

Barbara Rybacka-Chabros

Katedra i Klinika Pneumonologii Alergologii i Onkologii Uniwersytetu Medycznego w Lublinie

Rola terapii ukierunkowanych molekularnie w leczeniu zaawansowanego niedrobnokomórkowego raka płuca u chorych w podeszłym wieku

Role of molecularly targeted therapy in the management of advanced non-small-cell lung cancer in the elderly

Adres do korespondencji:

Dr n med. Barbara Rybacka-Chabros
Katedra i Klinika Pulmonologii
Alergologii i Onkologii
ul. Jaczewskiego 8, 20-090 Lublin
Tel.: +48 (81) 724 44 31
Faks: +48 (81) 724 48 23
e-mail: pulm.dept@umlub.pl

Onkologia w Praktyce Klinicznej
2014, tom 10, supl. G, G52–G55
Copyright © 2014 Via Medica
ISSN 1734-3542
www.opk.viamedica.pl

STRESZCZENIE

W ostatnich latach wzrasta liczba chorych w podeszłym wieku z niedrobnokomórkowym rakiem płuca typu gruczolowego. Terapia ukierunkowana molekularnie jest alternatywą leczenia dla starszych chorych z powodu niskiego profilu toksyczności. Obecność mutacji aktywujących genu *EGFR* można stwierdzić w materiale z guza pierwotnego i zmian przerzutowych.

Słowa kluczowe: gruczolowy rak płuca, receptor EGFR, terapia ukierunkowana molekularnie, chorzy w podeszłym wieku

ABSTRACT

The increasing number of non-small cell lung carcinoma type adenocarcinoma cases has been observed recently in elderly population. Molecularly targeted therapy remains alternative way of treatment for older patients because low profile of toxicity. Epidermal growth factor receptor gene expression can be detected both in primary tumor and metastatic sites.

Key words: pulmonary adenocarcinoma, EGFR receptor, molecularly targeted therapy, elderly population

Onkol. Prak. Klin. 2014; 10, supl. G, G52–G55

Wstęp

Okolo 75–80% wszystkich raków płuca stanowi rak niedrobnokomórkowy (NDRP), przy czym obecnie najczęściej występującym w tej grupie jest rak gruczolowy [1]. Obserwuje się wzrost liczby nowo zdiagnozowanych chorych na NDRP w starszych grupach wiekowych [1, 2]. edług danych epidemiologicznych wiek powyżej 65 lat uważa się za podeszły. W tym wieku zachodzi większość zmian narządowych, prowadzących do zmiany farmakokinetyki leków. Spowolnienie procesów przemiany materii u ludzi starszych może prowadzić do niekorzystnych

interakcji lekowych i generować większą toksyczność chemioterapii cytoredukcyjnej [3–5]. Wprowadzenie terapii ukierunkowanych molekularnie do leczenia NDRP stało się alternatywą dla chorych na NDRP w starszym wieku, z powodu lepiej tolerowanego profilu toksyczności. Obecność aktywujących mutacji w genie naskórkowego czynnika wzrostu (*EGFR*, *epidermal growth factor receptor*) warunkuje odpowiedź na terapie celowane inhibitorami kinaz tyrozynowych (TKI, *tyrosine kinase inhibitor*) [6, 7]. Mutacje aktywujące można ocenić w materiale pobranym z guza pierwotnego, a także przerzutów odległych (kości, wątroba, centralny układ nerwowy) [8].

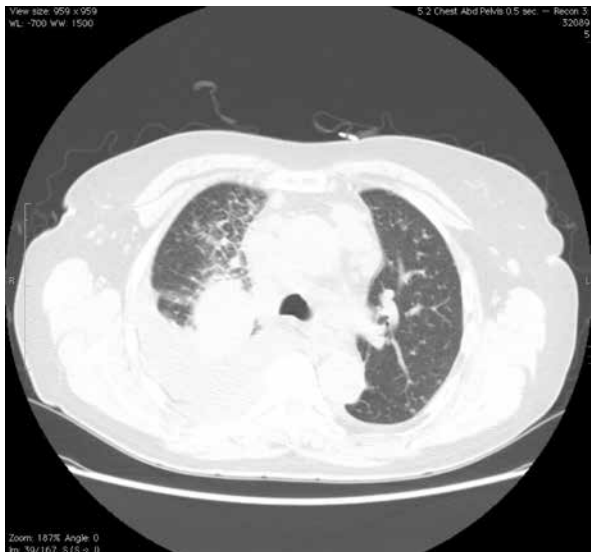
Opis przypadku

Kobieta, lat 65, niepaląca, rolniczka, dotychczas zdrowa, zgłosiła się 15 lutego 2011 roku do lekarza rodzinnego w swojej miejscowości z powodu dolegliwości bólowych w okolicy prawego stawu biodrowego. Kilka dni wcześniej kobieta upadła w domu, w czasie wykonywania prac w gospodarstwie. W badaniu przedmiotowym lekarz rodzinny stwierdził niewielki obrzęk i zasinienie skóry w miejscu urazu oraz ograniczenie ruchomości w prawym stawie biodrowym. Zalecił niesteroidowe leki przeciwzapalne (NSAID, *non-steroidal anti-inflammatory drugs*), okresowe unieruchomienie stawu oraz badanie kontrolne za 2 tygodnie. Z uwagi na stosunkowo niewielki uraz i niewielkie dolegliwości bólowe nie wykonano badania radiologicznego prawego stawu biodrowego. Ograniczenie ruchomości w stawie biodrowym potraktowano jako zmiany zwyrodnieniowe związane z wiekiem, zwłaszcza że kobieta przez całe życie ciężko pracowała fizycznie w rolnictwie. Jednakże mimo stosowanych leków przeciwbólowych i unieruchomienia stawu w ciągu kolejnych dni dolegliwości bólowe narastały. Pojawiła się duszność wysiłkowa, niewielkie krwioplucie, bóle o charakterze kłującym w okolicy prawej łopatki. Chora zgłosiła się ponownie do lekarza rodzinnego, który w badaniu przedmiotowym klatki piersiowej nie stwierdził odchyień od normy, nie zlecił więc wykonania radiogramu klatki piersiowej. Z uwagi na narastający ból i dalsze ograniczenie ruchomości w prawym stawie biodrowym lekarz rodzinny skierował chorą do poradni chirurgicznej, gdzie zgłosiła się 12 marca 2011 roku. Zdjęcie radiologiczne prawego stawu biodrowego wykazało wówczas złamanie szyjki kości udowej z rozległym ogniskiem osteolizy w nasadzie bliższej kości udowej. Pacjentkę skierowano na izbę przyjęć szpitala rejonowego i po konsultacji ortopedycznej zakwalifikowano do zabiegu operacyjnego w trybie planowym. W dniu 20 marca 2011 roku na oddziale ortopedycznym wykonano resekcję bliższej części kości udowej oraz założono protezę poresekcyjną biodra. W wykonanych po operacji w dniu 21 marca badaniach kontrolnych stwierdzono niedokrwistość I stopnia (Hb 9,2 g%), podwyższoną leukocytozę (15 tys./mm³), stężenie D-dimerów (15 tys. ug/l). Z uwagi na podejrzenie zatorowości płucnej (przebyty kilka dni temu rozległy zabieg ortopedyczny) 22 marca wykonano w trybie pilnym tomografię komputerową (TK) w opcji naczyniowej, która wykazała obecność skrzeplin w tętnicy pośrodkowej i prawej gałęzi tętnicy płucnej. Ocena TK klatki piersiowej w oknie płucnym wykazała obecność nieoperacyjnego guza o wymiarach 48 × 67 mm w płucu prawym. Zastosowano typowe leczenie przeciwzakrzepowe z zastosowaniem heparyny drobnocząsteczkowej (LMWH, *low molecular weight heparin*). Odroczone wykonanie diagnostycznej bronchoskopii do czasu ustą-

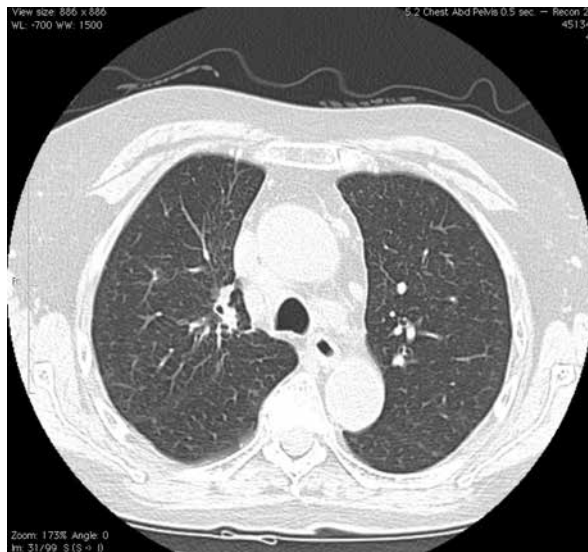
pienia ostrej zatorowości płucnej. Kontrolne badanie komputerowe klatki piersiowej w opcji naczyniowej wykonane 3 tygodnie później nie wykazało już obecności skrzeplin w odgałęzieniach tętnicy płucnej. Bronchoskopia z wykorzystaniem techniki EBUS pozwoliła na rozpoznanie gruczolowego raka płuca.

Z powodu podejrzenia przerzutu guza płuca do prawej kości udowej, resekowaną tkankę kostną wysłano do badania histopatologicznego. Wynik badania potwierdził obecność przerzutu gruczolowego raka płuca do kości. Błoczek parafinowy z materiałem kostnym pobranym w czasie operacji przesłano do pracowni genetyki nowotworów szpitala klinicznego. Stwierdzono aktywującą mutację genu *EGFR* (delecja 15pz w eksonie 19.). W chwili ustalenia rozpoznania stan sprawności chorej w skali ECOG 1. Po konsultacji onkologicznej chorą zakwalifikowano do chemioterapii w schemacie cisplatyna z gemcytabiną jako leczenia pierwszej linii. Z uwagi na obecność przerzutów do kości zalecono stosowanie bisfosfonianów w postaci wlewów dożylnych raz na 3 tygodnie. Przebyty epizod zatorowości płucnej, rak płuca i planowana chemioterapia stawiły chorą w grupie podwyższonego ryzyka nawrotu zatoru płucnego. Zalecono więc profilaktykę przeciwzakrzepową w postaci LMWH przez cały okres leczenia onkologicznego. W dniach 14–20 kwietnia 2011 roku chora otrzymała kurację cytostatyczną w dawkach należnych według ustalonego schematu, z dość dobrą tolerancją. W dniu 5 maja 2011 roku chora zgłosiła się do szpitala w terminie 2. kursu chemioterapii, z objawami znacznego osłabienia, z neutropenią (1500 neutrocytów/mm³) i niedokrwistością (Hb 9,8 g%). W tej sytuacji odroczone podanie chemioterapii, zastosowano czynnik wzrostu dla neutrocytów oraz preparat erytropoetyny. Chemioterapię odroczone do czasu poprawy parametrów hematologicznych. W dniu 20 maja 2011 roku chora zgłosiła się do oddziału chemioterapii w stanie poprawy klinicznej i hematologicznej. Podano 2. kurs chemioterapii według schematu: cisplatyna i gemcytabina, w dawkach należnych. W 8. dobie 2. cyklu w czasie planowanej dolewki gemcytabiny nastąpiło pogorszenie parametrów nerkowych. Stosowano płyny, leki moczopędne, steroidowe, zalecono ocenę za 10 dni. Nie podano planowanej dolewki gemcytabiny. Tomografia komputerowa wykonana 2 tygodnie później jako ocena po 2 niepełnych cyklach chemioterapii wykazała progresję zmian węzłowych w obrębie śródpiersia i zwiększenie masy guza pierwotnego, spełniające kryteria *Response Evaluation Criteria in Solid Tumours* (RECIST) do oceny progresji. Nie stwierdzono obecności przerzutów do centralnego układu nerwowego.

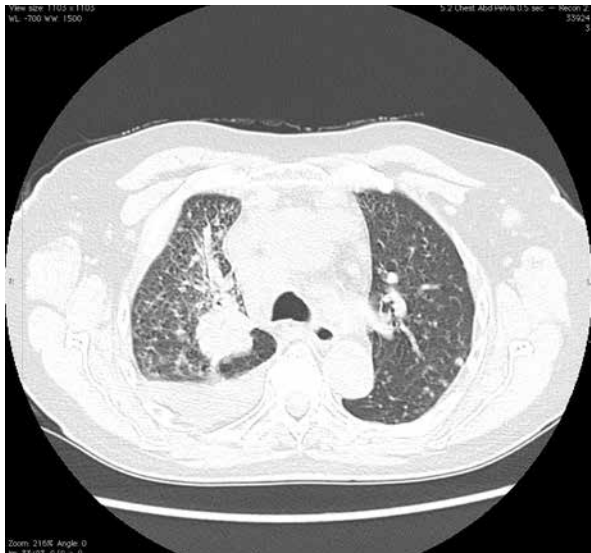
Z uwagi na obecność aktywującej mutacji w genie *EGFR* oraz niepowodzenie chemioterapii pierwszej linii pacjentkę zakwalifikowano do terapii celowanej erlotynibem w drugiej linii leczenia. W dniu 2 lipca



Rycina 1. Guz płuca prawego o typie *adenocarcinoma* w momencie rozpoznania u 65-letniej kobiety



Rycina 3. Guz płuca prawego (*adenocarcinoma*) u 65-letniej kobiety po 19 miesiącach leczenia erlotynibem



Rycina 2. Guz płuca prawego o typie *adenocarcinoma* u 65-letniej kobiety, stan po 2 cyklach chemioterapii (cisplatyna + gemcytabina)

2011 roku rozpoczęto terapię celowaną. Ocena po 2 cyklach leczenia we wrześniu 2011 wykazała stabilizację choroby (SD, *stable disease*). Leczenie kontynuowano przez kolejne 2 miesiące, z dość dobrą tolerancją kliniczną i hematologiczną. Nie obserwowano neutropenii, natomiast utrzymywała się tendencja do niedokrwistości (Hb 10,9–11,2 g%). W 3. miesiącu terapii pojawiła się intensywna wysypka grudkowo-krostkowa, prawie całkowite wyłysienie skóry głowy i rzęs oraz zapalenie spojówek. Na skórze wystąpiły objawy znacznej suchości i świądu. Pacjentka była konsultowana dermatologicznie

i okulistycznie, zalecono stosowanie maści z antybiotykiem, anestezyną i euceryną. Po 2 miesiącach takiego leczenia nastąpiło znaczne złagodzenie objawów skórnych. Z uwagi na istotną poprawę kliniczną w postaci wzrostu masy ciała, zwiększonej tolerancji wysiłku fizycznego (chora obecnie chodzi przy użyciu tylko jednej laski łokciowej) oraz stabilizacji zmian metastatycznych w obrębie układu kostnego i klatki piersiowej zdecydowano o kontynuacji leczenia erlotynibem do chwili obecnej — w sumie 24 miesiące leczenia. W ostatnio przeprowadzonej ocenie klinicznej i radiologicznej (TK z września 2013 roku) wykazano:

- stabilizację zmian mierzalnych w obrębie klatki piersiowej;
- stabilizację zmian przerzutowych w kościach kręgosłupa i żeber.

W badaniach dodatkowych utrzymuje się niewielkiego stopnia niedokrwistość, graniczne wartości parametrów nerkowych pod stałą kontrolą nefrologa, niewielka wysypka na skórze twarzy i tułowia, utrzymująca się ze zmiennym nasileniem od początku stosowania terapii celowanej.

Omówienie

W opisywanym przypadku zastosowanie terapii celowanej erlotynibem pozwoliło na uzyskanie spektakularnej poprawy klinicznej i radiologicznej. Tak znaczną poprawę uzyskano mimo współistnienia wielu niesprzyjających okoliczności. Rozpoznanie raka płuca zostało ustalane u 65-letniej chorej, leczonej od dawna z powodu schorzeń układu sercowo-naczyniowego, w IV stopniu zaawansowania choroby, z obecnością przerzutów odleg-

łych. Przed rozpoczęciem leczenia onkologicznego chora przeżyła obciążający zabieg ortopedyczny powikłany zatorowością płucną. Ponadto nie uzyskano odpowiedzi na chemioterapię cytotredukcijną pierwszej linii, która dodatkowo wygenerowała toksyczność narządową w postaci niewydolności nerek i toksyczność hematologiczną, wymagającą zastosowania czynników wzrostu. Mimo to chora odniosła wymierną korzyść z leczenia erlotynibem, udokumentowaną badaniami dodatkowymi i skutkującą poprawą jakości życia. Przypadek ten potwierdza koncepcję indywidualizacji leczenia chorych na raka płuca w podeszłym wieku [9, 10].

Piśmiennictwo

1. Wojciechowska U., Ditekowska J., Zatoński W. Nowotwory złośliwe w Polsce w 2010 roku. Krajowy Rejestr Nowotworów. Centrum Onkologii — Instytutu im. Marii Skłodowskiej-Curie, Warszawa 2012.
2. Zygulska A.L. Rak płuca u chorych w podeszłym wieku. *Gerontol. Pol.* 2012; 20, 3 : 81–90.
3. Lindeman R.D., Tobin J., Shock N.W. Longitudinal studies on the rate of decline in renal function with age. *J. Am. Geriatr Soc.* 1985; 33: 278–285.
4. Wasil T., Lichtman S.M. Clinical pharmacology issues relevant to the dosing and toxicity of chemotherapy in the elderly. *Oncologist* 2005; 10: 602–612.
5. Lilebaum R. Management of advanced non-small-cell lung cancer in elderly populations. *Clin. Lung Cancer* 2003; 5: 169–173.
6. Gridelli C., Massarelli E., Maione P. i wsp. Potential role of molecularly targeted therapy in the management of advanced non-small cell lung carcinoma in the elderly. *Cancer* 2004; 101: 1733–1744.
7. Jackman D., Yeap Y.B., Lindeman I.N. i wsp. Phase II clinical trial at chemotherapy naïve patients > 70 years of age treated with erlotinib for advanced non-small cell lung cancer. *J. Clin. Oncol.* 2007; 25: 760–766.
8. Daniele L., Cassoni P., Bacillo E. i wsp. Epidermal growth factor receptor gene in primary tumor and metastatic sites from non-small cell lung cancer. *J. Thorac. Oncol.* 2009; 4: 684–688.
9. Pentheroudakis G., Fountzilias G., Kalofouos H.P. i wsp.; Hellenic Cooperative Oncology Group. Palliative chemotherapy in elderly patients with common metastatic malignances: A Hellenic Cooperative Oncology Group analysis of management outcome and clinical benefit predictors. *Crit. Rev. Oncol. Hematol.* 2008; 66: 237–247.
10. Gridelli C., Langer C., Maione P. i wsp. Lung cancer in the elderly. *J. Clin. Oncol.* 2007; 25: 1898–1907.

Komentarz

Rodryg Ramlau

Rozpoznanie u 65-letniej chorej mutacji w genie *EGFR*, jeśli dostępność do inhibitora kinazy w 2011 roku była możliwa, powinno spowodować rozpoczęcie leczenia ukierunkowanego molekularnie jako terapii pierwszej linii. Dzięki temu można było potencjalnie uniknąć

toksycznego działania chemioterapii paliatywnej, którą podano w niepełnych dawkach, co mogło wpłynąć na brak jej skuteczności. Dwuletni okres leczenia erlotynibem z uzyskaną stabilizacją procesu nowotworowego oraz poprawą jakości życia potwierdza pełne uzasadnienie podjęcia właściwej decyzji terapeutycznej umożliwiającej wielomiesięczne leczenie pomimo występujących dermatologicznych działań niepożądanych.