

Marta Skoczek, Grzegorz Czyżewicz

Oddział Onkologiczny, Krakowski Szpital Specjalistyczny im. Jana Pawła II

Terapia drugiej linii erlotynibem u niepalącej pacjentki z uogólnionym rakiem niedrobnokomórkowym płuca z obecnością mutacji aktywującej w genie *EGFR*

Second line erlotinib therapy in a non-smoking patient with metastatic non-small-cell lung cancer harbouring *EGFR* mutation

Adres do korespondencji:

Lek. Marta Skoczek
 Oddział Onkologiczny
 Krakowski Szpital Specjalistyczny
 im. Jana Pawła II
 ul. Prądnicka 80, 31-202 Kraków
 e-mail: m.skoczek@szpitaljp2.krakow.pl

STRESZCZENIE

Rak niedrobnokomórkowy płuca (NDRP) najczęściej jest rozpoznawany w stadium miejscowo zaawansowanym lub uogólnionym. Wyniki badań randomizowanych wykazały, że w wybranej grupie pacjentów z uogólnionym NDRP zastosowanie terapii celowanych molekularnie wydłuża czas wolny od progresji choroby w porównaniu z chemioterapią paliatywną, przy korzystniejszym profilu toksyczności oraz lepszej jakości życia chorych. Gefitynib i erlotynib — drobnocząsteczkowe inhibitory kinazy tyrozynowej (TKI) receptora dla naskórkowego czynnika wzrostu (EGFR) mogą być stosowane w praktyce klinicznej w leczeniu pierwszego rzutu u chorych na uogólnionego NDRP z mutacją aktywującą w genie *EGFR* oraz w kolejnych liniach leczenia po niepowodzeniu co najmniej jednego schematu chemioterapii. Celem pracy jest przedstawienie przypadku wielomiesięcznej terapii erlotynibem prowadzonej u niepalącej pacjentki z uogólnionym NDRP z obecnością mutacji aktywującej w genie *EGFR*, po niepowodzeniu chemioterapii paliatywnej pierwszej linii.

Słowa kluczowe: niedrobnokomórkowy rak płuca, terapia celowana molekularnie, erlotynib, mutacje aktywujące w genie *EGFR*

ABSTRACT

The majority of non small cell lung cancer (NSCLC) patients are diagnosed with locally advanced or metastatic disease. Randomised trials have shown that in a selected group of patients with advanced NSCLC, molecularly targeted therapies prolong the progression-free survival time compared to chemotherapy, with favorable toxicity profile and patients' better quality of life. Gefitinib and erlotinib — small molecule tyrosine kinase inhibitors (TKI) of epidermal growth factor receptor (EGFR) can be used in clinical practice in the first line treatment of patients with metastatic NSCLC with activating mutation in the *EGFR* gene, and after failure of at least one prior chemotherapy regimen. We present a case of erlotinib therapy in non-smoking patient diagnosed with metastatic NSCLC with *EGFR* activating mutation, after first-line palliative chemotherapy failure.

Key words: nonsmall cell lung cancer, molecularly targeted therapy, erlotinib, *EGFR* activating mutations

Onkologia w Praktyce Klinicznej
 2014, tom 10, supl. G, G56–G60
 Copyright © 2014 Via Medica
 ISSN 1734–3542
 www.opk.viamedica.pl

Onkol. Prak. Klin. 2014; 10, supl. G, G56–G60

Wstęp

Rak płuca stanowi główną przyczynę zgonów z powodu nowotworów na świecie. W Stanach Zjednoczonych w roku 2013 odnotowano około 159 000 zgonów z tej przyczyny, co stanowi liczbę większą niż suma zgonów z powodu raka piersi, jelita grubego, gruczołu krokowego oraz raka trzustki w tym kraju [1]. Według Krajowego Rejestru Nowotworów w Polsce w 2010 roku zarejestrowano ponad 22 000 zgonów z powodu tego nowotworu [2]. Pomimo iż głównym czynnikiem ryzyka rozwoju raka płuca jest palenie tytoniu, w 15–20% przypadków choroba ta rozwija się u osób niepalących [3]. Około 80–90% przypadków raka płuca stanowi rak niedrobnokomórkowy (NDRP), u większości chorych jest on rozpoznawany w stadium miejscowo zaawansowanym lub uogólnionym. W grupie pacjentów chorych na uogólnionego NDRP w dobrym stanie sprawności zastosowanie paliatywnej dwulekowej chemioterapii z udziałem cispłatyny pozwala na wydłużenie czasu przeżycia całkowitego (OS, *overall survival*) jedynie o 2–3 miesiące i zwiększenie szansy rocznego przeżycia o około 10% w porównaniu z najlepszym leczeniem objawowym [4]. Poznanie mechanizmów molekularnych onkogenezy, zdolność wykrywania specyficznych zmian genetycznych w komórkach nowotworowych i możliwość wykorzystania ich jako celu działania terapeutycznego doprowadziły do znaczącego rozwoju terapii celowanych molekularnie. Leki z grupy drobnocząsteczkowych inhibitorów kinazy tyrozynowej (TKI, *tyrosine kinase inhibitors*), których celem molekularnym jest receptor dla naskórkowego czynnika wzrostu (EGFR, *epidermal growth factor receptor*) stały się standardem leczenia pacjentów z zaawansowanym NDRP, u których stwierdzono mutacje aktywujące w domenie kinazy tyrozynowej genu *EGFR* (delecja w eksonie 19. lub mutacja punktowa w eksonie 21.) [5]. Wyniki badań randomizowanych wskazują, że u pacjentów z mutacją *EGFR* zastosowanie gefitynibu [6] lub erlotynibu [7] wydłuża czasu wolny od progresji (PFS, *progression free survival*) w porównaniu z leczeniem chemioterapią. Dodatkowym argumentem przemawiającym za stosowaniem TKI jest korzystniejszy profil toksyczności oraz lepsza jakość życia pacjentów. Erlotynib i gefitynib zarejestrowano w leczeniu pierwszego rzutu u chorych na uogólnionego NDRP z mutacją aktywującą w genie *EGFR* oraz w kolejnych liniach leczenia po niepowodzeniu co najmniej jednego schematu chemioterapii.

W pracy przedstawiono przypadek pacjentki z rozpoznaniem uogólnionego NDRP, z obecnością mutacji aktywującej w genie *EGFR*, którą zakwalifikowano do leczenia erlotynibem po niepowodzeniu chemioterapii paliatywnej. W momencie rozpoczęcia chemioterapii erlotynib nie był dostępny w leczeniu paliatywnym pierwszej linii.

Opis przypadku

W październiku 2011 roku niepaląca 57-letnia kobieta została przyjęta na oddział chorób płuc z powodu nieprawidłowego obrazu radiologicznego klatki piersiowej z towarzyszącymi objawami ze strony układu oddechowego. Na podstawie zebranego wywiadu ustalono, że od połowy września 2011 roku występował uporczywy kaszel oraz postępujący spadek tolerancji wysiłku fizycznego. Leczona była przez lekarza POZ antybiotykiem nieswoistym, lekami wykrztuśnymi oraz przeciwkaszlowymi — bez poprawy. Wobec patologicznego wyniku badania RTG klatki piersiowej została skierowana do szpitala. W badaniu metodą tomografii komputerowej (TK) klatki piersiowej uwidoczniło się w segmencie 3/4 płuca prawego policykliczną zmianę o wymiarach 16 × 18 mm podejrzaną o charakter nowotworowy, obustronnie w płucach rozsiew drobnowzrostkowy, powiększone węzły chłonne śródpiersia, wnęki prawej oraz obecność zwiększonej objętości płynu w worku osierdziowym. W wykonanym badaniu echokardiograficznym (ECHO) nie stwierdzono upośledzenia kurczliwości mięśnia sercowego. Na podstawie oceny mikroskopowej materiału histologicznego pobranego w trakcie bronchofiberoskopii stwierdzono utkanie raka gruczołowego z ekspresją TTF1. Na podstawie wyników badań ustalono rozpoznanie raka gruczołowego płuca prawego w stadium rozsiewu (cT4N2M1a).

Po konsultacji onkologicznej pacjentkę przyjęto na oddziału chemioterapii w celu rozpoczęcia paliatywnej chemioterapii (w listopadzie 2011 r.). Stan ogólny pacjentki określono jako dobry — PS-1 w skali Zubroda. Schorzenia współistniejące: przewlekła obturacyjna choroba płuc (POChP) w stadium II według *Global Initiative for Chronic Obstructive Lung Disease* (GOLD) rozpoznane w październiku 2011, nadciśnienie tętnicze 2. stopnia według Światowej Organizacji Zdrowia (WHO, *World Health Organization*) od 2002 roku. W okresie od listopada 2011 roku do marca 2012 roku chora otrzymała 5 cykli chemioterapii według schematu cispłatyna/paklitaksel w ramach badania klinicznego z dość dobrą tolerancją i stabilizacją procesu według kryteriów *Response Evaluation Criteria In Solid Tumors* (RECIST) 1.1 w badaniach obrazowych. Obserwowano istotne zmniejszenie ilości płynu w worku osierdziowym. Pacjentka była poddawana okresowym kontrolom w poradni onkologicznej.

W badaniu TK klatki piersiowej wykonanym w lipcu 2013 stwierdzono znaczną progresję w zakresie zmian płucnych, węzłowych, zwiększenie ilości płynu w worku osierdziowym oraz pojawienie się zmian przerzutowych w kośćcu. Przesłano materiał patologiczny do współpracującego laboratorium pod kątem analizy genu *EGFR*. Analizę mutacji wykonano metodą poliformizmu konformacyjnego jednoniciowego (SSCP, *single*

strand conformation polymorphism), wykryto mutację punktową L858R w eksonie 21. genu *EGFR*. Wówczas stan ogólny pacjentki określono jako PS-2 skali Zubroda, odnotowano skargi na osłabienie, duszność wysiłkową, uporczywy kaszel. W badaniach laboratoryjnych: kreatynina 109 $\mu\text{mol/l}$, klirens kreatyniny według Cockrofta-Gaulta 45,6 ml/min, parametry funkcji szpiku i wątroby — znormalizowane. Pacjentkę zakwalifikowano do leczenia erlotynibem w ramach programu lekowego Narodowego Funduszu Zdrowia (NFZ). Terapię prowadzono w cyklach 28-dniowych, ocenę TK klatki piersiowej i nadbrzusza wykonywano co 2 cykle terapii, bez kontrastu dożylnego z powodu obniżonego klirensu kreatyniny.

Po 1. cyklu terapii odnotowano wyraźną poprawę samopoczucia pacjentki, stan ogólny chorej określono jako PS-1. Na skórze twarzy stwierdzono wysypkę trądzikopodobną w 1. stopniu nasilenia według kryteriów toksyczności *Common Terminology Criteria for Adverse Events* (CTCAE) wersja 3.0. Zdecydowano o kontynuacji terapii. W TK po 2 cyklach stwierdzono częściową remisję zmian według kryteriów RECIST 1.1, w tym całkowitą remisję płynu w worku osierdziowym. Po 3. cyklu odnotowano paronychię 1. stopnia (zmiany zapalne wału paznokciowego). W TK po 4 cyklach utrzymywała się remisja zmian. Po 5 cyklach pacjentka zgłosiła się na oddział z nasilonymi zmianami skórnymi na skórze owłosionej głowy w stopniu 2. Zdecydowano o odroczeniu terapii o 2 tygodnie. Stosowano 1-procentowy krem z hydrokortyzonem oraz żel zawierający klindamycynę na zmienioną skórę. Leczenie erlotynibem w dawce należyj wznowiono po 2 tygodniach, po zmniejszeniu się zmian do stopnia 1. W TK po 6 i 8 cyklach odnotowano częściową remisję zmian. Pacjentka była w dobrym stanie ogólnym, obserwowano zmiany skórne maksymalnie w 1. stopniu nasilenia, paronychię 1. stopnia, hiperbilirubinemię maksymalnie 2. stopnia, toksyczność nie uniemożliwiła prowadzenia terapii. Leczenie trwało 9 miesięcy. W kwietniu 2013 roku rozpoczęto 10. cykl terapii. Po 2 tygodniach otrzymano informację telefoniczną od rodziny pacjentki o nagłym pogorszeniu stanu ogólnego chorej, wystąpieniu objawów neurologicznych o charakterze zaburzeń mowy i równowagi. Z uwagi na odległe miejsce zamieszkania pacjentki poinformowano o konieczności pilnego zgłoszenia się do lokalnego oddziału ratunkowego. Nie uzyskano informacji o dalszym losie chorej.

Omówienie

W roku 1993 odkryto zwiększoną ekspresję *EGFR* na komórkach raka płuca w porównaniu ze zdrową, otaczającą tkanką [8]. Badania kliniczne z zastosowaniem leków z grupy TKI, których celem molekularnym

jest receptor *EGFR*, wykazały, że największą korzyść kliniczną z terapii odnosi zdefiniowana fenotypowo grupa pacjentów: chorzy niepalący, płci żeńskiej, rasy żółtej, z rozpoznaniem raka gruczołowego płuca [9]. Późniejsze analizy wykazały, że w grupach tych częściej występują aktywujące mutacje w genie *EGFR*, z których najczęstszymi są delecja w eksonie 19. oraz mutacja punktowa w eksonie 21. genu *EGFR* [10]. Skuteczność gefitynibu i erlotynibu w blokowaniu przekazywania sygnału poprzez ścieżkę związaną z *EGFR* wynika ze ścisłego wiązaniem się ich z miejscem wiążącym adenozynotrójfosforan (ATP) w zmutowanej domenie kinazowej receptora *EGFR*.

Pierwsze badanie randomizowane III fazy (*IRESSA Pan-Asia Study* — IPASS) przeprowadzone na wyselekcjonowanej fenotypowo grupie pacjentów (rozpoznanie gruczolakoraka płuca, Azjaci, pacjenci niepalący) porównujące TKI z chemioterapią dwulekową wykazało poprawę w zakresie PFS przy porównywalnym OS — 12-miesięczny PFS osiągnęto 25% chorych leczonych z TKI i jedynie 7% poddawanych chemioterapii [11]. Różnice dotyczyły głównie pacjentów z mutacją aktywującą w genie *EGFR*.

Badanie III fazy *European Randomised Trial of Tarceva vs Chemotherapy* (EURTAC) przeprowadzone w populacji europejskiej, porównujące erlotynib z chemioterapią dwulekową według schematu cisplatyna/gemcytabina lub cisplatyna/docetaksel w leczeniu zaawansowanego NDRP z mutacją aktywującą w genie *EGFR*, wykazało znaczące wydłużenie PFS w ramieniu z erlotynibem (10,4 vs. 5,1 miesiąca) [12]. Wyniki badania przyczyniły się do rejestracji leku przez *Food and Drug Administration* (FDA) i *European Medicines Agency* (EMA) w leczeniu pierwszej linii pacjentów z mutacją aktywującą w genie *EGFR*. Brak istotnych różnic w OS można odnieść do konstrukcji badania, w której 82% pacjentów otrzymało leczenie z zastosowaniem inhibitora kinazy tyrozynowej *EGFR* przy progresji po leczeniu chemicznym [12].

Zaletą erlotynibu jest korzystny profil toksyczności oraz doustna forma podawania. Najczęstszymi działaniami niepożądanymi leków z grupy TKI są wysypka skórna i biegunka, które występują często, zwykle jednak w niewielkim nasileniu (w badaniu EURTAC we wszystkich stopniach nasilenia odpowiednio u 80% i 57% pacjentów [12]). Obserwuje się również podwyższone wartości transaminaz i hiperbilirubinemię. Najpoważniejszym powikłaniem tej terapii jest śródmiąższowa choroba płuc, w badaniach rejestracyjnych opisywana u mniej niż 1% pacjentów. Ze względu na jednoznaczne wnioski płynące z badań III fazy rekomenduje się stosowanie TKI u pacjentów z zaawansowanym NDRP z mutacją aktywującą w genie *EGFR* na możliwie najwcześniejszym etapie terapii. Zalecane jest oznaczanie mutacji w genie *EGFR* u pacjentów z rakiem gruczołowym płuca

niezależnie od historii palenia tytoniu i charakterystyki fenotypowej. W badaniu EURTAC niewielka grupa aktywnych palaczy odniosła również korzyść z terapii, brak jednak istotności statystycznej danych z powodu małej liczebności populacji. Czas przeżycia całkowitego w badaniach klinicznych porównujących TKI i chemioterapię nie różni się istotnie, należy pamiętać jednak o fakcie, iż większość pacjentów otrzymywała późniejszą terapię TKI po niepowodzeniu leczenia chemicznego. Leczenie zaawansowanego NDRP lekami z grupy TKI pozostaje jednak terapią paliatywną, w trakcie której dochodzi do progresji choroby poprzez rozwój oporności, głównie w mechanizmie powstania wtórnych mutacji — mutacji punktowej T790M w eksonie 20., amplifikacji onkogeny MET, rzadziej histologicznej transformacji do raka drobnokomórkowego [13–15]. Po progresji choroby pacjenci mogą stanowić grupę docelową dla zastosowania TKI nowej generacji (afatinib) [16]. W badaniach klinicznych (LUX-Lung 3, LUX-Lung 4 i LUX-Lung 6) wykazano jego przewagę w zakresie PFS nad dwulekową chemioterapią, zaobserwowano też aktywność u chorych z opornością na gefitynib i erlotynib (mutacja w eksonie 20. T790M) [17, 18].

W Polsce terapia erlotynibem i gefitynibem dostępna jest w ramach programu lekowego NFZ. Warunkiem kwalifikacji do leczenia jest obecność mutacji aktywującej w genie *EGFR*. W omówionym przypadku przedstawiono wielomiesięczną terapię TKI, prowadzoną u niepalącej pacjentki z uogólnionym rakiem płuca po niepowodzeniu chemioterapii paliatywnej. W trakcie leczenia obserwowano poprawę stanu ogólnego pacjentki oraz obiektywną odpowiedź w kontrolnych badaniach obrazowych. Wystąpiły działania niepożądane typowe dla TKI — wysypka trądzikopodobna, paronychia, hiperbilirubinemia. Terapię czasowo przerwano z powodu nieakceptowalnego dla chorej nasilenia zmian na skórze owłosionej głowy. Po dwutygodniowej przerwie, wobec rezolucji zmian skórnych, możliwe było ponowne włączenie leku w dawce należącej. Pozytywnym aspektem leczenia była jego forma doustna, pozwalająca na ograniczenie czasu spędzanego w szpitalu. W świetle wyników badań randomizowanych oraz obserwacji klinicznych terapia lekami z grupy TKI stanowi optymalną opcję terapeutyczną dla chorych z uogólnionym NDRP z obecnością mutacji aktywujących w genie *EGFR*.

Piśmiennictwo

1. Siegel R., Naishadham D., Jemal A. Cancer statistics, 2013. *CA Cancer J. Clin.* 2013; 63: 11–30.
2. http://onkologia.org.pl/wp-content/uploads/Nowotwory_2010.pdf
3. Ferketic A.K., Niland J.C., Mameet R. i wsp. Smoking status and survival in the National Comprehensive Cancer Network non-small cell lung cancer cohort. *Cancer* 2013; 119: 847–853.
4. Lilenbaum R., Herndon J., List M. i wsp. Single-agent versus combination chemotherapy in advanced non-small cell lung cancer: a CALGB randomized trial of efficacy, quality of life and cost-effectiveness (abstract). *Proc. Am. Soc. Clin. Oncol.* 2002; 21: 1a.
5. Kuykendall A., Chiappori A. Advanced EGFR mutation-positive non-small-cell lung cancer: case report, literature review, and treatment recommendations. *Cancer Control.* 2014; 21: 67–73.
6. Mitsudomi T., Morita S., Yatabe Y. i wsp. Gefitinib versus cisplatin plus docetaxel in patients with non-small-cell lung cancer harbouring mutations of the epidermal growth factor receptor (WJTOG3405): an open label, randomised phase 3 trial. *Lancet Oncol.* 2010; 11: 121–128.
7. 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.
8. Rusch V., Baselga J., Cordon-Cardo C. i wsp. Differential expression of the epidermal growth factor receptor and its ligands in primary non-small cell lung cancers and adjacent benign lung. *Cancer Res.* 1993; 53 (supl. 10): 2379–2385.
9. Thatcher N., Chang A., Parikh P. i wsp. Gefitinib plus best supportive care in previously treated patients with refractory advanced non-small-cell lung cancer: results from a randomised, placebo-controlled, multicentre study (Iressa Survival Evaluation in Lung Cancer). *Lancet* 2005; 366: 1527–1537.
10. Pao W., Miller V.A. Epidermal growth factor receptor mutations, small-molecule kinase inhibitors, and non-small-cell lung cancer: current knowledge and future directions. *J. Clin. Oncol.* 2005; 23: 2556–2568.
11. Mok T.S., Wu Y.L., Thongprasert S. i wsp. Gefitinib or carboplatin-paclitaxel in pulmonary adenocarcinoma. *N. Engl. J. Med.* 2009; 361: 947–957.
12. Rosell R., Carcereny E., Gervais R. i wsp.; Spanish Lung Cancer Group in collaboration with Groupe Français de Pneumo-Cancérologie 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.
13. Kobayashi S., Boggon T.J., Dayaram T. i wsp. EGFR mutation and resistance of non-small-cell lung cancer to gefitinib. *N. Engl. J. Med.* 2005; 352: 786–792.
14. Pao W., Miller V.A., Politi K.A. i wsp. Acquired resistance of lung adenocarcinomas to gefitinib or erlotinib is associated with a second mutation in the EGFR kinase domain. *PLoS Med.* 2005; 2: e73.
15. Engelman J.A., Zejnullahu K., Mitsudomi T. i wsp. MET amplification leads to gefitinib resistance in lung cancer by activating ERBB3 signaling. *Science* 2007; 316: 1039–1043.
16. Kwak E.L., Sordella R., Bell D.W. i wsp. Irreversible inhibitors of the EGF receptor may circumvent acquired resistance to gefitinib. *Proc. Nat. Acad. Sci. (USA)* 2005; 102: 7665–7670.
17. Sequist L.V., Yang J.C., Yamamoto N. i wsp. Phase III study of afatinib or cisplatin plus pemetrexed in patients with metastatic lung adenocarcinoma with EGFR mutations. *J. Clin. Oncol.* 2013; 31: 3327–3334.
18. Wu Y.L., Zhou C., Hu C.-P. i wsp. LUX-Lung 6: a randomized, open-label, phase III study of afatinib (A) versus gemcitabine/cisplatin (GC) as first-line treatment for Asian patients (pts) with EGFR mutation-positive (EGFR+) advanced adenocarcinoma of the lung. *J. Clin. Oncol.* 2013; (supl. 31): abstract 8016.

Komentarz

Rodryg Ramlau

Raka gruczołowego rozpoznano u omawianej chorej w 2011 roku, kiedy leczenie ukierunkowane molekularnie chorych na raka płuca w Polsce było trudno dostępne, a zasady postępowania nie do końca jasne. Diagnostyka molekularna w odniesieniu do chorych na raka gruczołowego płuca rozpoczynała swój rozwój. Zatem przedstawione leczenie było zgodne z obowiązującymi standardami. W 2013 roku, u kobiety z ww. rozpoznaniem histologicznym i dodatkowo niepalącej, w pierwszej ko-

lejności powinno się przeprowadzić analizę molekularną, a stwierdzenie mutacji punktowej L858R w eksonie 21. genu *EGFR* umożliwiłoby wstępną kwalifikację do leczenia inhibitorem kinazy tyrozynowej. Przedstawiona druga linia leczenia jest oczywiście nadal alternatywą dla chorych na raka gruczołowego, u których z różnych przyczyn nie przeprowadzono wcześniej analizy molekularnej i rozpoczęto leczenie pierwszej linii cytostatykami, zgodnie z obowiązującymi standardami, a stwierdzono u nich obecność mutacji w obrębie genu *EGFR*.

Należy unikać sytuacji, w której przedłużająca się diagnostyka molekularna wymusza na lekarzu rozpoczęcie leczenia cytostatykami.