

Sławomir Mańdziuk, Magdalena Wójcik-Superczyńska

Klinika Pneumonologii, Onkologii i Alergologii Uniwersytetu Medycznego w Lublinie

Kwalifikacja do leczenia inhibitorami kinazy tyrozynowej u chorej na raka gruczołowego płuca z obecnością mutacji aktywującej w genie *EGFR*

Qualification for TKI-EGFR inhibitors treatment in a patient diagnosed with adenocarcinoma of the lung with activating mutation in *EGFR* gene

Adres do korespondencji:

Dr n. med. Sławomir Mańdziuk
Klinika Pneumonologii, Onkologii
i Alergologii UM
ul. Jaczewskiego 8, Lublin 20-954
Tel.: +48 (81) 724 44 31
e-mail: slawman7@wp.pl

STRESZCZENIE

Polska należy do krajów o wysokiej zapadalności na raka płuca. Rak płuca zajmuje pierwsze miejsce wśród zgonów z powodu chorób nowotworowych zarówno wśród Polaków, jak i Polek. Rozpoznanie histopatologiczne raka gruczołowego nie kończy procesu diagnostycznego. W tych przypadkach standardem staje się zastosowanie metod biologii molekularnej w celu wykrywania aktywujących mutacji genu *EGFR*. Obecnie w praktyce laboratoryjnej zastosowanie mają techniki analizy mutacji o wysokiej czułości detekcji oparte na reakcji łańcuchowej polimerazy w czasie rzeczywistym (RT-PCR). Ocena mutacji *EGFR* warunkuje kwalifikację do wdrożenia leczenia celowanego z zastosowaniem inhibitorów kinazy tyrozynowej (TKI). Erlotinib jest skutecznym lekiem w pierwszej linii leczenia oraz terapii podtrzymującej, przede wszystkim u chorych z obecnością aktywujących mutacji *EGFR* w komórkach.

Słowa kluczowe: EGFR, erlotynib, rak płuca, terapia celowana

ABSTRACT

Lung cancer is the leading cause of cancer death in Poland and other development countries both in females and males population. Histopathological diagnosis and immunochemistry examination of adenocarcinoma should not finish a diagnostic process, because in patients with adenocarcinoma, the detection of EGFR activating mutation become a diagnostic standard. Currently the sensitive methods based on real time PCR techniques for *EGFR* mutation analysis are used in laboratory practice. Evaluation of EGFR mutation determines the possibility of patients' qualification to molecularly targeted therapies. Erlotinib, the reversible tyrosine kinase inhibitor (TKI-EGFR) is effective agent both in first line of treatment and maintenance therapy in non-small cell lung cancer (NSCLC) patients, mainly with activating EGFR mutations in tumor cells.

Key words: EGFR (epidermal growth factor receptor), erlotinib, lung cancer, targeted therapy

Onkol. Prak. Klin. 2014; 10, supl. G, G14-G17

Onkologia w Praktyce Klinicznej
2014, tom 10, supl. G, G14-G17
Copyright © 2014 Via Medica
ISSN 1734-3542
www.opk.viamedica.pl

Wstęp

Rak płuca jest obecnie najczęściej stwierdzanym nowotworem złośliwym na świecie. Polska należy do krajów o wysokiej zapadalności na ten nowotwór. Rak płuca zajmuje w Polsce pierwsze miejsce wśród zgonów z powodu chorób nowotworowych w grupie mężczyzn. Od 2007 roku nowotwór ten stał się główną przyczyną

zgonów u kobiet, wyprzedzając raka piersi. W 2011 roku raka płuca rozpoznano u 20% chorych z nowotworami złośliwymi w Polsce [1].

W procesie diagnostycznym raka płuca w celu ustalenia rozpoznania oraz określenia stopnia zaawansowania zmian nowotworowych wykorzystuje się metody obrazowe [konwencjonalna rentgenodiagnostyka, tomografia komputerowa (TK) klatki piersiowej]. W sytuacjach

budzących wątpliwości stosuje się pozytonową tomografię emisyjną połączoną z tomografią komputerową (PET-TK, *positron emission tomography*-tomografia komputerowa). Głównym celem tego badania jest kwalifikacja do diagnostyki inwazyjnej oraz wykrywanie przerzutów odległych [2].

W przypadku uzyskania rozpoznania histopatologicznego raka gruczołowego lub postaci mieszanej niedrobnokomórkowego raka płuca (NDRP) z dominującym utkaniem gruczołowym konieczna jest ocena aktywujących mutacji genu receptora naskórkowego czynnika wzrostu (EGFR, *epidermal growth factor receptor*) — EGFR [3]. Wykrycie aktywującej mutacji w genie EGFR u osób z rozpoznaniem raka gruczołowego daje możliwość zastosowania terapii celowanej. Pozwala to uzyskać wyższy odsetek odpowiedzi na leczenie, dłuższy czas przeżycia oraz lepszą tolerancję leczenia [2].

Opis przypadku

Pacjentka w wieku 50 lat, w wywiadzie postępujące osłabienie, spadek tolerancji wysiłku, okresowo pojawiające się dolegliwości bólowych w klatce piersiowej oraz sporadyczny suchy napadowy kaszel nasilający się od 3 miesięcy. Z powodu dolegliwości bólowych prawego barku podczas pobytu na oddziale rehabilitacji wykonano kontrolny radiogram klatki piersiowej. Chora skarżyła się wówczas na dolegliwości bólowe barku z promieniowaniem do palców ręki. Radiogram uznano za nieprawidłowy. Opisano obszary drobnych zmian guzkowych oraz zmłeczeń tkanki płucnej. Dnia 6 września 2012 roku wykonano kontrolną TK klatki piersiowej, wskazując w opisie na obecność w okolicach przywnękowych u podstawy płatów górnych obustronnych, symetrycznych zmian guzkowych z wyodrębniającą się po stronie prawej zmianą o wielkości około 16×14 mm oraz 2 ognisk po stronie lewej o średnicy 12×10 mm i mniejszego o średnicy około 6 mm. Ze względu na niejednoznaczny obraz zmian guzkowych 3 grudnia 2012 roku wykonano badanie PET-TK, w którym wykazano obecność hipermetabolicznej zmiany tkankowej o spikularnych brzegach oraz obecność w płucu lewym hipermetabolicznej zmiany tkankowej [13×12 mm, standaryzowana wartość wychwytu (SUV, *standardized uptake values*) maks. 4,5] w tylnej części segmentu 3, z obszarami mlecznej szyby oraz powiększonymi węzłami chłonnoymi niewykazującymi cech patologicznego wzmocnienia. W konkluzji opisu: hipermetaboliczne zmiany ogniskowe najprawdopodobniej o charakterze zapalnym obu płuc (SUV 6,7 po stronie prawej i 4,5 po stronie lewej). Zalecono diagnostykę w kierunku wykluczenia procesu swoistego. Ponowna ocena TK klatki piersiowej pozostającej w obserwacji ambulatoryjnej w poradni pulmonologicznej pacjentki w dniu 21 lutego 2013 roku

wskazywała na obecność w strefach przywnękowych obu płuc u podstaw płatów górnych zmian guzkowych o spikularnych obrysach, ulegających wzmocnieniu po-kontrastowemu. Ich wielkość nie uległa istotnej zmianie. Zalecono dalszą diagnostykę pulmonologiczną, na którą chora nie wyraziła wówczas zgody. W kolejnym kontrolnym TK klatki piersiowej 6 maja 2013 roku obserwowano niewielką progresję spikularnych zmian tkankowych zlokalizowanych przywnękowo u podstawy płatów górnych — średnio około 1–2 mm w każdym z wymiarów. W miejscu uprzednio obserwowanej konsolidacji mięszu płuca, zlokalizowanej w segmencie 6 lewym, zauważono owalną zmianę o wymiarach $18 \times 33 \times 26$ mm o gęstości tkankowej, przylegająca do tylnej ściany klatki piersiowej na wysokości X i XI żebra do różnicowania pomiędzy otorbionym zbiornikiem płynowym a zmianą rozrostową. Stwierdzono również cechy adenopatii węzłowej: węzeł podostrogowy o wymiarach 17×12 mm oraz obustronne powiększone węzły pachowe, nieopisywane w poprzednich badaniach. Ostatecznie pacjentka wyraziła zgodę na leczenie operacyjne w warunkach kliniki torakochirurgii. Była konsultowana psychiatrycznie przez zabiegiem z uwagi na wywiad depresji endogennej. Ponadto obciążona wywiadem zwapnień jąder soczewkowatych mózgu z objawami zaburzeń pamięci, okresowych zaburzeń równowagi oraz zawrotów głowy obserwowanych od 1989 roku. W wywiadzie stwierdzono również liczne patologiczne złamania kości związane z osteoporozą. Dnia 8 maja 2013 roku wykonano zabieg torakotomii lewostronnej z resekcją klinową guza płata dolnego płuca lewego. Po uzyskaniu klinicznych i radiologicznych cech rozprężenia płuca chorą rozdrenowano. W przebiegu pooperacyjnym w dobie planowanego wypisu stwierdzono brak możliwości nawiązania logicznego kontaktu werbalnego z pacjentką oraz zaburzenia w czasie i przestrzeni, z obecnością natręctw w postaci myśli samobójczych. W efekcie chorą skierowano do dalszego leczenia na oddziale neuropsychiatrycznym, gdzie przebywała w okresie od 16 maja do 4 czerwca 2014 roku. Wykonane wówczas badanie TK głowy nie uwidocznili obecności ognisk przerzutów w mózgu. W rozpoznaniu histopatologicznym z torakotomii uzyskano: „*Adenocarcinoma invasivum focale in situ cum lymphoplasiae et fibrosae et hyperplasia adenomatosa atypica focali* (G-2). Nie stwierdzono inwazji naczyń oraz opłucnej”. Dnia 27 maja 2013 roku oceniono bloczek parafinowy z materiału pooperacyjnego, z guza płuca pod kątem poszukiwania obecności mutacji aktywującej genu EGFR. Wykryto współistnienie mutacji G 719X w eksonie 18. oraz S768I w eksonie 20. genu EGFR. Zbadano mutacje w eksonach 18.–21.: T790M, delecje w eksonie 19., L858R, L861Q, S768I, G719X oraz ins9 w eksonie 20. Badanie wykonano metodą reakcji łańcuchowej polimerazy w czasie rzeczywistym (RT-PCR, *real-time polymerase chain reaction*) przy użyciu sond Entrogen. Jakość wyizolowanego DNA określono jako

dobrą. Z uwagi na stałe leczenie przeciwdepresyjne oraz obserwowany w badaniu biochemicznym wzrost miana aminotransferaz powyżej 3-krotnej górnej granicy normy po konsultacji psychiatrycznej zredukowano dawki leków antydepresyjnych (przyjmując ich potencjalne hepatotoksyczne działanie niepożądane oraz stosowano leczenie cytoprotekcyjne). Dnia 22 czerwca 2013 roku do leczenia wprowadzono erlotynib w dawce 150 mg na dobę.

Omówienie

W przedstawionym przypadku opisano długotrwały i trudny proces diagnostyczny rozpoznania raka płuca. Począwszy od klasycznej radiografii, która jest badaniem obrazowym pierwszego rzutu u chorych z podejrzeniem raka płuca, a której prawidłowy wynik nie wyklucza rozpoznania nowotworu, poprzez TK klatki piersiowej z użyciem środka cieniującego, na badaniu PET-TK kończąc. Zgodnie z wytycznymi badanie PET jest zalecane u chorych z guzkiem płuca o średnicy 8–30 mm, stwierdzonym w RTG lub TK klatki piersiowej i z pośrednim klinicznym prawdopodobieństwem nowotworu złośliwego (5–60%). Badanie PET-TK uwidacznia zmiany charakteryzujące się zwiększonym gromadzeniem 18F-fluorodeoksyglukozy (18F-FDG), co przemawia za ich złośliwością. Badanie PET-TK cechuje specyficzność rzędu 85% i czułość około 90% [4].

W każdym przypadku procesu diagnostycznego należy dążyć do oceny histologicznej wykrytej zmiany. Do tego celu wykorzystywane są zarówno mało inwazyjne metody diagnostyczne [bronchofiberoskopia, ultrasonografia wewnątrzoskrzelowa (EBUS, *endobronchial ultrasound*)], endoskopowa ultrasonografia (EUS, *endoscopic ultrasound*), jak i metody chirurgiczne (mediastinoskopia lub wideoterakoskopia). W przypadku braku potwierdzenia rozpoznania choroby nowotworowej przy użyciu dostępnych małoinwazyjnych metod diagnostycznych należy rozważyć torakotomię diagnostyczną. Szczególnie dotyczy to chorych, których dobry stan ogólny kwalifikuje do podjęcia leczenia onkologicznego [5].

Rozpoznanie histopatologiczne raka gruczołowego nie powinno kończyć procesu diagnostycznego. Standardem staje się zastosowanie metod biologii molekularnej w celu wykrywania aktywujących mutacji genu *EGFR*. Obecnie w praktyce laboratoryjnej zastosowanie mają techniki analizy mutacji o wysokiej czułości detekcji oparte na RT-PCR [3].

W diagnostyce molekularnej genu *EGFR* wykorzystuje się zarówno materiał biologiczny, jak i tkankowy oraz różnego rodzaju materiały cytologiczne. Czynnikiem kluczowym skutecznej diagnostyki molekularnej

jest odpowiednia liczba komórek nowotworowych w pobranym materiale oraz ich odsetek w stosunku do komórek prawidłowych. Pełną wiarygodność diagnostyczną zapewnia obecność 200–400 komórek nowotworowych w pobranym materiale. Za minimalną wartość wystarczającą do diagnostyki mutacji *EGFR* uznaje się 100 komórek nowotworowych przy obecności co najmniej 50% zawartości komórek nowotworowych w badanym materiale [6, 7].

Blokowanie funkcji *EGFR* można osiągnąć przy użyciu niskocząsteczkowych TKI, między innymi hamowanie funkcji kinazy tyrozynowej jest znacznie skuteczniejsze, jeśli struktura aminokwasowa tego enzymu zaburzona jest przez aktywujące mutacje w genie *EGFR* [7]. W opisanym przypadku ustalenie rozpoznania NDRP o typie gruczołowym z obecnością mutacji *EGFR* oraz wykrycie mutacji G719X w eksonie 18. oraz S768I w eksonie 20. genu *EGFR* pozwoliło na zakwalifikowanie chorej do leczenia celowanego z zastosowaniem erlotynibu w dawce 150 mg na dzień. Badania *Sequential Tarceva in Unresectable NSCLC (SATURN)* oraz *European Erlotinib Versus Chemotherapy (EURTAC)* udowodniły, że lek ten jest skuteczny w pierwszej linii leczenia oraz terapii podtrzymującej, przede wszystkim u chorych z obecnością aktywujących mutacji *EGFR* w komórkach [7, 8].

Piśmiennictwo

1. Krajowy Rejestr Nowotworów: <http://onkologia.org.pl/>.
2. Krzakowski M., Warzocha K. (red.). Zalecenia postępowania diagnostyczno-terapeutycznego w nowotworach złośliwych — 2013. Tom I. Via Medica, Gdańsk 2013; 71–89.
3. Skroński M., Szpechiński A., Chorostowska-Wynimko J. Współczesne metody wykrywania mutacji genu *EGFR* jako czynnika predykcyjnego dla terapii ukierunkowanej molekularnie chorych na niedrobnokomórkowego raka płuca — czy istnieje „złoty standard” diagnostyczny? *Pneumol. Alergol. Pol.* 2014; 82, 311–322.
4. Rzyman W. Rozpoznawanie i ocena zaawansowania nowotworów płuca. W: Jassem J., Krzakowski M. (red.). Nowotwory płuca i opłucnej. Via Medica, Gdańsk 2009; 24–35.
5. Pirker R., Herth F.J., Kerr K.M. i wsp. Consensus for *EGFR* mutation testing in non-small cell lung cancer: results from a European Workshop. *J. Thorac. Oncol.* 2010; 5: 1706–1713.
6. Lewandowska M., Starzyński W., Kowalewski J. Ocena częstości występowania mutacji w genie *EGFR* i współwystępowania mutacji *EGFR* i *KRAS* metodą reakcji łańcuchowej polimerazy w czasie rzeczywistym u chorych na raka gruczołowego płuca — czy kliniczno-patologiczny model kwalifikacji pacjenta do leczenia celowanego może mieć wpływ na czas uzyskania wyniku genetycznego? *Kardiochir. Torakochir. Pol.* 2012; 9: 443–451.
7. Capuzzo F., Ciuleanu T., Stelmakh L. i wsp. SATURN investigators. Erlotinib as maintenance treatment in advanced non-small-cell lung cancer: a multicentre, randomised, placebo-controlled phase 3 study. *Lancet Oncol.* 2010; 11: 521–529.
8. Rosell R., Carcereny E., Gervais R. i wsp. Spanish Lung Cancer Group in collaboration with Groupe Francais de Pneumo-Cancerologie and Associazione Italiana Oncologia Toracica. Erlotinib versus standard chemotherapy as first-line treatment for European patients with advanced *EGFR* mutation-positive non-small-cell lung cancer (EURTAC): a multicentre, open-label, randomised phase 3 trial. *Lancet Oncol.* 2012; 13: 239–246.

Komentarz

Dariusz M. Kowalski

Kwalifikacja do leczenia inhibitorami kinaz tyrozynowych EGFR (TKI) powinna się opierać w głównej mierze na uzyskanym wyniku badania histologicznego i badania molekularnego oceniającego stan mutacji re-

ceptora EGFR. Najczęstszymi mutacjami tego receptora (90%) są delecje w eksonie 19. i substytucje w eksonie 21. W takim przypadku oba TKI (erlotynib, gefitynib) wydają się równoważne pod względem skuteczności leczenia. Obecności tak zwanych mutacji rzadkich bardzo często towarzyszy mniejsza efektywność TKI. Zastosowanie w takim przypadku afatynibu, będącego nieodwracalnym TKI, pozostaje sprawą nierozwiązaną.