

Hanna Kosela, Katarzyna Wiater, Tomasz Świtaj, Piotr Rutkowski

Klinika Nowotworów Tkanek Miękkich, Kości i Czerniaków, Centrum Onkologii — Instytut im. Marii Skłodowskiej-Curie w Warszawie

Długotrwała odpowiedź na leczenie trabektedyną u pacjenta z rozpoznaniem *sarcoma synoviale* w stadium rozsiewu

Prolonged response to treatment with trabectedin in a patient with a diagnosis of advanced synovial sarcoma

Adres do korespondencji:

Lek. Hanna Kosela
Klinika Nowotworów Tkanek Miękkich,
Kości i Czerniaków
Centrum Onkologii
— Instytut im. Marii Skłodowskiej-Curie
ul. Roentgena 5, 02-781 Warszawa
Tel.: +48 (22) 546 21 97
e-mail: hanna.kosela@gmail.com

STRESZCZENIE

Trabektedyna jest nowym lekiem o złożonym mechanizmie działania, który wykazał skuteczność w leczeniu chorych z rozpoznaniem zaawansowanych mięsaków tkanek miękkich, po niepowodzeniu leczenia antracyklinami i ifosfamidem. W Polsce, w przeciwieństwie do wielu innych krajów Unii Europejskiej, refundacja tego leku obejmuje tylko podtypy *liposarcoma* i *leiomyosarcoma*. W pracy opisano przypadek młodego mężczyzny z rozpoznaniem innego podtypu mięsaka tkanek miękkich — *sarcoma synoviale* w stadium rozsiewu, po wcześniejszym leczeniu wieloma liniami chemioterapii za pomocą standardowych w tym rozpoznaniu leków, u którego zastosowanie trabektedyny spowodowało długotrwałą korzyść kliniczną.

Słowa kluczowe: mięsaki tkanek miękkich, *sarcoma synoviale*, trabektedyna

ABSTRACT

Trabectedin is a new drug with a complex mechanism of action that has demonstrated efficacy in the treatment of patients diagnosed with advanced soft tissue sarcoma, after failure of chemotherapy based on anthracyclines and ifosfamide. In Poland, in contrast to many other EU countries, reimbursement of this drug includes only subtypes of liposarcoma and leiomyosarcoma. We describe a case of a young man with a diagnosis of different subtype of soft tissue sarcoma: metastatic synovial sarcoma, in which the use of trabectedin resulted in long-term clinical benefit after previous treatment with multiple lines of chemotherapy based on the standard chemotherapeutics used in this sarcoma subtype.

Key words: soft-tissue sarcoma, synovial sarcoma, trabectedin

Onkol. Prak. Klin. 2013; 9, 3: 119–122

Onkologia w Praktyce Klinicznej
2013, tom 9, nr 3, 119–122
Copyright © 2013 Via Medica
ISSN 1734–3542
www.opk.viamedica.pl

Wstęp

Mięsaki tkanek miękkich (MTM) to heterogenna grupa nowotworów złośliwych pochodzenia mezenchymalnego, stanowiąca około 1% zachorowań na nowotwory złośliwe u dorosłych. Całkowite 5-letnie przeżycie wynosi 50–70%, w zależności od stopnia złośliwości nowotworu, jego wielkości, lokalizacji i podtypu histologicznego. Resekcja chirurgiczna z uzupełniającą radioterapią na obszar guza jest podstawą leczenia u większości chorych na MTM, jednak prawie połowa z nich umiera

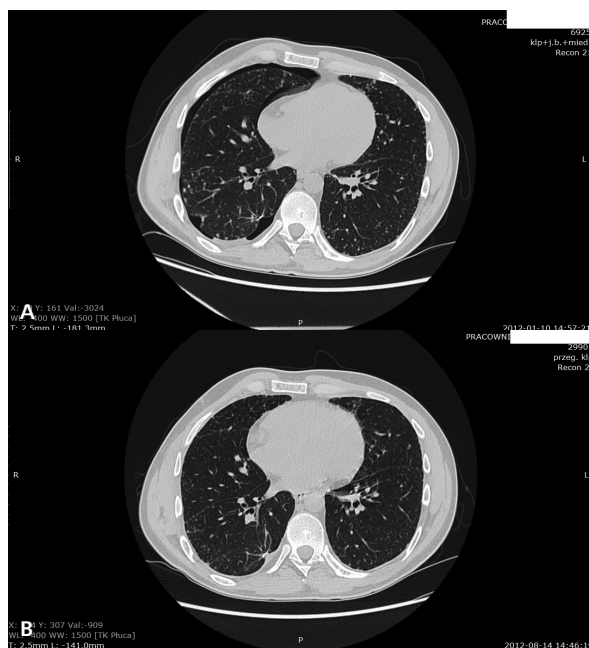
z powodu nieresekcyjnej wznowy miejscowej choroby lub przerzutów odległych mimo kontroli miejscowej choroby [1]. W przypadku nieoperacyjnych przerzutów mediana długości przeżycia chorych na MTM zwykle nie przekracza 12 miesięcy i jest znacznie krótsza w przypadku kolejnych linii terapii po progresji na pierwszej linii leczenia systemowego (mediana 6–8 mies.) [2]. Podstawowymi chemioterapeutykami stosowanymi w leczeniu chorych na zaawansowane MTM są dokсорubicyna i ifosfamid [3]. W ostatnich latach opublikowano wyniki kilku badań klinicznych nad nowymi lekami, które wykazują ich

skuteczność w tej grupie źle rokujących chorych. Jednym z nich jest trabektedyna wyekstrahowana z osłonicy *Ecteinascidia turbinata* [4].

Opis przypadku

U opisywanego pacjenta mięsaka maziówkowego (*sarcoma synoviale*) rozpoznano w marcu 2004 roku, gdy miał 17 lat. Był wówczas operowany z powodu mięsaka zlokalizowanego w obrębie lewego uda — przeprowadzono zabieg radykalnej resekcji guza z odcinkowym wycięciem zajętej przez nowotwór tętnicy udowej z rekonstrukcją przeszczepem. Następnie chory otrzymał 7 kursów chemioterapii pooperacyjnej w dawkach należnych (4 kursy ifosfamid oraz 3 kursy doksorubicyny z cisplatyną) oraz przebył uzupełniające napromienianie pooperacyjne na obszar łoża po guzie do dawki 60 Gy. Trzy lata po pierwszym zabiegu, w kwietniu 2007 roku, stwierdzono nawrót miejscowy choroby w obrębie blizny pooperacyjnej. Zmianę wycięto i chory otrzymał kolejne 5 kursów chemioterapii uzupełniającej według schematu MAID oraz 6 kursów ifosfamid. W kwietniu 2009 roku, po stwierdzeniu kolejnej miejscowej wznowy choroby, przeprowadzono zabieg amputacji lewej kończyny dolnej. Przez 2 kolejne lata chory pozostawał w całkowitej remisji, do marca 2011 roku, kiedy to w badaniach tomografii komputerowej (TK) stwierdzono przerzuty odległe mięsaka do płuc i kości udowej. Pacjent rozpoczął chemioterapię kolejnej linii według schematu gemcytabina + docetaksel w dawkowaniu: gemcytabina 900 mg/m², dni 1. + 8., docetaksel 100 mg/m², dzień 8. (zgodnie z dawkowaniem zaproponowanym w badaniu Maki i wsp. [5]), oraz przebył zabieg implantacji protezy prawego stawu biodrowego z powodu złamania patologicznego szyjki kości udowej. Po 2 kursach chemioterapii w kontrolnym badaniu TK stwierdzono niewielkie zmniejszenie zmian przerzutowych w płucach — chory został zakwalifikowany do zabiegu torakotomii prawostronnej z wycięciem ognisk przerzutowych płuc. Po zabiegu kontynuował dotychczasową chemioterapię, otrzymując w sumie 11 kursów. W listopadzie 2011 roku w kontrolnym badaniu TK wykonanym w trakcie chemioterapii stwierdzono progresję choroby pod postacią pojawienia się licznych zmian drobnoguzkowych w obu płucach.

W lutym 2012 roku chory rozpoczął leczenie trabektedyną w warszawskim Centrum Onkologii — Instytucie im. Marii Skłodowskiej-Curie. Pacjent samodzielnie finansował lek, ponieważ nie jest on objęty refundacją przez Narodowy Fundusz Zdrowia w tym wskazaniu. Otrzymywał stałą dawkę 2,25 mg na kurs w cyklach co około 3 tygodnie. Tolerancja leczenia była dobra. Z powikłań stwierdzano jedynie przejściowe zwiększenie stężenia transaminaz oraz gammaglutamylotranspeptydazy — pierwszy stopień toksyczności oraz przemijającą małopłytkowość i neutro-



Rycina 1. Odpowiedź na leczenie po pół roku terapii — poprawa rysunku płucnego, zmniejszenie rozsiewu drobnoguzkowego w obu płucach. A. Styczeń 2012 r.; B. Sierpień 2012 r.

penię pierwszego stopnia. Po 3 kursach leczenia w kontrolnym badaniu TK klatki piersiowej stwierdzono zmniejszenie liczby zmian guzkowych w płucach (u pacjenta opisywano bardzo liczne drobne guzki przerzutowe w obu płatach płuc, niespełniające kryteriów zmian mierzalnych wg RECIST wersja 1.1). Ta odpowiedź utrzymywała się także w kolejnych badaniach (ryc. 1).

W sumie pacjent otrzymał 10 kursów leczenia, po 10. kursie w listopadzie 2012 roku nie zgłosił się na kontynuację leczenia. Chory zmarł w kwietniu 2013 roku z powodu progresji choroby nowotworowej. Od rozpoznania choroby minęło 9 lat, zaś od diagnozy zmian przerzutowych — 25 miesięcy, w tym 14 miesięcy od rozpoczęcia leczenia trabektedyną. Ten przypadek jest przykładem długiego przeżycia chorego z rozpoznaniem mięsaka tkanek miękkich w stadium rozsiewu. Długość zahamowania progresji choroby przy kolejnej linii leczenia systemowego zdecydowanie przekracza dane z piśmiennictwa.

Omówienie

Sarcoma synoviale (maziówczak złośliwy) jest rzadko występującym wrzecionowatomórkowym mięsakiem tkanek miękkich, odpowiadającym za 5–10% tych rozpoznań. Opisano przypadki występowania tego nowotworu w każdym wieku, ale przeważnie dotyczy on młodych dorosłych, częściej mężczyzn [6]. Charak-

teryzuje się występowaniem specyficznego zaburzenia genetycznego — translokacji pomiędzy chromosomem X i 18, wykrywanej w około 90% przypadków. Odsetek występowania przerzutów odległych jest duży i wynosi około 40%, a 5-letnie przeżycie wynosi według różnych danych z piśmiennictwa 36–76% [7]. W przypadku wystąpienia zmian przerzutowych po niepowodzeniu pierwszej linii leczenia opartej na doksorubicynie schematem wykazującym dużą skuteczność w tym rozpoznaniu jest ifosfamid w dużych dawkach [8]. Problemem pozostaje leczenie tych często młodych pacjentów w kolejnych liniach w przypadku nieskuteczności standardowych chemioterapeutyków. Opcją dla tych chorych może być trabektedyna. Lek ten w 2007 roku został zarejestrowany przez Europejską Agencję Leków (EMA, *European Medicines Agency*) w leczeniu chorych na zaawansowane/przerzutowe mięsaki tkanek miękkich po niepowodzeniu leczenia antracyklinami i ifosfamidem. Mechanizm działania trabektedyny jest skomplikowany i nie został dobrze poznany. Cząsteczka leku przyłącza się do mniejszego rowka helisy DNA i w konsekwencji moduluje czynniki transkrypcyjne oraz interakcje z białkami odpowiedzialnymi za naprawę DNA [9]. Jest to lek dość dobrze tolerowany, bez kumulacyjnej toksyczności. W badaniach I i II fazy najczęstszymi działaniami niepożądanymi były przemijająca neutropenia, małopłytkowość i wzrost parametrów uszkodzenia wątroby. Podanie osłonowe glikokortykosteroidów razem z lekiem znacznie zmniejsza toksyczność terapii [10].

W marcu 2011 roku trabektedyna uzyskała w Polsce pozytywną opinię Agencji Oceny Technologii Medycznych (AOTM) i jest obecnie dostępna do stosowania w ramach programu lekowego tylko w przypadku leczenia zaawansowanych mięsaków tkanek miękkich o podtypie mięsaka gładkokomórkowego (*leiomyosarcoma*) i tłuszczakomięsaka (*liposarcoma*). Rekomendacja ta opiera się w dużej mierze na wynikach jedynego do tej pory randomizowanego badania klinicznego z zastosowaniem trabektedyny, do którego byli włączeni pacjenci tylko z tymi dwoma podtypami mięsaków (tzw. *L-sarcomas*). Ale we wcześniej opublikowanych badaniach II fazy włączani byli też z pacjenci z rozpoznaniem zaawansowanego/przerzutowego *sarcoma synoviale* i wśród nich także odpowiedzi na leczenie i czas wolny od progresji choroby były znacząco wyższe w porównaniu z pozostałymi podtypami. W badaniu II fazy przeprowadzonym przez *European Organisation for Research and Treatment of Cancer* (EORTC) na grupie chorych na zaawansowane/przerzutowe MTM po niepowodzeniu wcześniejszych linii leczenia spośród 18 osób z rozpoznaniem *sarcoma synoviale* długotrwałe zahamowanie wzrostu guza zaobserwowano u 11 chorych (61%) [11]. W 2012 roku opublikowano wyniki retrospektywnej analizy wielu badań II fazy nad skutecznością leczenia trabektedyną chorych na mięsaki tkanek miękkich

związane z występowaniem specyficznego translokacji [12, 13] (tzw. *T-sarcomas* — wyodrębnianie tej grupy mięsaków jest skutkiem zaobserwowania wśród chorych z rozpoznaniem mięsaków związanych z translokacjami, takimi jak *sarcoma synoviale* czy *liposarcoma myxoides*, występowania wyższego odsetka „korzystnej” dla działania leku ekspresji genów kodujących białka układu NER w porównaniu z chorymi z pozostałymi podtypami MTM. Wpływ na ten system naprawczy jest jednym z ważniejszych mechanizmów działania leku [14]). W analizowanej grupie znalazło się 45 chorych z rozpoznaniem *sarcoma synoviale* — u 3 z tych osób stwierdzono częściową odpowiedź na leczenie (7%), zaś u 21 stabilizację choroby (47%). Mediana czasu wolnego od progresji choroby wyniosła 3 miesiące, po pół roku leczenia u 22% chorych nadal nie stwierdzano progresji choroby. Czas całkowitego przeżycia w tej grupie chorych wyniósł 13,9 miesiąca, zaś po 2 latach żyło 28% pacjentów, co jest bardzo dobrym wynikiem, zważywszy na to, że byli to chorzy już po niepowodzeniu wcześniejszego leczenia przynajmniej 2 liniami. Ostatnio opublikowano wyniki leczenia największej jak dotąd grupy pacjentów otrzymujących lek w programie tak zwanego powszechnego dostępu, po progresji na wcześniejszych liniach leczenia systemowego. W grupie tej wśród 1803 chorych leczonych z powodu zaawansowanych mięsaków tkanek miękkich 60 osób miało rozpoznanie *sarcoma synoviale*. Choć nie było to badanie randomizowane, dane wskazują, że trabektedyna wykazuje nieco wyższy odsetek obiektywnych odpowiedzi u pacjentów z podtypem *L-sarcomas* w porównaniu z pacjentami z podtypami histopatologicznymi mięsaków innymi niż gładkokomórkowy i/lub tłuszczakomięsak (odpowiednio 6,9% v. 4,0%), większa jest też w tych podtypach kliniczna korzyść (odpowiednio 54% v. 38%) i mediana całkowitego przeżycia (16,2 v. 8,4 mies.). Nie analizowano jednak odrębnie podgrupy chorych na *sarcoma synoviale*. Publikacja ta łącznie z innymi badaniami porejestacyjnymi potwierdziła skuteczność stosowania tego leku u pacjentów z rozpoznaniem zaawansowanych MTM [15, 16].

Opisywany przypadek jest przykładem skuteczności trabektedyny i długotrwałej stabilizacji choroby u pacjenta z rozpoznaniem mięsaka tkanek miękkich o podtypie *sarcoma synoviale*, którego nie obejmuje refundacja leku w Polsce. Korzyść kliniczna trwająca 11 miesięcy i przeżycie wynoszące 14 miesięcy od rozpoczęcia leczenia trabektedyną w czwartej linii terapii istotnie przewyższają dane z piśmiennictwa (odsetek 6-miesięcznych przeżyć wolnych od progresji po pierwszej linii terapii w przerzutowych MTM wynosi ok. 20%) [2]. Rejestracja trabektedyny obejmuje ogólną populację MTM i po dostosowaniu kosztów terapii lek ten uzyskał pozytywną rekomendację brytyjskiego *National Institute for Health and Clinical Excellence* (NICE) w leczeniu przerzutowych MTM [17]. W piśmiennictwie jest wiele doniesień o ko-

rzyści z zastosowania trabectedyny w tym rozpoznaniu, aczkolwiek przy rozważaniu możliwości zastosowania tej terapii należy mieć na względzie jej koszty.

Piśmiennictwo

1. Grimer R., Judson I., Peake D. i wsp. Guidelines for the management of soft tissue sarcomas. *Sarcoma* 2010; doi: 10.1155/2010/506182.
2. Minchom A., Jones R.L., Fisher C. i wsp. Clinical benefit of second-line palliative chemotherapy in advanced sarcoma. *Sarcoma* 2010; doi: 10.1155/2010/264360.
3. Van Glabbeke M., van Oosterom A.T., Oosterhuis J.W. i wsp. Prognostic factors for the outcome of chemotherapy in advanced soft tissue sarcoma: an analysis of 2,185 patients treated with anthracycline-containing first-line regimens — a European Organization for Research and Treatment of Cancer Soft Tissue and Bone Sarcoma Group Study. *J. Clin. Oncol.* 1999; 17: 150–157.
4. D'Adamo D.R. Appraising the current role of chemotherapy for the treatment of sarcoma. *Semin. Oncol.* 2011; 38 (supl. 3): S19–S29.
5. Maki R.G., Wathen J.K., Patel S.R. i wsp. Randomized phase II study of gemcitabine and docetaxel compared with gemcitabine alone in patients with metastatic soft tissue sarcomas: results of sarcoma alliance for research through collaboration study 002 [corrected]. *J. Clin. Oncol.* 2007; 25: 2755–2763.
6. Lewis J.J., Antonescu C.R., Leung D.H. i wsp. Synovial sarcoma: a multivariate analysis of prognostic factors in 112 patients with primary localized tumors of the extremity. *J. Clin. Oncol.* 2000; 18: 2087–2094.
7. Fisher C., de Bruijn D., van Kessel G. Synovial sarcoma. W: Fletcher D.M. (red.). WHO pathology and genetics tumors of soft tissue and bone. IARC Press, Lyon 2002; 200–205.
8. Lee S.H., Chang M.H., Baek K.K. High-dose ifosfamide as second- or third-line chemotherapy in refractory bone and soft tissue sarcoma patients. *Oncology* 2011; 80: 257–261.
9. Fayette J., Cassier P., Brousseau L. i wsp. Sarcoma: treatment with Ecteinascidin-743. W: Hayat M.A. (red.). Methods of cancer diagnosis, therapy, and prognosis. Tom 6. Springer 2010; 450–460.
10. Kosela H., Filipczyk-Cisarż E., Rutkowski P. Trabectedyna. *Via Medica*, Gdańsk 2012.
11. Le Cesne A., Blay J.Y., Judson I. i wsp. Phase II study of ET-743 in advanced soft tissue sarcomas: a European Organisation for the Research and Treatment of Cancer (EORTC) soft tissue and bone sarcoma group trial. *J. Clin. Oncol.* 2005; 23: 576–578.
12. Le Cesne A., Yovine A., Blay J.Y. i wsp. A retrospective pooled analysis of trabectedin safety in 1,132 patients with solid tumors treated in phase II clinical trials. *Invest. New Drugs* 2012; 30: 1193–1202.
13. Le Cesne A., Cresta S., Maki R.G. i wsp. A retrospective analysis of antitumour activity with trabectedin in translocation-related sarcomas. *Eur. J. Cancer* 2012; 48: 3036–3044.
14. Schöffski P., Taron M., Jimenio J. i wsp. Predictive impact of DNA repair functionality on clinical outcome of advanced sarcoma patients treated with trabectedin: a retrospective multicentric study. *Eur. J. Cancer* 2011; 47: 1006–1012.
15. Samuels B.L., Chawla S., Patel S. i wsp. Clinical outcomes and safety with trabectedin therapy in patients with advanced soft tissue sarcomas following failure of prior chemotherapy: results of a worldwide expanded access program study. *Ann. Oncol.* 2013; 24: 1703–1709.
16. Hoicznyk M., Grabellus F., Podleska L. i wsp. Trabectedin in metastatic soft tissue sarcomas: role of pretreatment and age. *Int. J. Oncol.* 2013; 43: 23–28.
17. Rafia R., Simpson E., Stevenson M., Papaioannou D. Advanced metastatic soft tissue sarcoma: a NICE single technology appraisal. *Pharmacoeconomics* 2013; 31: 471–478.