdrowotne i pozazdrowotne następstwa chorób przewlekłych. Wynika to z nowego podejścia stosowanego w medycynie, w którym ocena wyników leczenia opiera się nie tylko na czasie przeżycia, ale także subiektywnej ocenie chorych zadowolenia z życia [17]. Podejmując próbę określenia jakości życia chorych, przyjęto dwa podstawowe kierunki badawcze: psychometryczny i jakościowy. Pierwszy dotyczy zastosowania wystandaryzowanych skal psychometrycznych do pomiaru zdolności chorych do „wykonywania podstawowych czynności dnia codziennego, poziomu funkcjonowania psychicznego (emocjonalnego) i przystosowania społecznego” [17]. Drugi kierunek badań skupia się na indywidualnych doświadczeniach oraz subiektywnej ocenie stanu zdrowia i funkcjonowania w czasie choroby [18]. Ci sami autorzy wyróżniają ocenę jakości życia w zakresie efektów leczenia, zauważając, że ważna jest nie tylko ocena lekarza, ale także samego chorego. Sposób pojmowania choroby, wybrany schemat leczenia, a także czas trwania choroby mają wpływ na ostateczną ocenę samopoczucia chorych. Badacze zwracają uwagę, że perspektywa chorego, w tym ocena jakości życia, oraz to, co jest ważne dla pacjenta w tym konkretnym momencie, ma szczególne znaczenie w ocenie jakości życia [19].

Jakość życia chorego w momencie otrzymania diagnozy o zachorowaniu na nowotwór ulega nagłej zmianie. Dotychczasowy tryb życia oraz zwyczaje pacjenta zostają zaburzone, zaś sam pacjent wymaga dostoso-

wania pod zalecenia związane z procesem leczenia i co ważną zmianą roli społecznej z osoby zdrowej na osobę chorą. Otrzymanie diagnozy o zachorowaniu na nowotwór wzbudza lęk i obawy o dalsze zdrowie, zaś proces leczenia i związane z nim niepożądane skutki prowadzą do obniżenia funkcjonowania i dobrostanu pacjenta.

Wpływ leczenia na jakość życia chorych na raka piersi

Jakość życia chorych na raka piersi zależy od wielu czynników. Szczególne znaczenie, poza wybranym sposobem leczenia, mają reakcje chorych na diagnozę, stopień akceptacji choroby oraz przyjęte strategie radzenia sobie ze stresem [20]. Rozpoznanie raka piersi wiąże się ze zmianą całego stylu życia. W wyniku rozpoznania raka piersi kobiety często odczuwają strach, żal, złość, rozpacz i niepokój. Emocje te są związane z obawami o przyszłość, w tym o proces leczenia, potencjalne przeżycie i funkcjonowanie społeczne [18]. W opinii badaczy często zgłaszane następstwa rozpoznania i leczenia raka piersi obejmują: zmęczenie, objawy nieżytu żołądka, nudności, wymioty, ból kończyny górnej i barku, obrzęk kończyny górnej oraz trudności w oddychaniu [21, 22].

Chemioterapia

Chemioterapia jest jedną z najczęściej stosowanych metod leczenia chorych na raka piersi. Ten rodzaj terapii obniża jakość życia nie tylko w związku z działaniami niepożądanymi, takimi jak nudności, przewlekłe zmęczenie, bóle brzucha, wymioty i osłabienie, ale także z uwagi na pogorszenie sytuacji psychicznej chorych [3]. Kobiety oczekujące na chemioterapię często odczuwają lęk przed leczeniem i rokowaniem, ale także przed zmianą swojej roli społecznej z osoby zdrowej na osobę chorą oraz zmianami fizycznymi związanymi z zastosowanym leczeniem (np. wypadaniem włosów) [23]. W opinii badaczy stan psychiczny chorych ulega obniżeniu z powodu pojawiających się emocji, takich jak strach, smutek, niepokój i obawy o swój wygląd [2, 24]. Mimo przeżywanego obaw i działań niepożądanych chemioterapii wsparcie emocjonalne ze strony partnera i rodziny pomaga chorym radzić sobie ze skutkami choroby i emocjami towarzyszącymi procesowi leczenia [3, 17].

Leczenie hormonalne

Inną metodą stosowaną w leczeniu chorych na raka piersi jest terapia hormonalna. Leczenie hormonalne zakłada hamowanie działania estrogenów na komórki nowotworowe (np. tamoksyfen), co wpływa na home-

ostazę całego organizmu i jakość życia chorych. Jednym z najczęstszych działań niepożądanych tej metody leczenia są objawy naczynioruchowe, do których należą między innymi uderzenia gorąca, nocne poty i zaburzenia snu [25]. Stosowanie leczenia hormonalnego wpływa na stan emocjonalny chorych, co może prowadzić do obniżenia nastroju, poczucia lęku czy zaburzeń depresyjnych. Chore poddawane terapii hormonalnej oprócz sytuacji emocjonalnej wskazują również na pogorszenie funkcji seksualnych oraz problemy związane z przewlekłym zmęczeniem [25]. Mourits i wsp. prezentują podobny pogląd na temat wpływu leczenia hormonalnego na jakość życia chorych. Według tych badaczy hormonoterapia negatywnie wpływała na libido chorych, co wynika z wtórnych objawów leczenia w postaci dyspareunii czy suchości pochwy [26–28]. Jagielska i wsp. [25] zwrócili uwagę, że leczenie hormonalne wiąże się również z ryzykiem zachorowania na raka endometrium, co może dodatkowo wpływać na poczucie lęku chorych w trakcie leczenia.

Leczenie chirurgiczne

Chore na raka piersi często wymagają interwencji chirurgicznej. W zależności od wybranej strategii leczenia oraz wskazań wynikających z rozwoju zmiany nowotworowej, zespół leczący może podjąć decyzję o wykonaniu mastektomii. Obecnie coraz częściej przeprowadza się zabiegi oszczędzające lub mastektomię z jednoczesną rekonstrukcją piersi lub rekonstrukcją wykonywaną po zabiegu.

Usunięcie piersi zmienia jakość życia chorych. Mastektomia wpływa nie tylko na fizyczność ciała, ale także funkcjonowanie w życiu codziennym oraz stan psychiczny chorej. Hospitalizacja i zabieg mastektomii to traumatyczne przeżycie, które zakłóca funkcjonowanie psychiczne na wszystkich poziomach.

Według Słowik i wsp. [2] mastektomia „może być przyczyną wielu zaburzeń anatomicznych i fizjologicznych. Obejmują one obrzęk limfatyczny kończyn, zmniejszoną siłę mięśni, ograniczoną ruchomość ręki w stawach oraz wady postawy”. Ci sami autorzy zwracają uwagę, że objawy wynikające z zastosowanego leczenia chirurgicznego wpływają na funkcjonowanie kobiety w jej codziennym życiu, co przekłada się na ogólną jakość życia i samopoczucie chorej. Podobne zdanie na ten temat mieli Pytka i Spych, którzy badali wpływ radykalnych mastektomii na jakość życia chorych [5]. Zdaniem tych badaczy rak piersi i zastosowana metoda leczenia znacząco obniżają jakość życia we wszystkich sferach: psychologicznej, społecznej, zawodowej i intymnej [5].

W dobie znacznego rozwoju chirurgii onkologicznej i badań nad jakością życia coraz więcej uwagi poświęca się aspektowi percepcji własnego ciała przez chore na raka piersi. Zdaniem badaczy sam charakter operacji

i blizn pooperacyjnych wpływa nie tylko na fizyczne, ale także społeczne i psychologiczne funkcjonowanie chorych. Wynika to z faktu, że piersi należą do obszaru kobiecej identyfikacji i oprócz funkcji karmienia dzieci mają również wymiar estetyczny, seksualny i symboliczny, który dotyka chorej; poczucie własnej wartości i postrzeganie siebie jako kobiety. Na podstawie wielu obserwacji psychologicznych badacze zidentyfikowali „kompleks połowy kobiety” u pacjentek po mastektomii bez rekonstrukcji piersi. Objawy przypisywane temu obszarowi funkcjonowania psychicznego to: obniżona samoocena, brak akceptacji własnego ciała, obniżona jakość życia intymnego. Powyższe objawy wynikają z zabiegu mastektomii, który wpływa na postrzeganie estetyki i atrakcyjności własnego ciała oraz symboliki kobiecości [2, 24, 29, 30].

Istotny wpływ na samopoczucie ma również stosunek do wykonywanego zabiegu. Negatywna ocena blizny pooperacyjnej po mastektomii wiązała się z brakiem apetytu, depresją i drażliwością [2]. W tym samym badaniu odnotowano, że ocena blizny pooperacyjnej może się różnić w zależności od sytuacji ekonomicznej chorych oraz wsparcia, jakie otrzymywały od partnerów, rodziny i grup samopomocy. Dowodzi to, że sytuacja społeczno-ekonomiczna chorych może być zasobem psychologicznym służącym radzeniu sobie z następstwami choroby [30].

Co ciekawe, Zegarski i wsp. [29] zwrócili uwagę na współzależność sytuacji materialnej chorych po utracie piersi i ich oceny wyglądu blizny pooperacyjnej. Im gorsza percepcja sytuacji materialnej chorych, tym gorsza ocena blizny pooperacyjnej (mastektomia), co przekładało się na gorszą ocenę postrzeganej jakości życia [29]. Badacze zakładają, że powyższa zależność może wynikać z postrzegania pozytywnej oceny sytuacji materialnej chorej jako dodatkowego psychologicznego zasobu jakości życia, co może przełożyć się na lepsze radzenie sobie z chorobą i następstwami leczenia [29]. Wyniki wielu badań wskazują, że tylko 24% chorych pozostaje aktywnych zawodowo w trakcie leczenia. Jest to ważne, gdyż zarówno aktywność zawodowa, jak i pozyskiwanie środków na dalsze leczenie może wpływać na ogólne funkcjonowanie chorej [29]. W tej samej publikacji stwierdzono na podstawie wielu badań, że w związku z rozwojem raka piersi i procesem leczenia 78–88% kobiet doświadczyło obniżenia jakości życia w sferze seksualnej. Ponadto w badaniach nad jakością życia zaobserwowano, że jakość funkcji seksualnych, aktywność seksualna oraz percepcja obrazu ciała były gorsze w przypadku leczenia wielomodalnego niż w przypadku samego zabiegu chirurgicznego. Szczególnie zauważalne obniżenie funkcji seksualnych (np. popędu seksualnego) i samooceny zaobserwowano u młodszych chorych [29].

Stadnicka i wsp. [18], badając wpływ wsparcia emocjonalnego ze strony partnerów na jakość życia chorych po amputacji piersi, uzyskały wyniki wskazujące, że miało

to istotny wpływ na radzenie sobie z chorobą i utratą piersi. Ważną rolę w psychologicznym i społecznym funkcjonowaniu chorych odgrywało również wsparcie personelu medycznego i grup wsparcia, takich jak Amazonki czy Liga Walki z Rakiem [29]. Co ciekawe, ci sami badacze podają informacje, że wsparcie partnera ma pozytywny wpływ na dalsze funkcjonowanie w sferze intymnej, co sprzyja powrotowi do zdrowia po mastektomii [29].

Według Naz i wsp. [31] pozytywne zmiany w postawach chorych wobec choroby są pochodną zwiększenia świadomości dotyczącej leczenia, a także wiążą się z edukacją. Przekonania zdrowotne są również ściśle związane z poczuciem sprawczości, co sprzyja podejmowaniu dobrych praktyk zdrowotnych (np. stosowanie się do zaleceń terapeutycznych lekarzy). W tym samym badaniu potwierdzono, że wyższe wykształcenie wiąże się z większym dostępem do informacji dotyczących zdrowia, co wpływa na poczucie jego kontroli.

Religioni i wsp. [12] badali związek między lokalizacją nowotworu a psychologiczną adaptacją do choroby. W grupie chorych na raka piersi, płuc, jelita i prostaty, pacjentki z rakiem piersi uzyskały najwyższe wyniki pod względem „ducha walki”, co oznaczało, że wykazywały zadaniowe podejście do wykonywania poleceń lekarzy i angażowania się w proces leczenia. Wynik ten zachęca do dalszych badań nad wpływem lokalizacji nowotworu na jakość życia i strategię radzenia sobie z tą sytuacją [12].

Jakość życia po operacji oszczędzającej lub rekonstrukcji piersi

Kobiety decydujące się na rekonstrukcję piersi deklarują poprawę jakości życia [32, 33]. Możliwość rezygnacji z noszenia protezy wiąże się z komfortem psychicznym, swobodą zmiany wizerunku oraz brakiem stresu związanego z prawidłowym ustawieniem protezy. Ta zasadnicza różnica sprawia, że chore czują się lepiej w kontaktach społecznych i mają znacznie większą akceptację obrazu swojego ciała w porównaniu z chorymi, które nie przeszły rekonstrukcji [34, 35]. Efekt ten niewątpliwie wiąże się z symbolicznym znaczeniem piersi, które stanowią integralną część kobiecości.

Jakość i rodzaj operacji rekonstrukcji piersi mają duże znaczenie w ocenie kobiet i ich postrzeganiu własnego ciała. Wyniki badań Edstroma-Elder i wsp. [36] wykazują, że chore, których piersi zostały zrekonstruowane przy użyciu własnych tkanek, lepiej oceniły zabieg niż chore, którym wszczepiono implanty. Zdaniem badaczy zabieg z wykorzystaniem tkanek własnych pozwolił w większym stopniu na uzyskanie piersi podobnej wielkości niż druga z metod, co wpłynęło na ostateczną ocenę chorych i jakość ich życia [36].

Na samopoczucie chorych wpływa również czas oczekiwania na zabieg. Kobiety, u których operację rekonstrukcji piersi wykonano bezpośrednio po mastektomii, deklarowały lepszą jakość życia w porównaniu z kobietami, u których zabieg odroczone [37–39]. Wynika to z faktu, że kobiety, które przeszły jednoczesną rekonstrukcję, nie musiały borykać się z dyskomfortem związanym z posiadaniem blizny i ukrywaniem efektów zabiegu w porównaniu z pacjentkami z drugiej grupy [17, 37, 38]. Świadczy to o ciągłej potrzebie wspierania i informowania chorych w celu przygotowania ich do funkcjonowania po operacji, zarówno w sferze psychologicznej, jak i społecznej.

Słowik i wsp. [2] uważają, że rodzaj wykonywanej operacji ma wpływ na subiektywne poczucie jakości życia chorych. Wykazano zależność między rodzajem zabiegu chirurgicznego a nasileniem objawów bólowych ze strony piersi. Zabieg oszczędzający częściej (niż mastektomia) wywoływał większe nasilenie objawów (ból, obrzęk i tkliwość) u badanych kobiet. W przypadku mastektomii w ścianie klatki piersiowej pozostaje linijna blizna z pewną ilością tkanki podskórnej, natomiast w przypadku zabiegu oszczędzającego pozostaje dobrze odżywna i unerwiona część gruczołu sutkowego, stanowiąca potencjalne źródło bólu, obrzęku i tkliwości w tym obszarze. W tym samym badaniu zaobserwowano, że chore praworęczne, którym usunięto prawą pierś, uzyskały gorsze wyniki w skalach oceniających jakość życia niż chore z dominującą ręką po przeciwnej stronie ciała. Usunięcie piersi po stronie dominującej ręki wiąże się z pogorszeniem funkcjonowania w życiu zawodowym i intymnym [2].

Jankau i wsp. [17] analizowały w swoich badaniach wpływ operacji rekonstrukcji piersi na jakość życia chorych po mastektomii. Badacze odkryli, że kobiety po rekonstrukcji piersi są bardziej zaangażowane w życie rodzinne, społeczne i zawodowe niż pacjentki, które nie przeszły rekonstrukcji piersi i muszą sobie radzić z problemem maskowania protezy zewnętrznej. Chore decydujące się na zastosowanie protezy często ograniczają swoją aktywność towarzyską, ponieważ mają silną potrzebę kontrolowania lokalizacji protezy i maskowania zmian fizycznych wynikających z usunięcia piersi [17]. Podobną opinię prezentują inni autorzy [37, 39]. Zdaniem badaczy im młodsza kobieta przechodzi mastektomię, tym trudniej jej zaakceptować zmiany wynikające z procesu leczenia i utraty piersi [40]. Starsze kobiety mają lepszą perspektywę na przyszłość i lepiej funkcjonują społecznie niż młodsze chore poddawane mastektomii. Różnica może wynikać z faktu, że chore w młodym i średnim wieku są na etapie zaspokajania potrzeb społecznych związanych z założeniem rodziny, decyzją o posiadaniu dzieci, podczas gdy w przypadku chorych w późniejszej dorosłości potrzeby te mogły zostać w sposób satysfakcjonujący zaspokojone wiele lat przed zachorowaniem [41, 42].

Wpływ leczenia na jakość życia chorych na raka szyjki macicy

Rak szyjki macicy najczęściej występuje u kobiet w wieku 45–65 lat, które najczęściej są nadal aktywne zawodowo i społecznie; kobiety, które są żonami i matkami. Rozpoznanie raka szyjki macicy diametralnie zaburza ich dotychczasowe funkcjonowanie, wpływając na wykonywanie poszczególnych ról społecznych, a tym samym na samopoczucie [43]. Rozpoznanie raka szyjki macicy często wywołuje u kobiet niepokój, obawy o dalsze funkcjonowanie i poczucie zagrożenia życia. Tego typu odczucia mogą utrzymywać się nawet po zakończeniu leczenia. Chore mogą odczuwać lęk przed nawrotem choroby, niepokój, objawy depresji, lęk, czy poradzą sobie z zadaniami związanymi z realizacją ról społecznych (jako matka i żona) oraz, co ważne, często deklaruje obniżoną samoocenę i poczucie straty atrakcyjności jako kobiety [43, 44].

Do najczęstszych objawów zgłaszanych przez kobiety z tą chorobą nowotworową należą: objawy przedwczesnej menopauzy, bezsenność, dyspareunia, suchość pochwy, skrócenie pochwy, uderzenia gorąca, zaparcia, trudności związane z oddawaniem moczu, podnieceniem seksualnym, osiąganiem orgazmu i osiąganiem satysfakcji seksualnej [21, 44–46].

Pomimo tego, że efekty chirurgicznego leczenia raka szyjki macicy mogą być niewidoczne w sferze funkcjonowania społecznego i zawodowego, mają one wpływ na postrzeganie własnego ciała i jakość życia chorych [47]. Rak szyjki macicy wpływa na aktualne postrzeganie własnego ciała, poczucie kobiecości i jakość życia seksualnego. Liczne doniesienia sugerują zmiany w sferze seksualnej chorych zachodzące zarówno w wyniku procesu leczenia, jak i po leczeniu. Najczęściej zgłaszanymi objawami są: zmniejszenie aktywności seksualnej i zainteresowania odbyciem stosunku, obniżenie samooceny oraz poczucie utraconej kobiecości i atrakcyjności [40, 48].

Bidzan i wsp. [9] wskazują na dwa podstawowe czynniki zachorowalności na raka szyjki macicy: główne i współistniejące. Główne czynniki obejmują: „wiek, zakażenie wirusem brodawczaka ludzkiego (HPV, *human papillomavirus*), wczesne rozpoczęcie życia seksualnego, dużą liczbę partnerów seksualnych, dużą liczbę urodzeń, palenie tytoniu, niski status społeczno-ekonomiczny, patologiczne wyniki wcześniejszych wymazów z szyjki macicy oraz utrzymywanie kontaktów seksualnych z partnerami wysokiego ryzyka”. Czynniki współistniejące obejmują: „długotrwałe stosowanie hormonalnych środków antykoncepcyjnych, niewłaściwą dietę, zakażenie wirusem HIV, zapalenie narządów płciowych wywołane innymi niż HPV patogenami przenoszonymi drogą płciową” [9]. Podobnie jak w przypadku raka piersi, w leczeniu raka szyjki macicy stosuje się chemioterapię, radioterapię, leczenie chirurgiczne i terapię skojarzoną.

W zależności od sytuacji klinicznej w leczeniu raka szyjki macicy stosuje się następujące metody: „operację oszczędzającą (konizacja, amputacja), proste wycięcie macicy z przydatkami lub bez, brachyterapię dopochwową i wewnątrzmaciczną, radykalną operację z wybiórczym usunięciem węzłów chłonnych z leczeniem uzupełniającym lub bez, radioterapię (teleterapia w połączeniu z brachyterapią), radykalną histerektomię z wycięciem wyrostka robaczkowego i obustronną limfadenektomią węzłów chłonnych miednicy (operacja Wertheima-Meigsa), pierwotne radykalne leczenie chirurgiczne z radiochemioterapią, radioterapię skojarzoną z chemioterapią i samą chemioterapię” [9].

Jakość funkcjonowania w okresie rozwoju raka szyjki macicy związana jest z subiektywnym poczuciem zaradności pacjentek. Według Kozaka [49] chore z silnym poczuciem zaradności lepiej funkcjonują w sferze emocjonalnej i poznawczej, co przekłada się na lepsze radzenie sobie z procesem hospitalizacji związanym z leczeniem onkologicznym [9].

Według Bidzan i wsp. [9] kobiety z rakiem szyjki macicy leczone operacyjnie uzyskują wysokie wyniki oceny jakości życia w sferze społecznej, zawodowej i rodzinnej. Ciekawym wyjątkiem w prezentowanym badaniu jest niska ocena jakości życia w sferze funkcjonowania seksualnego.

Radiochemioterapia

Kieszkowska-Grudny i w sp. [43] analizowali wpływ leczenia skojarzonego na jakość życia chorych na raka szyjki macicy. Według tych badaczy, po chorobie i jej leczeniu, chore zgłaszały ból w dole pleców, nietrzymanie stolca, uderzenia gorąca, pocenie się oraz bolesność pochwy i sromu. Podobnie jak w badaniach Bidzan i wsp. [9], autorzy zwrócili uwagę na sferę seksualną. Deklarowana przez chore na raka szyjki macicy aktywność seksualna uległa zmniejszeniu (38% kobiet aktywnych seksualnie w ostatnim miesiącu po zakończeniu leczenia onkologicznego). Zaburzenia seksualne wiązały się z objawami suchości pochwy, bólem podczas stosunku, a także niską samooceną i innymi działaniami niepożądanymi wynikającymi z samej choroby i jej leczenia. Dahiya i wsp. [50] doszli do podobnych wniosków, oceniając wpływ radioterapii na funkcjonowanie chorych. Badacze dodają, że zarówno chemioterapia, jak i radioterapia wiążą się z problemami seksualnymi, takimi jak dyspareunia. Co więcej, w zachowaniach seksualnych ważną rolę odgrywają również czynniki psychologiczne. W tych samych badaniach wykazano zwiększenie lęku związanego ze sprawnością seksualną u chorych na raka szyjki macicy [50].

Radioterapia

Radioterapia prowadzi do zmian anatomicznych i czynnościowych pochwy [16]. Według Donovan i wsp. najczęstsze dolegliwości obejmują: objawy menopauzy, niepłodność, dyspareunię, suchość pochwy, krótką nieelastyczną pochwę, brak nawilżenia pochwy, ból podczas stosunku i brak satysfakcji seksualnej [40, 44, 48].

Sang i wsp. [46] zwrócili uwagę na charakterystyczne następstwa radioterapii u chorych na raka szyjki macicy. Według ich badań kobiety, które przeszły leczenie z powodu raka szyjki macicy zgłaszały obrzęk limfatyczny, biegunkę, zaparcia, trudności finansowe, problemy z funkcjonowaniem społecznym, lęk związany ze sprawnością seksualną oraz pogorszenie postrzegania własnego ciała.

Dyskusja

Fizyczny wymiar funkcjonowania kobiet w trakcie i po leczeniu onkologicznym ma niewątpliwie istotny wpływ na ich kondycję psychiczną i postrzeganie własnego ciała, w tym poczucie tożsamości jako kobiety.

Przedstawione wyniki badań analizujących stan psychiczny kobiet chorych na raka piersi i raka szyjki macicy sugerują, że umiejscowienie nowotworu oraz stadium rozwoju psychospołecznego chorej (co w tym przypadku oznacza wczesną lub późną dorosłość) wpływają na sposób postrzegania choroby i poziom stresu, z jakim zmagają się chore. W zależności od grupy wiekowej i sytuacji społeczno-ekonomicznej chore mniej lub bardziej koncentrują się na określonych działaniach niepożądanych leczenia oraz sposobie, w jaki utrudniają one realizację zadań rozwojowych przypisanych do określonej grupy wiekowej (np. założenie rodziny, życie seksualne, posiadanie dzieci) [41, 42].

Niezależnie od lokalizacji nowotwór wpływa to na postrzeganie przez kobietę swojego ciała, poczucie atrakcyjności i kobiecości. Według badań najważniejszym czynnikiem wpływającym na postrzeganie własnej atrakcyjności jest zabieg chirurgiczny, który prowadzi do fundamentalnych zmian nie tylko w funkcjonowaniu, ale także w wyglądzie chorej. Pomimo różnic, obie grupy chorych deklarują pogorszenie postrzegania siebie jako kobiety. Jedyną zasadniczą różnicą jest cytowany w piśmiennictwie naukowym „kompleks połowy kobiety”, obserwowany u kobiet po mastektomii. Kompleks ten podkreśla znaczenie wartości fizycznych w poczuciu kobiecej tożsamości. Pozostająca po mastektomii blizna pooperacyjna wymaga od kobiet, które są jej poddawane, zwracania większej uwagi na zamaskowanie jej protezą i ukrywanie tej zmiany przed innymi. Sam fakt utraty piersi, mimo wsparcia bliskich, powoduje u kobiet dotkliwy dyskomfort [2, 17, 24, 29].

W wielu badaniach wykazano, że wsparcie bliskich, a zwłaszcza partnera, pozwala kobietom lepiej radzić sobie z następstwami leczenia. Grupy wsparcia odgrywają również ważną rolę w procesie zdrowienia, szczególnie dla funkcjonowania chorych w sferze psychologicznej i społecznej. W związku z tym istnieje potrzeba systematycznej pracy z chorą oraz psychoedukacji w zakresie radzenia sobie z emocjami i postrzegania własnego ciała, a szerzej tożsamości kobiety [51].

Konflikt interesów

Autorzy deklarują brak konfliktu interesów.

Piśmiennictwo

1. Wojciechowska U, Didkowska J, Michalek I. Nowotwory złośliwe w roku 2018. Krajowy Rejestr Nowotworów 2018: 8–12.
2. Słowik A, Jabłoński M, Michalowska-Kaczmarczyk A, et al. Evaluation of quality of life in women with breast cancer, with particular emphasis on sexual satisfaction, future perspectives and body image, depending on the method of surgery. *Psychiatria Polska*. 2017; 51(5): 871–888, doi: [10.12740/pp/onlinefirst/63787](https://doi.org/10.12740/pp/onlinefirst/63787).
3. Puchalska M, Sierko E, Sokół M, et al. Jakość życia chorych na raka piersi poddanych chemioterapii prowadzonej w warunkach szpitalnych. *Problemy Pielęgniarstwa*. 2011; 19(3): 341–347.
4. Turowska P, Worach-Kardas H, Marcinkowski JT. Najczęstsze nowotwory złośliwe w Polsce – główne czynniki ryzyka i możliwości optymalizacji działań profilaktycznych. *Probl Hig Epidemiol*. 2013; 94(2): 166–171.
5. Pyłka D, Szych M. Jakość życia pacjentek po zabiegu Mastektomii. *JOURNAL OF PUBLIC HEALTH, NURSING AND MEDICAL RESCUE*. 2012; 4.
6. Pacian A, Kulik T, Chruściel P, et al. Psychosocial conditions of quality of life for women during menopause treated for breast cancer. *Menopausal Review*. 2012; 5: 423–427, doi: [10.5114/pm.2012.31470](https://doi.org/10.5114/pm.2012.31470).
7. Kędzia W, Zwierko M. Epidemiologia raka szyjki macicy. In: Markowska J (ed). *Ginekologia onkologiczna*. 2006; 1: 501–512.
8. Didkowska J. Nowotwory szyjki macicy w Polsce – epidemiologiczny bilans otwarcia i perspektywy. *Ginekologia Polska*. 2006; 8: 660–666.
9. Bidzan M, Rudnik A, Peplińska A. Korelaty pomiędzy różnymi obszarami życia kobiet po operacji raka szyjki macicy metodą Wertheima-Meigsa w odniesieniu do jakości życia. *Psychoonkologia*. 2013; 2: 62–70.
10. Trzebiatowska I. Zaburzenia psychiczne w chorobie nowotworowej. In: De Walden-Gałuszko K, Majkowiak M. ed. *Jakość życia w chorobie nowotworowej*. Wydawnictwo Uniwersytetu Gdańskiego 1994: 13–40.
11. Rzepka K, Nowicki A. Zespół zmęczenia u chorych na raka piersi. *Współczesna Onkol*. 2010; 14: 321–325.
12. Religioni U, Czerw A, Deptała A. Patient mental adjustment to selected types of cancer. *Psychiatria Polska*. 2018; 52(1): 129–141, doi: [10.12740/pp/onlinefirst/44732](https://doi.org/10.12740/pp/onlinefirst/44732).
13. Greer S, Morris T, Pettingale KW. Psychological response to breast cancer: effect on outcome. *Lancet*. 1979; 2(8146): 785–787, doi: [10.1016/s0140-6736\(79\)92127-5](https://doi.org/10.1016/s0140-6736(79)92127-5), indexed in Pubmed: 90871.
14. Bujok G, Tombarkiewicz M. Jakość życia uwarunkowana stanem zdrowia jako nowy problem kliniczny. *Wiadomości Lekarskie*. 2005; 58(1): 67–70.
15. www.who.int/en/.
16. de Walden-Gałuszko K. Ocena jakości życia uwarunkowana stanem zdrowia. In: Meyza J. ed. *Jakość życia w chorobie nowotworowej*. Centrum Onkologii, Warszawa 1997: 77–82.
17. Jankau J, Trus-Urbańska M, Renkielska A. Zmiana jakości życia po zabiegu rekonstrukcji piersi. *Forum Medycyny Rodzinnej*. 2011; 5(5): 414–419.
18. Stadnicka G, Pawłowska-Muc A, Bańkowska B, et al. Jakość życia kobiet po amputacji piersi. *European Journal of Medical Technologies*. 2014; 4(5): 8–14.
19. Michalak A, Krawczyk K, Bocian R, et al. Jakość życia. *Ginekologia Praktyczna*. 2009; 2: 33–37.
20. Koziół P, Lomper M, Uchmanowicz B, et al. Związek akceptacji choroby oraz lęku i depresji z oceną jakości życia pacjentek z chorobą nowotworową gruczołu piersiowego. *Medycyna Paliatywna w Praktyce*. 2016; 10(1): 28–36.
21. Huang HY, Tsai WC, Chou WY, et al. Quality of life of breast and cervical cancer survivors. *BMC Womens Health*. 2017; 17(1): 30, doi: [10.1186/s12905-017-0387-x](https://doi.org/10.1186/s12905-017-0387-x), indexed in Pubmed: 28403855.
22. Villar RR, Fernández SP, Garea CC, et al. Quality of life and anxiety in women with breast cancer before and after treatment. *Rev Lat Am Enfermagem*. 2017; 25: e2958, doi: [10.1590/1518-8345.2258.2958](https://doi.org/10.1590/1518-8345.2258.2958), indexed in Pubmed: 29267541.
23. Zielińska-Więczkowska H, Betlakowski J. Jakość życia pacjentów z chorobą nowotworową poddanych chemioterapii. *Współczesna Onkol*. 2010; 14: 276–280.
24. Terelak FJ, Krzesicka E, Małkiewicz M. The locus of control and sense of coherence and coping stress strategies at women of cancer patients of breast. *Studia Psychologica*. 2009: 21–44.
25. Jagielska B, Poniatowska G, Tałasiewicz K, et al. Powikłania ogólnoustrojowe leczenia hormonalnego chorych na raka gruczołu krokowego i raka piersi. *Biuletyn Polskiego Towarzystwa Onkologicznego*. 2017; 2(1): 256–264.
26. Stein KD, Jacobsen PB, Hann DM, et al. Impact of hot flashes on quality of life among postmenopausal women being treated for breast cancer. *J Pain Symptom Manage*. 2000; 19(6): 436–445, doi: [10.1016/s0885-3924\(00\)00142-1](https://doi.org/10.1016/s0885-3924(00)00142-1), indexed in Pubmed: 10908824.
27. Dorjgochoo T, Gu K, Kallianpur A, et al. Menopausal symptoms among breast cancer patients 6 months after diagnosis: a report from the Shanghai Breast Cancer Survival Study. *Menopause*. 2009; 16(6): 1205–1212, doi: [10.1097/gme.0b013e3181aac32b](https://doi.org/10.1097/gme.0b013e3181aac32b), indexed in Pubmed: 19590459.
28. Mourits MJ, Böckermann I, de Vries EG, et al. Tamoxifen effects on subjective and psychosexual well-being, in a randomised breast cancer study comparing high-dose and standard-dose chemotherapy. *Br J Cancer*. 2002; 86(10): 1546–1550, doi: [10.1038/sj.bjc.6600294](https://doi.org/10.1038/sj.bjc.6600294), indexed in Pubmed: 12085202.
29. Zegarski W, Głowacka I, Ostrowska Ż. Ocena jakości życia kobiet po mastektomii na podstawie standardowych kwestionariuszy: QLQ – C30 i QLQ – BR23. *Nowotwory. Journal of Oncology*. 2010; 60(6): 532–535.
30. Lopes JV, Bergerot CD, Barbosa LR, et al. Impact of breast cancer and quality of life of women survivors. *Rev Bras Enferm*. 2018; 71(6): 2916–2921, doi: [10.1590/0034-7167-2018-0081](https://doi.org/10.1590/0034-7167-2018-0081), indexed in Pubmed: 30517393.
31. Saei Ghare Naz M, Darooneh T, Salmani F, et al. Relationship of Health Locus of Control with Breast Cancer Screening Belief of Iranian Women. *Asian Pac J Cancer Prev*. 2019; 20(3): 699–703, doi: [10.31557/APJCP.2019.20.3.699](https://doi.org/10.31557/APJCP.2019.20.3.699), indexed in Pubmed: 30909667.
32. Potter S, Thomson HJ, Greenwood RJ, et al. Health-related quality of life assessment after breast reconstruction. *Br J Surg*. 2009; 96(6): 613–620, doi: [10.1002/bjs.6605](https://doi.org/10.1002/bjs.6605), indexed in Pubmed: 19434704.
33. Dian D, Schwenn K, Mylonas I, et al. Quality of life among breast cancer patients undergoing autologous breast reconstruction versus breast conserving therapy. *J Cancer Res Clin Oncol*. 2007; 133(4): 247–252, doi: [10.1007/s00432-006-0163-z](https://doi.org/10.1007/s00432-006-0163-z), indexed in Pubmed: 17096124.
34. de Walden-Gałuszko K. Ocena jakości życia w onkologii. *Nowotwory*. 1994; 44(2): 92–97.
35. Tobiasz-Adamczyk B. Jakość życia uwarunkowana stanem zdrowia. In: Ostrowska A. ed. *Socjologia Medycyny. Podejmowane problemy, kategorie analizy*. 2009: 137–145.
36. Elder EE, Brandberg Y, Björklund T, et al. Quality of life and patient satisfaction in breast cancer patients after immediate breast reconstruction: a prospective study. *Breast*. 2005; 14(3): 201–208, doi: [10.1016/j.breast.2004.10.008](https://doi.org/10.1016/j.breast.2004.10.008), indexed in Pubmed: 15927829.
37. Elder EE, Brandberg Y, Björklund T, et al. Quality of life and patient satisfaction in breast cancer patients after immediate breast reconstruction: a prospective study. *Breast*. 2005; 14(3): 201–208, doi: [10.1016/j.breast.2004.10.008](https://doi.org/10.1016/j.breast.2004.10.008), indexed in Pubmed: 15927829.
38. Cocquyt VF, Blondeel PN, Depypere HT, et al. Better cosmetic results and comparable quality of life after skin-sparing mastectomy and immediate autologous breast reconstruction compared to breast conservative treatment. *Br J Plast Surg*. 2003; 56(5): 462–470, doi: [10.1016/s0007-1226\(03\)00198-x](https://doi.org/10.1016/s0007-1226(03)00198-x), indexed in Pubmed: 12890459.
39. Winters ZE, Benson JR, Pusic AL. A systematic review of the clinical evidence to guide treatment recommendations in breast reconstruction based on patient-reported outcome measures and health-related quality of life. *Ann Surg*. 2010; 252(6): 929–942, doi: [10.1097/SLA.0b013e3181e623db](https://doi.org/10.1097/SLA.0b013e3181e623db), indexed in Pubmed: 20729711.
40. Donovan K, Taliaferro L, Alvarez E, et al. Sexual health in women treated for cervical cancer: Characteristics and correlates. *Gynecol Oncol*. 2007; 104(2): 428–434, doi: [10.1016/j.ygyno.2006.08.009](https://doi.org/10.1016/j.ygyno.2006.08.009).

41. Arndt V, Merx H, Stürmer T, et al. Age-specific detrims to quality of life among breast cancer patients one year after diagnosis. *Eur J Cancer*. 2004; 40(5): 673–680, doi: [10.1016/j.ejca.2003.12.007](https://doi.org/10.1016/j.ejca.2003.12.007), indexed in Pubmed: [15010067](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/15010067/).
42. Watters JM, Yau JC, O'Rourke K, et al. Functional status is well maintained in older women during adjuvant chemotherapy for breast cancer. *Ann Oncol*. 2003; 14(12): 1744–1750, doi: [10.1093/annonc/mdg497](https://doi.org/10.1093/annonc/mdg497), indexed in Pubmed: [14630679](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/14630679/).
43. Kieszowska-Grudny A, Rucińska M, Biedrzycka S, et al. Ocena jakości życia w grupie kobiet chorych na raka szyjki macicy po radykalnej radiochemioterapii oraz w grupie kobiet nieleczonych z powodu raka — doniesienie wstępne. *Nowotwory. Journal of Oncology*. 2012; 62(3): 168–174.
44. Zhou W, Yang X, Dai Y, et al. Survey of cervical cancer survivors regarding quality of life and sexual function. *J Cancer Res Ther*. 2016; 12(2): 938–944, doi: [10.4103/0973-1482.175427](https://doi.org/10.4103/0973-1482.175427), indexed in Pubmed: [27461678](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/27461678/).
45. Frumovitz M, Sun CC, Schover LR, et al. Quality of life and sexual functioning in cervical cancer survivors. *J Clin Oncol*. 2005; 23(30): 7428–7436, doi: [10.1200/JCO.2004.00.3996](https://doi.org/10.1200/JCO.2004.00.3996), indexed in Pubmed: [16234510](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/16234510/).
46. Park SY, Bae DS, Nam JH, et al. Quality of life and sexual problems in disease-free survivors of cervical cancer compared with the general population. *Cancer*. 2007; 110(12): 2716–2725, doi: [10.1002/cncr.23094](https://doi.org/10.1002/cncr.23094), indexed in Pubmed: [17960806](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/17960806/).
47. Hopwood P, Fletcher I, Lee A, et al. A body image scale for use with cancer patients. *Eur J Cancer*. 2001; 37(2): 189–197, doi: [10.1016/s0959-8049\(00\)00353-1](https://doi.org/10.1016/s0959-8049(00)00353-1), indexed in Pubmed: [11166145](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/11166145/).
48. Pieterse QD, Maas CP, ter Kuile MM, et al. An observational longitudinal study to evaluate miction, defecation, and sexual function after radical hysterectomy with pelvic lymphadenectomy for early-stage cervical cancer. *Int J Gynecol Cancer*. 2006; 16(3): 1119–1129, doi: [10.1111/j.1525-1438.2006.00461.x](https://doi.org/10.1111/j.1525-1438.2006.00461.x), indexed in Pubmed: [16803495](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/16803495/).
49. Kozaka J. Jakość życia a poczucie koherencji kobiet chorych na raka jajnika. *Psychoonkologia*. 2001; 6(1): 13–19, doi: [10.1066/s10013010002](https://doi.org/10.1066/s10013010002).
50. Dahiya N, Acharya AS, Bachani D, et al. Quality of Life of Patients with Advanced Cervical Cancer before and after Chemoradiotherapy. *Asian Pac J Cancer Prev*. 2016; 17(7): 3095–3099, indexed in Pubmed: [27509935](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/27509935/).
51. Adamczak M, Chojnacka-Szawłowska G, Juczyński Z. Radzenie sobie ze stresem spowodowanym chorobą nowotworową. In: De Walden-Galuszko K. ed. *Psychoonkologia*. 2000: 23–43.

Agnieszka Ławnicka¹, Sławomir Cieśla¹, Piotr Pluta², Aleksandra Przybylska³, Dawid Murawa^{1, 4}

¹Kliniczny Oddział Chirurgii Ogólnej i Onkologicznej, Szpital Uniwersytecki im. Karola Marcinkowskiego w Zielonej Górze

²Klinika Chirurgii Onkologicznej i Chorób Piersi, Instytut Centrum Zdrowia Matki Polki, Łódź

³Oddział Ginekologiczno-Położniczy, Szpital Średzki Serca Jezusowego, Środa Wielkopolska

⁴Katedra Chirurgii i Onkologii Wydziału Lekarskiego i Nauk o Zdrowiu, Uniwersytet Zielonogórski

Przyczyny BIA-ALCL — podsumowanie aktualnego stanu wiedzy

Causes of BIA-ALCL: a summary of the current state of knowledge

Artykuł jest tłumaczeniem pracy:

Ławnicka A, Cieśla S, Pluta P et al. Causes of BIA-ALCL: a summary of the current state of knowledge. *Oncol Clin Pract* 2021; 17. DOI: 10.5603/OCPr.2021.0013.

Należy cytować wersję pierwotną.

Adres do korespondencji:

Lek. Agnieszka Ławnicka
Kliniczny Oddział Chirurgii Ogólnej i Onkologicznej, Szpital Uniwersytecki im. Karola Marcinkowskiego w Zielonej Górze
ul. Zyty 26, 65-046 Zielona Góra, Polska
telefon: 68 329 63 68
e-mail: agnese2@vp.pl

STRESZCZENIE

Przyczyny rozwoju anaplastycznego chłoniaka wielkokomórkowego związanego z implantami piersi (BIA-ALCL) są ostatnio dość popularnym tematem, budzącym szczególne zainteresowanie chirurgów plastycznych, chirurgów onkologicznych, hematologów i onkologów. W ciągu ostatniej dekady ukazało się wiele publikacji na ten temat. Potencjalne czynniki etiopatogenetyczne obejmują rodzaj implantów, biofilm, obecność stanu zapalnego, mikrourazy i mutacje genetyczne. W stosunku do żadnej z tych potencjalnych przyczyn nie uzyskano jednak dotychczas wystarczających dowodów naukowych, w każdym razie nie należy ich rozpatrywać osobno, ponieważ prawdopodobnie występują one jednocześnie. Określenie głównego czynnika etiopatogenetycznego wymaga dalszych badań i wymiany doświadczeń między klinicystami i badaczami. Przyczyniłoby się to do poszerzenia możliwości zastosowania skutecznej profilaktyki u pacjentek poddawanych operacji wszczepienia implantów piersi, a być może nawet wyeliminowania BIA-ALCL.

Słowa kluczowe: czynniki etiologiczne BIA-ALCL, implanty piersi, anaplastyczny chłoniak wielkokomórkowy związany z implantami piersi, powikłania chirurgii onkologicznej i plastycznej

ABSTRACT

The reasons for the development of breast implant-associated anaplastic large cell lymphoma (BIA-ALCL) have recently been quite a popular topic. The main interest is among plastic surgeons, surgical oncologists, hematologists, and oncologists. Over the past decade, numerous scientific papers on this subject have been published. Potential etiopathogenetic factors include the type of implants, biofilm, inflammation, microtrauma, and genetic mutations. None of the above potential causes have been adequately proven by scientific evidence; anyway, they should not be considered separately, as they are likely to coexist. Further research and exchange of experience among doctors and scientists are necessary to determine the leading etiopathogenetic factor. Its emergence would contribute to the rise of the possibility of using effective preventive measures in patients undergoing breast implant surgery and perhaps even eliminating BIA-ALCL.

Key words: BIA-ALCL etiological factors, breast implants, breast implant-associated anaplastic large cell lymphoma, complications of oncological and plastic surgery

Onkol Prakt Klin Edu 2021; 7, 6: 402–408

Tłumaczenie: dr n. med. Dariusz Stencel

Copyright © 2021 Via Medica

ISSN 2450-1646

e-ISSN 2450-6567

Wprowadzenie

Anaplastyczny chłoniak wielkokomórkowy związany z implantami piersi (BIA-ALCL, *anaplastic large cell lymphoma associated with breast implants*) jest rzad-

kim nowotworem. Rozwija się w tkance otaczającej implant, jednak nie klasyfikuje się go jako raka piersi [1]. BIA-ALCL jest coraz częstszym tematem dyskusji w środowisku medycznym, głównie wśród chirurgów onkologicznych, chirurgów plastycznych, hematologów

i onkologów. Po raz pierwszy nowotwór ten opisano w 1997 roku [2]. Według Amerykańskiego Towarzystwa Chirurgów Plastycznych (ASPS, *American Society of Plastic Surgeons*) do 24 kwietnia 2020 roku rozpoznano 903 przypadki na całym świecie. Dane te pochodzą z ogólnosiwiatowej sieci międzynarodowych towarzystw chirurgii plastycznej [3]. Należy założyć, że są one zaniżone ze względu na brak dostatecznej świadomości problemu w środowisku medycznym i wśród pacjentek oraz niezgłaszanie każdego nowo wykrytego przypadku do odpowiednich, wystandaryzowanych rejestrów. Zaproponowano kilka teorii dotyczących etiologii BIA-ALCL, uwzględniających takie czynniki, jak rodzaj powierzchni implantu, czynniki genetyczne, biofilm, czynniki zapalne i mikrouszkodzenia implantu [4].

Przypuszczalne teorie dotyczące rozwoju BIA-ALCL

Powierzchnia implantu

Implanty mogą mieć powierzchnię gładką, teksturowaną lub — rzadziej — pokrytą tytanową powłoką. Każdy z tych rodzajów ma swoje wady i zalety. Zaletami implantów o gładkiej powierzchni są: uczucie posiadania naturalnej piersi, zwiększona miękkość, łatwość implantacji oraz możliwość wykonania nieco mniejszego cięcia chirurgicznego. Wadą jest ich większa mobilność, która może doprowadzić do przemieszczenia protezy, co z czasem może spowodować rozciągnięcie jej dolnego bieguna. Korzyści ze stosowania implantów o powierzchni teksturowanej obejmują większą odporność na tarcie i lepszą stabilność implantu, mniejsze ryzyko przykurczu torebki implantu lub rotacji, a w przypadku pacjentek poddawanych rekonstrukcji z użyciem implantów anatomicznych możliwość uzyskania naturalnego górnego bieguna, co redukuje marszczenie (szczególnie w rekonstrukcjach prepektoralnych). Związek między implantami o powierzchni teksturowej a BIA-ALCL jest stosunkowo dobrze udowodniony. Zgłoszone do tej pory przypadki dotyczyły właściwie tylko implantów o takiej powierzchni. Dwadzieścia cztery przypadki dotyczące pacjentek z implantami o powierzchni gładkiej zgłoszone do amerykańskiej Agencji Żywności i Leków (FDA, *Food and Drug Administration*) były niewiarygodne lub opierały się na niepełnym wywiadzie chorobowym [3]. Collet i wsp. wskazują na uderzający, wykładniczy wzrost zapadalności na BIA-ALCL w ostatniej dekadzie, co w dużej mierze można wyjaśnić stosowaniem coraz bardziej specjalistycznych typów implantów [5]. Implanty o dużej powierzchni i teksturze (powierzchnia 4. klasy) związane są z największym ryzykiem BIA-ALCL. Teksturę implantów Allergan określa się mianem makrotekstury. Jej rola polega na zmniejszaniu ryzyka przykurczu

torebki i minimalizowaniu rotacji implantu. Według informacji pochodzących z krajów, które dostarczyły potwierdzone dane statystyczne dotyczące zachorowań na BIA-ALCL, takich jak Stany Zjednoczone, Francja i Australia, w większości zgłoszonych przypadków pacjentkom wszczepiono implanty makroteksturowe [6]. W lipcu 2018 roku Egipt wprowadził zakaz stosowania implantów teksturowych, a od 21 listopada 2018 roku francuska Narodowa Agencja ds. Bezpieczeństwa Leków i Produktów Medycznych (ANSM, *Agence nationale de sécurité du médicament et des produits de santé*) zaleca stosowanie implantów gładkich. W dniu 19 grudnia 2018 roku nie odnowiono certyfikatu CE dla implantów Allergan Biocell i Microcell. W dniu 21 grudnia 2018 roku Brazylia zaprzesała sprzedaż implantów Allergan Biocell. W dniu 7 lutego 2019 roku sprzedaż tych samych implantów zawiesiła Kolumbia. Następnie, w lutym 2019 roku, francuska ANSM przeprowadziła przesłuchanie w sprawie implantów. W dniach 25–26 marca 2019 roku przesłuchanie przeprowadziła FDA. W kwietniu 2019 roku Francja zawiesiła sprzedaż implantów z makroteksturą. W dniu 2 maja 2019 roku FDA stwierdziła, że Allergan nie spełnia wymagań stawianych implantom. W maju 2019 roku Singapur i Kanada zakazały stosowania implantów Allergan Biocell, a w listopadzie 2019 roku Australia zakazała stosowania implantów teksturowych. W dniu 24 lipca 2019 roku FDA zażądała dobrowolnego wycofania implantów Allergan Biocell i ekspanderów tkankowych. W związku z tym firma wycofała te produkty ze sprzedaży na całym świecie. Wniosek FDA skierowany do firmy Allergan był motywowany zwiększonym ryzykiem występowania BIA-ALCL. Dochodzenie FDA wykazało, że ryzyko BIA-ALCL związane z implantami teksturowymi Allergan Biocell jest około 6-krotnie większe niż ryzyko BIA-ALCL związane z implantami teksturowymi innych producentów. Dalsza dystrybucja implantów teksturowych Biocell firmy Allergan prawdopodobnie miałaby poważne negatywne konsekwencje dla zdrowia pacjentek. Spośród 573 zgłoszonych przypadków BIA-ALCL na całym świecie 481 pacjentek w momencie rozpoznania choroby miało implanty Allergan. Dotychczas nie wykazano związku ekspanderów tkankowych Allergan Natrelle 133 i 133 Plus z BIA-ALCL, ale oba mają taką samą teksturę Biocell. Chociaż ekspandery tkankowe są wskazane do stosowania tylko przez 6 miesięcy, obecnie brak jest informacji na temat tego, jak długa musi być ekspozycja na teksturę Biocell, aby doszło do rozwoju BIA-ALCL [7]. Powierzchnia zastosowana w implantach teksturowych Mentor nosi nazwę Siltex. Powłoka tych implantów jest szorstka, po to by zapobiegać rozwojowi blizny wokół implantu. Podczas spotkania Komitetu Doradczego FDA w marcu 2019 roku stwierdzono, że tekstura Mentor Siltex odpowiada za 1 przypadek BIA-ALCL na 86 029 implantów, Allergan/Biocell za

1 przypadek na 3345 implantów, a poliuretanowe implanty Silimed odpowiadają za 1 przypadek na 2832 implanty [8]. Autorzy sugerują, że implanty o większej powierzchni, tj. teksturowe, zwiększają ryzyko rozwoju bakterii, co po osiągnięciu określonego progu powoduje ciągłą aktywację immunologiczną, prowadzącą w konsekwencji do rozwoju chłoniaka. Po przeanalizowaniu powyższych danych można założyć, że technologia produkcji implantów (Siltex vs. Biocell) również może odgrywać pewną rolę w rozwoju BIA-ALCL. Brazylijska firma Silimed rozpoczęła produkcję silikonowych implantów piersi pokrytych pianką poliuretanową w 1989 roku. W roku 2008 niemiecka firma Polytech rozpoczęła produkcję swoich implantów poliuretanowych, zanim rozpoczęła ich sprzedaż w Europie pod nazwą „Polytech Silimed” [9]. Implanty obu firm są pokryte tą samą pianką. Zidentyfikowano jednak różnice w jakości produkcji [10], które mogą wyjaśniać różnice w częstości występowania BIA-ALCL — w Australii 23 przypadki związane były z implantami Silimed, a 1 przypadek — z implantami Polytech [11].

Czynniki genetyczne

Uważa się, że czynniki genetyczne odgrywają kluczową rolę w patogenezie BIA-ALCL.

W przełomowym badaniu, które przeprowadzili Blombery i wsp., po raz pierwszy opisano mutacje w szlaku JAK-STAT3 — głównym szlaku przekazywania sygnałów wewnątrz komórki [12]. Zaburzenia jego funkcjonowania mogą się wiązać z występowaniem różnych chorób, nie tylko nowotworów złośliwych [13]. Wykazano, że nieprawidłowa aktywacja tego szlaku może wywołać transformację złośliwą i przyczyniać się do rozwoju chłoniaków [14]. Oishi i wsp. w swojej pracy również wykazali, że szlak JAK-STAT3 jest konstytutywnie aktywowany w BIA-ALCL, co w niektórych przypadkach wiąże się z nawracającymi mutacjami somatycznymi w genach *JAK1* i/lub *STAT3* [15]. Te mutacje aktywujące, mogące występować równolegle, wykazano odpowiednio w 13% (3/23) i 26% (6/23) przypadków BIA-ALCL. Inne zmiany genetyczne obejmują mutacje punktowe w genach *DNMT3A* i *TP53*. Idealną sytuacją byłoby, gdyby każda pacjentka planująca wszczepienie implantów została poddana badaniom genetycznym, jednak ze względu na brak specyficzności tych mutacji takie działanie nie byłoby uzasadnione.

Biofilm

Biofilm może być czynnikiem inicjującym rozwój BIA-ALCL. Bakterie i komórki tkanki pacjentki konkurują ze sobą na powierzchni implantu od momentu jego wprowadzenia do organizmu. W 1987 roku Gristin opisał to jako „wyścig o powierzchnię” [16]. Proces powstawa-

nia biofilmu bakteryjnego na powierzchni abiotycznej przebiega w czterech fazach: adhezji początkowej, adhezji trwałej, dojrzewania i dyspersji [17, 18]. Obecnie uważa się, że patomechanizm rozwoju zakażenia okołowszczepowego jest złożony i zależy od właściwości materiału, z którego zbudowany jest implant, wirulencji bakterii oraz stanu pacjentki [19, 20]. Spośród cech związanych z powierzchnią materiału najważniejsze są właściwości fizykochemiczne oraz wszelkie nierówności powstałe na etapie produkcji materiału (topografia powierzchni), sprzyjające adhezji komórek [21]. Implanty teksturowe piersi mają na swojej powierzchni większą liczbę bakterii niż implanty gładkie [22]. Związek między biofilmem bakteryjnym a hiperplazją limfocytów T wykazano w modelach świńskim i ludzkim [23]. Przewlekłe zakażenie związane z biofilmem piersi charakteryzuje się również obecnością nacieków limfocytów T [22, 23]. Po przeanalizowaniu 26 próbek implantów piersi od pacjentek z BIA-ALCL pod kątem cech biofilmu i porównaniu ich z 62 torebkami implantów od zdrowych pacjentek Hu i wsp. stwierdzili istotne różnice między grupami [24]. W próbkach od pacjentek z BIA-ALCL wykazano wyższy odsetek *Ralstonia* spp. w porównaniu z pacjentkami bez implantu. Z kolei w tej drugiej grupie przeważał *Staphylococcus* spp. Autorzy uznali, że wykrycie mikrobiomu w próbkach BIA-ALCL wskazuje na możliwą przyczynę zakaźną. Ponieważ implanty piersi są powszechnie stosowane zarówno w chirurgii rekonstrukcyjnej, jak i estetycznej, należy częściej badać i szerzej wprowadzać do praktyki klinicznej strategię prowadzącą do zmniejszania ich zanieczyszczenia. Wydaje się jednak, że pacjentki z BIA-ALCL nie mają charakterystycznego mikrobiomu.

Nie jest jasne, w jaki sposób może się zmienić mikrobiom u pacjentki po wcześniejszych zabiegach piersi i jaką rolę w zmianie mikrośrodowiska może odegrać sam zabieg [25]. *Ralstonia* spp. jest wykrywana także u pacjentek bez chłoniaka [26]. Są to niefermentujące pałeczki Gram-ujemne występujące w glebie i wodzie. Zgłaszano przypadki zakażeń szpitalnych wywołanych *Ralstonia* spp. związanych z zanieczyszczeniami roztworów medycznych (np. wody do wstrzykiwań czy wodnego roztworu chlorheksydy). Bakterie te są coraz częściej rozpoznawane jako patogen wywołujący poważne zakażenia tkanek miękkich i implantów [27–29].

Teoria zapalna

Przewlekłe procesy zapalne są znanym czynnikiem etiologicznym rozwoju nowotworów [30]. Związek między niektórymi podtypami chłoniaków a czynnikami zakaźnymi wykazano w wielu badaniach klinicznych i obserwacjach epidemiologicznych. W związku z coraz lepszym dostępem do zaawansowanych technik molekularnych liczba wykrywanych czynników zakaźnych

związanych z rozwojem chłoniaków może wzrosnąć [31]. Z kolei obecność ciała obcego, np. implantu piersi, może wywoływać miejscowy, przewlekły stan zapalny. Takie sugestie można znaleźć już we wcześniejszych publikacjach, m.in. Marshalla i wsp., którzy stwierdzili, że torebka wokół implantu wykazywała cechy przewlekłego zapalenia, w tym zwłóknienia, hiperplazji komórek plazmatycznych i nacieków limfocytarnych [32]. Bizjak i wsp. sugerują, że należy ściśle monitorować pacjentki z odpowiedzią zapalną na implanty silikonowe [33]. Autorzy uważają, że implanty — zwłaszcza stosowane w przeszłości — mogą przewlekłe stymulować odpowiedź immunologiczną na sztuczny materiał. Zgodnie z sugestiami, które przedstawia w swojej pracy Handel, pianka poliuretanowa pokrywająca implanty stymuluje tworzenie się unikalnej tkanki bliznowatej, różniącej się histologicznie od tkanki wokół implantów gładkich lub teksturowych [34]. Implanty niepoliuretanowe wywołują stosunkowo krótkotrwałą, jałową odpowiedź zapalną, bez udziału komórek immunologicznie kompetentnych. Zdaniem autorów implanty poliuretanowe wykazują wymierną przewagę nad gładkimi i mechanicznie teksturowanymi protezami żelowymi. Wydaje się, że nie zwiększają one ryzyka powikłań lub zachorowań na inne choroby. Autorzy doszli również do wniosku, że przykurcz torebkowy po wszystkich typach operacji piersi jest znacznie mniejszy w przypadku zastosowania implantów pokrytych pianką poliuretanową niż w przypadku wykorzystania implantów gładkich lub teksturowych. Ta korzyść utrzymuje się przez długi czas, co najmniej 10 lat po wszczępieniu implantu.

Mikrouszkodzenia implantu

Brody sugeruje w swojej pracy, że to teksturowa powierzchnia implantu powoduje przewlekły uraz w wyniku tarcia z otaczającymi tkankami piersi, co może prowadzić do transformacji nowotworowej [35]. Clemens wskazuje również na nawracające uszkodzenia torebki jako możliwy czynnik ryzyka BIA-ALCL, ale obserwacje te nie zostały potwierdzone w formalnych badaniach epidemiologicznych [36]. Kaartinen i wsp. stawiają hipotezę zakładającą rozwój BIA-ALCL w wyniku powtarzających się urazów spowodowanych interakcją między szorstką powierzchnią implantu a wewnętrzną warstwą jego torebki [37]. Ogólnie rzecz biorąc, w wielu pracach wykazano związek między urazami a rozwojem nowotworów w różnych narządach. W badaniu przeprowadzonym wśród Amerykanek pochodzenia afrykańskiego Wise i wsp. stwierdzili pozytywny związek między byciem ofiarą przemocy fizycznej w wieku dorosłym a występowaniem raka piersi [38]. Mechanizmem, który prawdopodobnie warunkuje występowanie raka piersi u kobiet po urazie, jest przewlekła aktywacja osi podwzgórze–przysadka–nadnercza, która wpływa na

czynność jajników i biosyntezę hormonów steroidowych biorących udział w etiologii raka piersi. W swoim badaniu pilotażowym Rigby i wsp. stwierdzają, że związek przyczynowy między urazem fizycznym a rakiem piersi jest prawdopodobny [39]. Nie ma jednak podstaw, aby uważać, że uraz nasila mutagenezę. Trudno sobie wyobrazić, jak pojedynczy uraz może w krótkim okresie doprowadzić do znacznego zwiększenia ryzyka zachorowania na nowotwór. Uraz może po prostu zakłócać dopływ krwi, uwolnić cytokiny stymulujące lub obejmować obszary, w których *in situ* występuje rak przewodowy. Może to przyspieszyć rozwój i wystąpienie objawów klinicznych nowotworu. Kuraishi i wsp. podają, że wiele nowotworów rozwija się w odpowiedzi na przewlekłe uszkodzenie tkanki, powodujące śmierć komórki, co z kolei zwiększa potencjał sąsiednich komórek do rozwoju nowotworu [40]. Od dawna podejrzewano, że przewlekłe uszkodzenia tkanek i stany zapalne mogą sprzyjać rozwojowi i progresji nowotworu, ale dopiero niedawno teorie te zostały poparte badaniami na modelach mysich. Co ważne, dowody uzyskane w eksperymentach na myszach zdecydowanie potwierdzają wyniki analiz danych klinicznych i epidemiologicznych przeprowadzonych u ludzi.

Omówienie

Anaplastyczny chłoniak wielkokomórkowy związany z implantami piersi jest opisywany w publikacjach naukowych od 20 lat. W 2011 roku FDA wydała oficjalne ostrzeżenie, że implanty piersi zwiększają ryzyko rozwoju BIA-ALCL [41]. Choroba występuje u kobiet po zabiegu powiększenia piersi ze względów estetycznych oraz po zabiegach naprawczych z powodu patologii gruczołu sutkowego. Zmiany w zakresie technik operacyjnych i metod kwalifikacji pacjentek do zabiegów na przestrzeni lat, a także strategie monitorowania pacjentek również mogą być przyczyną częstszego występowania tej choroby w pewnych okresach. Jak dotąd żadnej z teorii nie uznano oficjalnie za dominującą w etiologii BIA-ALCL. Trzeba jednak przyznać, że każda z nich ma swoje logiczne uzasadnienie i prawdopodobnie współistnieje kilka mechanizmów ostatecznie prowadzących do rozwoju BIA-ALCL. Mutacje genetyczne mogą być przyczyną zarówno BIA-ALCL, jak i innych zaburzeń. Są potwierdzonym lub przypuszczalnym czynnikiem etiologicznym wielu różnych chorób. W dniu 14 kwietnia 2003 roku opublikowano raport stwierdzający zakończenie sekwencjonowania 99% ludzkiego genomu z 99,99% dokładnością. Jednak do dokładnego poznania mutacji genów odpowiedzialnych za poszczególne jednostki chorobowe jest wciąż daleko, liczba możliwych kombinacji jest niezliczona. Dodatkowo wymaga to czasu i sporych nakładów finansowych. Wiadomo też,

że w stanach patologicznych biofilm lub fizjologiczna flora skóry przestaje być czynnikiem spełniającym funkcję obronną ludzkiego organizmu, może się natomiast stać przyczyną zakażenia miejsca operowanego i doprowadzić do rozwoju przewlekłego procesu zapalnego. Zakażenie miejsca operowanego florą fizjologiczną skóry zwiększa koszty terapii i niekorzystnie wpływa na ostateczny efekt leczenia chirurgicznego. Jest to zagadnienie bardzo problematyczne dla zespołów terapeutycznych. Pomimo wdrażania coraz lepszych metod profilaktyki zakażenie miejsca operowanego nadal stanowi jedno z najczęstszych powikłań leczenia operacyjnego. Szacuje się, że częstość występowania zakażeń miejsca operowanego wynosi 2–7% [42]. Jeśli chodzi o powierzchnię implantów, w analizowanym piśmiennictwie zwraca się uwagę na wyraźnie częstsze stosowanie implantów o powierzchni teksturowej niż implantów o powierzchni gładkiej — uznano, że największy związek z BIA-ALCL mają te o dużej powierzchni i teksturze. Najmniejsza liczba opisów dotyczy teorii wskazującej na związek między urazem a rozwojem nowotworu, choć publikacje na ten temat również są dostępne. Na podstawie ogólnej wiedzy medycznej można założyć, że współistnienie wymienionych czynników dodatkowo zwiększa ryzyko rozwoju BIA-ALCL, a także, że niektóre z nich następują po sobie w odpowiedniej sekwencji czasowej, ostatecznie prowadząc do powstania nowotworu związanego z układem immunologicznym, z punktem wyjścia w torebce implantu piersi. Choć występowanie tej choroby nie jest problemem nowym, to jednak wciąż wymaga dalszych badań i upowszechniania wiedzy na jej temat w środowisku medycznym oraz uwrażliwiania pacjentek po operacjach z użyciem implantów piersi na wystąpienie takich objawów, jak: obrzęk, guzki czy płyn wokół implantu, asymetria piersi, swędzenie, ból lub powiększenie pachowych węzłów chłonnych. Pacjentki należy uświadomić, że w przypadku wystąpienia wyżej wymienionych objawów powinny niezwłocznie zgłosić się do lekarza. Również przed samym zabiegiem należy poinformować pacjentkę o istnieniu jednostki chorobowej, jaką jest BIA-ALCL. Powinno się pokrótce przedstawić jej aktualny stan wiedzy, przypuszczalne przyczyny choroby oraz podać informacje na temat jej możliwego leczenia. Pacjentka musi świadomie wyrazić zgodę na operację. Coraz większa wiedza o BIA-ALCL nie oznacza, że każda kobieta kwalifikująca się do operacji piersi z zastosowaniem implantu jest w pełni świadoma problemu, a tym bardziej, jako laik, rozumie istotę tej choroby i zdaje sobie sprawę z ryzyka wystąpienia wynikających z niej powikłań. Szczegółowa rozmowa z pacjentką może zwiększyć jej samoświadomość i motywację do zgłaszania istotnych objawów. Operowane kobiety powinny wiedzieć, że samokontrola jest ważną metodą obserwacji, prawdopodobnie nawet bardziej wartościową jako podstawowa metoda diagnostyczna niż badania obrazowe. Jednocześnie należy podkreślić, że ryzyko

BIA-ALCL nie powinno ograniczać wykonywania tego typu operacji, ponieważ choroba ta występuje stosunkowo rzadko. Ponadto zachęcanie lekarzy do zgłaszania przypadków BIA-ALCL i wprowadzania szczegółowych informacji do odpowiednich baz danych niewątpliwie przyczyniłoby się do lepszego zrozumienia problemu. Współpraca między specjalistami pozwoli wypracować strategię profilaktyczną i terapeutyczną u chorych z rozpoznaniem BIA-ALCL. W piśmiennictwie stwierdza się względny brak prospektywnych badań z randomizacją porównujących różne typy implantów. Prawdopodobnie BIA-ALCL jest zbyt rzadki, aby można go było wykryć w ten sposób, ale bezpieczeństwo dotyczące różnych strategii postępowania w praktyce klinicznej najlepiej określić na podstawie długoterminowej obserwacji prospektywnie zebranych kohort, najlepiej z randomizacją. Na przykład Cordeiro i wsp. w swojej publikacji z 2020 roku stwierdzają, że zapadalność na BIA-ALCL (1:355 kobiet) w prospektywnie obserwowanej przez nich grupie jest wyższa niż podawano we wcześniejszych pracach w odniesieniu do implantów piersi z makrotekturą. Wyniki te mogą być pomocne przy wyborze typu implantu u kobiet poddawanych rekonstrukcji piersi [43]. Obecnie prowadzone są badania oparte na podobnym modelu, na przykład Rejestr Anaplastycznego Chłoniaka Wielokomórkowego związanego z Implantami Piersi (*Breast Implant-associated Anaplastic Large Cell Lymphoma Registry*) sponsorowany przez Akademicką Organizację Badawczą Chłoniaków (*The Lymphoma Academic Research Organisation*). Badanie ma potrwać 13 lat i zakończyć się w 2032 roku [44].

Podsumowanie

Przyczyny BIA-ALCL są z pewnością interesującym zagadnieniem, wymagającym dalszej uwagi i badań. Istnieje kilka hipotez dotyczących czynników etiologicznych tej choroby i obecnie nie można stwierdzić, który z nich odgrywa główną rolę w jej patogenezie. Nie należy ich jednak rozpatrywać oddzielnie, ponieważ prawdopodobnie występują jednocześnie, ostatecznie prowadząc do rozwoju BIA-ALCL. Zdecydowanie zaleca się działania mające na celu lepsze poznanie tej choroby w celu opracowania skutecznych metod zapobiegania jej rozwojowi ze względu na powszechne stosowanie implantów piersi, zwłaszcza w chirurgii onkologicznej, gdzie możliwość rekonstrukcji gruczołu sutkowego zmniejsza traumę kobiety, dla której sama diagnoza raka piersi jest dramatycznym wydarzeniem. Należy też położyć nacisk na wczesne wykrywanie choroby poprzez uświadamianie pacjentkom możliwości wystąpienia BIA-ALCL i przekonywanie ich do dokładnego i regularnego samobadania piersi, co wydaje się bardziej przydatne we wczesnym wykrywaniu choroby niż badania obrazowe.

Konflikt interesów

Autorzy nie zgłaszają konfliktu interesów.

Piśmiennictwo

- Hedén P, Stark B. [Breast implant-associated anaplastic large cell lymphoma (BIA-ALCL)]. *Lakartidningen*. 2018; 115, indexed in Pubmed: 29917175.
- Miranda RN, Medeiros LJ, Ferrufino-Schmidt MC, et al. Pioneers of Breast Implant-Associated Anaplastic Large Cell Lymphoma: History from Case Report to Global Recognition. *Plast Reconstr Surg*. 2019; 143(3S A Review of Breast Implant-Associated Anaplastic Large Cell Lymphoma): 7S–714S, doi: 10.1097/PRS.0000000000005564, indexed in Pubmed: 30817551.
- BIA-ALCL Physician Resources [Internet]. American Society of Plastic Surgeons. <https://www.plasticsurgery.org/for-medical-professionals/health-policy/bia-alcl-physician-resources> (24.04.2020).
- Rastogi P, Deva AK, Prince HM. Breast Implant-Associated Anaplastic Large Cell Lymphoma. *Curr Hematol Malig Rep*. 2018; 13(6): 516–524, doi: 10.1007/s11899-018-0478-2, indexed in Pubmed: 30345474.
- Collett DJ, Rakhorst H, Lennox P, et al. Current Risk Estimate of Breast Implant-Associated Anaplastic Large Cell Lymphoma in Textured Breast Implants. *Plast Reconstr Surg*. 2019; 143(3S A Review of Breast Implant-Associated Anaplastic Large Cell Lymphoma): 30S–40S, doi: 10.1097/PRS.0000000000005567, indexed in Pubmed: 30817554.
- Calobrace MB, Schwartz MR, Zeidler KR, et al. Long-Term Safety of Textured and Smooth Breast Implants. *Aesthet Surg J*. 2017; 38(1): 38–48, doi: 10.1093/asj/sjx157, indexed in Pubmed: 29040370.
- Allergan Recalls Natrelle Biocell Textured Breast Implants Due to Risk of BIA-ALCL Cancer [Internet]. US FOOD&DRUG ADMINISTRATION. <https://www.fda.gov/medical-devices/medical-device-recalls/allergan-recalls-natrelle-biocell-textured-breast-implants-due-risk-bia-alcl-cancer> (24.04.2020).
- General and Plastic Surgery Devices Panel March 25-26, 2019 Mentor Briefing Package [Internet]. US FOOD&DRUG ADMINISTRATION. <https://www.fda.gov/media/123013> (24.04.2020).
- Peters W, Young V, Jerina K. Biomaterials in Plastic Surgery: Breast Implants. Woodhead Publishing 2012: 98.
- Hamdi M. Association Between Breast Implant-Associated Anaplastic Large Cell Lymphoma (BIA-ALCL) Risk and Polyurethane Breast Implants: Clinical Evidence and European Perspective. *Aesthet Surg J*. 2019; 39(Suppl. 1): S49–S54, doi: 10.1093/asj/sjy328, indexed in Pubmed: 30715171.
- Magnusson M, Beath K, Cooter R, et al. The Epidemiology of Breast Implant-Associated Anaplastic Large Cell Lymphoma in Australia and New Zealand Confirms the Highest Risk for Grade 4 Surface Breast Implants. *Plast Reconstr Surg*. 2019; 143(5): 1285–1292, doi: 10.1097/PRS.0000000000005500, indexed in Pubmed: 30789476.
- Blombery P, Thompson ER, Jones K, et al. Whole exome sequencing reveals activating JAK1 and STAT3 mutations in breast implant-associated anaplastic large cell lymphoma anaplastic large cell lymphoma. *Haematologica*. 2016; 101(9): e387–e390, doi: 10.3324/haematol.2016.146118, indexed in Pubmed: 27198716.
- O'Shea JJ, Schwartz DM, Villarino AV, et al. The JAK-STAT pathway: impact on human disease and therapeutic intervention. *Annu Rev Med*. 2015; 66: 311–328, doi: 10.1146/annurev-med-051113-024537, indexed in Pubmed: 25587654.
- Thomas SJ, Snowden JA, Zeidler MP, et al. The role of JAK/STAT signaling in the pathogenesis, prognosis and treatment of solid tumours. *Br J Cancer*. 2015; 113(3): 365–371, doi: 10.1038/bjc.2015.233, indexed in Pubmed: 26151455.
- Oishi N, Miranda RN, Feldman AL. Genetics of Breast Implant-Associated Anaplastic Large Cell Lymphoma (BIA-ALCL). *Aesthet Surg J*. 2019; 39(Suppl. 1): S14–S20, doi: 10.1093/asj/sjy311, indexed in Pubmed: 30715169.
- Gristina AG. Biomaterial-centered infection: microbial adhesion versus tissue integration. *Science*. 1987; 237(4822): 1588–1595, doi: 10.1126/science.3629258, indexed in Pubmed: 3629258.
- Chagnot C, Zorgani MA, Astruc T, et al. Proteinaceous determinants of surface colonization in bacteria: bacterial adhesion and biofilm formation from a protein secretion perspective. *Front Microbiol*. 2013; 4: 303, doi: 10.3389/fmicb.2013.00303, indexed in Pubmed: 24133488.
- Habimana O, Semião A, Casey E. The role of cell-surface interactions in bacterial initial adhesion and consequent biofilm formation on nano-filtration/reverse osmosis membranes. *Journal of Membrane Science*. 2014; 454: 82–96, doi: 10.1016/j.memsci.2013.11.043.
- Rochford ETJ, Richards RG, Moriarty TF. Influence of material on the development of device-associated infections. *Clin Microbiol Infect*. 2012; 18(12): 1162–1167, doi: 10.1111/j.1469-0691.2012.04002.x, indexed in Pubmed: 22925523.
- Tieszer C, Reid G, Denstedt J. Conditioning film deposition on ureteral stents after implantation. *J Urol*. 1998; 160(3 Pt 1): 876–881, doi: 10.1097/00005392-199809010-00081, indexed in Pubmed: 9720580.
- Costerton JW, Montanaro L, Arciola CR. Biofilm in implant infections: its production and regulation. *Int J Artif Organs*. 2005; 28(11): 1062–1068, doi: 10.1177/039139880502801103, indexed in Pubmed: 16353112.
- Jacombs A, Tahir S, Hu H, et al. In vitro and in vivo investigation of the influence of implant surface on the formation of bacterial biofilm in mammary implants. *Plast Reconstr Surg*. 2014; 133(4): 471e–480e, doi: 10.1097/PRS.000000000000020, indexed in Pubmed: 24675200.
- Hu H, Jacombs A, Vickery K, et al. Chronic biofilm infection in breast implants is associated with an increased T-cell lymphocytic infiltrate: implications for breast implant-associated lymphoma. *Plast Reconstr Surg*. 2015; 135(2): 319–329, doi: 10.1097/PRS.0000000000000886, indexed in Pubmed: 25383716.
- Hu H, Johani K, Almatroudi A, et al. Bacterial Biofilm Infection Detected in Breast Implant-Associated Anaplastic Large-Cell Lymphoma. *Plast Reconstr Surg*. 2016; 137(6): 1659–1669, doi: 10.1097/PRS.0000000000002010, indexed in Pubmed: 26890506.
- Clemens MW, DeCoster RC, Fairchild B, et al. Finding Consensus After Two Decades of Breast Implant-Associated Anaplastic Large Cell Lymphoma. *Semin Plast Surg*. 2019; 33(4): 270–278, doi: 10.1055/s-0039-1696998, indexed in Pubmed: 31632211.
- Sorotos M, Longo B, Amorosi V, et al. Macrot textured Breast Implants with Defined Steps to Minimize Bacterial Contamination around the Device: Experience in 42,000 Implants. *Plast Reconstr Surg*. 2018; 142(3): 412e–413e, doi: 10.1097/PRS.0000000000004654, indexed in Pubmed: 29965912.
- Ryan MP, Adley CC. The antibiotic susceptibility of water-based bacteria *Ralstonia pickettii* and *Ralstonia insidiosa*. *J Med Microbiol*. 2013; 62(Pt 7): 1025–1031, doi: 10.1099/jmm.0.054759-0, indexed in Pubmed: 23579396.
- Wee AT, Morrey BF, Sanchez-Sotelo J. The fate of elbows with unexpected positive intraoperative cultures during revision elbow arthroplasty. *J Bone Joint Surg Am*. 2013; 95(2): 109–116, doi: 10.2106/JBJS.K.00121, indexed in Pubmed: 23235940.
- Ryan MP, Adley CC. *Ralstonia* spp.: emerging global opportunistic pathogens. *Eur J Clin Microbiol Infect Dis*. 2014; 33(3): 291–304, doi: 10.1007/s10096-013-1975-9, indexed in Pubmed: 24057141.
- Coussens L, Werb Z. Inflammation and cancer. *Nature*. 2002; 420(6917): 860–867, doi: 10.1038/nature01322.
- Stefanko E, Wróbel T. Etiopatogeneza infekcyjna chłoniaków. *Hematol*. 2010(1): 288–295.
- Kadin ME, Deva A, Xu H, et al. Biomarkers Provide Clues to Early Events in the Pathogenesis of Breast Implant-Associated Anaplastic Large Cell Lymphoma. *Aesthet Surg J*. 2016; 36(7): 773–781, doi: 10.1093/asj/sjw023, indexed in Pubmed: 26979456.
- Bizjak M, Selmi C, Praprotnik S, et al. Silicone implants and lymphoma: The role of inflammation. *J Autoimmun*. 2015; 65: 64–73, doi: 10.1016/j.jaut.2015.08.009, indexed in Pubmed: 26330346.
- Handel N, Gutierrez J. Long-term safety and efficacy of polyurethane foam-covered breast implants. *Aesthet Surg J*. 2006; 26(3): 265–274, doi: 10.1016/j.asj.2006.04.001, indexed in Pubmed: 19338905.
- Brody GS. The Case against Biofilm as the Primary Initiator of Breast Implant-Associated Anaplastic Large Cell Lymphoma. *Plast Reconstr Surg*. 2016; 137(4): 766e–767e, doi: 10.1097/01.prs.0000480003.80422.03, indexed in Pubmed: 26809044.
- Clemens MW, Nava MB, Rocco N, et al. Understanding rare adverse sequelae of breast implants: anaplastic large-cell lymphoma, late seromas, and double capsules. *Gland Surg*. 2017; 6(2): 169–184, doi: 10.21037/gs.2016.11.03, indexed in Pubmed: 28497021.
- Kaartinen I, Sunela K, Alanko J, et al. Breast implant-associated anaplastic large cell lymphoma - From diagnosis to treatment. *Eur J Surg Oncol*. 2017; 43(8): 1385–1392, doi: 10.1016/j.ejso.2017.05.021, indexed in Pubmed: 28625797.
- Wise LA, Palmer JR, Boggs DA, et al. Abuse victimization and risk of breast cancer in the Black Women's Health Study [corrected]. *Cancer Causes Control*. 2011; 22(4): 659–669, doi: 10.1007/s10552-011-9738-3, indexed in Pubmed: 21327459.

39. Rigby JE, Morris JA, Lavelle J, et al. Can physical trauma cause breast cancer? *Eur J Cancer Prev.* 2002; 11(3): 307–311, doi: [10.1097/00008469-200206000-00014](https://doi.org/10.1097/00008469-200206000-00014), indexed in Pubmed: [12131664](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/12131664/).
40. Kuraishy A, Karin M, Grivennikov SI. Tumor promotion via injury- and death-induced inflammation. *Immunity.* 2011; 35(4): 467–477, doi: [10.1016/j.immuni.2011.09.006](https://doi.org/10.1016/j.immuni.2011.09.006), indexed in Pubmed: [22035839](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/22035839/).
41. Center for Devices and Radiological Health [Internet]. U.S. Food and Drug Administration. Anaplastic large cell lymphoma (ALCL) in women with breast implants: preliminary FDA findings and analysis. <http://www.fda.gov/downloads/MedicalDevices/ProductsandMedicalProcedures/Implant-sandProsthetics/BreastImplants/UCM240003> (24.04.2020).
42. Pupka D, Sawicki T, Sikora J, et al. Zakażenie miejsca operowanego – postępowanie. *Chirurgia po Dyplomie.* 2019; 02.
43. Cordeiro PG, Ghione P, Ni A, et al. Risk of breast implant associated anaplastic large cell lymphoma (BIA-ALCL) in a cohort of 3546 women prospectively followed long term after reconstruction with textured breast implants. *J Plast Reconstr Aesthet Surg.* 2020; 73(5): 841–846, doi: [10.1016/j.bjps.2019.11.064](https://doi.org/10.1016/j.bjps.2019.11.064), indexed in Pubmed: [32008941](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/32008941/).
44. Breast Implant-associated Anaplastic Large Cell Lymphoma (BIA-ALCL) Registry. *ClinicalTrials.gov.* <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT04220970> (24.10.2020).

Jakub Kucharz

Klinika Nowotworów Układu Moczowego, Narodowy Instytut Onkologii im. Marii Skłodowskiej-Curie — Państwowy Instytut Badawczy, Warszawa

Leczenie podtrzymujące awelumabem u chorych na uogólnionego raka urotelialnego

Maintenance avelumab in metastatic urothelial cancer patients

Artykuł jest tłumaczeniem pracy:

 Kucharz J. Maintenance avelumab in metastatic urothelial cancer patients. *Oncol Clin Pract.* 2021; 17. DOI: 10.5603/OCP.2021.0021.

Należy cytować wersję pierwotną.

Adres do korespondencji:

 Dr hab. n. med. Jakub Kucharz
 Klinika Nowotworów Układu Moczowego,
 Narodowy Instytut Onkologii im. Marii
 Skłodowskiej-Curie — Państwowy Instytut
 Badawczy
 ul. Roentgena 5, 02-781 Warszawa
 e-mail: jakub.kucharz@pib-nio.pl

STRESZCZENIE

Wyniki leczenia chorych z rozpoznaniem uogólnionego raka urotelialnego pozostają niezadowolające. Mimo stosunkowo wysokiego odsetka odpowiedzi na chemioterapię opartą na pochodnych platyny mediana czasu przeżycia całkowitego w tej grupie chorych wynosi około 14 miesięcy. Immunoterapia z wykorzystaniem przeciwciał anti-PD-1/anti-PD-L1 w drugiej linii leczenia wykazuje istotną aktywność, jednak ze względu na zły stan sprawności blisko 50% chorych nie kwalifikuje się do dalszego leczenia przyczynowego. W związku z tym konieczne jest poszukiwanie nowych strategii terapeutycznych. W badaniu III fazy JAVELIN Bladder 100 wykazano, że zastosowanie awelumabu w leczeniu podtrzymującym po uzyskaniu kontroli choroby poprzez chemioterapię pierwszej linii opartą na pochodnych platyny pozwala na wydłużenie czasu przeżycia całkowitego oraz czasu wolnego od progresji przy dobrym profilu bezpieczeństwa.

Słowa kluczowe: rak urotelialny, leczenie podtrzymujące, awelumab, immunoterapia

ABSTRACT

The treatment outcomes of patients with metastatic urothelial carcinoma remain poor. Despite the relatively high response rate to platinum-based chemotherapy, the median overall survival is around 14 months. Immunotherapy with anti-PD-1/anti-PD-L1 antibodies in the second line treatment shows significant activity but nearly 50% of patients are not eligible for such treatment because of poor performance status. Therefore, there is a need for new treatment strategies. In the phase III trial JAVELIN Bladder 100, the maintenance treatment with avelumab in patients with disease control after platinum-based first-line chemotherapy resulted in prolongation of overall survival and progression-free survival with a good safety profile.

Key words: urothelial carcinoma, maintenance treatment, avelumab, immunotherapy

Copyright © 2021 Via Medica

ISSN 2450-1646

e-ISSN 2450-6567

Onkol Prakt Klin Edu 2021; 7, 6: 409-413

Wstęp

Rokowanie chorych na uogólnionego raka urotelialnego pozostaje złe. Standardem postępowania pierwszej linii jest chemioterapia — ze względu na największe korzyści terapeutyczne preferowane są schematy oparte na cisplatynie [1]. Mimo odsetka odpowiedzi obiektywnych sięgającego 50% oraz uzyskiwania kontroli choroby u około 80% chorych, mediana czasu wolnego

od progresji (PFS, *progression-free survival*) wynosi około 9 miesięcy, a mediana czasu przeżycia całkowitego (OS, *overall survival*) około 14 miesięcy [2]. U około 10–15% chorych ze zmianami przerzutowymi ograniczonymi do węzłów chłonnych uzyskuje się długotrwałą kontrolę choroby [2]. W przypadku chorych z przeciwwskazaniami do zastosowania cisplatyny wykorzystuje się schematy oparte na karboplatynie, jednak takie postępowanie związane jest z gorszymi wynikami leczenia [3].

U chorych z przeciwwskazaniami do chemioterapii oraz ekspresją liganda receptora programowanej śmierci (PD-L1, *programmed death ligand 1*) możliwe jest również zastosowanie inhibitorów punktów kontrolnych układu immunologicznego, którymi są atezolizumab (PD-L1 $\geq 5\%$) lub pembrolizumab [skala łącznego wyniku wartości dodatnich (CPS, *combined positive score*) ≥ 10 [4, 5]. Immunoterapia ma niewątpliwie ugruntowane znaczenie w leczeniu drugiej linii po niepowodzeniu chemioterapii opartej na pochodnych platyny [2]. W tym wskazaniu Europejska Agencja Leków (EMA, *European Medicines Agency*) zarejestrowała pembrolizumab, atezolizumab oraz niwolumab [6–8].

Inne strategie postępowania drugiej linii obejmują ponowne zastosowanie chemioterapii opartej na pochodnej platyny (w przypadku uzyskania odpowiedzi na leczenie pierwszej linii oraz czasu do ponownego leczenia > 12 miesięcy), zastosowanie erdafitynibu (w przypadku potwierdzenia rearanzacji w obrębie genu *FGFR2* lub *FGFR3*) bądź enfortumabu wedotyny (przeciwciało monoklonalne przeciw nektynie 4) [2].

Należy podkreślić, że jedynie około 50–60% chorych leczonych systemowo, u których doszło do progresji choroby, kwalifikuje się do leczenia drugiej linii, co zwykle jest konsekwencją dużej dynamiki choroby oraz znacznego pogorszenia stanu ogólnego [9].

W związku z tym konieczne jest poszukiwanie nowych strategii terapeutycznych mogących poprawić rokowanie chorych na uogólnionego raka urotelialnego.

Leczenie podtrzymujące

Koncepcja leczenia podtrzymującego opiera się na kontynuacji terapii o mniejszej intensywności po uzyskaniu kontroli choroby poprzez wcześniejsze postępowanie [10]. Jego cele obejmują opóźnienie progresji choroby i pogorszenia stanu chorego oraz wydłużenie OS. Lek stosowany w leczeniu podtrzymującym powinien się cechować dobrą tolerancją oraz korzystnym profilem bezpieczeństwa. Wyróżnia się dwie strategie leczenia podtrzymującego. Pierwsza strategia — *continuation maintenance* — polega na kontynuacji podawania jednego z leków zastosowanych w fazie indukcyjnej leczenia (przykładem jest monoterapia fluoropirymidyną u chorych na raka jelita grubego w stadium uogólnienia, którzy uzyskali odpowiedź na leczenie indukcyjne schematem wielolekowym) [11]. Druga strategia — *switch maintenance* — opiera się na monoterapii lekiem niestosowanym w dotychczasowym schemacie [przykładem jest zastosowanie inhibitorów polimerazy poli(ADP-rybozy) (PARP, *poly(ADP-ribose)polymerase*)] u chorych z surowiczym rakiem jajnika, jajowodu lub otrzewnej po uzyskaniu odpowiedzi na chemioterapię opartą na pochodnej platyny [12–15].

Leczenie podtrzymujące u chorych na uogólnionego raka urotelialnego

W przeszłości podejmowano już próby wykorzystania strategii leczenia podtrzymującego u chorych na uogólnionego raka urotelialnego. Wartość takiego postępowania oceniono w badaniu drugiej fazy MAJA (SOGUG 2011/02) [16]. Grupę 88 chorych, u których uzyskano kontrolę choroby po chemioterapii opartej na pochodnej platyny skojarzonej z gemcytabiną (4–6 kursów), przydzielono losowo do chemioterapii winfluniną (45 osób) lub najlepszego leczenia objawowego (BSC, *best supportive care*) (43 osoby). Stwierdzono wydłużenie mediany PFS [6,2 wobec 4 miesięcy; współczynnik ryzyka (HR, *hazard ratio*) = 0,59, 95-procentowy przedział ufności (CI, *confidence interval*): 0,37–0,96]. Postępowanie to jednak nie znalazło miejsca w praktyce klinicznej, co wiąże się z istotną toksycznością winfluniny.

W kolejnym badaniu w grupie chorych z nadekspresją receptorów ludzkiego naskórkowego czynnika wzrostu (HER1–2, *human epidermal growth factor receptor 1–2*), u których uzyskano kontrolę choroby po 4–8 cyklach chemioterapii opartej na pochodnej platyny, oceniono skuteczność lapatynibu (n = 116) w porównaniu z placebo (n = 116) [17]. Nie stwierdzono korzyści z takiego postępowania (mediana PFS 4,5 wobec 5,1 miesiąca; HR = 1,07, 95% CI: 0,81–1,43; OS 12,6 wobec 12 miesięcy; HR = 0,96, 95% CI: 0,70–1,31). Również sunitynib nie wykazał aktywności w leczeniu podtrzymującym [18]. Mediana PFS wynosiła 2,9 miesiąca w grupie leczonej aktywnie (95% CI: 2,4–6,3) wobec 2,7 miesiąca w grupie placebo (95% CI: 2,5–7,2) (HR = 1,0, 95% CI: 0,6–1,8).

Z kolei w badaniu HCRN GU14-182 oceniono skuteczność pembrolizumabu u chorych, którzy uzyskali przynajmniej stabilizację choroby po chemioterapii opartej na pochodnej platyny (1–8 cykli) [19]. Chorych randomizowano w stosunku 1:1 do grupy leczenia podtrzymującego pembrolizumabem lub grupy placebo. Mediana PFS wyniosła 5,4 miesiąca w ramieniu z pembrolizumabem wobec 3,2 miesiąca w ramieniu z placebo (HR = 0,64, p = 0,038). W badaniu dopuszczono procedurę *cross-over* do ramienia z aktywnym leczeniem w przypadku stwierdzenia progresji u chorych otrzymujących placebo. Możliwość tę wykorzystano u 52% chorych.

Awelumab w leczeniu chorych na uogólnionego raka urotelialnego

Awelumab jest ludzkim monoklonalnym przeciwciałem klasy IgG1 skierowanym przeciw PD-L1 [20]. Cechę wyróżniającą awelumab w stosunku do innych przeciwciał anty-PD-1/PD-L1 stanowi jego potencjał do wywoływania cytotoksyczności komórkowej zależnej od

przeciwciał (ADCC, *antibody-dependent cellular cytotoxicity*), co potwierdzono w badaniach przedklinicznych [21], brak jest natomiast danych, które wskazywałyby na znaczenie kliniczne tej różnicy. Aktywność awelumabu w leczeniu chorych na miejscowo zaawansowanego lub przerzutowego raka urotelialnego stwierdzono w kohorcie osób z tym rozpoznaniem włączonych do badania I fazy JAVELIN Solid Tumor [22]. Leczenie wiązało się z dobrym profilem bezpieczeństwa, odsetek odpowiedzi obiektywnych przy okresie obserwacji co najmniej 6 miesięcy wyniósł 17% (95% CI: 11–24), nie osiągnięto mediany czasu trwania odpowiedzi [22]. Na tej podstawie amerykańska Agencja Żywności i Leków (FDA, *Food and Drug Administration*) zarejestrowała — w trybie przyspieszonym — awelumab w leczeniu chorych z miejscowo zaawansowanym lub uogólnionym rakiem urotelialnym, u których doszło do progresji w trakcie lub po chemioterapii opartej na pochodnej platyny bądź w ciągu 12 miesięcy od zakończenia leczenia neoadiuwantowego lub adiuwantowego.

Efektywność awelumabu w leczeniu podtrzymującym oceniono w badaniu III fazy JAVELIN Bladder 100 [23]. Do badania włączono 700 chorych, których losowo przydzielono w stosunku 1:1 do leczenia awelumabem lub BSC. Leczenie rozpoczynano w okresie 4–10 tygodni od zakończenia chemioterapii. Chorzy otrzymywali awelumab w dawce 10 mg/kg mc. co 14 dni (pierwsze 4 cykle z premedykacją lekiem antyhistaminowym i paracetamolem). Leczenie prowadzono do momentu progresji choroby, wystąpienia nieakceptowalnej toksyczności lub wycofania zgody na leczenie. Pierwszorzędownym punktem końcowym był OS w populacji ogólnej oraz u chorych z ekspresją PD-L1. Drugorzędowe punkty końcowe stanowiły: PFS, odsetek odpowiedzi obiektywnych, czas do uzyskania odpowiedzi, czas trwania odpowiedzi, odsetek kontroli choroby oraz bezpieczeństwo leczenia. Mediana OS w populacji ogólnej wyniosła 21,4 miesiąca (95% CI: 18,9–26,1) u chorych leczonych awelumabem wobec 14,3 miesiąca (95% CI: 12,9–17,9) w grupie BSC (stratyfikowany HR 0,69, 95% CI: 0,56–0,86, $p < 0,001$). U chorych z ekspresją PD-L1 w grupie otrzymującej awelumab mediana OS nie była możliwa do oszacowania (20,3 — NE), a w grupie BSC wyniosła 17,1 (13,5–23,7), stratyfikowany HR 0,56 (95% CI, 0,40 — 0–79) $p < 0,001$. Mediana PFS wyniosła w populacji ogólnej u chorych leczonych awelumabem 3,7 miesiąca (95% CI: 3,5–5,5) wobec 2,0 miesięcy w grupie BSC (95% CI: 1,9–2,7), stratyfikowany HR progresji choroby lub zgonu 0,62; (95% CI, 0,52 to 0,75), natomiast w grupie z ekspresją PD-L1 — odpowiednio 5,7 miesiąca (95% CI, 3,7–7,4) oraz 2,1 miesiąca (95% CI, 1,9–3,5) (stratyfikowany HR, 0,56; 95% CI, 0,43–0,73). Leczenie kolejnej linii otrzymało 42,3% chorych z grupy leczonej awelumabem oraz 61,7% osób z grupy BSC (43,7% otrzymało przeciwciała anty-PD1/anty-PD-L1).

U 29,4% chorych otrzymujących awelumab stwierdzono działania niepożądane o podłożu immunologicznym (irAE, *immune-related adverse events*). U 7% występowały one w stopniu 3. według CTCAE wersja 4.03 (*Common Terminology Criteria for Adverse Events*), ale nie stwierdzono powikłań w stopniu 4. Najczęstszym irAE były zaburzenia czynności tarczycy. Zastosowanie glikokortykosteroidów w dawce odpowiadającej 40 mg prednizonu było konieczne u 9% chorych leczonych awelumabem.

W analizie podgrup stwierdzono korzyść z leczenia awelumabem u wszystkich chorych, niezależnie od ekspresji PD-L1, obecności przerzutów trzewnych, zastosowanego schematu chemioterapii (gemcytabina z cisplatyną, gemcytabina z karboplatyną) oraz uzyskanej odpowiedzi (stabilizacja, częściowa odpowiedź, całkowita odpowiedź).

W trakcie sympozjum *Genitourinary Cancers 2021* (ASCO GU) zaprezentowano również analizę danych z badania JAVELIN Bladder 100, w której oceniono korzyść z leczenia awelumabem w zależności od czasu trwania chemioterapii pierwszej linii oraz liczby podanych cykli (4–6). Korzyść z leczenia podtrzymującego stwierdzono we wszystkich grupach chorych [24].

Awelumab jest zarejestrowany przez FDA i EMA w leczeniu podtrzymującym u chorych, u których nie stwierdzono progresji po chemioterapii pierwszej linii opartej na pochodnej platyny.

Podsumowanie

Wyniki badania JAVELIN Bladder 100 są niezwykle istotne w kontekście optymalizacji strategii oraz sekwencji leczenia chorych na uogólnionego raka urotelialnego. Jak wspomniano, około 50% chorych po niepowodzeniu leczenia pierwszej linii nie będzie się kwalifikowało do dalszego leczenia przyczynowego. W tym kontekście uzasadnione jest wczesne zastosowanie immunoterapii w ramach leczenia podtrzymującego po uzyskaniu kontroli choroby poprzez chemioterapię. Z biologicznego punktu widzenia korzyść z takiej strategii może się wiązać z immunomodulującym działaniem chemioterapii związanym z deplecją limfocytów T regulatorowych, komórek supresorowych pochodzenia mieloidalnego, wzrostem aktywności limfocytów NK, zwiększonym uwalnianiem neoantygenów oraz zwiększoną ekspresją PD-L1 na komórkach nowotworowych [25–29]. Należy jednak brać pod uwagę fakt, że u około 10–15% chorych długotrwała kontrola choroby może zostać osiągnięta dzięki wyłącznej chemioterapii [2] i w tej grupie leczenie podtrzymujące nie będzie związane z dodatkową korzyścią. Obecnie brak jednak czynników pozwalających na zidentyfikowanie tych chorych.

W ramach poszukiwania optymalnego postępowania podjęto m.in. próby skojarzenia chemioterapii

z immunoterapią w ramach leczenia pierwszej linii. Jednak dotychczas zaprezentowane wyniki badań KEYNOTE-361 [30] oraz IMvigor-130 [31] nie stanowią podstaw do zmiany praktyki klinicznej (korzyść wyłącznie w odniesieniu do PFS w badaniu IMvigor-130, niedojrzałe dane dla OS). Negatywne wyniki badań klinicznych z chemioimmunoterapią w uogólnionym raku urotelialnym mogą wynikać m.in. z faktu, że u około 20% chorych w tej populacji stwierdza się pierwotną oporność na chemioterapię, a grupa ta — szczególnie źle rokująca — odnosi również mniejsze korzyści z immunoterapii.

Poprawa wyników leczenia chorych na uogólnionego raka urotelialnego jest możliwa dzięki wprowadzeniu do praktyki klinicznej nowych, aktywnych strategii terapeutycznych. Naturalną potrzebę stanowi określenie optymalnej sekwencji leczenia oraz możliwości skojarzenia go na przykład z chemioterapią. Zastosowanie awelumabu w leczeniu podtrzymującym u chorych na uogólnionego raka urotelialnego jest wartościową strategią terapeutyczną, a wyniki badania JAVELIN Bladder 100 dają podstawę do określenia nowego standardu postępowania w tej grupie chorych, co znalazło swoje odzwierciedlenie m.in. w rekomendacjach Europejskiego Towarzystwa Onkologii Klinicznej (ESMO, *European Society for Medical Oncology*) [32], Europejskiego Towarzystwa Urologicznego (EAU, *European Association of Urology*) [33] oraz amerykańskiej Narodowej Sieci Ośrodków Onkologicznych (NCCN, *National Comprehensive Cancer Network*) [34].

Konflikt interesów

Doradztwo i wykłady dla firm Merck i Pfizer. Dotacje na podróż od firmy Pfizer.

Piśmiennictwo

- Bellmunt J, Orsola A, Leow JJ, et al. ESMO Guidelines Working Group. Bladder cancer: ESMO Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up. *Ann Oncol.* 2014; 25 Suppl 3: iii40–iii48, doi: [10.1093/annonc/mdl223](https://doi.org/10.1093/annonc/mdl223), indexed in Pubmed: 25096609.
- von der Maase H, Hansen SW, Roberts JT, et al. Gemcitabine and cisplatin versus methotrexate, vinblastine, doxorubicin, and cisplatin in advanced or metastatic bladder cancer: results of a large, randomized, multinational, multicenter, phase III study. *J Clin Oncol.* 2000; 18(17): 3068–3077, doi: [10.1200/JCO.2000.18.17.3068](https://doi.org/10.1200/JCO.2000.18.17.3068), indexed in Pubmed: 11001674.
- Santis MDe, Bellmunt J, Mead G, et al. Randomized Phase II/III Trial Assessing Gemcitabine/Carboplatin and Methotrexate/Carboplatin/Vinblastine in Patients With Advanced Urothelial Cancer Who Are Unfit for Cisplatin-Based Chemotherapy: EORTC Study 30986. *J Clin Oncol.* 2012; 30(2): 191–199, doi: [10.1200/jco.2011.37.3571](https://doi.org/10.1200/jco.2011.37.3571).
- Balar A, Galsky M, Rosenberg J, et al. Atezolizumab as first-line treatment in cisplatin-ineligible patients with locally advanced and metastatic urothelial carcinoma: a single-arm, multicentre, phase 2 trial. *The Lancet.* 2017; 389(10064): 67–76, doi: [10.1016/s0140-6736\(16\)32455-2](https://doi.org/10.1016/s0140-6736(16)32455-2).
- Balar AV, Castellano D, O'Donnell PH, et al. First-line pembrolizumab in cisplatin-ineligible patients with locally advanced and unresectable or metastatic urothelial cancer (KEYNOTE-052): a multicentre, single-arm, phase 2 study. *Lancet Oncol.* 2017; 18(11): 1483–1492, doi: [10.1016/S1470-2045\(17\)30616-2](https://doi.org/10.1016/S1470-2045(17)30616-2), indexed in Pubmed: 28967485.
- Bellmunt J, de Wit R, Vaughn DJ, et al. KEYNOTE-045 Investigators. Pembrolizumab as Second-Line Therapy for Advanced Urothelial Carcinoma. *N Engl J Med.* 2017; 376(11): 1015–1026, doi: [10.1056/NEJMoa1613683](https://doi.org/10.1056/NEJMoa1613683), indexed in Pubmed: 28212060.
- Powles T, Durán I, van der Heijden MS, et al. Atezolizumab versus chemotherapy in patients with platinum-treated locally advanced or metastatic urothelial carcinoma (IMvigor211): a multicentre, open-label, phase 3 randomised controlled trial. *Lancet.* 2018; 391(10122): 748–757, doi: [10.1016/S0140-6736\(17\)33297-X](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(17)33297-X), indexed in Pubmed: 29268948.
- Sharma P, Retz M, Siefker-Radtke A, et al. Nivolumab in metastatic urothelial carcinoma after platinum therapy (CheckMate 275): a multicentre, single-arm, phase 2 trial. *Lancet Oncol.* 2017; 18(3): 312–322, doi: [10.1016/S1470-2045\(17\)30065-7](https://doi.org/10.1016/S1470-2045(17)30065-7), indexed in Pubmed: 28131785.
- Ma'koseh M, Salam M, Al-Wardat R, et al. Metastatic urothelial tumors progressing following first line chemotherapy: prognostic factors and importance of second line chemotherapy. *J Clin Oncol.* 2016; 34(15 suppl): e16036–e16036, doi: [10.1200/jco.2016.34.15_suppl.e16036](https://doi.org/10.1200/jco.2016.34.15_suppl.e16036).
- Grivas P, Monk BJ, Petrylak D, et al. Immune Checkpoint Inhibitors as Switch or Continuation Maintenance Therapy in Solid Tumors: Rationale and Current State. *Target Oncol.* 2019; 14(5): 505–525, doi: [10.1007/s11523-019-00665-1](https://doi.org/10.1007/s11523-019-00665-1), indexed in Pubmed: 31535338.
- Sonbol MB, Mountjoy LJ, Firwana B, et al. The Role of Maintenance Strategies in Metastatic Colorectal Cancer: A Systematic Review and Network Meta-analysis of Randomized Clinical Trials. *JAMA Oncol.* 2020; 6(3): e194489, doi: [10.1001/jamaoncol.2019.4489](https://doi.org/10.1001/jamaoncol.2019.4489), indexed in Pubmed: 31855256.
- Pujade-Lauraine E, Ledermann JA, Selle F, et al. Olaparib tablets as maintenance therapy in patients with platinum-sensitive, relapsed ovarian cancer and a BRCA1/2 mutation (SOLO2/ ENGOT-Ov21): a double-blind, randomised, placebo-controlled, phase 3 trial. *Lancet Oncol.* 2017; 18: 1274–1284.
- Mirza MR, Monk BJ, Herrstedt J, et al. ENGOT-OV16/NOVA Investigators. Niraparib Maintenance Therapy in Platinum-Sensitive, Recurrent Ovarian Cancer. *N Engl J Med.* 2016; 375(22): 2154–2164, doi: [10.1056/NEJMoa1611310](https://doi.org/10.1056/NEJMoa1611310), indexed in Pubmed: 27717299.
- Friedlander M, Moore KN, Colombo N, et al. Maintenance Olaparib in Patients with Newly Diagnosed Advanced Ovarian Cancer. *N Engl J Med.* 2018; 379(26): 2495–2505, doi: [10.1056/NEJMoa1810858](https://doi.org/10.1056/NEJMoa1810858), indexed in Pubmed: 30345884.
- Coleman RL, Oza AM, Lorusso D, et al. Rucaparib maintenance treatment for recurrent ovarian carcinoma after response to platinum therapy (ARIEL3): a randomised, double-blind, placebo-controlled, phase 3 trial. *Lancet.* 2017; 390: 1949–1961.
- García-Donas J, Font A, Pérez-Valderrama B, et al. Maintenance therapy with vinflunine plus best supportive care versus best supportive care alone in patients with advanced urothelial carcinoma with a response after first-line chemotherapy (MAJA; SOGUG 2011/02): a multicentre, randomised, controlled, open-label, phase 2 trial. *Lancet Oncol.* 2017; 18(5), doi: [10.1016/s1470-2045\(17\)30242-5](https://doi.org/10.1016/s1470-2045(17)30242-5).
- Powles T, Huddart RA, Elliott T, et al. Phase III, Double-Blind, Randomized Trial That Compared Maintenance Lapatinib Versus Placebo After First-Line Chemotherapy in Patients With Human Epidermal Growth Factor Receptor 1/2-Positive Metastatic Bladder Cancer. *J Clin Oncol.* 2017; 35(1): 48–55, doi: [10.1200/JCO.2015.66.3468](https://doi.org/10.1200/JCO.2015.66.3468), indexed in Pubmed: 28034079.
- Grivas PD, Daignault S, Tagawa ST, et al. Double-blind, randomized, phase 2 trial of maintenance sunitinib versus placebo after response to chemotherapy in patients with advanced urothelial carcinoma. *Cancer.* 2014; 120(5): 692–701, doi: [10.1002/ncr.28477](https://doi.org/10.1002/ncr.28477), indexed in Pubmed: 24249435.
- Galsky MD, Mortazavi A, Milowsky MI, et al. Randomized Double-Blind Phase II Study of Maintenance Pembrolizumab Versus Placebo After First-Line Chemotherapy in Patients With Metastatic Urothelial Cancer. *J Clin Oncol.* 2020; 38(16): 1797–1806, doi: [10.1200/JCO.19.03091](https://doi.org/10.1200/JCO.19.03091), indexed in Pubmed: 32271672.
- Boyerinas B, Jochems C, Fantini M, et al. Antibody-Dependent Cellular Cytotoxicity Activity of a Novel Anti-PD-L1 Antibody Avelumab (MSB0010718C) on Human Tumor Cells. *Cancer Immunol Res.* 2015; 3(10): 1148–1157, doi: [10.1158/2326-6066.CIR-15-0059](https://doi.org/10.1158/2326-6066.CIR-15-0059), indexed in Pubmed: 26014098.
- Juliá EF, Amante A, Pampena MB, et al. Avelumab, an IgG1 anti-PD-L1 Immune Checkpoint Inhibitor, Triggers NK Cell-Mediated Cytotoxicity and Cytokine Production Against Triple Negative Breast Cancer Cells. *Front Immunol.* 2018; 9: 2140, doi: [10.3389/fimmu.2018.02140](https://doi.org/10.3389/fimmu.2018.02140), indexed in Pubmed: 30294328.
- Patel MR, Ellerton J, Infante JR, et al. Avelumab in metastatic urothelial carcinoma after platinum failure (JAVELIN Solid Tumor): pooled results from two expansion cohorts of an open-label, phase 1 trial. *Lancet*

- Oncol. 2018; 19(1): 51–64, doi: [10.1016/S1470-2045\(17\)30900-2](https://doi.org/10.1016/S1470-2045(17)30900-2), indexed in Pubmed: [29217288](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/29217288/).
23. Powles T, Park SeH, Voog E, et al. Avelumab Maintenance Therapy for Advanced or Metastatic Urothelial Carcinoma. *N Engl J Med*. 2020; 383(13): 1218–1230, doi: [10.1056/NEJMoa2002788](https://doi.org/10.1056/NEJMoa2002788), indexed in Pubmed: [32945632](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/32945632/).
 24. Loriot Y, Powles T, Durán MC, et al. Avelumab (Ave) first-line (1L) maintenance plus best supportive care (BSC) versus BSC alone for advanced urothelial carcinoma (UC): JAVELIN Bladder 100 subgroup analysis based on duration and cycles of 1L chemotherapy. *J Clin Oncol*. 2021; 39(6_suppl): 438–438, doi: [10.1200/jco.2021.39.6_suppl.438](https://doi.org/10.1200/jco.2021.39.6_suppl.438).
 25. Hato S, Khong A, Vries Ide, et al. Molecular Pathways: The Immunogenic Effects of Platinum-Based Chemotherapeutics. *Clin Cancer Res*. 2014; 20(11): 2831–2837, doi: [10.1158/1078-0432.ccr-13-3141](https://doi.org/10.1158/1078-0432.ccr-13-3141).
 26. Kyi C, Postow MA. Immune checkpoint inhibitor combinations in solid tumors: opportunities and challenges. *Immunotherapy*. 2016; 8(7): 821–837, doi: [10.2217/imt-2016-0002](https://doi.org/10.2217/imt-2016-0002), indexed in Pubmed: [27349981](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/27349981/).
 27. Luo M, Fu L. The effect of chemotherapy on programmed cell death 1/programmed cell death 1 ligand axis: some chemotherapeutic drugs may finally work through immune response. *Oncotarget*. 2016; 7(20): 29794–29803, doi: [10.18632/oncotarget.7631](https://doi.org/10.18632/oncotarget.7631), indexed in Pubmed: [26919108](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/26919108/).
 28. Song Z, Yu X, Zhang Y. Altered expression of programmed death-ligand 1 after neo-adjuvant chemotherapy in patients with lung squamous cell carcinoma. *Lung Cancer*. 2016; 99: 166–171, doi: [10.1016/j.lungcan.2016.07.013](https://doi.org/10.1016/j.lungcan.2016.07.013), indexed in Pubmed: [27565935](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/27565935/).
 29. Zitvogel L, Apetoh L, Ghiringhelli F, et al. The anticancer immune response: indispensable for therapeutic success? *J Clin Invest*. 2008; 118(6): 1991–2001, doi: [10.1172/JCI35180](https://doi.org/10.1172/JCI35180), indexed in Pubmed: [18523649](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/18523649/).
 30. Alva A, Csoszi T, Ozguroglu M, et al. Pembrolizumab combined with chemotherapy vs chemotherapy alone as first-line therapy for advanced urothelial carcinoma: KEYNOTE-361. Pre- sented at the European Society for Medical Oncology (ESMO) Virtual Congress September 18–21, 2020.
 31. Galsky MD, Ariba JA, Bamias A, et al. IMvigor130 Study Group. Atezolizumab with or without chemotherapy in metastatic urothelial cancer (IMvigor130): a multicentre, randomised, placebo-controlled phase 3 trial. *Lancet*. 2020; 395(10236): 1547–1557, doi: [10.1016/S0140-6736\(20\)30230-0](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(20)30230-0), indexed in Pubmed: [32416780](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/32416780/).
 32. eUpdate – Bladder Cancer Treatment Recommendations Published: 16 July 2020. <https://www.esmo.org/guidelines/genitourinary-cancers/bladder-cancer>.
 33. <https://uroweb.org/guideline/bladder-cancer-muscle-invasive-and-metastatic>.
 34. NCCN Bladder Cancer Guideliness – Version 3.2021. www.nccn.org.