

Kinga Winiarczyk, Magdalena Knetki-Wróblewska, Dariusz M. Kowalski, Maciej Krzakowski

Klinika Nowotworów Płuca i Klatki Piersiowej, Centrum Onkologii — Instytut im. Marii Curie-Skłodowskiej w Warszawie

Pierwotne nowotwory grasicy — obecny stan wiedzy

Primary thymic tumors — state of the art

Adres do korespondencji:

Lek. Kinga Winiarczyk
Klinika Nowotworów Płuca
i Klatki Piersiowej
Centrum Onkologii — Instytut
im. Marii Curie-Skłodowskiej
ul. Roentgena 5, 02-781 Warszawa
Tel.: +48 (22) 546 23 36,
faks: +48 (22) 546 23 36
e-mail: kwiniarczyk@coi.waw.pl

STRESZCZENIE

Pierwotne nowotwory grasicy są rozpoznawane rzadko — stanowią 0,2–1,5% wszystkich nowotworów. Rokowanie i przebieg kliniczny wyznaczają stopień zaawansowania i typ histologiczny nowotworu. Podstawową metodą leczenia jest radykalne postępowanie chirurgiczne, które u części chorych wymaga leczenia uzupełniającego (chemioterapia lub radioterapia). Chorych, u których doszło do pierwotnego lub wtórnego uogólnienia choroby, kwalifikuje się do leczenia systemowego, najczęściej wielolekowej chemioterapii opartej na cisplatynie, doksorubicynie i cyklofosfamidzie. Postępowaniem o udokumentowanej skuteczności w przypadku chorych z potwierdzoną ekspresją receptorów somatostatynowych jest leczenie analogami somatostatyny. Obecnie badane są również niektóre leki ukierunkowane molekularnie (np. belinostat, erlotynib, imatynib).

Słowa kluczowe: nowotwory grasicy, chemioterapia, leczenie ukierunkowane molekularnie

ABSTRACT

Thymic malignancies are rare epithelial tumors — they constitute 0.2–1.5% of all neoplasms. Clinical stage and histological type are predictors of outcome. Surgery is the mainstay of the curative-intent treatment of thymic tumors, in some cases adjuvant chemotherapy or radiotherapy are necessary. Multiagent chemotherapy — based on cisplatin, cyclophosphamid and doxorubicin — is indicated for patient with recurrent or metastatic disease. Patients with positive somatostatin receptor scintigraphy positive tumors can be also treated with somatostatin analogues. Targeted therapies, such as belinostat, erlotinib, imatinib, are under investigation.

Key words: thymic neoplasms, chemotherapy, targeted therapy

Onkol. Prak. Klin. 2012; 8, 5: 209–217

Onkologia w Praktyce Klinicznej
2012, tom 8, nr 5, 209–217
Copyright © 2012 Via Medica
ISSN 1734–3542
www.opk.viamedica.pl

Epidemiologia

Pierwotne nowotwory grasicy (grasiczaki) są rozpoznawane rzadko, stanowią 0,2–1,5% wszystkich nowotworów. Jednocześnie są najczęstszymi nowotworami przedniego śródpiersia (75%). Występują w każdym wieku (od wieku niemowlęcego do dziewiątej dekady życia), a średnia wieku w chwili zachorowania wynosi 54 lata. Nie odnotowano różnic w częstości zachorowań na nowotwory grasicy pod względem płci [1].

Diagnostyka

Symptomatologia

U około 30% chorych początek choroby jest bezobjawowy, a nowotwór jest rozpoznawany przypadkowo. U 30% chorych objawy kliniczne wynikają z miejscowego lub regionalnego wzrostu nowotworu (najczęściej kaszel, duszność lub bóle klatki piersiowej). Grasiczakom mogą towarzyszyć zespoły paranowotworowe, a najczęstszym jest

Tabela 1. Zależność między stopniem zaawansowania oraz histologicznym typem i wartością maksymalnego wychwytu standaryzowanego (SUVmax) [4]

Table 1. Correlation between staging, histologic classification and mean SUVmax [4]

Stopień zaawansowania klinicznego	SUVmax	Klasyfikacja Światowej Organizacji Zdrowia (WHO)	SUVmax
I	3,7	A	3,4
II	4,5	AB	3,8
III	12,1	B1	4,9
IV	19,7	B2	6,6
		B3	9,4
		C	17,1

męczliwość mięśni (MG, *myasthenia gravis*). W analizie 207 chorych z MG u 188 wykazano obecność grasiczaka — w 87% przypadków stwierdzono grasiczaka typu B (B1 — 22%, B2 — 55%, B3 — 3%) [2]. Do innych zespołów paranowotworowych należą czerwonekrwinkowa aplazja szpiku (PRCA, *pure red cell aplasia*) oraz hipogammoglobulinemia, które występują u 2–5% chorych [3].

Obrazowanie

W diagnostyce obrazowej pierwotnych nowotworów grasicy znajduje zastosowanie konwencjonalna rentgenografia (RTG), komputerowa tomografia (KT), badanie magnetycznego rezonansu (MR) oraz — coraz częściej — badanie pozytonowej tomografii emisyjnej skojarzone z komputerową tomografią (PET/KT). Badanie MR wykonuje się szczególnie w przypadku podejrzenia naciekania naczyń lub ściany klatki piersiowej. Badanie PET/KT może być przydatne w diagnostyce różnicowej pierwotnych nowotworów grasicy oraz w przedoperacyjnej ocenie zaawansowania choroby [4].

W retrospektywnej analizie 26 chorych — podzielonych na podstawie wyniku badania patomorfologicznego na dwie grupy: niskiego ryzyka (typ A, AB i B1) oraz wysokiego ryzyka (B2, B3 i C) — oceniano skuteczność zastosowania badania PET/KT w diagnostyce różnicowej. Wykazano silną korelację między wartością maksymalnego wychwytu standaryzowanego (SUVmax, *maximum standardized uptake value*) i rokowaniem oraz histologicznym typem (tab. 1) [4].

Patomorfologia

Grasiczaki są nowotworami wywodzącymi się z komórek nabłonka grasicy, które zawierają komponentę limfocytową. W klasyfikacji Światowej Organizacji Zdrowia (WHO, *World Health Organization*) z 1999 roku nowotwory grasicy w zależności od stopnia atypii komórkowej podzielono na 6 typów (tab. 2) [5].

Tabela 2. Grasiczaki — patomorfologiczna klasyfikacja według Światowej Organizacji Zdrowia (WHO)

Table 2. World Health Organization (WHO) pathologic classification of thymoma

A	Grasiczak rdzeniasty
B	Grasiczak korowy z podtypami
B1	Grasiczak bogatolimfocytowy z przewagą elementów korowych
B2	Grasiczak korowy
B3	Dobrze zróżnicowany rak grasicy
AB	Grasiczak mieszany
C	Niezróżnicowany rak grasicy

Najczęściej występują typy B2 i AB (20–35% wszystkich przypadków), a typy A i B1 stanowią jedynie 5–10% [6, 7]. Typy A, AB i B1 charakteryzują się lepszym rokowaniem. Odsetki 5- i 10-letnich przeżyć wynoszą od 80 do 100% [6, 7]. Typy B2 i B3 oraz C cechują się bardziej agresywnym przebiegiem ze skłonnością do dawania przerzutów odległych (przede wszystkim płuca, wątroba, kości i tkanki miękkie) [8].

Poszczególne typy histologiczne nowotworów grasicy charakteryzują się istnieniem określonych zaburzeń molekularnych. Typ A i AB cechuje niski odsetek (7–8%) allelicznych niestabilności, natomiast typy B2, B3 wykazują tego typu zaburzenia w 20% przypadków [9]. Najczęściej nieprawidłowości genetyczne we wszystkich typach grasiczaków oraz w przypadku raka płaskonabłonkowego grasicy dotyczą chromosomu 6p21,3 (*MHC locus*) oraz 6q25,2-25,3 [10]. Dodatkowe zaburzenia dotyczące agresywnych podtypów B2 i B3 są zlokalizowane na chromosomach 5q21-22 (*APC locus*) oraz 7p15,3. W płaskonabłonkowym raku grasicy najczęściej dochodzi do addycji 1q, 17q i 18 bądź utraty fragmentu 3p, 6 16q i 17p [11].

Tabela 3. Klasyfikacja patologiczno-kliniczna grasiczaków [12]

Table 3. Clinical staging of thymoma [12]

Stopień zaawansowania klinicznego	Opis
I	Guz makroskopowo całkowicie otorebkowany i/lub mikroskopowo bez cech naciekania torebki
II	Guz z makroskopowym naciekiem otaczającej tkanki tłuszczowej i/lub z mikroskopowym naciekiem torebki
III	Guz z makroskopowym naciekiem narządów sąsiednich (osierdzia, dużych naczyń, płuca)
IVA	Guz z rozsiewem w opłucnej i/lub osierdziu
IVB	Guz z przerzutami krwio- lub limfopochodnymi

Tabela 4. Odsetki przeżyć 5- i 10-letnich w zależności od stopnia zaawansowania klinicznego [3]

Table 4. Correlation between staging and survival rates [3]

Stopień zaawansowania klinicznego	Odsetek przeżyć 5-letnich	Odsetek przeżyć 10-letnich
I	92%	88%
II	82%	70%
III	68%	57%
IV	61%	38%

Zaawansowanie patologiczno-kliniczne

Niezależnym czynnikiem rokowniczym, które determinuje ryzyko nawrotu i prawdopodobieństwo przeżycia wieloletniego, jest stopień zaawansowania klinicznego. Najczęściej stosuje się klasyfikację patologiczno-kliniczną wprowadzoną w 1981 roku przez Masaokę, a następnie zmodyfikowaną w 1994 roku (tab. 3) [12].

W metaanalizie obejmującej 10 badań klinicznych (około 2000 chorych) oceniono odsetek przeżyć 5- i 10-letnich w zależności od stopnia zaawansowania według klasyfikacji Masaoka (tab. 4) [3].

Inną klasyfikacją stosowaną w ocenie zaawansowania jest klasyfikacja GETT (*Groupe d'Etude des Tumeurs Thymiques*) — opracowana przez ośrodki francuskie — oparta również na zakresie resekcyjności. W analizie 149 chorych wykazano ponad 85-procentową zgodność obu klasyfikacji [13].

Leczenie

Wybór sposobu leczenia w największym stopniu zależy od stopnia zaawansowania klinicznego. Podstawową metodą jest leczenie chirurgiczne, które w wybranych przypadkach poprzedzone jest chemioterapią wstępną

Tabela 5. Aktualny algorytm postępowania w grasiczakach

Table 5. Scheme of treatment for thymoma

I stopień	Doszczętna resekcja z dostępu przez mostek (sternotomia), bez leczenia uzupełniającego
II stopień	Doszczętna resekcja (uzupełniająca radioterapia rozważana w przypadku występowania czynników ryzyka (naciekanie torebki, brak mikroskopowej doszczętności wycięcia, typ B według klasyfikacji WHO oraz naciekanie osierdzia)
III stopień	Postępowanie skojarzone (wstępna chemioterapia, resekcja oraz pooperacyjna chemioterapia i radioterapia)
IV stopień	Chirurgiczne leczenie cytoredukcyjne z ewentualną przedoperacyjną chemioterapią i uzupełniającą radioterapią lub wyłącznie paliatywna chemioterapia, lub wyłącznie paliatywna radioterapia, lub wyłącznie leczenie objawowe

(III stopień zaawansowania). Leczenie uzupełniające wycięcie nowotworu uzależnione jest od pooperacyjnego patologiczno-klinicznego stopnia zaawansowania i typu histologicznego grasiczaka. W leczeniu paliatywnym wykorzystuje się chemioterapię, radioterapię oraz podejmuje się próby zastosowania leków ukierunkowanych molekularnie. Aktualny algorytm postępowania przedstawiono w tabeli 5.

Leczenie chirurgiczne

Podstawową metodą leczenia jest radykalny zabieg chirurgiczny, który obejmuje doszczętne wycięcie grasicy z guzem i węzłami chłonnymi oraz zajęтым osierdziem, opłucną, częścią płuca, nerwem przeponowym, żyłą nieparzystą i niekiedy żyłą główną górną [14]. Resekcja przeprowadzana jest z dostępu przez sternotomię [14].

Nie zaleca się wykonywania resekcji z wykorzystaniem wideotorakoskopii.

Radioterapia

Radioterapia w leczeniu nowotworów grasicy odgrywa rolę przede wszystkim w postępowaniu uzupełniającym po nieradykalnej resekcji oraz u chorych w II i III stopniu zaawansowania klinicznego. Ze względu na rzadkość występowania grasiczaków istnieje niewiele badań dotyczących zakresu dawek stosowanych w napromienianiu uzupełniającym. Arriagada i wsp. wykazali, że nie stwierdzono żadnych zależności pomiędzy wielkością dawki a kontrolą miejscową [15]. Należy podkreślić, że jest to retrospektywna analiza danych z 1984 roku, kiedy wykorzystywano inne standardy radioterapii. Powszechnie stosuje się dawkę 50–56 Gy w konwencjonalnym frakcjonowaniu z objęciem łoży po grasicy oraz węzłów chłonnych śródpiersia i obustronnie węzł. Nie zaleca się profilaktycznego napromieniania węzłów nadobojczykowych. Pooperacyjna radioterapia redukuje częstość wznów z 28–36% do 0–5% [16].

Tylko w jednym badaniu prospektywnym oceniano radioterapię stosowaną jako wyłączną metodę leczenia chorych na miejscowo zaawansowanego grasiczaka. W grupie 25 chorych w III stopniu zaawansowania klinicznego zastosowano napromienienie z wykorzystaniem średniej dawki 46,36 Gy. Wskaźniki 5-letniego przeżycia całkowitego i wolnego od progresji wyniosły odpowiednio 72% i 81% [17].

Chemioterapia

Ze względu na rzadkie występowanie nowotworów grasicy możliwe było przeprowadzenie niewielu badań na temat znaczenia chemioterapii. Wiele opisów przypadków i kilka analiz prospektywnych prowadzonych z udziałem niewielkich grup chorych wskazuje na chemiowrażliwość grasiczaków.

Monoterapia

W latach 70. i 80. XX wieku pojawiły się pierwsze doniesienia dokumentujące skuteczność zastosowania cisplatyny w leczeniu grasiczaków. Bonomi i wsp. w grupie 21 chorych na zaawansowane grasiczaki uzyskali odpowiedź częściową (PR, *partial response*) u 10% chorych z medianą przeżycia całkowitego (OS, *overall survival*) równą 76 tygodni. Odsetek odpowiedzi na leczenie cisplatiną wynosi 10–62% [18].

Innym lekiem stosowanym w monoterapii jest ifosfamid. Skuteczność ifosfamid u oceniono w grupie 15 chorych w III i IV stopniu zaawansowania [18]. U 5 chorych stwierdzono całkowitą odpowiedź (CR, *complete response*), wskaźnik odpowiedzi ogółem wyniósł 46%, a odsetek przeżyć 5-letnich 57% [19].

W formie doniesienia zjazdowego zaprezentowano wyniki badania II fazy u 27 chorych z nawrotem grasiczaka poddanych leczeniu pemetrekselem. Odsetek odpowiedzi wyniósł 17%, a mediana przeżycia osiągnęła 29 miesięcy [20].

Chemioterapia wielolekowa

We wczesnych latach 90. XX wieku podjęto próby stosowania schematów wielolekowych w leczeniu nowotworów grasicy. Oceniano skuteczność doksorubicyny, winkrystyny, cyklofosfamidu, etopozydu, karboplatyny, paklitakselu, bleomycyny w różnych zestawieniach.

W jednym z pierwszych prospektywnych badań II fazy oceniono skuteczność schematu PAC (cisplatyna 50 mg/m², doksorubicyna 50 mg/m², cyklofosfamid 500 mg/m²) podawanego w rytmie co 21 dni. Uzyskano 50% obiektywnych odpowiedzi [21]. W grupie 23 chorych z nieoperacyjnym grasiczakiem, u których zastosowano chemioterapię według schematu PAC z następową radioterapią, odnotowano 70% obiektywnych odpowiedzi. Mediana OS w analizowanej grupie wyniosła 93 miesiące [22].

Kim i wsp. opisali 22 chorych w III i IV stopniu zaawansowania klinicznego poddawanych chemioterapii według schematu CAPP (cisplatyna, doksorubicyna, cyklofosfamid, prednison). Odsetek obiektywnych odpowiedzi wyniósł 77% (CR — 3 chorych). Chorych, którzy uzyskali korzyść z chemioterapii, poddawano następnie leczeniu operacyjnemu i radioterapii [23].

Podobną konstrukcję miało badanie Yokoi i wsp., którzy u 14 chorych w III i IV stopniu zaawansowania klinicznego zastosowali wstępną chemioterapię złożoną z cisplatyny (20 mg/m² w dniach 1.–4.), doksorubicyny (40 mg/m² w dniu 1.) i metyloprednizolonu (1000 mg przez 24 godziny w dniach 1.–4.). Odsetek odpowiedzi obiektywnych wyniósł 93%. Niestety, pomimo tak dużego odsetka odpowiedzi tylko w dwóch przypadkach możliwe było przeprowadzenie radykalnej resekcji [24].

Fornasiero i wsp. opisali 37 chorych w III i IV stopniu zaawansowania klinicznego leczonych według schematu ADOC (doksorubicyna 40 mg/m², cisplatyna 50 mg/m², winkrystyna 0,6 mg/m², cyklofosfamid 700 mg/m² w rytmie 4-tygodniowym). Uzyskano imponujący wskaźnik odpowiedzi na leczenie wynoszący 92%, z czego 43% stanowiły CR. Średni czas odpowiedzi na leczenie wyniósł 12 miesięcy, a mediana OS osiągnęła 15 miesięcy [25].

Obecnie schematy zawierające antracykliny są standardem w leczeniu nowotworów grasicy. Ze względu na ich kardiotoxycywność — zwłaszcza w połączeniu z radioterapią — trwają poszukiwania innych schematów o mniejszej toksyczności i porównywalnej skuteczności.

W jednym z badań przeprowadzonym przez EORTC (*European Organisation for Research and Treatment of Cancer*) u 16 chorych stosowano etopozyd i cisplatinę

Tabela 6. Badania oceniające skuteczność chemioterapii w nowotworach grasicy

Table 6. Major chemotherapy trials in thymic malignancies

Badanie	Schemat	Liczba chorych	Odsetki odpowiedzi	Średni czas przeżycia (lata)
			CR + PR	
Loehrer i wsp. [21]	PAC	30	50%	3,2
Loehrer i wsp. [22]	PAC + RTH	23	70%	5
Kim i wsp. [23]	CAPP	22	77%	N/R
Fornasiero i wsp. [25]	ADOC	32	92%	1,25
Giaccone i wsp. [26]	PE	16	56%	4,3
Loehrer i wsp. [27]	VIP	28	32%	2,5
Lemma i wsp. [28]	CBDCA PXL	44	35%	N/R
Loehrer i wsp. [20]	PMX	23	17%	2,4

CR (*complete response*) — odpowiedź całkowita; PR (*partial response*) — odpowiedź częściowa; N/R — wyniki nieraportowane; PAC — cisplatyna, doksorubicyna, cyklofosfamid; CAPP — cisplatyna, doksorubicyna, cyklofosfamid, prednizon; ADOC — doksorubicyna, cisplatyna, winkrystyna, cyklofosfamid; PE — cisplatyna, etopozyd; VIP — cisplatin, aetopozyd, ifosfamid; CBDCA — karboplatyna; PXL — paklitaksel; PMX — pemetreksed

— uzyskano 56% obiektywnych odpowiedzi z medianą OS wynoszącą 52 miesiące [26].

Opierając się na doniesieniach dotyczących skuteczności ifosfamid i cisplatyny w monoterapii, zaplanowano badanie, w którym u 28 chorych zastosowano schemat VIP złożony z etopozydu (75 mg/m²), cisplatyny (20 mg/m²) i ifosfamid (1,2 g/m²) — wszystkie leki podawane w dniach 1.–4. cyklu. Odsetek odpowiedzi wyniósł 32%, a mediana OS 32 miesiące [27].

Lemma i wsp. opisali 44 chorych z nieoperacyjnym grasiczakiem leczonych paklitaksem (225 mg/m²) i karboplatyną (AUC 6). Odsetek odpowiedzi wyniósł 43% z medianą czasu wolnego od progresji choroby 17 miesięcy, przy czym gorsze wyniki dotyczyły chorych na raka grasicy (22% odpowiedzi, mediana PFS 5 miesięcy) [28].

Okuma i wsp. opisali 9 chorych z rozpoznaniem raka grasicy leczonych schematem z udziałem cisplatyny (80 mg/m² w dniu 1.) i irynotekanu (60 mg/m² w dniach 1., 8., 15.) co 28 dni. U 5 chorych (55,6%) uzyskano PR. Mediana PFS wyniosła 8 miesięcy, a mediana OS 34 miesiące [29].

Zestawienie wyników wszystkich wymienionych wyżej badań dotyczących chemioterapii chorych z rozpoznaniem nowotworów grasicy zawarto w tabeli 6.

Chemioterapia wstępna

W wybranych przypadkach zastosowanie chemioterapii przed planowaną resekcją pozwala na redukcję masy guza, co może umożliwić leczenie chirurgiczne [30].

W 3 prospektywnych badaniach przeprowadzonych w łącznej grupie 61 chorych wykazano odsetek odpowiedzi 70–81% (CR 6–22%), a odsetek 5-letnich przeżyć wyniósł 31–95% [31]. W każdym z badań u ponad połowy chorych osiągnięto stan umożliwiający wycięcie [31]. Najczęściej — w ramach wstępnej chemioterapii — stosuje się schematy VIP, PAC i ADOC.

Chemioterapia pooperacyjna

Pooperacyjna chemioterapia może mieć zastosowanie w III i IV stopniu według klasyfikacji Masaoka jako element postępowania skojarzonego. Dotyczy przede wszystkim chorych, u których przeprowadzono nieradikalny zabieg chirurgiczny. Wykazano, że zastosowanie uzupełniającej chemioterapii wpływa korzystnie na rokowanie chorych w III i IV stopniu zaawansowania [13, 16]. Najczęściej wykorzystywanymi schematami chemioterapii pooperacyjnej są PAC i ADOC.

Leczenie ukierunkowane molekularnie

Chorzy z rozpoznaniem nowotworu grasicy, u których doszło do pierwotnego lub wtórnego uogólnienia choroby, mogą być kwalifikowani do leczenia systemowego. W związku z ograniczoną skutecznością klasycznych leków cytotoksycznych u chorych na grasiczaki analizowano skuteczność i bezpieczeństwo kilku leków ukierunkowanych molekularnie. Większość prac ma charakter doniesień zjazdowych, a prezentowane grupy są nieliczne i obejmują chorych z rozpoznaniem grasiczaka oraz raka grasicy. Nie opublikowano dotychczas wyników prospektywnej oceny skuteczności konwencjonalnej chemioterapii wobec leczenia ukierunkowanego molekularnie.

Inhibitory kinaz tyrozynowych receptora naskórkowego czynnika wzrostu (EGFR)

Szlaki przekazywania sygnałów wewnątrzkomórkowych związane z receptorem naskórkowego czynnika wzrostu (EGFR, *epidermal growth factor receptor*) odgrywają istotną rolę w rozwoju nowotworów. Zwiększenie ich aktywności prowadzi do nadmiernej proliferacji komórek, promuje neoangiogenezę i przerzutowanie oraz blokuje apoptozę. Nadekspresja receptora EGFR

i amplifikacja genu kodującego białko receptorowe, dość często obserwowane w nowotworach grasicy, mają negatywne znaczenie rokownicze [32]. Nadekspresję receptora EGFR stwierdza się w badaniu immunohistochemicznym u 40–85% chorych, a amplifikację genu ocenianą metodą fluorescencyjnej hybrydyzacji *in situ* (FISH, *fluorescent in situ hybridization*) u około 20% chorych [33]. Mutacje aktywujące w genie *EGFR* typowe dla niedrobnokomórkowego raka płuca, w przypadku grasiczaków i raków grasicy występują sporadycznie. Opisano pojedyncze przypadki chorych z mutacjami w obrębie eksonu 18 i 21 [34, 35].

W grupie chorych z nowotworami grasicy oceniało skuteczność kilku leków ukierunkowanych na oś EGFR — drobnocząsteczkowych inhibitorów kinaz tyrozynowych (erlotynib i gefitynib) oraz przeciwciała monoklonalne blokujące wiązanie się ligandu z domeną zewnątrzkomórkową receptora (cetuksymab).

Podsumowano wyniki leczenia gefitynibem 26 chorych (w tym 7 chorych na raka grasicy), których w większości przypadków wcześniej napromieniano i leczono systemowo [36]. U 1 chorego obserwowano PR, u kolejnych 14 — stabilizację choroby (SD, *stable disease*). Nie obserwowano CR, a mediana czasu wolnego od progresji wyniosła 4 miesiące. W omawianej grupie u 5 chorych przeprowadzono analizę stanu genu *EGFR* i nie stwierdzono obecności mutacji aktywujących (w tym również u chorego, u którego uzyskano PR) [36].

Skuteczność erlotynibu oceniono w grupie 18 chorych, u których oprócz erlotynibu stosowano również bewacyzumab w dawce 15 mg/kg [37]. Nie zaobserwowano odpowiedzi obiektywnych, a SD odnotowano u 11 chorych. Wśród istotnych klinicznie powikłań leczenia w stopniu 3. stwierdzono zmiany skórne, tamponadę osierdzia i niewydolność krążenia. Nie opublikowano informacji na temat wskaźników przeżycia.

Opublikowano kilka opisów przypadków dokumentujących skuteczność cetuksymabu u chorych z nowotworami grasicy, u których stwierdzono nadekspresję EGFR [38, 39]. Nie są dostępne wyniki obserwacji większych grup chorych.

Inhibitory deacetylaz histonów

Histony stanowią rdzeń, na który nawinięta jest nić DNA w jądrze komórkowym. Zmiany strukturalne w obrębie histonów (modyfikacje posttranslacyjne, nazywane również epigenetycznymi) determinują ekspresję genów. W trakcie zmian posttranslacyjnych najczęściej dochodzi do metylacji (hipermetylacji) i acetylacji białek histonowych, która jest katalizowana przez acetylazy i deacetylazy [40]. Zahamowanie deacetylaz histonów promuje acetylację, a w konsekwencji zahamowanie proliferacji komórek nowotworowych, indukcję różnicowania i apoptozy. Postuluje się również działanie antyangiogenne inhibitorów deacetylaz histonów [40].

Do leków z tej grupy należą belinostat i worinostat (zarejestrowany przez Amerykańską Agencję ds. Żywności i Leków w leczeniu chłoniaków skórnych T-komórkowych).

Opublikowano wyniki leczenia belinostatem grupy 41 chorych z rozpoznaniem grasiczaka i raka grasicy (16 chorych), u których doszło do niepowodzenia po standardowej chemioterapii [41]. Belinostat podawano dożylnie w dawce 1 g/m² w dniach 1.–5., co 21 dni do progresji choroby (PD, *progressive disease*) lub wystąpienia toksyczności niemożliwej do zaakceptowania. U 2 chorych uzyskano PR, a u 25 chorych stwierdzono SD (kontrola choroby — 68% chorych). Mediana PFS wyniosła 5,8 miesiąca, a mediana OS osiągnęła 19,1 miesiąca. Odsetek przeżyć 2-letnich wyniósł 66%. Rokowanie u chorych z rozpoznaniem raka grasicy było istotnie gorsze (nie odnotowano przeżycia 2-letniego w tej grupie chorych). Tolerancja leczenia była dobra, najistotniejszym powikłaniem była kardiotoxyczność (wydłużenie odstępu QT — 20% chorych) [41].

Obecnie trwa badanie prospektywne oceniające skuteczność leczenia skojarzonego opartego na wielolekowej chemioterapii (cyklofosfamid, doksorubicyna, cisplatyna) i belinostacie [41].

Imatynib

Imatynib jest drobnocząsteczkowym inhibitorem kinaz tyrozynowych, między innymi Bcr-Abl Kit, PDGFR- α (*platelet-derived growth factor receptor*) i PDGFR- β . W leczeniu nowotworów litych imatynib ma uznane miejsce u chorych na nieoperacyjne lub nawrotowe nowotwory podścieliskowe przewodu pokarmowego (GIST, *gastrointestinal stromal tumors*) z ekspresją KIT-CD117 oraz u chorych z rozpoznaniem nieoperacyjnego włókniakomięsaka guzowatego skóry (DFSP, *dermatofibrosarcoma protuberans*) [42]. Mutacje w obrębie genu *KIT* występują u około 80%, a w obrębie genu *PDGFR* są stwierdzane u około 5–7% chorych z rozpoznaniem GIST i jedynie chorzy z potwierdzoną mutacją są kandydatami do leczenia. U chorych z nowotworami grasicy mutacje w genie *KIT* są rzadkie, szacuje się, że występują u około 7% osób [43]. Opublikowano kilka opisów przypadków dokumentujących skuteczność terapii imatynibem u chorych z zaawansowanymi nowotworami grasicy, u których potwierdzono obecność mutacji w genie *KIT* lub ekspresji białka KIT (CD 117) [43, 44]. W prospektywnej obserwacji 11 chorych z potwierdzoną immunohistochemicznie ekspresją KIT nie wykazano jednak istotnych korzyści z terapii imatynibem [45]. Jedynie u 3 chorych uzyskano SD, a mediana czasu trwania stabilizacji zmian wyniosła 6 tygodni [45] (tab. 7).

Inne leki ukierunkowane molekularnie

Dotychczas nie ustalono mechanizmów patogenezy typowych dla nowotworów grasicy, które

Tabela 7. Badania oceniające skuteczność leków ukierunkowanych molekularnie**Table 7. Targeted therapies in thymic malignancies**

	Lek	Liczba chorych	CR + PR	SD	PFS
Kurup i wsp. [36]	Gefitynib	26	1	14	4 miesiące
Bedano i wsp. [37]	Erlotinib	18	–	11	bd
Giaccone i wsp. [41]	Belinostat	41	2	25	5,8 miesiąca
Salter i wsp. [45]	Imatynib	11	–	3	1,5 miesiąca

CR (*complete response*) — odpowiedź całkowita; PR (*partial response*) — odpowiedź częściowa; SD (*stable disease*) — stabilizacja choroby; PFS (*progression-free survival*) — czas do progresji choroby; bd — brak danych

mogłyby stać się celem dla terapii. Oprócz leków wymienionych powyżej dostępne są również dane dotyczące drobnocząsteczkowych inhibitorów wielokinazowych — sunitynibu, sorafenibu lub ciksutumumabu (inhibitor receptora IGF-1R) [46].

W związku z ograniczoną skutecznością klasycznych cytostatyków istnieje stała potrzeba poszukiwania nowych opcji terapeutycznych. Wyniki przeprowadzonych dotychczas badań nie stały się jednak podstawą do zmiany standardów postępowania.

Analogi somatostatyny

Nowotwory grasicy często charakteryzuje ekspresja receptorów somatostatynowych (około 90% przypadków) [47]. Aktywacja szlaków związanych z wymienionymi receptorami prowadzi do zahamowania proliferacji i wzrastania komórek. Postuluje się zarówno bezpośredni efekt cytostatyczny, jak i pośredni wpływ związany z oddziaływaniem na czynniki wzrostu komórek (IGF-1 i EGF) oraz działanie antyangiogenne. Analogi receptorów somatostatynowych stosuje się rutynowo w nowotworach neuroendokrynnych układu pokarmowego, którym towarzyszą objawy nadmiernej sekrecji hormonów [48].

Chorych z nowotworami grasicy kwalifikuje się do leczenia analogami somatostatyny po potwierdzeniu ekspresji receptorów somatostatynowych w komórkach nowotworu. Oktreoskan — scyntygrafia wykorzystująca oktreotyd znakowany radioizotopem, który łączy się z receptorami somatostatynowymi typu 2 — pozwala na określenie zakresu zmian oraz na monitorowanie leczenia i przebiegu choroby. Czas półtrwania somatostatyny wynosi około 1–2 minut, opracowano więc analogi syntetyczne podawane podskórnie, których czas półtrwania jest znacznie dłuższy (1,5–2 godziny) oraz analogi o przedłużonym uwalnianiu podawane domięśniowo co 4–6 tygodni. Analogi łączą się z receptorami somatostatynowymi typu 2 i 5. Do typowych działań niepożądanych analogów somatostatyny należą bóle brzucha i biegunka tłuszczowa, kamica pęcherzyka żółciowego (obserwowana u 20–50% chorych) i upośledzona tolerancja glukozy [49]. Opublikowano wyniki prospektywnej analizy grupy 42 chorych z rozpoznaniem

nowotworu grasicy (po niepowodzeniu chemioterapii), u których stosowano oktreotyd w postaci podskórnych iniekcji (0,5 mg 3 razy dziennie) [50]. Chorym, u których po 2 miesiącach leczenia nie uzyskano regresji zmian, dołączono do oktreotydu prednizon w dawce 0,6 mg/kg dziennie. U 5% chorych uzyskano CR, a u kolejnych 25% wystąpiła PR. Stabilizację choroby stwierdzono u 37%. Łącznie kontrolę choroby obserwowano u 68% chorych. Wskaźniki przeżyć 1-roczych i 2-letnich wyniosły odpowiednio 87% i 76% [50].

W formie doniesienia zjazdowego przedstawiono wyniki leczenia oktreotydem grupy 45 chorych, u których doszło do niepowodzenia po stosowanych wcześniej metodach leczenia (leczenie operacyjne, chemioterapia, radioterapia) [51]. W przedstawionej grupie chorych, u których potwierdzono ekspresję receptorów somatostatynowych, u 36% uzyskano SD i u 28% stwierdzono PR. Skuteczność terapii analogami somatostatyny potwierdzają też autorzy kilku doniesień (opisy przypadków) opisujących wyniki leczenia u chorych z nawrotowymi nowotworami grasicy [52, 53].

Receptory somatostatynowe stanowią interesujący molekularny cel dla terapii analogami somatostatyny, a scyntygrafia receptorów pozwala wyodrębnić populację chorych z nawrotowymi nowotworami grasicy, którzy mogą być kandydatami do leczenia. Prowadzone są badania mające na celu określenie roli leczenia wstępnego analogami somatostatyny u chorych pierwotnie nieoperacyjnych.

Podsumowanie

Nowotwory grasicy są nowotworami o dość dobrym rokowaniu, a czynnikiem o największym wpływie na przebieg choroby jest stopień zaawansowania i możliwość przeprowadzenia radykalnego zabiegu chirurgicznego. Niemniej jednak u części chorych dochodzi do nawrotu choroby w postaci wznowy miejscowej lub uogólnienia. Dotychczas opublikowane badania potwierdziły chemiowrażliwość tych nowotworów. Schematy chemioterapii oparte na cisplatynie (np. ADOC, PAC, VIP) pozwalają na uzyskanie wysokich odsetków odpo-

wiedzi (30–90%, z czego 10–40% stanowią odpowiedzi całkowite). Wyniki leczenia zależą od typu histologicznego nowotworu, przy czym typy A-B2 wykazują lepszą odpowiedź na chemioterapię. Ograniczona skuteczność klasycznych cytostatyków sprawia, że prowadzone są badania oceniające skuteczność leków ukierunkowanych molekularnie, co w połączeniu z badaniami nad biologią nowotworów grasicy może przybliżyć nas do poznania optymalnych schematów postępowania.

Należy podkreślić, że leczenie nowotworów grasicy ma charakter wielodyscyplinarny i wymaga zaangażowania chirurga, patologa, radioterapeuty oraz onkologa klinicznego.

Piśmiennictwo

- Lewis J.E., Wick M.R., Scheithauer B.W. i wsp. Thymoma a clinicopathologic review *Cancer* 1987; 60: 2727–2743.
- Evoli A., Minisci C., Di Schino C. i wsp. Thymoma in patient with MG: characteristics and long term outcome. *Neurology* 2002; 59: 1844–1850.
- Detterbeck F.C., Parsons A.M. Thymic tumors. *Ann. Thorac. Surg.* 2004; 77: 1860–1869.
- Terzia A., Bertolaccina L., Rizzardi G. i wsp. Usefulness of 18-F FDG PET/CT in the pre-treatment evaluation of thymic epithelial neoplasms. *Lung Cancer* 2011; 74: 239–243.
- Rosai J., Sobin L.H. *Histological typing of tumors of the thymus. W: International Histological Classification of Tumours. Wyd. 2. Springer, New York 1999: 1–59.*
- Okumura M., Miyoshi S., Fujii Y. i wsp. Clinical and functional significance of WHO classification of human thymic epithelial neoplasms: a study of 146 consecutive tumors. *Am. J. Surg. Pathol.* 2001; 25: 103–110.
- Strobel P., Bauer A., Puppe B. i wsp. Tumor recurrence and survival in patients treated for thymomas and thymic squamous cell carcinomas: a retrospective analysis. *J. Clin. Oncol.* 2004; 22: 1501–1509.
- Yamakawa Y., Masaoka A., Hashimoto T. i wsp. A tentative tumor — node-metastasis classification of thymoma. *Cancer* 1991; 68: 1984–1987.
- Inoue M., Starostik P., Zettl A. i wsp. Correlating genetic aberrations with World Health Organization — defined histology and stage across the spectrum of thymomas. *Cancer Res.* 2003; 63: 3708–3715.
- Inoue M., Marx A., Zettl A. i wsp. Chromosome 6 suffers frequent and multiple aberrations in thymoma. *Am. J. Pathol.* 2002; 161: 1507–1513.
- Zettl A., Strobel P., Wagner K. i wsp. Recurrent genetic aberrations in thymoma and thymic carcinoma. *Am. J. Pathol.* 2000; 157: 257–266.
- Masaoka A., Monden Y., Nakahara K. i wsp. Follow-up study of thymomas with special reference to their clinical stages. *Cancer* 1981; 48: 2485–2492.
- Cowen D., Richaud P., Mornex F. i wsp. Thymoma: results of multicentric retrospective series of 149 non-metastatic irradiated patients and review of the literature. FNCLCC trialists. *Federation Nationale des Centres de Lutte Contre le Cancer. Radiother. Oncol.* 1995; 34: 9–16.
- Levasseur P., Menestrier M., Gaud C. i wsp. Thymomas and associated diseases. Apropos of series of 255 surgically treated thymomas. *Rev. Mal. Respir.* 1988; 5: 173–178.
- Arriagada R., Bretel J.J., Caillaud J.M. i wsp. Invasive carcinoma of the thymus. A multicenter retrospective review of 56 cases. *Eur. J. Cancer Clin. Oncol.* 1984; 20: 69–74.
- Mornex F., Resbeut M., Richaud P. i wsp. Radiotherapy and chemotherapy for invasive thymomas: a multicentric retrospective review of 90 cases. The FNCLCC trialists *Federation Nationale des Centres de Lutte Contre le Cancer. Int. J. Radiat. Oncol. Biol. Phys.* 1995; 32: 651–659.
- Sur R.K., Pacella J.A., Donde B. i wsp. Role of radiotherapy in stage III invasive thymomas. *S. Afr. J. Surg.* 1997; 35: 206–209.
- Bonomi P.D., Finkelstein D., Aisner S. i wsp. EST2583 phase II trial of cisplatin in metastatic or recurrent thymoma. *Am. J. Clin. Oncol.* 1993; 16: 342–354.
- Highley M.S., Underhill C.R., Parnis F.X. i wsp. Treatment of invasive thymoma with single-agent ifosfamide. *J. Clin. Oncol.* 1999; 17: 2737–2744.
- Loehrer P.J., Yiannoutsos C.T., Dropcho S. i wsp. A phase II trial of pemetrexed in patients with recurrent thymoma or thymic carcinoma. *J. Clin. Oncol.* 2006; 24: 383s (streszczenie 7079).
- Loehrer P.J., Kim K., Aisner S.C. i wsp. Cisplatin plus doxorubicin plus cyclophosphamide in metastatic or recurrent thymoma: final results of an intergroup trial. The Eastern Cooperative Oncology Group, Southwest Oncology Group and Southeastern cancer Study Group. *J. Clin. Oncol.* 1994; 12: 1164–1168.
- Loehrer P.J., Chen M., Kim K. i wsp. Cisplatin, doxorubicin and cyclophosphamide plus thoracic radiation therapy for limited stage unresectable thymoma: an intergroup trial. *J. Clin. Oncol.* 1997; 15: 3093–3099.
- Kim E.S., Putnam J.B., Komaki R. i wsp. Phase II study of multidisciplinary approach with induction chemotherapy, followed by surgical resection, radiation therapy and consolidation chemotherapy for unresectable malignant thymomas: final report. *Lung Cancer* 2004; 44: 369–379.
- Yokoi K., Matsuguma H., Nakahara R. i wsp. Multidisciplinary Treatment for Advanced Invasive Thymoma with Cisplatin, Doxorubicin and Methyprednisolone. *J. Thorac. Oncol.* 2007; 2: 73–78.
- Fornasiero A., Daniele O., Ghiotto C. i wsp. Chemotherapy for invasive thymoma. A 13-year experience. *Cancer* 1991; 68: 30–33.
- Giaccone G., Ardizzoni A., Kirkpatrick A. i wsp. Cisplatin and etoposide combination chemotherapy for locally advanced or metastatic thymoma: A phase II study of the European Organisation for Research and Treatment of Cancer Lung Cancer Cooperative Group. *J. Clin. Oncol.* 1996; 14: 814–820.
- Loehrer P.J., Jiroutek M., Aisner S. i wsp. Combined etoposide, ifosfamide and cisplatin in treatment of patient with advanced thymoma and thymic carcinoma: an intergroup trial. *Cancer* 2001; 91: 2010–2015.
- Lemma G.L., Lee J.W., Aisner S.C. i wsp. Phase II study of Carboplatin and Paclitaxel in Advanced Thymoma and Thymic Carcinoma. *J. Clin. Oncol.* 2011; 29: 2060–2065.
- Okuma Y., Hosomi Y., Takagi Y. i wsp. Cisplatin and irinotecan chemotherapy for advanced thymic carcinoma: Evaluation of efficacy and toxicity. *Lung Cancer* 2011; 74: 492–496.
- Maggi G., Casadio C., Cavallo A. i wsp. Thymoma: results of 241 operated cases. *Ann. Thorac. Surg.* 1991; 51: 152–156.
- Falkson C., Bezjak A., Darling G. i wsp. The Management of Thymoma: A Systemic Review and Practice Guideline. *J. Thorac. Oncol.* 2009; 4: 911–919.
- Suzuki E., Sasaki H., Kawano O. i wsp. Expression and mutation status of epidermal growth factor receptor in thymic epithelial tumors. *Jpn. J. Clin. Oncol.* 2006; 36: 351–356.
- Ionescu D., Sasatomi E., Cipli K. i wsp. Protein expression and gene amplification of epidermal growth factor receptor in thymomas. *Cancer* 2005; 103: 630–636.
- Yamaguchi H., Soda H., Kitazaki T. i wsp. Thymic carcinoma with epidermal growth factor receptor gene mutations. *Lung Cancer* 2006; 52: 261–262.
- Yok K., Nishiwaki Y., Ishii G. i wsp. Mutational status of EGFR and KIT in thymoma and thymic carcinoma. *Lung Cancer* 2008; 62: 316–320.
- Kurup A., Burns M., Dropcho S. i wsp. Phase II study of gefitinib treatment in advanced thymic malignancies. *J. Clin. Oncol.* 2005; 23: 7068.
- Bedano P., Perkins S., Burns M. i wsp. A phase II trial of erlotinib plus bevacizumab in patients with recurrent thymoma or thymic carcinoma. *J. Clin. Oncol.* 2008; 26: 19087.
- Palmieri G., Marino M., Salvatore M. i wsp. Cetuximab is an active treatment of metastatic and chemorefractory thymoma. *Front. Biosci.* 2007; 12: 757–761.
- Farina G., Garassino M., Gambacorta M. i wsp. Response of thymoma to cetuximab. *Lancet Oncol.* 2007; 8: 449–450.
- Flis S., Flis K., Splawiński J. Modyfikacje epigenetyczne a nowotwory Nowotwory. *Journal of Oncology* 2007; 57: 427–434.
- Giaccone G., Rajan A., Berman A. i wsp. Phase II study of belinostat in patients with recurrent or refractory advanced thymic epithelial tumors. *J. Clin. Oncol.* 2011; 29: 2052–2059.
- http://www.ema.europa.eu/docs/pl_PL/document_library/EPAR_-_Product_Information/human/000406/WC500022207.pdf
- Garagnani L., Schirosi L., Passalascqua R., Rossi G. Impressive response with imatinib a heavily pretreated patient with metastatic c-KIT mutated thymic carcinoma. *J. Clin. Oncol.* 2011; 29: 803–805.

44. Hamada S., Masago K., Mio T. i wsp. Good clinical response to imatinib mesylate in atypical thymic carcinoid with KIT over-expression. *J. Clin. Oncol.* 2011; 29: 9–10.
45. Salter J., Lewis D., Yiannoutsos C. i wsp. Imatinib for the treatment of thymic carcinoma. *J. Clin. Oncol.* 2008; 26: 8116.
46. Chau N., Kim E., Wistuba I. The multidisciplinary approach to thymoma. Combining molecular and clinical approaches. *J. Thor. Oncol.* 2010; 5: 313–317.
47. Ito J., Sekiya M., Miura K. i wsp. Refractory recurrent thymoma successfully treated with long-acting somatostatin analogue and prednisolone. *Intern. Med.* 2009; 48: 1061–1064.
48. Oberg K., Kerstro A., Rindi G. i wsp. **Neuroendocrine gastroenteropancreatic tumours: ESMO Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up.** *Annals of Oncology* 2010; 21: 223–227.
49. Kos-Kudła B. Guzy neuroendokrynne układu pokarmowego. *Via Medica, Gdańsk* 2010: 161–168.
50. Loehrer P., Wang W., Johnson D., Ettinger D. Octreotide alone or with prednisone in patients with advanced thymoma and thymic carcinoma: an Eastern Cooperative Oncology Group phase II trial. *J. Clin. Oncol.* 2004; 22: 293–299.
51. Zampa G. Targeting the therapy: Octreotide in thymoma relapse. *J. Clin. Oncol.* 2007; 25: 18199.
52. Ito J., Sekiya M., Miura K. i wsp. Refractory recurrent thymoma successfully treated with long-acting somatostatin analogue and prednisolone. *Intern. Med.* 2009; 48: 1061–1064.
53. Petit L., El-Medior A. The role of somatostatin analogues in the treatment of advanced malignant thymomas: case report and review of the literature. *The British Journal of Radiology* 2011; 84: 7–10.
54. <http://clinicaltrials.gov/NCT00332969>