

Zygmunt Konieczny

Oddział Pulmonologiczny z Pododdziałem Chemioterapii, Samodzielny Publiczny Zakład Opieki Zdrowotnej Zespół Opieki Zdrowotnej w Głuchołazach

Erlotinib w pierwszej linii leczenia u 70-letniego chorego na raka gruczołowego płuca

Erlotinib in first-line treatment of 70-years old patient with pulmonary adenocarcinoma

Adres do korespondencji:

Lek. Zygmunt Konieczny
 Oddział Pulmonologiczny
 z Pododdziałem Chemioterapii
 Samodzielny Publiczny Zespół
 Opieki Zdrowotnej
 ul. Lompy 2, 48-340 Głuchołazy
 Tel.: +48 (77) 439 25 88
 Faks: +48 (77) 439 25 88
 e-mail: zygmun-konieczny@wp.pl

STRESZCZENIE

Rak płuca jest najczęściej występującym nowotworem złośliwym u mężczyzn i trzecim w kolejności u kobiet po raku piersi i jelita grubego. Stanowi on najczęstszą przyczynę zgonów z powodu nowotworów u mężczyzn, a także kobiet. Rozpoznanie ustalane jest zwykle w zaawansowanym stadium choroby, co ogranicza możliwości terapii do zastosowania leczenia paliatywnego lub jedynie objawowego. Wprowadzenie leków ukierunkowanych molekularnie dla wyselekcjonowanych grup chorych w stopniach III i IV niedrobnokomórkowego raka płuca (NDRP) stwarza szansę uzyskania korzyści w zakresie czasu przeżycia przy dobrej jakości życia i dobrej tolerancji leczenia. Przedstawiony przypadek 70-letniego chorego z NDRP (rak gruczołowy) stanowi klasyczny przykład kwalifikacji, przebiegu i tolerancji leczenia przy zastosowaniu erlotynibu.

Słowa kluczowe: rak płuca, leki ukierunkowane molekularnie, erlotynib

ABSTRACT

Lung cancer is the most frequently cancer in men and the third most frequently type of cancer in women after breast and colon cancer. Lung cancer is the main cause of cancer-related deaths in men and in women too. The majority of patients is diagnosed with advanced stage of disease and the possibility of treatment is limited for palliative or symptomatic care. The introduction targeted molecular therapy in selected groups of patients in stage III and IV with non-small-cell lung cancer (NSCLC) and with activating *EGFR* gene mutation significantly improve progression free survival (PFS) and quality of life. The tolerance of therapy with tyrosine kinase inhibitors (TKI) is good. Here, a case of 70-years old men with NSCLC (adenocarcinoma) presented classical example qualification, course and tolerance of treatment in therapy with erlotinib.

Key words: lung cancer, targeted molecular therapy, erlotinib, TKI

Onkol. Prak. Klin. 2014; 10, supl. G, G49–G51

Onkologia w Praktyce Klinicznej
 2014, tom 10, supl. G, G49–G51
 Copyright © 2014 Via Medica
 ISSN 1734-3542
 www.opk.viamedica.pl

Wstęp

W ciągu roku w Polsce stwierdza się około 22 000 nowych zachorowań na raka płuca. W tej grupie około 80% stanowi rak niedrobnokomórkowy płuca (NDRP) [1]. Rozpoznanie choroby ustala się zwykle w zaawansowanym stadium (IIIB, IV) — ponad 60% nowych zachorowań. Na tym etapie możliwe jest zastosowanie leczenia paliatywnego, które obejmuje chemioterapię,

leki ukierunkowane molekularnie i radioterapię [2]. Znaczną część chorych z zaawansowanym NDRP ze względu na niekorzystne czynniki prognostyczne kwalifikuje się jedynie do leczenia objawowego, bez aktywnego leczenia onkologicznego. Leczenie systemowe na tym etapie choroby obejmuje zastosowanie cytostatyków i leków ukierunkowanych molekularnie [2]. Cytostatyki są zlecane w postaci schematu dwulekowego, w którym jednym lekiem jest cisplatyna lub jej

pochodna, zaś drugim lekiem mogą być gemcytabina, winorelbina, pemetreksed, paklitaksel, docetaksel, a niekiedy etopozyd.

Obecnie w ramach kwalifikacji do leczenia systemowego powinno uwzględniać się obecność mutacji aktywujących w genie kodującym receptor dla naskórkowego czynnika wzrostu (EGFR, *epithelial growth factor receptor*) w grupie chorych z NDRP i niepłaskonabłonkowym rakiem płuca. W przypadku braku mutacji rozważa się leczenie z zastosowaniem klasycznych cytostatyków. W sytuacji gdy stwierdza się zaburzenia w eksonach 18., 21. lub 19. zaleca się zastosowanie drobnocząsteczkowego inhibitora kinazy tyrozynowej (TKI, *tyrosine kinase inhibitor*). Aktualnie w ramach programów lekowych zastosowanie w ramach takiego leczenia mają dwa odwracalne inhibitory TKI — erlotynib i gefitynib — zarówno jako leczenie pierwszej, jak i drugiej linii, gdy wcześniej nie były stosowane. W pracy przedstawiono przypadek 70-letniego mężczyzny z rozpoznaniem gruczolakoraka płuca w stadium IV. Ze względu na obecność mutacji w genie *EGFR* pacjenta zakwalifikowano do leczenia erlotynibem w pierwszej linii i dzięki temu uzyskano częściową remisję choroby, zachowując dobrą jakość życia przy akceptowalnym nasileniu objawów niepożądanych.

Opis przypadku

Pod koniec stycznia 2013 roku na oddział pulmonologiczny przyjęto 70-letniego mężczyznę ze skierowaniem od lekarza rodzinnego z powodu płynu w lewej jamie opłucnowej i z podejrzeniem procesu rozrostowego w zakresie płuca lewego. W wywiadzie chory podawał występowanie od około 4 tygodni bólu w klatce piersiowej, pojawiającego się samoistnie oraz podczas kaszlu i ruchu. Dodatkowo w tym okresie zaobserwował u siebie pogarszającą się tolerancję wysiłku. Wspominał również o męczącym, suchym kaszlu. Kilkanaście lat temu pacjent przeżył zapalenie trzustki. Choruje przewlekle na dnę moczanową. Innych chorób przebytych lub aktualnie toczących się o charakterze przewlekłym nie podawał. Przez całe życie, aż do chwili zachorowania, pracował jako rolnik. Papierosy palił w przeszłości (łącznie 30 paczkolet), obecnie od 10 lat nie pali.

W chwili przyjęcia stan pacjenta określono jako dobry (PS 1). W badaniu przedmiotowym stwierdzono między innymi stłumienie wypuku i zniesienie szmerów oddechowych nad dolnym lewym polem płucnym. W obrazie RTG klatki piersiowej wykazano jednolite zacinienie pola dolnego lewego spowodowane obecnością płynu w lewej jamie opłucnowej. Obecność dużej ilości płynu w lewej jamie opłucnowej potwierdzono badaniem ultrasonograficznym (USG). W dniu 4 lutego 2013 roku wykonano bronchofiberoskopię — w oskrzelu

IX segmentu po lewej stronie stwierdzono obecność tworu guzowatego całkowicie wypełniającego światło oskrzela, dodatkowo oskrzele X segmentu było całkowicie zamknięte przez ucisk z zewnątrz.

W pozostałych badaniach poza podwyższonym OB 92 i podwyższonym poziomem białka ostrej fazy (CRP, *C-reactive protein*) 48 (norma 5) nie wykazano innych nieprawidłowości. W dniu 18 lutego 2013 roku otrzymano wynik badania histopatologicznego materiału pobranego w czasie bronchofiberoskopii — rak gruczolowy brodawkowaty. W pobranym w czasie hospitalizacji płynie opłucnowym nie stwierdzono obecności komórek nowotworowych. Zdecydowano o skierowaniu materiału histopatologicznego do badania na obecność mutacji genu *EGFR*. Wynik otrzymano 8 marca 2013 roku — wykazano obecność mutacji genu *EGFR* pod postacią delekcji w eksonie 19.

W związku z powyższym ponownie przyjęto pacjenta na oddział pulmonologiczny w celu wykonania aktualnych badań wymienionych w warunkach programu lekowego dla NDRP przed rozpoczęciem leczenia inhibitorem kinazy tyrozynowej (TKI) — w tym przypadku erlotynibem. W RTG klatki piersiowej wykazano ponownie zacinienie pola dolnego i dodatkowo środkowego lewego z powodu nagromadzonego płynu opłucnowego. Wykonano ponownie punkcję opłucnową, ewakuując około 1500 ml płynu. W badaniu bronchofiberoskopowym, jak poprzednio, opisano twór guzowaty w oskrzelu IX segmentu po stronie lewej. W USG jamy brzusznej nie stwierdzono ognisk o charakterze przerzutów. Badania laboratoryjne krwi poza podwyższonymi poziomami OB (32) i CRP (24) bez istotnych nieprawidłowości.

W dniu 19 marca 2013 roku wykonano tomografię komputerową (TK) klatki piersiowej. W dolnej części wnęki płuca lewego wykryto zmianę guzowatą o wymiarach 43 × 49 mm. Struktury śródpiersia były przesunięte w lewą stronę. W płucu prawym znaleziono niepoliczalne guzki krągłe o średnicy do 6 mm, najprawdopodobniej odpowiadające zmianom przerzutowym. Płyn w lewej jamie opłucnowej w ilości około 500 ml. Patologiczne złamanie kręgu piersiowego Th 12. Dodatkowo kilka zmian osteolityczno-osteosklerotycznych kręgów, najprawdopodobniej o charakterze przerzutowym.

Na podstawie wyników wymienionych badań określono stan wyjściowy rozpoczęcia leczenia erlotynibem. Zaawansowanie choroby według klasyfikacji guz-węzeł-przerzuty (TNM, *tumor-nodes-metastasis*) oceniono na T2aN1M1b, stopień sprawności na PS 1. Pacjenta zakwalifikowano do leczenia I rzutu erlotynibem w dawce 150 mg na dobę doustnie. Terapię rozpoczęto 20 marca 2013 roku.

Po 4 tygodniach leczenia stan pacjenta dobry PS1, w RTG klatki piersiowej pole dolne lewe o zmniejszonej przejrzystości, na tym tle guzowate zacinienie łączące się cieniami pasmowatymi z dolnym biegunem wnęki.

W badaniu USG zmniejszenie się ilości płynu opłucnowego bez konieczności jego ewakuacji. Po 4 tygodniach leczenia wystąpiły objawy niepożądane pod postacią zlewnej wysypki trądzikowej o znacznym natężeniu obejmujące skórę twarzy, ramion i klatki piersiowej. Pacjent stwierdził jednak, że wysypka, choć nasilona, nie stanowi dla niego problemu, ponieważ był uprzedzony o możliwości jej wystąpienia i z pomocą żony radzi sobie z tym problemem za pomocą powszechnie dostępnych środków kosmetycznych. Po 8 tygodniach leczenia natężenie zmian skórnych jak poprzednio. W badaniu TK klatki piersiowej zmniejszenie się wielkości zmiany guzowatej, obecnie 29 × 23 mm. Dodatkowo z poprzednio obecnych guzków w płucu prawym pozostał tylko jeden o średnicy 5 mm. Również zmniejszenie się ilości płynu opłucnowego. Bez nowych zmian w zakresie układu kostnego. Pacjent nie podawał dolegliwości bólowych ze strony układu kostnego. W pozostałych badaniach bez niepokojących nieprawidłowości, w badaniach obrazowych bez nowych ognisk choroby, dalsza redukcja ilości płynu w opłucnej. W kolejnej wizycie kontrolnej po 4 miesiącach leczenia stwierdzono stabilizację zmian w mięszu płucnym i układzie kostnym przy dalszej redukcji ilości płynu opłucnowego. Zmiany skórne utrzymywały się w podobnym natężeniu, pacjent nie wymagał z tego powodu dodatkowych interwencji i jak poprzednio systematycznie stosował środki kosmetyczne ogólnie dostępne. W kolejnych badaniach kontrolnych obserwowano stabilizację zmian zarówno w mięszu płucnym, jak i układzie kostnym. Objawy niepożądane manifestujące się trądzikową wysypką skórną stopniowo zaczęły się zmniejszać. Obserwacja pacjenta objęła okres 11 miesięcy — przez ten czas bez cech progresji choroby.

Komentarz

Rodryg Ramlau

Opisywany przypadek chorego, u którego potwierdzono obecność delecji w eksonie 19. genu *EGFR*, pokazuje w sposób jednoznaczny, jak istotny jest czas upływający od momentu pierwszej hospitalizacji do uzyskania wyniku diagnostyki molekularnej. Standard, do którego się dąży, to okres nie dłuższy niż 7–10 dni od wykonania bronchofiberoskopii do rozpoczęcia leczenia ukierunkowanego molekularnie.

Omówienie

Rokowanie chorych z zaawansowanym NDRP jest złe. Stosowane leczenie ma charakter wyłącznie paliatywny. Pomimo złego rokowania pacjent odniósł jednak korzyść ze stosowanego leczenia pod postacią częściowej regresji zmian, poprawy tolerancji wysiłku i niewątpliwie długiego okresu wolnego od progresji choroby. Objawy niepożądane, które obserwowano u pacjenta, nie wymagały nadzwyczajnych działań i nie stanowiły poważniejszego utrudnienia w tym leczeniu. Terapie celowane w porównaniu z klasyczną chemioterapią mają niekwestionowaną przewagę pod względem czasu wolnego od progresji (PFS, *progression free survival*), jakości życia i profilu działań niepożądanych [3–5]. Bezdyskusyjna jest również przewaga skuteczności inhibitorów TKI nad klasyczną chemioterapią u chorych na NDRP wykazujących mutację genu *EGFR*.

Piśmiennictwo

1. Wojciechowska U., Didkowska J. Nowotwory w Polsce w 2012 roku. *Nowotwory J. Oncol.* 2013; 63: 197–217.
2. Kowalski D., Krawczyk P. Leczenie niedrobnokomórkowego raka płuca (NDRP) w stadium zaawansowania miejscowego lub rozsiewu w kontekście programu lekowego. *OncoReview* 2013; 3: 96–101.
3. Rosell R., Carcereny E., Gervais R. i wsp. 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, randomized phase 3 trial. *Lancet Oncol.* 2012; 13: 239–246.
4. Zhou C., Wu Y.-L., Chen G. i wsp. Erlotinib versus chemotherapy as first-line treatment for patients with advanced EGFR mutation-positive non-small-cell lung cancer (OPTIMAL, CTONG-0802): a multicentre, open-label, randomized, phase 3 study. *Lancet Oncol.* 2011; 12:735–742.
5. Capuzzo F., Ciuleanu T., Stelmakh L. i wsp. Erlotinib as a maintenance treatment in advanced non-small-cell lung cancer: a multicentre, randomised, placebo-controlled phase 3 study. *Lancet Oncol.* 2010; 11: 521–529.

Wynik omawianego chorego Ośrodek otrzymał po ponad miesiącu od wykonanej bronchofiberoskopii, a leczenie inhibitorem kinazy tyrozynowej rozpoczęto po niemal kolejnych 2 tygodniach. W tym czasie stan chorego uległ pogorszeniu, doszło do dalszej progresji procesu nowotworowego w postaci narastającego płynu w lewej jamie opłucnowej wymagającego odbarczenia. W trakcie wstępnej diagnostyki można było rozważyć pleurodezę farmakologiczną lub chirurgiczną, gdyż niejednokrotnie spotykamy się z sytuacją, w której w tej grupie chorych jesteśmy zmuszeni przerwać leczenie z powodu niekontrolowanego wysięku opłucnowego.