

## Nastazja Pilonis<sup>1, 2</sup>

<sup>1</sup>Klinika Gastroenterologii Onkologicznej, Centrum Onkologii — Instytut im. M. Skłodowskiej-Curie, Warszawa

<sup>2</sup>Klinika Gastroenterologii, Hepatologii i Onkologii Klinicznej, Centrum Medyczne Kształcenia Podyplomowego, Warszawa

# Diagnostyka genetyczna u młodego pacjenta z rozlanym rakiem żołądka — opis przypadku

## Genetic testing in young patient with diffuse gastric cancer — a case report

### STRESZCZENIE

Opis przypadku dotyczy 25-letniej pacjentki z rodowo-klinicznym rozpoznaniem dziedzicznego rozlanego raka żołądka (HDGC), u której w wyniku diagnostyki genetycznej nie udało się zidentyfikować dziedzicznego czynnika odpowiedzialnego za rozwój choroby.

Dziedziczny rozlany raka żołądka to zespół predysponujący do zachorowania na raka żołądka typu rozlanego w młodym wieku. Średni wiek rozpoznania choroby u osób z HDGC wynosi 37 lat. Szacuje się, że do rozwoju około 40% przypadków HDGC prowadzi mutacja w genie *CDH-1* kodującym białko e-kadherynę. Ze względu na 80-procentowe życiowe ryzyko zachorowania na

rozlanego raka żołądka, u nosicieli zalecane jest wykonanie profilaktycznej gastrektomii.

U większości chorych z HDGC badanie genetyczne nie identyfikuje dziedzicznej mutacji odpowiedzialnej za rozwój nowotworu, przez co ocena ryzyka zachorowania na rozlanego raka żołądka u członków rodziny osoby chorej jest niemożliwa. Z tego powodu, zalecenia dotyczące HDGC obejmują nadzór endoskopowy u krewnych chorych osób bez zidentyfikowanego molekularnego, dziedzicznego czynnika sprawczego.

**Gastroenterologia Kliniczna 2018, tom 10, nr 3, 102–107**

**Słowa kluczowe:** rozlany rak żołądka, mutacja dziedziczna, diagnostyka genetyczna

### ABSTRACT

This case describes a 25 year old female patient with absent detectable genetic mutations presenting with diffuse gastric cancer. Hereditary diffuse gastric cancer (HDGC) increases the risk of developing invasive diffuse gastric cancer predominantly in young persons. Affected individuals present at a mean age of 37 years. Approximately 40% of HDGC cases are caused by a truncating germline mutation involving the e-cadherin gene (*CDH1*). E-cadherin mutation carriers have an 80% lifetime risk of developing diffuse gastric cancer, thus prophylactic total gastrectomy is recommended. Those

mutation carriers refusing gastrectomy and patients without identifiable mutation ought to undergo annual endoscopic surveillance. However, genetic testing fails to reveal a causative mutation in up to 60% of patients. Despite this, unidentifiable mutations are insufficient grounds to exclude the risk of developing diffuse gastric cancer in family members and the use of endoscopic surveillance for prevention and early detection are recommended.

**Gastroenterologia Kliniczna 2018, tom 10, nr 3, 102–107**

**Key words:** diffuse gastric cancer, germline mutation, genetic counseling

#### Adres do korespondencji:

Klinika Gastroenterologii  
Onkologicznej  
Centrum Onkologii — Instytut  
im. M. Skłodowskiej-Curie  
ul. Roentgena 5,  
02–781 Warszawa  
tel.: 22 546 22 31,  
faks: 22 546 30 35  
e-mail: nastazja@gmail.com

## WSTĘP

Rak żołądka jest piątym najczęstszym nowotworem na świecie i trzecią najczęstszą przyczyną śmierci z powodu wszystkich nowotworów [1]. Zdecydowana większość przypadków raka żołądka to zachorowania sporadyczne, związane z różnymi czynnikami środowiskowymi. Zwiększone ryzyko zachorowania na raka żołądka typu jelitowego odnotowano w przebiegu dziedzicznie uwarunkowanych zespołów predyspozycji do nowotworów tj. zespół Li-Fraumeni, Lynch, Peutz-Jeghersa, Cowden, rodzinnej polipowatości gruczołkowej, polipowatości młodzieńczej i polipowatości związanej z genami *MUTYH* [2]. Dotychczas opisano tylko jedną jednostkę dziedzicznej predyspozycji do zachorowania na raka żołądka typu rozlanego — zespół dziedzicznego rozlanego raka żołądka (HDGC, *hereditary diffuse gastric cancer*) [3].

Zespół dziedzicznego rozlanego raka żołądka stanowi przyczynę 1–3% wszystkich zachorowań na raka żołądka [3, 4]. Rozpoznanie rodowodowo-kliniczne HDGC ustala się na podstawie kryteriów ustanowionych przez międzynarodową grupę ekspertów raka żołądka w Cambridge (IGCLC, *International Gastric Cancer Linkage Consortium*), uaktualnionych w 2015 roku (tab. 1). Kryteria stanowią jednocześnie wskazania do diagnostyki genetycznej u członków rodzin, u których odnotowano zachorowanie na rozlanego raka żołądka [3].

Zalecana diagnostyka genetyczna powinna obejmować poszukiwanie dziedzicznych, germinalnych mutacji sprawczych w genie *CDH-1*, których związek z rozwojem rozlanego raka żołądka został udowodniony

już dwie dekady temu [5]. Gen *CDH-1* koduje białko odpowiedzialne za adhezję komórek, którego nieprawidłowa funkcja prowadzi do rozwoju charakterystycznego pod względem morfologicznym obrazu rozlanego raka żołądka. Osoby spełniające kryteria HDGC będące nosicielami mutacji w genie *CDH-1* mają 80-procentowe życiowe ryzyko zachorowania na rozlanego raka żołądka, dlatego w przypadku potwierdzenia mutacji zaleca się profilaktyczną gastrektomię (tab. 2) [6]. Nosiciele mutacji, którzy nie zgadzają się na takie postępowanie lub mają przeciwwskazania do zabiegu, powinni zostać objęci nadzorem endoskopowym w postaci gastrokopii [3].

Związek mutacji w genie *CDH-1* ze zwiększonym ryzykiem zachorowania na nowotwór opisano również w przypadku zrazikowego raka piersi i raka jelita grubego, co znajduje swoje odzwierciedlenie zarówno w kryteriach diagnostycznych HDGC, jak i zaleceniach dla osób z potwierdzoną mutacją (tab. 2) [6, 7].

Mutacje w genie *CDH-1* stwierdza się jednak tylko u około 40% osób spełniających kryteria HDGC [8], co oznacza, że u pozostałego odsetka zachorowanie może być uwarunkowane niezidentyfikowanym dotychczas czynnikiem dziedzicznym. W serii pojedynczych przypadków, opisano dziedziczne mutacje między innymi w genach *CTNNA1*, *BRCA2*, *PALB2*, *MAP3K6*, mogące być przyczyną rozwoju rozlanego raka żołądka, jednak dostępne dane na ich temat są niewystarczające do sformułowania analogicznych zaleceń diagnostycznych i profilaktycznych jak w przypadku nosicieli mutacji w genie *CDH-1* [9].

**Tabela 1.** Kryteria diagnostyczne dziedzicznego rozlanego raka żołądka\*

Co najmniej 2 przypadki zachorowania na raka żołądka w rodzinie, co najmniej jeden potwierdzony rak żołądka typu rozlanego
Rak żołądka typu rozlanego zdiagnozowany przed 40. rż.
Rozlany rak żołądka oraz zrazikowy rak piersi u jednej osoby, co najmniej jeden zdiagnozowany przed 50. rż.

\*Dotyczy krewnych pierwszego i drugiego stopnia

**Tabela 2.** Zalecenia dla osób spełniających kryteria dziedzicznego rozlanego raka żołądka z potwierdzoną mutacją genu *CDH-1*

Profilaktyczna gastrektomia między 20. a 30. rż.
Gastroskopia co 12 miesięcy, początek 5–10 lat przed najwcześniejszym zachorowaniem w rodzinie (w przypadku braku zgody lub przeciwwskazań do gastrektomii)
Mammografia i rezonans magnetyczny piersi co rok od 30. rż.
Kolonoskopia od 40. rż., gdy w rodzinie wystąpił rak jelita grubego

## OPIS PRZYPADKU

Dwudziestopięcioletnia kobieta dotychczas nielecząca się z powodu innych chorób, trafiła do Kliniki Gastroenterologii Onkologicznej z trwającym od 2 miesięcy bólem w nadbrzuszu, wyczuwalnymi przez skórę obustronnymi guzami jajnika oraz narastającym wodobrzuszem. W toku dotychczasowej diagnostyki wykonano laparoskopię zwiadowczą, w której uwidoczniło się liczne nacieki otrzewnej, jajników i jelit. W badaniu histopatologicznym materiału pobranego podczas laparoskopii stwierdzono przerzutowego raka gruczołowego o nieznanym punkcie wyjścia.

W Klinice diagnostykę rozszerzono o gastroscopię, w której uwidoczniło się słabo odgraniczony, owrzodziały naciek zwężający wpust żołądka. Na podstawie badania histopatologicznego rozpoznano raka żołądka typu rozlanego według klasyfikacji Laurena z ujemnym statusem mutacji w genie *HER2*.

W tak zaawansowanym stadium choroby jedyną dostępną opcją terapeutyczną stanowiła tylko chemioterapia paliatywna.

Wczesny wiek oraz stadium zaawansowania choroby w momencie rozpoznania nasunęły podejrzenie, że choroba pacjentki może mieć uwarunkowanie dziedziczne, pomimo że w zebranych wywiadach rodzinnych nie stwierdzono zachorowań na raka żołądka. Ze względu na rodzeństwo pacjentki, 30-letnią siostrę oraz 27-letniego brata niewykazujących żadnych objawów, zdecydowano o rozpoczęciu diagnostyki genetycznej, w celu identyfikacji potencjalnego dziedzicznego czynnika sprawczego tego zachorowania.

Materiał biologiczny na badanie genetyczne uzyskano w postaci krwi obwodowej pacjentki, przed rozpoczęciem włączenia chemioterapii. Diagnostyka genetyczna została przeprowadzona w ramach badania naukowego, dzięki czemu wykonano sekwencjonowanie całego egzomu pacjentki. W wyniku analizy bioinformatycznej danych uzyskanych z sekwencjonowania nie zidentyfikowano mutacji w genie *CDH-1* ani innego potencjalnego, genetycznego czynnika sprawczego zachorowania na rozlanego raka żołądka.

## DYSKUSJA

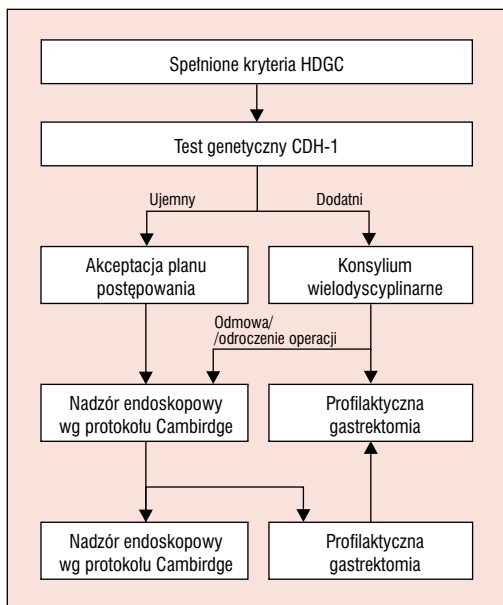
Obciążony wywiad rodzinny jest silnym czynnikiem ryzyka zachorowania na raka żołądka. Dotychczas opisano około 150 różnych mutacji dziedzicznych w genie *CDH-1* związanych z rozwojem raka żołądka typu rozlanego [3]. Poszukiwanie mutacji w genie *CDH-1* jest wskazane dla osób z rodzin, które spełniają kryteria HDGC i jeśli to możliwe, powinno być zainicjowane u osoby dotkniętej chorobą [4].

Wczesna decyzja dotycząca diagnostyki genetycznej i pobrania materiału biologicznego od osoby chorej jest kluczowa dla przebiegu dalszej diagnostyki u krewnych. Potwierdzenie mutacji u osoby chorej stanowi wskazanie do poszukiwania określonej mutacji u członków rodziny. W przypadku braku możliwości uzyskania materiału od osoby dotkniętej chorobą, konieczne jest wykonanie droższego, szerszego i znacznie trudniejszego badania w celu poszukiwania nieokreślonej mutacji w materiale biologicznym pobranym od krewnych, co wiąże się z dodatkowym obciążeniem psychicznym testowanych osób i jest niekorzystne ekonomicznie.

Do oceny obecności mutacji dziedzicznych wykorzystuje się materiał biologiczny w postaci krwi obwodowej, śliny, włosów, fragmentu błony śluzowej jamy ustnej lub wycinka skóry [10]. Istotne jest pobranie materiału genetycznego przed rozpoczęciem leczenia, ze względu na fakt, że szereg czynników terapeutycznych tj. radioterapia, chemioterapia i transfuzje, wpływają na DNA pacjenta i w znacznym stopniu utrudniają bądź całkowicie uniemożliwiają analizę genetyczną.

Pomimo znacznego postępu związanego szczególnie ze zwiększeniem dostępności precyzyjnej i wydajnej techniki sekwencjonowania nowej generacji (NGS, *next generation sequencing*) [11], diagnostyka genetyczna wciąż ma istotne ograniczenia. Niewykrycie danej mutacji nie oznacza, że za rozwój choroby może być odpowiedzialna inna, niezidentyfikowana, ale odziedziczona zmiana w materiale genetycznym [10].

W omawianym przypadku u pacjentki z rozlanym rakiem żołądka nie udało się



**Rycina 1.** Zalecenia dla osób spełniających kryteria dziedzicznego rozlanego raka żołądka (HDGC) w zależności od statusu mutacji genu *CDH-1*

zidentyfikować mutacji sprawczej, przez co ryzyko zachorowania u jej krewnych pozostaje nieznanne. Ponieważ mutacje w genie *CDH-1* wykrywa się u około 40% osób spełniających kryteria HDGC, istotnym problemem staje się sformułowanie zaleceń dla pozostałego odsetka. Międzynarodowa grupa ekspertów IGCLC zaleca objęcie krewnych

bez zidentyfikowanej mutacji nadzorem endoskopowym w postaci gastroskopii wykonywanej według protokołu Cambridge (ryc. 1, tab. 3) [3].

Najistotniejszym elementem badania jest pobieranie licznych ( $\geq 30$ ), losowych biopsji błony śluzowej żołądka, zwiększających prawdopodobieństwo zidentyfikowania wczesnych ognisk rozlanego raka żołądka w postaci skupisk komórek sygnetywowych. Należy podkreślić, że identyfikacja komórek sygnetywowych za pomocą przypadkowych biopsji jest bardzo trudna. Komórki te, w początkowym stadium choroby obecne są jedynie w głębszych warstwach błony śluzowej żołądka, pod prawidłowym nabłonkiem, przez co nie są widoczne w obrazie endoskopowym [12]. Stwierdzenie komórek sygnetywowych w badaniu histopatologicznym wiąże się z koniecznością skierowania pacjenta na zabieg gastrektomii (tab. 3) [3].

W badaniu Fujita i wsp. [13] oszacowano teoretyczną liczbę 3469 biopsji, które są potrzebne, aby zapewnić 90-procentową wykrywalność co najmniej jednego ogniska nowotworowego. Jednak ścisłe przestrzeganie protokołu u osób spełniających kryteria HDGC może doprowadzić do wykrycia choroby we wczesnym stadium, co zostało udowodnione w badaniu Lim i wsp. [14],

**Tabela 3.** Gastroskopia wykonywana według protokołu Cambridge

Badanie powtarzane co 12 miesięcy, najlepiej w ośrodku z doświadczeniem z chorymi na dziedzicznego rozlanego raka żołądka
Obrazowanie wysokiej rozdzielczości ze stosowaniem mukolityków (N-acetylocysteina) i substancji przeciwpłeniących (simetykon)
Ocena i fotografowanie całej błony śluzowej żołądka, w szczególności wszystkich nieprawidłowości
Biopsje: A) z antrum w celu określenia statusu infekcji <i>H. pylori</i> (test ureazowy lub immunohistochemiczny) B) z każdej uwidocznionej zmiany C) dodatkowo po 5 losowych biopsji z każdego rejonu: — błona śluzowa pokrywająca zwieracz odźwiernika — antrum — strefa przejściowa antrum i trzonu — trzon — dno — wpust
Opis lokalizacji biopsji według obszaru anatomicznego i obwodu przekroju poprzecznego (podział obwodu na cztery równe części: krzywizna mniejsza, krzywizna większa, ściana przednia, ściana tylna) oraz odległości w cm od linii siekaczy (np. trzon, krzywizna większa, 50 cm)
Informacja kliniczna dla histopatologa o badaniu wykonywanym w ramach nadzoru w celu poszukiwania ognisk komórek sygnetywowych u pacjenta spełniającego kryteria dziedzicznego rozlanego raka żołądka
Badanie z użyciem zaawansowanych technik obrazowania powinno odbywać się wg protokołu Cambridge

w którym za pomocą losowych biopsji wykonywanych według protokołu Cambridge zidentyfikowano komórki sygnetowate u 14/22 pacjentów z mutacją *CDH-1* i u 2/7 pacjentów bez zidentyfikowanej mutacji.

Dlatego badania endoskopowe mogą odegrać istotną rolę zarówno w aspekcie wczesnego wykrywania choroby, jak i uzyskiwania informacji naukowych na temat osób obciążonych dodatnim wywiadem w kierunku rozlanego raka żołądka. Ponadto, mogą również doprowadzić do identyfikacji nowych mutacji predysponujących do HDGC, co opisano w badaniu Majewski i Kluijt i wsp. [15], w którym endoskopowa identyfikacja komórek sygnetowatych osoby z rodziny spełniającej kryteria HDGC bez patogennej mutacji *CDH-1*, doprowadziła do wykonania sekwencjonowania egzomu i identyfikacji mutacji dziedzicznej w genie *CTNNA1*.

## PODSUMOWANIE

Rozpoznanie osób spełniających kryteria HDGC ma kluczowe znaczenie w zapobieganiu i wczesnym wykrywaniu rozlanego raka żołądka. Diagnostyka genetyczna powinna obejmować co najmniej analizę genu *CDH-1*, zaś badanie genetyczne powinno rozpocząć się u osoby, która zachorowała na rozlanego raka żołądka, jeszcze przed rozpoczęciem leczenia.

Mimo że międzynarodowe wytyczne zalecają wykonywanie badań genetycznych w codziennej praktyce, ich dostępność w Polsce jest ograniczona. Ze względu na to, że wykonywanie badań genetycznych w ramach kontraktu z Narodowym Funduszem Zdrowia, ogranicza się do poszczególnych poradni genetycznych [16], a liczba specjalistów z dziedziny genetyki klinicznej jest bardzo mała, coraz więcej pacjentów korzysta z komercyjnych laboratoriów oferujących badania genetyczne. Według raportu Naczelnej Izby Kontrolnej w Polsce wykonywanych jest przynajmniej milion testów genetycznych rocznie, z czego co najmniej 44% to badania wykonywane komercyjnie [17]. Należy podkreślić, że obecnie w Polsce nie ma przepisów regulujących kompleksowo obszar genetyki, w tym wykonywanie badań

genetycznych. Podmioty prywatne mogą oferować dowolne testy genetyczne, w nieograniczonym zakresie, tylko na zasadzie zgłoszenia działalności gospodarczej. Dlatego pacjentów wykazujących chęć wykonania badania we własnym zakresie należy kierować do odpowiedniego laboratorium, umieszczonego na liście Krajowej Izby Diagnostów Laboratoryjnych.

Molekularne podstawy rodzinnej agregacji raka żołądka wciąż pozostają w dużej mierze nieznane, dlatego niezwykle istotne jest uzyskiwanie informacji genetycznych od osób z HDGC ze względu na realną perspektywę zapobiegania zachorowaniu oraz wczesnego wykrywania rozlanego raka żołądka.

## Piśmiennictwo:

1. Ferlay J, Soerjomataram I, Dikshit R, et al. Cancer incidence and mortality worldwide: sources, methods and major patterns in GLOBOCAN 2012. *Int J Cancer*. 2015; 136(5): E359–E386, doi: [10.1002/ijc.29210](https://doi.org/10.1002/ijc.29210), indexed in Pubmed: [25220842](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/25220842/).
2. Syngal S, Brand RE, Church JM, et al. American College of Gastroenterology. ACG clinical guideline: Genetic testing and management of hereditary gastrointestinal cancer syndromes. *Am J Gastroenterol*. 2015; 110(2): 223–62; quiz 263, doi: [10.1038/ajg.2014.435](https://doi.org/10.1038/ajg.2014.435), indexed in Pubmed: [25645574](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/25645574/).
3. van der Post RS, Vogelaar IP, Carneiro F, et al. Hereditary diffuse gastric cancer: updated clinical guidelines with an emphasis on germline *CDH1* mutation carriers. *J Med Genet*. 2015; 52(6): 361–374, doi: [10.1136/jmedgenet-2015-103094](https://doi.org/10.1136/jmedgenet-2015-103094), indexed in Pubmed: [25979631](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/25979631/).
4. Fitzgerald RC, Hardwick R, Huntsman D, et al. International Gastric Cancer Linkage Consortium. Hereditary diffuse gastric cancer: updated consensus guidelines for clinical management and directions for future research. *J Med Genet*. 2010; 47(7): 436–444, doi: [10.1136/jmg.2009.074237](https://doi.org/10.1136/jmg.2009.074237), indexed in Pubmed: [20591882](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/20591882/).
5. Guilford P, Hopkins J, Harraway J, et al. E-cadherin germline mutations in familial gastric cancer. *Nature*. 1998; 392(6674): 402–405, doi: [10.1038/32918](https://doi.org/10.1038/32918), indexed in Pubmed: [9537325](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/9537325/).
6. Pharoah PD, Guilford P, Caldas C, et al. International Gastric Cancer Linkage Consortium. Incidence of gastric cancer and breast cancer in *CDH1* (E-cadherin) mutation carriers from hereditary diffuse gastric cancer families. *Gastroenterology*. 2001; 121(6): 1348–1353, indexed in Pubmed: [11729114](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/11729114/).
7. Brooks-Wilson AR, Kaurah P, Suriano G, et al. Germline E-cadherin mutations in hereditary diffuse gastric



- cancer: assessment of 42 new families and review of genetic screening criteria. *J Med Genet.* 2004; 41(7): 508–517, indexed in Pubmed: [15235021](#).
8. Seevaratnam R, Coburn N, Cardoso R, et al. A systematic review of the indications for genetic testing and prophylactic gastrectomy among patients with hereditary diffuse gastric cancer. *Gastric Cancer.* 2012; 15 Suppl 1: S153–S163, doi: [10.1007/s10120-011-0116-3](#), indexed in Pubmed: [22160243](#).
  9. Hansford S, Kaurah P, Li-Chang H, et al. Hereditary diffuse gastric cancer syndrome: CDH1 mutations and beyond. *JAMA Oncol.* 2015; 1(1): 23–32, doi: [10.1001/jamaoncol.2014.168](#), indexed in Pubmed: [26182300](#).
  10. ACMG Board of Directors. Clinical utility of genetic and genomic services: a position statement of the American College of Medical Genetics and Genomics. *Genet Med.* 2015; 17(6): 505–507, doi: [10.1038/gim.2015.41](#), indexed in Pubmed: [25764213](#).
  11. Matthijs G, Souche E, Alders M, et al. EuroGentest, European Society of Human Genetics. Guidelines for diagnostic next-generation sequencing. *Eur J Hum Genet.* 2016; 24(1): 2–5, doi: [10.1038/ejhg.2015.226](#), indexed in Pubmed: [26508566](#).
  12. Carneiro F, Charlton A, Huntsman D. Hereditary diffuse gastric cancer. In: Bosman F. ed. WHO classification of tumours of the digestive system 4 ED. IARC Sci Publ 2010: 59–63.
  13. Fujita H, Lennerz JKM, Chung DC, et al. Endoscopic surveillance of patients with hereditary diffuse gastric cancer: biopsy recommendations after topographic distribution of cancer foci in a series of 10 CDH1-mutated gastrectomies. *Am J Surg Pathol.* 2012; 36(11): 1709–1717, doi: [10.1097/PAS.0b013e31826ca204](#), indexed in Pubmed: [23073328](#).
  14. Lim YC, di Pietro M, O'Donovan M, et al. Prospective cohort study assessing outcomes of patients from families fulfilling criteria for hereditary diffuse gastric cancer undergoing endoscopic surveillance. *Gastrointest Endosc.* 2014; 80(1): 78–87, doi: [10.1016/j.gie.2013.11.040](#), indexed in Pubmed: [24472763](#).
  15. Majewski IJ, Kluijt I, Cats A, et al. An -E-catenin (CTNNA1) mutation in hereditary diffuse gastric cancer. *J Pathol.* 2013; 229(4): 621–629, doi: [10.1002/path.4152](#), indexed in Pubmed: [23208944](#).
  16. Zarządzenie Nr 62/2016/DSOZ Prezesa Narodowego Funduszu Zdrowia. Obwieszczenie Ministra Zdrowia z dn. 11 lipca 2016r. Dz. U. z 2016 r. poz. 1146.
  17. Raport zbiorczy o wynikach kontroli NIK w zakresie bezpieczeństwa badań genetycznych, Najwyższa Izba Kontroli, LWA.430.002.2018, Nr ewid. 19/2018/P/17/102/LWA, Warszawa, kwiecień 2018.