

## Małgorzata Flis<sup>1</sup>, Paweł Krawczyk<sup>2</sup>, Izabella Drogoń<sup>1</sup>, Katarzyna Kurek<sup>1</sup>, Robert Kieszko<sup>2</sup>, Janusz Milanowski<sup>2</sup>

<sup>1</sup>Samodzielny Publiczny Szpital Kliniczny nr 4 w Lublinie

<sup>2</sup>Katedra i Klinika Pneumonologii, Onkologii i Alergologii Uniwersytetu Medycznego w Lublinie

# Skuteczność chemioterapii u chorej na drobnokomórkowego raka płuca z mutacją genu *BRCA2* i zespołem Schwartz-Barttera

The effectiveness of chemotherapy in small cell lung cancer patients with *BRCA2* gene mutation and Schwartz-Bartter syndrome

### Artykuł jest tłumaczeniem pracy:

Flis M, Krawczyk P, Drogoń I et al. The effectiveness of chemotherapy in small cell lung cancer patients with *BRCA2* gene mutation and Schwartz-Bartter syndrome. *Oncol Clin Pract* 2019; 15. DOI: 10.5603/OCP.2019.0008.

Należy cytować wersję pierwotną.

### Adres do korespondencji:

Lek. Małgorzata Flis  
 Oddział Chorób Płuc i Gruźlicy  
 Samodzielny Publiczny Szpital Kliniczny  
 nr 4 w Lublinie  
 ul. Jaczewskiego 8, 20-954 Lublin  
 Tel.: 507 824 113  
 e-mail: poczta.m.flis@gmail.com

### STRESZCZENIE

Drobnokomórkowy rak płuca (SCLC) stanowi obecnie 15–20% wszystkich nowotworów płuca. Cechuje się szybkim wzrostem i wczesnym pojawianiem się przerzutów odległych. Jest ściśle związany z paleniem tytoniu. Charakterystyczną cechą tego typu nowotworu jest częste współistnienie zespołów paraneoplastycznych (ok. 50% chorych). Zespoły paraneoplastyczne są klinicznie istotne, ponieważ mogą stanowić pierwszy objaw choroby nowotworowej. Wczesna diagnostyka niepokojących objawów jest istotnym czynnikiem zwiększenia skuteczności leczenia i szansy chorego na dłuższe przeżycie. Częstymi i klinicznie istotnymi zespólami paraneoplastycznymi w przebiegu SCLC są przede wszystkim zespół nieprawidłowego wydzielania hormonu antydiuretycznego (SIADH), paraneowotworowe zwyrodnienie mózdzku i miasteniczny zespół Lamberta-Eatona. W niniejszej pracy przedstawiono przypadek chorej, która zgłosiła się do szpitala z objawami hiponatremii. Podczas wyjaśniania przyczyny hiponatremii stwierdzono występowanie SIADH (zespół Schwartz-Barterra) w przebiegu SCLC. Istotny okazał się również fakt, że chora jest obciążona genetycznie rodzinnym występowaniem raka piersi i jest nosicielką mutacji w genie *BRCA2*. Zgodnie z najnowszymi badaniami mutacja w genie *BRCA2* istotnie wpływa na chemiowrażliwość komórek nowotworowych, a w konsekwencji zwiększa odpowiedź organizmu na leczenie. Chora otrzymała chemioterapię z udziałem karboplatyny i etopozydu, uzyskując częściową remisję choroby nowotworowej po dwóch cyklach leczenia.

**Słowa kluczowe:** rak drobnokomórkowy płuca, mutacja *BRCA2*, zespół Schwartz-Barterra

### ABSTRACT

Small cell lung cancer (SCLC) is currently 15–20% of all lung cancers. It is characterized by rapid growth and early appearance of distant metastases. It is closely related to smoking. A characteristic feature of this type of cancer is the frequent coexistence of paraneoplastic syndromes (about 50% of patients). Paraneoplastic syndromes are clinically important because they can be the first sign of cancer. Early diagnosis of disturbing symptoms is an important factor in increasing the effectiveness of treatment and the patient's chance for longer survival. The most frequent and important paraneoplastic syndromes in the course of SCLC are primarily the syndrome of inappropriate antidiuretic hormone hypersecretion (SIADH), paraneoplastic cerebellar degeneration and Lambert-Eaton syndrome. The paper presents the case of a patient who came to the hospital with symptoms of hyponatraemia. Looking for the causes of hyponatremia, the syndrome of abnormal secretion of antidiuretic hormone (Schwartz-Barterra syndrome) in the course of small cell lung cancer was confirmed. The fact that the patient is genetically burdened with the family history of breast cancer and is a carrier of the *BRCA2* gene mutation was also significant.

According to the latest research, mutation in the *BRCA2* gene significantly affects the chemosensitivity of cancer cells, and thus increases the body's response to treatment. The patient received chemotherapy with carboplatin and etoposide, resulting in partial remission of cancer after two treatment cycles.

**Key words:** small cell lung cancer, *BRCA2* mutation, Schwartz-Bartter syndrome

Copyright © 2019 Via Medica

ISSN 2450-1646

Onkol Prakt Klin Edu 2019; 5: 150–154

## Wstęp

Rak płuca jest obecnie najczęściej rozpoznawanym nowotworem złośliwym na świecie. Odnotowuje się około 1,8 mln nowych przypadków choroby rocznie i liczba ta stale wzrasta. W Polsce zachorowalność na raka płuca szacuje się na około 23 tysięcy nowych zachorowań rocznie. Rak płuca jest pierwszą przyczyną zgonów z powodu choroby nowotworowej wśród kobiet i mężczyzn na całym świecie. Wysoka umieralność jest spowodowana — przede wszystkim — późnym rozpoznaniem procesu nowotworowego. Rak płuca nie daje charakterystycznych objawów w początkowym stadium zaawansowania. Dotychczas nie opracowano skutecznych metod badań przesiewowych, które przyczyniłyby się do zmniejszenia umieralności. W związku z powyższym u większości chorych w momencie kwalifikowania do leczenia występują cechy znacznego zaawansowania miejscowego lub przerzuty odległe.

Drobnokomórkowy rak płuca (SCLC, *small cell lung cancer*) stanowi 15–20% przypadków raka płuca, jednak charakteryzuje się wyjątkowo agresywnym przebiegiem, obecnością przerzutów w momencie rozpoznania i bardzo ograniczonymi możliwościami zastosowania leczenia chirurgicznego. Podstawową metodą leczenia chorych na SCLC jest chemioradioterapia lub chemioterapia. Znaczącą aktywność przeciwnowotworową wykazują leki o działaniu alkilującym (cisplatyna, karboplatyna), antracykliny (doksorubicyna, epirubicyna) i inhibitory topoisomerazy (etopozyd, topotekan). Znacznie mniej wartościowe są leki antymitotyczne (winkrystyna, paklitaksel) oraz niektóre antymetabolity (metotreksat). Wyższą skuteczność chemioterapii odnotowano po zastosowaniu schematów wielolekowych. Odpowiedź na leczenie i czas jej trwania są jednak nadal niezadowalające. Mediana przeżycia u chorych w ograniczonym stadium drobnokomórkowego raka płuca (stopnie I–IIIA) wynosi 14–20 miesięcy, a u chorych w stadium uogólnionym (stopnie IIIB–IV) osiąga zaledwie 9–11 miesięcy. Niekorzystne rokowanie w SCLC jest związane z krótkim czasem trwania odpowiedzi, co jest następstwem powstawania chemooporności. Trwają poszukiwania nowych czynników mających wpływ na zwiększenie skuteczności chemioterapii [1–3].

W związku z rozwojem badań genetycznych zaobserwowano, że obecność mutacji w genie *BRCA2* (*breast cancer 2*), poza zwiększeniem ryzyka występowania raka piersi i jajnika, w znaczący sposób przyczynia się

do zwiększenia chemiowrażliwości [4–6]. Przedmiotem pracy jest przypadek 67-letniej chorej na drobnokomórkowego raka płuca z mutacją w genie *BRCA2* i zespołem Schwartz-Barterra, u której uzyskano znaczną regresję zaawansowanego SCLC w wyniku zastosowania chemioterapii z udziałem karboplatyny i etopozydu.

## Opis przypadku

Chora 67-letnia od wielu lat przebywała pod opieką poradni chirurgii onkologicznej z powodu występowania w rodzinie raka piersi (chorowała matka pacjentki). Na jednej z wizyt kontrolnych zasugerowano potrzebę wykonania badań genetycznych w kierunku ewentualnego występowania mutacji w genach *BRCA1* lub *BRCA2*. W grudniu 2016 roku uzyskano potwierdzenie obecności mutacji N372H w genie *BRCA2*. Chorą poinformowano o zwiększonym ryzyku zachorowania na choroby nowotworowe i konieczności ścisłej obserwacji, co realizowano w ramach badań kontrolnych.

W marcu 2018 roku chora zgłosiła się do szpitala z powodu znacznego osłabienia, nudności i zawrotów głowy nasilających się od kilku dni. Po wykonaniu podstawowych badań stwierdzono hiponatremię. Stężenie sodu w surowicy wynosiło 116 mmol/l. W wykonanym badaniu rentgenograficznym (RTG) klatki piersiowej nie zaobserwowano nieprawidłowości (ryc. 1). Po za-



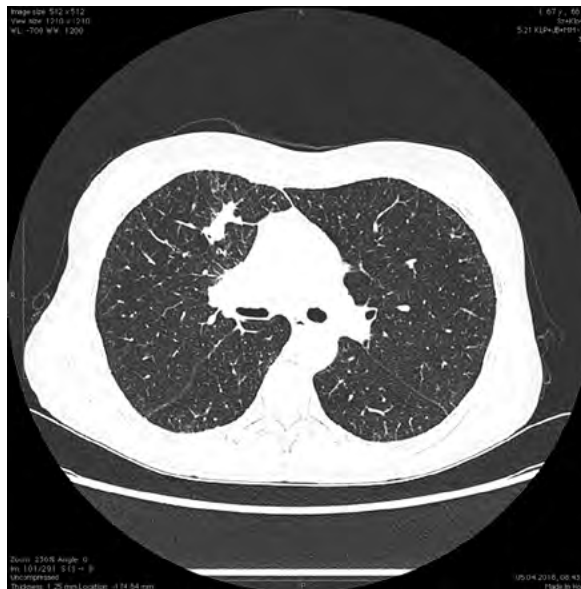
**Rycina 1.** Rentgenografia przegładowa klatki piersiowej wykonana w marcu 2018 roku bez nieprawidłowości

stosowaniu leczenia objawowego chorą skierowano do dalszej diagnostyki w trybie ambulatoryjnym.

Po upływie 2 tygodni rozpoczęto diagnostykę zaburzeń elektrolitowych. W trakcie hospitalizacji obserwowano utrzymywanie się umiarkowanej hiponatremii pomimo stosowanego leczenia. Wykluczono niedoczynność kory nadnerczy i nieadekwatną substytucję hormonów tarczycy (stosowaną z powodu pooperacyjnej niedoczynności tarczycy). Wyniki badań wykazały obniżoną osmolalność osocza przy prawidłowej osmolalności moczu oraz wydalanie sodu w dobowej zbiorce moczu na poziomie  $> 30$  mmol/l. Stwierdzono również prawidłową diurezę dobową, obniżone stężenie mocznika i kwasu moczowego. Całokształt obrazu klinicznego wskazywał na zespół nieadekwatnego wydzielania wazopresyny (SIADH, *syndrome of inappropriate antidiuretic hormone hypersecretion*). Występowanie zespołu Schwartz-Barttera, czyli zespołu nieadekwatnego wydzielania wazopresyny, bez uchwytnej przyczyny, powinno zawsze wzbudzać czujność onkologiczną, szczególnie u palaczy tytoniu (chora paliła papierosy przez ponad 30 lat). Zespoły paraneoplastyczne czasami wyprzedzają objawy choroby nowotworowej, której towarzyszą, co dotyczyło omawianej chorej. Rozszerzono diagnostykę o badanie tomografii komputerowej (TK) szyi, klatki piersiowej i brzucha, które ujawniło obecność zmian naciekowych w płacie górnym płuca prawego (ryc. 2), a także obecność pakietu węzłów chłonnych śródpiersia z cechami rozpadu o wielkości 20–30 mm z uciskiem na prawe oskrzele i znaczną niedrożnością oskrzela górnopłatowego (ryc. 3). Uwidoczniono również obecność pakietu węzłów nad- i podobojczykowych.

W celu ustalenia charakteru zmian wykonano bronchofiberoskopię i przezoskrzelową biopsję śródpiersia (EBUS-TNA, *endobronchial ultrasound-thin needle aspiration*), pobierając fragment oskrzela i węzłów chłonnych do badania patomorfologicznego. Z pobranego materiału uzyskano rozpoznanie raka drobnokomórkowego z ekspresją Ki-67 w 90% komórek nowotworowych (wysoka zdolność mitotyczna).

Z uwagi na zaawansowany stopień SCLC chorą zakwalifikowano do chemioterapii. Konieczność ograniczenia ilości przyjmowanych płynów (zespół SIADH) zadecydowała o wyborze chemioterapii z udziałem karboplatyny (zamiast cisplatyny) i etopozydu. Chora dobrze tolerowała leczenie (nie odnotowano działań niepożądanych). W trakcie leczenia przeciwnowotworowego chora wymagała okresowej suplementacji sodu. Po 2 cyklach leczenia dokonano oceny odpowiedzi na leczenie. W wykonanym badaniu TK zaobserwowano znaczną regresję węzłów chłonnych śródpiersia (maksymalna wielkość do 13 mm w obrębie pakietu węzłów chłonnych wnęki prawej; wielkość pozostałych węzłów nie przekraczała wartości granicznych — ryc. 4). Ponadto odnotowano niemal całkowitą regresję patologicznych



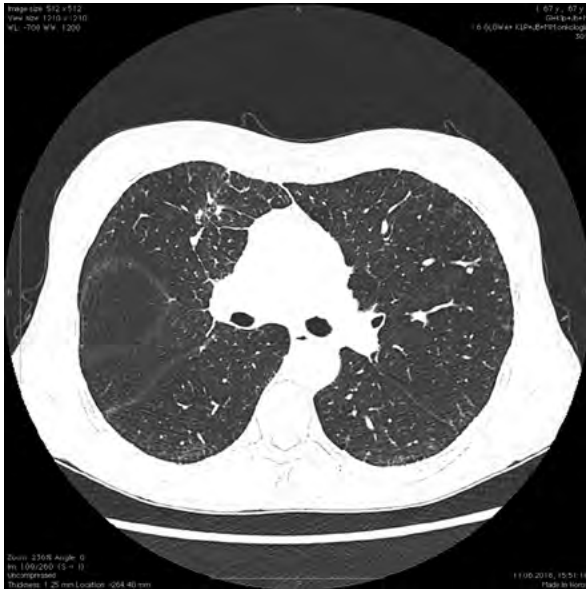
Rycina 2. Zmiany naciekowe płuca prawego (kwiecień 2018 r.)



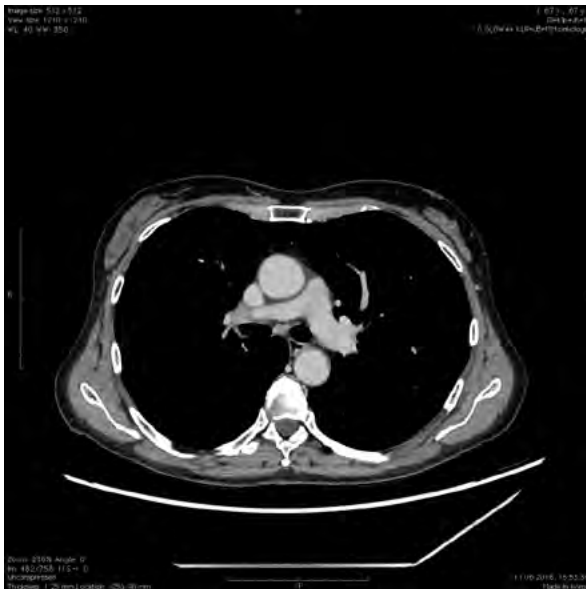
Rycina 3. Pakiet węzłów chłonnych z rozpadem (kwiecień 2018 r.)

ognisk w płacie górnym płuca prawego (uwidoczniono jedynie zmiany resztkowe z cechami włóknienia — ryc. 5). Nie stwierdzono obecności przerzutów do centralnego układu nerwowego.

Niepokój natomiast wzbudziły dwa ogniska osteosklerotyczne uwidocznione w obrębie trzonów kręgów piersiowych 3 i 11, które nie zostały opisane w badaniu poprzednim. Wykonano scyntygrafię kości, która ujawniła zwiększony wychwyty znacznika w obrębie piersiowego kręgu trzeciego, co może budzić podejrzenie ogniska



Rycina 4. Regresja zmian naciekowych płuca prawego (czerwiec 2018 r.)



Rycina 5. Regresja zmian węzłowych śródpiersia (czerwiec 2018 r.)

przerzutowego. Należy jednak zauważyć, że przerzuty do kości są często niezauważane w opisach badań rentgenograficznych z uwagi na początkowo osteolityczny charakter. Dopiero działanie chemioterapii lub terapii ukierunkowanych molekularnie doprowadza do powstania ognisk osteosklerotycznych widocznych w badaniu TK.

Kontynuowano leczenie przeciwnowotworowe — chora otrzymała kolejne 2 cykle chemioterapii z udziałem

lem karboplatyny i etopozydu. Z uwagi na wystąpienie neutropenii IV stopnia według CTC (*common toxicity criteria*) i małopłytkowości III stopnia według CTC po czwartym cyklu chemioterapii, zastosowano filgrastym, fludrokortyzon i osłonę antybiotykową.

Dokonano oceny obrazowej po czwartym cyklu leczenia. W badaniu TK zmiany miały charakter stacjonarny i były porównywalne z badaniem poprzednim. Uzyskano stabilizację choroby.

## Podsumowanie

*BRCA2* jest genem supresorowym (antyonkogenem), który jest negatywnym regulatorem cyklu komórkowego i ma wpływ na utrzymanie stabilności materiału genetycznego. Gen *BRCA2* koduje białko BRCA2, którego główną funkcją jest udział w naprawie DNA. Białka BRCA (najważniejszym z nich jest białko BRCA1) wraz z białkiem kinazy związanej z ataksją teleangiektazją i białkami rodziny Rad biorą udział w naprawie uszkodzeń pojedynczych nici DNA (wywołane m.in. powstaniem adduktów związków platyny do DNA) oraz uszkodzeń obu nici DNA (wywołanych m.in. przez radioterapię). Jeżeli natychmiastowa naprawa DNA nie jest możliwa z uwagi na rozległość uszkodzeń, to białka BRCA współuczestniczą w aktywacji kinaz punktów kontrolnych cyklu komórkowego (*checkpoint kinase 1/2*), co skutkuje zatrzymaniem cyklu komórkowego i wydłużeniem czasu niezbędnego do naprawy DNA. Działanie to jest wzmocnione poprzez udział białek BRCA w procesie aktywacji transkrypcji innych genów związanych z naprawą DNA i z kontrolą cyklu komórkowego oraz kierowaniem komórki na drogę apoptozy [4–6].

W związku z powyższym komórki z mutacją powodującą utratę aktywności białka BRCA1 lub BRCA2 wykazują zwiększoną wrażliwość na czynniki uszkadzające DNA (np. promieniowanie jonizujące lub leki cytotoksyczne wywołujące pęknięcia nici DNA). Zostaje wówczas zatrzymany podstawowy proces naprawy DNA i komórka wchodzi w alternatywne szlaki naprawy DNA [4–6].

Dotychczasowe obserwacje i badania ujawniają dualizm działania mutacji genu *BRCA2*. Z jednej strony mutacje w genie *BRCA2* istotnie zwiększają ryzyko zachorowania na raka piersi (do 56%) i na raka jajnika (do 27%). Jednocześnie inne badania oparte na ocenie skuteczności leczenia przeciwnowotworowego ujawniają znaczący wpływ obecności mutacji w genie *BRCA2* na pozytywną odpowiedź na chemioterapię zwłaszcza z udziałem związków platyny i innych leków alkilujących. Yang i wsp. [4] poddali analizie dane *The Cancer Genome Atlas* (TCGA) uzyskane od 316 kobiet chorych na niskoroznicowanego surowiczego raka jajnika poddanych chemioterapii. U 35 kobiet stwierdzono mutację *BRCA1*, u 27 kobiet mutację *BRCA2*, natomiast u 219

nie zanotowano żadnej z dwóch wymienionych mutacji. Chore zostały poddane chemioterapii z udziałem związków platyny. Wystąpienie mutacji *BRCA2* wiązało się z wysoką wrażliwością na chemioterapię. Odpowiedź na leczenie zanotowano u 100% chorych z mutacją *BRCA2*, 82% chorych — z mutacją *BRCA1* i 80% chorych bez mutacji w tych genach. Mediana czasu wolnego od progresji choroby wynosiła 18 miesięcy u nosicieli mutacji *BRCA2* w porównaniu z 11,7 miesiąca u chorych z mutacją *BRCA1* oraz 12,5 miesiąca u chorych bez mutacji w genach *BRCA* (różnice istotne statystycznie) [4].

Powyższe obserwacje można uzasadnić zwiększoną skutecznością chemioterapii wobec komórek z większą niestabilnością DNA i upośledzoną funkcją naprawczą. Większość leków cytotoksycznych działa poprzez hamujący wpływ na mitozę (podział komórki) głównie poprzez uszkodzenie DNA oraz struktur odpowiedzialnych za podział komórki. Uszkodzenia DNA ostatecznie kierują komórki na drogę apoptozy. W opisywanym przypadku obecność mutacji w genie *BRCA2*, poza oczywistym wpływem na rozwój nowotworu, wydaje się jednocześnie wpływać na zwiększenie skuteczności leków cytostatycznych poprzez synergistyczne oddziaływanie na zaburzenie cyklu komórkowego i naprawy DNA, prowadzące do uszkodzenia komórek nowotworowych.

*Wszyscy autorzy przeczytali i zatwierdzili ostateczną wersję roboczą do przedłożenia. Małgorzata Flis była głównym współtwórcą w pisaniu rękopisu. Małgorzata Flis, Izabella Drogoń i Katarzyna Kurek uczestniczyły w gromadzeniu i interpretacji danych. Paweł Krawczyk, Robert Kieszko i Janusz Milanowski przyczynili się do analizy i interpretacji danych.*

## Piśmiennictwo

1. Tyczynski JE, Bray F, Parkin DM. Lung cancer in Europe in 2000: epidemiology, prevention, and early detection. *Lancet Oncol.* 2003; 4(1): 45–55, doi: [10.1016/s1470-2045\(03\)00960-4](https://doi.org/10.1016/s1470-2045(03)00960-4), indexed in Pubmed: [12517539](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/12517539/).
2. DeVita VT, Chu E. A history of cancer chemotherapy. *Cancer Res.* 2008; 68(21): 8643–8653, doi: [10.1158/0008-5472.CAN-07-6611](https://doi.org/10.1158/0008-5472.CAN-07-6611), indexed in Pubmed: [18974103](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/18974103/).
3. Krzakowski M, Orłowski T, Roszkowski K, et al. Polska Grupa Raka Płuca. Drobnokomórkowy rak płuca — zalecenia diagnostyczno-terapeutyczne Polskiej Grupy Raka Płuca. *Onkol Prakt Klin.* 2007; 3: 1–7.
4. Yang Da, Khan S, Sun Y, et al. Association of BRCA1 and BRCA2 mutations with survival, chemotherapy sensitivity, and gene mutator phenotype in patients with ovarian cancer. *JAMA.* 2011; 306(14): 1557–1565, doi: [10.1001/jama.2011.1456](https://doi.org/10.1001/jama.2011.1456), indexed in Pubmed: [21990299](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/21990299/).
5. Xia F, Taghian DG, DeFrank JS, et al. Deficiency of human BRCA2 leads to impaired homologous recombination but maintains normal nonhomologous end joining. *Proc Natl Acad Sci U S A.* 2001; 98(15): 8644–8649, doi: [10.1073/pnas.151253498](https://doi.org/10.1073/pnas.151253498), indexed in Pubmed: [11447276](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/11447276/).
6. Petrucelli N, Daly MB, Feldman GL. Hereditary breast and ovarian cancer due to mutations in BRCA1 and BRCA2. *Genet Med.* 2010; 12(5): 245–259, doi: [10.1097/GIM.0b013e3181d38f2f](https://doi.org/10.1097/GIM.0b013e3181d38f2f), indexed in Pubmed: [20216074](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/20216074/).