



OPISY PRZYPADKÓW CHORYCH LECZONYCH
W MASSACHUSETTS GENERAL HOSPITAL

Przypadek 21-2011: 31-letni mężczyzna z rakiem gruczołowym płuca z ekspresją *ALK*

*Alice T. Shaw, MD, PhD, David G. Forcione, MD, Subba R. Digumarthy, MD,
A. John Iafrate, MD, PhD*

N Engl J Med 2011, 365: 158-167.

OPIS PRZYPADKU

Trzydziestojednoletni mężczyzna zgłosił się do ambulatorium onkologicznego Massachusetts General Hospital z powodu zaburzeń w przełykaniu i stwierdzonego guza w śródpiersiu.

Chory poczuł się gorzej przed około 3 miesiącami. Zauważył wówczas trudności w przełykaniu (pokarmów stałych, ale nie płynów), którym okresowo towarzyszyło krztuszenie się i zarzucanie treści pokarmowej. Podczas badania przeprowadzonego przez lekarza opieki podstawowej na 6 tygodni przed zgłoszeniem się chorego do szpitala jedyną nieprawidłowością było podwyższone ciśnienie tętnicze krwi do 140/90 mm Hg. Po kolejnych 4 tygodniach dolegliwości utrzymywały się. W badaniu radiologicznym wykonanym w innym szpitalu po doustnym podaniu barytowego środka cieniującego stwierdzono zwężenie w dolnej jednej trzeciej części przełyku spowodowane najprawdopodobniej uciskiem z zewnątrz. Wykonano tomografię komputerową (TK) narządów klatki piersiowej, jamy brzusznej i miednicy mniejszej po doustnym i dożylnym podaniu niejonowego środka cieniującego. Badanie uwidocznilo niejednorodną masę litą (o średnicy 4,0 cm) przylegającą do dalszego odcinka przełyku, powiększenie węzłów chłonnych w okolicy żołądka, wątroby i poniżej ostrogi tchawicy (niektóre z nich osiągały średnicę 2,5 cm) oraz liczne guzki (o średnicy <1 cm) w prawym płucu. Chorego przyjęto na oddział onkologiczny MGH.

Przy przyjęciu chory stwierdził, że zaburzenia przełykania nie nasiliły się, nie zauważył też utraty masy ciała. Przyznał, że rano kaszle (nie jest to jednak utrzymujący się uporczywy kaszel i nie towarzyszą mu zaburzenia oddychania), ponadto ma obawy odnośnie do stanu swego zdrowia. Nie zgłaszał bólu podczas przełykania, nudności, wymiotów, biegunki, jadłowstrętu ani zmęczenia. Od kilku lat okresowo miewał zgagę, w dzieciństwie chorował na astmę, trzykrotnie przeżył też epizod kołatania serca z nieustalonej przyczyny. Jedynym lekiem jaki przyjmował był zolpidem. Nie zgłaszał alergii. Mieszkał z żoną i dzieckiem, pracował jako technik, był aktywny fizycznie, uprawiał sporty i regularnie trenował. Dawniej pił alkohol, palił tytoń (10 paczkołat), ale przed 2 laty przestał, nie przyjmował też narkotyków ani środków odurzających. Jego ciotka ze strony matki chorowała na nowotwór, nie wiedział jednak, jakiego typu.

Podczas badania chory był niespokojny i pobudzony, nie okazywał jednak silnego stresu. Ważył 82,7 kg, mierzył 175 cm. W badaniu przedmiotowym nie obserwowano odchyłeń od normy, w tym nie stwierdzono cech niedotlenienia. Stężenie antygenu karcynoembrionalnego wyniosło 6,5 ng/ml (zakres referencyjny <3,4), a ludzkiej gonadotropiny kosmówkowej

Dr Shaw,
Center for Thoracic Cancers,
Massachusetts General Hospital
i Department of Medicine,
Harvard Medical School,
Boston, Stany Zjednoczone.

Dr Forcione,
Department of Gastroenterology,
Massachusetts General Hospital
i Department of Medicine,
Harvard Medical School,
Boston, Stany Zjednoczone.

Dr Digumarthy,
Department of Radiology,
Massachusetts General Hospital
i Department of Radiology,
Harvard Medical School,
Boston, Stany Zjednoczone.

Dr Iafrate,
Department of Pathology,
Massachusetts General Hospital
i Department of Pathology,
Harvard Medical School,
Boston, Stany Zjednoczone.

Przypadki z Massachusetts
General Hospital.
Dział stworzył Richard C. Cabot.

Redaktorzy:
Nancy Lee Harris, MD, Eric S.
Rosenberg, MD, Jo-Anne O.
Shepard, MD, Alice M. Cort, MD,
Sally H. Ebeling, Christine C. Peters

1,2 j.m./l (zakres referencyjny <0,7). Obraz morfologii krwi był prawidłowy, podobnie jak stężenia elektrolitów, wapnia, fosforu, magnezu, glukozy, białka całkowitego, albumin, globulin, aktywność fosfatazy zasadowej, dehydrogenazy mleczanowej oraz stężenie α -fetoproteiny w surowicy. Prawidłowe były też wyniki badań układu krzepnięcia oraz czynności nerek i wątroby.

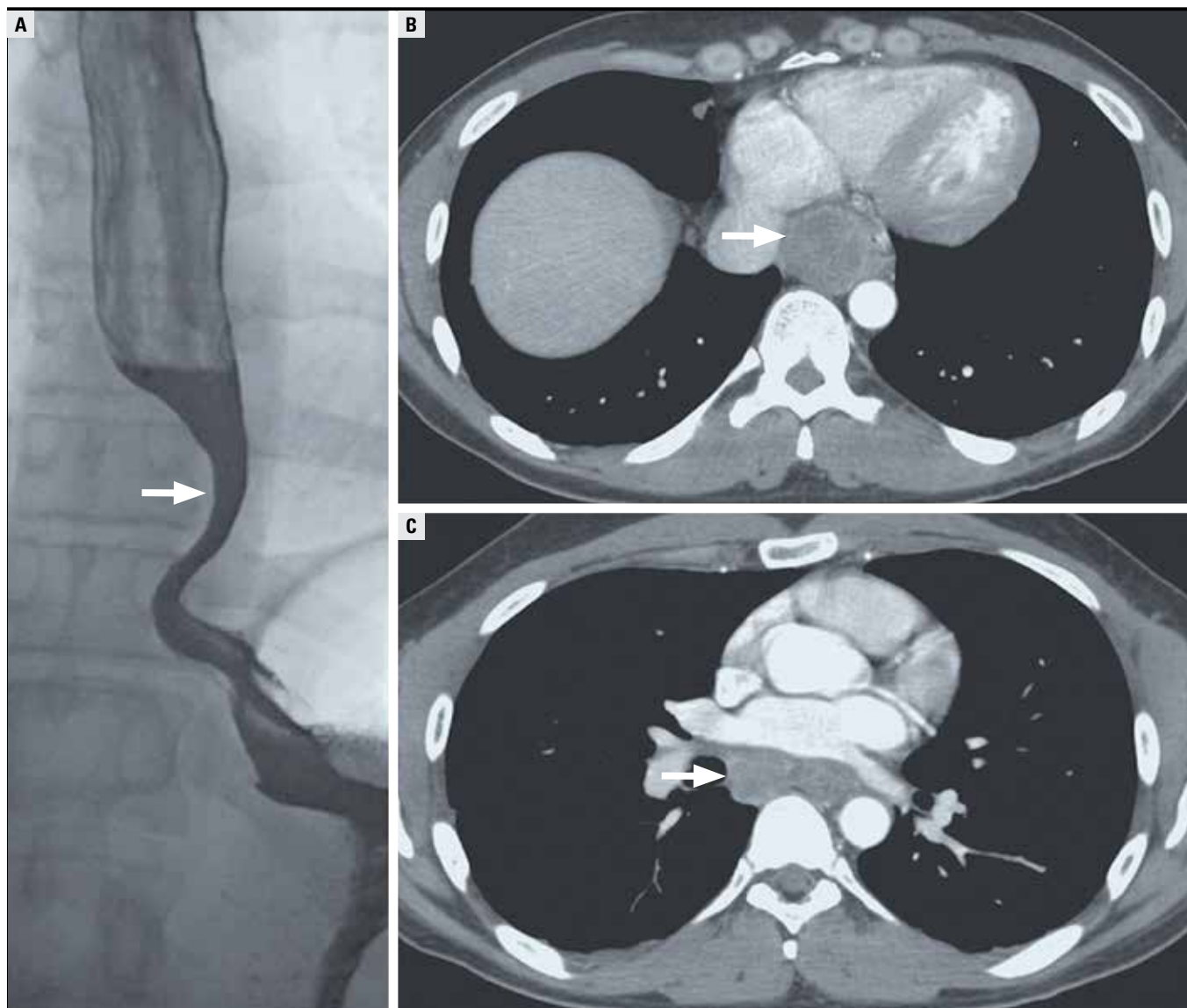
Przeprowadzono diagnostykę, po czym zdecydowano o sposobie postępowania.

ROZPOZNANIE RÓŻNICOWE

Dr Alice T. Shaw: Zajmowałam się tym chorym i znam rozpoznanie. Czy możemy przeanalizować wyniki badań obrazowych?

Dr Subba R. Digumarthy: W przeprowadzonym w innym szpitalu badaniu radiologicznym przełyku wykonanym po podaniu barytowego środka cieniującego stwierdzono zwężenie i przemieszczenie w lewo dolnego

RYCINA 1



Badania obrazowe wykonane w trakcie diagnostyki.

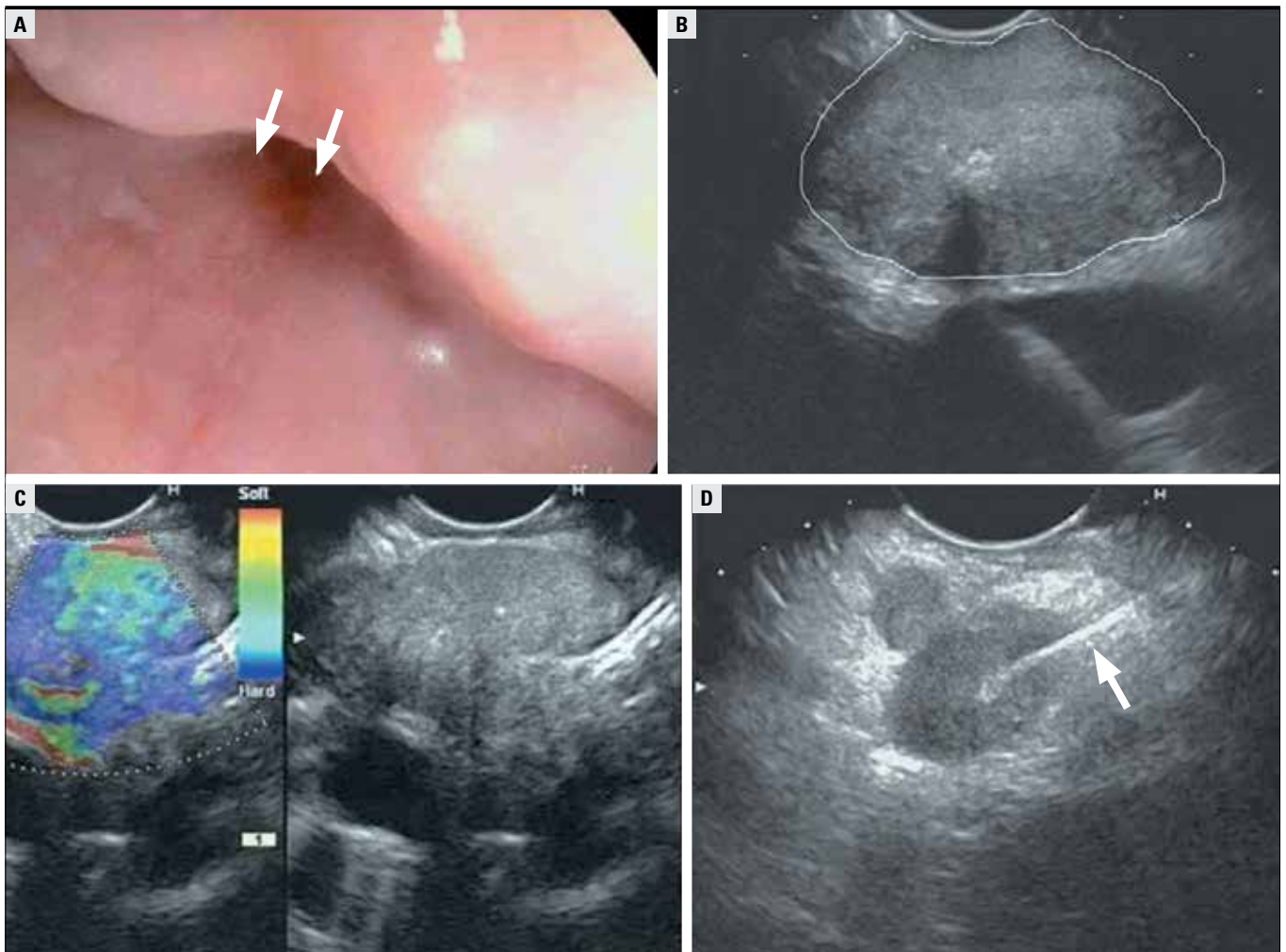
Badanie radiologiczne po podaniu barytowego środka cieniującego (A) wykazuje zwężenie i przemieszczenie w lewo dalszego odcinka przełyku (strzałka). Błona śluzowa wydaje się prawidłowa. W TK klatki piersiowej w płaszczyźnie osiowej widać powiększenie węzłów chłonnych okołoprzełykowych (B, strzałka) i powiększenie węzłów chłonnych położonych poniżej ostrogi tchawicy (C, strzałka).

odcinka przełyku. Błona śluzowa wydaje się gładka. Bliższy odcinek przełyku jest poszerzony (ryc. 1A). Zmiany te są prawdopodobnie następstwem ucisku przez guz umiejscowiony poza przełykiem. W celu określenia wstępnego stopnia zaawansowania wykonano pozytonową tomografię emisyjną (PET) po podaniu ^{18}F -fluorodeoksyglukozy (^{18}F -FDG) skojarzoną z tomografią komputerową (TK). Uwidoczniono duży, aktywny metabolicznie pakiet węzłów chłonnych w okolicy przełyku (ryc. 1B) oraz powiększone węzły chłonne poniżej

ostrog tchawicy (ryc. 1C). Stwierdzono zwiększony wychwyt ^{18}F -FDG przez węzły chłonne, liczne guzki rozproszone w płucu, ognisko wychytujące ^{18}F -FDG w kręgu Th1 (nieuwidocznione w TK) oraz ogniskową sklerotyzację w kręgu L4. Wszystkie te zmiany odpowiadały przerzutom nowotworowym.

Dr David G. Forcione: Wykonano wziernikowanie górnego odcinka przewodu pokarmowego połączone z ultrasonografią endoskopową. W badaniu endoskopowym błona śluzowa przełyku była prawidłowa (ryc. 2A).

RYCINA 2



Obraz górnego odcinka przewodu pokarmowego podczas badania endoskopowego i ultrasonografii endoskopowej.

Ezofagogastroduodenoskopia (A) wykazuje prawidłowy nabłonek płaski błony śluzowej oraz podłużne delikatne zwężenie w dalszym odcinku przełyku (strzałki wskazują miejsce zwężenia światła przełyku z powodu ucisku). Ultrasonografia endoskopowa (B) wykazuje dużą, heterogenną, hipoechogeniczną zmianę litą (zarysowano jej granice) uciskającą przełyk. Sonoelastografia dostarcza obraz rzekomo kolorowy (C, strona lewa), na którym widać błękitno-zieloną część obwodową odpowiadającą tkance litej (o ograniczonej sprężystości i znacznym oporze tkankowym). Cechy te są najczęściej charakterystyczne dla tkanki nowotworowej. Po stronie prawej widać odpowiadający obraz zmiany w ultrasonografii endoskopowej. Za pomocą tego badania uwidoczniono hipoechogeniczny okołożołądkowy węzeł chłonny o budowie płatowej (o średnicy 20 mm) (D). Igłą o średnicy 25 G (strzałka) pobrano z niego wycinek z dostępu przez żołądek.

W miarę przemieszczania wziernika w kierunku połączenia przełykowo-żołądkowego obserwowano jednak stopniowe zważanie się światła przełyku spowodowane najprawdopodobniej uciskiem z zewnątrz. Światło przełyku nie zostało całkowicie zamknięte i można było wprowadzić wziernik do żołądka i dalej do dwunastnicy, które wyglądały prawidłowo. Następnie wykonano ultrasonografię endoskopową za pomocą głowicy o częstotliwości 5 MHz. Stwierdzono przylegającą do przełyku dużą, hipoechogeniczną zmianę o nieregularnych zarysach, o pewnej niejednorodności echa wewnętrznego wywołującą cień akustyczny (ryc. 2B). W celu dokładniejszego scharakteryzowania zmiany wykonano sonoelastografię, tj. badanie obrazowe oparte na ultrasonografii, z pomiarem elastyczności tkanki za pomocą drgań. Wykazało ono niebiesko-zieloną zewnętrzną warstwę zmiany przemawiającą za występowaniem litej tkanki, prawdopodobnie nowotworowej (ryc. 2C). Wykonano przezprzełykową biopsję aspiracyjną cienkoigłową. Badanie ultrasonograficzne uwidocznilo również powiększenie węzłów chłonnych w nadbrzuszu oraz wyraźnie odgraniczony, hipoechogeniczny węzeł chłonny (o średnicy 20 mm) w tkance tłuszczowej okolicy żołądka. Wykonano biopsję aspiracyjną cienkoigłową tego węzła przez ścianę żołądka (ryc. 2D). Cały materiał pobrany drogą biopsji przesłano do badania histopatologicznego.

Dr Shaw: U 31-letniego mężczyzny, który zgłosił się z powodu znacznych trudności w przełykaniu, stwierdzono guz śródpiersia uciskający z zewnątrz dalszy odcinek przełyku. Opierając się jedynie na tych objawach, w rozpoznaniu różnicowym należy uwzględnić wiele łagodnych i złośliwych chorób przełyku i śródpiersia. Wyniki badań obrazowych przemawiają jednak za występowaniem zaawansowanego nowotworu złośliwego. Z uwagi na prawidłowy wygląd błony śluzowej przełyku w ezofagogastroduodenoskopii mało prawdopodobne wydaje się rozpoznanie typowego inwazyjnego raka gruczołowego przełyku. Wywodzący się z warstwy podśluzowej przełyku rak gruczołowy lub gruczołowo-torbielowaty przełyku powinien powodować zmiany widoczne w badaniu endoskopowym, przy czym tego typu nowotwory występują jednak rzadko. Objawy występujące u chorego, w tym znaczne powiększenie węzłów chłonnych śródpiersia, może wywoływać zaawansowany niedrobnokomórkowy rak płuca (non-small-cell lung cancer, NSCLC), w przebiegu którego rzadko zdarza się jednak niewidocznie wyraźnej zmiany w miększu płuca. Ponieważ chory jest młodym mężczyzną, rozpoznanie nowotworu zarodkowego jest bardziej prawdopodobne od raka przełyku lub raka płuca. Stężenia markerów charakterystycznych dla nowotworów zarodkowych we krwi były jednak tylko nieznacznie zwiększone, a wyniki badania przedmioto-

wego i badania ultrasonograficznego jąder okazały się prawidłowe. Występowanie guzków w płucach i brak objawów ogólnych przemawiały przeciwko rozpoznaniu chłoniaka. Brano również pod uwagę rozpoznanie nowotworu o nieznanym punkcie wyjścia, z przerzutami do węzłów chłonnych śródpiersia, jamy brzusznej, płuca i kości. Ostateczne rozpoznanie można było ustalić dopiero na podstawie wyniku badania patomorfologicznego materiału pobranego drogą biopsji.

ROZPOZNANIE USTALONE PRZEZ DR ALICE T. SHAW

Przerzuty nowotworu złośliwego.

KOMENTARZ PATOMORFOLOGA

Dr A. John Iafrate: Badanie materiału pobranego podczas biopsji guza śródpiersia wykazało nowotwór złośliwy o zróżnicowaniu gruczołowym, zbudowany głównie z komórek obfitujących w mucynę o jądrach przemieszczonych obwodowo (tzw. komórek sygnetowatych) (ryc. 3A). Komórki sygnetowate występują często w raku gruczołowym żołądka, rzadziej w raku gruczołowym przełyku i pierwotnym raku gruczołowym płuca. Przeprowadzono analizę immunohistochemiczną materiału, która ujawniła ekspresję przez komórki nowotworu cytokeratyny (cytokeratin, CK) 7 i czynnika transkrypcyjnego 1 tarczycy (thyroid transcription factor 1, TTF1), a także brak ekspresji markera żołądkowo-jelitowego CDX2 (ryc. 3B). Zgromadzone dane przemawiają za rozpoznaniem pierwotnego raka gruczołowego płuca z przerzutem do śródpiersia.

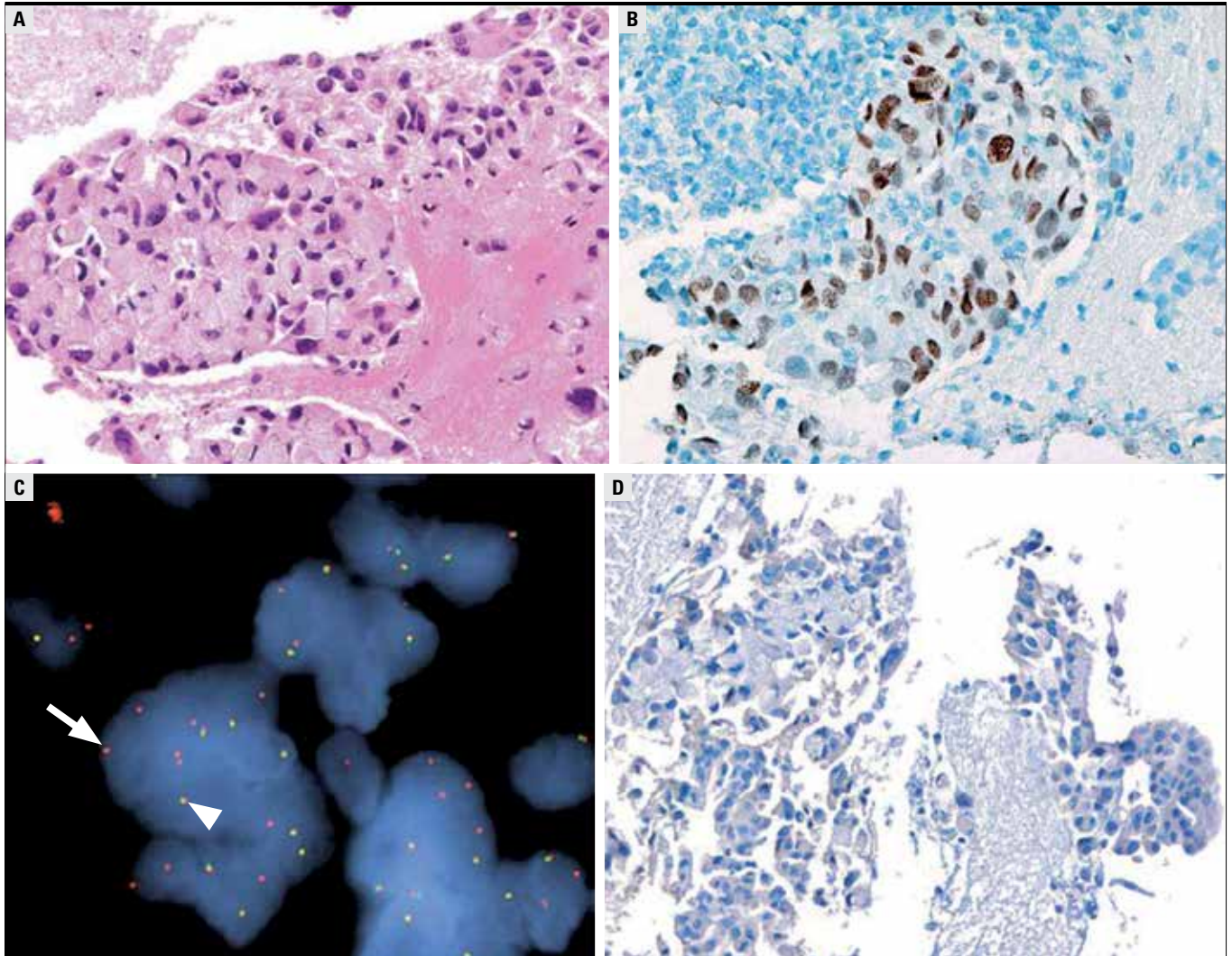
OMÓWIENIE SPOSOBU POSTĘPOWANIA

Ocena diagnostyczna

Dr Shaw: Pierwszym krokiem w postępowaniu u omawianego chorego na nowo rozpoznanego raka gruczołowego płuca z przerzutami było określenie molekularnej charakterystyki nowotworu. Tradycyjnie raki płuca są klasyfikowane zgodnie z podtypem histopatologicznym, z wyróżnieniem dwóch głównych kategorii: raka drobnokomórkowego i NSCLC. Z kolei wśród NSCLC wyróżnia się raka gruczołowego, raka płaskonabłonkowego i raka wielkokomórkowego. To klasyfikacja odgrywa rolę w doborze schematu standardowej chemioterapii.

Coraz częściej jednak mamy świadomość, że nowotwory płuca można również klasyfikować na podstawie występowania swoistych zaburzeń molekularnych.

RYCINA 3



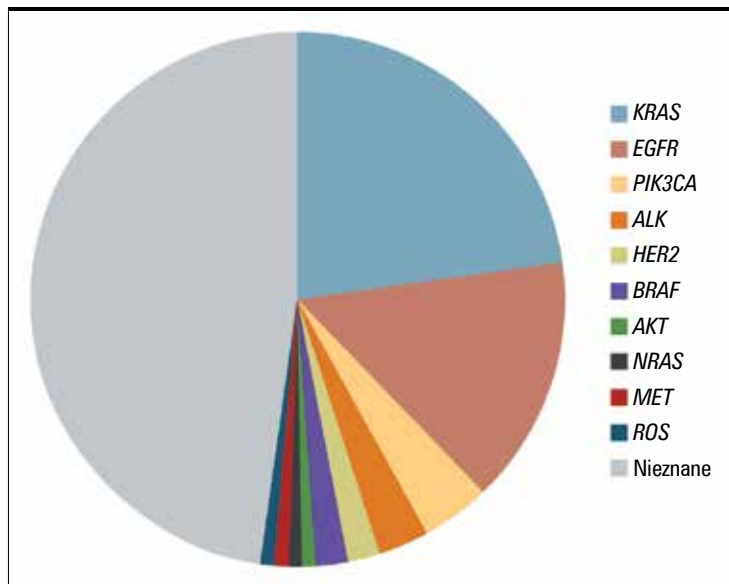
Analiza patomorfologiczna i genetyczne badania molekularne.

Mikrofotografia guza omawianego chorego (A, barwienie hematoksyliną i eozyną) wykazuje raka gruczołowego z komórkami sygnetowatymi (tj. obfitującymi w mucynę, z jądrem przemieszczonym obwodowo). Barwienie immunohistochemiczne w kierunku czynnika transkrypcyjnego 1 tarczycy (TTF1) (B, barwienie diaminobenzydyną) podkreśla ekspresję TTF1 w jądrach komórek nowotworu. Obraz ten odpowiada rakowi gruczołowemu wywodzącemu się z płuca. Badanie komórek nowotworu metodą fluorescencji *in situ* (FISH) z użyciem osobnych próbek (C) wykazało rearanżację w genie kodującym kinazę chłoniaka anaplastycznego (ALK). Próbkę zieloną hybrydyzuje do regionu znajdującego się bezpośrednio obok 5' ALK, a próbka czerwona do regionu 3'. Pojedyncze sygnały z próbki czerwonej (strzałka) wskazują na rearanżację chromosomalną w genie ALK. Bliskie zestawienie sygnałów z próbek czerwonej i zielonej przemawia za kopią genu ALK bez mutacji (grot strzałki). Immunohistochemiczna analiza białka ALK (D, barwienie diaminobenzydyną) ukazuje słabą ekspresję ALK w komórkach nowotworu.

Dla ponad połowy raków gruczołowych płuca można określić nieprawidłowości genetyczne lub zmiany onkogenne (ryc. 4). Najczęstszymi są aktywujące mutacje genu KRAS lub genu receptora naskórkowego czynnika wzrostu (epidermal growth factor receptor, EGFR), choć występuje też wiele innych zaburzeń, jak np. mutacje genu

BRAF lub fuzję onkogenów, w której uczestniczy gen kinazy chłoniaka anaplastycznego (anaplastic lymphoma kinase, ALK). Aktywacja kinaz onkogennych, takich jak EGFR i ALK, uzależnia komórki nowotworowe od tych kinaz (zjawisko to często nazywa się uzależnieniem od onkogeny) i uwrażliwia je na działanie odpowiednich

RYCINA 4



Zaburzenia molekularne w przebiegu raka gruczołowego płuca.

Na wykresie kołowym przedstawiono częstość występowania poszczególnych zaburzeń molekularnych, określoną na podstawie wyników przesiewowej oceny 650 raków gruczołowych płuca rozpoznanych u chorych leczonych w Massachusetts General Hospital. Na platformie genotypowej wykryto aktywowane mutacje genów *KRAS*, *EGFR*, *PI3K*, *HER2*, *BRAF*, *AKT* i *NRAS*. Należy ponadto przeprowadzić analizę metodą fluorescencyjnej hybrydyzacji *in situ* w celu wykazania rearanżacji chromosomalnej w genach *ALK* lub *ROS* oraz amplifikacji genu *c-MET*. Za pomocą tych metod nie można wykryć żadnego zaburzenia genetycznego niemal w połowie raków gruczołowych płuca.

inhibitorów. Zatem określenie nieprawidłowości molekularnych związanych z progresją nowotworu może odegrać ważną rolę w postępowaniu terapeutycznym, ponieważ pozwala na wskazanie leku, dla którego działania punktem uchwytu są zidentyfikowane zaburzenia. Takie leczenie może być skuteczniejsze, a jednocześnie mniej toksyczne od standardowych schematów chemioterapii.

Najważniejszym badaniem genetycznym, które należy wykonać u chorego na nowo rozpoznanego raka płuca z przerzutami, jak ma to miejsce w omawianym przypadku, jest test wykrywający mutacje genu *EGFR*. Większość chorych na raka płuca z mutacją *EGFR* nigdy nie paliła lub paliła niewiele (tj. najwyżej 10 paczkolet), podobnie jak omawiany mężczyzna. Natomiast inaczej niż w tym przypadku, większość chorych o takiej charakterystyce nowotworu stanowią kobiety i Azjaci. Wyrażną odpowiedź terapeutyczną obserwuje się po leczeniu inhibitorami kinazy EGFR, takimi jak gefitynib lub erlotynib.^{1,2} Jest to obecnie standardowy schemat leczenia chorych na zaawansowanego raka płuca z mutacją *EGFR*. Ostatnio przeprowadzono kilka dużych randomizowanych badań, mających na celu określenie

roli inhibitorów kinazy tyrozynowej EGFR w leczeniu pierwszej linii chorych na zaawansowanego NSCLC.³⁻⁵ Podczas Iressa Pan-Asia Study (ClinicalTrials.gov numer NCT00322452)³ wśród chorych na nowo rozpoznanego raka gruczołowego płuca z przerzutami, u których stwierdzono mutacje *EGFR*, uzyskano większy odsetek odpowiedzi na leczenie gefitynibem niż na zastosowanie chemioterapii standardowej. W tej grupie obserwowano również wydłużenie czasu przeżycia bez progresji nowotworu oraz poprawę jakości życia. Natomiast wśród chorych na raka płuca bez mutacji *EGFR* skuteczność gefitynibu, wyrażona zarówno odsetkiem odpowiedzi, jak i przeżyciem bez progresji nowotworu, była mniejsza w porównaniu do chemioterapii. Te i inne spostrzeżenia przyczyniły się do wprowadzenia do praktyki klinicznej badań molekularnych nowotworów płuca bezpośrednio po ich rozpoznaniu, przed rozpoczęciem leczenia systemowego. Chorzy na raka płuca z aktywnymi mutacjami *EGFR* są leczeni inhibitorami kinazy tyrozynowej EGFR, takimi jak erlotynib, natomiast pozostali otrzymują w pierwszej linii leczenia standardową chemioterapię, zwykle opartą na pochodnych platyny. W celu ustalenia, czy omawiany chory powinien rozpocząć leczenie inhibitorem kinazy tyrozynowej EGFR, czy otrzymać standardową chemioterapię pierwszej linii, materiał pobrany drogą biopsji przesłano do laboratorium patomorfologii molekularnej w celu określenia wszechstronnego profilu genetycznego.

KOMENTARZ PATOMORFOLOGA

Dr Iafrate: Badania molekularne odgrywają coraz większą rolę w rozpoznawaniu nowotworów nabłonkowych i doborze odpowiedniego postępowania. Materiał uzyskany od omawianego chorego przeanalizowano w kierunku ponad 100 nawracających mutacji za pomocą przesiewowej próby wykrywania wielokrotnych mutacji (SNaPshot Multiplex System, Applied Biosystems), m.in. powszechnie występujących mutacji *EGFR*, *KRAS* oraz *BRAF*.⁶ Taka analiza jest obecnie elementem rutynowej oceny patomorfologicznej nowotworów płuca. Wykorzystuje się w niej DNA ekstrahowany z archiwalnego materiału tkankowego utrwalonego w formalinie i przechowywanego w blockach parafinowych. Co ważne, przeprowadzenie analizy molekularnej wymaga dostarczenia odpowiednio dużej ilości materiału tkankowego. W naszym ośrodku patomorfologii starannie zachowują tkankę nowotworów płuca w celu wykonywania takich badań. Są to m.in. utrwalone rozmazy komórkowe wszystkich materiałów pobranych do badań cytologicznych, jak u omawianego chorego.

Poza przesiewowym badaniem SNaPshot należy wykonać fluorescencyjną hybrydyzację *in situ* (fluorescence

in situ hybridization, FISH) w celu oceny rearanżacji w genie *ALK*. Rearanżację taką odkryto po raz pierwszy w anaplastycznym chłoniaku wielkokomórkowym,⁷ a w 2007 r. opisano ją u niewielkiego odsetka chorych na NSCLC.⁸ W przebiegu NSCLC główne rearanżacje w genie *ALK* są następstwem niewielkich zaburzeń w chromosomie 2p, co powoduje fuzję części genu *EML4* z eksonami *ALK* od 20 do 29. Powstały gen fuzyjny *EML4-ALK* koduje potencjalnie onkogeną kinazę fuzyjną. W celu zidentyfikowania *EML4-ALK* i innych rearanżacji w genie *ALK* przeprowadzono badanie FISH metodą break-apart (osobnych próbek) fragmentów tkanki nowotworowej utrwalonej w formalinie i przechowywanej w bloczkach parafinowych.⁹

Analiza SNaPshot nie wykazała w tkance nowotworowej omawianego chorego żadnych mutacji, w tym mutacji *EGFR* i *KRAS*. Natomiast badaniem FISH stwierdzono rearanżację w genie *ALK* (ryc. 3C). W celu potwierdzenia jej występowania przeprowadzono analizę immunohistochemiczną z użyciem przeciwciała swoistego dla *ALK*. Ponieważ w prawidłowej tkance płuca ekspresja *ALK* nie występuje, wykrycie *ALK* podczas analizy immunohistochemicznej jednoznacznie potwierdza rearanżację w genie *ALK* (ryc. 3D). Analiza immunohistochemiczna przeprowadzana z użyciem przeciwciał dostępnych obecnie na rynku nie okazała się wystarczająco czuła, by zastąpić FISH jako badanie przesiewowe wykrywające rearanżację w genie *ALK*.

OMÓWIENIE METOD POSTĘPOWANIA

Kliniczne cechy NSCLC z ekspresją *ALK*

Dr Shaw: W następstwie rearanżacji w genie *ALK* w przebiegu raka płuca u chorego wystąpiło kilka kluczowych zmian klinicznych. Częstość występowania rearanżacji w tym genie wśród niedobieranych chorych na NSCLC wynosi zaledwie 3-4%. Są one jednak częściej obserwowane u chorych, którzy nigdy nie palili tytoniu lub, gdy podobnie jak omawiany chory, w przeszłości palili niewiele.⁹⁻¹⁴ Wśród osób leczonych w naszym szpitalu z powodu NSCLC rearanżację w genie *ALK* stwierdzono u 15% chorych, którzy nigdy nie palili lub palili niewiele w przeszłości, natomiast wśród chorych na raka płuca z rearanżacją w genie *ALK* 90% nigdy nie paliło lub paliło niewiele. Dane te sugerują, że wykrycie rearanżacji w genie *ALK* pozwala na określenie odrębnej grupy chorych na raka płuca, którego rozwój nie jest związany z paleniem tytoniu. Ogólnie, podobnie jak w przypadku omawianego chorego, podgrupa chorych z rearanżacją w genie *ALK* jest odmienna od podgrupy chorych z mutacjami genu *EGFR*.^{9,10,12-16} Zwykle występuje mutacja *EGFR* albo rearanżacja w genie *ALK*,

nie stwierdzono natomiast ich współistnienia. Drugą ważną cechą jest młody wiek omawianego chorego, który w chwili ustalenia rozpoznania miał 31 lat. Chorzy, u których występuje rearanżacja w genie *ALK*, są średnio o 10-15 lat młodszy od tych, u których takie zaburzenia nie są wykrywane, a mediana wieku wynosi około 50 lat.^{9,10,12,14,17} Ponadto rearanżacja częściej występuje w przypadku raka gruczołowego niż raka płaskonabłonkowego. U omawianego chorego nie tylko rozpoznano raka gruczołowego, lecz również obfitował on w komórki sygnetowate, towarzyszące rearanżacji w genie *ALK* u chorych niebędących Azjatami.^{9,18}

Postępowanie u chorych na NSCLC z rearanżacją w genie *ALK*

U omawianego chorego na zaawansowanego NSCLC rozpoznanie rearanżacji w genie *ALK* jest ważne z dwóch powodów. Po pierwsze, występowanie tej rearanżacji wyklucza mutację genu *EGFR*, choremu nie można zatem zaproponować erlotynibu w pierwszej linii leczenia. Ponadto jeśli nastąpi nawrót nowotworu, erlotynib najprawdopodobniej nie będzie składową leczona, ponieważ wykazano, że chorzy na nowotwory z rearanżacją w genie *ALK* nie odnoszą korzyści z leczenia inhibitorami kinazy tyrozynowej *EGFR*.⁹ Po drugie, w praktyce klinicznej są dostępne doustne, drobnocząsteczkowe swoiste inhibitory *ALK*. Pierwszym z nich jest kryzotynib. Wykazano znaczącą aktywność przeciwnowotworową tego leku wobec NSCLC z rearanżacją w genie *ALK*.¹⁹ Podczas badania I fazy przeprowadzonego z udziałem 82 chorych na zaawansowanego NSCLC z rearanżacją w genie *ALK* (NCT00585195), całkowity odsetek odpowiedzi na leczenie kryzotynibem wyniósł 57%, a oszacowane prawdopodobieństwo półrocznego przeżycia bez progresji nowotworu 72%.¹⁹ W przeciwieństwie do tego, po zastosowaniu standardowej, jednolekowej chemioterapii odsetek odpowiedzi wyniósł 10%, a mediana przeżycia bez progresji nowotworu była krótsza niż 3 miesiące.^{20,21} Kryzotynib powodował stosunkowo łagodne działania niepożądane, takie jak nudności, wymioty, biegunka, obrzęki obwodowe, zaparcie oraz zaburzenia widzenia.¹⁹ Zatem, inaczej niż u większości chorych na zaawansowanego NSCLC, w omawianym przypadku można zastosować dodatkowo bezpieczny i skuteczny lek o ukierunkowanym działaniu

Obecnie chorzy na raka płuca z rearanżacją w genie *ALK* mogą otrzymać kryzotynib jedynie wówczas, gdy uczestniczą w badaniu klinicznym. PROFILE 1007 (NCT00932893) jest wieloośrodkowym randomizowanym badaniem III fazy, porównującym kryzotynib ze standardową chemioterapią (tj. monoterapią pemetrekselem lub docetakselem).

Warunki uczestnictwa w tym badaniu spełniają chorzy na zaawansowanego raka płuca z rearanżacją w genie *ALK*, u których po zastosowanej wcześniej chemioterapii opartej na pochodnych platyny nastąpiła progresja nowotworu. Głównym punktem końcowym jest przeżycie bez progresji nowotworu. Uczestnicy badania, u których nastąpi nawrót po zastosowaniu chemioterapii standardowej, spełniają również warunki włączenia do towarzyszącego badania PROFILE 1005 (NCT00932451), w którym wszyscy chorzy otrzymują kryzotylinib. W Stanach Zjednoczonych zakończono już nabór do badania PROFILE 1007, natomiast badanie PROFILE 1005 nadal jest otwarte. Dotychczas nieleczeni chorzy na nowo rozpoznanego, zaawansowanego NSCLC z rearanżacją w genie *ALK* mogą też wziąć udział w badaniu III fazy, porównującym kryzotylinib z chemioterapią wielolekową (standardowa pochodna platyny z pemetrekselem) w ramach pierwszej linii leczenia. Badanie to rozpoczęto w maju 2011 r. i obecnie jest prowadzony aktywny nabór jego uczestników (NCT01154140). Otwarte jest również oryginalne badanie I fazy (NCT00585195), w którym uczestniczą chorzy z rearanżacją w genie *ALK*, niespełniający warunków włączenia do badań II ani III fazy.

W czasie, gdy ustalono rozpoznanie u omawianego chorego, nie prowadzono żadnego badania klinicznego z udziałem nieleczonych dotąd chorych na nowo rozpoznanego NSCLC z rearanżacją w genie *ALK*. W pierwszej linii leczenia zastosowano zatem chemioterapię wielolekową opartą na pochodnej platyny (cisplatyna, pemetreksed i bewacyzumab). Wybrano program zawierający pemetreksed, ponieważ u chorego rozpoznano raka gruczolowego, a wykazano skuteczność tego typu schematów w pierwszej linii leczenia w przypadkach raka płuca o utkaniu innym niż rak płaskonabłonkowy.²² Obserwowane u chorego zaburzenia przełykania zmniejszyły się, wystąpiły jednak dokuczliwe działania niepożądane, takie jak zmęczenie i jadłowstręt. Wykonane po 4 kursach chemioterapii badanie TK uwidocznilo niejednorodną odpowiedź, tj. regresję przerzutów do węzłów chłonnych i jednocześnie progresję przerzutów do kości. Następnie chorego włączono do badania klinicznego dotyczącego kryzotylinibu. W ciągu 5 tygodni od rozpoczęcia podawania leku zaburzenia przełykania całkowicie ustąpiły, a także stwierdzono poprawę samopoczucia i aktywności chorego.

Dr Digumarthy: Badanie TK klatki piersiowej wykonano przed leczeniem kryzotylinibem i po 12 tygodniach stosowania leku. Po leczeniu obserwowano regresję pakietu węzłów chłonnych okolicy przełyku, węzłów położonych poniżej ostrogi tchawicy (ryc. 5A i 5B) oraz guzków w płucach. Zgodnie z definicją odpowiedzi terapeutycznej w przypadku guzów litych zostały

spełnione kryteria odpowiedzi częściowej.²³ Ponadto cyntygrafia kości wykonana przed leczeniem kryzotylinibem i po uwidocznila zmniejszenie przerzutów w kręgach Th1 i L4 (ryc. 5C i 5D).

Dr Shaw: Po 9 miesiącach od ustalenia rozpoznania chory kontynuuje leczenie kryzotylinibem. Nie obserwuje się działań niepożądanych leczenia ani objawów związanych z nowotworem. Przerzuty w kręgach Th1 i L4 nie są już widoczne w scyntygrafii kości, a badanie TK wykazało regresję zmian w klatce piersiowej o 40%.

Dr Nancy Lee Harris (oddział patomorfologii): Czy są pytania?

Dr Bruce Chabner (oddział hematologii-onkologii): Jakie działania dotyczące diagnostycznego testu w kierunku markera biologicznego podejmuje firma Pfizer, by wprowadzić ten lek na rynek?

Dr Shaw: W celu złożenia wniosku o rejestrację do Food and Drug Administration (FDA) Pfizer rozpoczął współpracę z firmą Abbott Molecular, co ma służyć opracowaniu dodatkowego testu diagnostycznego FISH. Aby spełnić warunki uczestnictwa w badaniach PROFILE, wszyscy chorzy muszą być poddani badaniu wycinka tkankowego w laboratorium centralnym, a test metodą FISH musi wykazać rearanżację w genie *ALK*. Jeśli ocena materiału przeprowadzona w laboratorium centralnym w obu badaniach FISH wykaże równoważność wyników z wynikami oceny FISH zastosowanymi w badaniu I fazy, FISH może uzyskać rejestrację FDA jako dodatkowe badanie diagnostyczne. (W dniu 26 sierpnia 2011 r. FDA zarejestrowała kryzotylinib do leczenia chorych na zaawansowanego NSCLC z rearanżacją w genie *ALK* – przyp. tłum.)

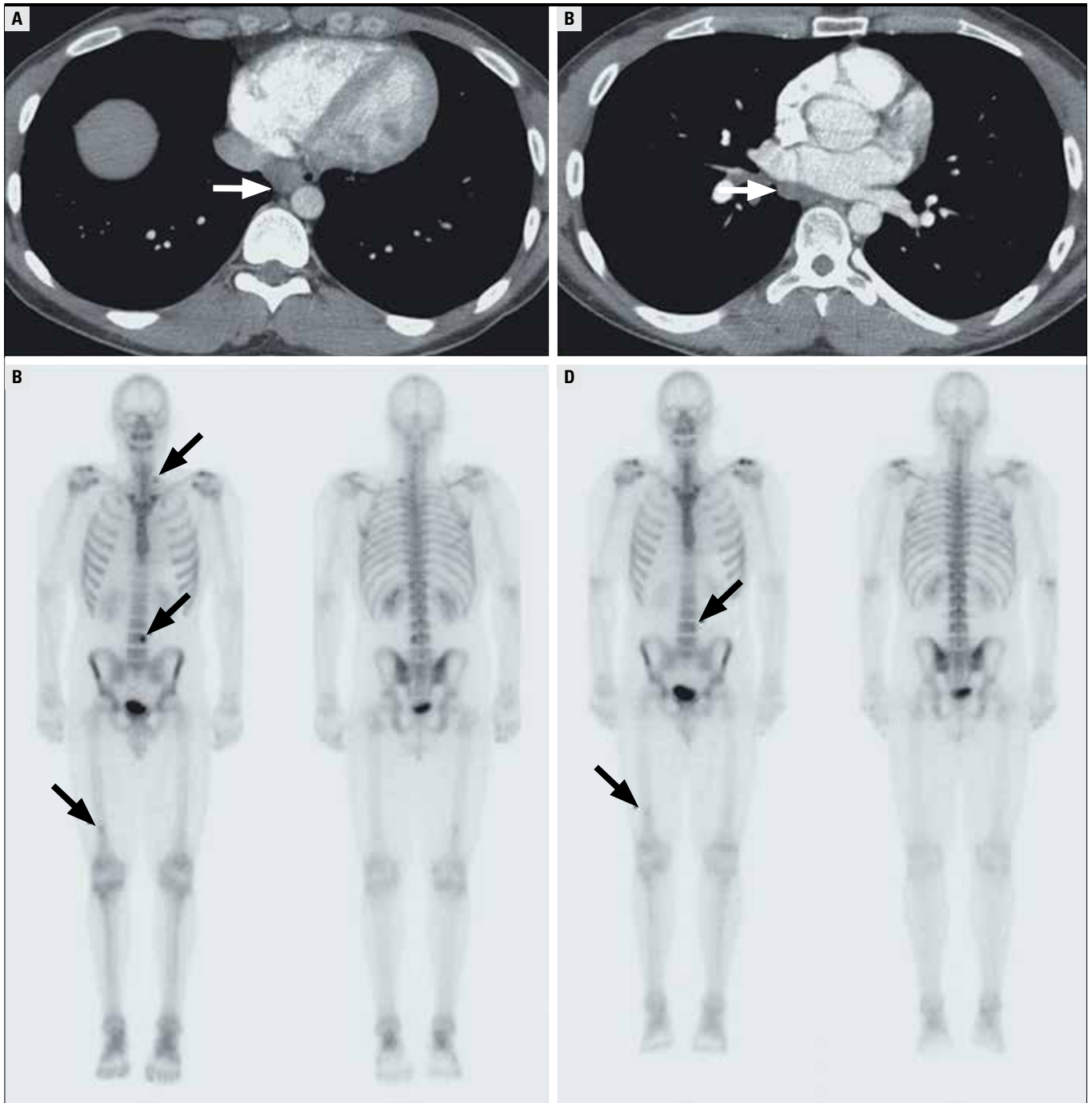
Dr Harris: Dr Iafrate zwrócił uwagę, że tego typu określanie profilu molekularnego wymaga dostarczenia odpowiednio dużej ilości materiału tkankowego. Powinni o tym pamiętać zwłaszcza onkolodzy zajmujący się chorymi oraz lekarze innych specjalności wykonujący biopsję diagnostyczną. Ostatecznie może się okazać się, że warto wykonywać biopsję gruboigłową lub wycinającą w celu uzyskania odpowiedniego materiału tkankowego. Byłoby to cenne uzupełnienie biopsji aspiracyjnej cienkoigłowej, która dostarcza jedynie zawiesiny komórek.

Dr Chabner: Jak zaawansowane są badania przesiewowe w kierunku innych nowotworów złośliwych z rearanżacją w genie *ALK*?

Dr Iafrate: Oceniano występowanie tej rearanżacji w różnych innych nowotworach, w tym w rakach zawierających komórki sygnetywate (np. rakach piersi i rakach okrężnicy). Translokacje te stwierdzono jednak bardzo rzadko (<1%).

Dr Harris: Co wiadomo o czynności *ALK* i możliwościach hamowania związanego z *ALK* szlaku prze-mian?

RYCINA 5



Wyniki badań obrazowych po leczeniu kryzotynibem.

TK klatki piersiowej w płaszczyźnie osiowej (wykonana na tym samym poziomie jak na rycinie 1B i 1C) przeprowadzona po 12 tygodniach od rozpoczęcia leczenia kryzotynibem wykazuje regresję węzłów chłonnych okołoprzełykowych (A, strzałka) i węzłów położonych poniżej ostrogi tchawicy (B, strzałka) w porównaniu z obrazem sprzed leczenia (ryc. 1B i 1C, strzałki). Scyntygrafia kości wykonana po podaniu dwufosfonianu metylenu znakowanego izotopem technetu 99m wykazuje wychwyty radioznacznika przez przerzuty w kręgach Th1 i L4 oraz prawą kość udową przed leczeniem kryzotynibem (C, strzałki) oraz po 12 tygodniach leczenia kryzotynibem (D, strzałki). Po leczeniu wychwyty radioznacznika zmniejszyły się.

Dr Shaw: ALK jest receptorem kinazy tyrozynowej w nadrodzinie receptora insulinowego. Nie poznano dobrze właściwej czynności, uważa się jednak, że odgrywa ona rolę w rozwoju układu nerwowego. U dorosłych, w większości tkanek ekspresja ALK nie występuje lub jest niewielka, co najprawdopodobniej tłumaczy wyjątkowo korzystny profil działań niepożądanych kryzotoinibu.

ROZPOZNANIE ANATOMICZNE

Rak gruczołowy płuca (niedrobnokomórkowy rak płuca) z rearanżacją w genie kinazy chłoniaka anaplastycznego (*ALK*).

Przypadek tego chorego omawiano podczas Massachusetts General Hospital Cancer Center Grand Rounds.

Dr Shaw zgłasza otrzymanie wynagrodzenia za konsultacje od firm Pfizer, Ariad, Chugai i Millenium, a dr Iafrate wynagrodzenia za konsultacje od Pfizer i Abbott Molecular. Nie zgłoszono żadnych innych potencjalnych konfliktów interesów związanych z tym artykułem.

Formularze dotyczące konfliktu interesów dostarczone przez autorów są dostępne wraz z pełnym tekstem niniejszego artykułu na stronie NEJM.org.

From The New England Journal of Medicine 2011;365:158-167. Translated and reprinted in its entirety with permission of the Massachusetts Medical Society. Copyright © 2011 Massachusetts Medical Society. All rights reserved.

PIŚMIENICTWO

- Lynch TJ, Bell DW, Sordella R, et al. Activating mutations in the epidermal growth factor receptor underlying responsiveness of non-small-cell lung cancer to gefitinib. *N Engl J Med* 2004;350:2129-39.
- Paez JG, Jänne PA, Lee JC, et al. EGFR mutations in lung cancer: correlation with clinical response to gefitinib therapy. *Science* 2004;304:1497-500.
- Mok TS, Wu YL, Thongprasert S, et al. Gefitinib or carboplatin-paclitaxel in pulmonary adenocarcinoma. *N Engl J Med* 2009;361:947-57.
- Maemondo M, Inoue A, Kobayashi K, et al. Gefitinib or chemotherapy for non-small-cell lung cancer with mutated EGFR. *N Engl J Med* 2010;362:2380-8.
- Mitsudomi T, Morita S, Yatabe Y, et al. Gefitinib versus cisplatin plus docetaxel in patients with non-small-cell lung cancer harbouring mutations of the epidermal growth factor receptor (WJTOG3405): an open label, randomised phase 3 trial. *Lancet Oncol* 2010;11:121-8.
- Dias-Santagata D, Akhavanfard S, David SS, et al. Rapid targeted mutational analysis of human tumours: a clinical platform to guide personalized cancer medicine. *EMBO Mol Med* 2010;2:146-58.
- Morris SW, Kirstein MN, Valentine MB, et al. Fusion of a kinase gene, *ALK*, to a nucleolar protein gene, *NPM*, in non-Hodgkin's lymphoma. *Science* 1994;263:1281-4. [Erratum, *Science* 1995;267:316-7.]
- Soda M, Choi YL, Enomoto M, et al. Identification of the transforming *EML4-ALK* fusion gene in non-small-cell lung cancer. *Nature* 2007;448:561-6.
- Shaw AT, Yeap BY, Mino-Kenudson M, et al. Clinical features and outcome of patients with non-small-cell lung cancer who harbor *EML4-ALK*. *J Clin Oncol* 2009;27:4247-53.
- Wong DW, Leung EL, So KK, et al. The *EML4-ALK* fusion gene is involved in various histologic types of lung cancers from nonsmokers with wild-type EGFR and KRAS. *Cancer* 2009;115:1723-33.
- Koivunen JJ, Mermel C, Zejnullahu K, et al. *EML4-ALK* fusion gene and efficacy of an ALK kinase inhibitor in lung cancer. *Clin Cancer Res* 2008;14:4275-83.
- Inamura K, Takeuchi K, Togashi Y, et al. *EML4-ALK* lung cancers are characterized by rare other mutations, a TTF-1 cell lineage, an acinar histology, and young onset. *Mod Pathol* 2009;22:508-15.
- Zhang X, Zhang S, Yang X, et al. Fusion of *EML4* and *ALK* is associated with development of lung adenocarcinomas lacking EGFR and KRAS mutations and is correlated with ALK expression. *Mol Cancer* 2010;9:188.
- Sakairi Y, Nakajima T, Yasufuku K, et al. *EML4-ALK* fusion gene assessment using metastatic lymph node samples obtained by endobronchial ultrasound-guided transbronchial needle aspiration. *Clin Cancer Res* 2010;16:4938-45.
- Takahashi T, Sonobe M, Kobayashi M, et al. Clinicopathologic features of non-small-cell lung cancer with *EML4-ALK* fusion gene. *Ann Surg Oncol* 2010;17:889-97.
- Inamura K, Takeuchi K, Togashi Y, et al. *EML4-ALK* fusion is linked to histological characteristics in a subset of lung cancers. *J Thorac Oncol* 2008;3:13-7.
- Shaw AT, Yeap BY, Costa DB, et al. Prognostic value of ALK rearrangement in metastatic NSCLC. *J Clin Oncol* 2010;28:Suppl:7606. abstract.
- Rodrig SJ, Mino-Kenudson M, Dacic S, et al. Unique clinicopathologic features characterize ALK-rearranged lung adenocarcinoma in the western population. *Clin Cancer Res* 2009;15:5216-23. [Erratum, *Clin Cancer Res* 2009;15:7110.]
- Kwak EL, Bang Y-J, Camidge DR, et al. Anaplastic lymphoma kinase inhibition in non-small-cell lung cancer. *N Engl J Med* 2010;363:1693-703. [Erratum, *N Engl J Med* 2011;364:588.]
- Shepherd FA, Rodrigues Pereira J, Ciuleanu T, et al. Erlotinib in previously treated non-small-cell lung cancer. *N Engl J Med* 2005;353:123-32.
- Hanna N, Shepherd FA, Fossella FV, et al. Randomized phase III trial of pemetrexed versus docetaxel in patients with non-small-cell lung cancer previously treated with chemotherapy. *J Clin Oncol* 2004;22:1589-97.
- Scagliotti GV, Parikh P, von Pawel J, et al. Phase III study comparing cisplatin plus gemcitabine with cisplatin plus pemetrexed in chemotherapy-naive patients with advanced-stage non-small-cell lung cancer. *J Clin Oncol* 2008;26:3543-51.
- Therasse P, Arbutnot SG, Eisenhauer EA, et al. New guidelines to evaluate the response to treatment in solid tumors. *J Natl Cancer Inst* 2000;92:205-16.

KOMENTARZ



Prof. dr hab. n. med.
Maciej Krzakowski
Klinika Nowotworów Płuca
i Klatki Piersiowej, Centrum
Onkologii – Instytut
im. Marii Skłodowskiej-Curie,
Warszawa

U około 70% chorych na niedrobnokomórkowego raka płuca nowotwór rozpoznaje się w stadium uniemożliwiającym zastosowanie leczenia o założeniu radykalnym (tj. wycięcia miąższu płucnego lub radiochemioterapii). Do niedawna takich chorych poddawano jedynie paliatywnej chemioterapii lub radioterapii oraz leczeniu objawowemu. Wyniki takiego postępowania, tj. łagodzenie objawów choroby i wydłużenie czasu przeżycia, były niezadowalające, odpowiedź obiektywną uzyskiwano bowiem u około 30-40% chorych, a mediana czasu przeżycia całkowitego wynosiła 8-10 miesięcy. Coraz lepsze poznanie genetycznych i molekularnych uwarunkowań niedrobnokomórkowych raków płuca pozwoliło na identyfikację kilku punktów uchwytu dla działania nowych leków. Niektóre z nich – inhibitory kinazy tyrozynowej receptora dla naskórkowego czynnika wzrostu (EGFR) – znalazły zastosowanie w praktyce klinicznej (w pierwszej lub kolejnych liniach leczenia).

Potwierdzenie znaczenia onkogennej translokacji w postaci tzw. fuzyjnego genu *EML4-ALK* będzie najprawdopodobniej kolejnym etapem ewolucji w leczeniu chorych na niedrobnokomórkowe raki płuca o utkaniu raka gruczołowego. Gen fuzyjny *EML4-ALK* występuje w niewielkiej grupie chorych, tj. u mniej niż 10%. Większość z nich to mężczyźni oraz chorzy na raka gruczołowego, którzy nigdy nie palili tytoniu lub palili krótko i niewiele.¹ Co ważne, gen fuzyjny *EML4-ALK* nigdy nie występuje u chorych z mutacjami w genach *KRAS* i *EGFR*.² Wspomniane zjawisko (tzw. mutacje wykluczające) powoduje, że leczenie inhibitorami kinazy tyrozynowej EGFR nie przynosi korzyści chorym na

raka, u których występuje gen fuzyjny *EML4-ALK*. W tej grupie skuteczne mogą się okazać natomiast inhibitory ALK. Wyniki badań wstępnych faz, oceniających skuteczność jednego z inhibitorów ALK, kryzotyribu, potwierdziły jego znaczną aktywność przeciwnowotworową. Wyraża się ona możliwością uzyskania obiektywnych odpowiedzi u niemal 60% chorych wcześniej poddanych leczeniu przynajmniej jednej linii, a także osiągnięciem półrocznego przeżycia bez progresji nowotworu u ponad 70% leczonych.³ Spostrzeżenia te wymagają potwierdzenia w badaniach III fazy. Dopiero uzyskanie spodziewanych wyników tych badań może stać się podstawą włączenia kryzotyribu do pierwszej linii leczenia.

W omawianym w artykule przedstawiono właściwe postępowanie diagnostyczne, uwzględniające współczesne wymogi rozpoznawania typu histologicznego niedrobnokomórkowego raka płuca oraz określania zaawansowania choroby i genetyczno-molekularnych czynników prognostycznych lub predykcyjnych. Forma opisu przypadku oraz omówienie w postaci pytań i odpowiedzi stwarzają unikalną możliwość poszerzenia zakresu wiadomości na temat znaczenia obecności fuzyjnego genu *EML4-ALK* oraz aspektów diagnostycznych (w tym – wiarygodności metod identyfikacji i możliwości stwierdzenia omawianej rearanzacji genetycznej w innych sytuacjach klinicznych). Artykuł uzasadnia słuszność kierunku obranego obecnie w diagnostyce niedrobnokomórkowych raków płuca i innych nowotworów złośliwych, którego podstawą jest dokładna i wszechstronna ocena materiału tkankowego oraz badania genetyczno-molekularne.

PIŚMIENNICTWO

- 1 Soda M, Choi YL, Enomoto M, et al. Identification of the transforming *EML4-ALK* fusion gene in non-small-cell lung cancer. *Nature* 2007; 448:561-566.
- 2 Wong DW, Leung EL, So KK, et al. The *EML4-ALK* fusion gene is involved in various histologic subtypes of lung cancers from nonsmokers with wild-type *EGFR* and *KRAS*. *Cancer* 2009;115:1723-1733.
- 3 Kwak EL, Bang YI, Camidge DR, et al. Anaplastic lymphoma kinase inhibition in non-small-cell lung cancer. *N Engl J Med* 2010;363:1693-1703.

Ciąg dalszy piśmiennictwa ze str. 60

- 32 Koswig S, Budach V. Remineralisation und Schmerzlinde-
rung von Knochenmetastasen nach unterschiedlich frak-
tionierter Strahlentherapie (10-mal 3 Gy vs. 1-mal 8 Gy).
Strahlenther Onkol 1999;500-8.
- 33 Tang V, Harvey D, Park Dorsay J, et al. Prognostic indi-
cators in metastatic spinal cord compression: using func-
tional independence measure and Tokuhashi scale to optimize
rehabilitation planning. *Spinal Cord* 2007;45: 671-7.
- 34 Helweg-Larsen S, Sørensen PS, Kreiner S. Pro-
gnostic factors in metastatic spinal cord compression:
a prospective study using multivariate analysis of
variables influencing survival and gait function in

- 153 patients. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2000;
46:1163-9.
- 35 Rades D, Heidenreich F, Karstens JH. Final results of a
prospective study of the prognostic value of the time to de-
velop motor deficits before irradiation in metastatic spinal cord
compression. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2002;53:975-9.
- 36 Patchell RA, Tibbs PA, Regine WF, et al. Direct de-
compressive surgical resection in the treatment of spinal
cord compression caused by metastatic cancer: a random-
ised trial *Lancet* 2005;366:643-8.
- 37 Rades D, Lange M, Veninga T, et al. Preliminary
results of spinal cord compression recurrence evaluation

- (score-1) study comparing short-course *versus* long-co-
urse radiotherapy for local control of malignant epidural
spinal cord compression. *Int J Radiat Oncol Biol Phys*
2009;73:228-34.
- 38 Rades D, Stalpers LJ, Hulshof MC, et al. Compari-
son of 1 x 8 Gy and 10 x 3 Gy for functional outcome
in patients with metastatic spinal cord compression.
Int J Radiat Oncol Biol Phys 2005;62:514-8.
- 39 Spanos WJ Jr, Clery M, Perez CA, et al. Late effect
of multiple daily fraction palliation schedule for advanced
pelvic malignancies (RTOG 8502). *Int J Radiat Oncol Biol
Phys* 1994;29:961-7.