

Marcin Golecki

Klinika Pulmonologii i Nowotworów Płuc Uniwersytetu Medycznego we Wrocławiu

Leczenie erlotynibem u 58-letniej chorej z uszkodzeniem wątroby i depresją jako pierwszym objawem przerzutów do ośrodkowego układu nerwowego

Treatment with erlotinib in 58-year old woman with liver damage and depression as the first sign of metastases to the central nervous system

Adres do korespondencji:

Dr n. med. Marcin Golecki
 Klinika Pulmonologii
 i Nowotworów Płuc UM
 ul. Grabiszyńska 105, 53-439 Wrocław
 Tel.: +48 (71) 334 95 59
 Faks: +48 (71) 334 95 96
 e-mail: golecki.marcin@gmail.com

STRESZCZENIE

Leczenie ukierunkowane molekularnie za pomocą inhibitorów kinazy tyrozynowej EGFR stało się w ostatnich latach istotnym rozszerzeniem możliwości systemowej terapii raka niedrobnokomórkowego płuca. W aktualnych standardach zaleca się, aby zawsze w przypadku stwierdzenia obecności mutacji aktywujących EGFR w komórkach raka rozważyć leczenie tą grupą leków, które w przypadku dodatkich mutacji mają większą udowodnioną skuteczność niż chemioterapia oraz są obciążone mniejszą liczbą groźnych dla organizmu powikłań. W niniejszym artykule zaprezentowano przypadek pacjentki z obecnością mutacji EGFR w komórkach raka, u której mimo cech uszkodzenia wątroby zastosowano erlotynib, uzyskując długo utrzymującą się regresję choroby w zakresie płuc, obniżenie aktywności aminotransferaz w trakcie leczenia, a progresja wystąpiła w ośrodkowym układzie nerwowym, manifestując się depresją.

Słowa kluczowe: erlotynib, uszkodzenie wątroby, depresja, MRI, przerzuty do OUN

ABSTRACT

Molecularly targeted therapy with EGFR tyrosine kinase inhibitors has become an important enhancement of systemic non-small cell lung cancer therapy in recent years. Current standards strongly recommend this treatment if EGFR activating mutations are present in lung cancer cells. In this article the case of a patient with non-small cell lung cancer and positive EGFR activating mutations is described, who was treated with erlotinib despite liver damage, achieved long-lasting regression in the lungs, the reduction of the transaminases activity in the course of treatment and finally depression as a first sign of the central nervous system progression.

Key words: erlotinib, liver damage, depression, MRI, CNS metastases

Onkol. Prak. Klin. 2014; 10, supl. G, G1-G5

Onkologia w Praktyce Klinicznej
 2014, tom 10, supl. G, G1-G5
 Copyright © 2014 Via Medica
 ISSN 1734-3542
 www.opk.viamedica.pl

Opis przypadku

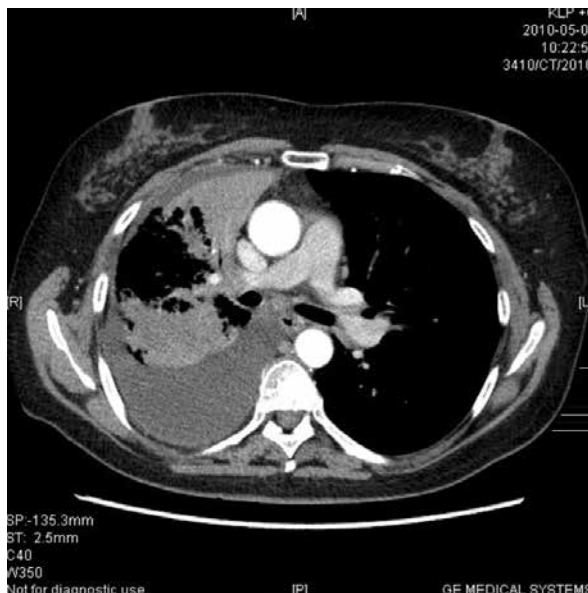
U 58-letniej kobiety, nigdy niepalącej papierosów, pierwszy objaw raka płuca pojawił się na początku 2010 roku pod postacią przewlekłego suchego kaszlu trwającego około 3 miesięcy, którego przyczynę wiązano z chorobą refluksową przełyku. Wobec nieskuteczności leczenia oraz pojawienia się duszności wysiłkowej wyko-

nano zdjęcie RTG klatki piersiowej na początku maja 2010 roku, które ujawniło rozległe zmiany infiltracyjne w mięszu płuca prawego i obecność płynu w prawej jamie opłucnowej (ryc. 1).

Pacjentka została skierowana na oddział chorób wewnętrznych, gdzie stwierdzono między innymi dobry stan ogólny, prawidłową temperaturę ciała oraz ściszenie szmeru pęcherzykowego nad płucem prawym.



Rycina 1. Zdjęcie klatki piersiowej przed rozpoczęciem leczenia, maj 2010 roku



Rycina 2. Tomografia komputerowa przed rozpoczęciem leczenia, maj 2010 roku: konsolidacje tkanki płucnej i guzki, płyn w jamie opłucnowej, brak uformowanego guza

Badania krwi wykazały prawidłowe parametry morfologii krwi, funkcji nerek i wątroby oraz białka C-reaktywnego (CRP, *C reactive protein*). Wynik tomografii komputerowej (TK) z 6 maja 2010 roku brzmiał: „Płyn w prawej jamie opłucnowej. Zmiany niedodmowo-zapalne w segmentach 2, 3, 6 płuca prawego. Zwężenie oskrzeli segmentarnych płuca prawego. Ponadto w prawym płucu rozsiane zagęszczenia siateczkowe i guzkowe oraz obszary konsolidacji tkanki płucnej. W segmentach 1/2 po stronie lewej pojedyncze drobne guzki do 0,4 cm. W okienku aortalno-płucnym i okołooskrzelowo pojedyncze węzły chłonne do 1,4 cm”. Radiolog zasugerował, że obraz może odpowiadać atypowemu zapaleniu płuc lub gruźlicy. Zwracał uwagę brak uformowanego guza w zakresie narządów klatki piersiowej (ryc. 2). Wykonano bronchoskopię, w której stwierdzono oskrzele płata górnego prawego nieznacznie zwężone koncentrycznie przez naciek, oskrzele płata środkowego nacieczone koncentrycznie, zwężone w około 50%. Lewe drzewo oskrzelowe było prawidłowe. Pomimo pobrania wycinków oraz biopsji szczoteczkowej nie udało się ustalić rozpoznania mikroskopowego choroby. Badania mikrobiologiczne były ujemne. Próba leczenia antybiotykami o szerokim spektrum działania była nieskuteczna.

Pacjentka została skierowana do Kliniki Pulmonologii i Nowotworów Płuc 17 maja 2010 roku, gdzie w płwocinie, popłuczynach oskrzelowych i biopsji szczoteczkowej stwierdzono komórki raka niedrobno-komórkowego o nieustalonym typie (NOS, *not otherwise specified*). Ze względu na zaawansowanie T4N3M1a pacjentka nie kwalifikowała się do leczenia chirurgicznego

lub radioterapeutycznego. Z uwagi na dobry stan ogólny (wg Zubroda 1), stabilną masę ciała, brak poważnych chorób współistniejących i wydolność narządową 25 maja 2010 roku u chorej rozpoczęto chemioterapię paliatywną opartą na pochodnej platyny (cisplatyna z winorelbina). Po podaniu 1,5 kursu wystąpiły istotne powikłania toksyczne: silne przedłużone nudności i wymioty odporne na leczenie, wzrost enzymów wątrobowych AspAT 100 j./l, AlAT 157 j./l, wzrost stężeń mocznika 54,1 mg% i kreatyniny 1,25 mg%, obniżenie współczynnika przesączania kłębuszkowego (GFR, *glomerular filtration rate*) do 46,8 ml/min/1,73 m³, anemia Hb 10,6 g% oraz ogólne złe samopoczucie, co stało się powodem przerwania terapii 23 czerwca 2010 roku. Badania w kierunku wirusowych zapaleń wątroby były na tym etapie ujemne. Uzyskano znaczną regresję zmian radiologicznych na kontrolnym zdjęciu klatki piersiowej (ryc. 3). Pacjentkę poddano dalszej obserwacji i leczeniu objawowemu. Preparaty cytologiczne raka skierowano na badania molekularne. Wynik z dnia 4 sierpnia 2010 roku wykazał mutację w eksonie 19. genu *EGFR* (delecja).

We wrześniu 2010 roku chora przebywała na oddziale chorób zakaźnych, gdzie postawiono diagnozę uszkodzenia wątroby na tle ostrego wirusowego zapalenia typu C (HCV, *hepatitis C virus*) nakładającego się na uszkodzenie polekowe po chemioterapii. Pięć miesięcy po zakończeniu chemioterapii stwierdzono progresję raka płuca na kontrolnym RTG klatki piersiowej z 14 grudnia 2010 roku (ryc. 4). Planując drugą linię leczenia systemowego, wzięto pod uwagę czynniki predykcyjne i prognostyczne:



Rycina 3. Obraz regresji po 1,5 kursu chemioterapii paliatywnej



Rycina 4. Progresja raka płuca 14 grudnia 2010 roku — 5 miesięcy po zakończeniu chemioterapii

- płeć — kobieta;
- status palenia — niepaląca;
- typ raka — rak niedrobnokomórkowy bez określenia podtypu (jednak brak uformowanego guza oraz rozległa i rozproszona dystrybucja zmian naciekowych i drobnoguzkowych w TK naśladujących zmiany zapalne miąższu płucnego wskazywały na raka pęcherzykowo-oskrzelikowego według ówczesnie obowiązującej nomenklatury);
- stopień sprawności według Zubroda 2;
- nadal stabilna masa ciała;
- dodatnia mutacja aktywująca genu *EGFR*;
- zła tolerancja chemioterapii pierwszej linii.

Wszystkie wymienione czynniki wskazywały, że najlepszą opcją terapeutyczną dla pacjentki będzie zastosowanie inhibitora kinazy tyrozynowej. Jedynym zarejestrowanym wówczas przedstawicielem tej grupy leków w raku niedrobnokomórkowym w drugiej i trzeciej linii leczenia w Polsce był erlotynib. Aktywność enzymów wątrobowych była nadal podwyższona: AspAT 184 j./l, AlAT 254 j./l. Pacjentkę konsultował specjalista chorób zakaźnych i hepatologii, stwierdzając, że stan wątroby nie jest przeciwwskazaniem do zastosowania kolejnej terapii systemowej raka płuca. Leczenie rozpoczęto 18 grudnia 2010 roku, stosując zredukowaną dawkę dobową erlotynibu: 100 mg/dzień, z powodu utrzymujących się cech uszkodzenia wątroby. Po 2 miesiącach terapii uzyskano prawie całkowitą regresję zmian w płucu prawym (ryc. 5), a aktywność enzymów wątrobowych obniżyła się: AspAT 102 j./l, AlAT 154 j./l. Pozostałe parametry krwi pozostawały w normie, a pacjentka nie zgłaszała dolegliwości ze strony układu oddechowego. Pojawiły się natomiast objawy, które przypisywano działaniom ubocznym erlotynibu: wysypka na twarzy okresowo wymagająca miejscowego stosowania klindamycyny i hydrokorty-

zonu, suchość skóry, 2-krotne zakażenie tkanek okołopaznokciowych (zanokcica) wymagające opracowania chirurgicznego i antybiotykoterapii doustnej, utrata apetytu, spadek masy ciała, wzdęcia, bóle brzucha. Ponadto w 3. miesiącu leczenia, na przełomie marca i kwietnia 2011 roku, zaobserwowano u chorej objawy depresji: obniżenie nastroju i napędu psychoruchowego, silny lęk przed nawrotem raka mimo regresji choroby, szybszą męczliwość, chudnięcie. Nie stwierdzono odchyień od normy w badaniu neurologicznym, pacjentka nadal nie miała dolegliwości ze strony układu oddechowego, a kontrolne zdjęcie RTG klatki piersiowej wykazało utrzymującą się prawie całkowitą remisję radiologiczną w zakresie układu oddechowego. Konsultujący psychiatr rozpoznał depresję polekową (charakterystyka erlotynibu wymieniała depresję jako rzadkie działanie uboczne leku [1]). Wdrożono leczenie przeciwdepresyjne z jednoczesną kontynuacją podawania erlotynibu. Po miesiącu objawy depresji utrzymywały się pomimo leczenia przeciwdepresyjnego. Badanie neurologiczne nadal było prawidłowe. Na prośbę psychiatry wykonano TK głowy, która nie wykazała istotnych zmian.

Dnia 7 września 2011 roku (9. miesiąc leczenia erlotynibem i 6. miesiąc leczenia przeciwdepresyjnego) konsultujący neurolog stwierdził pierwszy raz dyskretne objawy ogniskowe ze strony ośrodkowego układu nerwowego (OUN). W dniu 12 września 2011 roku wykonano rezonans magnetyczny (MRI, *magnetic resonance imaging*) głowy, stwierdzając liczne drobne zmiany metastatyczne do 0,7 cm w OUN. W RTG klatki piersiowej utrzymywała się wciąż regresja zmian w płucu prawym, a chora pozostawała bez dolegliwości ze



Rycina 5. Regresja raka płuca po 2-miesięcznej terapii erlotynibem

strony układu oddechowego (ryc. 6). W dniu 12 września 2011 roku, wobec progresji choroby uwidocznionej w MRI głowy, zakończono terapię erlotynibem, a chorą poddano radioterapii paliatywnej OUN dawką 30 Gy, a następnie leczeniu objawowemu pod nadzorem poradni onkologicznej. Pomimo radioterapii przerzutów do mózgu depresja się utrzymywała. Zgon chorej nastąpił 27 grudnia 2011 roku, po roku od rozpoczęcia leczenia erlotynibem.

Omówienie

Niniejszy przypadek stanowi potwierdzenie obowiązującego obecnie poglądu, że leczenie celowane inhibitorami kinazy tyrozynowej u pacjentów z rakiem niedrobnokomórkowym charakteryzującym się dodatnimi mutacjami aktywującymi w genie *EGFR* stanowi korzystną alternatywę dla tradycyjnej cytotoksycznej chemioterapii [2, 3]. U omawianej chorej wystąpiła prawie całkowita regresja zmian płucnych po 2 miesiącach terapii systemowej drugiej linii erlotynibem z utrzymywaniem się braku objawów ze strony układu oddechowego. Stosowanie leku nie tylko nie spowodowało dalszego wzrostu aktywności i tak już znacznie podwyższonych transaminaz, ale w trakcie leczenia obserwowano ich obniżenie. Zredukowana do 100 mg dawka dzienna okazała się więc bardzo skuteczna w obrębie płuc, a zarazem bezpieczna dla uszkodzonej wcześniej przez chemioterapię i wirusa HCV wątroby. Typowe działania uboczne erlotynibu w zakresie skóry i przewodu pokarmowego były zadawalająco tolerowane przez chorą i nie stanowiły przyczyny przerwania terapii. Niestety w 3. miesiącu leczenia pojawiły się objawy depresji, mimo że pacjentka otrzymywała informacje o bardzo dobrych efektach terapii i znacznej regresji radiologicznej raka.



Rycina 6. Nadal utrzymująca się regresja w zakresie płuc mimo progresji w ośrodkowym układzie nerwowym, 5 września 2011 roku

Nie nawracały również objawy raka obecne na początku choroby: kaszel i duszność. Przy braku objawów neurologicznych pojawienie się depresji przypisano początkowo działaniu ubocznemu erlotynibu zgodnie z informacją zamieszczoną w charakterystyce produktu leczniczego [1]. Po wielotygodniowym stosowaniu leku przeciwdepresyjnego nie uzyskano jednak poprawy. Wykonana na prośbę psychiatry CT głowy nie wykazała przerzutów do centralnego układu oddechowego. Dopiero gdy pojawiły się dyskretne objawy wieloogniskowego uszkodzenia mózgu i mózdzku, uchwytne jedynie w badaniu neurologicznym, wykonano MRI głowy, który ujawnił liczne drobne zmiany przerzutowe do OUN. Progresja choroby w zakresie OUN stała się powodem zakończenia stosowania erlotynibu (przy nadal trwającej prawie całkowitej regresji raka w zakresie płuc i przy braku objawów ze strony układu oddechowego) i wdrożenia radioterapii paliatywnej głowy.

Wnioski

Stosowanie erlotynibu lub gefitynibu w pierwszej lub drugiej linii leczenia systemowego raka niedrobnokomórkowego należy zawsze rozważyć w przypadku obecności mutacji aktywujących w genie *EGFR* w komórkach raka.

Zredukowana dawka erlotynibu do 100 mg dziennie jest skuteczna w zakresie układu oddechowego, bezpieczna dla uszkodzonej wątroby, ale może nie zapobiec progresji choroby w zakresie OUN.

Rzadkim pierwszym objawem przerzutów do OUN może być depresja [4] — stąd konieczność wczesnej diagnostyki za pomocą MRI głowy w przypadku pojawienia się objawów depresyjnych u pacjenta z rozpoznaniem raka płuca nawet przy braku odchyień od normy w badaniu neurologicznym.

Komentarz

Rodryg Ramlau

Opisywany przypadek jest dowodem na konieczność wdrożenia diagnostyki molekularnej na etapie rozpoznania wstępnego procesu nowotworowego w obrębie płuca, co mogło umożliwić rozpoczęcie terapii inhibitorem kinazy jako leczenia pierwszej linii. Dotyczy to również chorych z rozpoznaniem rakiem niedrobnokomórkowym o nieustalonym typie (tzw. NOS). Z dużym prawdopodobieństwem można założyć, że tolerancja leczenia byłaby lepsza, a opisywane działania niepożądane, szczególnie

Piśmiennictwo

1. Indeks leków — nazwy międzynarodowe. Medycyna Praktyczna 2010: 513–515.
2. Jassem J., Biernat W., Bryl M. i wsp. Rola systemowych metod leczenia u chorych na niedrobnokomórkowego raka płuca i złośliwego międzybłoniaka opłucnej: aktualne zalecenia ekspertów. Nowotwory 2014; 64: 1–15.
3. Dziadziuszko R. Leczenie celowane raka płuca. W: Jassem J., Krzakowski M. (red.). Nowotwory klatki piersiowej. Praktyczny przewodnik dla lekarzy. Via Medica, Gdańsk 2013: 132–141.
4. Moise D., Madhusoodanans S. Psychiatric symptoms associated with brain tumors: a clinical enigma. CNS Spectr. 2006; 11: 28–31.

w odniesieniu do wątroby, nie stanowiłyby problemu medycznego, gdyż trzy obecnie zarejestrowane inhibitory kinazy tyrozynowej mają całkowicie odmienny profil toksyczności w porównaniu ze stosowaną chemioterapią u chorych na raka płuca.

Należy również rozważyć wykluczenie tzw. „niemych” przerzutów w obrębie OUN w momencie pojawienia się jakichkolwiek niecharakterystycznych zachowań chorych. W opisywanym przypadku była to depresja. Wcześniejsze wykonanie tomografii komputerowej OUN lub rezonansu magnetycznego mogło prawdopodobnie umożliwić wcześniejszą modyfikację leczenia.