



Onkologia

W PRAKTYCE KLINICZNEJ
— EDUKACJA

ISSN 2450-1646

2020, tom 6, numer 1



Piotr Rutkowski, Monika Prochorec-Sobieszek, Andrzej Tysarowski, Maciej Krzakowski, Anna M. Czarnecka, Tomasz Świtaj, Andrzej Kawecki, Anna Raciborska, Michał Wągorzki

Diagnostyka z wykorzystaniem sekwencjonowania następnej generacji (NGS) w mięsakach — rekomendacje

Next generation sequencing (NGS) in sarcomas diagnostics — recommendations

Beata Jagielska, Elżbieta Sarnowska, Tomasz Sarnowski, Katarzyna Śmiątek-Kania, Janusz Siedlecki, Andrzej Kawecki

Współczesne możliwości diagnostyczno-terapeutyczne u chorych na raki gruczołowo-torbielowate obszaru głowy i szyi

Contemporary diagnostic and therapeutic possibilities in patients with adenoid cystic carcinoma of the head and neck

Łukasz Kwinta

Profilaktyka gorączki neutropenicznej w leczeniu guzów litych z uwzględnieniem krótko- i długodziałających czynników wzrostu kolonii granulocytów

Febrile neutropenia prophylaxis with short- and long-acting granulocyte colony-stimulating factors during treatment of solid tumours

Bartłomiej Żerek, Wojciech Straś, Piotr Różga, Elżbieta Pękała

Ewolucja leków biologicznych w kontekście terapii onkologicznej

The evolution of biologics in the context of oncological therapy

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

Rozpoznanie i leczenie złośliwych nowotworów typu PEComa

Diagnosis and treatment of malignant PEComa tumours

Wioleta Sawczuk, Piotr Tokajuk, Piotr Skaliński

Opis przypadku chorej leczonej systemowo z powodu czerniaka błony śluzowej odbytnicy

A case report of a patient treated systemically for melanoma of the rectum

Paweł M. Potocki

Długotrwała odpowiedź na niwolumab u chorego na zaawansowanego raka nerki opornego na inhibitory angiogenezy i mTOR — opis przypadku

Durable response to nivolumab in a patient with advanced kidney cancer resistant to angiogenesis and mTOR inhibitors — a case study

NOWOŚCI W LECZENIU NOWOTWORÓW UKŁADU CHŁONNEGO

WARSZAWA, 27 MARCA 2020 ROKU



Przewodniczący Komitetu Naukowego

prof. dr hab. n. med. Jan Walewski

prof. dr hab. n. med. Iwona Hus



WWW.NUCH.VIAMEDICA.PL



nuch@viamedica.pl



58 320 94 94

PATRONAT



ORGANIZATOR



PATRONAT MEDIALNY



PARTNER



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



19-0474.001.017

ONKOLOGIA W PRAKTYCE KLINICZNEJ — EDUKACJA

Dwumiesięcznik Polskiego Towarzystwa Onkologii Klinicznej

www.journals.viamedica.pl/onkologia_w_praktyce_klin_edu

Redaktor Naczelny

prof. dr hab. med. Maciej Krzakowski

Zastępcy Redaktora Naczelnego

prof. dr hab. med. Andrzej Kawecki
prof. dr hab. med. Piotr Potemski
prof. dr hab. med. Piotr Rutkowski
prof. dr hab. med. Krzysztof Składowski
prof. dr hab. med. Piotr Wysocki

Rada Naukowa

dr Edita Baltruskeviciene (Vilnius, Lithuania)
prof. Tomasz M. Beer (Portland, USA)
prof. Bartosz Chmielowski (Los Angeles, USA)
dr med. Joanna Didkowska
dr hab. med. Renata Duchnowska
dr Rick Haas (Leiden, The Netherlands)
dr med. Beata Jagielska
dr med. Jerzy Jarosz
prof. dr hab. med. Jacek Jassem
prof. dr hab. med. Arkadiusz Jezierski
prof. dr hab. med. Jan Kornafel
prof. dr hab. med. Jan Kulpa
prof. dr hab. med. Radziśław Kordek

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

Redaktor Prowadzący

Izabela Siemaszko

Opinie prezentowane w artykułach nie muszą być zgodne z opiniami Redakcji

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

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



19-0214.002.001

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@coi.waw.pl

Prenumerata

Cena prenumeraty dla odbiorców indywidualnych z Polski wynosi 75 zł za prenumeratę elektroniczną, 99 zł za prenumeratę papierową oraz 135 zł za prenumeratę papierową + elektroniczną. Dla instytucji z Polski wynosi 150 zł za prenumeratę elektroniczną, 198 zł za prenumeratę papierową oraz 250 zł za prenumeratę papierową + elektroniczną. 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 jakiegokolwiek 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: <http://czasopisma.viamedica.pl/owpk/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 <http://czasopisma.viamedica.pl/owpk>



Copyright © 2020 Via Medica



DEBATY ONKOLOGICZNE

Warszawa, 3–4 kwietnia 2020 roku

Hotel Courtyard by Marriott Warsaw Airport
ul. Żwirki i Wigury 1

Przewodniczący Komitetu Naukowego:
prof. dr hab. n. med. Jacek Jassem



19-0485.001.011

PATRONAT



ORGANIZATOR



Szczegółowe informacje i rejestracja na stronie internetowej:

www.debatyonko.viamedica.pl

PATRONAT MEDIALNY



PARTNER



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

ONKOLOGIA W PRAKTYCE KLINICZNEJ — EDUKACJA

Dwumiesięcznik Polskiego Towarzystwa Onkologii Klinicznej

www.journals.viamedica.pl/onkologia_w_praktyce_klin_edu

2020, tom 6, nr 1

STANOWISKO EKSPERTÓW (EXPERTS' OPINION)

Diagnostyka z wykorzystaniem sekwencjonowania następnej generacji (NGS) w mięsakach — rekomendacje

Next generation sequencing (NGS) in sarcomas diagnostics — recommendations

Piotr Rutkowski, Monika Prochorec-Sobieszek, Andrzej Tysarowski, Maciej Krzakowski, Anna M. Czarnecka, Tomasz Świtaj, Andrzej Kawecki, Anna Raciborska, Michał Wągradzki 1

PRACE PRZEGLĄDOWE (REVIEW ARTICLES)

Współczesne możliwości diagnostyczno-terapeutyczne u chorych na raki gruczołowo-torbielowate obszaru głowy i szyi

Contemporary diagnostic and therapeutic possibilities in patients with adenoid cystic carcinoma of the head and neck

Beata Jagielska, Elżbieta Sarnowska, Tomasz Sarnowski, Katarzyna Śmiątek-Kania, Janusz Siedlecki, Andrzej Kawecki 10

Profilaktyka gorączki neutropenicznej w leczeniu guzów litych z uwzględnieniem krótko- i długodziałających czynników wzrostu kolonii granulocytów

Febrile neutropenia prophylaxis with short- and long-acting granulocyte colony-stimulating factors during treatment of solid tumours

Łukasz Kwinta 19

Ewolucja leków biologicznych w kontekście terapii onkologicznej

The evolution of biologics in the context of oncological therapy

Bartłomiej Żerek, Wojciech Straś, Piotr Rózga, Elżbieta Pękala 25

Rozpoznanie i leczenie złośliwych nowotworów typu PEComa

Diagnosis and treatment of malignant PEComa tumours

Aleksandra Sobiborowicz, Anna M. Czarnecka, Anna Szumera-Ciećkiewicz, Piotr Rutkowski, Tomasz Świtaj 34

PRACE KAZUISTYCZNE (CASE REPORTS)

Opis przypadku chorej leczonej systemowo z powodu czerniaka błony śluzowej odbytnicy

A case report of a patient treated systemically for melanoma of the rectum

Wioleta Sawczuk, Piotr Tokajuk, Piotr Skaliński 47

Długotrwała odpowiedź na nivolumab u chorego na zaawansowanego raka nerki opornego na inhibitory angiogenezy i mTOR — opis przypadku

Durable response to nivolumab in a patient with advanced kidney cancer resistant to angiogenesis and mTOR inhibitors — a case study

Paweł M. Potocki 52



Białystok, 21–23 maja 2020 roku

XXVI

**ZJAZD POLSKIEGO TOWARZYSTWA
CHIRURGII ONKOLOGICZNEJ**

XXXVII Konferencja Naukowo-Szkoleniowa PTCHO

WWW.ZJAZD.PTCHO.ORG.PL

Przewodniczący Komitetu Naukowego:

dr hab. n. med. Dawid Murawa, prof. nadzw.
dr hab. n. med. Wojciech M. Wysocki, prof. nadzw.

Przewodniczący Komitetu Organizacyjnego:

dr n. med. Leszek Kozłowski

ORGANIZATORZY



PARTNER



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



19-0117-001-011

Piotr Rutkowski¹, **Monika Prochorec-Sobieszek²**, **Michał Wągradzki²**, **Katarzyna Seliga⁴**,
Maciej Krzakowski⁵, **Anna M. Czarnecka^{1, 6}**, **Tomasz Świtaj¹**, **Andrzej Kawecki⁷**,
Anna Raciborska⁸, **Andrzej Tysarowski^{3, 4}**

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

²Zakład Patologii i Diagnostyki Laboratoryjnej, Narodowy Instytut Onkologii im. Marii Skłodowskiej-Curie — Państwowy Instytut Badawczy w Warszawie

³Pracownia Diagnostyki Genetycznej i Molekularnej Nowotworów, Narodowy Instytut Onkologii im. Marii Skłodowskiej-Curie — Państwowy Instytut Badawczy w Warszawie

⁴Pracownia Wdrażania i Walidacji Molekularnych Techniek Diagnostycznych, Narodowy Instytut Onkologii im. Marii Skłodowskiej-Curie — Państwowy Instytut Badawczy w Warszawie

⁵Klinika Nowotworów Płuca i Klatki Piersiowej, Narodowy Instytut Onkologii im. Marii Skłodowskiej-Curie — Państwowy Instytut Badawczy w Warszawie

⁶Zakład Farmakologii Doświadczalnej, Instytut Medycyny Doświadczalnej i Klinicznej im. M. Mossakowskiego PAN w Warszawie

⁷Klinika Nowotworów Głowy i Szyi, Instytut Medycyny Doświadczalnej i Klinicznej im. M. Mossakowskiego PAN w Warszawie

⁸Klinika Onkologii i Chirurgii Onkologicznej Dzieci i Młodzieży, Instytut Matki i Dziecka w Warszawie

Diagnostyka z wykorzystaniem sekwencjonowania następnej generacji (NGS) w mięsakach — rekomendacje

Next generation sequencing (NGS) in sarcomas diagnostics — recommendations

Adres do korespondencji:

Prof. dr hab. n. med. Piotr Rutkowski
 Klinika Nowotworów Tkanek Miękkich,
 Kości i Czerniaków
 Narodowy Instytut Onkologii
 im. Marii Skłodowskiej-Curie
 — Państwowy Instytut Badawczy
 ul. Roentgena 5, 02-781 Warszawa
 Tel.: 22 546 21 84, faks: 22 643 93 75
 e-mail: piotr.rutkowski@coi.pl

STRESZCZENIE

Mięśaki tkanek miękkich i kości to grupa rzadkich, heterogennych nowotworów o wysokim stopniu śmiertelności, z których każdy ma inną biologię i przebieg kliniczny. Stanowią 20% wszystkich nowotworów wieku dziecięcego i około 1% wszystkich nowotworów złośliwych występujących u dorosłych. Zaawansowana diagnostyka patologiczno-molekularna z zastosowaniem klasycznych metod często jest niewystarczająca w ustaleniu ostatecznego rozpoznania, co związane jest z wdrożeniem właściwej terapii. W takich przypadkach pomocna staje się technologia sekwencjonowania następnej generacji (NGS), która umożliwia przeanalizowanie wielu genów oraz klas mutacji w pojedynczym oznaczeniu, przy minimalnym zużyciu materiału tkankowego. Szerokie profilowanie genetyczne umożliwia, w wielu przypadkach, nie tylko postawienie prawidłowej diagnozy, ale również identyfikację potencjalnych celów terapeutycznych dla nowoczesnych terapii celowanych w onkologii. W niniejszej pracy przedstawiono rekomendacje dotyczące zastosowania metody NGS w zaawansowanej diagnostyce genetycznej mięsaków występujących u dorosłych, dzieci i młodzieży.

Słowa kluczowe: mięśaki, NGS, rekomendacje, fuzje genowe, diagnostyka, terapie celowane, *NTRK*

ABSTRACT

Soft tissue and bone sarcomas are a group of rare, heterogeneous, high-mortality cancers, each with a different biology and clinical course. They constitute 20% of all childhood cancers and about 1% of all adult malignancies. Advanced pathomorphological-molecular diagnostics using classic methods is often insufficient to make the final diagnosis, and thus implement the right therapy. In these cases, next generation sequencing technology (NGS) is helpful, which allows for analysis of many genes and classes of mutations in one assay with minimal consumption of tissue material. Wide genetic profiling enables, in many cases, not only to make the correct diagnosis, but also to identify potential therapeutic goals for modern targeted therapies in oncology. In this paper, we present recommendations on the use of the NGS method in advanced genetic diagnosis of sarcomas in adults, children and adolescents.

Key words: sarcomas, NGS, recommendations, gene fusions, diagnostics, targeted therapy, *NTRK*

Wprowadzenie

Mięsaki to heterogenna grupa nowotworów złośliwych, obejmująca niemal 100 (70–100) różnych unikalnych podtypów histologicznych. Klasyfikacja tych nowotworów w dużej mierze opiera się na diagnostyce przy użyciu narzędzi biologii molekularnej oraz cytogenetyki. Co więcej, niektóre spośród technik biologii molekularnej przyczyniły się do zastosowania osiągnięć onkologii precyzyjnej u chorych na mięsaki. Klasycznym przykładem jest profilowanie genetyczne nowotworów podścieliskowych przewodu pokarmowego (GIST, *gastrointestinal stromal tumours*) w celu przewidywania odpowiedzi na leczenie ukierunkowane przy zastosowaniu imatynibu. Odkrycie w ostatnim czasie fuzji genowych obejmujących np. gen receptorowej kinazy tyrozynowej dla neurotrofin (*NTRK*, *neurotrophic tyrosine receptor kinase*) jako onkogenów typowych dla wielu grup histologicznych nowotworów wiąże się z rozwojem nowych opcji terapeutycznych (larotrektylib, entrektylib) również u chorych na mięsaki [1, 2].

Niniejsze rekomendacje koncentrują się na wskazaniach do diagnostycznego i terapeutycznego zastosowania technologii sekwencjonowania następnej generacji (NGS, *next-generation sequencing*) u chorych na mięsaki.

Wskazania do badania NGS i wybór właściwego panelu genowego

Po pierwsze, zastosowanie NGS powinno dotyczyć tych rodzajów mięsaków, w których takie postępowanie może być przydatne w doborze terapii (zmiana decyzji terapeutycznej, głównie przypadki nieresekcyjne lub przerzutowe) oraz pogłębieniu szczegółowej diagnostyki [3, 4]. Analiza techniką NGS powinna być wykonywana w trudnych przypadkach diagnostycznych, w ocenie patologiczno-radiologicznej, bądź w wynikach wątpliwych otrzymanych inną metodą (np. FISH) [5]. Zastosowanie techniki NGS pozwoli na: analizę wielu genów jednocześnie, identyfikację znanych, jak również scharakteryzowanie nowych zmian genetycznych istotnych do różnicowania i weryfikacji rozpoznania oraz wykrycie potencjalnych celów terapeutycznych.

Taka diagnostyka patomorfologiczno-genetyczna powinna być prowadzona całościowo w ośrodkach referencyjnych dla chorych na mięsaki, które w swej strukturze posiadają laboratoria genetyczne, przystępujące do międzynarodowych kontroli jakości w zakresie stosowanych technik biologii molekularnej. Co więcej, decyzje dotyczące kwalifikacji oraz znaczenia wykrywanych zaburzeń molekularnych powinny być omawiane w ramach utworzonego w ośrodku wielospecjalistycznego panelu eksperckiego *Molecular Tumor Board* (MTB, konsylium molekularne) [6]. Chociaż istotny odsetek mięsaków,

w których występują zaburzenia molekularne identyfikowane w NGS [7], może potencjalnie poddawać się działaniom terapeutycznym, to wciąż brakuje dowodów, aby zalecać tę technologię do rutynowego zastosowania [8]. Występowanie rearanżacji *NTRK* w mięsakach typu *leiomyosarcoma* (LMS), *undifferentiated pleomorphic sarcoma* (UPS), *pleomorphic liposarcoma/rhabdomyosarcoma* (P-LPS/P-RMS), *angiosarcoma*, *malignant peripheral nerve sheath tumor* (MPNST), *myxofibrosarcoma*, *fibrosarcoma* podlega ocenie w badaniu prospektywnym RNASARC (NCT03375437), prowadzonym w *Centre Léon Bérard* w Lyonie, które ma objąć 750 chorych i zakończyć się w styczniu 2021 roku.

Obecnie wykonywanie badań NGS jest przeciwwskazane i nie dostarcza dodatkowej informacji diagnostyczno-terapeutycznej w przypadku mięsaków związanych ze specyficznymi translokacjami (T-mięsaki, jak mięsak Ewinga czy *synovial sarcoma*), GIST z obecnymi mutacjami *KIT/PDGFR* lub związanymi z NF1, tłuszczakomięsaków (*liposarcoma*) z amplifikacją *MDM2/CDK4* oraz guza olbrzymiokomórkowego kości (GCT, *giant cell tumor*).

Wykonanie NGS można rozważyć (w celu poszukiwania nowych celów terapeutycznych) w następujących typach mięsaków:

- *inflammatory myofibroblastic tumor* (IMT);
- GIST — *wild type* (początkowo negatywny) niezwiązany z NF1 lub *SDH-deficient*;
- *intimal sarcoma*;
- *uterine sarcoma high grade*;
- *infantile fibrosarcoma* (IFS);
- niezróżnicowane mięsaki tkanek miękkich i kości (złożony kariotyp bez zdefiniowanych rearanżacji), takie jak:
 - *myxofibrosarcoma* (mięsak włóknisto-mięśniowy),
 - *undifferentiated pleomorphic sarcoma* (niezróżnicowany mięsak pleomorficzny),
 - *leiomyosarcoma/myogenic sarcoma*, NOS (*not otherwise specified*)/*intimal sarcoma* (mięśniakomięsak gładkokomórkowy/mięsak bez określonego typu/mięsak wyściółkowy),
 - *malignant peripheral nerve sheath tumor* (MPNST), złośliwy nowotwór osłonek nerwów obwodowych.

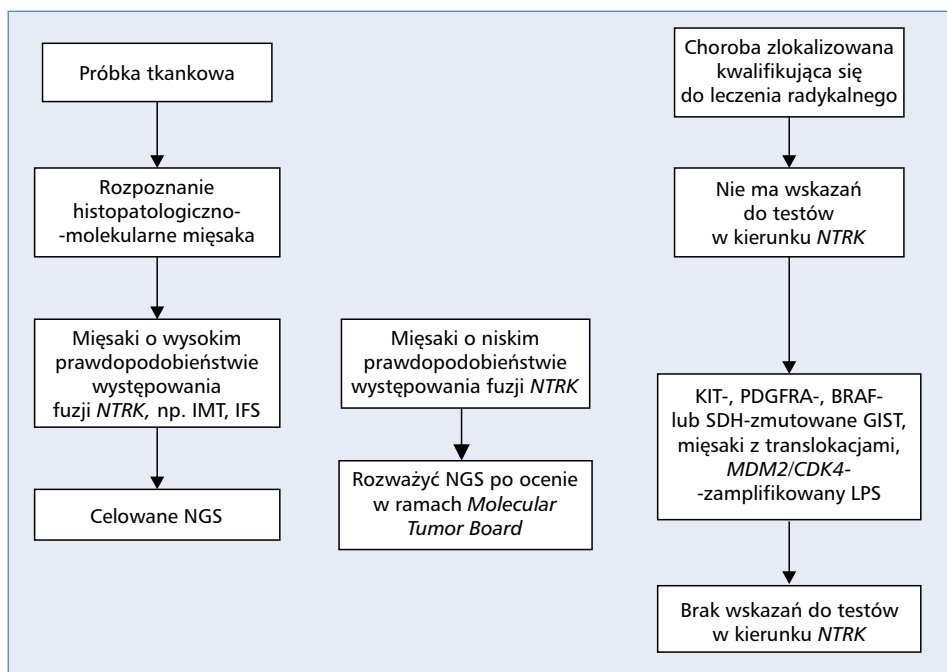
Częstość fuzji genowych *NTRK* zidentyfikowanych w mięsakach przedstawiono w tabeli 1.

W przypadku niektórych spośród tych mięsaków poszukiwanie zaburzeń genów *NTRK1/2/3* (które występują u chorych na mięsaki z wyjątkiem IFS i IMT ekstremalnie rzadko < 1%; tab. 1) można wzbogacić o przesiewowe badania immunohistochemiczne. Za wynik dodatni należy uznać ekspresję pan-TRK o dowolnej intensywności powyżej tła w $\geq 1\%$ komórek nowotworowych. Jednak od 2019 roku testowanie fuzji genowych *NTRK1/2/3* przy wykorzystaniu techniki NGS opartej na RNA powinno być wykonywane jako „złoty

Tabela 1. Częstość fuzji genowych *NTRK* zidentyfikowanych w mięsakach

Podtypy mięsaków z wykrytymi fuzjami <i>NTRK</i>	Metoda analityczna	Odsetek zidentyfikowanych fuzji <i>NTRK</i>	Geny <i>NTRK</i> i partnerskie fuzyjne	Badanie
<i>Congenital fibrosarcoma</i> (dziecięce)	RT-PCR	91% (10/11)	<i>ETV6-NTRK3</i>	Bourgeois i wsp. [8]
GIST	Celowane RNA NGS	3,2% (1/31) wszystkich [11,9% (1/9) bez innych mutacji]	<i>ETV6-NTRK3</i>	Brenca i wsp. [9]
<i>Myopericytoma</i>	Celowane DNA NGS	0,66% (1/152)	<i>NR</i>	Bui i wsp. [10]
IMT	Celowane RNA NGS	33% (3/9)	<i>ETV6-NTRK3</i>	Chang i wsp. [11]
<i>Fibrosarcoma</i> (n = 2), <i>solitary fibrous tumor</i> (n = 1), <i>hemangioma</i> (n = 1), <i>bone sarcoma</i> (n = 1)	Celowane RNA NGS	1,2% (5/324)	<i>SQSTM1-NTRK1</i> (n = 1), <i>TGF-NTRK3</i> (n = 1) oraz inne geny fuzyjne	Chmielecki i wsp. [12]
IFS	FISH	96% (25/26)	<i>EML4-NTRK3</i>	Church i wsp. [13]
<i>Fibrosarcoma</i> macicy oraz pochwy	Celowane RNA NGS	54% (7/13)	6 <i>TPM3-NTRK1</i> , 1 <i>EML4-NTRK3</i>	Croce i wsp. [14]
1 mięsak tkanek miękkich o wysokim stopniu złośliwości, 1 myksoidny mięsak macicy o wysokim stopniu złośliwości	Celowane RNA NGS	0,42% (2/478)	1 <i>TPM3-NTRK1</i> , 1 <i>SPECC1L-NTRK3</i>	Gatalica i wsp. [15]
GIST	Celowane DNA NGS	0,54% (1/186) ogółem [4,2% (1/24) w poczwórnie ujemnych GIST]	<i>ETV6-NTRK3</i>	Yamazaki i wsp. [16]
IFS (n = 2), tłuszczakowłokniakowatość (n = 2), mięsak macicy (n = 2), mięsak pleomorficzny macicy o wysokim stopniu złośliwości, mięsak wrzecionowatokomórkowy o wysokim stopniu złośliwości, złośliwy mięsak wrzecionowatokomórkowy, mięsak naczyńniowy, S100 mięsak wrzecionowatokomórkowy, mięsak o niskim stopniu złośliwości (każdy: n = 1)	Celowane DNA lub/i RNA NGS	0,68% (13/1915)	<i>LMNA-NTRK1</i> (n = 4), <i>TPM3-NTRK1</i> (n = 3), <i>ETV6-NTRK3</i> (n = 2), <i>TPR-NTRK1</i> , <i>TPM4-NTRK3</i> , <i>EEF1A1-NTRK3</i> , <i>PEAR1-NTRK1</i> (każdy: n = 1)	Solomon i wsp. [17]
IMT		17,7% (3/17)	<i>ETV6-NTRK3</i>	
Mięsak	Wysokoprzepustowe sekwencjonowanie RNA (RNA-seq)	0,97% (1/103)	<i>TPM3-NTRK1</i>	Stransky i wsp. [18]
Mięsak	Celowane RNA NGS	4,4% (2/45)	1 <i>TFG-NTRK3</i> , 1 <i>RBPMS-NTRK3</i>	Surrey i wsp. [19]
IMT	NGS (TBC), IHC	5% (2/40)	<i>ETV6-NTRK3</i>	Yamamoto i wsp. [20]
Tłuszczakowłokniakowatość (n = 2), IFS (n = 1), IMT (n = 1), mięsak NOS (n = 1)	Celowane NGS RNA	2,72% (5/184)	2 <i>ETV6-NTRK3</i> , 2 <i>TPM3-NTRK1</i> , 1 <i>LMNA-NTRK1</i>	Zhu i wsp. [21]
<i>Fibrosarcoma</i> macicy	Celowane NGS RNA, FISH	100% 4/4	<i>RBPMS-NTRK3</i> , <i>TPR-NTRK1</i> , <i>LMNA-NTRK1</i> , <i>TPM3-NTRK1</i>	Chiang i wsp. [22]
Mięsak tkanek miękkich	Celowane NGS RNA	100% 1/1	<i>LMNA-NTRK1</i>	Doebele i wsp. [23]
IFS, IMT	Celowane NGS RNA	0,44% (9/2031)	<i>ETV6-NTRK3</i> , <i>TFG-NTRK3</i> , <i>LMNA-NTRK1</i> warianty I-III, <i>SQSTM1-NTRK1</i> , <i>TPM3-NTRK1</i> , <i>TPR-NTRK1</i>	Pavlick i wsp. [24]

GIST (*gastrointestinal stromal tumours*) — nowotwory podścieliskowe przewodu pokarmowego; IMT — *inflammatory myofibroblastic tumor*; IFS — *infantile fibrosarcoma*; NOS (*not otherwise specified*) — niedający się sklasyfikować



Rycina 1. Proponowany algorytm testowania fuzji genowych NTRK. GIST (*gastrointestinal stromal tumours*) — nowotwory podścieliskowe przewodu pokarmowego; IMT — *inflammatory myofibroblastic tumour*; IFS — *infantile fibrosarcoma*; LPS — *liposarcoma*; NGS (*next-generation sequencing*) — technologia sekwencjonowania następnej generacji; NTRK (*neurotrophic tyrosine receptor kinase*) — receptorowa kinaza tyrozynowa dla neurotrofin; STS (*soft tissue sarcoma*) — mięsaki tkanek miękkich

standard” m.in. ze względu na możliwość wykrywania znanych i nowych fuzji z udziałem tych genów (rekomendacje m.in. z Europejskiego Zjazdu Patomorfologii; Nicea 2019). Zastosowanie innych metod tj. metoda immunohistochemiczna (IHC), reakcja łańcuchowa polimerazy z odwrotną transkryptazą (RT-PCR, *reverse transcriptase polymerase chain reaction*) czy fluorescencyjna hybrydyzacja *in situ* (FISH, *fluorescence in situ hybridization*) rekomendowane są tylko i wyłącznie w przypadku nowotworów, w których z dużym prawdopodobieństwem, spodziewane są fuzje NTRK.

Obecnie w mięsakach zastosowanie mają dwa rodzaje paneli NGS:

- pierwszy — ukierunkowany na mięsaki, służący do różnicowania, który pozwala na wykrywanie fuzji genów związanych z patogenezą mięsaków, zawierający m.in. takie geny, jak: *ALK, CAMTA1, CCNB3, CIC, EPC1, EWSR1, FOXO1, FUS, GLI1, HMGA2, JAZF1, MEAF6, MKL2, NCOA2, NTRK3, PDGFB, PLAG1, ROS1, SS18, STAT6, TAF15, TCF12, TFE3, TFG, USP6, YWHAE, BCOR*;
- drugi — przeznaczony do diagnostyki guzów litych (panel terapeutyczny), w celu poszukiwania punktów uchwytu dla terapii celowanych. Panel powinien pozwalać na identyfikację znanych i nowych fuzji z udziałem takich genów, jak: *ALK, ROS1, NTRK1, NTRK2, NTRK3, FGFR1, FGFR2, FGFR3, BRAF*.

Molecular Tumor Board na terenie placówki referencyjnej dla terapii i diagnostyki chorych na mięsaki musi dokonać właściwego wyboru panelu diagnostycznego.

Proponowany algorytm testowania fuzji genowych NTRK przedstawiono na rycinie 1.

Rozliczenia zaawansowanych badań genetycznych

Warunki, jakie należy spełnić w celu rozliczenia badania genetycznego z materiału archiwalnego

Badanie genetyczne z materiału archiwalnego musi być zlecone w trybie ambulatoryjnym w ramach odpowiednich zakresów w umowie leczenie szpitalne. Warunkiem rozliczenia ww. badania jest modyfikacja ustalonego planu leczenia, którą należy uzasadnić w notatce lekarskiej w dokumentacji medycznej pacjenta. Obowiązkowe jest wystawienie skierowania na diagnostyczne badanie genetyczne (rekomendowane jest generowanie skierowania w szpitalnym systemie informatycznym) oraz podpisanie zgody przez pacjenta na wykonanie badania genetycznego. Badania genetyczne z materiału archiwalnego rozliczane są po uzyskaniu wyniku. Warunkiem rozliczenia badania genetycznego z materiału archiwalnego jest wskazanie produktu: 5.53.01.0005003 — Zaawansowane Badanie Genetycz-

ne wraz z produktem: kod 5.52.01.0001511 — Badanie genetyczne materiału archiwalnego z pierwotną datą pobrania materiału oraz rozpoznania ICD10 zgodnego z załącznikiem nr 7 do zarządzenia — Wykaz badań genetycznych w chorobach nowotworowych.

Warunki, jakie należy spełnić w celu rozliczenia badania genetycznego z materiału pobranego w trakcie hospitalizacji

Istnieje również możliwość rozliczenia badań genetycznych (prostych, złożonych i zaawansowanych) badań genetycznych w chorobach nowotworowych) w odpowiednich zakresach w umowie szpitalnej z materiału pobranego w trakcie hospitalizacji. Po otrzymaniu wyniku badania genetycznego można rozliczyć wskazane produkty rozliczeniowe, wraz grupami z katalogu 1a, w zakontraktowanych przez świadczeniodawcę zakresach, również w pakiecie onkologicznym dla wskazanych rozpoznań ICD10 z załącznika nr 7 Zarządzenia Prezesa NFZ.

Wskazania do badania NGS i wybór panelu genowego u dzieci i młodzieży

Podobnie jak u chorych dorosłych, panel NGS służy pogłębieniu diagnostyki, doprecyzowaniu rozpoznania (w przypadkach niejasnych bądź trudnych diagnostycznie) — panel diagnostyczny, a także jest wykorzystywany w celu doboru terapii (przede wszystkim w przypadku wznów i progresji choroby) i niekiedy jej intensywności (w I i kolejnej linii leczenia) — panel terapeutyczny. Wśród dzieci wskazania do wykonania panelu diagnostycznego na początku terapii mają również chorzy na mięsaka Ewinga, u których uzyskany wynik może mieć wpływ na intensyfikację leczenia w I linii.

Ze względu na to, że mięsaki występują w populacji dziecięcej rzadko, zawsze wskazana jest konsultacja badania patomorfologicznego w innym ośrodku, mającym doświadczenie w ich diagnostyce. W przypadku rozbieżności co do otrzymanych wyników konieczne jest poszerzenie diagnostyki, w tym wykonanie badania NGS. Algorytm postępowania przedstawiono na rycinach 2 oraz 3.

Diagnostyka molekularna, podobnie jak u dorosłych, powinna być prowadzona w ośrodkach referencyjnych, posiadających doświadczenie oraz odpowiedni sprzęt do wykonywania tego typu badań. W przypadkach nieoczywistych decyzja o wykonaniu badania, a także o rodzaju wykorzystanego panelu powinna zostać podjęta przy udziale onkologa dziecięcego, patomorfologa oraz specjalisty w dziedzinie laboratoryjnej genetyki medycznej (MTB). Gwarantuje to największą rzetelność i trafność uzyskanego wyniku. Należy podkreślić, że na wykonanie badania molekularnego u małoletniego pacjenta

konieczna jest odrębna zgoda jego opiekuna, która powinna być dołączona do dokumentacji medycznej.

Zlecając badanie NGS, trzeba pamiętać, że obecnie jedynie w niewielkim odsetku dziecięcych mięsaków stwierdza się występowanie zaburzeń molekularnych identyfikowanych w NGS i potencjalnie poddających się działaniom terapeutycznym. Dodatkowo wiele z tych preparatów nie ma rejestracji u pacjentów poniżej 18. roku życia, o czym należy pamiętać, ordynując taką terapię.

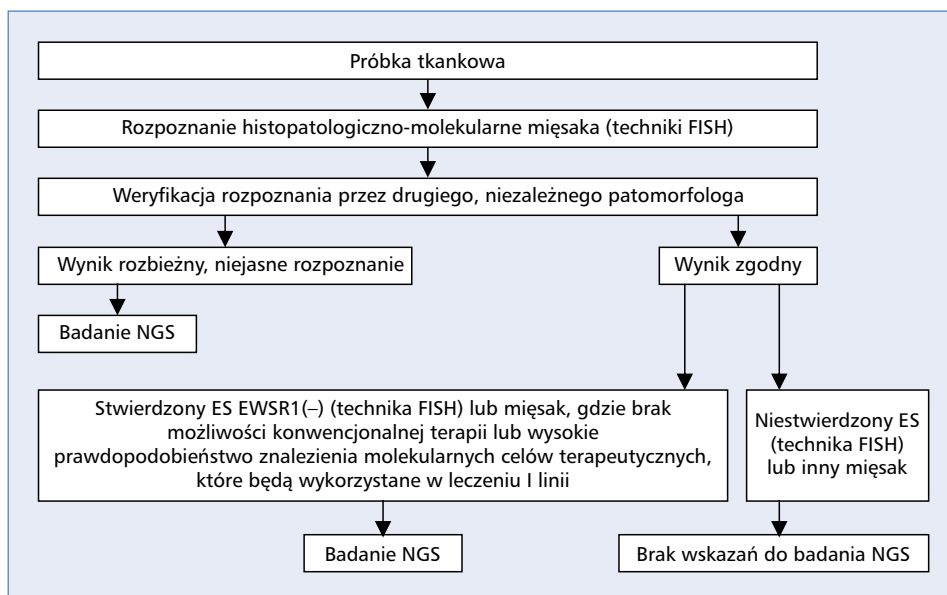
Inhibitory NTRK

Larotrektylib i entrektylib w monoterapii są wskazane w leczeniu dorosłych oraz dzieci i młodzieży z guzami litymi, które wykazują fuzję genu receptorowej kinazy tyrozynowej dla neurotrofin *NTRK* i są miejscowo zaawansowane, przerzutowe, lub w sytuacji, gdy resekcja chirurgiczna nie jest możliwa oraz nie istnieją zadowalające opcje leczenia. Entrektylib został zatwierdzony przez amerykańską Agencję Żywności i Leków (FDA, *Food and Drug Administration*) 15 sierpnia 2019 roku, a larotrektylib — 26 listopada 2018 roku. We wrześniu 2019 roku Komisja Europejska w ramach procedury centralnej wydała decyzję o dopuszczeniu do obrotu larotrektylibu (EMA/H/C/004919).

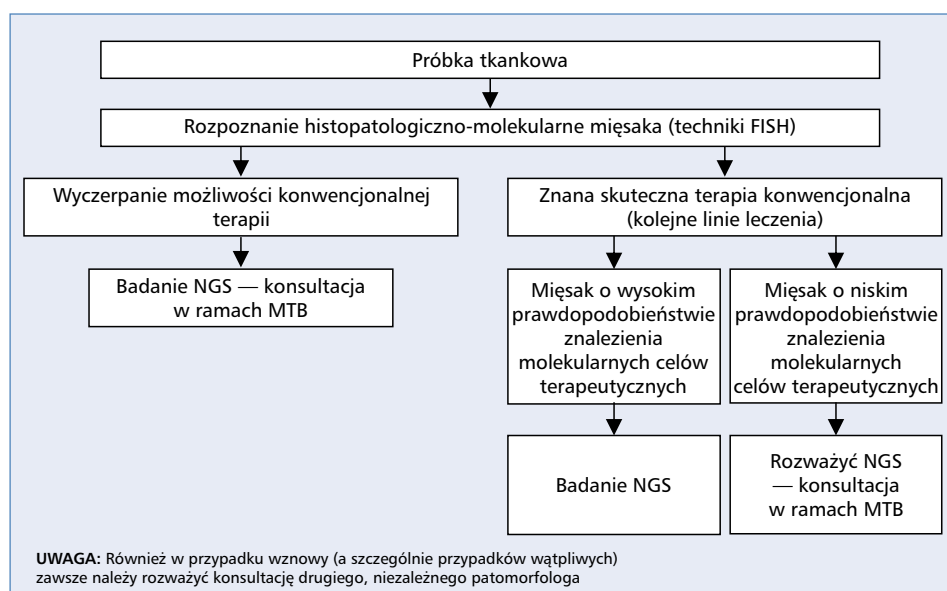
Celem działania larotrektylibu jest rodzina białek TRK, łącznie z TRKA, TRKB i TRKC, które są kodowane odpowiednio przez geny *NTRK1*, *NTRK2* i *NTRK3*. Entrektylib to selektywny inhibitor kinaz tyrozynowych kodowanych przez geny *TRK A/B/C* oraz *ROS1*. Larotrektylib był dotychczas oceniany w badaniach LOXO-TRK-14001 (NCT02122913), SCOUT (NCT02637687) oraz NAVIGATE (NCT02576431), a entrektylib — w badaniach ALKA-372-001 (Eudra CT 2012-000148-88), STARTRK-1 (NCT02097810) oraz STARTRK-2 (NCT02568267).

Uwarunkowania techniczno-organizacyjne

Laboratorium wykonujące diagnostyczne badania genetyczne u chorych na mięsaki powinno być umiejscowione w strukturze zakładu patomorfologii lub ściśle z nim współpracować w ramach jednego podmiotu leczniczego. Umożliwia to prowadzenie zintegrowanej, interdyscyplinarnej diagnostyki patomorfologiczno-molekularnej w ramach współpracy chirurgów, onkologów klinicznych, patomorfologów oraz biologów molekularnych. Taka struktura i organizacja umożliwiają specjalistyczną i kompleksową diagnostykę w jednym miejscu bez konieczności wysyłania materiału do jednostek zewnętrznych. Dzięki temu czas badania zostaje zredukowany do minimum, zapewniona jest możliwość



Rycina 2. Proponowany algorytm wykonania badania NGS u dzieci i młodzieży na początku leczenia. ES (Ewing’s sarcoma) — mięsak Ewinga



Rycina 3. Proponowany algorytm wykonania badania NGS u dzieci i młodzieży w przypadku wznowy lub progresji choroby. MTB — Molecular Tumor Board

konsultacji przypadku przez specjalistów z różnych dziedzin medycznych, jednocześnie zniwelowane zostaje ryzyko związane z transportem próbki (np. utrata jakości materiału), a także — co niezwykle istotne — materiał jest stale dostępny w razie konieczności ponownej analizy molekularnej.

Laboratorium genetyczne powinno mieć wieloletnie doświadczenie w pracy z materiałem tkankowym oraz z DNA/RNA, potwierdzone międzynarodowymi

certykatami zewnątrzlaboratoryjnej kontroli jakości badań genetycznych w zakresie przygotowania materiału do badania, analiz zmian somatycznych, jak również raportowania wyników w mięsakach. Powinny zostać opracowane i wdrożone procedury i instrukcje laboratoryjne oraz wewnętrzne systemy kontroli jakości. Laboratorium musi być kierowane przez specjalistę z zakresu laboratoryjnej genetyki medycznej, posiadającego udokumentowane doświad-

czenie (certyfikaty, publikacje) w wykonywaniu badań mutacji somatycznych w onkologii. Laboratorium musi spełniać wymagania opisane w Rozporządzeniu Ministra Zdrowia w sprawie standardów jakości dla laboratoriów diagnostycznych i mikrobiologicznych (Dz.U. 2019, poz. 1923).

Kwalifikacja materiału do badań molekularnych

Materiał do badań genetycznych, po uprzednim uzyskaniu zgody na diagnostyczne badanie genetyczne, powinien być kierowany bezpośrednio z gabinetów konsultacyjnych, klinik lub z bloku operacyjnego do specjalistów patomorfologów, którzy zakwalifikują materiał do badań molekularnych. W pierwszej kolejności należy badać tkankę pobraną z guza przerzutowego lub nawrotowego, jednak w przypadku jej braku lub niedostatecznej ilości analizie można również poddać guz pierwotny. Materiałem referencyjnym w tym badaniu jest tkanka zatopiona w bloczku parafinowym o dobrej jakości. Technologie używane w badaniach histopatologicznych mogą mieć negatywny wpływ na wyniki badań molekularnych ze względu na możliwość degradacji DNA/RNA, dlatego zaleca się następujące postępowanie z materiałem tkankowym przeznaczonym do izolacji kwasów nukleinowych. Materiał tkankowy przeznaczony do izolacji DNA/RNA powinien być utrwalony w roztworze formaliny 10% rozcieńczonym roztworem soli fizjologicznej zbuforowanym fosforanem (PBS, *phosphate-buffered saline*) (pH ~7) z zachowaniem kontroli jakości procedury (należy unikać zdegradowanych utrwalaczy). Materiał przed utwaleniem powinien zostać właściwie przecięty, tak by zapewnić odpowiednią penetrację utrwalacza (1 mm/h). Zalecana objętość utrwalacza wynosi 10:1. Należy unikać nadmiernego utrwalenia (> 48–72 godzin) i zbyt długiego odwapniania materiału kostnego w kwasach — zalecany odwapniacz to kwas wersenowy (EDTA, *ethylenediaminetetraacetic acid*). Czas utrwalenia jest zależny od wielkości wycinka i wynosi co najmniej 6 godzin dla małych próbek (0,25 g) i ponad 12 godzin dla większych (0,25–1,0 g). Tkanki powinny być procesowane w odpowiednich cyklach czasowych w procesorach automatycznych, z regularną wymianą i kontrolą odczynników; wskazane jest rozdzielanie małych i dużych wycinków. Do zatapiania zaleca się stosowanie parafin o niskiej temperaturze topnienia (55–63°C). Zarchiwizowane bloczki parafinowe powinny być chronione przed wilgocią, ciepłem i światłem. Bloczki parafinowe przeznaczone do badań molekularnych nie powinny być starsze niż 5 lat, a czas trwałości skrojonych preparatów wynosi 4–6 tygodni. Konieczne są standaryzacja i dokumentacja procedur czynności technicznych w zakładach patomorfologii oraz przeprowadzanie kontroli wewnętrznych i zewnętrznych. Do zadań patomorfologa w procesie pro-

filowania molekularnego należą: precyzyjne ustalenie rozpoznania histopatologicznego nowotworu zgodnie z klasyfikacją Światowej Organizacji Zdrowia (WHO, *World Health Organization*), wybór próbki stanowiącej najlepszą reprezentację choroby, ocena procentu utkania nowotworowego, wybór najbardziej odpowiedniego obszaru do badania molekularnego (mikro- i makrodysekcja) oraz ocena artefaktów wynikających z błędów przedanalitycznych, które mogą znacząco wpłynąć na profilowanie molekularne [26]. Przed przystąpieniem do izolacji kwasów nukleinowych (DNA/RNA) z bloczka parafinowego musi zostać wykonany preparat HE, który umożliwia weryfikację morfologiczną pod kątem zawartości i lokalizacji tkanki nowotworowej w preparacie. Patomorfolog, który weryfikuje rozpoznanie, zaznacza obszar, z jakiego należy pobrać komórki do badań molekularnych, umożliwiając tym samym uzyskanie preparatu zawierającego komórki pochodzenia nowotworowego z możliwie najmniejszą objętością towarzyszących komórek prawidłowych. Jest to niezwykle istotny etap w sytuacji, gdy celem badania stanowi detekcja mutacji somatycznych, obecnych z definicji tylko w części utkania nowotworowego.

Sprzęt laboratoryjny

Sprawy dotyczące wyposażenia laboratorium w aparaturę medyczną reguluje rozporządzenie Ministra Zdrowia z dnia 21 marca 2006 roku (Dz.U. 2006, nr 59, poz. 422 z późn. zm.) w sprawie wymagań, jakim powinno odpowiadać medyczne laboratorium diagnostyczne. Laboratorium wyposaża się w aparaturę pomiarowo-badawczą dostosowaną do rodzaju wykonywanych badań, umożliwiającą stosowanie metod badawczych zgodnych z aktualnym stanem wiedzy.

Laboratorium prowadzi dokumentację dotyczącą aparatury pomiarowo-badawczej oraz sprzętu stanowiących wyposażenie laboratorium, zawierającą:

1. Karty gwarancyjne
2. Specyfikacje techniczne
3. Datę rozpoczęcia eksploatacji
4. Wykaz pracowników przeszkolonych i upoważnionych do obsługi oraz bezpośrednio odpowiedzialnych za daną aparaturę lub sprzęt
5. Instrukcje użytkownika
6. Zapisy kalibracji
7. Instrukcje postępowania przy działaniach naprawczych i korygujących
8. Oświadczenie o dopuszczeniu do użytkowania po usunięciu awarii
9. Dane o bieżącej obsłudze i kontroli
10. Dane o konserwacji bieżącej i okresowej prowadzonej zgodnie ze wskazaniami wytwórców przez użytkowników lub podmioty autoryzowane przez dystrybutorów albo wytwórców.

Techniki molekularne

Biorąc pod uwagę w szczególności limitowaną ilość materiału do badań genetycznych, a także stale powiększającą się liczbę markerów molekularnych koniecznych do przeprowadzenia kompleksowej diagnostyki genetycznej w mięsakach, laboratorium wykonujące takie badania musi dysponować następującymi metodami:

FISH — rutynowa diagnostyka rearanzacji genowych oraz możliwość weryfikacji wyników uzyskanych inną metodą diagnostyczną. Do zalet metody należy zaliczyć łatwość wykonania oraz stosunkowo wysoką czułość i specyficzność. Natomiast kluczowe wady to: ograniczona liczba rearanzacji ocenianych w pojedynczym badaniu, możliwość uzyskania wyników fałszywie dodatnich z powodu identyfikowania zmian niefunkcjonalnych (fuzje poza ramką odczytu — niefunkcjonalne) bądź nieprawidłowej hybrydyzacji sondy oraz brak możliwości zidentyfikowania partnera fuzyjnego.

Sondy, które powinny być wykorzystywane w diagnostyce mięsaków, można podzielić na dwie grupy:

— panel podstawowy: *EWSR1*, *SS18*, *FOXO1*, *FUS*, *PDGFB*, *MDM2* (amplifikacja), *USP6*;

— panel rozszerzony: *TFE3*, *MAML2*, *YWHAE*, *JAZF1*, *RB1*, *PHF1*, *CAMTA1*, *DDIT3*, *c-MYC* (amplifikacja), *BCOR*.

Sekwencjonowanie bezpośrednie metodą Sangera — możliwość weryfikacji obecności istotnych klinicznie wariantów genetycznych (np. ocena statusu genów: *H3F3A*, *H3F3B*, *GNAS*, *IDH1*, *IDH2*) oraz weryfikacji obecności wariantów fuzyjnych wykrytych technologią NGS. Konieczna jest walidacja metody do preparatów archiwalnych, a dodatkowo odsetek analizowanych komórek nowotworowych nie powinien być mniejszy niż 20% względem wszystkich komórek w preparacie.

Sekwencjonowanie następnej generacji (NGS) — technologia przeznaczona do kompleksowej diagnostyki molekularnej w mięsakach, umożliwiająca w zależności od zastosowanego panelu jednoczesną detekcję wielu markerów molekularnych oraz wielu klas zmian genetycznych, tj. zmian punktowych, małych delecji/insercji, amplifikacji, fuzyji genowych przy minimalnym wykorzystaniu materiału tkankowego. Jedną z największych zalet tej techniki w kontekście analiz mięsaków jest możliwość jej wykorzystania do analizy RNA (RNAseq), umożliwiając tym samym sekwencjonowanie wyłącznie regionów kodujących (analiza RNA po procesie wycinania intronów i składowania eksonów) i detekcję zaburzeń tego procesu. Analiza taka powinna posiadać możliwość wykrywania zarówno znanych, jak i nowych wariantów fuzyjnych i mieć możliwość odróżnienia fuzyji genów w transkrypcji w ramce od fuzyji poza ramką odczytu (fuzje funkcjonalne i niefunkcjonalne). Podstawowe wady to: duża zależność od jakości RNA, która może być bardzo niska z tkanek utrwalonych w parafinie,

kosztowne wymagania sprzętowe, stosunkowo długi czas wykonania badania, pracochłonność wymagająca personelu o wysokich kwalifikacjach z zakresu biologii molekularnej i bioinformatyki.

W przypadku analizy fuzyji genowych laboratoria genetyczne powinny dysponować technikami FISH oraz NGS w celu wzajemnej weryfikacji.

Wynik badania genetycznego powinien być gotowy w najkrótszym możliwym czasie, który w przypadku kompleksowego profilowania genetycznego technologią NGS nie powinien przekraczać 15 dni roboczych. Raport z przeprowadzonego diagnostycznego badania genetycznego powinien zawierać wynik, jego precyzyjną interpretację zrozumiałą dla onkologa klinicznego oraz patomorfologa, a także opis i zakres zastosowanej metodologii.

Istotne akty prawne

1. Charakterystyka Produktu Leczniczego VITRAKVI (https://www.ema.europa.eu/en/documents/product-information/vitrakvi-epar-product-information_pl.pdf).
2. Obwieszczenie Ministra Zdrowia z dnia 5 września 2019 r. w sprawie ogłoszenia jednolitego tekstu rozporządzenia Ministra Zdrowia w sprawie standardów jakości dla medycznych laboratoriów diagnostycznych i mikrobiologicznych (Dz.U. 2019, poz. 1923).
3. Rozporządzenie Ministra Zdrowia z dnia 21 marca 2006 r. zmieniające rozporządzenie w sprawie wymagań, jakim powinno odpowiadać medyczne laboratorium diagnostyczne (Dz.U. 2006, nr 59, poz. 422).
4. Zarządzenie Nr 77/2019/DSOZ Prezesa Narodowego Funduszu Zdrowia z dnia 27 czerwca 2019 r. zmieniające zarządzenie w sprawie określenia warunków zawierania i realizacji umów w rodzaju leczenie szpitalne oraz leczenie szpitalne — świadczenia wysokospecjalistyczne.

Piśmiennictwo

1. Cote GM, He J, Choy E. Next-generation sequencing for patients with sarcoma: a single center experience. *Oncologist*. 2018; 23(2): 234–242. doi: 10.1634/theoncologist.2017-0290, indexed in Pubmed: 28860410.
2. Lewin J, Garg S, Lau BY, et al. Identifying actionable variants using next generation sequencing in patients with a historical diagnosis of undifferentiated pleomorphic sarcoma. *Int J Cancer*. 2018; 142(1): 57–65. doi: 10.1002/ijc.31039, indexed in Pubmed: 28891048.
3. Al-Zaid T, Wang WL, Somaiah N, et al. Molecular profiling of sarcomas: new vistas for precision medicine. *Virchows Arch*. 2017; 471(2): 243–255. doi: 10.1007/s00428-017-2174-3, indexed in Pubmed: 28664413.
4. Szurian K, Kashofer K, Liegl-Atzwanger B. Role of next-generation sequencing as a diagnostic tool for the evaluation of bone and soft-tissue tumors. *Pathobiology*. 2017; 84(6): 323–338. doi: 10.1159/000478662, indexed in Pubmed: 28817827.
5. Groisberg R, Roszik J, Conley A, Patel SR, Subbiah V. The Role of Next-Generation Sequencing in Sarcomas: Evolution From Light Microscope to Molecular Microscope. *Curr Oncol Rep*. 2017 Oct 13; 19(12): 78.

6. Patel M, Kato SM, Kurzrock R. Molecular tumor boards: realizing precision oncology therapy. *Clin Pharmacol Ther.* 2018; 103(2): 206–209, doi: 10.1002/cpt.920, indexed in Pubmed: 29134641.
7. Italiano A. Is there value in molecular profiling of soft-tissue sarcoma? *Curr Treat Options Oncol.* 2018; 19(12): 78, doi: 10.1007/s11864-018-0589-y, indexed in Pubmed: 30523434.
8. Groisberg R, Roszik J, Conley A, et al. The role of next-generation sequencing in sarcomas: evolution from light microscope to molecular microscope. *Curr Oncol Rep.* 2017; 19(12): 78, doi: 10.1007/s11912-017-0641-2, indexed in Pubmed: 29030741.
9. Bourgeois JM, Knezevich SR, Mathers JA, et al. Molecular detection of the ETV6-NTRK3 gene fusion differentiates congenital fibrosarcoma from other childhood spindle cell tumors. *Am J Surg Pathol.* 2000; 24(7): 937–946, doi: 10.1097/0000478-200007000-00005, indexed in Pubmed: 10895816.
10. Brenca M, Rossi S, Polano M, et al. Transcriptome sequencing identifies ETV6-NTRK3 as a gene fusion involved in GIST. *The Journal of Pathology.* 2016; 238(4): 543–549, doi: 10.1002/path.4677.
11. Bui NQ, Przybyl J, Trabucco SE, et al. A clinico-genomic analysis of soft tissue sarcoma patients reveals CDKN2A deletion as a biomarker for poor prognosis. *Clin Sarcoma Res.* 2019; 9: 12, doi: 10.1186/s13569-019-0122-5, indexed in Pubmed: 31528332.
12. Chang JC, Zhang L, Drilon AE, et al. Expanding the molecular characterization of thoracic inflammatory myofibroblastic tumors beyond ALK gene rearrangements. *J Thorac Oncol.* 2019; 14(5): 825–834, doi: 10.1016/j.jtho.2018.12.003, indexed in Pubmed: 30550870.
13. Chmielecki J, Bailey M, He J, et al. Genomic profiling of a large set of diverse pediatric cancers identifies known and novel mutations across tumor spectra. *Cancer Res.* 2017; 77(2): 509–519, doi: 10.1158/0008-5472.CAN-16-1106, indexed in Pubmed: 28069802.
14. Church AJ, Calicchio ML, Nardi V, et al. Recurrent EML4-NTRK3 fusions in infantile fibrosarcoma and congenital mesoblastic nephroma suggest a revised testing strategy. *Mod Pathol.* 2018; 31(3): 463–473, doi: 10.1038/modpathol.2017.127, indexed in Pubmed: 29099503.
15. Croce S, Hostein I, Longacre TA, et al. Uterine and vaginal sarcomas resembling fibrosarcoma: a clinicopathological and molecular analysis of 13 cases showing common NTRK-rearrangements and the description of a COL1A1-PDGFB fusion novel to uterine neoplasms. *Mod Pathol.* 2019; 32(7): 1008–1022, doi: 10.1038/s41379-018-0184-6, indexed in Pubmed: 30877273.
16. Gatalica Z, Xiu J, Swensen J, et al. Molecular characterization of cancers with NTRK gene fusions. *Mod Pathol.* 2019; 32(1): 147–153, doi: 10.1038/s41379-018-0118-3, indexed in Pubmed: 30171197.
17. Yamazaki F, Nakatani F, Asano N, et al. Novel NTRK3 fusions in fibrosarcomas of adults. *Am J Surg Pathol.* 2019; 43(4): 523–530, doi: 10.1097/PAS.0000000000001194, indexed in Pubmed: 30520818.
18. Solomon JP, Linkov I, Rosado A, et al. NTRK fusion detection across multiple assays and 33,997 cases: diagnostic implications and pitfalls. *Mod Pathol.* 2020; 33(1): 38–46, doi: 10.1038/s41379-019-0324-7, indexed in Pubmed: 31375766.
19. Stransky N, Cerami E, Schalm S, et al. The landscape of kinase fusions in cancer. *Nat Commun.* 2014; 5: 4846, doi: 10.1038/ncomms5846, indexed in Pubmed: 25204415.
20. Surrey LF, MacFarland SP, Chang F, et al. Clinical utility of custom-designed NGS panel testing in pediatric tumors. *Genome Med.* 2019; 11(1): 32, doi: 10.1186/s13073-019-0644-8, indexed in Pubmed: 31133068.
21. Yamamoto H, Nozaki Y, Kohashi K, Kinoshita I, Oda Y. Diagnostic utility of pan-Trk immunohistochemistry for inflammatory myofibroblastic tumors. *Histopathology.* 2019.
22. Zhu G, Benayed R, Ho C, et al. Diagnosis of known sarcoma fusions and novel fusion partners by targeted RNA sequencing with identification of a recurrent ACTB-FOSB fusion in pseudomyogenic hemangioendothelioma. *Mod Pathol.* 2019; 32(5): 609–620, doi: 10.1038/s41379-018-0175-7, indexed in Pubmed: 30459475.
23. Chiang S, Cotzia P, Hyman DM, et al. NTRK fusions define a novel uterine sarcoma subtype with features of fibrosarcoma. *Am J Surg Pathol.* 2018; 42(6): 791–798, doi: 10.1097/PAS.0000000000001055, indexed in Pubmed: 29553955.
24. Doebele RC, Davis LE, Vaishnavi A, et al. An oncogenic NTRK fusion in a patient with soft-tissue sarcoma with response to the tropomyosin-related kinase inhibitor LOXO-101. *Cancer Discov.* 2015; 5(10): 1049–1057, doi: 10.1158/2159-8290.CD-15-0443, indexed in Pubmed: 26216294.
25. Pavlick D, Schrock AB, Malicki D, et al. Identification of NTRK fusions in pediatric mesenchymal tumors. *Pediatr Blood Cancer.* 2017; 64(8), doi: 10.1002/pbc.26433, indexed in Pubmed: 28097808.
26. Hewitt SM, Lewis FA, Cao Y, et al. Tissue handling and specimen preparation in surgical pathology: issues concerning the recovery of nucleic acids from formalin-fixed, paraffin-embedded tissue. *Arch Pathol Lab Med.* 2008; 132(12): 1929–1935, doi: 10.1043/1543-2165-132.12.1929, indexed in Pubmed: 19061293.

Beata Jagielska¹ , Elżbieta Sarnowska² , Tomasz Sarnowski² , Katarzyna Śmiałek-Kania¹ ,
Janusz Siedlecki² , Andrzej Kawecki³ 

¹Klinika Diagnostyki Onkologicznej, Kardiologii i Medycyny Paliatywnej, Narodowy Instytut Onkologii im. Marii Skłodowskiej-Curie — Państwowy Instytut Badawczy w Warszawie

²Zakład Onkologii Molekularnej i Translacyjnej, Narodowy Instytut Onkologii im. Marii Skłodowskiej-Curie — Państwowy Instytut Badawczy w Warszawie

³Klinika Nowotworów Głowy i Szyi, Narodowy Instytut Onkologii im. Marii Skłodowskiej-Curie — Państwowy Instytut Badawczy w Warszawie

Współczesne możliwości diagnostyczno- -terapeutyczne u chorych na raki gruczołowo-torbielowate obszaru głowy i szyi

Contemporary diagnostic and therapeutic possibilities in patients with adenoid cystic carcinoma of the head and neck

Artykuł jest tłumaczeniem pracy:

Jagielska B, Sarnowska E, Sarnowski T et al. Contemporary diagnostic and therapeutic possibilities in patients with adenoid cystic carcinoma of the head and neck. *Oncol Clin Pract* 2020; 16: 1–8. DOI: 10.5603/OCP.2020.0005.

Należy cytować wersję pierwotną.

Adres do korespondencji:

Lek. Katarzyna Śmiałek-Kania
Klinika Diagnostyki Onkologicznej,
Kardiologii i Medycyny Paliatywnej
Narodowy Instytut Onkologii
im. Marii Skłodowskiej-Curie
— Państwowy Instytut Badawczy
w Warszawie
e-mail: ksmialek86@gmail.com

STRESZCZENIE

Raki gruczołowo-torbielowate w obszarze głowy i szyi, występujące w małych i dużych gruczołach ślinowych (SACC, ACC), należą do stosunkowo rzadkich nowotworów, zwykle ulegających wolnej progresji. ACC charakteryzuje odmienny przebieg kliniczny w porównaniu z innymi nowotworami, z długim okresem latencji, tendencją do tworzenia późnych, początkowo asymptomatycznych przerzutów i niewielkim odsetkiem odpowiedzi na leczenie systemowe. W artykule przedstawiono aktualne zalecenia postępowania diagnostycznego oraz możliwości leczenia.

Słowa kluczowe: rak gruczołowo-torbielowaty, ACC, SACC, głowa i szyja

ABSTRACT

Adenoid cystic carcinoma (SACC, ACC) in the head and neck area, occurring in small and large salivary glands are relatively rare tumors, usually undergoing slow progression. ACC is characterized by a different clinical course compared to other cancers, with a long latency period, a tendency to form late, initially asymptomatic metastases and a small percentage of responses to systemic treatment. This article presents current recommendations for diagnostic procedures and treatment possibilities.

Key words: adenoid cystic carcinoma, ACC, SACC, head and neck

Copyright © 2020 Via Medica

ISSN 2450-1646

Onkol Prakt Klin Edu 2020; 6: 10–18

Wstęp

Raki gruczołowo-torbielowate (ACC, *salivary adenoid cystic carcinoma*) w obszarze głowy i szyi, występujące w małych i dużych gruczołach ślinowych (SACC, *salivary adenoid cystic carcinoma*), należą do stosunkowo rzadkich nowotworów, zwykle ulegających wolnej progresji. Po raz pierwszy ten rodzaj nowotworu

został opisany w 1859 roku przez Billrotha jako „cylindroma”, ze względu na tworzenie specyficznych struktur przypominających wyglądem cylindromatozy. W porównaniu z innymi nowotworami ACC charakteryzują się odmiennym przebiegiem klinicznym, z długim okresem latencji, tendencją do tworzenia późnych, początkowo asymptomatycznych przerzutów i niewielkim odsetkiem odpowiedzi na leczenie systemowe [1, 2].

Epidemiologia

Raki gruczołowo-torbielowate stanowią około 1% wszystkich nowotworów złośliwych narządów głowy i szyi oraz 10% wszystkich nowotworów gruczołów ślinowych. Rak gruczołowo-torbielowaty rozwija się częściej w małych gruczołach ślinowych niż w dużych. Lokalizacje poza dużymi śliniankami to gruczoły ślinowe języka, zatoki przynosowe, podniebienie, nosogardło czy też gruczoły łzowe. Raki gruczołowo-torbielowate nadzwyczaj rzadko rozwijają się również w gruczołach wydzielniczych, takich jak drzewo oskrzelowe, przełyk, gruczoły piersiowe, płuca, prostata, szyjka macicy czy gruczoły Bartholina [2–9]. W narządach głowy i szyi ACC może występować u osób w każdym przedziale wiekowym. Niektórzy autorzy wskazują, że u chorych przed 40. rż. i powyżej 60. rż. występuje większy odsetek nawrotów choroby. Wielu autorów podaje, że ACC częściej rozpoznaje się u kobiet niż u mężczyzn. Według Dillona stosunek ten wynosi 60:40 i może się wiązać z korzystniejszym rokowaniem u kobiet, chociaż nie potwierdzają tego wyniki niektórych innych badań [1, 3, 9–11].

Obraz patomorfologiczny

Pierwotnie ACC określano jako „cylindroma” (oblak) ze względu na dość charakterystyczny obraz patomorfologiczny, składający się z cylindrycznych komórek nabłonkowych z obecnością hialinowego podścieliska. Jądra komórkowe ACC są hiperchromatyczne i zawierają niewielką ilość przejrzystej lub eozynofilowej cytoplazmy [1, 3, 4, 12, 13].

W obrazie mikroskopu elektronowego, w badaniach immunohistochemicznych uwidacznia się dwufazowe różnicowanie elementów zarówno mioepitelialnych, jak i gruczołowych wydzielniczych, z dominującym różnicowaniem mioepitelialnym. Komórki nowotworowe mogą też wytwarzać struktury podobne do tkanki gruczołowej, na bazie macierzy z glikozaminoglikanów i elementów błony podstawnej.

Patomorfologicznie wyróżnia się trzy podtypy nowotworu: sitowaty (najczęstszy), cewkowaty oraz najbardziej klinicznie agresywny — lity. Wysoko i średnio dojrzałe postaci ACC (patomorfologicznie odpowiadające typowi sitowatemu i cewkowatemu) charakteryzują się około 90-procentowym odsetkiem 5-letnich przeżyć całkowitych i 40-procentowym odsetkiem przeżyć 15-letnich.

W podtypie sitowatym uwidaczniają się wyspy komórek bazaloidowych, otoczonych przez różnej wielkości struktury torbielowate, przypominające strukturą sera szwajcarski [14]. Typ cewkowaty ma wygląd cytologiczny zbliżony do typu sitowatego, ale komórki nowotworu rozmieszczone są w gniazdach otoczonych zmienną ilością eozynofilowego, często hialinowego zrębu. Komórki

ACC typu litego charakteryzują się skupiskiem komórek bazaloidowych bez kanalików ani struktur pseudocystycznych. Typ lity rozpoznaje się często w stadium zaawansowanym, z obecnością odległych przerzutów [3, 14, 15]. Raki gruczołowo-torbielowate cechują się dużą skłonnością do szerzenia się wzdłuż struktur nerwowych [3, 14]. Mioepitelialne komórki nowotworowe, otaczające torbiele rzekome, wykazują pozytywną reakcję dla aktyny mięśni gładkich, S100, wimentyny i łańcuchów ciężkich miozyny mięśni gładkich, jak również silną reakcję dla receptorów kinazy tyrozynowej c-KIT (CD117) i MYB, niezależnie od stopnia złośliwości. Uważa się, że ekspresja c-KIT oraz receptorów dla czynnika wzrostu śródbłonna naczyniowego (VEGFR, *vascular endothelial growth factor*) może korelować z agresywnym przebiegiem nowotworu i z niekorzystnym rokowaniem. Nie można również wykluczyć, że pewną rolę w patogenezie nowotworu może odgrywać interakcja Beclin-1 z p53 i Bcl-2 oraz że ekspresja P53 jest szczególnie wyraźna w przypadku progresji choroby [3, 4, 6, 12, 16–18].

Zaburzenia molekularne

Wielu badaczy wskazuje na brak możliwości przeprowadzenia szczegółowych analiz mechanizmów patogenezy ACC z powodu braku zweryfikowanych linii komórkowych. Mimo to dostępne wyniki badań wykorzystujących pierwotne ksenografty dostarczyły dość interesujących obserwacji [3, 18]. Analiza RNA nowotworu za pomocą mikromacierzy ujawniła, że w ACC ekspresja genów odpowiedzialnych za różnicowanie mioepitelialne wiąże się z obecnością czynnika transkrypcyjnego SOX4 [3, 19]. W warunkach fizjologicznych SOX4 reguluje rozwój embrionalny i prawdopodobnie onkogenezę. Obserwuje się także nadmierną ekspresję kinaz kazeinowych 1-epsilon i frizzled-7, które mogą indukować szlak sygnałowy Wnt/ β -katenina i tym samym indukować nowotworzenie. Wykazano też ekspresję białka C-kit w większości komórek ACC, która korelowała ze stopniem proliferacji komórek [3, 20].

Nie potwierdzono natomiast korelacji ekspresji białka bcl-2 oraz nadekspresji c-erbB-2, transformującego czynnika wzrostu α , receptora naskórkowego czynnika wzrostu i receptorów estrogeny i progesteronu ze stopniem zróżnicowania oraz kliniczną progresją nowotworu [22–26]. U znacznego odsetka chorych z ACC zaobserwowano występowanie ekspresji receptora androgenowego, co może się okazać ważnym patologicznym markerem choroby [14].

Ocena czynników ryzyka dla przeżycia całkowitego (OS, *overall survival*) oraz dla czasu wolnego od nawrotu (DFS, *disease free survival*) w ACC wskazuje, że jednym z nich jest naciekanie okołonерwowe [9, 22]. Istnieje niewiele dostępnych badań wyjaśniających patomechanizm

molekularnych przyczyn tego zjawiska. Niektóre z nich potwierdziły *in vitro*, że cząsteczka adhezyjna komórek nerwowych jest glikoproteina związaną z błoną podstawną w liniach komórkowych ACC, a komórki ACC wybarwiają się równomiernie, pozytywnie dla cząsteczki adhezyjnej komórek nerwowych, niezależnie od stopnia inwazji. Kowalski wykazał ekspresję cytoplazmatycznej proteiny BDNF (neurotroficzny czynnik pochodzenia mózgowego; *brain-derived neurotrophic factor*) w komórkach ACC, niezależnie od stopnia histologicznej złośliwości czy stopnia inwazji okołonerwowej. Czynnik BDNF jest zaliczany do rodziny neurotrofin. Białka te pełnią funkcje troficzne i wpływają na proliferację, migrację, różnicowanie i integralność wielu typów neuronów. Neurony transportują BDNF w sposób wsteczny (cel w kierunku neuronu) i przedni (neuron na cel), zapewniając złożone interakcje między neuronami i tkankami docelowymi. Wpływ BDNF na inwazję okołonerwową upatruje się w fakcie, że pośredni transport białka BDNF z nerwów obwodowych jest ostatecznie pobierany przez tkankę docelową, w tym przypadku komórki ACC. Alternatywną hipotezę stanowi to, że ACC może pełnić funkcję zwrótną i samoistnie produkować BDNF, tworząc gradient stężenia, do którego docierają nerwy obwodowe. Ta ostatnia hipoteza podważa dotychczasowe ustalenia, że nerwy obwodowe są statycznymi jednostkami aktywnie naciekanymi przez komórki nowotworowe, co może być specyficzne dla komórek ACC [22, 27, 28].

Rak gruczołowo-torbielowaty cechuje się obecnością licznych somatycznych mutacji genetycznych i charakterystycznych wzajemnych translokacji chromosomalnych. Jedną z najbardziej istotnych wydaje się translokacja między chromosomami 6q i 9p [(6; 9) (q22–23; p23–24)], która jest dość specyficzna dla tego nowotworu i występuje w około 86% przypadków. Persson jako pierwszy wykazał, że ta rearanżacja powoduje połączenie onkogenu *MYB* i jądrowego czynnika I/B (NFIB) transkrypcji, co w efekcie może skutkować aktywacją celów *MYB* wpływających na apoptozę, kontrolę cyklu komórkowego i proliferację komórek [3, 29–31]. Inna istotna translokacja, którą wykazano, to t(11; 19), powodująca fuzję genów *CTRC/MAML2*. Ma ona określone implikacje, ponieważ obserwacje kliniczne wskazują, że nowotwory, w których występują fuzje, przebiegają mniej agresywnie niż te bez fuzji. Obecnie trwają liczne badania z wykorzystaniem nowych celów terapeutycznych, takich jak czynniki transkrypcji czy białka fuzyjne w nowotworach [14, 32].

Przerzuty odległe

Cechą charakterystyczną ACC jest nie tylko powolna progresja miejscowa, ale także stosunkowo rzadkie zajęcie regionalnych węzłów chłonnych. Uważa się, że istotny odsetek nawrotów miejscowych i przerzutów

odległych, jaki obserwuje się po leczeniu miejscowym, ma związek z naciekaniem okołonerwowym, co skutkuje brakiem mikroskopowej radykalności zabiegów operacyjnych oraz tendencją do tworzenia przerzutów drogą krwiopochodną, nawet we wczesnych stopniach zaawansowania [9, 10, 15, 32, 33].

Raki gruczołowo-torbielowate cechują się długim okresem latencji przerzutów odległych (nawet do 15 lat), a główne lokalizacje przerzutów to płuca i kości. Gao i wsp. w obserwacji 467 chorych leczonych w latach 1963–2009 odnotowali przerzuty odległe u 45 chorych (31,0%), w tym u 20% z nich rozpoznano wczesne zaawansowanie choroby i nie stwierdzono nawrotu miejscowego. Wykazano, że częstość występowania przerzutów jest zależna od podtypu histopatologicznego i wynosi 47,7%, 29,9% oraz 27,3%, odpowiednio w podtypach litym, sitowym i cewkowym (średnio 16–35%) [34]. Inne czynniki ryzyka związane z niekorzystnym rokowaniem co do czasu przeżycia to stopień zaawansowania w chwili rozpoznania, zaawansowany wiek i brak radykalizmu resekcji chirurgicznej [4].

Ze względu na specyficzny przebieg kliniczny długoletnią obserwację zaleca się szczególnie u chorych z podtypem litym ACC, u których występuje istotny odsetek przerzutów odległych. W obserwacji 20-letniej, w interwałach 5-, 10-, 15- i 20-letnich, odsetki OS u chorych z przerzutami odległymi wynosiły odpowiednio 69,1%, 45,7%, 26,5% i 14,3%, a u chorych bez przerzutów — 85,6%, 67,4%, 57,6% i 50,4%. Wykazano, że więcej niż połowa chorych z przerzutami odległymi umiera w ciągu 10 lat, a więcej niż połowa chorych bez przerzutów przeżywa 20 lat od rozpoznania ACC [34]. W badaniu Sunga i wsp. mediana przeżycia chorych na ACC z przerzutami odległymi wynosiła 38 miesięcy (1–149 miesięcy), a z kolei w badaniach Matsuby i wsp. oraz Gao i wsp. odpowiednio 48 miesięcy i 36 miesięcy [34–36].

Monteiro i wsp. stwierdzili, że przerzuty odległe najczęściej rozpoznawano w płucach (78,6%) oraz w wątrobie i kościach (21%), rzadziej zaś w nerkach i mózgu (ok. 3,5%). Zaobserwowano, że chorzy z ograniczonymi przerzutami do płuc cechują się korzystniejszym rokowaniem w porównaniu z pozostałymi chorymi z przerzutami [4].

Leczenie radykalne

Leczeniem z wyboru we wczesnych stopniach zaawansowania ACC jest zabieg chirurgiczny. Wskazania do zastosowania uzupełniającej radioterapii obejmują wąski lub dodatni margines chirurgiczny bez możliwości radykalizacji, obecność przerzutów w węzłach chłonnych, znaczne zaawansowanie miejscowe lub naciekanie okołonerwowe. Mimo że do tej pory nie przeprowadzono prospektywnych badań klinicznych, to wyniki analiz retrospektywnych wskazują, że chorzy

odnoszą korzyść z takiego postępowania. Przykładowo, wyniki badania przeprowadzonego przez *Dutch Head and Neck Oncology Cooperative Group* wykazały niższy odsetek nawrotów miejscowych po zastosowaniu uzupełniającej radioterapii [14]. Doświadczenia brytyjskie, oparte na analizie 50 przypadków chorych na raka ślinianki, również potwierdziły wysokie — sięgające 96% — odsetki wyleczeń miejscowych po zastosowaniu uzupełniającej radioterapii po leczeniu chirurgicznym z oszczędzeniem nerwu twarzonego. W retrospektywnym badaniu Miglianico i wsp. odsetek przypadków bez nawrotu w 5-letnim okresie obserwacji u chorych leczonych uzupełniająco napromienianiem wyniósł 78% w porównaniu z 44% u chorych po wyłącznej chirurgii [40]. W innym, historycznym już badaniu, Simpson i wsp. odnotowali odsetki 10-letniego miejscowego wyleczenia wynoszące odpowiednio 83% i 25% u chorych otrzymujących uzupełniającą radioterapię i leczonych wyłącznie chirurgicznie [3, 41]. Mendenhall i wsp. wykazali odsetki wyleczeń miejscowych 5- i 10-letnich oraz obserwowanych w całej badanej populacji w przypadku samodzielnej radioterapii i chirurgii z uzupełniającą radioterapią wynoszące odpowiednio 56% i 94% oraz 43%, 91% oraz całkowitej kontroli 77% i 69%. Pięcio- i dziesięcioletnie odsetki czasu wolnego od przerzutów odległych wynosiły 80% i 73%. Odsetki 5- i 10-letnich OS wynosiły: dla samodzielnej radioterapii 57% i 42%, dla chirurgii z uzupełniającą radioterapią 77% i 55%, a w całej badanej populacji 68% i 49%. Najważniejszymi czynnikami wpływającymi na OS w analizie wieloczynnikowej okazały się wielkość guza ($p = 0,0043$) i kliniczna inwazja okołonerwowa ($p = 0,0011$) [42].

W przypadku znacznego miejscowego zaawansowania, wykluczającego zastosowanie chirurgii, postępowaniem z wyboru jest radioterapia. W wielu sytuacjach napromienianie ma charakter paliatywny, zmniejszający dolegliwości zależne od nowotworu [14].

Interesujące wyniki dotyczą zastosowania w ACC radioterapii z wykorzystaniem szybkich neutronów. Metoda ta cechuje się w teorii wyższą skutecznością biologiczną w porównaniu z konwencjonalną radioterapią z użyciem wiązki fotonów lub elektronów. Odsetek wyleczeń miejscowych w małym badaniu III fazy po leczeniu neutronami wyniósł 56%, a po napromienianiu fotonami 17% ($p = 0,009$) [14, 43].

Niestety, radioterapia neutronowa jest obciążona większą częstością późnych powikłań, jak również zwiększonym odsetkiem występowania przerzutów odległych, choć to drugie zjawisko może być efektem dłuższego czasu przeżycia. Te doniesienia potwierdzają wyniki kolejnych badań. Obecnie radioterapia z wykorzystaniem neutronów nie jest rekomendowana w ACC [14, 42, 43].

Dane dotyczące skuteczności zastosowania radiochemioterapii, zarówno jako leczenia samodzielnej,

jak i uzupełniającego po zabiegu operacyjnym, są ograniczone. Wynika to między innymi z faktu, że cisplatyna, która jest cytostatykiem najczęściej stosowanym w skojarzeniu z radioterapią, wykazuje ograniczoną aktywność w ACC. W badaniu retrospektywnym oceniającym skuteczność chemioradioterapii (RADPLAT) z dotętniczym podawaniem cisplatyny Samant i wsp. odnotowali odpowiedź terapeutyczną u 14 na 16 chorych (7 odpowiedzi całkowitych i 7 częściowych). Całkowite odsetki odpowiedzi, nawrotów i wyleczeń miejscowych w okresie 5-letniej obserwacji wynosiły odpowiednio 87%, 39% i 61%. Progresję stwierdzono u 8 chorych, w tym w 5 przypadkach w postaci przerzutów odległych, a w 3 — w postaci nawrotu miejscowego [44].

Ze względu na ograniczoną populację chorych poddawanych chemioradioterapii z wykorzystaniem cisplatyny stosowanej w formie dożyłnej lub dotętnicznej dane o skuteczności tej metody należy interpretować ostrożnie, zwłaszcza te dotyczące kontroli przerzutów odległych, ze względu na specyficzną kinetykę wzrostu komórek ACC i długi okres latencji objawów obserwowany w tym nowotworze. Niemniej jednak nie można wykluczyć, że może być to skuteczna metoda terapeutyczna dla określonych populacji chorych [43, 44]. Obecnie prowadzone jest badanie kliniczne dotyczące oceny skuteczności uzupełniającego leczenia skojarzonego w porównaniu z samodzielną radioterapią u chorych na raka ślinianek po zabiegu operacyjnym z wysokim ryzykiem nawrotu (RTOG 1008 — *A Randomized Phase II/III Study of Adjuvant Concurrent Radiation and Chemotherapy Versus Radiation Alone in Resected High-Risk Malignant Salivary Gland Tumors*) [45]. Niewykluczone, że wyniki tego badania wniosą wiele informacji przydatnych do ustalenia standardu leczenia uzupełniającego u chorych na ACC.

Chemioterapia

Skuteczność standardowej chemioterapii u chorych na ACC, między innymi ze względu na powolną proliferację komórek nowotworowych, jest ograniczona. Wiele analiz oceniających aktywność klasycznej chemioterapii wskazuje na jej niewielką skuteczność [46–48]. Przedmiotem kilku badań był schemat łączący antracykliny z pochodnymi platyny (cyklofosfamid, doksorubicyna i cisplatyna) [46, 49]. Nie wykazano istotnej przewagi schematu trójlekowego nad monoterapią, ale należy zaznaczyć, że do tej pory nie przeprowadzono dużych, prospektywnych badań z losowym doбором chorych, porównujących schematy wielo- i jednolekowe [46]. W 2016 roku opublikowano podsumowanie prowadzonych w latach 2001–2015 badań nad zastosowaniem chemioterapii w guzach ślinianek, w tym ACC, gruczolakoraku NOS (*adenocarcinoma not otherwise specified*) i raku muko-

epidermalnym (MEC, *mucoepidermoid carcinoma*). Ashish i wsp. są autorami jednego z nielicznych dużych opracowań dotyczących zastosowania chemioterapii u chorych na ACC [46]. Wykazano, że w większości badań stosowano w schematach wielolekowych cisplatinę lub karboplatinę. Rakowi gruczołowo-torbielowatemu poświęcono blisko połowę wspomnianych analiz. Podkreślono, że wyniki czterech badań mogą wskazywać na potencjalną skuteczność schematów wielolekowych zawierających pochodne platyny. Airoidi i wsp. w małym, randomizowanym badaniu odnotowali wyższe odsetki odpowiedzi terapeutycznych u chorych leczonych cisplatiną i winorelbiną w porównaniu z chorymi przyjmującymi samą winorelbinę (odpowiednio 44% i 20%). Wskaźnik obiektywnych odpowiedzi (ORR, *objective response rate*), jak również OS wykazywały trend do istotności statystycznej na korzyść ramienia skojarzonego [50]. W innej analizie prezentowanej w tej publikacji, dotyczącej chemioterapii złożonej z cisplatiną i mitoksantronu, odnotowano odsetek obiektywnych odpowiedzi na poziomie 14% i medianę OS wynoszącą 27 miesięcy [51]. Wyniki analizy przeprowadzonej przez *National Cancer Institute of Canada Clinical Trials Group* wykazały u chorych z zaawansowanymi rakami ślinianek, w tym ACC, leczonych cisplatiną i gemcytabiną 24% obiektywnych odpowiedzi. U 4 na 8 chorych z gruczolakorakiem odnotowano częściową odpowiedź, a w jednym przypadku odpowiedź całkowitą [52, 53]. Wyniki dotyczące zastosowania schematu trójlekowego (cisplatiną/karboplatiną, epirubicyną i 5-fluorouracyl), które opublikowali Ross i wsp., u 8 chorych na ACC świadczyły o niskiej skuteczności leczenia, a obiektywną odpowiedź odnotowano w pojedynczym przypadku. Autorzy podkreślali jednak potencjalne korzyści w zakresie czasu przeżycia, którego mediana wynosiła 27 miesięcy. Krytycznie należy odnotować, że wiodący wpływ na czas przeżycia mógł mieć naturalnie wolny przebieg nowotworu [53, 54].

Doniesienia co skuteczności chemioterapii jednolekowej również są ograniczone. W 2006 roku wyniki badania *Eastern Cooperative Oncology Group* (EORTC) z wykorzystaniem paklitakselu wykazały 18% odpowiedzi, ale wyłącznie w przypadku chorych z gruczolakorakiem lub MEC (29% gruczolakorak i 21% MEC); nie obserwowano obiektywnych odpowiedzi u chorych na ACC. Całkowite przeżycia były porównywalne dla wszystkich podtypów, co tylko potwierdziło inne spostrzeżenia, że zastosowanie terapii systemowej nie przekłada się zwiększenie korzyści w zakresie całkowitego przeżycia w rozsianym raku ślinianki [46, 55]. U pacjentów z ACC nie zaobserwowano żadnych korzyści w badaniu z zastosowaniem gemcytabiny.

Opierając się na obecnej wiedzy, można uznać za celowe rekomendowanie indywidualnego rozważania wskazań do chemioterapii, z uwzględnieniem natu-

ralnie wolnego w wielu przypadkach przebiegu ACC. U chorych bezobjawowych wdrożenie chemioterapii powinno być odroczone do czasu wystąpienia dolegliwości lub dynamicznej progresji nowotworu. Brak jest wiarygodnych danych świadczących o możliwości wpływu jakiegokolwiek schematu chemioterapii na czas przeżycia chorych na ACC.

Leczenie ukierunkowane molekularnie

Brak zadowalającej skuteczności standardowej chemioterapii, jak również wykorzystywanie nowoczesnych molekularnych technik diagnostycznych powodują rozwój doświadczeń nad wykorzystaniem leczenia ukierunkowanego molekularnie w ACC. Przesłanką do zastosowania tego typu terapii jest obecność licznych nieprawidłowości molekularnych, które mogą stanowić cel terapeutyczny. Teoretycznie atrakcyjnym celem wydawała się nadekspresja C-KIT, występująca w dużym odsetku komórek ACC (65–90%) [3, 14, 46, 53]. Niestety, wyniki badań z zastosowaniem imatynibu okazały się niezadowalające, a obiektywną odpowiedź uzyskano tylko u 2 na 42 chorych w 4 badaniach fazy II. Dołączenie cisplatiną nie zwiększyło liczby odpowiedzi terapeutycznych. Nie można wykluczyć, że u podstaw tego zjawiska leży brak aktywności molekularnej receptorów C-KIT, pomimo wykazywanej nadekspresji. Nie odnotowano również obecności mutacji w eksonie 9. lub 11. C-KIT w komórkach ACC, stwierdzanej w nowotworach podścieliskowych przewodu pokarmowego [46, 56–59].

Podjęto także próby zastosowania przeciwciał monoklonalnych i inhibitorów kinaz tyrozynowych, takich jak cetuksymab, gefitynib i lapatynib [46, 60–62, 64–66]. W przypadku zastosowania gefitynibu lub lapatynibu nie odnotowano obiektywnych odpowiedzi terapeutycznych, ale u 79% chorych leczonych lapatynibem wystąpiła stabilizacja, u 36% z nich trwająca 6 miesięcy i dłużej [64]. Z kolei w doświadczeniu z zastosowaniem cetuksymabu i cisplatiną u chorych z dodatnim receptorem nabłonkowego czynnika wzrostu (EGFR, *epidermal growth factor receptor*) odsetek całkowitych odpowiedzi wynosił 22% (u 2/9 chorych), a częściowych również 22% (2/9 chorych) [57]. U chorych z odległymi przerzutami częściowe odpowiedzi stwierdzono u 42% chorych (5/9 chorych). W porównaniu z gefitynibem i lapatynibem cetuksymab wydaje się cechować większą skutecznością, choć niewielka liczebność grupy leczonych chorych nakazuje ostrożność w tego typu stwierdzeniach [46, 64].

Przedmiotem wielu badań były również inhibitory wielokinazowe, takie jak dowitinib, aksytynib, sunitynib, sorafenib i regorafenib. W badaniu z zastosowaniem sunitynibu nie odnotowano całkowitych odpowiedzi. Trzy kolejne badania wykazały odsetek odpowiedzi

częściowych wynoszący około 10% (2/19 chorych, 10,5% dla dowitinibu, 3/33 chorych, 9% dla aksytynibu i 2/19 chorych (10,5%) w grupie sorafenibu) [59]. Sorafenib był oceniany w dwóch badaniach, z których jedno było ograniczone do chorych na ACC, a jedno dotyczyło populacji mieszanej. Thomson odnotował 11% całkowitych odpowiedzi i medianę OS wynoszącą 19,6 miesiąca u chorych na ACC. Podobnie Locati i wsp. odnotowali ogólny wskaźnik odpowiedzi na poziomie 16%, z różnicą obserwowaną u chorych na ACC w porównaniu z innymi (11 vs. 22%) [46].

Podczas ASCO 2018 zaprezentowano wyniki 2 badań II fazy, w których oceniano skuteczność w nawrotowym/przerzutowym ACC kolejnego inhibitora kinazy tyrozynowej — lenwatinibu — selektywnego, hamującego aktywność kinazy dla VEGFR1–3, FGR 1–4 oraz PDGF.

Tchekmedyan i wsp. wykazali, że u 15,6% chorych wystąpiła częściowa remisja, stabilizację choroby uzyskano u 75%, a czas wolny do progresji wyniósł 16,4 miesiąca [67]. Natomiast Locati i wsp. wykazali łączny odsetek częściowych i całkowitych odpowiedzi na poziomie 27% [68].

Mimo obecności w analizach molekularnych ACC znacznego odsetka mutacji obejmującej szlak FGF-PI3K-AKT nie odnotowano, aby chorzy odnosili korzyści z leczenia inhibitorem AKT MK-2206 i inhibitorem mTOR — ewerolimusem [46]. Podobnie nelfinawir, inhibitor proteosomu, który okazał się skuteczny w hamowaniu AKT, nie wpływał na uzyskanie obiektywnych odpowiedzi u chorych na ACC [46]. Nie można wykluczyć, że przyczyną tego zjawiska jest brak określonych zmian genetycznych na tym szlaku, stanowiących cel terapeutyczny w każdej linii komórkowej.

Nie odnotowano korzyści z zastosowania worynostatu, inhibitora deacetylazy histonowej (odsetek odpowiedzi ok. 3%), chociaż teoretycznie w ACC powinny występować zaburzenia w regulacji epigenetycznej [46].

Szczególnie obiecujące wyniki dotyczyły leczenia inhibitorem erybuliny. Odnotowano odsetek obiektywnych częściowych odpowiedzi wynoszący 10% [46, 65]. Można sądzić, że zastosowanie inhibitorów erybuliny u chorych z zaawansowaną lub przerzutową postacią ACC będzie stanowiło bardzo obiecujący kierunek dalszych badań. Inne potencjalne cele doświadczeń to transkrypty fuzyjne, takie jak ETV6-NTRK3 [43, 46, 64, 65], które charakteryzują część nowotworów złośliwych gruczołów ślinowych i prawdopodobnie mogą być kolejnymi punktami uchwytu dla specyficznych inhibitorów (NCT02576431).

Obecne doniesienia z prospektywnych badań klinicznych, wskazujące na uzyskanie coraz dłuższych okresów kontroli choroby w ACC, dają podstawę do podjęcia dalszych poszukiwań skutecznych terapii ukierunkowanych molekularnie. Przypuszczalnie jest to najbardziej efektywny kierunek doświadczeń klinicznych.

Terapia hormonalna

Chociaż dotychczas nie przeprowadzono żadnych badań prospektywnych oceniających skuteczność leczenia hormonalnego u chorych na ACC, to cel terapeutyczny może stanowić w tym wypadku obecność ekspresji receptora androgenowego.

Dane pochodzące z retrospektywnego badania z wykorzystaniem bikalutamidu i triptoreliny wskazują na odpowiedź terapeutyczną na poziomie 65% [46]. Locati i wsp. odnotowali w swojej analizie odsetek całkowitych odpowiedzi wynoszący 20% [43, 44, 46]. Wykazano również skuteczność hormonalnej terapii drugiego rzutu za pomocą abirateronu, inhibitora CYP17, po niepowodzeniu deprywacji androgenów w pierwszej linii [46]. Obecnie w Europie EORTC prowadzi randomizowane, wieloośrodkowe badanie II fazy mające na celu ocenę skuteczności deprywacji androgenów w rakach ślinianek z dodatnią ekspresją receptorów androgenowych (NCT01969578) [45].

Immunoterapia

Immunoterapia jest jednym z najbardziej obiecujących kierunków rozwoju leczenia systemowego w onkologii. Podejmowane są również badania kliniczne dotyczące oceny skuteczności immunoterapii u chorych na ACC. Dotychczasowe doświadczenia przedkliniczne sugerują, że ekspresja liganda programowanej śmierci (PD-L1, *programmed death ligand-1*) wiąże się z niekorzystnym przeżyciem wolnym od choroby i prawdopodobnie całkowitym przeżyciem [56]. Przedstawione podczas ASCO w 2016 roku wstępne dane z badania fazy 1b KEYNOTE-028, które dotyczyło chorych z nie-ACC, wykazały u 12 chorych (46%) stabilizację choroby, a czas do progresji wynosił 20,7 miesiąca. W przypadku ACC w niewielkiej liczbie badań klinicznych wypróbowano szczepionki przeciwnowotworowe i immunoterapię adoptywną, w których wykorzystano komórki aktywne limfokinami (LAK, *lymphokine-activated killer cells*) i cytokiny [59].

Badanie *in vitro* immunoterapii na linii komórkowej ACC wyprowadzonej przez chińską grupę badaczy potwierdziło, że komórki LAK wykazywały cytotoksyczność wobec komórek ACC. Autorzy wywnioskowali też, że zarówno czynnik martwicy nowotworu α (TNF- α , *tumor necrosis factor α*), jak i interferon γ (IFN- γ) mogą wzmacniać ten proces cytotoksyczny. Wcześniej opisywano, że te cytokiny wywoływały różnicowanie i apoptozę. Innym celem terapeutycznym, który stanowi przedmiot badań, są receptory CTLA4 oraz PDL1, ale dostępne dane są ograniczone. Niezbędne jest przeprowadzenie prób klinicznych ukierunkowanych wyłącznie na ACC [59].

Podsumowanie

Standardem leczenia radykalnego chorych na ACC pozostaje chirurgia skojarzona z radioterapią. Nierozwiązanym problemem jest postępowanie w przypadku przerzutów odległych lub nieoperacyjnych nawrotów, co wiąże się z opornością ACC na konwencjonalne leczenie systemowe. Aplikacja nowoczesnych metod diagnostyki molekularnej i genomicznej oraz terapii ukierunkowanej molekularnie do praktyki klinicznej znacząco wpłynęła na zwiększenie odsetka całkowitych wyleczeń i wydłużenie czasu przeżycia u chorych na nowotwory złośliwe. Dotychczas uzyskane wyniki prowadzonych doświadczeń klinicznych pozwalają sadzić, że również w przypadku tak odmiennego od innych nowotworu, jakim jest ACC, będzie można uzyskać zadowalające odpowiedzi kliniczne, które przełożą się na wydłużenie odsetka OS w zaawansowanych postaciach. Najbardziej obiecującym kierunkiem badań wydaje się analiza skuteczności erybuliny, inhibitora dynamicznej niestabilności mikrotubul w ACC. Wstępne wyniki są bardzo zachęcające.

Kolejny atrakcyjny kierunek badań stanowi wykorzystanie immunoterapii w ACC. Ze względu na rzadkie występowanie tego nowotworu oraz jego odmienną biologię jak najbardziej uzasadnione jest, aby ta grupa chorych była leczona w ośrodkach referencyjnych z dostępem do bazy doświadczałnej, w tym pracowni diagnostycznych wykorzystujących najnowsze techniki molekularne i genomiczne. Chorzy z zaawansowanymi postaciami ACC powinni mieć możliwość uczestniczenia w badaniach klinicznych. W przypadku tak heterogenicznych raków, jakimi są ACC, trzeba unikać podejścia *uni-size*. Przy wyborze terapii należy się kierować stopniem zaawansowania, stopniem sprawności, obecnością chorób współistniejących, a przede wszystkim preferencjami samego chorego co do wyboru optymalnego sposobu postępowania. W klasycznych zaawansowanych postaciach ACC o wolnym przebiegu, szczególnie w podtypach sitowym i tubularnym, można rozważać obserwację.

Raki gruczołowo-torbielowate stanowią nadal wyzwanie dla onkologa. Wymagają doświadczenia i multidyscyplinarnego podejścia do chorego. Mimo aplikacji innowacyjnych metod diagnostycznych do praktyki klinicznej i postępu w leczeniu ACC wciąż pozostają złożonym problemem dla diagnosty i terapeutę, częstym „paradoksem” onkologii. Należy mieć nadzieję, że współpraca interdyscyplinarna z wykorzystaniem medycyny translacyjnej pozwoli zmienić oblicze tej rzadkiej i nadal tajemniczej choroby.

Piśmiennictwo

1. Martínez-Rodríguez N, Leco-Berrocal I, Rubio-Alonso L, et al. Epidemiology and treatment of adenoid cystic carcinoma of the minor salivary glands: a meta-analytic study. *Med Oral Patol Oral Cir Bucal*. 2011; 16(7): e884–e889, doi: 10.4317/medoral.17200, indexed in Pubmed: 21743416.

2. Rinaldo A, Shaha AR, Pellitteri PK, et al. Management of malignant sublingual salivary gland tumors. *Oral Oncol*. 2004; 40(1): 2–5, indexed in Pubmed: 14662408.
3. Dillon P, Chakraborty S, Moskaluk C, et al. Adenoid cystic carcinoma: a review of recent advances, molecular targets, and clinical trials. *Head & Neck*. 2015; 38(4): 620–627, doi: 10.1002/hed.23925.
4. Monteiro D, Lino J, Bernardo T, et al. Adenoid cystic carcinoma of the head and neck: epidemiology and predictors of prognosis. *Int J Head Neck Surg*. 2013; 02(05): 165–173, doi: 10.4236/ijhns.2013.25036.
5. Spiro RH, Huvos AG. Stage means more than grade in adenoid cystic carcinoma. *Am J Surg*. 1992; 164(6): 623–628, doi: 10.1016/s0002-9610(05)80721-4, indexed in Pubmed: 1334380.
6. Khan AJ, DiGiovanna MP, Ross DA, et al. Adenoid cystic carcinoma: a retrospective clinical review. *Int J Cancer*. 2001; 96(3): 149–158, doi: 10.1002/ijc.1013, indexed in Pubmed: 11410883.
7. Chummun S, McLean NR, Kelly CG, et al. Adenoid cystic carcinoma of the head and neck. *Br J Plast Surg*. 2001; 54(6): 476–480, doi: 10.1054/bjps.2001.3636, indexed in Pubmed: 11513507.
8. Spiro RH, Huvos AG, Strong EW. Adenoid cystic carcinoma of salivary origin. A clinicopathologic study of 242 cases. *Am J Surg*. 1974; 128(4): 512–520, doi: 10.1016/0002-9610(74)90265-7, indexed in Pubmed: 4371368.
9. Prasad AR, Savera AT, Gown AM, et al. The myoepithelial immunophenotype in 135 benign and malignant salivary gland tumors other than pleomorphic adenoma. *Arch Pathol Lab Med*. 1999; 123(9): 801–806, doi: 10.1043/0003-9985(1999)123<0801:TMIIA>2.0.CO;2, indexed in Pubmed: 10458827.
10. Moskaluk CA. Adenoid cystic carcinoma: clinical and molecular features. *Head Neck Pathol*. 2013; 7(1): 17–22, doi: 10.1007/s12105-013-0426-3, indexed in Pubmed: 23463073.
11. Choi Y, Kim SB, Yoon D, et al. Clinical characteristics and prognostic factors of adenoid cystic carcinoma of the head and neck. *Laryngoscope*. 2013; 123(6): 1430–1438, doi: 10.1002/lary.23976.
12. Azumi N, Battifora H. The cellular composition of adenoid cystic carcinoma. An immunohistochemical study. *Cancer*. 1987; 60(7): 1589–1598, doi: 10.1002/1097-0142(19871001)60:7<1589::aid-cn-cr2820600729>3.0.co;2-u, indexed in Pubmed: 2441847.
13. Caselitz J, Schulze I, Seifert G. Adenoid cystic carcinoma of the salivary glands: an immunohistochemical study. *J Oral Pathol*. 1986; 15(6): 308–318, doi: 10.1111/j.1600-0714.1986.tb00631.x.
14. Adelstein DJ, Shlomo A, Koyfman A, et al. Biology and management of salivary gland cancers. *Semin Radiat Oncol*. 2012; 22(3): 245–253, doi: 10.1016/j.semradonc.2012.03.009, indexed in Pubmed: 22687949.
15. Piotrowska-Seweryn A, Pietruszka K, Groszkiewicz K, et al. Rak gruczołowo-torbielowaty regionu głowy i szyi — trudności diagnostyczne i metody leczenia. *Otolaryngologia*. 2017; 16(3): 88–93.
16. Vila L, Liu H, Al-Quran S, et al. Identification of c-kit gene mutations in primary adenoid cystic carcinoma of the salivary gland. *Mod Pathol*. 2009; 22(10): 1296–1302, doi: 10.1038/modpathol.2009.95.
17. Frierson H, El-Naggar A, Welsh J, et al. Large scale molecular analysis identifies genes with altered expression in salivary adenoid cystic carcinoma. *Am J Pathol*. 2002; 161(4): 1315–1323, doi: 10.1016/s0002-9440(10)64408-2.
18. Marcinow A, Ozer E, Teknos T, et al. Clinicopathologic predictors of recurrence and overall survival in adenoid cystic carcinoma of the head and neck: a single institutional experience at a tertiary care center. *Head Neck*. 2014; 36(12): 1705–1711, doi: 10.1002/hed.23523, indexed in Pubmed: 24166847.
19. Dong C, Wilhelm D, Koopman P. Sox genes and cancer. *Cytogenet Genome Res*. 2004; 105(2–4): 442–447, doi: 10.1159/000078217, indexed in Pubmed: 15237232.
20. Daa T, Kashima K, Kaku N, et al. Mutations in components of the Wnt signaling pathway in adenoid cystic carcinoma. *Mod Pathol*. 2004; 17(12): 1475–1482, doi: 10.1038/modpathol.3800209.
21. Edwards PC, Bhuiya T, Kelsch RD. C-kit expression in the salivary gland neoplasms adenoid cystic carcinoma, polymorphous low-grade adenocarcinoma, and monomorphic adenoma. *Oral Surg Oral Med Oral Pathol Oral Radiol Endod*. 2003; 95(5): 586–593, doi: 10.1067/moe.2003.31, indexed in Pubmed: 12738950.
22. Kowalski P, Paulino A. Perineural invasion in adenoid cystic carcinoma: Its causation/promotion by brain-derived neurotrophic factor. *Hum Pathol*. 2002; 33(9): 933–936, doi: 10.1053/hupa.2002.128249.
23. Cho KJ, Lee SS, Lee YS. Proliferating cell nuclear antigen and c-erbB-2 oncoprotein expression in adenoid cystic carcinomas of the salivary glands. *Head Neck*. 1999; 21(5): 414–419, indexed in Pubmed: 10402521.

24. Gibbons MD, Manne U, Carroll WR, et al. Molecular differences in mucoepidermoid carcinoma and adenoid cystic carcinoma of the major salivary glands. *Laryngoscope*. 2001; 111(8): 1373–1378, doi: 10.1097/00005537-200108000-00011, indexed in Pubmed: 11568571.
25. Chiang CP, Chen CH, Liu BY, et al. Expression of transforming growth factor-alpha in adenoid cystic carcinoma of the salivary gland. *J Formos Med Assoc*. 2001; 100(7): 471–477, indexed in Pubmed: 11579613.
26. Dori S, Trougouboff P, David R, et al. Immunohistochemical evaluation of estrogen and progesterone receptors in adenoid cystic carcinoma of salivary gland origin. *Oral Oncol*. 2000; 36(5): 450–453, indexed in Pubmed: 10964052.
27. Altar CA, Cai N, Bliven T, et al. Anterograde transport of brain-derived neurotrophic factor and its role in the brain. *Nature*. 1997; 389(6653): 856–860, doi: 10.1038/39885, indexed in Pubmed: 9349818.
28. Zhou XF, Rush RA. Endogenous brain-derived neurotrophic factor is anterogradely transported in primary sensory neurons. *Neuroscience*. 1996; 74(4): 945–951, doi: 10.1016/0306-4522(96)00237-0.
29. Ho AS, Kannan K, Roy DM, et al. The mutational landscape of adenoid cystic carcinoma. *Nat Genet*. 2013; 45(7): 791–798, doi: 10.1038/ng.2643, indexed in Pubmed: 23685749.
30. Persson F, Fehr A, Sundelin K, et al. Studies of genomic imbalances and the MYB-NFIB gene fusion in polymorphous low-grade adenocarcinoma of the head and neck. *Int J Oncol*. 2012; 40(1): 80–84, doi: 10.3892/ijco.2011.1190, indexed in Pubmed: 21901247.
31. Persson M, Andrén Y, Moskaluk CA, et al. Clinically significant copy number alterations and complex rearrangements of MYB and NFIB in head and neck adenoid cystic carcinoma. *Genes Chromosomes Cancer*. 2012; 51(8): 805–817, doi: 10.1002/gcc.21965, indexed in Pubmed: 22505352.
32. Del Negro A, Ichihara E, Tincani AJ, et al. Laryngeal adenoid cystic carcinoma: case report. *Sao Paulo Med J*. 2007; 125(5): 295–296, indexed in Pubmed: 18094899.
33. Singh FM, Mak SY, Bonington SC, et al. Patterns of spread of head and neck adenoid cystic carcinoma. *Clin Radiol*. 2015; 70: 644–653, doi: 10.1016/j.crad.2015.01.013Epub2015Mar11.
34. Gao M, Hao Y, Huang MX, et al. Clinicopathological study of distant metastases of salivary adenoid cystic carcinoma. *Int J Oral Maxillofac Surg*. 2013; 42(8): 923–928, doi: 10.1016/j.ijom.2013.04.006, indexed in Pubmed: 23706387.
35. Sung MW, Kim K, Kim JW, et al. Clinicopathologic predictors and impact of distant metastasis from adenoid cystic carcinoma of the head and neck. *Arch Otolaryngol Head Neck Surg*. 2003; 129(11): 1193, doi: 10.1001/archotol.129.11.1193.
36. Matsuba H, Spector G, Thawley S, et al. Adenoid cystic salivary gland carcinoma: a histopathologic review of treatment failure patterns. *Cancer*. 1986; 57(3): 519–524, doi: 10.1002/1097-0142(19860201)57:3<519::aid-cnrcr2820570319>3.0.co;2-v.
37. North C, Lee DJ, Piantadosi S, et al. Carcinoma of the major salivary glands treated by surgery or surgery plus postoperative radiotherapy. *Int J Radiat Oncol Biol Phys*. 1990; 18(6): 1319–1326, doi: 10.1016/0360-3016(90)90304-3.
38. Terhaard CHJ, Lubsen H, Rasch CRN, et al. Dutch Head and Neck Oncology Cooperative Group. The role of radiotherapy in the treatment of malignant salivary gland tumors. *Int J Radiat Oncol Biol Phys*. 2005; 61(1): 103–111, doi: 10.1016/j.ijrobp.2004.03.018, indexed in Pubmed: 15629600.
39. Bissett RJ, Fitzpatrick PJ. Malignant submandibular gland tumors. A review of 91 patients. *Am J Clin Oncol*. 1988; 11(1): 46–51, indexed in Pubmed: 3341274.
40. Miglianico L, Eschwege F, Marandas P, et al. Cervico-facial adenoid cystic carcinoma: study of 102 cases. Influence of radiation therapy. *Int J Radiat Oncol Biol Phys*. 1987; 13(5): 673–678, doi: 10.1016/0360-3016(87)90284-7, indexed in Pubmed: 3032876.
41. Simpson JR, Thawley SE, Matsuba HM. Adenoid cystic salivary gland carcinoma: treatment with irradiation and surgery. *Radiology*. 1984; 151(2): 509–512, doi: 10.1148/radiology.151.2.6324280, indexed in Pubmed: 6324280.
42. Mendenhall W, Morris C, Amdur R, et al. Radiotherapy alone or combined with surgery for adenoid cystic carcinoma of the head and neck. *Head Neck*. 2004; 26(2): 154–162, doi: 10.1002/hed.10380.
43. Laramore GE, Krall JM, Griffin TW, et al. Neutron versus photon irradiation for unresectable salivary gland tumors: final report of an RTOG-MRC randomized clinical trial. *Radiation Therapy Oncology Group. Medical Research Council. Int J Radiat Oncol Biol Phys*. 1993; 27(2): 235–240, doi: 10.1016/0360-3016(93)90233-l, indexed in Pubmed: 8407397.
44. Samant S, Brekel MV, Kies M, et al. Concurrent chemoradiation for adenoid cystic carcinoma of the head and neck. *Head Neck*. 2011; 34(9): 1263–1268, doi: 10.1002/hed.21905.
45. <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT01220583> (29.04.2019).
46. Chintakuntlawar A, Okuno S, Price K. Systemic therapy for recurrent or metastatic salivary gland malignancies. *Cancers Head Neck*. 2016; 1(1), doi: 10.1186/s41199-016-0011-z.
47. Lagha A, Chraiet N, Ayadi M, et al. Systemic therapy in the management of metastatic or advanced salivary gland cancers. *Head Neck Oncol*. 2012; 4(1), doi: 10.1186/1758-3284-4-19.
48. Laurie S, Ho A, Fury M, et al. Systemic therapy in the management of metastatic or locally recurrent adenoid cystic carcinoma of the salivary glands: a systematic review. *Lancet Oncol*. 2011; 12(8): 815–824, doi: 10.1016/s1470-2045(10)70245-x.
49. Laurie SA, Licitra L. Systemic therapy in the palliative management of advanced salivary gland cancers. *J Clin Oncol*. 2006; 24(17): 2673–2678, doi: 10.1200/JCO.2005.05.3025, indexed in Pubmed: 16763282.
50. Airoldi M, Pedani F, Succo G, et al. Phase II randomized trial comparing vinorelbine versus vinorelbine plus cisplatin in patients with recurrent salivary gland malignancies. *Cancer*. 2001; 91(3): 541–547, doi: 10.1002/1097-0142(20010201)91:3<541::aid-cnrcr1032>3.0.co;2-y.
51. Gedlicka C, Schüll B, Formanek M, et al. Mitoxantrone and cisplatin in recurrent and/or metastatic salivary gland malignancies. *Anticancer Drugs*. 2002; 13(5): 491–495, indexed in Pubmed: 12045460.
52. Laurie S, Siu L, Winquist E, et al. A phase 2 study of platinum and gemcitabine in patients with advanced salivary gland cancer. *Cancer*. 2010; 116(2): 362–368, doi: 10.1002/cncr.24745.
53. Gilbert J, Li Yi, Pinto HA, et al. Phase II trial of taxol in salivary gland malignancies (E1394): a trial of the Eastern Cooperative Oncology Group. *Head Neck*. 2006; 28(3): 197–204, doi: 10.1002/hed.20327, indexed in Pubmed: 16470745.
54. Holst VA, Marshall CE, Moskaluk CA, et al. KIT protein expression and analysis of c-kit gene mutation in adenoid cystic carcinoma. *Mod Pathol*. 1999; 12(10): 956–960, indexed in Pubmed: 10530560.
55. Ross PJ, Teoh EM, A'hern RP, et al. Epirubicin, cisplatin and protracted venous infusion 5-Fluorouracil chemotherapy for advanced salivary adenoid cystic carcinoma. *Clin Oncol (R Coll Radiol)*. 2009; 21(4): 311–314, doi: 10.1016/j.clon.2008.12.009, indexed in Pubmed: 19201585.
56. Hotte SJ, Winquist EW, Lamont E, et al. Imatinib mesylate in patients with adenoid cystic cancers of the salivary glands expressing c-kit: a Princess Margaret Hospital phase II consortium study. *J Clin Oncol*. 2005; 23(3): 585–590, doi: 10.1200/JCO.2005.06.125, indexed in Pubmed: 15659505.
57. Pfeffer MR, Talmi Y, Catane R, et al. A phase II study of Imatinib for advanced adenoid cystic carcinoma of head and neck salivary glands. *Oral Oncol*. 2007; 43(1): 33–36, doi: 10.1016/j.oraloncology.2005.12.026, indexed in Pubmed: 16757202.
58. Guigay JM, Bidault F, Temam S, et al. Antitumor activity of imatinib in progressive highly expressing KIT adenoid cystic carcinoma of the salivary glands: a phase II study. *J Clin Oncol*. 2007; 25(18_suppl): 6086, doi: 10.1200/jco.2007.25.18_suppl.6086.
59. Chae YK, Chung SuY, Davis AA, et al. Adenoid cystic carcinoma: current therapy and potential therapeutic advances based on genomic profiling. *Oncotarget*. 2015; 6(35): 37117–37134, doi: 10.18632/oncotarget.5076, indexed in Pubmed: 26359351.
60. Agulnik M, Cohen EWE, Cohen RB, et al. Phase II study of lapatinib in recurrent or metastatic epidermal growth factor receptor and/or erbB2 expressing adenoid cystic carcinoma and non adenoid cystic carcinoma malignant tumors of the salivary glands. *J Clin Oncol*. 2007; 25(25): 3978–3984, doi: 10.1200/JCO.2007.11.8612, indexed in Pubmed: 17761983.
61. Jakob JA, Kies MS, Glisson BS, et al. Phase II study of gefitinib in patients with advanced salivary gland cancers. *Head Neck*. 2015; 37(5): 644–649, doi: 10.1002/hed.23647, indexed in Pubmed: 24585506.
62. Jensen A, Nikoghosyan A, Hinke A, et al. Combined treatment of adenoid cystic carcinoma with cetuximab and IMRT plus C12 heavy ion boost: ACCEPT [ACC, Erbitux® and particle therapy]. *BMC Cancer*. 2011; 11(1), doi: 10.1186/1471-2407-11-70.
63. Locati LD, Bossi P, Perrone F, et al. Cetuximab in recurrent and/or metastatic salivary gland carcinomas: a phase II study. *Oral Oncol*. 2009; 45(7): 574–578, doi: 10.1016/j.oraloncology.2008.07.010.
64. Hitre E, Budai B, Takácsi-Nagy Z, et al. Cetuximab and platinum-based chemoradio- or chemotherapy of patients with epidermal growth factor receptor expressing adenoid cystic carcinoma: a phase II trial. *Br J Cancer*. 2013; 109(5): 1117–1122, doi: 10.1038/bjc.2013.468.
65. Eaton K, Goulart B, Santana-Davila R, et al. Phase II trial of eribulin for recurrent or metastatic salivary gland cancers. *J Clin Oncol*. 2016; 34(15_suppl): 6095, doi: 10.1200/jco.2016.34.15_suppl.6095.

66. Skálová A, Vanecek T, Sima R, et al. Mammary analogue secretory carcinoma of salivary glands, containing the ETV6-NTRK3 fusion gene: a hitherto undescribed salivary gland tumor entity. *Am J Surg Pathol.* 2010; 34(5): 599–608, doi: 10.1097/PAS.0b013e3181d9efcc, indexed in Pubmed: 20410810.
67. Tchekmedyan V, Sherman E, Dunn L, et al. A phase II study of lenvatinib in patients with progressive, recurrent/metastatic adenoid cystic carcinoma. *J Clin Oncol.* 2018; 36(15_suppl): 6022–6022, doi: 10.1200/jco.2018.36.15_suppl.6022.
68. Locati L, Galbiati D, Calareso G, et al. Phase II study on lenvatinib (LEN) in recurrent and/or metastatic (R/M) adenoid cystic carcinomas (ACC) of the salivary glands (SG) of the upper aerodigestive tract (NCT02860936). *J Clin Oncol.* 2018; 36(15_suppl): 6086, doi: 10.1200/jco.2018.36.15_suppl.6086.

Łukasz Kwinta 

 Katedra i Klinika Onkologii, Uniwersytet Jagielloński — *Collegium Medicum*, Oddział Kliniczny Onkologii, Szpital Uniwersytecki w Krakowie

Profilaktyka gorączki neutropenicznej w leczeniu guzów litych z uwzględnieniem krótko- i długodziałających czynników wzrostu kolonii granulocytów

Febrile neutropenia prophylaxis with short- and long-acting granulocyte colony-stimulating factors during treatment of solid tumours

Artykuł jest tłumaczeniem pracy:

Kwinta Ł. Febrile neutropenia prophylaxis with short- and long-acting granulocyte colony-stimulating factors during treatment of solid tumours. *Oncol Clin Pract* 2020; 16: 9–13. DOI: 10.5603/OCP.2019.0035.

Należy cytować wersję pierwotną.

Adres do korespondencji:

Lek. Łukasz Kwinta
 Katedra i Klinika Onkologii, Uniwersytet
 Jagielloński — *Collegium Medicum*
 Oddział Kliniczny Onkologii,
 Szpital Uniwersytecki w Krakowie
 ul. Śniadeckich 10, 31–531 Kraków
 e-mail: lukasz.kwinta@uj.edu.pl

STRESZCZENIE

Toksyczność hematologiczna chemioterapii stanowi bardzo istotny problem w onkologii. Wprowadzenie do praktyki klinicznej preparatów czynnika wzrostu kolonii granulocytów (G-CSF) należy do najistotniejszych momentów przełomowych w leczeniu wspomagającym. Zastosowanie G-CSF pozwala zmniejszyć ryzyko wystąpienia gorączki neutropenicznej, a także zachować intensywność leczenia poprzez utrzymanie założonego rytmu chemioterapii, co wpływa nie tylko na bezpieczeństwo, ale również na skuteczność leczenia przeciwnowotworowego. Kolejnym ważnym etapem, który umożliwił zwiększenie dostępności do nowoczesnych leków biologicznych, było wprowadzenie leków biopodobnych, w tym biorównoważnych preparatów filgrastimu i pegfilgrastimu.

Słowa kluczowe: neutropenia, gorączka neutropeniczna, krótkodziałające czynniki wzrostu kolonii granulocytów, długodziałające czynniki wzrostu kolonii granulocytów, leki biopodobne

ABSTRACT

Haematological toxicity of chemotherapy is a very important problem in oncology. The introduction of granulocyte colony-stimulating factor (G-CSF) into clinical practice is one of the most important breakthrough moments in supportive care. The use of G-CSF allows to reduce the risk of febrile neutropenia and maintain the intensity of oncological treatment, so increases not only the safety, but also the effectiveness of cancer therapy. The application of biosimilars, including biosimilar filgrastim and pegfilgrastim, was another important step that made it possible to increase access to modern biological medicines.

Key words: neutropenia, febrile neutropenia, short-acting granulocyte colony-stimulating factors, long-acting granulocyte colony-stimulating factors, biosimilars

Wprowadzenie

Toksyczność hematologiczna pozostaje jednym z najczęstszych powikłań chemioterapii. Gorączka neutropeniczna jako powikłanie potencjalnie śmiertelne nadal stanowi bardzo istotny problem w onkologii. Wprowadzenie do praktyki klinicznej filgrastimu [a następnie długodziałających preparatów czynnika wzrostu kolonii granulocytów (G-CSF, *granulocyte colony-stimulating factor*)] należy do najistotniejszych momentów przełomowych w onkologicznym leczeniu wspomagającym i dało onkologom narzędzie pozwalające bezpiecznie i bardziej efektywnie stosować leczenie systemowe. Kolejnym ważnym etapem, który umożliwił zwiększenie dostępności do nowoczesnych leków biologicznych, było wprowadzenie leków biopodobnych, w tym biorównoważnych preparatów filgrastimu i pegfilgrastimu.

Czynnik wzrostu kolonii granulocytów w profilaktyce gorączki neutropenicznej

Czynnik wzrostu kolonii granulocytów jest naturalną cytokiną stymulującą progenitorowe komórki hematopoetyczne, co prowadzi do zwiększenia produkcji i uwalniania neutrofilów ze szpiku kostnego oraz wydłużenia ich przeżycia. Historia badań klinicznych oceniających aktywność i bezpieczeństwo filgrastimu u chorych na nowotwory otrzymujących chemioterapię sięga 1988 roku [1]. Podstawowym wskazaniem do stosowania preparatów G-CSF jest profilaktyka gorączki neutropenicznej. Stosowanie G-CSF w profilaktyce pierwotnej zaleca się w sytuacji, gdy ryzyko wystąpienia gorączki neutropenicznej wynosi 20% lub jest wyższe. Zalecenie to figuruje w wytycznych zarówno krajowych (Polskiego Towarzystwa Onkologii Klinicznej [2]), jak i międzynarodowych, m.in. ESMO (*European Society of Medical Oncology*) [3], ASCO (*American Society of Clinical Oncology*) [4] czy NCCN (*National Comprehensive Cancer Network*) [5]. Podstawowym czynnikiem warunkującym poziom ryzyka jest zastosowany schemat chemioterapii. W przypadku stosowania schematów chemioterapii cechujących się ryzykiem wystąpienia gorączki neutropenicznej na poziomie 10–20% stosowanie G-CSF w profilaktyce pierwotnej może być rozważone w sytuacji współistnienia innych czynników predysponujących do wystąpienia tego powikłania, którymi są:

- wiek ≥ 65 rż.;
- zaawansowana choroba nowotworowa;
- wcześniejszy epizod gorączki neutropenicznej;
- upośledzony stan ogólny [skala sprawności według ECOG (*Eastern Cooperative Oncology Group*) ≥ 2];
- upośledzony stan odżywienia (stężenie albumin < 35 g/l);
- choroby współistniejące (ryzyko wzrasta wraz z ich liczbą), w szczególności choroby układu sercowo-naczyniowego;

- odpowiedź na leczenie (najwyższe ryzyko dotyczy chorych, którzy nie doświadczyli remisji choroby w trakcie leczenia, najmniejsze występuje w razie osiągnięcia całkowitej odpowiedzi na leczenie);
- obecność zapalenia błon śluzowych (*mucositis*) jamy ustnej i/lub przewodu pokarmowego (na ryzyko wpływają stopień nasilenia zapalenia błon śluzowych oraz czas trwania tego powikłania).

Profilaktyka wtórna (po wcześniejszym wystąpieniu gorączki neutropenicznej) obejmuje zapobieganie kolejnym jej epizodom, jak również skrócenie czasu neutropenii, która może spowodować opóźnienie w zastosowaniu kolejnych cykli chemioterapii. Wtórna profilaktykę należy rozważyć zwłaszcza w sytuacji, gdy opóźnienie leczenia systemowego lub redukcja dawek leków mogą mieć istotny wpływ na skuteczność terapii. Dotyczy to przede wszystkim leczenia radykalnego, w którym utrzymanie odpowiedniej intensywności dawki może mieć wpływ na prawdopodobieństwo wyleczenia. Nie wyklucza to oczywiście zastosowania G-CSF w profilaktyce wtórnej u chorych poddawanych leczeniu paliatywnemu. Każdorazowo decyzja ta powinna zostać przeanalizowana w kontekście konkretnej sytuacji klinicznej.

Dysponujemy wieloma badaniami klinicznymi oraz kilkoma metaanalizami i przeglądami systematycznymi podsumowującymi korzyści ze stosowania G-CSF w profilaktyce gorączki neutropenicznej. Kuderer i wsp. w swojej metaanalizie podsumowali wyniki 17 badań klinicznych z randomizacją (w tym jedno oceniające skuteczność formy pegylowanej), w których wzięło udział 3493 chorych. Analiza wykazała znamienne zmniejszenie ryzyka wystąpienia gorączki neutropenicznej [ryzyko względne (RR, *relative risk*) 0,538; 95-procentowy przedział ufności (CI, *confidence interval*) 0,430–0,673], śmiertelności związanej z powikłaniami infekcyjnymi (RR 0,552; 95% CI 0,338–0,902) oraz wczesnej śmiertelności z jakiegokolwiek powodu w trakcie chemioterapii (RR 0,599; 95% CI 0,433–0,830). W grupie pacjentów otrzymujących G-CSF profilaktycznie udało się utrzymać założoną intensywność dawki na poziomie średnio 95,1% (zakres 71,0–95,0%), natomiast wśród chorych otrzymujących placebo — na poziomie 86,7% (91,0–99,0%). Różnica ta była znamienna statystycznie ($p < 0,001$) [6].

Inna metaanaliza, którą opublikowali w 2005 roku Clark i wsp., obejmowała 13 badań (1569 chorych). Wykazała skrócenie hospitalizacji wśród pacjentów otrzymujących pierwotną profilaktykę G-CSF [hazard względny (HR, *hazard ratio*) 0,63; 95% CI 0,49–0,82; $p = 0,0006$] oraz skrócenie czasu do powrotu stężenia neutrofilów do wartości prawidłowych (HR 0,32; 95% CI 0,23–0,46; $p < 0,0001$). Odnotowano graniczne statystycznie zmniejszenie ryzyka zgonu związanego z infekcjami [iloraz szans (OR, *odds ratio*) 0,51; 95% CI 0,26–1,00; $p = 0,05$] oraz nieistotne statystycznie

zmniejszenie śmiertelności całkowitej (OR 0,68; 95% CI 0,43–1,08; $p = 0,1$) [7].

Długodziałające formy G-CSF

Biorąc pod uwagę krótki okres półtrwania filgrastimu i związaną z tym konieczność codziennego podawania leku, podjęto próby chemicznej modyfikacji cząsteczki, mającej na celu wydłużenie czasu eliminacji leku.

Zmodyfikowaną cząsteczkę filgrastimu stanowi pegfilgrastim. Modyfikacja polega na związaniu glikolu polietylenowego (PEG) z cząsteczką filgrastimu na N-końcu łańcucha polipeptydowego. Modyfikacja cząsteczki nie wpływa na oddziaływanie z receptorem dla G-CSF i funkcję biologiczną leku. Jeśli weźmie się pod uwagę wielkość komponenty PEG (ok. 20 kDa), lek praktycznie nie podlega klirensowi nerkowemu. Eliminacja opiera się głównie na klirensie z udziałem neutrofilów (polega na internalizacji leku po związaniu z receptorem dla G-CSF) [8]. Mechanizm ten podlega swoistej autoregulacji — stężenie leku w surowicy zmniejsza się wolniej w okresie nadiru, natomiast jego eliminacja ulega przyspieszeniu w okresie wzrostu stężenia neutrofilów. Biodostępność leku wynosi 60–70%. Po podaniu podskórnym ulega on powolnej absorpcji, a maksymalne stężenie występuje po 1–2 dniach od podania. Ze względu na okres półtrwania (ok. 15–80 godz. wobec 110 min w przypadku filgrastimu) jednorazowe podanie leku nie musi być powtarzane w kolejnych dobach i stanowi pełne leczenie na jeden cykl chemioterapii.

Pegfilgrastim został zarejestrowany przez amerykańską Agencję ds. Żywności i Leków (FDA, *Food and Drug Administration*) oraz Europejską Agencję Leków (EMA, *European Medicines Agency*) w 2002 roku. Lek był przedmiotem dwóch głównych badań III fazy, w których skuteczność jednorazowej dawki pegfilgrastimu porównywano z powtarzanymi codziennie podaniami filgrastimu. W pierwszym ze wspomnianych badań analizie poddano grupę 310 chorych na raka piersi otrzymujących chemioterapię opartą na doksorubicynie i docetakselu. Nie wykazano istotnych różnic w odniesieniu do redukcji czasu trwania neutropenii (1,7 dnia dla pegfilgrastimu i 1,8 dnia dla filgrastimu), natomiast częstość występowania gorączki neutropenicznej była niższa w grupie pegfilgrastimu (odpowiednio 9% i 18%) [9]. W drugim ze wspomnianych badań analizie poddano grupę 157 chorych otrzymujących chemioterapię według podobnego schematu (doksorubicyna z docetakselem). W obu ramionach badania obserwowano podobny czas trwania neutropenii 4. stopnia (odpowiednio 1,8 i 1,6 dnia), natomiast częstość występowania gorączki neutropenicznej wyniosła odpowiednio 13% i 20% [10]. Z kolei Vogel i wsp. porównali skuteczność profilaktyki pegfilgrastimem z zastosowaniem placebo w grupie 928

chorych leczonych docetakselem w monoterapii. Lek był znamienne skuteczniejszy w analizie takich punktów końcowych, jak częstość gorączki neutropenicznej (1% wobec 17%, $p < 0,001$), częstość hospitalizacji związanych z gorączką neutropeniczną (1% wobec 14%, $p < 0,001$) czy stosowanie dożylnych antybiotyków (2% wobec 10%, $p < 0,001$) [11].

Kolejną długodziałającą formą G-CSF (zarejestrowaną w Unii Europejskiej, choć nie w Stanach Zjednoczonych) jest lipegfilgrastim, w którym cząsteczka filgrastimu poddana jest modyfikacji polegającej na związaniu z metoksypolietylenoglikolem poprzez łącznik węglowodanowy (glikopegylowana forma filgrastimu). Skuteczność lipegfilgrastimu była oceniana w dwóch zasadniczych badaniach III fazy. W pierwszym z nich (XM22-03) lek stosowano w profilaktyce neutropenii u 202 chorych na raka piersi poddawanych chemioterapii z wykorzystaniem doksorubicyny i docetakselu. Nie odnotowano znamiennych różnic w zakresie częstości występowania ciężkiej neutropenii [bezwzględna liczba neutrofilów (ANC, *absolute neutrophil count*) $< 0,5 \times 10^9/l$] oraz czasu trwania neutropenii zarówno w pierwszych, jak i w kolejnych cyklach leczenia [12]. W kolejnym badaniu (XM22-04) porównywano skuteczność profilaktyki z zastosowaniem lipegfilgrastimu z placebo. Do badania włączono 375 chorych na niedrobnokomórkowego raka płuca otrzymujących chemioterapię według schematu EP (etopozyd + cisplatyna). Nie udało się osiągnąć pierwszorzędnego punktu końcowego, którym było znamienne statystycznie zmniejszenie częstości gorączki neutropenicznej po pierwszym cyklu chemioterapii. Badanie wykazało natomiast większą skuteczność leku w redukcji czasu trwania głębokiej neutropenii oraz głębokości nadiru [13].

Porównanie skuteczności leków krótko- i długodziałających

Opublikowano wiele badań porównujących skuteczność preparatów G-CSF krótko- i długodziałających. Dostępne dane nie są jednolite, część wyników wskazuje na wyższą skuteczność pegfilgrastimu, inne nie potwierdzają tej obserwacji. Metaanaliza, którą przeprowadzili Pinto i wsp., dotyczyła porównania skuteczności pojedynczej dawki pegfilgrastimu z codziennym dawkowaniem filgrastimu (liczba podań filgrastimu na cykl chemioterapii wynosiła 10–14). Do analizy włączono 5 badań klinicznych, w których wzięło udział 617 chorych. Analiza wykazała wyższą skuteczność pegfilgrastimu w zapobieganiu gorączce neutropenicznej (RR 0,64; 95% CI 0,43–0,97) [14]. Również inna metaanaliza (Cooper i wsp.) wykazała większą skuteczność pegfilgrastimu w zapobieganiu gorączce neutropenicznej. Oceniano w niej skuteczność preparatów G-CSF

u pacjentów poddawanych chemioterapii z powodu nowotworów litych oraz nowotworów hematologicznych. Do metaanalizy włączono 20 badań porównujących skuteczność pierwotnej profilaktyki z brakiem profilaktyki. Łącznie analiza objęła 4710 chorych. Wykazano znamienne statystycznie zmniejszenie względnego ryzyka wystąpienia gorączki neutropenicznej o 49% (95% CI 0,41–0,62), przy czym dla filgrastimu ryzyko względne wyniosło 0,57 (0,48–0,69), natomiast dla pegfilgrastimu 0,30 (0,14–0,65). W części (5) włączonych do metaanalizy badań porównywano skuteczność pegfilgrastimu i filgrastimu, co doprowadziło do uzyskania znamiennej statystycznie różnicy na korzyść formy długodziałającej (HR 0,66, 95% CI 0,44–0,98) [15]. Z kolei Cornes i wsp. nie wykazali znamiennej różnicy w skuteczności w zapobieganiu gorączce neutropenicznej pomiędzy lekami długo- i krótkodziałającymi [choć liczbowo wskazali na niewielką różnicę na korzyść cząsteczek długodziałających (RR 0,86, 95% CI 0,68–1,10)], przeprowadzona przez nich metaanaliza wskazała natomiast na przewagę leków długodziałających w zapobieganiu zarówno redukcji dawkowania leków cytotoksycznych (RR 0,69; 95% CI 0,57–0,83), jak i opóźnieniom w ich podaniach (RR 0,70, 95% CI 0,62–0,79) [16]. Trudno jednoznacznie stwierdzić, czy wspomniane różnice wynikają z rzeczywistej wyższej skuteczności długodziałających form G-CSF, czy raczej ze stosowania zbyt małej całkowitej dawki leków krótkodziałających (szacuje się, że jednorazowe podanie 6 mg pegfilgrastimu stanowi ekwiwalent 11 podań filgrastimu [17, 18]). Bardziej prawdopodobny wydaje się jednak ten drugi scenariusz.

Działania niepożądane

Do najczęstszych działań niepożądanych związanych ze stosowaniem filgrastimu (w tym form długodziałających) należą przejściowe objawy rzekomogrypowe (dolegliwości bólowe kostno-stawowe, mięśniowe, stany podgorączkowe, rzadziej gorączka). Objawy te najczęściej mają łagodne lub umiarkowane nasilenie i ustępują samoistnie. Mogą być łagodzone przy wykorzystaniu leków przeciwbólowych i przeciwzapalnych. W metaanalizie, którą przeprowadzili Kuderer i wsp., objawy tego typu zgłaszało 10,4% chorych z grupy kontrolnej (otrzymujących placebo) oraz 19,6% z grupy otrzymującej G-CSF (RR 4,023; 95% CI 2,156–7,52) [6]. Z kolei jednym z parametrów ocenianych we wspomnianej już metaanalizie Pinto i wsp. była różnica w częstości występowania objawów rzekomogrypowych wśród chorych otrzymujących krótko- i długodziałające formy G-CSF. Analiza ta nie wykazała znamienych statystycznie różnic pomiędzy pegfilgrastimem i filgrastimem w odniesieniu do tego parametru (RR 0,95; 95% CI 0,76–1,19) [14].

Indukowanie nowotworów wtórnych

Istnieją doniesienia wskazujące na związek pomiędzy stosowaniem G-CSF a zwiększonym ryzykiem wystąpienia nowotworów wtórnych: ostrej białaczki szpikowej (AML, *acute myeloid leukemia*) lub zespołu mielodysplastycznego (MDS, *myelodysplastic syndrome*). Lyman i wsp. przeanalizowali 68 badań klinicznych porównujących efekty stosowania filgrastimu z brakiem zastosowania G-CSF. U pacjentów otrzymujących G-CSF wykazano zwiększone ryzyko wystąpienia nowotworów wtórnych (AML, MDS) (RR 1,85; 95% CI 1,19–2,88). Z drugiej strony stosowanie G-CSF przełożyło się na wydłużenie przeżyć całkowitych w zakresie całej analizowanej populacji (RR 0,92; 95% CI 0,90–0,95). Jeszcze większą korzyść stwierdzono w odniesieniu do grupy chorych otrzymujących schematę z zagęszczeniem dawkowania (*dose dense*) (RR 0,86; 95% CI 0,80–0,92) [19]. W dyskusji podkreślono, że ryzyko wystąpienia nowotworów wtórnych indukowanych przez cytostatyki przewyższa wartości stwierdzone dla G-CSF, a potencjalne ryzyko jest rekompensowane poprzez korzyść uzyskiwaną dzięki osiągnięciu lepszych parametrów przeżyć (będących prawdopodobnie następstwem zachowania wyższej intensywności dawek cytostatyków wśród chorych otrzymujących G-CSF).

Leki biopodobne (biorównoważne)

Preparaty G-CSF należą do grupy leków biologicznych (biofarmaceutyków) uzyskiwanych dzięki zastosowaniu metod biotechnologii. Zasadniczą różnicą między biofarmaceutykami a „klasycznymi” lekami stanowi sposób ich produkcji. Biofarmaceutyki to najczęściej wielkocząsteczkowe substancje białkowe o dużej złożoności i skomplikowanej strukturze przestrzennej. Są one produkowane w bioreaktorach przez genetycznie modyfikowane organizmy lub linie komórkowe, np. bakterie *Escherichia coli* (co ma miejsce w przypadku G-CSF), drożdże *Saccharomyces cerevisiae* czy modyfikowane linie komórek ssaczy (np. komórki jajnika chomika chińskiego — CHO).

Podobnie jak w przypadku substancji drobnocząsteczkowych, wygaśnięcie okresu ochrony patentowej dla innowacyjnych leków biotechnologicznych otwiera drogę do wprowadzenia na rynek ich odpowiedników — produktów biopodobnych (biorównoważnych; *biosimilars*). W odniesieniu do klasycznych leków drobnocząsteczkowych, będących produktami syntezy chemicznej, sytuacja jest zdecydowanie łatwiejsza, ponieważ wyprodukowanie leków generycznych prowadzi do powstania cząsteczek o identycznej budowie i właściwościach. Jeśli zaś weźmie się pod uwagę metodę produkcji, w przypadku leków biotechnologicznych i biopodobnych sytuacja jest o wiele

bardziej skomplikowana. W związku z tym rejestracyjne wymagania postawione przez organy rejestracyjne producentom leków biopodobnych są bardziej rozbudowane niż w przypadku leków generycznych.

Pierwsze biopodobne preparaty filgrastimu (biorównoważne w odniesieniu do referencyjnego leku Neupogen®) zostały zarejestrowane przez EMA w 2008 roku i znalazły swoje stałe miejsce w codziennej praktyce klinicznej. Obecnie w Europie zarejestrowanych jest 7 biopodobnych preparatów filgrastimu (Accofil®, Filgrastim Hexal®, Grastofil®, Nivestim®, Ratiograstim®, Tevagrastim® i Zarzio®).

Zupełnie nowym zjawiskiem jest pojawienie się biopodobnych preparatów pegfilgrastimu (oryginalnego leku Neulasta®). Pierwsze leki zostały zarejestrowane w Europie we wrześniu 2018 roku. Obecnie w Europie zarejestrowanych jest 6 leków z tej grupy (Fulphila®, Grasustek®, Pelgraz®, Pelmeg®, Udenyca® i Ziextenzo®). Część z tych leków zarejestrowano na podstawie badań z udziałem zdrowych ochotników. Dysponujemy też czterema badaniami III fazy oceniającymi skuteczność i bezpieczeństwo (biorównoważność) biopodobnych preparatów pegfilgrastimu w populacjach chorych leczonych cytostatykami w związku z rozpoznaniem raka piersi.

Lek biopodobny MYL-1401H (Fulphila®) był oceniany w badaniu III fazy w grupie chorych na raka piersi otrzymujących chemioterapię skojarzoną docetakselem, doksorubicyną oraz cyklofosfamidem w pierwszym rzucie leczenia. Pacjentki kwalifikowano losowo w stosunku 2:1 do ramion badania (MYL-1401H wobec leku referencyjnego Neulasta®). Nie odnotowano znamienych różnic w odniesieniu do pierwszorzędnego punktu końcowego, jakim był średni czas trwania neutropenii $< 0,5 \times 10^9/l$ po pierwszym cyklu chemioterapii, który w obu ramionach wyniósł odpowiednio 1,2 dnia ($\pm 0,93$) oraz 1,2 dnia ($\pm 1,10$). Analiza drugorzędowych punktów końcowych (w tym częstości działań niepożądanych) również wykazała biorównoważność obu leków [20].

Biorównoważność leku Grasustek® (RGB-02) oceniano w randomizowanym zaślepionym badaniu III fazy w grupie 239 chorych na raka piersi otrzymujących chemioterapię opartą na skojarzeniu doksorubicyny i docetakselu. Skuteczność leku badanego oceniano, porównując go z lekiem referencyjnym (Neulasta®). Pacjentki przydzielano do obu grup w stosunku 1:1. W badaniu nie stwierdzono różnic w odniesieniu do pierwszorzędnego punktu końcowego, jakim był czas trwania neutropenii $< 0,5 \times 10^9/l$ po pierwszym cyklu chemioterapii (odpowiednio 1,7 wobec 1,6 dnia). Podobnie nie stwierdzono statystycznie istotnych różnic w analizie drugorzędowych punktów końcowych (m.in. czasu trwania neutropenii po kolejnych cyklach leczenia oraz częstości występowania gorączki neutropenicznej) [21].

Lek Ziextenzo® (LA-EP2006) oceniano w dwóch badaniach III fazy: PROTECT-1 i PROTECT-2 [22, 23]. W obu badaniach wykazano biorównoważność leku względem leku referencyjnego (Neulasta®). Ponadto Blackwell i wsp. opublikowali zbiorczą analizę obu prac potwierdzającą wnioski wynikające z każdej z nich. Do obydwu badań włączono 624 chore na raka piersi, otrzymujące chemioterapię neoadiuwantową lub adiuwantową według schematu TAC (docetaksel, doksorubicyna i cyklofosfamid). Pacjentki randomizowano w stosunku 1:1. W odniesieniu do pierwszorzędnego punktu końcowego (czas trwania neutropenii $< 0,5 \times 10^9/l$ po pierwszym cyklu leczenia) nie wykazano istotnych różnic pomiędzy dwoma lekami ($1,05 \pm 1,055$ dnia dla LA-EP2006 oraz $1,01 \pm 0,958$ dnia dla Neulasty®). Biorównoważność wykazano również w analizie drugorzędowych punktów końcowych (dotyczących zarówno skuteczności, jak i bezpieczeństwa w pierwszym i kolejnych cyklach chemioterapii) [24].


Podsumowanie

Zastosowanie G-CSF pozwala zmniejszyć ryzyko wystąpienia gorączki neutropenicznej, a także zachować intensywność leczenia poprzez utrzymanie założonego rytmu chemioterapii, co bezpośrednio wpływa nie tylko na bezpieczeństwo, ale również na skuteczność leczenia przeciwnowotworowego. Wysoki koszt produkcji leków biotechnologicznych stał się jednym z czynników determinujących rozwój przemysłu leków biopodobnych. Tak jak w przypadku „klasycznych” leków wprowadzenie preparatów generycznych umożliwiło obniżenie ich cen, tak leki biopodobne pozwoliły zredukować koszty leczenia onkologicznego z wykorzystaniem biofarmaceutyków. W efekcie pozwoliło to na zwiększenie dostępności do nowoczesnych leków biologicznych otrzymywanych dzięki najnowszym technologiom.

Piśmiennictwo

1. Morstyn G, Campbell L, Souza LM, et al. Effect of granulocyte colony stimulating factor on neutropenia induced by cytotoxic chemotherapy. *Lancet*. 1988; 1(8587): 667–672, doi: 10.1016/s0140-6736(88)91475-4, indexed in Pubmed: 2895212.
2. http://onkologia.zalacenia.med.pl/pdf/zalacenia_PTOK_tom1_16_Leczenie_wspomagajace_20150226.pdf (dostęp 28.06.2019).
3. Klastersky J, de Na, Rolston K, et al. Management of febrile neutropenia: ESMO Clinical Practice Guidelines. *Ann Oncol*. 2016; 27: v111–v118.
4. Smith TJ, Bohlke K, Lyman GH, et al. American Society of Clinical Oncology. Recommendations for the Use of WBC Growth Factors: American Society of Clinical Oncology Clinical Practice Guideline Update. *J Clin Oncol*. 2015; 33(28): 3199–3212, doi: 10.1200/JCO.2015.62.3488, indexed in Pubmed: 26169616.
5. <https://www.nccn.org> (dostęp 28.06.2019).
6. Kuderer NM, Dale DC, Crawford J, et al. Impact of primary prophylaxis with granulocyte colony-stimulating factor on febrile neutropenia and mortality in adult cancer patients receiving chemotherapy: a systematic review. *J Clin Oncol*. 2007; 25(21): 3158–3167, doi: 10.1200/JCO.2006.08.8823, indexed in Pubmed: 17634496.

7. Clark OAC, Lyman GH, Castro AA, et al. Colony-stimulating factors for chemotherapy-induced febrile neutropenia: a meta-analysis of randomized controlled trials. *J Clin Oncol.* 2005; 23(18): 4198–4214, doi: 10.1200/JCO.2005.05.645, indexed in Pubmed: 15961767.
8. Yang BB, Kido A. Pharmacokinetics and pharmacodynamics of pegfilgrastim. *Clin Pharmacokinet.* 2011; 50(5): 295–306, doi: 10.2165/11586040-000000000-00000, indexed in Pubmed: 21456630.
9. Holmes FA, O'Shaughnessy JA, Vukelja S, et al. Blinded, randomized, multicenter study to evaluate single administration pegfilgrastim once per cycle versus daily filgrastim as an adjunct to chemotherapy in patients with high-risk stage II or stage III/IV breast cancer. *J Clin Oncol.* 2002; 20(3): 727–731, doi: 10.1200/JCO.2002.20.3.727, indexed in Pubmed: 11821454.
10. Green MD, Koelbl H, Baselga J, et al. International Pegfilgrastim 749 Study Group. A randomized double-blind multicenter phase III study of fixed-dose single-administration pegfilgrastim versus daily filgrastim in patients receiving myelosuppressive chemotherapy. *Ann Oncol.* 2003; 14(1): 29–35, doi: 10.1093/annonc/mdg019, indexed in Pubmed: 12488289.
11. Vogel CL, Wojtukiewicz MZ, Carroll RR, et al. First and subsequent cycle use of pegfilgrastim prevents febrile neutropenia in patients with breast cancer: a multicenter, double-blind, placebo-controlled phase III study. *J Clin Oncol.* 2005; 23(6): 1178–1184, doi: 10.1200/JCO.2005.09.102, indexed in Pubmed: 15718314.
12. Bondarenko I, Gladkov OA, Elsaesser R, et al. Efficacy and safety of lipegfilgrastim versus pegfilgrastim: a randomized, multicenter, active-control phase 3 trial in patients with breast cancer receiving doxorubicin/docetaxel chemotherapy. *BMC Cancer.* 2013; 13: 386–397, doi: 10.1186/1471-2407-13-386, indexed in Pubmed: 23945072.
13. Volovat C, Bondarenko IM, Gladkov OA, et al. Phase III, randomized, double-blind, placebo-controlled, multicenter study of lipegfilgrastim in patients with non-small cell lung cancer receiving myelosuppressive therapy. *SpringerPlus.* 2015; 4: 316–326, doi: 10.1186/s40064-015-1067-7, indexed in Pubmed: 26155455.
14. Pinto L, Liu Z, Doan Q, et al. Comparison of pegfilgrastim with filgrastim on febrile neutropenia, grade IV neutropenia and bone pain: a meta-analysis of randomized controlled trials. *Curr Med Res Opin.* 2007; 23(9): 2283–2295, doi: 10.1185/030079907X219599, indexed in Pubmed: 17697451.
15. Cooper KL, Madan J, Whyte S, et al. Granulocyte colony-stimulating factors for febrile neutropenia prophylaxis following chemotherapy: systematic review and meta-analysis. *BMC Cancer.* 2011; 11: 404–504, doi: 10.1186/1471-2407-11-404, indexed in Pubmed: 21943360.
16. Cornes P, Gascon P, Chan S, et al. Systematic review and meta-analysis of short- versus long-acting granulocyte colony-stimulating factors for reduction of chemotherapy-induced febrile neutropenia. *Adv Ther.* 2018; 35(11): 1816–1829, doi: 10.1007/s12325-018-0798-6, indexed in Pubmed: 30298233.
17. Aapro M, Boccia R, Leonard R, et al. Refining the role of pegfilgrastim (a long-acting G-CSF) for prevention of chemotherapy-induced febrile neutropenia: consensus guidance recommendations. *Support Care Cancer.* 2017; 25(11): 3295–3304, doi: 10.1007/s00520-017-3842-1, indexed in Pubmed: 28842778.
18. Siena S, Piccart MJ, Holmes FA, et al. A combined analysis of two pivotal randomized trials of a single dose of pegfilgrastim per chemotherapy cycle and daily Filgrastim in patients with stage II–IV breast cancer. *Oncol Rep.* 2003; 10(3): 715–724, indexed in Pubmed: 12684649.
19. Lyman GH, Yau L, Nakov R, et al. Overall survival and risk of second malignancies with cancer chemotherapy and G-CSF support. *Ann Oncol.* 2018; 29(9): 1903–1910, doi: 10.1093/annonc/mdy311, indexed in Pubmed: 30099478.
20. Waller C, Blakeley C, Pennella E, et al. Phase 3 efficacy and safety trial of proposed pegfilgrastim biosimilar MYL-1401H vs EU-Neulasta® in the prophylactic treatment of chemotherapy-induced neutropenia. *Eur J Cancer.* 2017; 72: S42, doi: 10.1016/s0959-8049(17)30217-4.
21. Kahan Z, Grecea D, Smakl M, et al. Efficacy and safety of RGB-02, a pegfilgrastim biosimilar to prevent chemotherapy-induced neutropenia: results of a randomized, double-blind phase III clinical study vs. reference pegfilgrastim in patients with breast cancer receiving chemotherapy. *BMC Cancer.* 2019; 19(1): 122–131, doi: 10.1186/s12885-019-5329-6, indexed in Pubmed: 30727980.
22. Harbeck N, Lipatov O, Frolova M, et al. Randomized, double-blind study comparing proposed biosimilar LA-EP2006 with reference pegfilgrastim in breast cancer. *Future Oncol.* 2016; 12(11): 1359–1367, doi: 10.2217/fon-2016-0016, indexed in Pubmed: 27020170.
23. Blackwell K, Donskih R, Jones CM, et al. A comparison of proposed biosimilar LA-EP2006 and reference pegfilgrastim for the prevention of neutropenia in patients with early-stage breast cancer receiving myelosuppressive adjuvant or neoadjuvant chemotherapy: pegfilgrastim randomized oncology (supportive care) trial to evaluate comparative treatment (PROTECT-2), a phase III, randomized, double-blind trial. *Oncologist.* 2016; 21(7): 789–794, doi: 10.1634/theoncologist.2016-0011, indexed in Pubmed: 27091420.
24. Blackwell K, Gascon P, Jones CM, et al. Pooled analysis of two randomized, double-blind trials comparing proposed biosimilar LA-EP2006 with reference pegfilgrastim in breast cancer. *Ann Oncol.* 2017; 28(9): 2272–2277, doi: 10.1093/annonc/mdx303, indexed in Pubmed: 28637287.

Bartłomiej Żerek¹, Wojciech Straś², Piotr Różga¹, Elżbieta Pękala³ 

¹Departament Innowacji Adamed Pharma w Warszawie

²Obszar Operacji Komercyjnych Adamed Pharma w Warszawie

³Zakład Biochemii, Collegium Medicum, Uniwersytet Jagielloński w Krakowie

Ewolucja leków biologicznych w kontekście terapii onkologicznej

The evolution of biologics in the context of oncological therapy

Artykuł jest tłumaczeniem pracy:

Żerek B, Straś W, Różga P, Pękala E. The evolution of biologics in the context of oncological therapy. *Oncol Clin Pract* 2020; 16: 14–21. DOI: 10.5603/OCP.2020.0001.

Należy cytować wersję pierwotną.

Adres do korespondencji:

Mgr Bartłomiej Żerek

Departament Innowacji Adamed Pharma

Warszawa

e-mail: bartlomiej.zerek@adamed.com

STRESZCZENIE

Postęp w obszarze farmacji, związany ściśle z wzajemną stymulacją nauk przyrodniczych oraz nowoczesnych technologii towarzyszących badaczom, w ciągu ostatnich kilku dziesięcioleci przebiegał tak szybko, że zaczął rodzić problemy na poziomie definiowania oraz klasyfikacji. Zjawisko to w dużym stopniu dotyczy również pojęcia leków biologicznych bądź — szerzej (w polskiej terminologii) — biofarmaceutyków. Pierwsze skojarzenia z powyższymi terminami kierują się ku białkom rekombinowanym, jak insuliny stosowane w terapii cukrzycy lub przeciwciała monoklonalne o szerokim, pod względem obszarów terapeutycznych, zastosowaniu. W powszechnym przekonaniu powyższej kategorii leków nie kojarzy się z substancjami odkrytymi na długo przed odkryciem kwasów nukleinowych, a tym bardziej przed wynalezieniem zwykłej żarówki. Co ważne, konotacja terminu biofarmaceutyki na naszych oczach ulega bardzo gwałtownej przebudowie, a zbiór desygnatów poszerza się o coraz to nowsze, nieznane wcześniej typy terapii. Postęp technologiczny stanowi jeden z motorów napędowych tych zmian. Drugim są niezaspokojone potrzeby medyczne, m.in. w obszarze onkologii.

Słowa kluczowe: leki biologiczne, biofarmaceutyki, białka rekombinowane, przeciwciała monoklonalne, CAR-T, terapia genowa

ABSTRACT

Progress in the field of pharmacy, closely related with the mutual stimulation of natural sciences and new technologies available to researchers, has been so rapid over the last few decades that it began to cause problems at the level of definitions and classifications. This phenomenon refers also to the term of biologics or, more widely, to biopharmaceuticals (in Polish terminology). The first associations with the above terms lead our thoughts to recombinant proteins, such as insulin used in the treatment of diabetes or monoclonal antibodies with wide, in terms of therapeutic areas, applications. In an unjustified belief, the above category of drugs is not associated with preparations invented long before the discovery of nucleic acids, let alone before the invention of an ordinary bulb. Importantly, the connotation of the term biopharmaceuticals is undergoing a very rapid reconstruction under our eyes and the set of referents is expanding with newer, previously unknown types of therapies. Technological progress is one of the driving forces behind these changes. The other refers to aspirations to address unmet medical needs, including in the area oncology.

Key words: biologics, biopharmaceuticals, recombinant proteins, monoclonal antibodies, CAR-T, gene therapy

Copyright © 2020 Via Medica

ISSN 2450-1646

Onkol Prakt Klin Edu 2020; 6: 25–33

Krótką historia biofarmaceutyków

W ujęciu najszerszym historia biofarmaceutyków (*biologics, biopharmaceuticals*), choć przez długie lata nieuchwyconych i niezaklasyfikowanych w ramach medycyny, zaczyna się już w drugiej połowie XVIII wieku. Jej początek jest tożsamy ze śmiałymi dokonaniem Edwarda Jennera, angielskiego lekarza, który uwierzył niedocenionej mądrości ludowej, według której przebycie krowianki (wirusowa choroba zakaźna bydła domowego i świń) dawało odporność na ospę prawdziwą. Jenner wykorzystał materiał pochodzący od zakażonych zwierzęcą odmianą ospy do opracowania pierwszej skutecznej szczepionki przeciwko zbierającej śmiertelne żniwo ospie prawdziwej [1]. Istnieją wprawdzie doniesienia wskazujące na to, że pierwsze szczepienia 22 lata przed Jennerem wykonał farmer o nazwisku Jesty, jednak to Jenner, dzięki swemu zacięciu w odniesieniu do popularyzacji odkrycia i podejściu opartemu na metodzie naukowej, został uznany w powszechnej świadomości za wynalazcę i prekursora stosowania produktów pochodzenia biologicznego [2].

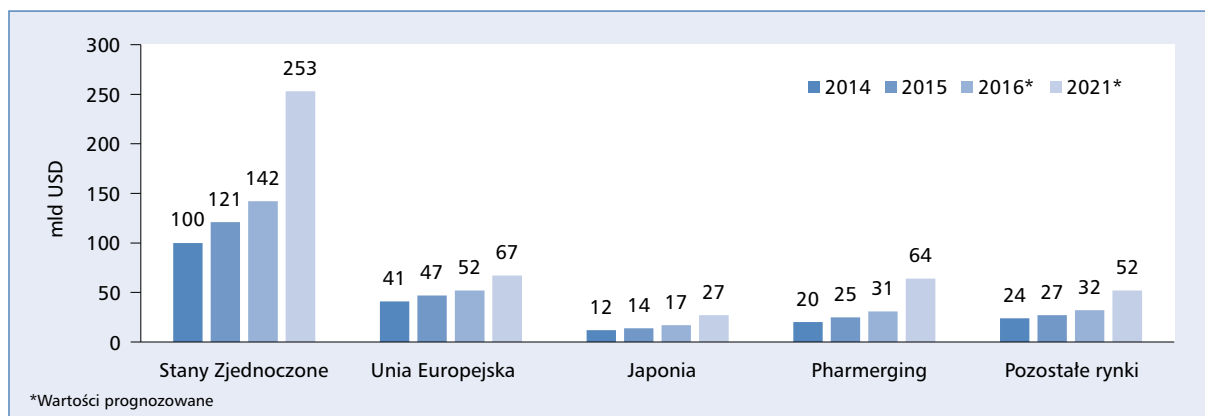
Kolejny wielki przełom nastąpił w latach 40. ubiegłego wieku, kiedy to rozwój technologii napędzała ogarniająca świat wojna. Potrzeby frontu i konieczność zdobycia na nim przewagi pociągały za sobą olbrzymie inwestycje, między innymi w badania bazujące na obserwacjach Aleksandra Fleminga. Mimo że bakteriobójczą pleśń odkrył on już w roku 1928, zainteresowanie jego pracami ze strony najpierw Ernsta Chaina i Howarda Floreya, a później również angielskiego biochemika Normana Heatleya przypadło na koniec lat 30. XX wieku [3]. Po zaprezentowaniu wyników badań zespołu stworzonego przez tych naukowców na Uniwersytecie Oksfordzkim penicyliną zaczęły się interesować amerykańskie firmy farmaceutyczne. Jednak po wewnętrznej ewaluacji żadna z nich nie podjęła się kontynuacji badań nad tym zagadnieniem. Dopiero zainteresowanie ze strony amerykańskiego Zarządu Produkcji Wojennej (*War Production Board*) zmieniło bieg historii. Podpisano kontrakty o wzajemnej wymianie informacji między firmami Merck, Squibb, Pfizer, Midwest, Abbott Laboratories, Upjohn i Parke-Davis. Metodę produkcji w bankach na mleko zastąpiono wielkoskalowym procesem wytwarzania opartym na wysokowydajnym, wyselkcyjowanym w procesie rozwoju szczepie grzyba. Do końca 1944 roku penicylina dowiodła swojej użyteczności w zastosowaniu militarnym, a w marcu 1945 roku trafiła na rynki krajowe i zagraniczne [4].

Początek gwałtownego rozwoju terapii biologicznych związany jest jednak z zupełnie innym niż choroby zakaźne obszarem terapeutycznym. Dotyczy bowiem zastosowania insuliny w terapii cukrzycy. Intuicja naukowa podpowiadała badaczom istnienie insuliny już od drugiej połowy XIX wieku, gdy Paul Langerhans scharakteryzował grupę komórek trzustki o strukturze wyróżniającej się względem pozostałych komórek. Grupę tę w hołdzie

ich odkrywcy francuski patolog Gustaw Laguesse nazwał później wyspami Langerhansa [5]. Następnie angielski fizjolog Edward Albert Sharpey-Schafer zaobserwował, że produkują one substancję zdolną obniżyć stężenie glukozy we krwi. Konsekwentnie, według klucza rodzącej się terminologii, skorzystał z nazwy użytej w 1909 roku przez Jeana de Meyera i wprowadził do medycyny pojęcie insuliny (*łac. insula* — wyspa). Znaczenie medyczne i komercyjne nowo odkryta cząsteczka zaczęła jednak zyskiwać dopiero dzięki pracom naukowców z Toronto: Fredericka Bantinga, Charlesa Besta i Jamesa Collipa, którzy opracowali opartą na zoptymalizowanych stężeniach alkoholu metodę ekstrakcji insuliny z trzustek zwierząt. Jeszcze przed ukończeniem prób klinicznych zakłady Eli Lilly zaczęły produkować białko, by w roku 1922 wprowadzić nowatorską terapię na rynek farmaceutyczny i zrewolucjonizować podejście do leczenia cukrzycy. W kolejnych dziesięcioleciach insulinę udało się zsekwencjonować oraz zsyntetyzować, co w połączeniu z odkryciami przypisywanymi Watsonowi i Crickowi, spowodowało kolejną rewolucję z końcem lat 70. minionego stulecia. W roku 1978 mająca swoje korzenie w Kalifornii firma Genentech, pionier w dziedzinie biotechnologii farmaceutycznej, we współpracy z *City of Hope National Medical Center* opracowała pierwszą insulinę, posługując się technologią rekombinacji DNA. Dzięki temu już w roku 1982 wspomniana Eli Lilly, jako nabywca licencji, wdrożyła pierwszy rekombinowany lek o nazwie Humulin, produkowany w bakteryjnym systemie ekspresyjnym, otwierając nową erę w rozwoju farmacji [6].

Era rekombinacji DNA

Niemal zaraz po insulinie do obrotu wprowadzono rekombinowany ludzki hormon wzrostu (Protropin; 1985) oraz warianty interferonu alfa (Roferon A, Intron A; 1986). Rozpoczęto również produkcję rekombinowanych szczepionek (Recombivax; 1985). Lata 80. i 90. ubiegłego wieku były epoką tzw. biofarmaceutyków I generacji — białek rekombinowanych o strukturze identycznej z natywnymi białkami ludzkimi, głównie hormonów, cytokin, enzymów, czynników wzrostu i czynników krzepnięcia krwi. W drugiej połowie lat 90., nie licząc kilku wcześniejszych przypadków, na rynek zaczęły trafiać tzw. biofarmaceutyki II generacji, czyli cząsteczki o zmodyfikowanej sekwencji, zamienionych resztach cukrowych, molekuły zmodyfikowane powierzchniowo poprzez kowalencyjne połączenie z glikolem polietylenowym oraz tzw. białka fuzyjne, będące połączeniem dwóch lub większej liczby sekwencji. Cele powyższych działań obejmowały poprawę efektywności, zmniejszenie liczby działań niepożądanych oraz osiągnięcie lepszych parametrów farmakokinetycznych. Przykładowe molekuły to szybko działające (Humalog; 1996) i długodziałające (Lantus; 2000) odmiany insuliny i pegylowane



Rycina 1. Wartość rynku leków biologicznych w poszczególnych regionach. Na podstawie [9]

interferony alfa (Peg-Intron; 2000 i Pegasys; 2002). Przykładami jeszcze bardziej skomplikowanych technologicznie rozwiązań są etanercept, czyli fuzja fragmentu krystalizowalnego (*Fc, fragment crystallizable*) przeciwciała (immunoglobuliny) IgG1 z fragmentami receptora czynnika martwicy nowotworów (TNF, *tumor necrosis factor*) (Enbrel; 1998) oraz fuzja toksyny błoniczej z interleukiną 2 (IL-2) (Ontak; 1999) [7].

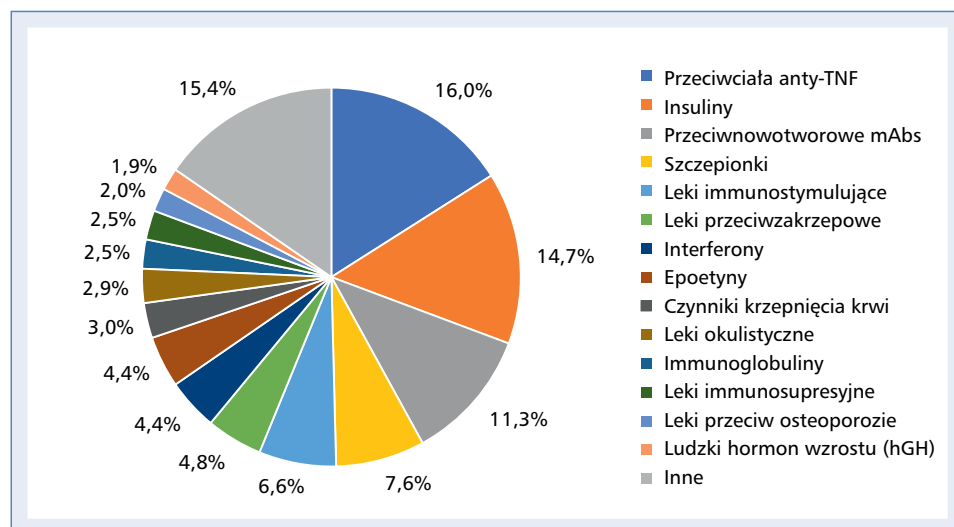
Początkowo do wytwarzania biofarmaceutyków opartych na technologiach rekombinacji DNA wykorzystywano prokariotyczne systemy ekspresyjne bazujące głównie na szczepach *E. coli*. Pozwalały one na otrzymanie — przy stosunkowo niewysokich kosztach — tzw. hodowli wysokogęstych, z których po dezintegracji komórek bakteryjnych, najczęściej posługując się technikami chromatograficznymi, oczyszczano docelowe białka terapeutyczne. Mimo że system *E. coli* do dziś jest z powodzeniem wykorzystywany do produkcji wielu cząsteczek, na przestrzeni lat, wraz ze wzrostem złożoności struktury leków (masa cząsteczkowa, modyfikacje potranslacyjne, złożone fuzje) i próbami eliminacji problemu immunogenności, zaczęto sięgać po bardziej wymagające metody w formie eukariotycznych systemów ekspresyjnych. Były nimi szczepy *S. cerevisiae* (np. lutropina — Luveris), linie komórkowe BHK, czyli *Baby Hamster Kidney* (np. czynnik VIII krzepnięcia krwi — Kogenate), a przede wszystkim mające największe znaczenie dla rozwoju metod wytwarzania przeciwciał [nieliczne przykłady cząsteczek przeciwciał monoklonalnych oparte są na systemie *hybrydoma*] linie komórkowe jajnika chomika chińskiego (CHO, *Chinese Hamster Ovary*).

W ten sposób postęp w obszarze biologii molekularnej i biotechnologii wygenerował do roku 2015 ponad 200 leków biologicznych. Ich sprzedaż osiągnęła w 2015 roku niewiarygodną wartość 196 mld USD, co stanowiło 29% rynku wszystkich leków. Kwota ta przerosła szacunki analityków rynku — w raporcie *Global Protein Therapeutics Market Forecast to 2015*, opublikowanym

w 2012 roku przez RNCOS, szacowano, że rynek biofarmaceutyków osiągnie w 2015 roku wartość 143 mld USD [8]. Szacunki *Kelly Scientific Research* z roku 2015 wskazują na dalsze wzrosty — w 2021 roku wartość rynku leków biologicznych ma osiągnąć 463 mld USD i stanowić 32% rynku leków (ryc. 1) [9]. Co znamienne, z końcem 2015 roku w fazie rozwoju znajdowało się ponad 900 nowych biofarmaceutyków w formie cząsteczek białkowych i przeciwciał, terapii komórkowych (*cellular therapy*), terapii genowych i antysensowych. Ponad 5000 kolejnych projektów było w tym czasie przedmiotem wczesnych ewaluacji laboratoryjnych. Nie da się podważyć faktu, że omawiana dziedzina ciągle bardzo dynamicznie się rozwija. Leki biologiczne jednak już dziś znalazły zastosowanie w wielu obszarach terapeutycznych i pojedynczych wskazaniach, m.in. w cukrzycy, neutropenii, trombocytopenii, niedokrwistości, zapaleniu wątroby, niedoborze wzrostu, zawale i niewydolności serca, udarach mózgu oraz wielu schorzeniach autoimmunologicznych. Rośnie także ich zastosowanie w leczeniu nowotworów (ryc. 2).

Definicja biofarmaceutyków oraz korzyści i problemy związane z ich stosowaniem

Według *Food and Drug Administration* (FDA) biofarmaceutyki (*biologics, biopharmaceuticals, biological medical products*) to produkty wytwarzane przez żywe organizmy i z nich izolowane. Mogą one być pochodzenia naturalnego (organizm ludzki, zwierzęcy lub mikroorganizm) bądź wytwarzane z zastosowaniem metod biotechnologicznych. Zaliczamy do nich: szczepionki, komponenty krwi, tkanki, komórki, terapie genowe i białka terapeutyczne (w tym przeciwciała). Struktura biofarmaceutyków może się opierać na białkach i peptydach, cukrach, kwasach nukleinowych, ich kompleksach lub kombinacjach. Mogą one również stanowić



Rycina 2. Struktura rynku leków biologicznych w podziale na obszary terapeutyczne. Na podstawie [10]

żywe struktury, jak tkanki i komórki. Dzięki rozwojowi technologii wytwarzania cząsteczek rekombinowanych w okresie ostatnich 30 lat definicja leków biologicznych zakresowo została sprowadzona właściwie do terapeutycznych białek rekombinowanych i przeciwciał monoklonalnych. Z punktu widzenia zarówno systemu, jak i lekarza oraz pacjenta nie są to rozwiązania wolne od wad. Skomplikowany proces wytwarzania wpływa na koszty rozwoju leków, jak również samego leczenia. Zgodnie z danymi *Kelly Scientific Research* w 2015 roku średni koszt leczenia pacjenta lekami biologicznymi był 20–55 razy wyższy niż koszt leczenia opartego na tzw. terapii konwencjonalnej (małe cząsteczki chemiczne) [9]. Dodatkowo, biofarmaceutyki, ze względu na to, że ich stabilność jest niższa niż cechująca leki konwencjonalne, z reguły wymagają przestrzegania bardziej rygorystycznych procedur przechowywania oraz przygotowania do podania choremu. Częściej występuje konieczność hospitalizacji i obserwacji. Ich sukces rynkowy nie jest jednak bezpodstawny. W wielu przypadkach, z zasady wówczas, gdy cel molekularny leku stanowi strukturę niewymagającą penetracji przez błonę komórkową (najczęściej receptor powierzchniowy lub jego rozpuszczalny ligand), leki biologiczne są najlepszym narzędziem osiągnięcia tego celu, przy wyeliminowaniu niespecyficznych interakcji mogących powodować liczne efekty niepożądane. Są to z założenia leki celowane. Ponadto, ze względu na swoją naturalną strukturę, mimo dłuższego — z reguły korzystnego — okresu półtrwania związanego z masą cząsteczkową, są degradowane i eliminowane z organizmu bez ryzyka kumulacji i wieloletniego odkładania się w tkankach organizmu. Nie penetrują również prawidłowej bariery krew–mózg. Najnowsza wiedza naukowa i technologia umożliwiająca dokonywanie manipulacji resztami cukrowymi w procesie wytwarzania pozwalają

natomiast rozwijać cząsteczki obarczone w znacznie niższym stopniu problemem immunogenności.

Cytokiny i immunotoksyny

Pierwszymi biofarmaceutykami stosowanymi w onkologii były, wspomniane wcześniej, rekombinowane warianty interferonów alfa. Roferon A i Intron A wykorzystywano w terapii niektórych białaczek, chłoniaków, mięsaków, czerniaków, jak również nowotworów nerki. Do końca lat 90. XX wieku to właśnie interferony wraz z erytropoetynami stanowiły największą część rynku leków rekombinowanych. Niemniej z biegiem lat, w miarę udoskonalania istniejących i wprowadzania nowych terapii, szczególnie w krajach wysoko uprzemysłowionych, utrzymanie tej dominacji nie było możliwe. Jako że interferony stanowią grupę białek z rodziny cytokin zaangażowanych w wiele procesów powiązanych z aktywacją elementów układu immunologicznego, ich stosowanie wiąże się z nieprzeciętną liczbą bardzo uciążliwych dla chorego efektów niepożądanych. Tym samym, mimo dużej dynamiki całego rynku i tego, że wartość rynku samych interferonów rosła (5,7 mld USD w 2002 r.; 8,6 mld USD w 2009 r.), ich udział w rynku leków biologicznych ogółem systematycznie spada: w 2002 roku było to ponad 17% [11], w 2009 roku już tylko 7% [8], a w 2015 roku niecałe 5% [10]. W kalkulacjach tych należy uwzględnić dodatkowo fakt, że dotyczą one wszystkich interferonów (w tym beta i gamma), oraz to, że ponad połowa sprzedaży interferonów alfa wiąże się z leczeniem zakażeń wirusowych [głównie zapalenia wątroby i zespołu nabytego niedoboru odporności (*AIDS, acquired immunodeficiency syndrome*)]. Pod kątem tych wskazań rozwijane były kolejne generacje

interferonów alfa, jak PegIntron i Pegasys (pegylowane formy interferonów alfa).

Innym z kolei, rozwiniętym w latach 90. minionego stulecia, zarejestrowanym po raz pierwszy w 1992 roku, przykładem cytokin wykorzystywanych w terapii onkologicznej jest interleukina 2. Molekuła o nazwie aldesleukina znalazła zastosowanie w leczeniu przerzutowego raka nerki i czerniaka [12]. Rekombinowana IL-2 weszła również w skład struktury produktu o nazwie Ontak (denileukin diftix), stanowiącego rekombinowaną fuzję cytokiny z domeną toksyny błoniczej, zarejestrowaną przez FDA w 1999 roku w leczeniu pierwotnych chłoniaków skórnych [13]. Ten sam produkt w 2014 roku został przez FDA wycofany.

W kontekście prób realizacji koncepcji jak najbliższej ideału terapii celowanej, na fali osiągnięć w obszarze tzw. małych cząsteczek i opracowania Gleevecu, kolejne przedsięwzięcia badawcze rzadziej kierowane były w stronę immunoterapii nieswoistej. Z perspektywy badacza dnia dzisiejszego było to podejście stosunkowo brutalne. Kolejne programy wymagały zarówno zupełnie innych celów molekularnych, jak i sposobów ich osiągnięcia.

Antygeny różnicowania komórkowego

Pierwszym przedstawicielem nowego kierunku był rytuksymab. W ramach mechanizmu działania tej cząsteczki idea celowania realizowana jest przez wykorzystanie antygenów różnicowania komórkowego (*cluster of differentiation*) i ukierunkowana na antygen CD20 obecny na limfocytach B. Stąd — oprócz schorzeń autoimmunologicznych — dostrzega się olbrzymi potencjał rytuksymabu w leczeniu chłoniaków nieziarniczych i białaczki limfocytowej. Co bardzo ważne, strukturalnie molekuła ta stanowi przeciwciało monoklonalne zdolne, dzięki obecności fragmentu krystalizowalnego (domena *Fc*), do indukcji cytotoxyczności zależnej od przeciwciała (ADCC, *antibody-dependent cell cytotoxicity*) [14]. Według szacunków IgeaHub na 2018 rok łączna roczna wartość sprzedaży rytuksymabu (Rituxan i Mabthera) miała wynosić ok. 8,1 mld USD. W 2017 roku, pod szyldami Biogen i Genentech, na rynek trafił z kolei Rituxan Hycela wzbogacony o rekombinowaną hialuronidazę umożliwiającą szybkie podanie podskórne.

W tym samym czasie, gdy rozwojowi podlegał pierwszy rytuksymab, antygeny różnicowania spotkały się z zainteresowaniem innych grup aktywnych na polu *drug discovery*. CD52 został wykorzystany jako cel molekularny dla leku Campath (alemtuzumab) stosowanego w terapii przewlekłej białaczki limfocytowej B-komórkowej (B-CLL, *B-cell chronic lymphocytic leukemia*), który trafił na rynek już w 2001 roku [15]. Kolejne przykłady reprezentują jeszcze wyższy poziom inżynierii struktur. Katumaksomab (Removab) oprócz obecnego na limfocytach T antygeny CD3 wiąże białko EpCAM (*epithelial*

cell adhesion molecule) — cel molekularny obecny na powierzchni komórek wielu typów nowotworów. Katumaksomab to przeciwciało trójfunkcyjne, którego każdy z fragmentów wiążących antygen (*Fab*) wykazuje powinowactwo do innego celu molekularnego [16]. Jeszcze bardziej nietypową konstrukcją stanowi blinatumomab (Blinicyto). Cząsteczka ta jest reprezentantem bispecyficznych przeciwciał angażujących limfocyty T (*BiTE*) i stanowi strukturę złożoną z dwóch jednołańcuchowych fragmentów zmiennych przeciwciał (*scFv*) spiętych peptydowym łącznikiem. Cząsteczka ta nie posiada fragmentu krystalizowalnego przeciwciała (*Fc*). Jeden z fragmentów zmiennych odpowiada za wiązanie antygeny CD19, ulegającego ekspresji na powierzchni limfocytów B w ostrej białaczce limfoblastycznej, drugi zaś — za rekrutację limfocytów T przez bezpośrednią interakcję z antygenem CD3 [17]. Interesującym przykładem prób zwiększania potencjału przeciwciał celujących w antygeny różnicowania komórkowego jest produkt Adcetris (brentuksymab vedotin) wytwarzany przez Seattle Genetics. Lek ten zaliczany jest do koniugatów przeciwciało-lek (ADCs, *antibody drug conjugates*). Stanowi przeciwciało monoklonalne skierowane przeciwko CD30 (antygenowi obecnemu na komórkach chłoniaka Hodgkina, T-komórkowego chłoniaka skórnoo oraz chłoniaka anaplastycznego), skoniugowane przez maleimid z cząsteczkami jednometylowanej aurystatyny E [18].

Czynniki wzrostu

Niemal równolegle z koncepcją cząsteczek celujących w antygeny różnicowania komórkowego zwrócono uwagę na możliwość zastosowania technologii przeciwciał monoklonalnych w odniesieniu do zupełnie innej grupy celów molekularnych, dostępnych na zewnątrz komórki elementów szlaków sygnałowych czynników wzrostu — receptorów bądź ich ligandów. Jako przekazniki sygnału szlaki te są istotnym bodźcem w powstawaniu i progresji wielu chorób nowotworowych. Sztandarowym przykładem leku opracowanego w myśl tej koncepcji jest stosowana od 20 lat w raku piersi z ekspresją genu kodującego receptor 2 ludzkiego naskórkowego czynnika wzrostu (HER2, *human epidermal growth factor receptor 2*) herceptyna (trastuzumab). Jest ona mysim przeciwciałem humanizowanym skierowanym przeciwko HER2 — jednemu z receptorów rodziny EGFR (*epidermal growth factor receptor*). W 2013 roku do obrotu trafił bazujący strukturalnie na herceptynie biokoniugat, w którym fragment krystalizowalny (*Fc*) tego samego przeciwciała połączono grupami tiolowymi z małowiązującym inhibitorem podziałów mitotycznych — mertanzyzną. Nowy ADC dostępny jest pod nazwą handlową Kadcyła. Na ten sam receptor HER2, jednak na inny jego epitop, skierowana jest aktywność kolejnej cząsteczki, którą można zastosować w raku

piersi w skojarzeniu z trastuzumabem. Pertuzumab (Perjeta), wprowadzony pierwszy raz do obrotu w 2013 roku, blokuje fragment receptora HER2 odpowiedzialnego za interakcję i dimeryzację z HER3, uniemożliwiając tym samym utworzenie najbardziej aktywnej formy kompleksu zdolnej do przekazania sygnału poprzez czuciowego [19]. Innymi przykładami eksploracji szlaków ligandów z rodziny EGF są cetuksymab (Erbix) oraz panitumumab (Vectibix). Obydwie molekuly to przeciwciała monoklonalne anty-EGFR. Pierwsze z nich jest cząsteczką chimeryczną, drugie — w pełni ludzką. Znajdują zastosowanie w przerzutowym raku jelita grubego z nadprodukcją EGFR i dzikim typem *KRAS*.

Przykładem realizacji nieco odmiennej strategii dla przeciwciał monoklonalnych jest opracowany przez zespół Napoleone'a Ferrary bewacyzumab (Avastin) — przez długie lata będący jednym z „blockbusterów” wśród leków w ogóle. Oprócz szerokich wskazań w onkologii ma on zastosowanie w okulistyce, w związanym z wiekiem zwyrodnieniu plamki żółtej (AMD, *age-related macular degeneration*). Inaczej niż wcześniej wskazywane przykłady, Avastin, według postulowanego mechanizmu działania, celuje nie w receptory czynników wzrostu, a w ich ligandy — konkretnie w czynnik wzrostu śródbłonnka naczyńowego (VEGF-A, *vascular endothelial growth factor A*). Bewacyzumab został wprowadzony do obrotu w 2004 roku jako pierwszy inhibitor angiogenezy. Uzyskał rejestrację w leczeniu raka odbytnicy i jelita grubego, niedrobnokomórkowego raka płuca (NSCLC, *non-small cell lung cancer*), raka nerki, glejaka wielopostaciowego oraz raka piersi (z tego ostatniego wskazania został wycofany przez FDA w 2010 roku [20]). Innym przykładem molekuly celującej w szlak VEGF jest ramucirumab (Cyramza), w pełni ludzkie przeciwciała anty-KDR (*kinase insert domain receptor* — receptor z domeną kinazową). Ten całkiem nowy inhibitor angiogenezy w 2014 roku uzyskał rejestrację w leczeniu niektórych nowotworów przewodu pokarmowego i NSCLC.

Co znamienne, dwa inhibitory angiogenezy stosowane w onkologii — bewacyzumab oraz ziv-aflibercept (Zaltrap) — mają zarejestrowane wskazania w leczeniu odmiany wysiękowej AMD. Aflibercept na rynku leków okulistycznych znany jest jako Eylea. Jest to białko fuzyjne składające się z domeny *Fc* przeciwciała IgG1 połączonej z dwoma rozpuszczalnymi fragmentami receptora. Jest to konstrukcja typu VEGF-Trap, zdolna dodatkowo do oddziaływania z łożyskowym czynnikiem wzrostu (PGF, *placental growth factor*). W onkologii Zaltrap wykorzystywany jest w leczeniu przerzutowego raka jelita grubego [21].

Punkty kontrolne układu odpornościowego

Całkiem nową, przełomową i obecnie intensywnie eksplorowaną w onkologii strategią jest wykorzystanie

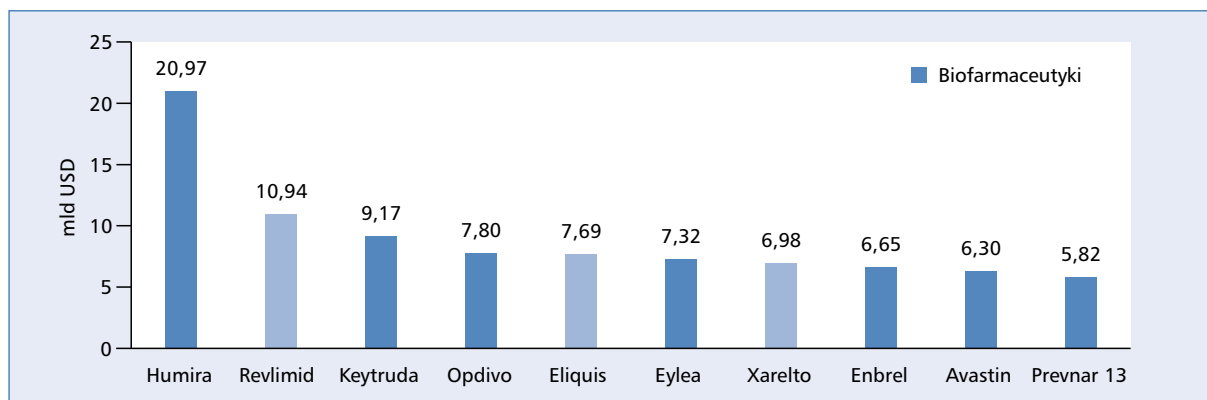
do terapii tzw. punktów kontrolnych układu odpornościowego (*immune checkpoint inhibitors*). To za ich sprawą nowotwór, rozwijając się, wytwarza wokół siebie środowisko immunosupresyjne, w którym układ odpornościowy staje się wobec niego bezczynny. Zatem blokada punktów kontrolnych poprzez wyłączenie receptorów lub ligandów, które negatywnie regulują działanie komórek układu odpornościowego, z założenia powinna uczynić nowotwór ponownie widocznym i podatnym na atak [22].

Pierwszą, zarejestrowaną w 2011 roku, uderzającą w całkiem nowy typ celu molekularnego rekombinowaną cząsteczką był ipilimumab (Yervoy), który stanowi przeciwciała skierowane wobec CTLA-4 (CD152; *cytotoxic T-lymphocyte-associated protein 4*) — białku obecnemu na powierzchni limfocytów T, które uległy aktywacji w efekcie kontaktu z antygenem. Ipilimumab, blokując CTLA-4, uniemożliwia przekazanie limfocytom sygnału dla ujemnego sprzężenia zwrotnego przez komórki prezentujące antygen (APC, *antigen presenting cells*), przez co komórki nowotworowe nie są rozpoznawane jako własne. Tym samym nie dochodzi do dezaktywacji limfocytów. Ipilimumab jest zarejestrowany w leczeniu nieoperacyjnego czerniaka i raka nerki [23].

Prostszym mechanizmem działania cechują się inhibitory sygnału białka programowanej śmierci komórki 1 (PD-1, *programmed cell death protein 1*). Niwolumab (Opdivo), pembrolizumab (Keytruda) oraz cemiplimab (Libtayo) są skierowane na receptor PD-1, obecny na powierzchni aktywowanych limfocytów. Receptor ten jest odpowiedzialny za negatywną regulację odpowiedzi immunologicznej. Jego wyłączenie przez przeciwciała uniemożliwia rozpoznanie komórek nowotworowych jako własnych wskutek zablokowania oddziaływania z obecnym na nich ligandem PD-L1 [24]. O ile cemiplimab został zarejestrowany dopiero w roku 2018, pozostałe dwie cząsteczki zdążyły już mocno poszerzyć swoje wskazania i intensywnie zdobywają rynek. Zgodnie z szacunkami Evaluate sprzedaż preparatów Keytruda i Opdivo miała osiągnąć w 2019 roku wartości kolejno 9,17 mld USD i 7,8 mld USD (ryc. 3).

Z kolei najbardziej intuicyjne w przypadku inhibitorów punktów kontrolnych podejście, oparte na celowaniu w sam nowotwór, a nie bezpośrednio w komórki systemu immunologicznego chorego, wykorzystano przy opracowaniu atezolizumabu (Tecentriq), durwalumabu (Imfinzi) i awelumabu (Bavencio). Są to cząsteczki wycelowane w PD-L1, uniemożliwiające jego interakcję z PD-1 i CD80.

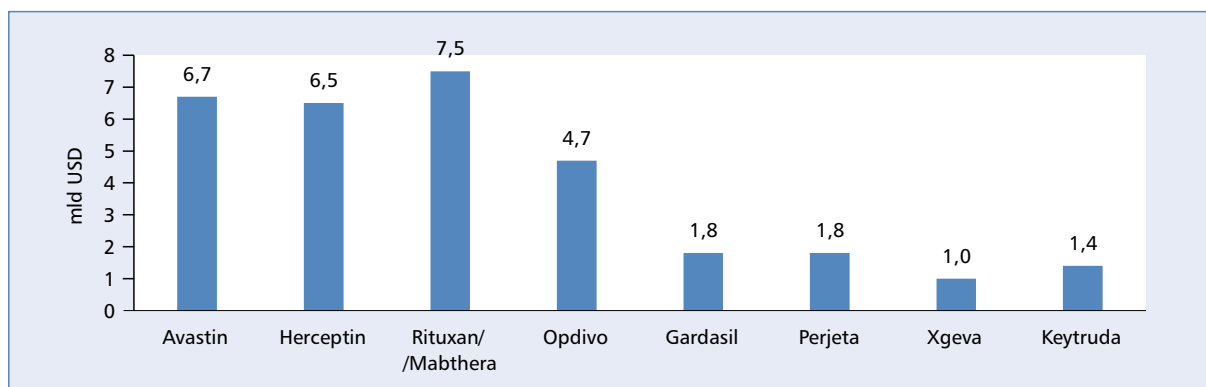
W ten sposób w ciągu kilku zaledwie lat rynek inhibitorów punktów kontrolnych układu odpornościowego wypełnił się aż siedmioma cząsteczkami. Kolejni gracze są zmuszeni podejmować trudne biznesowo decyzje związane z wyborem wskazań. Należy zwrócić uwagę na fakt, że PD-1 oraz CTLA-4 nie są jedynymi celami molekularnymi w ramach omawianego podejścia do leczenia nowotworów. Oby następne molekuly, oparte na sygnalizacji LAG-3, TIM-3, B7-H3/4 i BTLA, stanowiły kolejne przełomy.



Rycina 3. Biofarmaceutyki wśród 10 leków o najwyższej prognozowanej wartości sprzedaży w 2019 roku. Na podstawie [25]

Tabela 1. Wybrani przedstawiciele poszczególnych klas onkologicznych leków biologicznych w ujęciu chronologicznym. Opracowanie własne

Pierwsza rejestracja	Cząsteczka	Nazwa handlowa	Struktura	Cel molekularny	Firma
1986	IFN alfa 2a	Roferon A	Rh-interferon alfa 2a	Receptor IFN-alfa	Roche
1986	IFN alfa 2b	Intron A	Rh-interferon alfa 2b	Receptor IFN-alfa	MSD
1992	Aldesleukin	Proleukin	rIL-2	Receptor IL-2	Chiron/Novartis
1994	Filgrastim	Neupogen	rhG-CSF	Receptor G-CSF	Roche
1997	Rituksymab	Rituxan	mAb	CD20	Roche
1998	Trastuzumab	Herceptin	mAb	HER2	Roche
1998	Tyreotropina alfa	Thyrogen	rhTSH alfa	Receptor TSH	Genzyme
1999	Denileukin diftitox	Ontak	rIL-2-diphtheria toxin	Receptor IL-2, EF-2	Eisai
2001	Alemtuzumab	Campath	mAb	CD52	Bayer
2002	Peg-filgrastim	Neulasta	PEG-rhG-CSF	Receptor G-CSF	Amgen
2004	Bewacyzumab	Avastin	mAb	VEGF-A	Roche
2004	Cetuksymab	Erbix	mAb	EGFR	Merck
2006	Panitumumab	Vectibix	mAb	EGFR	Amgen
2009	Katumaksomab	Removab	mAb	CD3, EpCAM	Fresenius
2011	Ipilimumab	Yervoy	mAb	CTLA-4	Bristol-Myers Squibb
2011	Brentuksymab vedotin	Adcetris	ADC	CD30	Seattle Genetics
2012	Ziv-aflibercept	Zaltrap	Fc(IgG1)-VEGF-Trap	VEGF-A, VEGF-B, PGF	Sanofi
2013	Pertuzumab	Perjeta	mAb	HER2	Roche
2013	Trastuzumab emtanzyna	Kadcyla	ADC	HER2	Roche
2014	Niwolumab	Opdivo	mAb	PD-1	Bristol-Myers Squibb
2014	Pembrolizumab	Keytruda	mAb	PD-1	MSD
2014	Ramucirumab	Cyramza	mAb	VEGFR2	Lilly
2014	Blinatumomab	Blincyto	BiTE	CD19, CD3	Amgen
2016	Atezolizumab	Tecentriq	mAb	PD-L1	Roche
2017	Durwalumab	Imfinzi	mAb	PD-L1	AstraZeneca
2017	Rytuksymab hialuronidaza	Rituxan Hycela	mAb + rh-hialuronidaza	CD20	Biogen/Genentech
2017	Awelumab	Bavencio	mAb	PD-L1	Pfizer/Merck
2018	Cemiplimab	Libtayo	mAb	PD-1	Regeneron/Sanofi



Rycina 4. Biofarmaceutyki onkologiczne o najwyższej wartości sprzedaży w 2017 r. Na podstawie [26]

W tabeli 1 wymieniono wybranych przedstawicieli poszczególnych klas onkologicznych leków biologicznych z uwzględnieniem dat rejestracji. Na rycinie 4 przedstawiono biofarmaceutyki onkologiczne o najwyższej wartości sprzedaży w 2017 roku.

CAR-T i przyszłość onkologicznych terapii biologicznych

W 2017 roku FDA zarejestrowała w ostrej białaczce limfoblastycznej wywodzącej się z limfocytów B pierwszą, należącą do Novartis (Kymriah), terapię opartą na technologii CAR-T. W ramach leczenia limfocyty T pacjenta są pobierane i modyfikowane genetycznie, tak by na ich powierzchni pojawiły się dodatkowe receptory (*chimeric antigen receptors*), w tym konkretnym przypadku skierowane na CD19. Następnie komórki wracają do pacjenta. Evaluate w raporcie za rok 2018 na liście najbardziej obiecujących programów badawczych wskazuje na dwa kolejne projekty CAR-T znajdujące się w „pipeline” firmy Celgene w III fazie rozwoju klinicznego: bb2121 (anty-BCMA) oraz JCAR017 (anty-CD19). W rozwoju przedklinicznym podobnych programów jest o wiele więcej, a zainteresowanie technologią CAR rośnie [25].

Z pewnością znajdujemy się w bardzo interesującym punkcie historii onkologicznych leków biologicznych. Dokonania naukowców z ostatnich lat zrodziły nowe technologie dostarczania leków oraz wskazały na całkiem nowe, wcześniej niedocenione lub nieznanne cele molekularne. Ulepszaniu w ramach rozwoju „biobetterów” będą podlegać także sprawdzone już leki. Z punktu widzenia kosztów terapii i dostępności dla pacjenta nie bez znaczenia będą rejestracje leków biopodobnych. Niestety na europejskim rynku leków onkologicznych pojawiły się dopiero trzy cząsteczki: trastuzumab (Ontruzant) od Samsung Bioepis, rytuksymab (Rixathon) od Sandoz oraz rytuksymab (Truxima) od Celltrion. Rynek

jest więc wciąż podporządkowany bardzo zawężonemu, dbającemu o swój interes gronu producentów.

Piśmiennictwo

- Baxby D. Edward Jenner's Inquiry: a bicentenary analysis. *Vaccine*. 1999; 17(4): 301–307, doi: 10.1016/S0264-410X(98)00207-2, indexed in Pubmed: 9987167.
- Jesty R. Who invented vaccination? *Malta Medical Journal*. 2011; 23(02): 29–32.
- Jakubiak M. Historia pędzłaka, czyli początek antybiotyków. *Gazeta Lekarska*. 2014; 11(12): 16–18.
- Quinn R. Rethinking antibiotic research and development: World War II and the penicillin collaborative. *Am J Public Health*. 2013; 103(3): 426–434, doi: 10.2105/AJPH.2012.300693, indexed in Pubmed: 22698031.
- Bose B, Katikireddy KR, Shenoy PS. Regenerative medicine for diabetes: differentiation of human pluripotent stem cells into functional β -cells in vitro and their proposed journey to clinical translation. *Vitam Horm*. 2014; 95: 223–248, doi: 10.1016/B978-0-12-800174-5.00009-0, indexed in Pubmed: 24559920.
- Rosenfeld L. Insulin: discovery and controversy. *Clin Chem*. 2002; 48(12): 2270–2288, indexed in Pubmed: 12446492.
- Jarecka M, Borowicz P. Terapeutyczne i rynkowe perspektywy rekombinowanych leków. *Biotechnologia*. 2005; 4(71): 7–27.
- Global Protein Therapeutics Market Forecast to 2015. RNCOS. 2012.
- Global & USA Biosimilar Market Analysis to 2021. KellySciPub. 2015.
- Perspectives on the evolving biosimilars landscape. IMS Health. 2015.
- The Therapeutic Proteins Outlook to 2007: An Analysis of Leading Products and Late-Stage Pipeline Developments. Research and Markets. 2003.
- Dutcher JP Current status of interleukin-2 therapy for metastatic renal cell carcinoma and metastatic melanoma. *Oncology (Williston Park)*. 2002; 16(11 Suppl 13): 4–10, indexed in Pubmed: 12469934.
- Kaminetzky D, Hymes KB. Denileukin difitox for the treatment of cutaneous T-cell lymphoma. *Biologics*. 2008; 2(4): 717–724, doi: 10.2147/btt.s3084, indexed in Pubmed: 19707452.
- Dotan E, Aggarwal C, Smith MR. Impact of rituximab (Rituxan) on the treatment of beta-cell non-Hodgkin's lymphoma. *Pharmacy and Therapeutics*. 2010; 35(3): 148–157, indexed in Pubmed: 20442809.
- Robak T. Alemtuzumab for B-cell chronic lymphocytic leukemia. *Expert Review of Anticancer Therapy*. 2014; 8(7): 1033–1051, doi: 10.1586/14737140.8.7.1033.
- Liu H, Saxena A, Sidhu SS, et al. Fc engineering for developing therapeutic bispecific antibodies and novel scaffolds. *Front Immunol*. 2017; 8(38): 1–15, doi: 10.3389/fimmu.2017.00038, indexed in Pubmed: 28184223.
- Topp MS, Gökbuget N, Stein AS, et al. Safety and activity of blinatumomab for adult patients with relapsed or refractory B-precursor acute lymphoblastic leukaemia: a multicentre, single-arm, phase 2 study. *Lancet Oncol*. 2015; 16(1): 57–66, doi: 10.1016/S1470-2045(14)71170-2, indexed in Pubmed: 25524800.

18. Gravanis I, Tzoganis K, van Hennik P, et al. The European Medicines Agency Review of Brentuximab Vedotin (Adcetris) for the Treatment of Adult Patients With Relapsed or Refractory CD30+ Hodgkin Lymphoma or Systemic Anaplastic Large Cell Lymphoma: Summary of the Scientific Assessment of the Committee for Medicinal Products for Human Use. *Oncologist*. 2016; 21(1): 102–109, doi: 10.1634/theoncologist.2015-0276, indexed in Pubmed: 26621039.
19. Albanell J. Mechanisms of action of the HER dimerization inhibitor pertuzumab alone or with trastuzumab. *Cancer and Chemotherapy Reviews*. 2013; 8(1): 24–32.
20. Braghiroli MI, Sabbaga J, Hoff PM. Bevacizumab: overview of the literature. *Expert Rev Anticancer Ther*. 2012; 12(5): 567–580, doi: 10.1586/era.12.13, indexed in Pubmed: 22594892.
21. Stanel SC, Sjöberg J, Salmonson T, et al. European Medicines Agency approval summary: Zaltrap for the treatment of patients with oxaliplatin-resistant metastatic colorectal cancer. *ESMO Open*. 2017; 2(2): e000190, doi: 10.1136/esmoopen-2017-000190, indexed in Pubmed: 28761750.
22. Swatler J, Kozłowska E. Immune checkpoint-targeted cancer immunotherapies. *Postępy Hig Med. Dosw*. 2016; 70: 25–42, doi: 10.5604/17322693.1192926.
23. Lipson EJ, Drake CG. Ipilimumab: an anti-CTLA-4 antibody for metastatic melanoma. *Clin Cancer Res*. 2011; 17(22): 6958–6962, doi: 10.1158/1078-0432.CCR-11-1595, indexed in Pubmed: 21900389.
24. Fessas P, Lee H, Ikemizu S, et al. A molecular and preclinical comparison of the PD-1-targeted T-cell checkpoint inhibitors nivolumab and pembrolizumab. *Semin Oncol*. 2017; 44(2): 136–140, doi: 10.1053/j.semincol.2017.06.002, indexed in Pubmed: 28923212.
25. Brown A, Gardner J, Elmhirst E. Vantage 2019 Preview. *Evaluate* 2018.
26. Top 20 Blockbuster Cancer Drugs. *The Balance*. 2018, <https://www.thebalance.com/top-cancer-drugs-2663234>.

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

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

²Wydział Lekarski, Warszawski Uniwersytet Medyczny w Warszawie

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

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

⁵Zakład Diagnostyki Hematologicznej, Instytut Hematologii i Transfuzjologii w Warszawie

Rozpoznanie i leczenie złośliwych nowotworów typu PEComa

Diagnosis and treatment of malignant PEComa tumours

Artykuł jest tłumaczeniem pracy:

Sobiborowicz A, Czarnecka AM, Szumera-Ciećkiewicz A, Rutkowski P, Świtaj T. Diagnosis and treatment of malignant PEComa tumours. *Oncol Clin Pract* 2020; 16: 22–33. DOI: 10.5603/OCP.2020.0003.

Należy cytować wersję pierwotną.

Adres do korespondencji:

Dr n. med. Tomasz Świtaj
Klinika Nowotworów Tkanek Miękkich,
Kości i Czerniaków
Narodowy Instytut Onkologii
im. Marii Skłodowskiej-Curie
— Państwowy Instytut Badawczy
ul. Roentgena 5, 02–781 Warszawa
Tel.: 22 546 20 31, faks: 22 643 93 75
e-mail: tomasz.switaj@coi.pl

STRESZCZENIE

PEComa to rodzina rzadkich nowotworów pochodzenia mezenchymalnego, składających się z nabłonkowatych komórek przynaczyniowych, wykazujących ekspresję markerów melanocytarnych i mioidalnych. Grupa ta obejmuje nowotwory łagodne, takie jak naczyńniakomięśniakowłókniak (AML) nerki, oraz niskozróżnicowane guzy typu *malignant* PEComa o potencjalnie niekorzystnym przebiegu klinicznym, będące głównym tematem niniejszego opracowania. PEComa rozpoznawane są najczęściej u kobiet w średnim wieku jako rozległe guzy zlokalizowane w obrębie jamy brzusznej lub miednicy, objawiające się bólem w rzucie guza i dolegliwościami związanymi z uciskiem na okoliczne narządy. Guzy typu PEComa należy odróżniać od nowotworów podścieliskowych przewodu pokarmowego (GIST), mięśniakomięśnaka gładkokomórkowego, przerzutów czerniaka, typu chromofobowego raka nerwowokomórkowego, mięsaka jasnokomórkowego i innych nowotworów z komponentą jasnokomórkową. Charakterystyczne dla tej grupy nowotworów są somatyczne mutacje inaktywujące w obrębie genów *TSC1/TSC2*, skutkujące nadmierną aktywnością kompleksu mTORC1. W ostatnim czasie wyróżniono dodatkowo odrębną podgrupę nowotworów PEComa, charakteryzującą się obecnością fuzji genu *TFE3*, która w efekcie także wywołuje zwiększoną aktywność ścieżki sygnalizacyjnej mTOR. Do czynników negatywnych rokowniczo, wskazujących na zwiększone ryzyko złośliwego przebiegu PEComa zalicza się najczęściej: rozmiar guza > 5 cm, nasiloną atypię cytologiczną i jądrową, naciekanie okolicznych tkanek oraz naczyń krwionośnych, obecność martwicy i wysoką aktywność mitotyczną. Podstawową metodą leczenia nowotworów z rodziny PEComa pozostaje radykalna resekcja, ponieważ guzy te charakteryzują się wysoką opornością na radioterapię oraz chemioterapię. W odniesieniu do choroby zaawansowanej miejscowo bądź przerzutowej w literaturze dostępne są jedynie pojedyncze opracowania dotyczące uzyskania krótkotrwałych odpowiedzi na chemioterapię paliatywną zawierającą dokсорubicynę, gemcytabinę czy ifosfamid. Rośnie liczba doniesień, w postaci kilkudziesięciu opisów przypadków oraz kilku retrospektywnych analiz, o potencjalnej skuteczności zastosowania w przypadkach nieresekcyjnych inhibitorów mTOR. Leki te powodują zmniejszenie rozmiarów guza pierwotnego i przerzutów oraz zmniejszenie dolegliwości, przy dających się kontrolować działaniach niepożądanych. Niestety, dostępne są także opisy przypadków całkowitej oporności na leczenie inhibitorami mTOR.

Słowa kluczowe: PEComa, epithelioidne komórki przynaczyniowe, mTOR

ABSTRACT

PEComa (PEC tumours; perivascular epithelioid cell tumours) is a family of rare tumours of mesenchymal origin, consisting of epithelial perivascular cells expressing melanocytic and myoid markers. This group includes benign tumours — such as angiomyolipoma (AML) of the kidney, and poorly differentiated malignant PEComa tumours with potential for an aggressive clinical course, which is the main focus of this review. PEComas are most often diagnosed in middle-aged women as extensive tumours located in the abdominal cavity or pelvis, manifesting as pain and complaints related to pressure on nearby organs. PEComa tumours should be differentiated from

gastrointestinal stromal tumours (GIST), leiomyosarcoma, melanoma metastasis, chromophobic renal cell carcinoma, clear cell sarcoma, and other clear cell component tumours. Somatic inactivating mutations within the *TSC1/TSC2* genes, resulting in excessive activation of the mTORC1 complex, are characteristic for this group of tumour. Recently, a separate PEComa subgroup has been distinguished, characterised by the presence of the *TFE3* gene fusion, which also causes increased activity of the mTOR signalling pathway. Negative prognostic factors that indicate an increased risk of PEComa malignant biology are most often: tumour size > 5 cm, increased cytological and nuclear atypia, infiltration of surrounding tissues and blood vessels, presence of necrosis, and high mitotic activity. Radical resection remains the primary treatment method for PEComas because these tumours are characterised by high resistance to radiation and chemotherapy. In the case of locally advanced or metastatic disease, only single reports of short-term responses to palliative chemotherapy containing doxorubicin, gemcitabine, or ifosfamide are available in the literature. There are an increasing number of reports, in the form of several case reports and a few retrospective analyses, about the potential effectiveness of using mTOR inhibitors in unresectable cases. These drugs result in a reduction in primary tumour size and metastasis, as well as symptom relief, with controllable side effects. Unfortunately, case reports of complete resistance to mTOR inhibitor therapy are also available.

Key words: PEComa, perivascular epithelioid cell, mTOR

Copyright © 2020 Via Medica

ISSN 2450-1646

Onkol Prakt Klin Edu 2020; 6: 34-46

Wstęp

PEComa (*perivascular epithelioid cell tumours*) to grupa rzadkich nowotworów pochodzenia mezenchymalnego, składających się z epitelioidnych (nabłonkowatych) komórek przynaczyniowych (PEC, *perivascular epithelioid cell*) [1]. Do nowotworów z grupy PEComa zaliczane są: naczyniakomięśniakotłuszczak (AML, *angiomyolipoma*), guz jasnokomórkowy (cukrowy) (CCST, *clear-cell sugar tumour*) — postać płucna i o lokalizacji pozapłucnej (PEST, *primary extrapulmonary sugar tumor*), naczyniakowatość limfatyczna (LAM, *lymphangiomyomatosis*), jasnokomórkowy nowotwór mięśniowo-barwnikowy więzadła obłego/więzadła sierpowatego (CCMMT, *clear-cell myomelanocytic tumour*) oraz pierwotny PEComa skóry (*primary cutaneous PEComa*; CCCMT, *cutaneous clear cell myomelanocytic tumour*). PEComa NOS (*not otherwise specified*) to zbiorcze pojęcie określające szeroką grupę nowotworów z okołonaczyniowym różnicowaniem nabłonkowatym, niekwalifikujących się do pozostałych podgrup z rodziny PEComa (AML, LAM, CCST, CCMMT). Zgodnie z klasyfikacją Światowej Organizacji Zdrowia (WHO, *World Health Organization*) rozpoznanie PEComa NOS obejmuje zarówno guzy łagodne (*benign PEComa NOS*), jak i stanowiące wyzwanie kliniczne guzy o wyższym stopniu złośliwości (*malignant PEComa NOS*). Postacią złośliwą PEComa, z którą onkolog kliniczny spotyka się w swojej praktyce klinicznej, jest mięsak jamy brzusznej i miednicy z okołonaczyniowych komórek nabłonkowatych (*abdominopelvic perivascular epithelioid cell sarcoma* — tzw. *malignant PEComa*) [2, 3]. W największej dotychczas analizie 234 przypadków PEComa NOS do tej grupy kwalifikowano także nabłonkowate podtypy AML występujące poza nerkami [3]. W zbiorczej analizie 100 przypadków PEComa NOS wykazano, że 38 przypadków

było miejscowo zaawansowanych z naciekiem sąsiadujących narządów, a u 4 chorych rozwinęły się przerzuty — tych chorych zaliczono do grupy *malignant PEComa* [4]. Podsumowując, w literaturze opisano dotychczas mniej niż 100 przypadków *malignant PEComa* [3, 5], z czego 13 dotyczyło zmian w obrębie kości [6].

Epidemiologia

Wiek chorych w momencie rozpoznania PEComa najczęściej mieści się w zakresie 38,9–56 lat [7, 8], ale opisywane są także przypadki występowania PEComa u dzieci [9, 10]. Wszystkie opracowania wskazują na częstsze występowanie PEComa u kobiet (54–86,9% przypadków) [11, 12], także po wykluczeniu z analizy lokalizacji specyficznych dla płci [3].

Lokalizacja anatomiczna

Wśród najczęstszych lokalizacji, w których rozwijają się guzy PEComa, wymieniane są: macica, skóra, wątroba i jelito grube [3, 13]. Dodatkowo, szczególnie częstą lokalizacją, w której diagnozowano duże guzy *malignant PEComa*, jest przestrzeń zaotrzewnowa [14]. W literaturze opisywano PEComa w wielu lokalizacjach anatomicznych. W dużej analizie przedstawiono 24 przypadki PEComa trzustki, zlokalizowanych w połowie przypadków w głowie trzustki [12], oraz liczne przypadki PEComa przewodu pokarmowego [11, 15], w tym żołądka [16], jelita cienkiego [17] i jelita grubego [18]. Ponadto opisywane są pojedyncze przypadki w różnorodnych lokalizacjach: sieci większej [19], pęcherzyku żółciowym [20] i przewodzie żółciowym wspólnym [21], sutku [22], kości udowej [6], żebrze [23], podstawie

czaszki [24], sercu [25] i osierdziu [26], gruczole krokowym [27, 28], jajniku [29], jamie nosowej [30], gardle [31], oczodole [10], pęcherzu moczowym [32], płucu [33] i pachwinie [34].

Diagnostyka

Nowotwory PEComa dość często (ok. 20% przypadków) zostają rozpoznane przypadkowo, w badaniu obrazowym wykonanym z innych wskazań [12]. Postać objawowa, najczęściej zaawansowana miejscowo, objawia się bólem i dyskomfortem w okolicy/rzucie guza oraz utratą masy ciała [12, 35], a w przypadku PEComa zlokalizowanych w macicy — krwawymi upławami [36]. Niezbędne jest ustalenie rozpoznania na podstawie biopsji.

Przerzuty najczęściej opisywane są w płucach (przypadki odmy opłucnowej wywołanej naciekiem nowotworu [37]), wątrobie i kościach. Opisano także obecność przerzutów do przestrzeni zaotrzewnowej, ośrodkowego układu nerwowego, jajnika, nadnerczy, otrzewnej, ściany jelit, skóry i żołądka oraz węzłów chłonnych [3, 4, 35, 37, 38]. Z tego względu rozpoznanie *malignant* PEComa wymaga pełnej oceny zaawansowania (*staging*), jak w wypadku innych mięsaków [39]. Rozsiew u chorych z guzami pierwotnymi w miednicy lub kończynie dolnej następuje w pierwszej kolejności do płuca (90%); 77,8% guzów obejmujących nerki i krezkę przerzutuje najpierw do wątroby, a z kolei guzy obejmujące nadnercza i tkanki zaotrzewnowe na początku dają przerzuty do otrzewnej i płuc [40]. Ponieważ przerzuty często powstają po wielu latach, a markery predykcyjne dla ich rozwoju nie są znane, chorzy po resekcji PEComa, zwłaszcza guzów > 8 cm, wymagają wieloletniej obserwacji po leczeniu chirurgicznym [4]. Przerzuty u chorych z PEComa mogą się rozwijać nawet do 10 lat od resekcji zmiany pierwotnej [41].

Patomorfologia

Komórki PEC nie mają znanego odpowiednika wśród komórek zdrowych i wykazują jednocześnie markery różnicowania komórek mięśniowych i melanocytów. Guzy PEComa są zbudowane z nabłonkowatych i wrzecionowatych komórek o jasnej i kwasochłonnej cytoplazmie, ze sporadyczną obecnością ziarnistości. Jądra komórkowe są małe i obłe, rzadko z widocznym jąderkiem. Komórki układają się w gniazda lub pasma, często promieniście otaczając naczynia krwionośne [42]. W komórkach PEComa jelita grubego uzyskanych w biopsji cienkoigłowej opisano obecność kwasochłonnych wtrętów cytoplazmatycznych [43]. Wydłużone komórki wrzecionowate w nowotworach PEComa charakteryzują się wyraźnymi włóknami specyficznymi dla

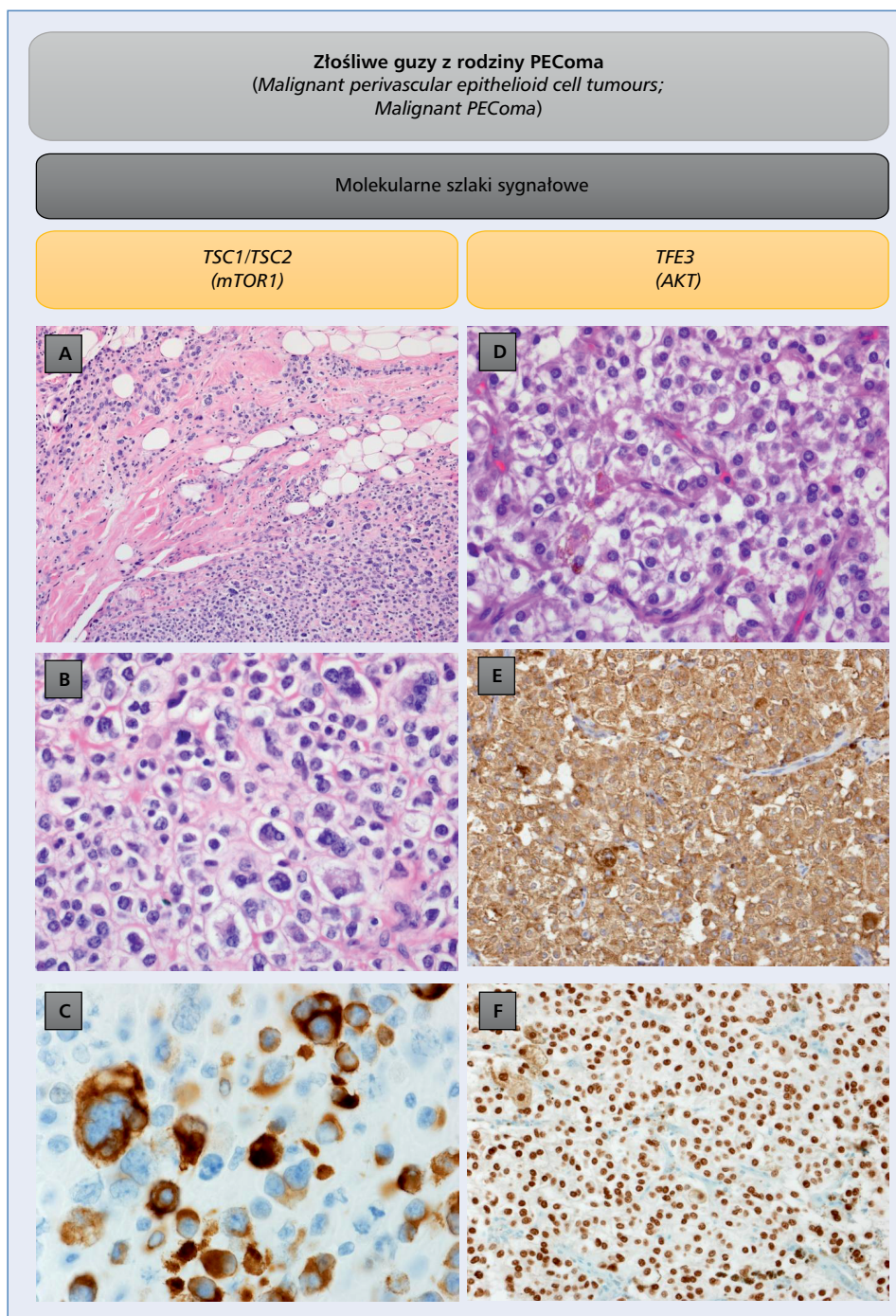
mięśni gładkich, podczas gdy komponent nabłonkowy zwykle nie zawiera dużej liczby takich włókien. Guz PEComa może więc być zbudowany z wrzecionowatych komórek z wydłużonym jądrem, a zatem prezentować fenotyp mioidalny, lub zawierać komórki z wyraźnie eozynofilową cytoplazmą i bardziej widocznym fenotypem nabłonkowym; oba te typy komórek występują w guzie obok siebie (ryc. 1) [4].

W badaniu immunohistochemicznym typowo obserwuje się koekspresję markerów melanocytarnych:

- HMB-45 w 92–100% [36, 44, 45];
- Melan A/Mart1 w 23–88% [36, 46];
- czynnik transkrypcyjny MITF (*microphthalmia-associated transcription factor*); ekspresja jądrowa w 50–92% [36, 44];
- S100; rzadka ekspresja jądrowa i cytoplazmatyczna w 8–33% [44, 46];
- oraz mięśni gładkich:
 - desmina w 36–100% [36, 44];
 - aktyna mięśni gładkich (SMA, *smooth muscle actin*) w 59–93% [4, 44, 46];
 - kaldesmon w 75–92% [36, 45].

Wśród dodatkowych markerów PEComa wymienia się katepsynę K, której ekspresję obserwowano we wszystkich badanych przypadkach [45, 47], oraz czynnik transkrypcyjny TFE3 (*transcription factor binding to IGHM enhancer 3*), stwierdzany w 29–38% przypadków, bez związku z obecnością rearanżacji genu *TFE3* [36, 44]. PNL2 został zaproponowany jako nowy marker o wysokiej czułości i swoistości w odróżnianiu PEComa i AML (ekspresja opisana w 89% przypadków) od innych nowotworów wywodzących się z nerek, które nie wykazują ekspresji tego markera [48]. W badaniach immunohistochemicznych guzy PEComa wykazują także dodatnie barwienia na wimentynę, CD-31 i CD-34, a są negatywne dla CgA (chromograniny A), Syn (synaptofizyny), CK (kinazy kreatynowej; *creatinine kinase*), CD117, CD10, AFP (alfa-fetoproteiny) i EMA (antygen błony nabłonkowej; *epithelial membrane antigen*). Istnieją pojedyncze doniesienia dotyczące pozytywnego wyniku barwień w kierunku receptora progesteronowego [49]. Cytoplazmatyczna ekspresja CD10, markera stosowanego w diagnostyce różnicowej przerzutów raka nerkowokomórkowego do skóry, została także wykazana w skórnych guzach PEComa [50]. W 4 przypadkach *malignant* PEComa NOS powstałych w okężnicy, na udzie, łokciu i w pęcherzu moczowym obserwowano silną nadekspresję jądrową cykliny D1 [51].

Makroskopowo guzy PEComa są różowe, żółto-brązowe lub białe w przekroju, o zróżnicowanej konsystencji. W około 20% przypadków obserwuje się krwawienie do guza bądź obecność martwicy [45]. Torebka guza, typowa dla mięsaków, nie występuje, ale guzy są opisywane jako dobrze odgraniczone od otaczających tkanek [11, 35]. Guzy PEComa charakteryzują się bogatym una-



Rycina 1. Złośliwe guzy z rodziny PEComa. **A.** Zgodnie z definicją złośliwe PEComa wykazują naciekający typ wzrostu (HE, 40×); **B.** Ponadto charakteryzują się atypią cytologiczną dużego stopnia (HE, 400×); **C.** Komórki nowotworowe z ekspresją HMB-45, który wraz z SMA i Cathepsin K jest typowym markerem immunohistochemicznym (600×); **D.** Złośliwy PEComa z obecnością komórek o jasnej i ziarnistej obfitej cytoplazmie (HE, 400×); **E.** Silna ekspresja Cathepsin K (200×); **F.** Silna ekspresja jądrowa TFE3 (200×) — rearanżacja genu TFE3 potwierdzona w badaniu fluorescencyjnej hybrydizacji *in situ* oraz w badaniu sekwencjonowania nowej generacji

czynieniem, od rozgałęziających się kapilar po grubsze tętniczki, często o hialinizowanej ścianie [42]. W 13–19% przypadków PEComa obserwuje się nasiloną hialinizację

zrębu oraz brak charakterystycznego dla postaci klasycznej bogatego unaczynienia; odmianę taką określono jako *sclerosing variant* [36, 46]. *Malignant* PEComa wyróżnia

Tabela 1. Patologiczna diagnostyka różnicowa PEComa NOS

Jednostka	Morfologia	Markery immunohistochemiczne						Inne cechy charakterystyczne
		HMB-45, Melan A	CD117	S100	CD10	SMA	TFE3	
PEComa	Proliferacja okołonaczyniowa komórek nabłonkowatych i wrzecionowatych z jasną, kwasochłonną cytoplazmą z ziarnistościami; widoczne jąderka	+	±	±	±	+	±	
GIST	Komórki nabłonkowe i wrzecionowate z jasną, kwasochłonną cytoplazmą bez ziarnistości	-	+	-	-	-	-	Mutacje <i>c-kit</i> i <i>PDGFA</i>
Czerniak	Wielokształtne komórki; brak wyraźnych jąderek	+	-	+	-	-	-	Mutacje <i>BRAF</i> u ok. połowy chorych
Chromofobowy RCC	Bogate unaczynienie; komórki nabłonkowe	-	+	-	+	-	-	
CCS	Gniazda okrągłych lub nabłonkowatych komórek, obecność wielojądrowych komórek olbrzymich	+	-	+	-	-	-	Fuzje genów: t(2;22)(q34;q12) (<i>EWS-CREB11</i>) t(12;22)(q13;q13) (<i>EWS-ATF1</i>)
ASPS	Cytoplazmatyczne ziarnistości kwasochłonne, brak komórek nabłonkowatych	-	-	-	-	±	+	Translokacje t(X; 17)
LMS	Komórki nabłonkowe i wrzecionowate	-	±	±	+	+	-	

ASPS (*alveolar soft part sarcoma*) — mięsak pęcherzykowy; CCS (*clear cell sarcoma*) — mięsak jasnokomórkowy; GIST (*gastrointestinal stromal tumors*) — nowotwór podścieliskowy przewodu pokarmowego; LMS (*epithelioid leiomyosarcoma*) — guz wywodzący się z mięśni gładkich; RCC (*renal cell carcinoma*) — rak nerkowokomórkowy; SMA (*smooth muscle actin*) — aktyna mięśni gładkich

się wysokim stopniem złośliwości histologicznej, bogatokomórkowością, wysokim indeksem mitotycznym (> 1/50 HPF; *high power field*), obecnością martwicy oraz możliwością naciekania otaczających tkanek, naczyń krwionośnych i limfatycznych [44].

Podstawowa patologiczna diagnostyka różnicowa PEComa NOS (podsumowana w tabeli 1) obejmuje: nowotwory podścieliskowe przewodu pokarmowego (GIST, *gastrointestinal stromal tumors*), czerniaka, raka nerkowokomórkowego (*renal cell and adrenocortical carcinoma*), szczególnie typ chromofobowy, mięsaka jasnokomórkowego (CCS, *clear cell sarcoma of tendons and aponeuroses* — *melanoma of the soft parts*), mięsaka pęcherzykowego (ASPS, *alveolar soft part sarcoma*) [8, 52], *paraganglioma*, AML, a także nowotwory ginekologiczne, jak *endometrial stromal sarcoma with clear cell features* czy *uterine tumor resembling sex cord tumor*, i inne guzy z komponentą jasnokomórkową [4]. Istotne jest także ich odróżnianie od guzów wywodzących się z mięśni gładkich (*epithelioid leiomyosarcoma* — LMS oraz *epithelioid leiomyoma*).

Rozproszona i wielomarkerowa ekspresja białek różnicowania melanocytarnego, która nie występuje w innych mięsach, jest wysoce prawdopodobna dla diagnozy PECom. Ogniskowe lub miernie pozytywne wyniki barwień nie uzasadniają rozpoznania PEComa. Rozpoznanie AML można wykluczyć, jeśli brak jest elementów tłuszczowych i dwufazowej populacji komórkowej. Jednak PEComa i jednofazowy *epithelioid angiomyolipoma* są prawdopodobnie bardzo bliskimi rozpoznaniami. Mięsak podścieliska endometrium (*endometrial stromal sarcoma*) może zostać wykluczony ze względu na obecność wyraźnego okołonaczyniowego rozkładu komórek nowotworowych i rozlane — a nie ogniskowe — pozytywne barwienie HMB-45. PEComa można odróżnić od *paraganglioma*, ponieważ ten pierwszy jest negatywny w barwieniu dla chromograniny A, synaptofizyny i białka S100, a ten drugi wykazuje częstszy wzrost w postaci organoidów. Ekspresja markerów melanocytarnych (HMB-45 i MART-1/Melan-A) oraz brak immunoreaktywności wobec cytokeratyny i markerów raka nerkowokomórkowego przemawia-

ją przeciwko diagnozie raka i pomagają rozpoznać PEComa [51].

Genetyka

W około 80% przypadków PEComa obserwowane są delecje i/lub utrata heterozygotyczności (LOH) w regionie 16p13.3, w locus *TSC2*, prowadzące do utraty aktywności tuberyny [7, 53]. Sporadycznie obserwuje się LOH w regionie 9q34, locus *TSC1*, kodującym hamartynę [54]. Oba białka biorą udział w tworzeniu kompleksu o aktywności GTP-azy, działając hamująco na szlak sygnalizacyjny mTOR (mTOR/S6K1/4E-BP1). Aktywacja szlaku mTOR prowadzi do wzmożonej proliferacji i różnicowania komórek w kierunku miocytów. Utrata funkcji tuberyny i/lub hamartyny skutkuje nadmierną aktywnością kinazy serynowo-treoninowej mTOR, co jest punktem uchwytu dla zastosowania inhibitorów mTOR w terapii chorych z zaawansowanym nowotworem PEComa [55]. Wymienionym zaburzeniom często towarzyszą mutacje genu *TP53*, opisane w 63% przypadków badanych pod tym kątem [7].

Mimo częstej obecności somatycznej mutacji *TSC2* występowanie PEComa NOS/*malignant* PEComa jest mniej ściśle związane ze stwardnieniem guzowatym — zespołem genetycznym wywołanym germinálną mutacją inaktywującą w obrębie genów *TSC1* lub *TSC2* — w porównaniu z pozostałymi guzami z tej rodziny, np. LAM czy AML. W piśmiennictwie stwardnienie guzowate występowało u jedynie 0–6,25% chorych z PEComa [36, 44].

W ostatnich latach, uwzględniając badania molekularne, wyodrębniono drugą postać PEComa, charakteryzującą się rearanżacjami genu *TFE3* (Xp11.23) [7]. Rearanżacje *TFE3* były wcześniej opisywane w raku nerkowokomórkowym [56] i są charakterystyczne również dla mięsaka pęcherzykowego tkanek miękkich [57]. Jego produkt należy do czynników transkrypcyjnych z rodziny MiTF/TFE, regulujących ekspresję genów zależnych od ścieżki sygnałowej transformującego czynnika wzrostu β (TGF- β , *transforming growth factor* β) [58]. Ponadto TFE3 bierze udział w regulacji metabolizmu komórki poprzez pobudzanie powstawania lizosomów i modyfikację odpowiedzi na stres oksydacyjny oraz nasilenie procesów autofagii, co skutkuje aktywacją ścieżki sygnałowej mTORC1 [59, 60]. W przypadku PEComa opisano fuzje: *SFPQ/PSF-TFE3* i *DVL2-TFE3* [7, 61].

Mutacje *TSC2* i rearanżacje genu *TFE3* wzajemnie się wykluczają [7]. Guzy PEComa z rearanżacją genu *TFE3* zostały opisane jako różniące się morfologią, z przewagą nabłonkowatych komórek o pęcherzykowej architekturze oraz brakiem komórek wrzecionowatych i charakterystycznego unaczynienia. Zaobserwowano także brak ekspresji SMA i desminy [62]. Badanie obejmowało jednak tylko 4 przypadki, a w literaturze znajduje się rów-

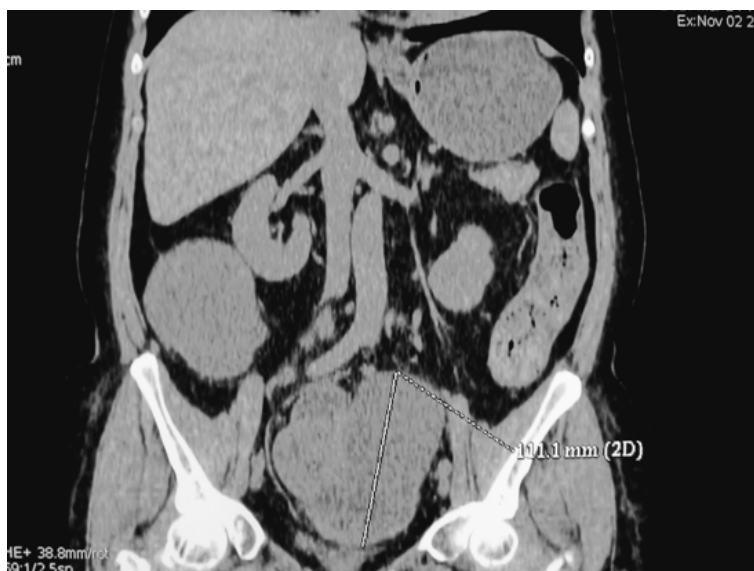
nież przypadek PEComa z fuzją genu *TFE3* o cechach morfologicznych typowych dla klasycznej postaci [42].

Do rzadkich rearanżacji genowych opisanych w nowotworach PEComa należą 2 przypadki fuzji *RAD51B* z *RRAGB/OPHN1* w PEComa macicy oraz 2 przypadki fuzji *HTR4-ST3GAL1* i *RASSF1-PDZRN3* [7]. Opisano 1 przypadek *malignant* PEComa, w którym sekwencjonowanie nowej generacji wykazało mutację nonsensowną (E1413*) w genie *ATRX* (*alpha thalassaemia-mental retardation, Xlinked*) jako jedyne zaburzenie genetyczne [63]. Utrata ekspresji białka ATRX była już wcześniej obserwowana w niskozróżnicowanych mięsach tkanek miękkich [64] oraz skorelowana ze zjawiskiem alternatywnego wydłużania telomerów w mięśniakomięsaku gładkokomórkowym [65].

Leczenie choroby miejscowo zaawansowanej i przerzutowej

Podstawą leczenia PEComa pozostaje radykalna resekcja, ponieważ guzy te charakteryzują się opornością na chemioterapię i radioterapię [3, 66]. W opisanych przypadkach na długotrwałą kontrolę choroby pozwalała także metastazektomia ognisk przerzutowych (płuco, nerka, wątroba) [4]. W związku z nadrzędnym znaczeniem leczenia chirurgicznego dla uzyskania długotrwałego przeżycia rokowanie chorych z wyjściowo zaawansowaną chorobą jest niepomyślne, ponieważ nie udowodniono dotychczas znaczenia i/lub skuteczności leczenia adiuwantową lub neoadiuwantową chemioterapią i nie jest ona obecnie zalecana poza protokołami badań klinicznych i stosowaniem w ośrodkach referencyjnych [67]. Odnotowano również odpowiedź na neoadiuwantową radioterapię stereotaktyczną (SBRT, *stereotactic body radiation therapy*; 8 frakcji po 7,5 Gy) w przypadku nieresekcyjnego PEComa wątroby. Zmniejszenie masy guza umożliwiło radykalną resekcję; po 21 miesiącach pacjentka pozostawała wolna od choroby [68]. Opisano też, że chemioterapia zastosowana w przypadku PEComa (ifosfamid + winkrystyna + daktynomycyna) może znacznie zmniejszać unaczynienie, ale nie wielkość guza, dzięki czemu późniejsza resekcja może się wiązać z mniejszą utratą krwi [51]. Chemioterapia trójskładnikowa (epirubicyna z cisplatyną i ifosfamidem) stosowana neoadiuwantowo pozwoliła uzyskać zmniejszenie masy guza i uzyskanie resekcyjności zmiany w miednicy [69].

Klasyczna chemioterapia paliatywna przynosi niewiele odpowiedzi obiektywnych, choć opisano wykorzystanie adriamycyny w monoterapii, wysokodawkowego ifosfamidu, gemcytabiny z docetakselem i dakarbazyny [67]. W retrospektywnym badaniu, uwzględniającym 53 pacjentów z miejscowo zaawansowanym lub przerzutowym nowotworem PEComa, obiektywne odpowiedzi (ORR, *objective response rate*) na chemioterapię opartą



Rycina 2. Obraz radiologiczny tomografii komputerowej PEComa w miednicy i w jamie brzusznej

na gemcytabinie lub antracyklinach uzyskano jedynie u niewielkiego odsetka pacjentów, odpowiednio: ORR = 20% i 13%, a średni czas do progresji choroby (PFS, *progression free survival*) wyniósł odpowiednio: 3,4 i 3,2 miesiąca [70]. Poza tym opisano jedynie pojedyncze przypadki odpowiedzi na leczenie dokсорubicyną i ifosfamidem, np. 9-miesięczna stabilizacja choroby uzyskana u chorego z PEComa jelita grubego z przerzutami do wątroby oraz częściowa odpowiedź (PR, *partial response*) w postaci zmniejszenia masy PEComa kończyny górnej o 80% po 6 cyklach [71, 72]. Odnotowano również częściowe odpowiedzi (PR) przy leczeniu dakarbazyną, odpowiedzi całkowite (CR, *complete response*) przy terapii winkrystyną oraz progresję przy zastosowaniu leczenia imatynibem [51].

W związku z częstymi zaburzeniami genetycznymi powodującymi wzrost aktywności ścieżki sygnalizacyjnej mTOR, podobnie jak w innych podgrupach tej rodziny nowotworów, obserwuje się długotrwałe odpowiedzi na leczenie inhibitorami mTOR [73]. Benson i wsp. (ze szpitala Royal Marsden) opublikowali retrospektywne badanie dotyczące zastosowania inhibitorów mTOR w leczeniu zaawansowanych PEComa z przerzutami, obejmujące 10 przypadków (8 K, 2 M, mediana wieku 47,5 roku). Dziewięcioro pacjentów otrzymało syrolimus (mediana dawki 4 mg/d. *p.o.*), a 1 — temsyrolimus w dawce 25 mg/tydzień dożylnie. Do oceny odpowiedzi wg RECIST (*Response Evaluation Criteria in Solid Tumors*) przystąpiono u 7/10 chorych i w 50% przypadków zaobserwowano PR, w 10% stabilizację choroby (SD, *stable disease*), a w 10% progresję (PD, *progressive disease*). U 3 pozostałych pacjentów w pierwszych dniach leczenia nastąpiła gwałtowna progresja. Spośród 9 chorych otrzymujących syrolimus u 5 zmniejszono dawkę

leku, a u 4 okresowo przerywano leczenie z powodu działań niepożądanych. U 7 pacjentów zakończono leczenie, w tym u 6 z powodu progresji choroby. Roczny czas przeżycia wyniósł 78,8%, mediana czasu przeżycia — 2,4 roku, przy medianie czasu obserwacji wynoszącej 1,9 roku [74]. W retrospektywnym badaniu wykazano korzyść z zastosowania inhibitorów mTOR u chorych na nowotwór PEComa zaawansowany miejscowo bądź rozsiały (ORR: 41%, PFS: 9 miesięcy), względem klasycznej chemioterapii opartej na gemcytabinie lub antracyklinach (odpowiednio, ORR: 20% i 13%, PFS: 3,4 i 3,2 miesiąca) [70]. W innym badaniu obejmującym 5 pacjentów z przerzutami PEComa w obrębie przewodu pokarmowego, przyjmujących syrolimus bądź ewerolimus, u 4 uzyskano odpowiedź kliniczną (okres obserwacji od 1 do 47 miesięcy), a u 1 po 23 miesiącach od diagnozy nastąpiły progresja i zgon [11]. Pozostałe dane dotyczące zastosowania inhibitorów mTOR w tej grupie chorych pochodzą z opisów przypadków. Zaobserwowano 20-miesięczną SD u pacjenta z rozsianą postacią PEComa nerki, leczonego syrolimusem [75]. Terapia była powikłana silnymi działaniami niepożądanymi w pierwszym miesiącu leczenia, związanymi ze stężeniem leku we krwi wynoszącym 156,8 ng/ml, które ustąpiły w ciągu 5 tygodni od dostosowania dawki. Opisano także przypadek PEComa trzustki, w którym zrezygnowano z resekcji i wprowadzono terapię syrolimusem, uzyskując częściową odpowiedź utrzymującą się przez 42 miesiące [76]. Znany jest przypadek chorego na zaawansowany PEComa jelita grubego z przerzutami do wątroby, który po radykalnej resekcji otrzymał adiuwantowo syrolimus. Mimo leczenia nastąpiła wznowa miejscowa i pojawiły się nowe przerzuty do wątroby [72]. Opisano również 36-miesięczną stabilizację choroby u pacjenta z PEComa nerki z przerzutami

do płuc w odpowiedzi na everolimus [77]. Italiano i wsp. przedstawili z kolei przypadek odpowiedzi na leczenie temsyrolimusem u pacjentki po resekcji PEComa macicy z pojedynczym przerzutem do płuca. Odnotowano zmniejszenie rozmiaru guza o 35% z następującą lobektomią. Pacjentka pozostawała wolna od choroby po 9 miesiącach od zabiegu, kontynuując terapię temsyrolimusem [78].

Mimo obiecujących odpowiedzi opisano także przypadki oporności na inhibitory mTOR, w połączeniu z opornością na chemioterapię lub bez niej. Machado i wsp. opisali przypadek oporności zarówno na adriamycynę i ifosfamid w wysokich dawkach, jak i na temsyrolimus (SD na okres 5 miesięcy), co doprowadziło do zgonu chorego po 30 miesiącach od diagnozy [67]. Wskazuje się, że markerami spodziewanej odpowiedzi na syrolimus i everolimus są obecność mutacji genów *TSC1/TSC2* oraz nadekspresja białka rybosomalnego pS6-S235/236 [67]. Opisane w literaturze pojedyncze przypadki zastosowania tej grupy leków u chorych na PEComa zostały podsumowane w tabeli 2.

W zakresie nowych leków w ostatnim czasie opisano przypadek rocznej SD w odpowiedzi na pazopanib w połączeniu z niwolumabem w zaawansowanym PEComa kończyny dolnej z przerzutami do kości i płuc [63]. Opiswane są także potencjalne korzyści z zastosowania u pacjentów z zaawansowanym PEComa inhibitorów angiogenezy, przy osiągnięciu jednak bardzo niewielkiego odsetka odpowiedzi obiektywnych, głównie w postaci SD: ORR = 8,3%, PFS = 5,4 miesiąca [70].

Przeżycie — czynniki prognostyczne dla PEComa NOS

W grupie nowotworów PEComa NOS obserwuje się zarówno guzy klinicznie zupełnie łagodne, jak i przypadki gwałtownie postępujące z rozsiewem choroby. Folpe i wsp. zaproponowali podział PEComa na trzy kategorie ryzyka: guzy łagodne, o niepewnym potencjale złośliwości i złośliwe, na podstawie obecności cech wysokiego ryzyka wymienionych w tabeli 3 [44].

Przydatność prognostyczna powyższych kryteriów została oceniona w dużej pracy przeglądowej, uwzględniającej 234 przypadki PEComa NOS dostępne w literaturze [3]. Wykazano, że wśród guzów ocenionych jako łagodne wg kryteriów Folpe'a w żadnym przypadku nie nastąpił nawrót choroby. Natomiast wśród przypadków, w których doszło do nawrotu, guzy ocenione na złośliwe stanowiły 81,6% (mediana czasu do nawrotu 23 miesiące). W około 30% wszystkich przypadków guzy miały charakter złośliwy (nastąpiła wznowa miejscowa lub rozsiew choroby), a guzy oceniane jako złośliwe wg Folpe'a stanowiły 51% z nich [3]. 10,6% przypadków zakończyło się zgonem z powodu choroby, w tym 7 zostało zdiagnozowanych w momencie rozsiewu bądź

w stadium nieresekcyjnym, a w 13 nastąpiła wznowa po resekcji [3]. W tej samej pracy wykazano istotną korelację między wielkością guza powyżej 5 cm [$p = 0,04$; ryzyko względne (RR, *relative risk*) = 6,16; 95-procentowy przedział ufności (CI, *confidence interval*): 1,04–117,4), wysokim indeksem mitotycznym ($> 1/50$ HPS) ($p < 0,01$; RR = 6,96; 95% CI: 2,2–26,7), niskim stopniem zróżnicowania komórkowego — *Grade 3* ($p = 0,03$; RR = 3,35; 95% CI: 1,17–9,42) i większym ryzykiem nawrotu PEComa po resekcji [3]. Natomiast pierwotna lokalizacja w skórze została powiązana z mniejszym ryzykiem nawrotu miejscowego po resekcji; wznowa nie nastąpiła w żadnym spośród 20 opisanych przypadków [$p = 0,002$; RR = $6,2 \times 10^{-7}$; 95% CI: NC (*not calculable*)], nastąpiła zaś w 11,1% przypadków zlokalizowanych w wątrobie i 33,3% przypadków dotyczących przestrzeni zaotrzewnowej [3].

W badaniu dotyczącym PEComa zlokalizowanego w żeńskich narządach płciowych do czynników istotnie skorelowanych z ryzykiem nawrotu bądź przerzutów należały: rozmiar > 5 cm ($p = 0,0048$), obecność martwicy ($p = 0,0014$), naciekanie naczyń limfatycznych ($p = 0,0006$), znaczna atypia jądrowa ($p = 0,0192$) oraz aktywność mitotyczna $> 1/50$ HPF ($p = 0,011$) [36]. W badaniu skoncentrowanym na PEComa przewodu pokarmowego u 37% pacjentów doszło do przerzutów odległych, a z większym ryzykiem ich wystąpienia skorelowane były: znaczna atypia jądrowa ($p = 0,0033$), rozsiany pleomorfizm ($p = 0,02$) i obecność ≥ 2 mitoz/10 HPF ($p = 0,0002$) [11]. W innym badaniu dotyczącym PEComa przewodu pokarmowego nie występowała wznowa miejscowa, a obecność przerzutów odległych po resekcji zaobserwowano u 37,1% chorych, z medianą czasu do wystąpienia przerzutów wynoszącą 6 miesięcy [35].

W analizie obejmującej przypadki nowotworów PEComa zlokalizowanych w żeńskich narządach płciowych 66% przypadków było leczonych wyłącznie chirurgicznie, a średni czas przeżycia całkowitego (OS, *overall survival*) po resekcji wyniósł 24,8 miesiąca. Wiek chorej był negatywnym predyktorem OS. W przypadku pacjentek z rozsianą chorobą leczonych chirurgicznie z adiuwantową chemioterapią lub radioterapią średni OS wynosił 17,8 miesiąca, a w przypadku leczonych tylko systemowo lub radioterapią — 20,7 miesiąca. Pacjentki z wyjściowo rozsianą chorobą cechowały się krótszym średnim OS, niezależnie od wybranej metody leczenia [35].

Podsumowanie

Nowotwory *malignant* PEComa rozpoznawane są najczęściej u kobiet w średnim wieku, jako rozległe guzy zlokalizowane w obrębie jamy brzusznej lub miednicy,

Tabela 2. Dostępne w literaturze przypadki zaawansowanego PEComa leczonego inhibitorami mTOR

Autorzy	Płeć	Wiek	Lokalizacja guza	Przerzuty	Lek	Dawka	Najlepsza odpowiedź	Czas do progresji (miesiące)	Follow-up (miesiące)	Efekt
Wagner i wsp. 2010 [79]	M	65	Prześczeń zaotrzewnowa	Płuca	Syrolimus	8 mg/d.	PR	16	16	AWD
	M	70	Nerka	–	Syrolimus	1–4 mg/d.	PR	12	12	AWD
	K	61	Macica	Płuca	Syrolimus; sorafenib + syrolimus	2–8 mg/d.	PR	3	7	DOD
Italiano i wsp. 2010 [78]	K	55	Macica	Płuca, serce, wątroba	Temsirolimus	25 mg/tydz. i.v.	PR	5,5	BD	AWD
	K	69	Macica	Płuca	Neo. temsirolimus, ad. temsirolimus	25 mg/tydz. i.v.	CR	BD	9	NED
Gennatas i wsp. 2012 [80]	K	63	Prześczeń zaotrzewnowa	Płuca, jama brzuszna	Ewerolimus	10 mg/d.	PR	10	37	AWD
Dickson i wsp. 2013 [81]	K	24	Prześczeń zaotrzewnowa	–	Syrolimus	4 mg/d.	CR	NO	22	NED
	K	40	Prześczeń zaotrzewnowa	Węzły chłonne miedniczne	Syrolimus	3–4 mg/d.	CR	NO	16	NED
	M	57	Jelito cienkie	Jama brzuszna	Syrolimus	4 mg/d.	PR	NO	14	AWD
	K	37	Wątroba	–	Neo. ewerolimus	5 mg/d.	PR	NO	6	NED
	M	65	Nadnercze	Płuca, tkanki miękkie	Syrolimus	1–4 mg/d.	SD	BD	36	DOD
Scheppach i wsp. 2013 [72]	M	23	Jelito grube	Wątroba	Syrolimus	2 mg/d.	PD	4	23	DOD
Bergamo i wsp. 2014 [82]	K	31	Wątroba	–	Neo. syrolimus	2–3 mg/d.	PR	NO	10	NED
Nakanishi i wsp. 2014 [83]	K	51	Prześczeń zaotrzewnowa	Wątroba	Temsirolimus	BD	SD	BD	5	DOD
Bunch i wsp. 2014 [84]	K	19	Macica	–	Temsirolimus	25 mg/tydz. i.v.	PR	NO	15	NED
Ghosh i wsp. 2014 [85]	K	57	Miednica	Oplucna, węzły chłonne w prześczeni zaotrzewnowej	Temsirolimus, syrolimus	25 mg/tydz. i.v.; 2 mg/d.	PR	NO; 3	10	DOD
Chen i wsp. 2014 [86]	K	71	Miednica	–	Temsirolimus, ewerolimus	25 mg/tydz. i.v., 10 mg/d.	SD	NO; 4	7	DOD
Weeber i wsp. 2015 [87]	M	56	Siec większa	Wątroba, nadnercza, prześczeń zaotrzewnowa	Ewerolimus	10 mg/d.	CR	36	48	AWD
Sun i wsp. 2015 [88]	K	46	Macica	Płuca, nerki	Syrolimus	BD	PR	NO	7	AWD

Tabela 2 cd. Dostępne w literaturze przypadki zaawansowanego PEComa leczonego inhibitorami mTOR

Autorzy	Płeć	Wiek	Lokalizacja guza	Przerzuty	Lek	Dawka	Najlepsza odpowiedź	Czas do progresji (miesiące)	Follow-up (miesiące)	Efekt
Gao i wsp. 2016 [89]	K	47	Macica	Płuca	Syrolimus + sorafenib	200–300 mg/d.	CR	NO	7	NED
Liu i wsp. 2016 [90]	K	60	Jelito cienkie	–	Syrolimus	2 mg/d.	PD	1	BD	AWD
Binyamin i wsp. 2016 [91]	K	56	Nerka	Kość łonowa, blizna pooperacyjna	Ewerolimus	BD	PD	2	BD	AWD
Starbuck i wsp. 2016 [92]	K	30	Macica	–	Temsirolimus, syrolimus	25 mg/tydz. i.v.; 3 mg/d.	PR	NO	36	AWD
Flechter i wsp. 2016 [93]	K	43	Macica	–	Temsirolimus	25 mg/tydz. i.v.	CR	NO	12	NED
	K	64	Macica	Jama brzuszna	Temsirolimus	25 mg/tydz. i.v.	PD	3	18	DOD
	K	35	Jelito cienkie	Płuca, ośrodkowy układ nerwowy	Ewerolimus	10 mg/d.	SD	18	30	DOD
Batareau i wsp. 2016 [94]	K	26	Jelito grube	Jama brzuszna, jajniki, pęcherz moczowy	Syrolimus	BD	PR	NO	36	AWD
Shaikh i wsp. 2016 [95]	K	20	Przestrzeń zaotrzewnowa	Oplucna	Ewerolimus	BD	PR	7	8	DOD
Rao i wsp. 2017 [96]	K	49	Miednica	Węzły chłonne przyaortalne	Syrolimus	BD	CR	NO	12	NED
	K	6	Serce	–	Neo. syrolimus	BD	SD	NO	24	NED
Varan i wsp. 2017 [97]	M	7	Oczodół	–	Syrolimus	BD	PD	1	6	AWD
Tang i wsp. 2017 [98]	M	50	Ściana jamy brzusznej	Węzły chłonne śródpiersia, płuca, kości	Syrolimus	2–3 mg/d.	PD	BD	BD	DOD
Machado i wsp. 2017 [67]	K	33	Sieć większa, jelito cienkie	Wątroba	Temsirolimus	BD	SD	5	30	DOD
Westaby i wsp. 2017 [29]	K	54	Jajnik	–	Syrolimus	BD	PD	1	6	DOD
Kwon i wsp. 2017 [99]	K	62	Macica i pochwa	Płuca, kości	Ewerolimus	25 mg/tydz. i.v.	SD	NO	18	AWD
Hulova i wsp. 2018 [77]	K	28	Nerka	–	Ewerolimus	BD	SD	30	104	DOD
Saluja i wsp. 2018 [100]	K	28	Gardło	–	Neo. ewerolimus	BD	PD	NO	6	NED
Raimondi i wsp. 2018 [75]	M	61	Nerka	Płuca	Syrolimus	1–5 mg/d.	PR	NO	20	AWD
Gondran i wsp. 2019 [76]	M	17	Trzustka	–	Syrolimus	4–6 mg/d.	PR	NO	42	AWD

ad. — leczenie adiuwantowe; AWD (alive with disease) — żyje z chorobą; BD — brak danych; CR (complete response) — całkowita odpowiedź; DOD (dead of disease) — zmarły z powodu choroby; NED (no evidence of disease) — wyleczony; Neo. — leczenie neoadiuwantowe; NO — nie osiągnięto; PD (progressive disease) — progresja choroby; PR (partial response) — częściowa odpowiedź; SD (stable disease) — stabilizacja choroby

Tabela 3. Klasyfikacja PEComa NOS według Folpe i wsp. [44]

Wielkość guza > 5 cm	Łagodny Mniej niż 2 cechy wysokiego ryzyka i rozmiar < 5 cm
Wysoki stopień złośliwości histologicznej i bogatokomórkowość	Niepewny potencjał złośliwości Rozmiar > 5 cm i brak innych cech wysokiego ryzyka lub obecność pleomorfizmu jądrowego/wielojądrazstych komórek olbrzymich
Wysoki indeks mitotyczny (> 1/50 HPF)	
Obecność martwicy	Złośliwy 2 lub więcej cech wysokiego ryzyka
Naciekanie naczyń krwionośnych	

objawiające się bólem w rzucie guza i dolegliwościami związanymi z uciskiem na okoliczne narządy. Guzy te, w związku z ekspresją markerów melanocytarnych i mioidalnych oraz obecnością nabłonkowatych niskozróżnicowanych komórek, należy odróżniać od nowotworów podścieliskowych przewodu pokarmowego (GIST), mięśniakomięsaka gładkokomórkowego, przerzutów czerniaka, typu chromofobowego raka nerkowokomórkowego, mięsaka jasnokomórkowego i innych nowotworów z komponentą jasnokomórkową. Charakterystyczne dla tej grupy nowotworów są somatyczne mutacje inaktywujące w obrębie genów *TSC1/TSC2* oraz fuzje genu *TFE3*, skutkujące nadmierną aktywacją kompleksu mTORC1. Do czynników negatywnych rokowniczo, wskazujących na zwiększone ryzyko złośliwej biologii PEComa, zalicza się najczęściej: rozmiar guza > 5 cm, nasiloną atypię cytologiczną i jądrową, naciekanie okolicznych tkanek oraz naczyń krwionośnych, obecność martwicy i wysoką aktywność mitotyczną. Podstawową metodą leczenia nowotworów PEComa pozostaje radykalna resekcja, ponieważ guzy te charakteryzują się wysoką opornością na radioterapię oraz chemioterapię. Rośnie liczba doniesień dotyczących potencjalnej skuteczności zastosowania w przypadkach nieresekcyjnych inhibitorów mTOR. Leki te powodują zmniejszenie rozmiarów guza pierwotnego i przerzutów oraz zmniejszenie dolegliwości, przy dających się kontrolować działaniach niepożądanych. Niestety, dostępne są także opisy przypadków całkowitej oporności na leczenie inhibitorami mTOR.

Piśmiennictwo

- Klimczak A, Pękuł M, Wiater K, Rutkowski P. PEComa — grupa rzadkich nowotworów pochodzenia mezenchymalnego. *Nowotwory Journal of Oncology* 2011; 61(1): 52–56.
- Liegl B, Hornick JL, Fletcher CDM. Primary cutaneous PEComa: distinctive clear cell lesions of skin. *Am J Surg Pathol*. 2008; 32(4): 608–614, doi: 10.1097/PAS.0b013e31815604ab, indexed in Pubmed: 18277881.
- Bleeker JS, Quevedo JF, Folpe AL. "Malignant" perivascular epithelioid cell neoplasm: risk stratification and treatment strategies. *Sarcoma*. 2012; 541626, doi: 10.1155/2012/541626, indexed in Pubmed: 22619565.
- Armah HB, Parwani AV. Malignant perivascular epithelioid cell tumor (PEComa) of the uterus with late renal and pulmonary metastases: a case report with review of the literature. *Diagn Pathol*. 2007; 2: 45.
- Wagner AJ, Ravi V, Ganjoo KN, et al. ABL-009 (nab-sirrolimus) in advanced malignant perivascular epithelioid cell tumors (PEComa): Preliminary efficacy, safety, and mutational status from AMPECT, an open label phase II registration trial. *J Clin Oncol*. 2019; 11005–11005.
- Sadigh S, Shah P, Weber K, et al. Primary malignant perivascular epithelioid cell neoplasm (PEComa) of the bone mimicking granular cell tumor in core biopsy: A case report and literature review. *Oncol Lett*. 2018; 15(3): 2946–2952, doi: 10.3892/ol.2017.7662, indexed in Pubmed: 29435023.
- Agaram NP, Sung YS, Zhang L, et al. Dichotomy of Genetic Abnormalities in PEComas With Therapeutic Implications. *Am J Surg Pathol*. 2015; 39(6): 813–825, doi: 10.1097/PAS.0000000000000389, indexed in Pubmed: 25651471.
- Chen Z, Han S, Wu J, et al. A systematic review: perivascular epithelioid cell tumor of gastrointestinal tract. *Medicine (Baltimore)*. 2016; 95(28): e3890, doi: 10.1097/MD.00000000000003890, indexed in Pubmed: 27428182.
- Niu H, Wang FW, Zhang PJ, et al. Cardiac epithelioid PEComa: report of two cases and review of the literature. *Case Rep Med*. 2012; 2012: 521678, doi: 10.1155/2012/521678, indexed in Pubmed: 22973317.
- Nair AG, Gore SS, Ganvir AY, et al. Giant perivascular epithelioid cell tumor of the orbit: a clinicopathological analysis and review of the literature. *Ocul Oncol Pathol*. 2018; 4(5): 272–279, doi: 10.1159/000484425, indexed in Pubmed: 30320097.
- Doyle LA, Hornick JL, Fletcher CDM. PEComa of the gastrointestinal tract: clinicopathologic study of 35 cases with evaluation of prognostic parameters. *Am J Surg Pathol*. 2013; 37(12): 1769–1782, doi: 10.1097/PAS.0b013e31829caab3, indexed in Pubmed: 24061520.
- Zizzo M, Ugoletti L, Tumiati D, et al. Primary pancreatic perivascular epithelioid cell tumor (PEComa): A surgical enigma. A systematic review of the literature. *Pancreatol*. 2018; 18(3): 238–245, doi: 10.1016/j.pan.2018.02.007, indexed in Pubmed: 29478828.
- Sikora-Szcześniak D. PEComa of the uterus — a case report. *Ginek Pol*. 2013; 84(3): 234–236, doi: 10.17772/gp/1570.
- D'Andrea D, Hanspeter E, D'Elia C, et al. Malignant perivascular epithelioid cell neoplasm (PEComa) of the Pelvis: a case report. *Urol Case Rep*. 2016; 6: 36–38, doi: 10.1016/j.eucr.2016.02.004, indexed in Pubmed: 27169023.
- Lu B, Wang C, Zhang J, et al. Perivascular epithelioid cell tumor of gastrointestinal tract: case report and review of the literature. *Medicine (Baltimore)*. 2015; 94(3): e393, doi: 10.1097/MD.0000000000000393, indexed in Pubmed: 25621681.
- Xu J, Yan Yu, Xiang X, et al. Gastric perivascular epithelioid cell tumor (PEComa). *Am J Clin Pathol*. 2019; 152(2): 221–229, doi: 10.1093/ajcp/aqz040, indexed in Pubmed: 31141597.
- Yanai H, Matsuura H, Sonobe H, et al. Perivascular epithelioid cell tumor of the jejunum. *Pathol Res Pract*. 2003; 199(1): 47–50, doi: 10.1078/0344-0338-00353, indexed in Pubmed: 12650518.
- Ryan P, Nguyen VH, Gholoum S, et al. Polypoid PEComa in the rectum of a 15-year-old girl: case report and review of PEComa in the gastrointestinal tract. *Am J Surg Pathol*. 2009; 33(3): 475–482, doi: 10.1097/PAS.0b013e31819003d1, indexed in Pubmed: 19092636.
- Okamoto K, Okada Y, Ohno K, et al. A rare case of perivascular epithelioid cell tumor (PEComa) of the greater omentum. *World J Surg Oncol*. 2018; 16(1): 113, doi: 10.1186/s12957-018-1407-5, indexed in Pubmed: 29921303.
- Zhao L, Anders KH. Malignant perivascular epithelioid cell tumor of the gallbladder: a case report and review of literature. *Arch Pathol Lab Med*. 2014; 138(9): 1238–1241, doi: 10.5858/arpa.2013-0092-CR, indexed in Pubmed: 25171708.

21. Sadeghi S, Krigman H, Maluf H. Perivascular epithelioid clear cell tumor of the common bile duct. *Am J Surg Pathol.* 2004; 28(8): 1107–1110, doi: 10.1097/01.pas.0000116831.81882.d0, indexed in Pubmed: 15252321.
22. Kim H, Kim J, Lee SeK, et al. TFE3-Expressing perivascular epithelioid cell tumor of the breast. *J Pathol Transl Med.* 2019; 53(1): 62–65, doi: 10.4132/jptm.2018.08.30, indexed in Pubmed: 30269476.
23. Torii I, Kondo N, Takuwa T, et al. Perivascular epithelioid cell tumor of the rib. *Virchows Arch.* 2008; 452(6): 697–702, doi: 10.1007/s00428-008-0612-y, indexed in Pubmed: 18437415.
24. Lehman NL. Malignant PEComa of the skull base. *Am J Surg Pathol.* 2004; 28(9): 1230–1232, doi: 10.1097/01.pas.0000128668.34934.81, indexed in Pubmed: 15316324.
25. Tai Y, Wei L, Shi H. Perivascular epithelioid cell tumor of the heart in a child. *Pediatr Dev Pathol.* 2010; 13(5): 412–414, doi: 10.2350/09-10-0726-CR.1, indexed in Pubmed: 20085497.
26. Mollazadeh R, Moaref A, Ghazinoor M, et al. Pericardial PEComa: echocardiographic features. *International Journal of Cardiology.* 2009; 132(1): e5–e7, doi: 10.1016/j.ijcard.2007.07.088.
27. Pan CC, Yang AH, Chiang H. Malignant perivascular epithelioid cell tumor involving the prostate. *Arch Pathol Lab Med.* 2003; 127(2): E96–98.
28. Sbröllini G, Conti A, Galosi AB, et al. Perivascular epithelioid cell tumor (PEC-ome) of the prostate: ultrasound feature in case report. *Arch Ital Urol Androl.* 2014; 86(4): 393–394, doi: 10.4081/aiua.2014.4.393, indexed in Pubmed: 25641481.
29. Westaby JD, Magdy N, Fisher C, et al. Primary ovarian malignant PEComa: a case report. *Int J Gynecol Pathol.* 2017; 36(4): 400–404, doi: 10.1097/PGP.0000000000000331, indexed in Pubmed: 27684885.
30. Kuroda N, Goda M, Kazakov DV, et al. Perivascular epithelioid cell tumor of the nasal cavity with TFE3 expression. *Pathol Int.* 2009; 59(10): 769–770, doi: 10.1111/j.1440-1827.2009.02443.x, indexed in Pubmed: 19788626.
31. Huai-yin S, Li-xin W, Lu S, et al. Perivascular epithelioid cell tumors of the laryngopharynx: three case reports and literature review. *Pathol Res Pract.* 2009; 205(9): 595–600, doi: 10.1016/j.prp.2009.02.003, indexed in Pubmed: 19409723.
32. Palleschi G, Pastore AL, Evangelista S, et al. Bone metastases from bladder perivascular epithelioid cell tumor — an unusual localization of a rare tumor: a case report. *J Med Case Rep.* 2014; 8: 227, doi: 10.1186/1752-1947-8-227, indexed in Pubmed: 24965209.
33. Chakrabarti A, Bandyopadhyay P, Purkayastha B. Malignant perivascular epithelioid cell tumour (PEComa) of the lung — a rare entity. *Innov Surg Sci.* 2017; 2(1): 39–42, doi: 10.1515/iss-2016-0032, indexed in Pubmed: 31579733.
34. Tynski Z, Chiang W, Barrett A. An inguinal perivascular epithelioid cell tumor metastatic to the orbit. *Case Rep Pathol.* 2018; 2018: 5749421, doi: 10.1155/2018/5749421, indexed in Pubmed: 30002939.
35. Zekry N, Rettenmaier MA, Abaid LN, et al. Perivascular epithelioid cell neoplasms: a systematic review of prognostic factors. *J Minim Invasive Gynecol.* 2009; 16(5): 527–532, doi: 10.1016/j.jmig.2009.04.017, indexed in Pubmed: 19596216.
36. Schoolmeester JK, Howitt BE, Hirsch MS, et al. Perivascular epithelioid cell neoplasm (PEComa) of the gynecologic tract: clinicopathologic and immunohistochemical characterization of 16 cases. *Am J Surg Pathol.* 2014; 38(2): 176–188, doi: 10.1097/PAS.0000000000000133, indexed in Pubmed: 24418852.
37. Okamoto S, Komura M, Terao Y, et al. Pneumothorax caused by cystic and nodular lung metastases from a malignant uterine perivascular epithelioid cell tumor (PEComa). *Respir Med Case Rep.* 2017; 22: 77–82, doi: 10.1016/j.rmcr.2017.06.011, indexed in Pubmed: 28706850.
38. Parra-Medina R, Morales SD. Cutaneous perivascular epithelioid cell tumor of gynecologic origin metastatic to skin, lung, stomach, and brain. *Am J Dermatopathol.* 2017; 39(2): 157–159, doi: 10.1097/DAD.0000000000000624, indexed in Pubmed: 27149334.
39. Casali PG, Abecassis N, Aro HT, et al. Soft tissue and visceral sarcomas: ESMO–EURACAN Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up. *Ann Oncol.* 2018; 29(Supplement_4): iv268–iv269, doi: 10.1093/annonc/mdy321.
40. Tirumani SH, Shinagare AB, Hargreaves J, et al. Imaging features of primary and metastatic malignant perivascular epithelioid cell tumors. *AJR Am J Roentgenol.* 2014; 202(2): 252–258, doi: 10.2214/AJR.13.10909, indexed in Pubmed: 24450662.
41. Parfitt JR, Bella AJ, Izawa JI, Wehrli BM. Malignant neoplasm of perivascular epithelioid cells of the liver. *Arch Pathol Lab Med.* 2006; 130(8): 1219–1222.
42. Maloney N, Giannikou K, Lefferts J, Bridge JA, Linos K. Expanding the Histomorphologic Spectrum of TFE3 Rearranged PEComas. *Hum Pathol.* 2018.
43. Iwa N, Yutani C, Kobayashi TK. Presence of eosinophilic intracytoplasmic inclusions diagnosed by fine needle aspiration cytology in perivascular epithelioid cell tumor (PEComa) arising from the cecum. *Diagn Cytopathol.* 2019; 47(4): 359–361, doi: 10.1002/dc.24086, indexed in Pubmed: 30499191.
44. Folpe AL, Mentzel T, Lehr HA, et al. Perivascular epithelioid cell neoplasms of soft tissue and gynecologic origin: a clinicopathologic study of 26 cases and review of the literature. *Am J Surg Pathol.* 2005; 29(12): 1558–1575, doi: 10.1097/01.pas.0000173232.22117.37, indexed in Pubmed: 16327428.
45. Bennett JA, Braga AC, Pinto A, et al. Uterine PEComas: a morphologic, immunohistochemical, and molecular analysis of 32 tumors. *Am J Surg Pathol.* 2018; 42(10): 1370–1383, doi: 10.1097/PAS.0000000000001119, indexed in Pubmed: 30001237.
46. Hornick JL, Fletcher CDM. Sclerosing PEComa: clinicopathologic analysis of a distinctive variant with a predilection for the retroperitoneum. *Am J Surg Pathol.* 2008; 32(4): 493–501, doi: 10.1097/PAS.0b013e318161dc34, indexed in Pubmed: 18223480.
47. Martignoni G, Bonetti F, Chilosi M, et al. Cathepsin K expression in the spectrum of perivascular epithelioid cell (PEC) lesions of the kidney. *Mod Pathol.* 2012; 25(1): 100–111, doi: 10.1038/modpathol.2011.136, indexed in Pubmed: 21874011.
48. Gulavita P, Fletcher CDM, Hirsch MS. PNL2: an adjunctive biomarker for renal angiomyolipomas and perivascular epithelioid cell tumours. *Histopathology.* 2018; 72(3): 441–448, doi: 10.1111/his.13369, indexed in Pubmed: 28837273.
49. Abhirup B, Kaushal K, Sanket M, et al. Malignant hepatic perivascular epithelioid cell tumor (PEComa) — case report and a brief review. *J Egypt Natl Canc Inst.* 2015; 27(4): 239–242, doi: 10.1016/j.jnci.2015.05.004, indexed in Pubmed: 26071321.
50. Fernandez-Flores A, Nguyen CM, Cassarino DS. Cutaneous PEComas Express CD10: Implications for the Classification of PEComas and the Differential Diagnosis With Metastatic Renal Cell Carcinoma. *Am J Dermatopathol.* 2016; 38(9): 645–652, doi: 10.1097/DAD.0000000000000475, indexed in Pubmed: 26909587.
51. Armah HB, Parwani AV. Perivascular epithelioid cell tumor. *Arch Pathol Lab Med.* 2009; 133(4): 648–654.
52. Sangiorgio V, Daniele L, Gallo T, et al. Ultrasound-guided fine needle aspiration cytology in the diagnosis of hepatic and pancreatic perivascular epithelioid cell tumors: A case series. *Diagn Cytopathol.* 2019; 47(4): 315–319, doi: 10.1002/dc.24111, indexed in Pubmed: 30417984.
53. Pan CC, Jong YJ, Chai CY, et al. Comparative genomic hybridization study of perivascular epithelioid cell tumor: molecular genetic evidence of perivascular epithelioid cell tumor as a distinctive neoplasm. *Hum Pathol.* 2006; 37(5): 606–612, doi: 10.1016/j.humpath.2006.01.008, indexed in Pubmed: 16647959.
54. Pan CC, Chung MY, Ng KF, et al. Constant allelic alteration on chromosome 16p (TSC2 gene) in perivascular epithelioid cell tumour (PEComa): genetic evidence for the relationship of PEComa with angiomyolipoma. *J Pathol.* 2008; 214(3): 387–393, doi: 10.1002/path.2289, indexed in Pubmed: 18085521.
55. Kenerson H, Folpe AL, Takayama TK, et al. Activation of the mTOR pathway in sporadic angiomyolipomas and other perivascular epithelioid cell neoplasms. *Hum Pathol.* 2007; 38(9): 1361–1371, doi: 10.1016/j.humpath.2007.01.028, indexed in Pubmed: 17521703.
56. Sukov WR, Hodge JC, Lohse CM, et al. TFE3 rearrangements in adult renal cell carcinoma: clinical and pathologic features with outcome in a large series of consecutively treated patients. *Am J Surg Pathol.* 2012; 36(5): 663–670, doi: 10.1097/PAS.0b013e31824dd972, indexed in Pubmed: 22498819.
57. Jaber OI, Kirby PA. Alveolar soft part sarcoma. *Arch Pathol Lab Med.* 2015; 139(11): 1459–1462, doi: 10.5858/arpa.2014-0385-RS, indexed in Pubmed: 26516944.
58. Hua X, Liu X, Ansari DO, et al. Synergistic cooperation of TFE3 and smad proteins in TGF-beta-induced transcription of the plasminogen activator inhibitor-1 gene. *Genes Dev.* 1998; 12(19): 3084–3095, doi: 10.1101/gad.12.19.3084, indexed in Pubmed: 9765209.
59. Jones E, Inoki K. Microphthalmia-associated transcription factors activate mTORC1 through RagD GTPase gene expression. *Transl Cancer Res.* 2017; 6(Suppl 7): S1234–S1238, doi: 10.21037/tcr.2017.09.31, indexed in Pubmed: 31187024.
60. Slade L, Puliniikunnil T. The MITF/TFE family of transcription factors: master regulators of organelle signaling, metabolism, and stress adaptation. *Mol Cancer Res.* 2017; 15(12): 1637–1643, doi: 10.1158/1541-7786.MCR-17-0320, indexed in Pubmed: 28851811.
61. Rao Q, Shen Q, Xia Qy, et al. PSF/SFPQ is a very common gene fusion partner in TFE3 rearrangement-associated perivascular epithelioid cell tumors (PEComas) and melanotic Xp11 translocation renal cancers:

- clinicopathologic, immunohistochemical, and molecular characteristics suggesting classification as a distinct entity. *Am J Surg Pathol.* 2015; 39(9): 1181–1196, doi: 10.1097/PAS.0000000000000502, indexed in Pubmed: 26274027.
62. Argani P, Aulmann S, Illei PB, et al. A distinctive subset of PEComas harbors TFE3 gene fusions. *Am J Surg Pathol.* 2010; 34(10): 1395–1406, doi: 10.1097/PAS.0b013e3181f17ac0, indexed in Pubmed: 20871214.
 63. Alnajjar H, Brickman A, Buckingham L, et al. Metastatic malignant PEComa of the leg with identification of ATRX mutation by next-generation sequencing. *Virchows Arch.* 2018; 472(3): 499–503, doi: 10.1007/s00428-017-2208-x, indexed in Pubmed: 28755029.
 64. Koelsche C, Renner M, Johann P, et al. Differential nuclear ATRX expression in sarcomas. *Histopathology.* 2016; 68(5): 738–745, doi: 10.1111/his.12812, indexed in Pubmed: 26291601.
 65. Liao JY, Tsai JH, Jeng YM, et al. Leiomyosarcoma with alternative lengthening of telomeres is associated with aggressive histologic features, loss of ATRX expression, and poor clinical outcome. *Am J Surg Pathol.* 2015; 39(2): 236–244, doi: 10.1097/PAS.0000000000000324, indexed in Pubmed: 25229770.
 66. Rutkowski PL, Mullen JT. Management of the "Other" retroperitoneal sarcomas. *J Surg Oncol.* 2018; 117(1): 79–86, doi: 10.1002/jso.24893, indexed in Pubmed: 29127695.
 67. Machado I, Cruz J, Lavernia J, et al. Malignant PEComa with metastatic disease at diagnosis and resistance to several chemotherapy regimens and targeted therapy (m-TOR inhibitor). *Int J Surg Pathol.* 2017; 25(6): 543–549, doi: 10.1177/1066896917701245, indexed in Pubmed: 28459168.
 68. Kirste S, Kayser G, Zipfel A, et al. Unresectable hepatic PEComa: a rare malignancy treated with stereotactic body radiation therapy (SBRT) followed by complete resection. *Radiat Oncol.* 2018; 13(1): 28, doi: 10.1186/s13014-018-0974-5, indexed in Pubmed: 29463266.
 69. Liu JL, Lin YM, Lin MC, et al. Perivascular epithelioid cell tumor (PEComa) of the uterus with aggressive behavior at presentation. *Hematol Oncol Stem Cell Ther.* 2009; 2(3): 426–430, doi: 10.1016/s1658-3876(09)50013-1.
 70. Sanfilippo R, Jones RL, Blay J-Y, et al. Role of chemotherapy, VEGFR inhibitors and mTOR inhibitors in advanced Perivascular Epithelioid Cell Tumours (PEComas). *Clinical Cancer Research: clincanres.0288.2019.*
 71. Osei DA, Alvandi F, Brooks JS, et al. PEComa of the upper extremity: a unique case and description of an initial response to neoadjuvant chemotherapy. *Sarcoma.* 2007; 2007: 53056, doi: 10.1155/2007/53056, indexed in Pubmed: 18274609.
 72. Scheppach W, Reissmann N, Sprinz T, et al. PEComa of the colon resistant to sirolimus but responsive to doxorubicin/ifosfamide. *World J Gastroenterol.* 2013; 19(10): 1657–1660, doi: 10.3748/wjg.v19.i10.1657, indexed in Pubmed: 23539498.
 73. Rutkowski P, Przybyl J, Świtaj T. Genetics of rare mesenchymal tumors: implications for targeted treatment in DFSP, ASPS, CCS, GCTB and PEComa. *Int J Biochem Cell Biol.* 2014; 53: 466–474, doi: 10.1016/j.biocel.2014.03.024, indexed in Pubmed: 24704529.
 74. Benson C, Vitell-Rasmussen J, Maruzzo M, et al. A retrospective study of patients with malignant PEComa receiving treatment with sirolimus or temsirolimus: the Royal Marsden Hospital experience. *Anticancer Res.* 2014; 34(7): 3663–3668, indexed in Pubmed: 24982384.
 75. Raimondi A, Colombo F, Pintarelli G, et al. Prolonged activity and toxicity of sirolimus in a patient with metastatic renal perivascular epithelioid cell tumor: a case report and literature review. *Anticancer Drugs.* 2018; 29(6): 589–595, doi: 10.1097/CAD.0000000000000634, indexed in Pubmed: 29668485.
 76. Gondran H, Thebaud E, Moreau A, et al. First pancreatic perivascular epithelioid cell tumor (PEComa) treated by mTOR inhibitor. *Pancreatol.* 2019.
 77. Huřová S, Sycova-Mila Z, Macák D, et al. Diagnostic challenges and extraordinary treatment response in rare malignant PEComa tumor of the kidney. *Klin Onkol.* 2018; 31(6): 448–452, doi: 10.14735/amko2018448, indexed in Pubmed: 30545225.
 78. Italiano A, Delcambre C, Hostein I, et al. Treatment with the mTOR inhibitor temsirolimus in patients with malignant PEComa. *Ann Oncol.* 2010; 21(5): 1135–1137, doi: 10.1093/annonc/mdq044, indexed in Pubmed: 20215136.
 79. Wagner AJ, Malinowska-Kolodziej I, Morgan JA, et al. Clinical activity of mTOR inhibition with sirolimus in malignant perivascular epithelioid cell tumors: targeting the pathogenic activation of mTORC1 in tumors. *J Clin Oncol.* 2010; 28(5): 835–840, doi: 10.1200/JCO.2009.25.2981, indexed in Pubmed: 20048174.
 80. Gennatas C, Michalaki V, Kairi PV, et al. Successful treatment with the mTOR inhibitor everolimus in a patient with perivascular epithelioid cell tumor. *World J Surg Oncol.* 2012; 10: 181, doi: 10.1186/1477-7819-10-181, indexed in Pubmed: 22943457.
 81. Dickson MA, Schwartz GK, Antonescu CR, et al. Extrarenal perivascular epithelioid cell tumors (PEComas) respond to mTOR inhibition: clinical and molecular correlates. *Int J Cancer.* 2013; 132(7): 1711–1717, doi: 10.1002/ijc.27800, indexed in Pubmed: 22927055.
 82. Bergamo F, Maruzzo M, Basso U, et al. Neoadjuvant sirolimus for a large hepatic perivascular epithelioid cell tumor (PEComa). *World J Surg Oncol.* 2014; 12: 46, doi: 10.1186/1477-7819-12-46, indexed in Pubmed: 24575738.
 83. Nakanishi S, Miyazato M, Yonemori K, et al. Perirenal malignant perivascular epithelioid cell tumor originating from right retroperitoneum: a case report. *Hinyokika Kyo.* 2014; 60(12): 627–630.
 84. Bunch K, Sunde J. Fertility sparing treatment of a malignant uterine perivascular epithelioid cell tumor: A case report. *Gynecol Oncol Case Rep.* 2014; 8: 14–16, doi: 10.1016/j.gynr.2014.01.001, indexed in Pubmed: 24567888.
 85. Ghosh I, Arun I, Sen S, et al. Metastatic perivascular epithelioid cell tumor responding to mammalian target of rapamycin inhibition. *Indian J Med Paediatr Oncol.* 2014; 35(1): 99–102, doi: 10.4103/0971-5851.133733, indexed in Pubmed: 25006296.
 86. Chen S-C, Yang C-W, Yen C-C, Tseng C-H, Chao T-C. Perivascular epithelioid cell tumors (PEComas) refractory to mTOR inhibitors. *Journal of Cancer Research and Practice.* 2014; 1(2): 128–133.
 87. Weeber F, Koudijs MJ, Hoogstraat M, et al. Effective therapeutic intervention and comprehensive genetic analysis of mTOR signaling in PEComa: A Case Report. *Anticancer Res.* 2015; 35(6): 3399–3403.
 88. Sun Lu, Sun X, Li Y, et al. The role of (18)F-FDG PET/CT imaging in patient with malignant PEComa treated with mTOR inhibitor. *Oncotargets Ther.* 2015; 8: 1967–1970, doi: 10.2147/OTT.S85444, indexed in Pubmed: 26257526.
 89. Gao F, Huang C, Zhang Y, et al. Combination targeted therapy of VEGFR inhibitor, sorafenib, with an mTOR inhibitor, sirolimus induced a remarkable response of rapid progressive Uterine PEComa. *Cancer Biol Ther.* 2016; 17(6): 595–598, doi: 10.1080/15384047.2016.1167290, indexed in Pubmed: 27030639.
 90. Liu TH, Liang CW, Lu LC. Perivascular epithelioid cell tumor of the gastrointestinal tract. *Journal of Cancer Research and Practice.* 2016; 3(1): 14–18, doi: 10.1016/j.jcpr.2015.10.001.
 91. Binyamin K, Mecz Y, Stein A, et al. An Aggressive Case of Malignant Renal Pecoma Non-Responsive to Motor Inhibition: A Case Report. *Journal of Clinical Case Reports.* 2016; 6(10), doi: 10.4172/2165-7920.1000880.
 92. Starbuck KD, Drake RD, Budd GT, et al. Treatment of advanced malignant uterine perivascular epithelioid cell tumor with mTOR inhibitors: single-institution experience and review of the literature. *Anticancer Res.* 2016; 36(11): 6161–6164, doi: 10.21873/anticancer.11208, indexed in Pubmed: 27793946.
 93. Flechter E, Zohar Y, Guralnik L, et al. Long-lasting stable disease with mTOR inhibitor treatment in a patient with a perivascular epithelioid cell tumor: A case report and literature review. *Oncol Lett.* 2016; 12(6): 4739–4743, doi: 10.3892/ol.2016.5231, indexed in Pubmed: 28105182.
 94. Batereau C, Knösel T, Angele M, et al. Neoadjuvant or adjuvant sirolimus for malignant metastatic or locally advanced perivascular epithelioid cell tumors. *Anti-Cancer Drugs.* 2016; 27(3): 254–258, doi: 10.1097/cad.0000000000000324.
 95. Shaikh AJ. Malignant Perivascular Epithelioid Cell Tumor (PEComa), Presenting as a Large Intra-Abdominal Mass in a Young Woman: A Case Report and Review of Literature. *Journal of Cancer Prevention & Current Research.* 2016; 4(6), doi: 10.15406/jcpr.2016.04.00142.
 96. Rao S, Pavithra P, Bhat S, et al. Cardiac perivascular epithelioid cell tumor. *World J Pediatr Congenit Heart Surg.* 2017 [Epub ahead of print]: 2150135116682452, doi: 10.1177/2150135116682452, indexed in Pubmed: 28415905.
 97. Varan A, Bayhan T, Kiratli H, et al. An orbital perivascular epithelioid cell tumor in a 7-year-old boy: case report and review of the literature. *J AAPOS.* 2017; 21(4): 325–328.e1, doi: 10.1016/j.jaapos.2017.05.022, indexed in Pubmed: 28576480.
 98. Tang SH, Liu YC, Hsiao HH, et al. Huge soft tissue PEComa with aggressive lung and bone metastases. *Journal of Cancer Research and Practice.* 2017; 4(3): 115–118, doi: 10.1016/j.jcpr.2017.04.001.
 99. Kwon BSu, Suh DS, Lee NK, et al. Two cases of perivascular epithelioid cell tumor of the uterus: clinical, radiological and pathological diagnostic challenge. *Eur J Med Res.* 2017; 22(1): 7, doi: 10.1186/s40001-017-0248-y, indexed in Pubmed: 28270196.
 100. Saluja K, Thomas J, Zhang S, et al. Malignant perivascular epithelioid cell tumor of the oropharynx with strong TFE3 expression mimicking alveolar soft part sarcoma: a case report and review of the literature. *Hum Pathol.* 2018; 76: 149–155, doi: 10.1016/j.humpath.2017.11.016, indexed in Pubmed: 29208563.

Wioleta Sawczuk¹, Piotr Tokajuk^{1,2}, Piotr Skaliński^{1,2}

¹Oddział Onkologii Klinicznej, Białostockie Centrum Onkologii

²Klinika Onkologii, Uniwersytet Medyczny w Białymstoku

Opis przypadku chorej leczonej systemowo z powodu czerniaka błony śluzowej odbytnicy

A case report of a patient treated systemically for melanoma of the rectum

Adres do korespondencji:

Lek. Wioleta Sawczuk

Oddział Onkologii Klinicznej,

Białostockie Centrum Onkologii

im. M. Skłodowskiej-Curie

ul. Ogrodowa 12, 15-027 Białystok

e-mail: wioleta_sawczuk@tlen.pl

STRESZCZENIE

Czerniak błon śluzowych dotyczy jedynie około 1,5% pierwotnych lokalizacji czerniaka, z których około 16% rozwija się w obrębie odbytu lub odbytnicy. Czerniak odbytu i odbytnicy (ARM) jest wysoce złośliwym nowotworem o złym rokowaniu. Jest to rzadki nowotwór, dlatego standaryzacja postępowania u chorych z tą jednostką chorobową jest trudna. Resekcja chirurgiczna z zachowaniem odpowiednich marginesów jest podstawową metodą leczenia miejscowego. Dostępnych jest niewiele danych na temat skuteczności leczenia immunoterapią oraz terapią anti-BRAF/MEK. Brakuje randomizowanych badań klinicznych w tym wskazaniu. W związku z tym pomimo odrębności w biologii czerniaka błon śluzowych i czerniaka skóry w praktyce klinicznej leczenie choroby zaawansowanej bazuje na wytycznych dla czerniaka skóry. Rola klasycznej chemioterapii w tym rozpoznaniu jest ograniczona. W pracy opisano przypadek pacjentki leczonej z powodu zaawansowanego czerniaka błony śluzowej odbytnicy, z wykorzystaniem niwolumabu, ipilimumabu oraz klasycznej chemioterapii.

Słowa kluczowe: czerniak błon śluzowych, czerniak odbytnicy, niwolumab, ipilimumab

ABSTRACT

Mucosal melanoma comprises of approximately 1.5% of the primary locations of melanoma, of which about 16% develops within the anus or rectum. Anorectal melanoma (ARM) is a highly malignant tumor with poor prognosis. It is a rare cancer, what makes standardization of patients' management difficult. Surgical resection with adequate margins is the primary method of local treatment. Little data is available on the efficacy of immunotherapy and anti-BRAF/MEK targeted therapy in this particular group of patients. There are no randomized clinical trials in this indication. Therefore, despite the differences in the biology of mucosal melanoma and cutaneous melanoma, the treatment of advanced ARM in clinical practice follow the guidelines for cutaneous melanoma. The data on classic chemotherapy for the treatment of advanced ARM are limited. The paper describes a case of an advanced rectal melanoma patient treated with nivolumab, ipilimumab and classical chemotherapy.

Key words: mucosal melanoma, rectal melanoma, nivolumab, ipilimumab

Copyright © 2020 Via Medica

ISSN 2450-1646

Onkol Prakt Klin Edu 2020; 6: 47-51

Wstęp

Czerniak (MM, *malignant melanoma*) jest nowotworem złośliwym wywodzącym się z melanocytów, komórek pochodzenia neuroektodermalnego. Pierwotnym umiejscowieniem większości czerniaków jest skóra,

rzadziej gałka oczna (ok. 5-10%), a błon śluzowych dotyczy jedynie około 1,5% pierwotnych lokalizacji czerniaka, z których około 16% rozwija się w obrębie odbytu lub odbytnicy [1]. Czerniak odbytu i odbytnicy (ARM, *anorectal melanoma*) jest wysoce złośliwym nowotworem o złym rokowaniu, wynikającym przede

wszystkim z późnego rozpoznania. Typowe nieswoiste objawy, takie jak: krwawienie, świąd czy ból odbytnicy, przypominają symptomatologię guzków krwawniczych, polipów lub raka odbytnicy, stąd też około 2/3 chorych z ARM jest początkowo błędnie diagnozowanych [1]. Dodatkowych trudności diagnostycznych przysparza fakt, że mniej więcej 20–30% ARM jest pozbawionych melanocytów, a jednocześnie są one biologicznie bardziej inwazyjne [2, 3]. Resekcja chirurgiczna z zachowaniem odpowiednich marginesów jest podstawową metodą leczenia miejscowego, jednak rozległość/rodzaj optymalnego zabiegu pozostaje przedmiotem dyskusji. W przypadku resekcji R0 czas przeżycia chorych jest dłuższy po wykonaniu szerokiego wycięcia zmiany w porównaniu z resekcją brzuszno-krocową [4]. Dostępnych jest niewiele danych na temat skuteczności immunoterapii oraz terapii anty-BRAF/MEK w leczeniu czerniaka błon śluzowych i opierają się one na opisach przypadków, przeglądach literatury i ocenach retrospektywnych. Brakuje randomizowanych badań klinicznych w tym wskazaniu. W związku z tym mimo odrębności w biologii czerniaka błon śluzowych i czerniaka skóry w praktyce klinicznej leczenie choroby zaawansowanej bazuje na wytycznych dla czerniaka skóry. Rola klasycznej chemioterapii w tym rozpoznaniu jest ograniczona, brak jest bowiem danych na temat jej skuteczności.

Opis przypadku

Osiemdziesięcioletnia kobieta, w dobrym stanie ogólnym [stopeń 1 wg *World Health Organization* (WHO-1)], bez chorób współistniejących, zgłosiła się do chirurgicznej izby przyjęć z powodu trwającego od 3 miesięcy nawracającego krwawienia z odbytnicy oraz dolegliwości bólowych tej okolicy. W badaniu przedmiotowym stwierdzono rozległy (ok. 7 cm), bolesny, egzofityczny guz odbytu. Pobrano materiał do badania patologicznego, uzyskując mikroskopowe rozpoznanie czerniaka. Na skórze chorej nie ujawniono zmian sugerujących pierwotną skórną lokalizację nowotworu. Poszerzono diagnostykę o ocenę zaawansowania choroby, w badaniach obrazowych uwidoczniono guz odbytu i odbytnicy z naciekiem mezorektum oraz uogólnienie choroby pod postacią zmienionych nowotworowo węzłów chłonnych jamy brzusznej i licznych, drobnych zmian przerzutowych w płucach. Ze względu na rozległość procesu nowotworowego pacjentki nie zakwalifikowano do leczenia chirurgicznego.

W przeprowadzonej analizie molekularnej nie wykazano obecności mutacji w kodonie V600 genu *BRAF*. Pacjentka dotychczas nie chorowała na żadne schorzenia internistyczne. W badaniach laboratoryjnych nie stwierdzono istotnych odchyleń od normy.

W maju 2017 roku rozpoczęto leczenie I linii zgodnie z programem lekowym Narodowego Funduszu Zdrowia (NFZ). Zastosowano immunoterapię niwolumabem przy dobrej tolerancji (nie obserwowano toksyczności immunoterapii), jednak od początku leczenia klinicznie obserwowano stopniowy wzrost wielkości zmiany pierwotnej. Chora pozostawała w dobrym stanie ogólnym. W wykonanych w 11. tygodniu leczenia badaniach obrazowych potwierdzono progresję choroby według kryteriów RECIST (*Response Evaluation Criteria in Solid Tumors*) 1.1.

W związku z tym podjęto decyzję o zakończeniu terapii anty-PD-1 i od sierpnia 2017 roku rozpoczęto leczenie II linii przy zastosowaniu ipilimumabu w ramach programu lekowego NFZ. Jednocześnie, po 2. kursie ipilimumabu, w celu poprawy kontroli miejscowej i zmniejszenia nasilenia objawów choroby (m.in. dolegliwości bólowe, okresowe krwawienie z guza), zastosowano radioterapię paliatywną na obszar guza odbytu i odbytnicy oraz węzłów chłonnych miednicy — 5 frakcji do dawki całkowitej 20 Gy. Chora otrzymała zaplanowane 4 kursy immunoterapii przy dobrej tolerancji. Odpowiedź na leczenie ipilimumabem utrzymywała się przez okres około 10 miesięcy, jednak po tym okresie nastąpiła miejscowa progresja choroby. W marcu 2018 roku podjęto próbę zastosowania chemioterapii paliatywnej. Pacjentka otrzymała łącznie 6 cykli dakarbazyny w dawkach należnych, a uzyskana stabilizacja choroby utrzymywała się przez kolejnych 5 miesięcy.

Z uwagi na dobry stan ogólny pacjentki oraz bardzo dobrą tolerancję dotychczasowego leczenia systemowego po stwierdzeniu progresji choroby, która dotyczyła wyłącznie zmian w miednicy, przy stabilizacji zmian przerzutowych w płucach, w lutym 2019 roku pacjentkę zakwalifikowano do próby ratunkowej chemioterapii paliatywnej kolejnej linii. Obecnie (czerwiec 2019) leczenie jest kontynuowane z dobrym efektem klinicznym pod postacią wyraźnej tendencji do regresji zmian nowotworowych (w granicach stabilizacji choroby w kontrolnych badaniach obrazowych wg kryteriów RECIST 1.1), przy jednoczesnym braku poważnych powikłań chemioterapii.

Dyskusja

Czerniak okolicy odbytu i odbytnicy jest rzadkim nowotworem, dlatego standaryzacja postępowania u chorych z tą jednostką chorobową jest trudna. W przypadku wczesnych, miejscowo zaawansowanych ARM przeprowadzenie pierwotnej radykalnej resekcji chirurgicznej wydaje się optymalnym postępowaniem, bez względu na obecność lub brak przerzutów w regionalnych węzłach chłonnych [5], których zajęcie prawdopodobnie nie pogarsza znacząco rokowania [6]. W leczeniu

zabiegowym zastosowanie mają zarówno endoskopowa dyssekcja, przy stosunkowo małej wielkości zmiany, szerokie wycięcie miejscowe, jak i brzuszno-kroczone usunięcie odbytnicy, w przypadku większych zmian lub współistnienia przerzutów lokoregionalnych. W dostępnym piśmiennictwie nie zaobserwowano istotnych różnic pomiędzy tymi metodami w odniesieniu do czasu przeżycia całkowitego chorych, przy możliwości zachowania funkcjonalności zwieracza odbytu w przypadku mniej rozległych resekcji [7, 8].

Można zadać pytanie, czy chorzy na ARM w stadium zaawansowanym cechują się mniejszymi możliwościami terapeutycznymi w porównaniu z chorymi na czerniaki o innych lokalizacjach pierwotnych. Mutacje w genie *BRAF* występują jedynie u około 3–11% chorych na czerniaki błon śluzowych, w porównaniu z około 50% chorych na czerniaki skóry. Badanie molekularne należy jednak wykonać u każdego chorego z przerzutami lub chorobą zaawansowaną miejscowo. Rola inhibitorów *BRAF* i *MEK* u chorych na czerniaki skóry z obecną mutacją *V600E* została dobrze poznana, a ich skuteczność potwierdzono w badaniach klinicznych, natomiast nie są dostępne dane temat skuteczności blokady szlaku przekąźnikowego kinaz aktywowanych mitogenami (*MAPK*, *mitogen-activated protein kinases*) u chorych na czerniaki błon śluzowych ze względu na ograniczoną liczbę chorych. Mimo to u każdego chorego na czerniaka błony śluzowej z obecną mutacją w genie *BRAF* kwalifikowanego do leczenia systemowego należy rozważyć zastosowanie inhibitorów *BRAF* + *MEK* [9]. Sekwencja leczenia u chorych na czerniaka *BRAF V600*-dodatniego może być zróżnicowana i w praktyce klinicznej, w związku z brakiem danych pochodzących z leczenia chorych na czerniaki błon śluzowych, zbieżna z zasadami leczenia czerniaków skóry. W 2017 roku Ugurel i wsp. opublikowali analizę danych dotyczących przeżycia pochodzących z wielu badań klinicznych z zastosowaniem różnych strategii leczenia czerniaka. W przypadku zastosowania inhibitorów kinaz najlepsze wyniki uzyskano dla terapii skojarzonej anty-*BRAF*/anty-*MEK*, w przypadku immunoterapii — dla terapii skojarzonej anty-*PD1* i anty-*CTLA4*. Porównanie terapii anty-*BRAF*/anty-*MEK* z immunoterapią wskazywało na przewagę zastosowania inhibitorów w pierwszych 6 miesiącach leczenia z następową przewagą terapii anty-*PD1* ± anty-*CTLA4* w dalszych miesiącach [10]. Wyniki tych obserwacji są spójne z aktualnymi zaleceniami postępowania w nieoperacyjnym czerniaku w stadium zaawansowanym lub z przerzutami.

W związku z brakiem obecności mutacji *V600* w genie *BRAF* w opisywanym przypadku w leczeniu I linii zdecydowano o zastosowaniu immunoterapii.

Immunoterapia jest obecnie podstawą leczenia chorych na czerniaki bez obecności mutacji *BRAF V600* w stadium nieoperacyjnym lub z przerzutami. Wprowa-

dzenie immunoterapii do praktyki klinicznej leczenia chorych na czerniaki w stadium zaawansowanym i/lub z przerzutami wiąże się z istotnym wydłużeniem czasu przeżycia całkowitego.

Niwolumab, przeciwciało monoklonalne anty-*PD-1*, został dopuszczony do stosowania w leczeniu chorych na nieresekcyjnego czerniaka skóry i błon śluzowych lub czerniaka z przerzutami na podstawie wyników badania klinicznego CheckMate 066 (czerniak błon śluzowych stanowił 11% przypadków). W badaniu tym niwolumab porównywano do wcześniej stosowanej w leczeniu czerniaka dakarbazyny. Uczestniczyli w nim chorzy uprzednio nieleczeni z powodu choroby nieoperacyjnej lub z przerzutami, bez mutacji *BRAF V600*. Mediana czasu przeżycia wolnego od progresji choroby nowotworowej (PFS, *progression-free survival*) wyniosła 5,1 miesiąca dla niwolumabu i 2,2 miesiąca dla dakarbazyny ($p < 0,001$). Mediana czasu przeżycia całkowitego (OS, *overall survival*), będącego pierwszorzędnym punktem końcowym badania, w grupie leczonej niwolumabem nie została osiągnięta, dla grupy leczonej dakarbazyną wyniosła zaś 10,8 miesiąca. Stwierdzono 58-procentową redukcję ryzyka zgonu z powodu choroby [hazard względny (HR, *hazard ratio*) = 0,48; $p < 0,0001$]. Wskaźnik obiektywnych odpowiedzi (ORR, *objective response rate*) w grupie otrzymującej niwolumab wyniósł 40,0%, a w grupie leczonej dakarbazyną 13,9% ($p < 0,001$). Leczenie niwolumabem było dobrze tolerowane; do najczęściej obserwowanych działań niepożądanych należały: zmęczenie (19,9% chorych), świąd skóry (17%) oraz nudności (16,5%). Działania niepożądane związane z leczeniem w stopniu G3 i G4 odnotowano u 11,7% chorych [11].

Dostępnych jest niewiele danych dotyczących skuteczności immunoterapii w leczeniu czerniaka błon śluzowych. Ogólnie w przypadku czerniaków błon śluzowych zarówno rokowanie, jak i wyniki leczenia immunoterapią są gorsze w porównaniu z wynikami leczenia czerniaka skóry. Tolerancja leczenia w obu przypadkach wydaje się zbliżona.

W 2017 roku opublikowano wyniki analizy zbiorczej, którą objęto 86 chorych na czerniaka błon śluzowych uczestniczących w 6 badaniach, w tym w 4 badaniach fazy III. Łącznie 86 chorych było leczonych niwolumabem, a 35 chorych — niwolumabem w skojarzeniu z ipilimumabem. Mediana PFS chorych na czerniaki błon śluzowych leczonych niwolumabem wyniosła 3,0 miesiące [95-procentowy przedział ufności (CI, *confidence interval*) 2,2–5,4] w odniesieniu do 6,3 miesiąca (95% CI 5,1–7,5) w grupie chorych na czerniaka skóry leczonych niwolumabem. Wartość ORR wyniosła odpowiednio 23,3% u chorych na czerniaki błon śluzowych i 40,9% u chorych na czerniaki skóry, leczonych niwolumabem. W grupie chorych otrzymujących dwa leki mediana PFS wyniosła odpowiednio 5,9 miesiąca (95% CI od 2,8 do

nie osiągnięto) w grupie chorych na czerniaki błon śluzowych oraz 11,7 miesiąca (95% CI 8,9–16,7) u chorych na czerniaki skóry, a ORR wyniósł odpowiednio 37,1% oraz 60,4%. Tolerancja leczenia w grupie chorych na czerniaka skóry oraz chorych na czerniaka błon śluzowych była zbliżona [12]. W opisywanym przypadku chora otrzymała leczenie niwolumabem w monoterapii. Leczenie to zakończono po 5. dawce z powodu progresji choroby stwierdzonej w badaniach obrazowych, na podstawie kryteriów RECIST 1.1. W codziennej praktyce klinicznej w decyzji dotyczącej kontynuacji leczenia kluczową rolę odgrywa ocena skuteczności i tolerancji stosowanej terapii. Istotny problem stanowi kwestia oceny skuteczności w przypadku immunoterapii, udowodniono bowiem, że klasyczne kryteria RECIST 1.1 nie są w tym względzie optymalne, ponieważ nie uwzględniają zjawiska tzw. pseudoprogresji. Zgodnie z aktualnymi zaleceniami progresję choroby w trakcie stosowania immunoterapii należy potwierdzić w kolejnych badaniach obrazowych po około 4–8 tygodniach, w celu wykluczenia pseudoprogresji, która może wynikać z aktywacji mechanizmów obrony immunologicznej w obrębie guza. Należy zwrócić uwagę, że pseudoprogresja może mieć charakter nie tylko radiologiczny, ale również kliniczny. Mechanizm pseudoprogresji nie został do końca poznany. Zjawisko to po raz pierwszy opisano w przypadku leczenia ipilimumabem chorych na czerniaka. Stwierdzono wówczas, iż pomimo obserwowanej początkowo progresji choroby u niektórych chorych kontynuacja leczenia pozwala uzyskać dalszą korzyść. Zjawisko to może dotyczyć nawet 10% chorych poddanych immunoterapii [13]. W 2009 roku kryteria RECIST zostały zmodyfikowane w celu uwzględnienia zjawiska pseudoprogresji związanej z mechanizmem działania immunoterapii i są stosowane w praktyce jako tzw. immunologiczne kryteria oceny skuteczności (*irRC, immune-related response criteria*) [14]. U omawianej chorej zaobserwowano istotną radiologiczną oraz kliniczną progresję choroby, dlatego leczenie niwolumabem zostało przerwane po podaniu 5. dawki leku. Trudno jest ocenić, czy przerwanie terapii było przedwczesne.

Po niepowodzeniu terapii anty-PD1 w leczeniu opisanej pacjentki zastosowano ipilimumab, przeciwciałem monoklonalne anty-CTLA4 — pierwszy lek z grupy immunoterapii o udokumentowanym istotnym wpływie na wydłużenie OS chorych na czerniaka skóry z przerzutami (wyłączono pacjentów z czerniakiem błon śluzowych). W badaniu klinicznym III fazy wykazano, że odsetek przeżyć 1 roku w grupie chorych leczonych ipilimumabem wyniósł 46%, a 2 lat — 24%. Ocenione w kilku badaniach mediany OS chorych na MM poddanych terapii ipilimumabem wynoszą około 7 miesięcy i są mniejsze od tych obserwowanych w badaniach rejestracyjnych (10,1 oraz 11,2 miesiąca) [15, 16].

Dane dotyczące skuteczności ipilimumabu w leczeniu czerniaka błon śluzowych są ograniczone i pochodzą głównie z analiz retrospektywnych. Mediana przeżycia chorych na podstawie 5 badań rozszerzonego dostępu z zastosowaniem ipilimumabu nie przekracza 12 miesięcy [15–19].

Sekwencyjne stosowanie immunoterapii oceniono w kilku badaniach klinicznych III fazy. W jednym z nich (CheckMate 064) porównano stosowanie ipilimumabu w grupie chorych wcześniej leczonych niwolumabem (grupa I) z sekwencją odwrotną, tj. niwolumab po ipilimumabie (grupa II). W około 20-miesięcznym okresie obserwacji mediana OS chorych wyniosła 14,7 miesiąca w grupie II, natomiast w grupie I nie została osiągnięta. Z kolei odsetek przeżycia 1-rocznego wyniósł odpowiednio 53% oraz 76% [20].

W 2017 roku opublikowano wyniki badania retrospektywnego, do którego włączono 84 chorych na zaawansowanego czerniaka po niepowodzeniu leczenia I linii anty-PD-1. Chorzy otrzymywali niwolumab (1 lub 3 mg/kg) oraz ipilimumab (1 lub 3 mg/kg) ($n = 37$) lub ipilimumab w monoterapii (w dawce 3 mg/kg) ($n = 47$). Wartość ORR w grupie leczonej ipilimumabem wyniosła 16%, a w grupie leczonej dwoma lekami 21%, natomiast wskaźnik kontroli choroby (*DCR, disease control rate*) wynosił odpowiednio 42% w grupie otrzymującej sam ipilimumab oraz 33% w grupie leczonej terapią dwulekową. Wskaźnik przeżyć 1 roku wyniósł 54% u chorych leczonych ipilimumabem oraz 55% u chorych otrzymujących dwa leki. W badaniu tym uczestniczyło 6 chorych na czerniaka błon śluzowych oraz 8 chorych na czerniaka gałki ocznej. Wyniki skuteczności w zakresie ORR i DCR uległy tylko nieznacznej zmianie po wykluczeniu chorych na czerniaka błon śluzowych i czerniaka gałki ocznej, co może wskazywać na zbliżoną skuteczność leczenia w tych podgrupach. Na podstawie wyników tej analizy można uznać, że ipilimumab powinien być rozważaną opcją leczenia u chorych na *BRAF*-ujemne czerniaki skóry po niepowodzeniu leczenia anty-PD-1, jednak dane dotyczące leczenia chorych na czerniaki błon śluzowych są ograniczone.

Opisane badania wskazują na aktywność przeciwnowotworową ipilimumabu u chorych, u których stwierdzono progresję po wcześniejszym leczeniu inhibitorem anty PD-1.

Wydaje się zatem, że chorzy na zaawansowanego czerniaka leczeni sekwencyjnie mogą odnieść większe korzyści kliniczne z terapii w porównaniu z pacjentami, u których zastosowano tylko jedno przeciwciałem, z przewagą kliniczną sekwencyjnej blokady CTLA-4 po wcześniejszej blokadzie PD-1.

Skuteczność klasycznej chemioterapii w leczeniu chorych na zaawansowanego czerniaka jest niewielka. Standardem pozostaje monoterapia dakarbazyną (*DTIC*), jednak odsetek odpowiedzi na leczenie *DTIC*

wynosi około 10–15%, mediana OS wynosi zaś około 5–11 miesięcy. W pojedynczej retrospektywnej analizie chorych na zaawansowanego czerniaka leczonych DTIC porównano odsetki odpowiedzi na leczenie w zależności od pierwotnej lokalizacji nowotworu, skórnej lub śluzówkowej, nie wykazując istotnych różnic pomiędzy obiema badanymi grupami [21].

Na podstawie dotychczas opublikowanych nielicznych danych można również wnioskować, że próba zastosowania ratunkowej chemioterapii w leczeniu chorych na zaawansowanego czerniaka poddawanych uprzednio immunoterapii przynajmniej u części pacjentów może się wiązać z istotnymi korzyściami klinicznymi.

Kolejną opcją postępowania, którą należy rozważyć w omawianym przypadku, pozostaje oznaczenie mutacji w genie *KIT* [22]. W około 7–17% przypadków czerniaków błon śluzowych stwierdza się zaburzenia molekularne w genie *KIT* i w takich przypadkach opcję postępowania może stanowić terapia ukierunkowana molekularnie, np. imatynibem.

Podsumowanie

Optymalna sekwencja leczenia systemowego u chorych na zaawansowanego czerniaka nie została do chwili obecnej opracowana. Teoretycznie, pacjenci leczeni w ten właśnie sposób mogliby odnieść istotne korzyści kliniczne z kolejno następujących po sobie terapii, oczywiście pod warunkiem ich dobrej tolerancji. Tolerancja leczenia jednym lekiem i stąd wynikająca tolerancja leczenia sekwencyjnego jest znacząco lepsza od tolerancji jednoczasowego leczenia skojarzonego. Nie można także zapominać o możliwości wykorzystania w ramach leczenia skojarzonego różnych metod terapeutycznych, takich jak np. skojarzenie radioterapii z immunoterapią. Efekt terapeutyczny przy skojarzeniu tych dwóch metod leczenia może być znacząco lepszy niż wykorzystanie każdej z tych możliwości jako jedynej, wyłącznej metody leczenia (tzw. *abscopal effect*). Być może taka sytuacja miała miejsce również w opisywanym przypadku. W praktyce klinicznej stosowanie sekwencyjnego leczenia systemowego u chorych na zaawansowanego czerniaka wiąże się z wieloma trudnościami. Należy jednak dążyć do maksymalizacji efektu leczenia poprzez optymalne wykorzystanie dostępnych już obecnie nowoczesnych narzędzi, między innymi takich jak leki immunoterapeutyczne. W przypadku czerniaka wywodzącego się z błon śluzowych u chorych z obecną mutacją w genie *KIT* należy też rozważyć opcję leczenia imatynibem.

Piśmiennictwo

1. Malaguarnera G, Madeddu R, Catania VE, et al. Anorectal mucosal melanoma. *Oncotarget*. 2018; 9(9): 8785–8800, doi: 10.18632/oncotarget.23835, indexed in Pubmed: 29492238.

2. Trzcinski R, Kujawski R, Mik M, et al. Malignant melanoma of the anorectum — a rare entity. *Langenbecks Arch Surg*. 2010; 395(6): 757–760, doi: 10.1007/s00423-009-0586-5, indexed in Pubmed: 20066546.
3. Pessaux P, et al. Surgical management of primary anorectal melanoma. *Br J Surg*. 2004; 91(9): 1183–1187.
4. Nilsson PJ, Ragnarsson-Olding BK. Importance of clear resection margins in anorectal malignant melanoma. *Br J Surg*. 2010; 97(1): 98–103, doi: 10.1002/bjs.6784, indexed in Pubmed: 20013935.
5. Stefanou A, Nalamati S. Anorectal melanoma. *Clinics in Colon and Rectal Surgery*. 2011; 24(03): 171–176, doi: 10.1055/s-0031-1286001.
6. Yeh JJ, Shia J, Hwu WJ, et al. The role of abdominoperineal resection as surgical therapy for anorectal melanoma. *Ann Surg*. 2006; 244(6): 1012–1017, doi: 10.1097/01.sla.0000225114.56565.f9, indexed in Pubmed: 17122627.
7. Bullard KM, Tuttle TM, Rothenberger DA, et al. Surgical therapy for anorectal melanoma. *J Am Coll Surg*. 2003; 196(2): 206–211, doi: 10.1016/S1072-7515(02)01538-7, indexed in Pubmed: 12595048.
8. Kiran RP, Rottoli M, Pokala N, et al. Long-term outcomes after local excision and radical surgery for anal melanoma: data from a population database. *Dis Colon Rectum*. 2010; 53(4): 402–408, doi: 10.1007/DCR.0b013e3181b71228, indexed in Pubmed: 20305438.
9. Spencer K, Mehnert J. J. Mucosal melanoma: epidemiology, biology and treatment. In: *Melanoma* Springer, Cham. 2016: 295–320.
10. Ugurel S, Röhmel J, Ascierto PA, et al. Survival of patients with advanced metastatic melanoma: the impact of novel therapies — update 2017. *Eur J Cancer*. 2017; 83: 247–257, doi: 10.1016/j.ejca.2017.06.028, indexed in Pubmed: 28756137.
11. Robert C, Long GV, Brady B, et al. Nivolumab in previously untreated melanoma without BRAF mutation. *N Engl J Med*. 2015; 372(4): 320–330, doi: 10.1056/NEJMoa1412082, indexed in Pubmed: 25399552.
12. D'Angelo SP, Larkin J, Sosman JA, et al. Efficacy and safety of nivolumab alone or in combination with ipilimumab in patients with mucosal melanoma: a pooled analysis. *J Clin Oncol*. 2017; 35(2): 226–235, doi: 10.1200/JCO.2016.67.9258, indexed in Pubmed: 28056206.
13. Hodi FS, Hwu WJ, Kefford R, et al. Evaluation of immune-related response criteria and RECIST v1.1 in patients with advanced melanoma treated with pembrolizumab. *J Clin Oncol*. 2016; 34(13): 1510–1517, doi: 10.1200/JCO.2015.64.0391, indexed in Pubmed: 26951310.
14. Wolchok JD, Hoos A, O'Day S, et al. Guidelines for the evaluation of immune therapy activity in solid tumors: immune-related response criteria. *Clin Cancer Res*. 2009; 15(23): 7412–7420, doi: 10.1158/1078-0432.CCR-09-1624, indexed in Pubmed: 19934295.
15. Alexander M, Mellor JD, McArthur G, et al. Ipilimumab in pretreated patients with unresectable or metastatic cutaneous, uveal and mucosal melanoma. *Med J Aust*. 2014; 201(1): 49–53, doi: 10.5694/mja13.10448, indexed in Pubmed: 24999899.
16. Del Vecchio M, Di Guardo L, Ascierto PA, et al. Efficacy and safety of ipilimumab 3mg/kg in patients with pretreated, metastatic, mucosal melanoma. *Eur J Cancer*. 2014; 50(1): 121–127, doi: 10.1016/j.ejca.2013.09.007, indexed in Pubmed: 24100024.
17. Jung S, Mohammed A, Watters K. Malignant melanoma superimposed on lichen sclerosus and atrophicus: poster 204. *J Cutaneous Pathol*, 2009; 36, 1.
18. Rapoport B, Vorobiof D, Dreosti L, et al. 3329 Durable remissions with ipilimumab in pretreated metastatic malignant melanoma (MMM) patients (pts). Results of a South African Expanded Access Program (EAP). *Eur J Cancer*. 2015; 51: S674, doi: 10.1016/s0959-8049(16)31847-0.
19. Shaw H. Ipilimumab for advanced melanoma in an expanded access programme (EAP): ocular, mucosal and acral subtype UK experience. In: *Annals of oncology*. Great Clarendon St, Oxford OX2 6dp, England: Oxford UNIV PRESS, 2012: 374.
20. Weber JS, Gibney G, Sullivan RJ, et al. Sequential administration of nivolumab and ipilimumab with a planned switch in patients with advanced melanoma (CheckMate 064): an open-label, randomised, phase 2 trial. *Lancet Oncol*. 2016; 17(7): 943–955, doi: 10.1016/S1470-2045(16)30126-7, indexed in Pubmed: 27269740.
21. Yi JHo, Yi SY, Lee HR, et al. Dacarbazine-based chemotherapy as first-line treatment in noncutaneous metastatic melanoma: multicenter, retrospective analysis in Asia. *Melanoma Res*. 2011; 21(3): 223–227, doi: 10.1097/CMR.0b013e3283457743, indexed in Pubmed: 21471822.
22. Hodi FS, Corless CL, Giobbie-Hurder A, et al. Imatinib for melanomas harboring mutationally activated or amplified KIT arising on mucosal, acral, and chronically sun-damaged skin. *J Clin Oncol*. 2013; 31(26): 3182–3190, doi: 10.1200/JCO.2012.47.7836, indexed in Pubmed: 23775962.

Paweł M. Potocki 

Katedra i Klinika Onkologii, Collegium Medicum Uniwersytetu Jagiellońskiego w Krakowie

Długotrwała odpowiedź na niwolumab u chorego na zaawansowanego raka nerki opornego na inhibitory angiogenezy i mTOR — opis przypadku

Durable response to nivolumab in a patient with advanced kidney cancer resistant to angiogenesis and mTOR inhibitors — a case study

Adres do korespondencji:

Lek. Paweł Potocki
Klinika Onkologii, Szpital Uniwersytecki
ul. Śniadeckich 10, 31-501 Kraków
Tel.: 12 424 89 12
e-mail: pawel.potocki@uj.edu.pl

STRESZCZENIE

Rak nerki jest modelowym przykładem nowotworu, w którym odkrycia biologii molekularnej i immunologii przekształciły sposób leczenia i rokowanie. Najnowszą klasą leków zarejestrowanych w tym wskazaniu są inhibitory punktu kontrolnego, aktywne w pierwszej i kolejnych liniach leczenia choroby przerzutowej. Na znaczeniu nie tracą jednak metody terapii wprowadzone do praktyki wcześniej (inhibitory angiogenezy, inhibitory mTOR czy metody leczenia miejscowego).

W pracy przedstawiono przypadek chorego na zaawansowanego raka nerki, u którego sekwencyjne wykorzystanie niemal wszystkich dostępnych metod leczenia miejscowego i systemowego pozwoliło uzyskać długotrwałe przeżycie przy doskonałej odpowiedzi na immunoterapię zastosowaną jako czwarta linia leczenia.

Słowa kluczowe: niwolumab, rak nerki, immunoterapia

ABSTRACT

Kidney cancer is a model example of a cancer in which developments in molecular biology and immunology transformed the treatment and prognosis. The newest class of medications approved in this setting are checkpoint inhibitors which are known to be active in first and subsequent treatment lines of advanced disease, although the earlier approved angiogenesis and mTOR inhibitors still maintain their importance.

The article presents the study of a patient with advanced kidney cancer in whom sequential utilization of almost all the available treatment modalities yielded a prolonged survival, with excellent response to checkpoint inhibition administered as a fourth treatment line.

Key words: nivolumab, kidney cancer, immunotherapy

Copyright © 2020 Via Medica
ISSN 2450-1646

Onkol Prakt Klin Edu 2020; 6: 52-55

Wstęp

Rak nerki jest czternastym nowotworem pod względem częstości występowania. W 2018 roku zarejestrowano na świecie ponad 400 000 przypadków nowych zachorowań [1]. Mimo że rak nerki w stadium uogólnienia jest chorobą nieuleczalną, to nowe metody leczenia

— odkryte i wprowadzone do praktyki klinicznej w ciągu ostatnich dwóch dekad — pozwoliły znacząco wydłużyć przeżycia chorych.

Niwolumab jest przedstawicielem najnowszej klasy leków zarejestrowanych w leczeniu raka nerki — inhibitorów immunologicznego punktu kontrolnego. Blokując on aktywność receptora programowanej

śmierci komórki typu 1 (PD-1, *programmed cell death receptor-1*), obecnego między innymi na powierzchni cytotoksycznych limfocytów T. Aktywacja PD-1 przez komplementarne ligandy znajdujące się na powierzchni komórek nowotworu i jego podścieliska stanowi jeden z kluczowych dla karcynogenezy mechanizmów wygaszania przeciwnowotworowej aktywności limfocytów T.

W kwietniu 2016 roku niwolumab został dopuszczony przez Europejską Agencję Leków (EMA, *European Medicines Agency*) do stosowania u dorosłych chorych na zaawansowanego raka jasnokomórkowego nerki po wcześniejszym leczeniu. W styczniu 2019 roku rejestrację uzyskało skojarzenie niwolumabu z ipilimumabem w leczeniu pierwszej linii zaawansowanego raka nerkowokomórkowego u dorosłych chorych z pośrednim lub niekorzystnym rokowaniem w klasyfikacji IMDC (*International Metastatic Data Consortium*). Trwają badania nad innowacyjnymi skojarzeniami niwolumabu w tym wskazaniu.

W pracy przedstawiono przypadek chorego, u którego wystąpiła długotrwała obiektywna odpowiedź na immunoterapię niwolumabem stosowaną jako czwarta linia leczenia zaawansowanego raka nerki.

Opis przypadku

Rak nerki został rozpoznany u chorego w wieku 40 lat. Wcześniej chory nie leczył się przewlekle, a jego wywiad rodzinny nie był obciążony. Nie zidentyfikowano również środowiskowych czynników ryzyka zachorowania na nowotwór.

W marcu 2005 roku w badaniu ultrasonograficznym (USG) — wykonanym z innego powodu — wykryto guz nerki lewej. W przeprowadzonej następnie tomografii komputerowej (TK) potwierdzono nowotworową morfologię zmiany oraz wykluczono obecność przerzutów odległych. W maju tego samego roku chory został poddany nefrektomii lewostronnej. Analiza patomorfologiczna potwierdziła rozpoznanie mieszanego raka nerki — przewała histologia jasnokomórkowa, obecna była również komponenta chromofobowa. Stopień zróżnicowania określono na 2 według 4-stopniowej skali Fuhrmana. Wyjściowy stopień zaawansowania opisano jako pT2a cN0 M0. Po zabiegu chory pozostał pod obserwacją.

W sierpniu 2012 roku, po 87 miesiącach od nefrektomii, w kontrolnym badaniu USG wykryto obecność guza jedynej nerki prawej. Badanie TK wskazało na nowotworową morfologię zmiany i wykluczyło obecność przerzutów odległych. Wykonano biopsję guza, potwierdzając ponownie obecność raka jasnokomórkowego.

We wrześniu 2012 roku przeprowadzono resekcję guza z zaoszczędzeniem pozostałego mięszu nerki oraz termoablacją części nieresekcyjnych ognisk. W badaniu patomorfologicznym stwierdzono wielogniskowe

zajęcie nerki przez nowotwór. Zastosowanie w trakcie zabiegu metod ablacyjnych nie pozwoliło na wiarygodną ocenę marginesów w celu potwierdzenia radykalności zabiegu. Ze względu na zgodną histologię i wielogniskowe zajęcie nerki prawej uznano, że zmiana odpowiada późnemu nawrotowi raka nerki lewej, leczonego w 2005 roku, a nie drugiemu nowotworowi pierwotnemu.

W kontrolnym badaniu TK — wykonanym w grudniu 2012 roku — stwierdzono obecność zmian w płucu lewym. W pozytonowej tomografii emisyjnej (PET, *positron emission tomography*) z 18-F-choliną potwierdzono ich nowotworowy charakter. Jako że zmiany miały charakter oligometastatyczny, w kwietniu 2013 roku poddano je nieanatomicznej resekcji. Histologiczna budowa zmian była zgodna z ogniskiem pierwotnym.

Dwa miesiące po resekcji wykryto kolejne, tym razem nieresekcyjne, przerzuty w obu płucach oraz kolejne ogniska w prawej nerce. Od czerwca 2013 roku chory otrzymywał interferon- α 2a w typowej dawce 9 mln j. podskórnie 3 razy w tygodniu. Chory źle tolerował leczenie cytokiną. Nasilone objawy grypopodobne i następnie postępujące zaburzenia o charakterze depresyjnym doprowadziły do redukcji dawki, a następnie — po 4 miesiącach — zakończenia leczenia.

W październiku 2013 roku rozpoczęto leczenie sora-fenibem w typowej dawce dobowej 800 mg. Tolerancja leku była zadowalająca — występowały nadciśnienie tętnicze 1. stopnia oraz zespół ręka–stopa 2. stopnia. W kontrolnych badaniach obrazowych obserwowano częściową regresję zmian płucnych, która utrzymała się przez 23 miesiące. We wrześniu 2015 roku stwierdzono progresję wielkości dotychczasowych zmian oraz pojawienie się nowych ognisk choroby w płucach i w kośćcu.

Od października 2015 roku chory był leczony ewerolimusem w typowym dawkowaniu i z dobrą tolerancją. Leczenie spowodowało niewielką regresję zmian w tkankach miękkich, która utrzymała się do września 2016 roku, kiedy to wszystkie zmiany ponownie zaczęły narastać i pojawiła się limfadenopatia śródpiersia.

W grudniu 2016 roku chory został zakwalifikowany do immunoterapii niwolumabem, w ramach programu wczesnego dostępu. W momencie rozpoczynania leczenia obecne były mnogie zmiany w obu płucach (> 20), płyn w jamie opłucnej powodujący objawy, nieprawidłowe węzły chłonne w śródpiersiu dolnym i środkowym, nacieki jedynej prawej nerki i sąsiadującego nadnercza oraz nieliczne zmiany w żebrach i w kręgosłupie. Niwolumab stosowano w dawce 3 mg/kg mc. co 2 tygodnie.

Tolerancja leczenia była bardzo dobra, nie występowały istotne klinicznie działania niepożądane. Już w pierwszym obrazowaniu, po 3 miesiącach terapii, uwidoczniono duży stopień obiektywnej odpowiedzi na leczenie w postaci zmniejszenia liczby zmian płucnych i węzłowych oraz ustąpienie płynu w jamie opłucnej. Pojawiła się natomiast nowa zmiana ogniskowa w trzo-

nie trzustki, której profil wzmocnienia kontrastowego sugerował przerzut lub nowotwór neuroendokryny.

W kolejnym obrazowaniu zmiany w płucach, węzłach chłonnych i nerce nadal ulegały regresji, natomiast zmiana w trzustce nieznacznie się powiększyła. Zdecydowano o pogłębieniu diagnostyki. Wykonano badanie scyntygraficzne z analogami somatostatyny, ale nie stwierdzono ognisk gromadzenia znacznika.

W następnym badaniu TK, po łącznie 12 miesiącach leczenia, stwierdzono regresję zmiany w trzustce. W zakresie pozostałych zmian przerzutowych utrzymywała się częściowa odpowiedź. Od maja 2018 roku, w związku ze zmianą Charakterystyki Produktu Leczniczego niwolumabu, zmieniono dawkowanie leku na niezależne od masy ciała (480 mg co 4 tygodnie).

W sierpniu 2018 roku, po 21 miesiącach leczenia, w kolejnym badaniu TK stwierdzono powiększenie się jednej ze zmian węzłowych w śródpiersiu (w przyleganiu do osierdza) oraz zmiany ściany klatki piersiowej w okolicy żebra VIII lewego. Ta ostatnia zaczęła powodować dolegliwości bólowe.

Z uwagi na fakt, że progresji ulegały jedynie dwie spośród wielu zmian przerzutowych, obraz nie spełniał przy tym kryteriów progresji według klasyfikacji RECIST (*Response Evaluation Criteria for Solid Tumors* — kryteria oceny odpowiedzi dla guzów litych), uznano, że większość masy nowotworu jest wciąż kontrolowana przy pomocy immunoterapii. Zdecydowano o skierowaniu chorego do paliatywnej radioterapii, którą otrzymał w październiku 2018 roku. Na obie zmiany podano dawkę całkowitą 20 Gy w 5 frakcjach.

W kolejnym badaniu TK, wykonanym w listopadzie 2018 roku, nie stwierdzono wzrostu zmian w żadnej z lokalizacji. W obrębie zmian napromienianych widoczne były obszary martwicy. Kontynuowano terapię niwolumabem.

W styczniu 2019 roku — 25 miesięcy po rozpoczęciu immunoterapii — chory doświadczył połowicznego niedowładu. Wykonane badania obrazowe stwierdziły obecność mnogich ognisk przerzutowych w prawej półkuli mózgu. Zmiany zostały stereotaktycznie napromienione bez powikłań. Prowadzona rehabilitacja doprowadziła do prawie całkowitego ustąpienia niedowładu.

W związku z progresją choroby zasadniczej zakończono terapię niwolumabem. Badania obrazowe ze stycznia 2019 roku wykazały stabilizację choroby w ośrodkowym układzie nerwowym (OUN) i innych lokalizacjach. Chory został zakwalifikowany do ścisłej obserwacji. Do września 2019 roku pozostawał w stabilizacji. Obecnie stwierdzono ponowną progresję wcześniej napromienianych zmian w obrębie klatki piersiowej, przy stabilizacji w pozostałych lokalizacjach. W momencie oddawania niniejszej pracy do druku chory został ponownie skierowany do radioterapii stereotaktycznej.

Podsumowując wyniki leczenia, chory zakończył leczenie interferonem po 4 miesiącach z powodu nietolerancji, stosowanie sorafenibu zakończono po 23 mie-

siącach ze względu na progresję, leczenie ewerolimusem trwało 11 miesięcy — do kolejnej progresji, a niwolumab stosowano przez 26 miesięcy i przerwano jego podawanie w związku z rozsiewem do OUN. Od pierwszej dawki leczenia systemowego minęło dotychczas 75 miesięcy.

Dyskusja

Przedstawiony przypadek wskazuje na możliwość osiągnięcia długotrwałego przeżycia chorego na zaawansowanego raka jednokomórkowego nerki w następstwie opieki wielodyscyplinarnej.

Chory zachorował w młodym wieku, co wskazuje na możliwość obecności dziedzicznego zespołu predysponującego do zachorowania. Mimo że germinálną mutację związaną z tego typu zespołem udaje się rozpoznać jedynie u niewielkiego odsetka chorych z rakiem nerki, wysoka częstość powtórnych zachorowań — zwłaszcza u młodych osób — wskazuje na istnienie takiego właśnie podłoża. Chociaż w opisywanym przypadku obraz kliniczny nawrotu choroby wskazywał raczej na przerzutowy charakter nawrotu, warto pamiętać, że co 15. chory z rakiem nerki zdiagnozowanym przed 40. rokiem życia zachoruje powtórnie na taki sam nowotwór [2].

Zajęcie jedynej nerki ograniczyło możliwości leczenia miejscowego. Zastosowanie skojarzenia resekcji z termoblacją, możliwe w doświadczonych ośrodkach, wydawało się w tym przypadku optymalne. Umożliwiło nie tylko ponowną weryfikację nawrotowego nowotworu, ale również zachowanie dobrej funkcji pozostawionego miąższu nerki.

Skuteczność miejscowego leczenia oligometastatycznych ognisk raka nerki potwierdzono w licznych badaniach. Jest to obecnie jedna ze standardowych opcji terapeutycznych [3–6]. Z takiego podejścia korzystają szczególnie chorzy: z zajęciem jednego narządu, z zajęciem płuc, w stanie sprawności ECOG (*Eastern Cooperative Oncology Group*) 0–1, wcześniej nieleczeni systemowo, bez znacznej utraty masy ciała. Opisany chory spełniał wszystkie powyższe kryteria, ale resekcja zmian płucnych nie przyniosła długiego okresu wolnego od choroby.

Choć wybór interferonu w leczeniu I linii wydaje się dyskusyjny, to warto pamiętać, że obecne w tym przypadku czynniki predykcyjne (dobre rokowanie w skali Motzera oraz lokalizacja przerzutów jedynie w płucach) pozwalały mieć nadzieję na korzyści z leczenia cytokinami.

Niwolumab przyniósł u chorego dobry efekt, mimo wcześniejszego stosowania immunoterapii interferonem.

Podsumowanie

Długotrwałe przeżycie udało się uzyskać dzięki skojarzeniu korzystnej biologii nowotworu z sekwencyjnym zastosowaniem dostępnych metod leczenia chirurgiczne-

go, ablacji, radioterapii, terapii antyangiogennej, inhibitora mTOR, immunoterapii cytokiną oraz inhibitorem punktu kontrolnego.

Konflikt interesów

Paweł Potocki otrzymywał honoraria i granty pochodzące od firm BMS, MSD, Novartis, Pfizer, Roche.

Piśmiennictwo

1. Bray F, Ferlay J, Soerjomataram I, et al. Global cancer statistics 2018: GLOBOCAN estimates of incidence and mortality worldwide for 36 cancers in 185 countries. *CA Cancer J Clin.* 2018; 68(6): 394–424, doi: 10.3322/caac.21492, indexed in Pubmed: 30207593.
2. Wiklund F, Tretli S, Choueiri TK, et al. Risk of bilateral renal cell cancer. *J Clin Oncol.* 2009; 27(23): 3737–3741, doi: 10.1200/JCO.2008.20.6524, indexed in Pubmed: 19597028.
3. Kavolius JP, Mastorakos DP, Pavlovich C, et al. Resection of metastatic renal cell carcinoma. *J Clin Oncol.* 1998; 16(6): 2261–2266, doi: 10.1200/JCO.1998.16.6.2261, indexed in Pubmed: 9626229.
4. Alt AL, Boorjian SA, Lohse CM, et al. Survival after complete surgical resection of multiple metastases from renal cell carcinoma. *Cancer.* 2011; 117(13): 2873–2882, doi: 10.1002/cncr.25836, indexed in Pubmed: 21692048.
5. Dabestani S, Marconi L, Hofmann F, et al. Local treatments for metastases of renal cell carcinoma: a systematic review. *Lancet Oncol.* 2014; 15(12): e549–e561, doi: 10.1016/S1470-2045(14)70235-9, indexed in Pubmed: 25439697.
6. Escudier B, Porta C, Schmidinger M, et al. Renal cell carcinoma: ESMO Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up†. *Annals of Oncology.* 2019; 30(5): 706–720, doi: 10.1093/annonc/mdz056.



V KONGRES ONKOLOGII POLSKIEJ

WROCŁAW, 14–17 PAŹDZIERNIKA 2020 ROKU



www.kongres.pto.med.pl

ORGANIZATOR



PATRON GŁÓWNY



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



16-0506-0071-011



Kraków, 26–29 sierpnia 2020 roku

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

XXIII

**KONGRES POLSKIEGO
TOWARZYSTWA
ONKOLOGII KLINICZNEJ**

Szczegółowe informacje
oraz rejestracja na stronie internetowej:

www.kongres.ptok.pl

ORGANIZATORZY



PATRONAT MEDIALNY



PARTNER



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