

Ewa Skrzypczyńska

Oddział Pulmonologii Szpitala Wojewódzkiego w Opolu

Diagnostyka i leczenie pacjenta chorego na niedrobnokomórkowego raka płuca z mutacją w genie *EGFR*

Diagnosis and treatment of patients with NSCLC *EGFR* Mut+

Adres do korespondencji:

Dr n. med. Ewa Skrzypczyńska
 Oddział Pulmonologii
 Szpitala Wojewódzkiego
 ul. Kośnego 53, 45-372 Opole
 Tel. +48 (77) 443 32 52
 e-mail: pulmoopole1@tlen.pl

STRESZCZENIE

Zastosowanie leków z grupy inhibitorów kinazy tyrozynowej (TKI) w leczeniu drugiej linii raka gruczołowego płuca u chorych z wykrytą mutacją w genie *EGFR* może według doniesień nieznacznie wydłużyć czas przeżycia. U chorych z rozpoznaniem gruczolaka z dodatnią mutacją w genie *EGFR* i progresją choroby po leczeniu chemioterapią konwencjonalną opartą na pochodnych platyny lekiem z wyboru jest erlotynib w dawce dobowej 150 mg. Poniżej przedstawiono przypadek wielomiesięcznego przeżycia chorego bez progresji choroby, u którego w leczeniu drugiej linii zastosowano erlotynib w ramach programu lekowego w drugiej linii leczenia.

Słowa kluczowe: rak płuca, erlotynib, mutacje *EGFR*

ABSTRACT

Using tyrosine kinase inhibitors in the second line of treatment in patients with adenocarcinoma and *EGFR* activated mutation may slightly prolong the survival time. In patients with adenocarcinoma, with a positive mutation in the *EGFR* gene and progression after treatment of chemotherapy platinum-based — the drug of choice is erlotinib at a daily dose 150 mg. The case study present a few months survival without progression patient with diagnosis NSCLC *EGFR* Mut+ treated with erlotinib in the second line.

Key words: lung cancer, erlotinib, *EGFR* mutation

Onkol. Prak. Klin. 2014; 10, supl. G, G29–G35

Onkologia w Praktyce Klinicznej
 2014, tom 10, supl. G, G29–G35
 Copyright © 2014 Via Medica
 ISSN 1734–3542
 www.opk.viamedica.pl

Wstęp

W leczeniu IV stopnia zaawansowania niedrobnokomórkowego raka płuca (NDRP) można zastosować w zależności od sytuacji klinicznej chemioterapię, leki z grupy inhibitorów kinazy tyrozynowej (TKI, *tyrosine kinase inhibitor*) — gefitynib lub erlotynib, paliatywną radioterapię lub jedynie leczenie objawowe. Wybór metody leczenia powinien uwzględniać indywidualną ocenę kliniczną oraz preferencje chorego.

Istotne jest ustalenie histologicznego typu nowotworu oraz obecności mutacji w genie *EGFR* i ewentualnie fuzyjnego genu *EML4-ALK*, co uzasadnia wykonanie

ponownej biopsji w przypadkach, w których informacje te nie są dostępne.

Zastosowanie podtrzymującego lub konsolidującego leczenia po uzyskaniu obiektywnej korzyści pod wpływem wstępnej chemioterapii może nieznacznie wydłużyć czas przeżycia.

Dotychczas nie zdefiniowano jednak kryteriów doboru chorych do wspomnianego postępowania i jest ono przedmiotem dyskusji.

U chorych w bardzo dobrym lub dobrym stanie sprawności [stopnie 0–1 w skali Zubroda zwanej inaczej skalą Światowej Organizacji Zdrowia (WHO, *World Health Organization*)], bez przetrwałych działań niepo-

żądanych po wstępnej chemioterapii i z rozpoznaniem typu histologicznego innego niż rak płaskonabłonkowy można rozważyć zastosowanie pemetreksedu, a u chorych z mutacją w genie *EGFR* i stabilizacją nowotworu pod wpływem chemioterapii — erlotynibu w dawce dobowej 150 mg.

Decyzja dotycząca zastosowania podtrzymującego leczenia powinna być podejmowana w kontekście wpływu na jakość życia, z uwzględnieniem ryzyka niepożądanych działań i przy współdecydowaniu pacjenta. Leczenie podtrzymujące stosuje się do momentu wystąpienia progresji choroby lub nasilonej toksyczności [1].

Pobudzenie receptora naskórkowego czynnika wzrostu (*EGFR*, *epidermal growth factor inhibitor*) i innych białek szlaku *EGFR* nasila proliferację oraz hamuje apoptozę komórek nowotworowych, co zwiększa zdolność nowotworu do naciekania i tworzenia przerzutów.

Zahamowanie szlaku *EGFR* można osiągnąć przy użyciu niskocząsteczkowych odwracalnych inhibitorów kinazy tyrozynowej *EGFR* (erlotynib i gefitynib), nieodwracalnych inhibitorów receptorów z rodziny *HER* (afatynib) lub monoklonalnych przeciwciał wiążących się z zewnątrzkomórkową domeną *EGFR* (cetuksymab) [2].

Wrażliwość na inhibitory *EGFR* jest silnie związana z obecnością aktywujących mutacji w eksonach 18.–21. genu *EGFR*, najczęściej delecji w eksonie 19. lub mutacji punktowej L858R w eksonie 21. Występujące w eksonie 20. mutacje punktowe i insercje są na ogół związane z opornością na inhibitory *EGFR* [2].

We wszystkich badaniach najczęściej obserwowanymi niepożądanymi objawami związanymi z leczeniem inhibitorami *EGFR* były zmiany skórne (najczęściej wysypka) oraz biegunka. Rzadziej występowały: upośledzenie czynności wątroby, zapalenie błon śluzowych oraz śródmiąższowe zapalenie płuc.

Leki z grupy TKI *EGFR* — gefitynib i erlotynib — zostały zarejestrowane w wielu krajach do leczenia NDRP po niepowodzeniu chemioterapii pierwszej i/lub drugiej linii. W badaniach II fazy obydwa leki wykazały działanie przeciwnowotworowe, co potwierdziło się również w badaniach III fazy: erlotynib zastosowany u chorych na NDRP po niepowodzeniu jednej lub dwóch linii chemioterapii wydłuża medianę czasu przeżycia w porównaniu z placebo o około 2 miesiące [3, 4].

Jednak nie wszyscy chorzy w takim samym stopniu odpowiadają na leczenie tymi lekami (podobnie jak w chemioterapii drugiej linii odsetek odpowiedzi wynosi zaledwie 6–9%). Odpowiedź uzyskuje się częściej w pewnych grupach chorych: u kobiet, w przypadku raka gruczołowego, i u osób, które nigdy nie paliły tytoniu. Wyniki licznych badań wskazują, że niektóre cechy molekularne nowotworu odgrywają pewne znaczenie: warunkiem uzyskania korzyści z leczenia jest choćby minimalna ekspresja *EGFR* [3, 5, 6].

Opis przypadku

Mężczyzna w wieku 40 lat, nigdy w przeszłości niepalący papierosów, w wywiadzie nadużywający alkoholu, bez istotnej przeszłości chorobowej, został przyjęty na oddział pulmonologii w lutym 2013 roku z powodu nawracającego płynu w lewej jamie opłucnowej. Przy przyjęciu w stanie ogólnym miernym, z dusznością wysiłkową, z kaszlem oraz zmniejszeniem masy ciała. W badaniach dodatkowych niedokrwistość mikrocytarna, miernie podwyższone stężenie białka C-reaktywnego (*CRP*, *C-reactive protein*), bez innych odchyśleń.

W trakcie hospitalizacji wykonano tomografię komputerową (TK) klatki piersiowej w dniu 24 lutego 2013 roku, uwidaczniając w niedodmowym płucu lewym położony przywnękowo w części dolnośrodkowej naciek wielkości około 58 × 45 mm — obraz TK wskazuje na naciek nowotworowy. Stwierdzono znaczną ilość płynu opłucnowego w szczycie grubości powyżej 30 mm.

Po prawej stronie okolicy stawu poprzeczno-żebrowego zniszczona przez naciek rozciągający się na długości 82 mm, niszczący na długości około 70 mm żebro, a dalej częściowo, prawą nasadę łuku tylnego Th 11 z zachowaniem ograniczeń kanału kręgowego. Obraz wskazuje na przerzuty do ściany klatki piersiowej.

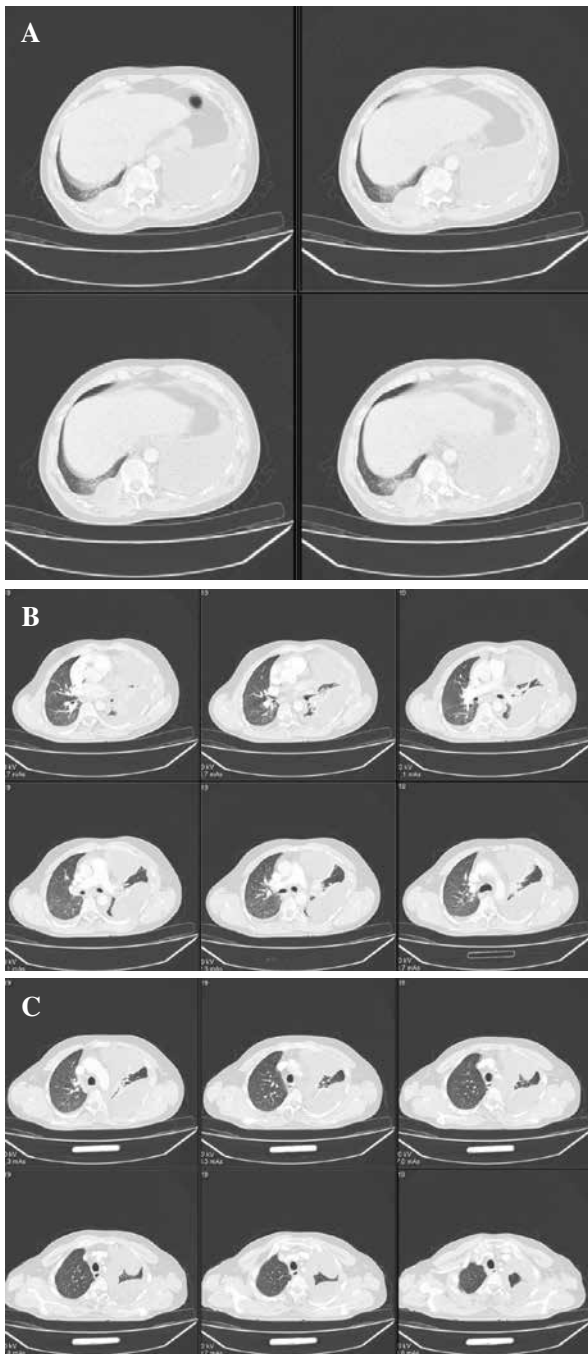
W prawym płucu dwa niespecyficzne cienie drobno-guzkowe 5 i 3 mm w płacie środkowym i szczycie. W częściowo widocznej wątrobie w płacie prawym stwierdzono 3 hipodensyjne ogniska meta 12, 23, 27 mm.

Podprzeponowo, zaotrzewnowe, położone po lewej stronie węzły chłonne widoczne do poziomu naczyń nerkowych miernie powiększone — 11–13 mm (ryc. 1).

Pacjent nie wyraził zgody na wykonanie badania bronchoskopowego.

Pacjenta hospitalizowano od 28 lutego do 8 marca 2013 roku we Wrocławskim Ośrodku Torakochirurgii. Dnia 4 marca 2013 wykonano wideotorakoskopię (*VATS*, *video-assisted thoracoscopic surgery*). W badaniu histopatologicznym wycinków opłucnej przeponowej i opłucnej żebrowej stwierdzono obecność nacieków raka gruczołowego wydzielającego śluz. W dniu 6 marca 2013 roku pacjenta skierowano do dalszej diagnostyki inwazyjnej na Oddziale Chirurgii Klatki Piersiowej Dolnośląskiego Centrum Chorób Płuc i Gruźlicy we Wrocławiu. W dniu 21 marca chorego przyjęto ponownie na oddziału pulmonologii w celu wdrożenia paliatywnej chemioterapii. Od marca do maja 2013 roku pacjent otrzymał 4 kursy chemioterapii w skojarzeniu cisplatin z winorelbina. Tolerancja cytostatyków była dość dobra, w badaniach dodatkowych bez odchyśleń od stanu prawidłowego. Uzyskano znaczącą poprawę stanu klinicznego chorego.

W dniu 17 maja 2013 roku wykonano kontrolną TK klatki piersiowej, w którym stwierdzono:



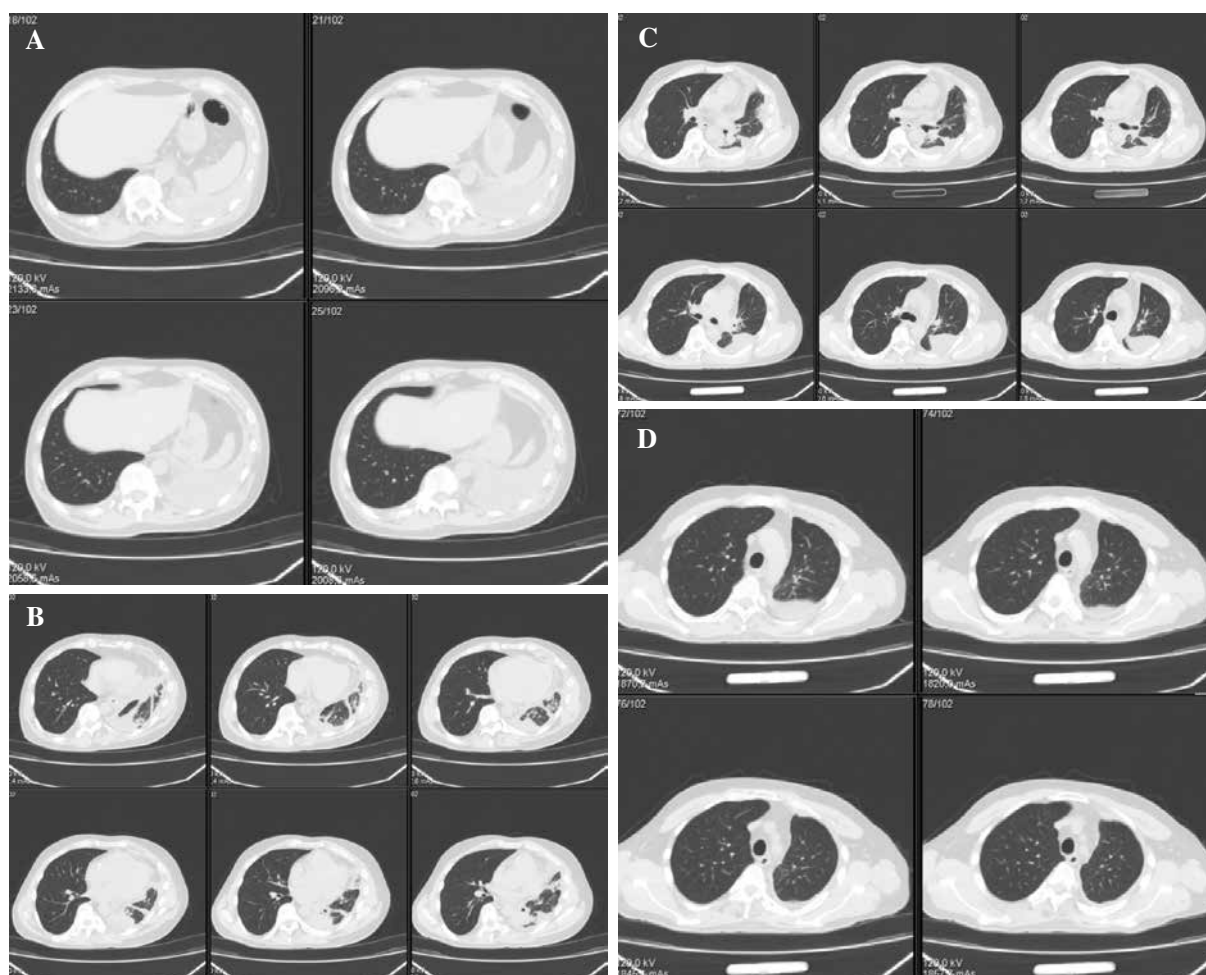
Rycina 1. Tomografia komputerowa klatki piersiowej z 24 lutego 2013 roku

- w niedodmowym płucu lewym widoczny położony przywznowkowo, w części dolnośrodkowej, naciek wielkości około 23 mm — obraz TK wskazuje na regresję nacieku nowotworowego — któremu towarzyszy niewielka ilość płynu opłucnowego, w szczycie grubości powyżej 10 mm;
- po prawej stronie okolica stawu poprzeczno-żebrowego (segment 11) zniszczona przez naciek

- rozciągający się na długości 54 mm, grubości 15 mm (poprzednio grubość 35 mm). Obraz wskazuje na regresję przerzutów do ściany klatki piersiowej;
 - w prawym płucu poprzednio uwidoczniono dwa niespecyficzne cienie drobnoguzkowe o wielkości 5 i 3 mm w płacie środkowym i szczycie — obecnie zmiany niewidoczne. Charakter nieokreślony — regresja przygodnych ziarniniaków lub meta;
 - w częściowo widocznej wątrobie, w płacie prawym, po dożylnym podaniu środka cieniującego w algorytmie obrazowania klatki piersiowej (poprzednie badanie w lutym 2013) uwidoczniono 3 hipodensyjne, wskazujące na meta ogniska: 12, 23 i 27 mm. Obecnie zakres badania obejmuje pole podprzeponowe — regresja wielkości do 13 mm (poprzednio 23 mm);
 - pojedyncze węzły chłonne rozwidlenia tchawicy poprzednio powiększone do 12 mm, obecnie niepowiększone: 6–7 mm;
 - podprzeponowo, zaotrzewnowe, położone po lewej stronie węzły chłonne, widoczne do poziomu naczyń nerkowych nieznacznie powiększone: 9–10 mm.
- Obraz odpowiada częściowej regresji zmian w przebiegu nowotworu płuca lewego (ryc. 2).

Pacjenta ponownie hospitalizowano w dniach 17–25 września 2013 roku. Znajdował się on w stanie ogólnym dobrym, badanie dodatkowe krwi prawidłowe, bez zaburzeń wentylacji w spirometrii. W kontrolnym badaniu TK klatki piersiowej wykonanym w dniu 19 września wykazano:

- w niedodmowym płucu lewym widoczny położony przywznowkowo, w części dolnośrodkowej, naciek wielkości około 38 mm, modelujący ścianę i światło oskrzela dolnopłatowego. Obraz TK wskazuje na progresję nacieku nowotworu. Towarzyszy temu niewielka ilość płynu opłucnowego — w szczycie grubości powyżej 10 mm;
- po prawej stronie okolica stawu poprzeczno-żebrowego (segment 11) zniszczona przez naciek rozciągający się na długości 60 mm, grubości 13 mm (poprzednio grubość 15 mm). Obraz wskazuje stacjonarny meta do ściany klatki piersiowej;
- w obu płucach bardzo liczne cienie mikronodularne o wielkości od 2 do 4 mm, co wskazuje na rozsiew drogą krwi;
- w częściowo widocznej wątrobie, w płacie prawym, po dożylnym podaniu środka cieniującego w algorytmie obrazowania klatki piersiowej, uwidoczniono kilka hipodensyjnych ognisk wskazujących na meta, wielkości od 7 do 21 mm. Progresja od poprzedniego TK z maja 2013 roku;
- węzły chłonne rozwidlenia tchawicy i inne śródpiersiowe niepowiększone — do 6 mm;
- podprzeponowo, zaotrzewnowe węzły chłonne, widoczne do poziomu naczyń nerkowych niepowiększone — do 5 mm.



Rycina 2. Tomografia komputerowa klatki piersiowej z 17 maja 2013 roku

Obraz rozsianych zmian w płucach i nowych zmian docelowych w wątrobie odpowiada progresji choroby (ryc. 3).

Biorąc pod uwagę dobry stan sprawności chorego, udokumentowano progresję procesu nowotworowego, wykrytą delecję w eksonie 19. genu *EGFR* w badaniu molekularnym, pacjenta zakwalifikowano do chemioterapii drugiej linii z wykorzystaniem inhibitorów kinazy tyrozynowej (TKI, *tyrosine kinase inhibitor*).

W dniu 24 września 2013 roku, po spełnieniu kryteriów włączenia do programu lekowego i podpisaniu świadomej zgody na leczenie, włączono erlotynib w dawce 150 mg raz dziennie.

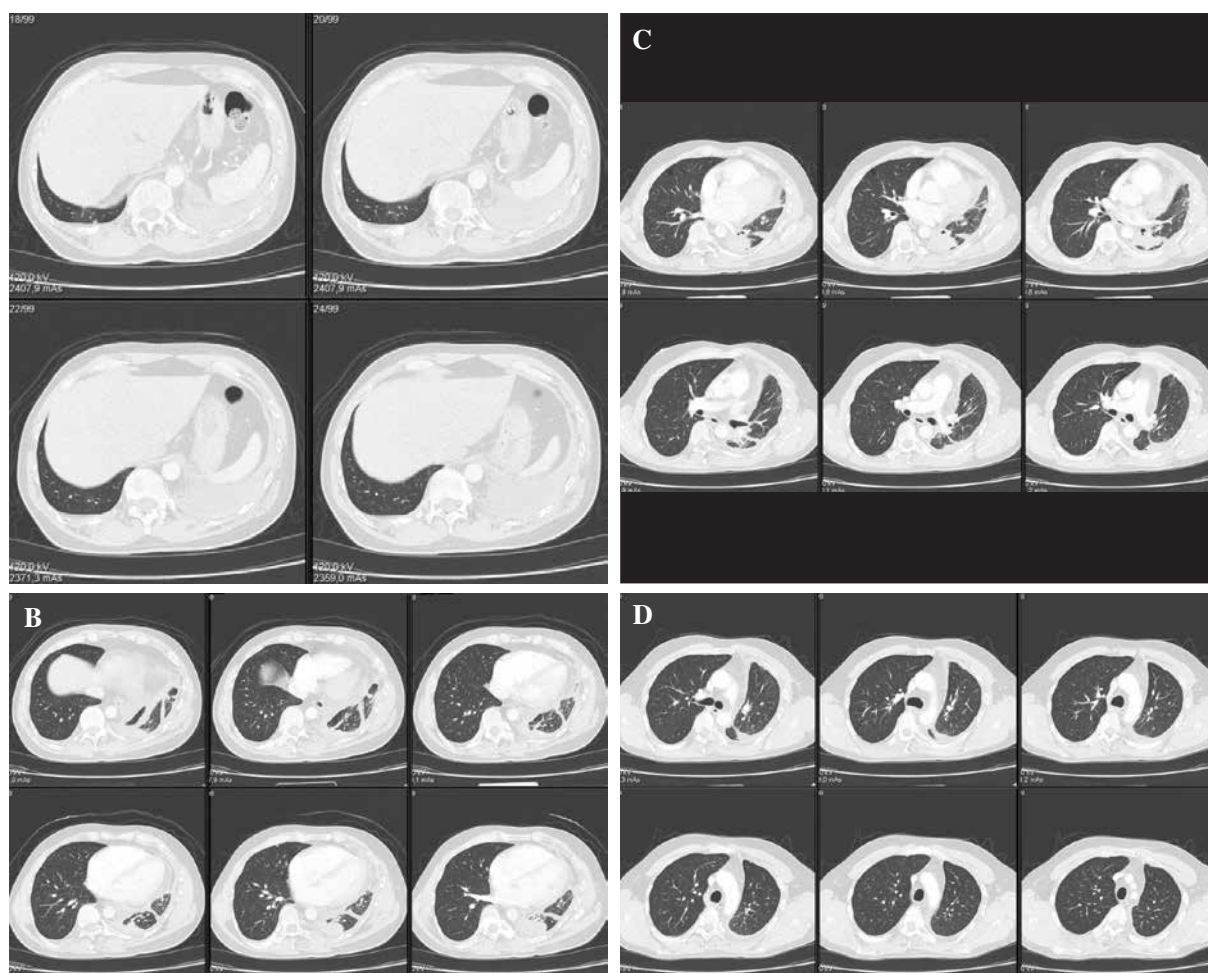
Po tygodniu stosowania erlotynibu na skórze głowy i klatki piersiowej, szczególnie twarzy, pojawiły się zmiany skórne w 3. stopniu toksyczności. Zastosowano tygodniową przerwę w leczeniu, uzyskując zmniejszenie nasilenia wysypki skórnej do 1. stopnia, po czym ponownie zalecono stosowanie leku w dawce należytnej.

Obserwowano szybki nawrót zmian skórnych, w związku z czym w październiku podjęto decyzję o zmniejszeniu dawki erlotynibu do 100 mg/dobę.

W wyniku redukcji dawki wykwity skórne w postaci wysypki krostkowo-grudkowej o znacznie mniejszym nasileniu występowały na skórze twarzy i tułowia, bez tendencji do zlewania i narastania.

Kolejne badania kontrolne wykonane na oddziale w listopadzie wykazały dalszą regresję choroby podstawowej, w aktualnym badaniu ultrasonograficznym (USG) jamy brzusznej nie uwidoczniło zmian przerzutowych w wątrobie. W badaniach laboratoryjnych, poza nieznacznie podwyższoną wartością bilirubiny całkowitej, nie stwierdzono innych odchyleń od wartości referencyjnych.

W TK klatki piersiowej z 27 listopada stwierdzono: w niedodmowym płucu lewym, położony przywnękowo naciek 22 mm, niewielką ilość płynu w opłucnej przy-
podstawnie. Nie stwierdzono płynu w okolicy szczytu (w poprzednim badaniu grubość > 10 mm). Po prawej stronie okolica stawu poprzeczno-żebrowego (segment 11) zniszczona przez naciek rozciągający się na długości 50 mm, grubości 12 mm (poprzednio 15 mm) — regresja. W prawym płucu zmian nie uwidoczniło. Węzły



Rycina 3. Tomografia komputerowa klatki piersiowej z 19 września 2013 roku

chłonne, zarówno śródpiersia, jak i zaotrzewnowe, były niepowiększone.

Pacjent pozostawał w stanie ogólnym dobrym (stopień sprawności Zubrod 0), bez jakichkolwiek dolegliwości ze strony układu oddechowego, z uwagi na znaczne zmniejszenie nasilenia zmian skórnych od grudnia 2013 roku przywrócono dawkę erlotynibu 150 mg/dobę.

W ostatnio wykonanym badaniu kontrolnym wykonanym na oddziale w styczniu 2014 roku wykazano dalszą regresję zmian nowotworowych w płucach.

W obrazie TK klatki piersiowej z dnia 23 stycznia 2014 roku stwierdzono: płuco lewe rozprężone, o mniejszej objętości, wykazuje obszar niespecyficzny wielkości 12 mm, położony w okolicy oskrzela dolnopłátowego. Oskrzelka mają zachowaną drożność. Niewielka ilość płynu w opłucnej przypadkowo — separacja blaszek średnio 17 mm. Po prawej stronie okolica stawu poprzeczno-żebrowego (na wysokości segmentu 11) znisz-

czona przez naciek rozciągający się na długości 70 mm, grubości 8 mm — dalsza regresja meta do ściany klatki piersiowej. W płucu prawym zmian nie uwidoczniło. W dole lewego płuca pomniejszenie objętości mięszu i linijne cienie i zagęszczenia położone na niewielkiej przestrzeni, przyśródpiersiowo. Wnęka nieco szersza, zrotowana. Oskrzelka dolnopłátowe drożne. Węzły chłonne śródpiersiowe oraz podprzeponowe, zaotrzewnowe niepowiększone (ryc. 4).

Pacjent pozostaje w dobrym stanie ogólnym, poza utrzymującą się wysypką na skórze twarzy i tułowia, o miernym nasileniu. W związku z obserwowaną dalszą regresją zmian radiologicznych w płucach chorego zakwalifikowano do kontynuacji leczenia TKI. Kontynuuje leczenie erlotynibem do dnia dzisiejszego, w kontrolnych badaniach laboratoryjnych nie stwierdza się odchyleń od wartości referencyjnych, normalizacja podwyższonej w jednym z kolejnych badań wartości bilirubiny całkowitej.



Rycina 4. Tomografia komputerowa klatki piersiowej z 23 stycznia 2014 roku

Omówienie

Powyższy przypadek pokazuje, że włączenie terapii ukierunkowanej molekularnie w drugiej linii leczenia dało pacjentowi szansę na wydłużenie czasu przeżycia bez progresji choroby, przy zachowaniu dobrej jakości życia. Jedynym objawem niepożądanym była wysypka (świadcząca również o odpowiedzi na leczenie), którą udało się ustabilizować.

Niezmiernie istotnym etapem w procesie leczenia NDRP jest diagnostyka. Wczesne, odpowiednie zdiagnozowanie pacjenta pozwala na szybkie rozpoczęcie właściwego leczenia.

Komentarz

Dariusz M. Kowalski

Przedstawiono opis przypadku 40-letniego chorego z rozpoznaniem rakiem gruczołowym i mutacją aktywującą genu *EGFR*. W pierwszej linii leczenia zastosowano chemioterapię opartą na cisplatinie i winorelbine, a następnie ze względu na obiektywną progresję erlotynib jako leczenie drugiej linii. Najczęstszym działaniem niepożądanym inhibitorów kinaz tyrozynowych (TKI) jest wysypka występująca u około 80% chorych. Lecze-

Piśmiennictwo

1. Krzakowski M., Jassem J., Dziadziuszko R. i wsp. Nowotwory płuca i opłucnej oraz śródpiersia. Onkologia w praktyce klinicznej. Zalecenia postępowania diagnostyczno-terapeutycznego w nowotworach złośliwych — 2013 rok. Tom I. Via Medica, Gdańsk 2013; 86–88.
2. Jassem J., Biernat W., Bryl M. i wsp. Rola systemowych metod leczenia u chorych na niedrobnokomórkowego raka płuca i złośliwego międzybłoniaka opłucnej; uaktualnione zalecenia ekspertów. Nowotwory. J. Oncol. 2014; 64: 61–75.
3. Milanowski J., Szmygin-Milanowska K. Leczenie zaawansowanego niedrobnokomórkowego raka płuca — w którym miejscu jesteśmy? Pneumonol. Alergol. Pol. 2013; 81: 55–57.
4. Shepherd F.A., Rodrigues Pereira J., Ciuleanu T. i wsp. Erlotinib in previously treated non-small-cell lung cancer. N. Engl. J. Med. 2005; 353: 123–132.
5. Paez J.G., Janne P.A., Lee J.C. i wsp. EGFR mutations in lung cancer: correlation with clinical response to gefitinib therapy. Science 2004; 304: 1497–1500.
6. Lynch T.J., Bell D.W., Sordella R. i wsp. Activating mutations in the epidermal growth factor receptor underlying responsiveness of non-small-cell lung cancer to gefitinib. N. Engl. J. Med. 2004; 350: 2129–2139.

nie samej wysypki, jak również kontynuacja lub zmiana dawkowania TKI zależą od stopnia nasilenia wysypki według *Common Toxicity Criteria (CTC)*. Ocena jest oceną jakościowo-ilościową z uwzględnieniem procentu powierzchni skóry objętej zmianami. Do 2. stopnia włącznie nie jest konieczne przerywanie leczenia TKI, a jedynie zastosowanie leczenia miejscowego i/lub antybiotykoterapii (doksycyklina). W przypadku stopnia 3. toksyczności dopuszcza się możliwość redukcji dawki TKI. W stopniu 4. zawsze należy przerwać leczenie TKI i wdrożyć intensywną opiekę do czasu zmniejszenia się toksyczności skórnej do stopnia 2.