

Łukasz Spsychalski, Katarzyna Szyszka-Barth

¹Wielkopolskie Centrum Pulmonologii i Torakochirurgii im. Eugenii i Janusza Zeylandów, Oddział Onkologii Klinicznej z Pododdziałem Diennej Chemioterapii w Poznaniu

Diagnostyka chorej na raka gruczołowego płuca w IV stopniu zaawansowania z obecnością mutacji aktywującej w genie *EGFR* ze współistniejącym skąpodrzewiakogwiaździakiem mózgu

Diagnosis of the patient with stage IV adenocarcinoma of the lung harbouring *EGFR* activating mutation with the coexisting oligoastrocytoma of the brain

Adres do korespondencji:

Dr n. med. Łukasz Spsychalski
 Wielkopolskie Centrum
 Pulmonologii i Torakochirurgii
 im. Eugenii i Janusza Zeylandów
 Oddział Onkologii Klinicznej
 z Pododdziałem Diennej
 Chemioterapii w Poznaniu
 e-mail: lpsychalski@wp.pl

Onkologia w Praktyce Klinicznej
 2014, tom 10, supl. G, G36–G37
 Copyright © 2014 Via Medica
 ISSN 1734–3542
 www.opk.viamedica.pl

STRESZCZENIE

Rak płuca jest najczęściej występującym nowotworem złośliwym w Polsce. Spośród nowotworów złośliwych jest najczęstszą przyczyną zgonów zarówno u kobiet, jak i u mężczyzn. Około 40% wszystkich raków płuca stanowi rak gruczołowy. U chorych na niedrobnokomórkowego raka płuca rasy kaukaskiej mutacje aktywujące w genie *EGFR* stwierdza się w około 10% przypadków. Spośród wszystkich diagnozowanych guzów mózgu zaledwie 2,3% stanowi skąpodrzewiakogwiaździak.

Słowa kluczowe: rak gruczołowy płuca, mutacja w genie *EGFR*, skąpodrzewiakogwiaździak

ABSTRACT

Lung cancer is the most common malignant neoplasm diagnosed in Poland. It is also the leading cause of cancer-related deaths in men as well as in women. Among all lung cancers approximately 40% are adenocarcinomas. *EGFR* activating mutations are present in approximately 10% of caucasian patients with non-small cell lung cancer. Among all diagnosed brain tumors only 2.3% are oligoastrocytomas.

Key words: adenocarcinoma of the lung, *EGFR* activating mutation, oligoastrocytoma

Onkol. Prak. Klin. 2014; 10, supl. G, G36–G37

Opis przypadku

Chora w wieku 58 lat z rozpoznaniem raka gruczołowego płuca lewego w IV stopniu zaawansowania ze stwierdzoną mutacją w eksonie 21. genu *EGFR* została przyjęta w dniu 23 października 2013 roku na Oddział Onkologii Klinicznej Wielkopolskie Centrum Pulmonologii i Torakochirurgii w Poznaniu w celu kwalifikacji do leczenia drobnocząsteczkowymi inhibitorami kinazy tyrozynowej.

U chorej w dniu 31 lipca 2008 roku przeprowadzono metodą VATS (*video-assisted thoracic surgery*) lobektomię dolną lewą z limfadenektomią. Zmianę w płucu wykryto podczas badań przesiewowych (niskodawkowa tomografia komputerowa klatki piersiowej), na które chora została skierowana z powodu długoletniego palenia tytoniu (od 20. do 55. roku życia 20 papierosów na dobę — 35 paczkolet). W chwili rozpoznania nowotworu u kobiety nie obserwowano objawów klinicznych choroby. Na podstawie badania histopatologicznego

materiału operacyjnego rozpoznano raka oskrzeliko-pęcherzykowego (*carcinoma bronchioalveolare*), stopień zaawansowania patologicznego IA (pT1pN0), zabieg radykalny mikroskopowo, w kikucie oskrzela nie stwierdzono komórek nowotworowych. Ze względu na stopień zaawansowania chora nie wymagała uzupełniającego leczenia cytostatycznego ani radioterapii. Od 2008 roku chora odbywała regularne wizyty kontrolne w Poradni Onkologicznej.

W sierpniu 2013 roku na podstawie tomografii komputerowej klatki piersiowej stwierdzono wznowę procesu nowotworowego (w obu płucach rozsianie bardzo liczne ogniska przerzutowe o średnicy 4–10 mm, część pierścieniowatych z centralnym rozpadem). Ze względu na dolegliwości bólowe kręgosłupa lędźwiowego wykonano scyntyografię kośćca. Stwierdzono podwyższoną akumulację znacznika osteotropowego w VII żebrze po stronie prawej sugerującą obecność zmiany przerzutowej. W celu potwierdzenia charakteru nowotworowego zmian guzkowych w płucach oraz określenia typu histologicznego we wrześniu 2013 roku wykonano diagnostyczny VATS po prawej stronie z resekcją klinową guzków płuca. W badaniu histopatologicznym materiału operacyjnego stwierdzono w obrębie mięszu płuca rozsiane guzki o utkaniu gruczolakoraka (*adenocarcinoma subtype lepidic partim acinar*). Ze względu na rozpoznanie raka gruczołowego zlecono oznaczenie mutacji w genie *EGFR* (*epidermal growth factor receptor*). Wykryto aktywującą mutację w genie *EGFR* (substytucja L858R w eksonie 21. genu *EGFR*). Stwierdzono dziki typ genu *EGFR* w zakresie pozostałych badanych mutacji.

Przy przyjęciu na oddział w celu kwalifikacji do leczenia inhibitorami kinazy tyrozynowej EGFR stan ogólny chorej był dobry — stopień sprawności (PS, *performance status*) według skali Zubroda wynosił 1. Podmiotowo chora zgłaszała okresowo występujące od kilku tygodni bóle głowy. W badaniu przedmiotowym zanotowano: szmer pęcherzykowy ściszony nad polem płucnym lewym, czynność serca miarowa około 70/min, tony serca głośne, prawidłowo akcentowane; blizny pooperacyjne czyste, brzuch — miękki, niebolesny, bez oporów patologicznych, perystaltyka zachowana, objaw Goldflama obustronnie ujemny, w badaniu palacyjnym obwodowe węzły chłonne niewyczuwalne, kościec na ucisk niebolesny. W badaniu neurologicznym nie wykazano odchyłań. W trakcie hospitalizacji wykonano

badania obrazowe. W tomografii komputerowej klatki piersiowej uwidoczniono w obu płucach rozsianie bardzo liczne ogniska przerzutowe o średnicy do 11 mm. W tomografii komputerowej głowy uwidoczniono w lewym płacie czołowym w warstwach korowych gładkościenną jamę 20 × 29 mm, na jej poziomie w korze czołowej kilka zwapnień, w istocie białej w otoczeniu niejednorodnie hipodensyjne obszary. Całość o wymiarach poprzecznych 48 × 45 mm wykazywała efekt masy. Obraz niejednoznaczny — torbielowato-lite ognisko przerzutowe do różnicowania ze zmianą pierwotną. W celu doprecyzowania charakteru zmiany w ośrodkowym układzie nerwowym wykonano rezonans magnetyczny, którego wynik nie dał jednoznacznej odpowiedzi — w różnicowaniu z ogniskiem przerzutowym można brać pod uwagę zmianę pierwotną (skąpodrzewiak?). Zalecono konsultację neurochirurgiczną, chorą wstępnie zakwalifikowano do zabiegu neurochirurgicznego w Klinice Neurochirurgii Uniwersytetu Medycznego w Poznaniu.

W dniu 25 listopada 2013 roku wykonano kraniotomię czołową lewostronną z makroskopowo całkowitym usunięciem guza mózgu. W badaniu immunohistochemicznym materiału operacyjnego stwierdzono następujący profil immunofenotypowy komórek nowotworowych: p53–, IDH1+, INA+, Olig2+, GFAP+, Ki-67 dodatni w mniej niż 50% jąder komórkowych. Obraz histologiczny ustalony na podstawie wyników badań immunohistochemicznych odpowiada rozpoznaniu *oligoastrocytoma*. Obecność mutacji IDH1 oraz dodatni odczyn na obecność interneksyny alfa wskazujący na delecję 1p, 19q (do potwierdzenia w badaniach molekularnych) jest pozytywną przesłanką rokowniczą. Jednak względnie wysokie odsetki dodatnich jąder w odczynach na obecność antygenów proliferacyjnych mogą wskazywać na wcześniejszą wznowę. Stopień złośliwości biologicznej według Światowej Organizacji Zdrowia (WHO, *World Health Organization*) określono na II. Chorą konsultowano radioterapeutycznie — ze względu na współistniejący nowotwór płuca oraz II stopień złośliwości biologicznej nowotworu ośrodkowego układu nerwowego odstąpiono od radioterapii uzupełniającej.

Z uwagi na brak objawów neurologicznych chorą zakwalifikowano do leczenia drobnocząsteczkowymi inhibitorami kinazy tyrozynowej EGFR, znajduje się pod stałą kontrolą Poradni Neurochirurgicznej, z okresowo wykonywanym rezonansem magnetycznym mózgowia.

Komentarz

Dariusz M. Kowalski

Obecnie obowiązująca klasyfikacja raków gruczołowych płuca nie obejmuje postaci raka oskrzeliko-pęcherzykowego. Został on zastąpiony określeniem

raka gruczołowego „*in situ*”. Wprowadzono również typ raka przedinwazyjnego i o małej inwazji. Typy rak inwazyjnego nie uległy zmianie. W 2015 roku spodziewana jest nowa klasyfikacja Światowej Organizacji Zdrowia (WHO) raka płuca. Efektywność leczenia TKI z współwystępowaniem drugiego nowotworu pierwotnego jest nieznana.