

Adam Płuzański

Klinika Nowotworów Płuca i Klatki Piersiowej, Centrum Onkologii — Instytut im. Marii Skłodowskiej-Curie w Warszawie

Gefitynib w drugiej linii leczenia u chorego na niedrobnokomórkowego raka płuca

Second line gefitinib therapy in a patient with non small cell lung cancer

Adres do korespondencji:

Dr n. med. Adam Płuzański
 Klinika Nowotworów Płuca
 i Klatki Piersiowej
 Centrum Onkologii — Instytut
 im. Marii Skłodowskiej-Curie
 ul. Roentgena 5, 02-781 Warszawa
 e-mail: apluzanski@coi.waw.pl

STRESZCZENIE

Rak płuca stanowi główną przyczynę zgonów z powodu nowotworów złośliwych w Polsce. Wprowadzenie do leczenia zaawansowanego niedrobnokomórkowego raka płuca (NSCLC) leków z grupy drobnocząsteczkowych inhibitorów wewnątrzkomórkowej domeny receptora naskórkowego czynnika wzrostu (EGFR) o aktywności kinazy tyrozynowej (TKI) wpłynęło na poprawę przeżycia wolnego od progresji choroby i zwiększenie odsetka obiektywnych odpowiedzi radiologicznych w porównaniu z chemioterapią. Przedstawiono przypadek chorego, u którego na etapie drugiej linii leczenia zastosowano gefitynib.

Słowa kluczowe: niedrobnokomórkowy rak płuca, druga linia leczenia, gefitynib

ABSTRACT

Lung cancer is the main cause of cancer-related deaths in Poland. The introduction small molecule tyrosine kinase inhibitors (TKI) of epidermal growth factor receptor (EGFR) to the treatment allows to improve progression free survival (PFS) and to increase radiographic response rate compared to chemotherapy. Author presents a case of second line gefitinib therapy in patient with non small cell lung cancer.

Key words: non-small-cell lung cancer, second line therapy, gefitinib

Onkologia w Praktyce Klinicznej
 2015, tom 11, supl. K, K1–K4
 Copyright © 2015 Via Medica
 ISSN 1734–3542
 www.opk.viamedica.pl

Onkol. Prak. Klin. 2015; 11, supl. K: K1–K4

Wstęp

Rak płuca stanowi główną przyczynę zgonów z powodu nowotworów złośliwych w Polsce. Każdego roku notuje się ponad 20 000 nowych zachorowań, wśród których około 80% stanowi niedrobnokomórkowy rak płuca (NSCLC, *non small cell lung cancer*). Według danych Krajowego Rejestru Nowotworów z 2014 roku odsetek przeżyć 5-letnich u chorych na raka płuca wynosi 13% [1]. Stopień zaawansowania choroby to najistotniejszy czynnik rokowniczy. U chorych po radykalnym zabiegu chirurgicznym mediana czasu przeżycia całkowitego (OS, *overall survival*) wynosi 14–60 miesięcy, a w stadium zaawansowanym sporadycznie przekracza 12 miesięcy [2]. Wprowadzenie do leczenia zaawansowanego NSCLC leków z grupy drob-

nocząsteczkowych inhibitorów wewnątrzkomórkowej domeny receptora naskórkowego czynnika wzrostu (EGFR, *epidermal growth factor receptor*) o aktywności kinazy tyrozynowej (TKI, *tyrosine kinase inhibitors*) wpłynęło na poprawę przeżycia wolnego od progresji choroby (PFS, *progression free survival*) i zwiększenie odsetka obiektywnych odpowiedzi radiologicznych w porównaniu z chemioterapią. Udowodniono, że efekt kliniczny dotyczy chorych z obecną mutacją aktywującą w genie *EGFR*, która jest znanym czynnikiem predykcyjnym odpowiedzi na leczenie TKI EGFR. Kwestią dyskusyjną pozostaje wpływ tej grupy leków na poprawę czasu przeżycia indywidualnego chorego. Poniżej przedstawiono przypadek chorego na NSCLC, u którego na etapie drugiej linii leczenia zastosowano gefitynib należący do TKI EGFR.

Opis przypadku

W czerwcu 2007 roku do Poradni Centrum Onkologii — Instytutu im. Marii Skłodowskiej-Curie w Warszawie po wykonanej lobektomii dolnej lewej z powodu guza w lewym płucu zgłosił się 62-letni czynny palacz tytoniu (palący od ponad 40 lat). Na podstawie badania histopatologicznego usuniętego materiału rozpoznano raka gruczołowego płuca w stopniu złośliwości histopatologicznej G2. Opisano guz o maksymalnej średnicy 80 mm z obecnymi 2 guzkami satelitarnymi w tym samym płacie płuca lewego. Nie stwierdzono przerzutów w żadnym z 10 usuniętych węzłów chłonnych śródpiersia. Zaobserwowano zatory w świetle drobnych naczyń krwionośnych i limfatycznych. Zgodnie z VII edycją klasyfikacji guz-węzły chłonne-przerzuty (TNM, *tumor-nodes-metastases*) ustalono stopień zaawansowania NSCLC pT3N0M0 R0 L1V1, a stopień zaawansowania klinicznego na IIB [2]. Stan sprawności chorego był bardzo dobry (0 według skali *Eastern Cooperative Oncology Group* — ECOG). Nie stwierdzono chorób dodatkowych ani istotnych klinicznie odchyłań w badaniach laboratoryjnych stanowiących przeciwwskazanie do chemioterapii pooperacyjnej.

Od lipca do października 2007 roku chory otrzymał 4 cykle chemioterapii uzupełniającej zawierającej cisplatynę w skojarzeniu z winorelbina. Po zakończonym leczeniu podjęto obserwację w warunkach ambulatoryjnych. W sierpniu 2009 roku po 2 latach obserwacji stwierdzono nawrót NSCLC pod postacią rozsiewu drobnoguzkowego do obu płuc. Ze względu na dobry stan sprawności chory otrzymał 4 cykle 2-lekowej chemioterapii zawierającej karboplatinę i paklitaksel. Uzyskano stabilizację choroby. Pod koniec leczenia chory zaczął zgłaszać związane z chemioterapią objawy neuropatii czuciowo-ruchowej kończyn dolnych w stopniu 3. według skali oceny nasilenia toksyczności *Common Terminology Criteria for Adverse Events* (CTCAE) [3]. Po około roku od zakończenia chemioterapii pierwszej linii w kontrolnych badaniach obrazowych zaobserwowano pojawienie się nowych zmian mierzalnych w płucu prawym o łącznej sumie wymiarów 45 mm. Zmianom docelowym towarzyszył rozsiew drobnoguzkowy w płucu lewym oraz guz w płacie górnym lewym powodujący istotne zaburzenia upowietrzenia mięszu płuca. Ze względu na występującą duszność wysiłkową i kaszel stan sprawności chorego uległ pogorszeniu do stopnia 2. według skali ECOG. Utrzymywały się objawy neuropatii czuciowo-ruchowej w stopniu 2., które w istotny sposób utrudniały codzienne czynności chorego.

W październiku 2010 roku z archiwalnego materiału pooperacyjnego z 2007 roku zlecono wykonanie badań molekularnych. Oznaczenie stanu mutacji genu *EGFR* wykonano metodą sekwencjonowania bezpośredniego. Stwierdzono obecność delekcji p.E746-S752 w eksonie 19.,

która należy do grupy najczęstszych mutacji aktywujących genu *EGFR*. W listopadzie 2010 roku chorego zakwalifikowano do leczenia gefitynibem w dawce 250 mg dziennie. Po 2 miesiącach leczenia w wykonanym badaniu komputerowej tomografii (KT) klatki piersiowej zaobserwowano zmniejszenie się łącznej sumy wymiarów zmian mierzalnych o ponad 50%, co odpowiadało częściowej odpowiedzi według kryteriów RECIST 1.1. Obiektywnej odpowiedzi radiologicznej towarzyszyły poprawa stanu sprawności chorego, zmniejszenie duszności wysiłkowej i całkowite ustąpienie kaszlu. Po kolejnym miesiącu terapii TKI *EGFR* chory nie zgłaszał żadnych dolegliwości związanych z NSCLC. Kontynuował leczenie gefitynibem z oceną odpowiedzi w badaniu KT klatki piersiowej co 2 miesiące. Po 12 miesiącach leczenia TKI *EGFR* w kontrolnym badaniu obrazowym stwierdzono całkowitą regresję wszystkich zmian mierzalnych i niemierzalnych. W opisie badania KT radiolog zaobserwował jedynie „nieswoiste zmiany resztkowe przypominające włóknienie”. Tolerancja leczenia TKI *EGFR* była bardzo dobra. Chory zgłaszał okresowo pojawiającą się drobnogrudkową wysypkę na skórze twarzy w stopniu 1. według skali oceny toksyczności CTCAE oraz sporadycznie występującą biegunkę w stopniu 1. Zgodnie z zaleceniami, w celu leczenia wysypki stosował miejscowo maść z klindamycyną, a w czasie występowania biegunki loperamid oraz odpowiednie postępowanie dietetyczne. Dolegliwości nie wymagały przerywania ani modyfikacji planu leczenia przeciwnowotworowego.

W lipcu 2013 roku po 31 miesiącach leczenia gefitynibem w wykonanym kontrolnym badaniu KT stwierdzono progresję choroby. Nie zaobserwowano pojawienia się nowych zmian mierzalnych. Powiększenie się sumy wymiarów istniejących zmian mierzalnych o ponad 20% spełniało definicję progresji choroby według kryteriów RECIST. Progresji radiologicznej nie towarzyszyło pogorszenie stanu sprawności ani nasilenie dolegliwości związanych z NSCLC. Zgodnie z kryteriami radiologicznej oceny odpowiedzi zakończono leczenie TKI *EGFR*. We wrześniu 2013 roku z uwagi na pojawienie się duszności i dolegliwości bólowych ze strony klatki piersiowej chory otrzymał paliatywną radioterapię na obszar guza płuca lewego i śródpiersie w dawce całkowitej 2000 cGy frakcjonowanej po 400 cGy dziennie. Uzyskano przejściowe zmniejszenie dolegliwości na okres 2 miesięcy. Następnie, z powodu dalszej progresji NSCLC, w listopadzie 2013 roku chorego zakwalifikowano do monoterapii winorelbina. Decyzję o wyborze monoterapii podjęto ze względu na utrzymujące się po chemioterapii pierwszej linii objawy neuropatii w stopniu od 1. do 2. Leczenie zakończono po 4 cyklach z uwagi na nieakceptowaną toksyczność hematologiczną i brak obiektywnej odpowiedzi radiologicznej. W maju 2014 roku zaobserwowano dalszą progresję

choroby z towarzyszącym pogorszeniem stanu sprawności. Ze względu na brak możliwości leczenia przyczynowego zastosowano leczenie objawowe. Chory zmarł w lipcu 2014 roku w domu z powodu progresji NSCLC.

Omówienie

Drobnocząsteczkowe inhibitory tyrozynowej kinazy EGFR stanowią nową opcję terapeutyczną w grupie chorych na zaawansowanego NSCLC z obecną mutacją aktywującą *EGFR*. Do tej pory nie stwierdzono jednoznacznych korzyści z zastosowania tej grupy leków w leczeniu uzupełniającym. W opisywanym przypadku, zgodnie z obowiązującym standardem leczenia NSCLC, chory otrzymał 4 cykle chemioterapii uzupełniającej zawierającej cisplatynę w skojarzeniu z winorelbina. Gdy doszło do nawrotu choroby w 2009 roku, nie było możliwości wykonania badań molekularnych. W świetle aktualnej wiedzy u chorego na niepłaskonabłonkowego NSCLC w zaawansowanym stadium zaleca się ocenę stanu mutacji *EGFR* w celu podjęcia decyzji o metodzie leczenia.

Standardowa chemioterapia oparta na analogach platyny i lekach nowej generacji umożliwia uzyskanie OS wynoszącego około 10–12 miesięcy [4, 5]. Do leczenia drugiej linii mogą być kwalifikowani chorzy w dobrym stopniu sprawności, bez przetrwałych działań niepożądanych poprzedniego leczenia, z możliwością obiektywnej oceny odpowiedzi. Skuteczność chemioterapii drugiej linii w ogólnej populacji chorych nie przekracza 10% obiektywnych odpowiedzi, a czas przeżycia wolnego od progresji choroby i OS wynoszą odpowiednio 3–4 miesiące i około 8 miesięcy [6]. W przypadku progresji choroby u chorych ze stwierdzoną mutacją aktywującą *EGFR*, którzy nie otrzymali leczenia ukierunkowanego molekularnie w pierwszej linii, zaleca się na tym etapie choroby włączenie do terapii TKI EGFR.

W opisywanym przypadku utrzymywanie się objawów neuropatii o istotnym znaczeniu klinicznym po poprzedniej linii leczenia stanowiło dodatkowe przeciwwskazanie do chemioterapii drugiego rzutu. Oznaczono stan mutacji w genie *EGFR*. Po przeprowadzeniu badania molekularnego stwierdzono mutację w eksonie 19., która należy do 90% najczęściej występujących mutacji aktywujących tego genu. Dane pochodzące z analizy podgrup chorych z obecną mutacją *EGFR* leczonych TKI w drugiej i kolejnych liniach leczenia wskazują na możliwość uzyskania obiektywnej odpowiedzi radiologicznej w 50–90% przypadków [7–11]. W populacji kaukaskiej u chorych z potwierdzoną mutacją aktywującą w genie *EGFR* leczonych TKI w drugiej linii zaawansowanego raka gruczołowego płuca obserwuje się mediany PFS w zakresie 7–13 miesięcy, a OS może przekraczać 2 lata [10]. U opisanego chorego OS od mo-

mentu rozpoznania NSCLC w stopniu zaawansowania IIB wyniósł 7 lat, z czego przez 5 lat chory otrzymywał leczenie z powodu zaawansowanego stadium choroby. Czas przeżycia całkowitego obserwowany w badaniach klinicznych po zastosowaniu TKI EGFR w porównaniu ze standardową chemioterapią jest kilkakrotnie dłuższy. Na podstawie metaanalizy 23 badań (w tym 7 z porównaniem TKI EGFR z chemioterapią w drugiej linii leczenia NSCLC) stwierdzono, że w grupie chorych z obecną mutacją w genie *EGFR* zastosowanie TKI EGFR umożliwia względne wydłużenie PFS o 66% [12]. Chorzy bez mutacji aktywującej *EGFR* nie odnosili korzyści z zastosowania TKI w drugiej linii leczenia.

Ostatnio zwraca się także uwagę na znaczenie typu mutacji aktywującej *EGFR* jako czynnika prognostycznego. Obserwuje się wydłużenie OS u chorych z obecną mutacją aktywującą w eksonie 19. w porównaniu z grupą, w której stwierdza się mutację w eksonie 21. Doniesienia te dotyczą pierwszej linii leczenia TKI nowej generacji i wymagają potwierdzenia w dalszych badaniach [13]. W opisywanym tutaj przypadku stwierdzono mutację w eksonie 19., a uzyskany czas przeżycia liczony od momentu rozpoznania zaawansowanego stadium choroby wyniósł 59 miesięcy. Tolerancja leczenia gefitynibem była bardzo dobra, nie występowała toksyczność ograniczająca rytm podawania leku. Obserwowana biegunka i wysypka w stopniu 1. były dobrze kontrolowane i nie wpływały na codzienne funkcjonowanie chorego. Biegunka oraz zmiany skórne należą do najczęściej występujących działań niepożądanych TKI EGFR, jednak tylko u około 6% pacjentów prowadzą do przerwania leczenia [14, 15]. W przypadku progresji choroby w trakcie leczenia drugiej linii TKI wybór dalszej metody postępowania powinien być podejmowany indywidualnie. W opisywanym przypadku u chorego utrzymywały się powikłania chemioterapii pierwszej linii. Zastosowana monoterapia nie przyniosła obiektywnej odpowiedzi radiologicznej, a tolerancja prowadzonego leczenia nie była zadowalająca. U chorych z przeciwwskazaniami do chemioterapii i objawami związanymi z rakiem płuca wartościową opcją jest paliatywna radioterapia lub najlepsza opieka objawowa.

Wnioski

W opisywanym przypadku leczenie gefitynibem było dobrze tolerowane a występujące powikłania nie wymagały modyfikacji planu terapii. Zastosowanie TKI EGFR w drugiej linii leczenia raka gruczołowego płuca umożliwiło PFS 31 miesięcy i OS 59 miesięcy liczonego od rozpoznania choroby w stadium zaawansowanym. Do niedawna takie wartości dotyczące czasu przeżycia w zaawansowanym NSCLC opisywano sporadycznie. Osoby

z rozpoznaniem raka gruczołowego płuca i potwierdzoną mutacją aktywującą w genie *EGFR* stanowią około 10% całej populacji chorych z rozpoznaniem NSCLC. Zgodnie z obowiązującymi wytycznymi wykonanie badania molekularnego i zastosowanie TKI EGFR u chorego z mutacją aktywującą w genie *EGFR* jest standardem postępowania. Zaleca się podanie TKI EGFR w ramach pierwszej linii leczenia, jednak w sytuacjach szczególnych, przy braku możliwości wdrożenia optymalnej terapii pierwszej linii, decyzja o zastosowaniu leków z tej grupy powinna być podjęta w momencie wystąpienia progresji choroby.

Piśmiennictwo

1. Wojciechowska U., Didkowska J. Zachorowania i zgony na nowotwory złośliwe w Polsce. Krajowy Rejestr Nowotworów, Centrum Onkologii — Instytut im. Marii Skłodowskiej-Curie. <http://onkologia.org.pl/raporty/> dostęp z dnia 10 styczeń 2015.
2. Goldstraw P., Crowley J., Chansky K. i wsp. The IASLC Lung Cancer Staging Project: proposals for the revision of the TNM stage groupings in the forthcoming (seventh) edition of the TNM Classification of malignant tumours. *J. Thorac. Oncol.* 2007; 2: 706–714.
3. National Cancer Institute. Common Terminology Criteria for Adverse Events (CTCAE) v 4.03. 2010.
4. Scagliotti G.V., Parikh P., von Pawel J. i wsp. Phase III study comparing cisplatin plus gemcitabine with cisplatin plus pemetrexed in chemotherapy-naïve patients with advanced-stage non-small-cell lung cancer. *J. Clin. Oncol.* 2008; 26: 3543–3551.
5. Schiller J.H., Harrington D., Belani C.P. i wsp. Comparison of four chemotherapy regimens for advanced non-small-cell lung cancer. *N. Engl. J. Med.* 2002; 346: 92–98.
6. Hanna N., Shepherd F.A., Fossella F.V. i wsp. Randomized phase III trial of pemetrexed versus docetaxel in patients with non-small-cell lung cancer previously treated with chemotherapy. *J. Clin. Oncol.* 2004; 22: 1589–1597.
7. Ahn M.J., Park B.B., Ahn J.S. i wsp. Are there any ethnic differences in molecular predictors of erlotinib efficacy in advanced non-small cell lung cancer? *Clin. Cancer Res.* 2008; 14: 3860–3866.
8. Han S.W., Kim T.Y., Hwang P.G. i wsp. Predictive and prognostic impact of epidermal growth factor receptor mutation in non-small-cell lung cancer patients treated with gefitinib. *J. Clin. Oncol.* 2005; 23: 2493–2501.
9. Rosell R., Ichinose Y., Taron M. i wsp. Mutations in the tyrosine kinase domain of the EGFR gene associated with gefitinib response in non-small-cell lung cancer. *Lung Cancer* 2005; 50: 25–33.
10. Rosell R., Moran T., Queralt C. i wsp. Screening for epidermal growth factor receptor mutations in lung cancer. *N. Engl. J. Med.* 2009; 361: 958–967.
11. Sutani A., Nagai Y., Udagawa K. i wsp. Gefitinib for non-small-cell lung cancer patients with epidermal growth factor receptor gene mutations screened by peptide nucleic acid-locked nucleic acid PCR clamp. *Br. J. Cancer* 2006; 95: 1483–1489.
12. Lee C.K., Brown C., Gralla R.J. i wsp. Impact of EGFR inhibitor in non-small cell lung cancer on progression-free and overall survival: a meta-analysis. *J. Natl. Cancer Inst.* 2013; 105: 595–605.
13. Yang J.C., Wu Y.L., Schuler M. i wsp. Afatinib versus cisplatin-based chemotherapy for EGFR mutation-positive lung adenocarcinoma (LUX-Lung 3 and LUX-Lung 6): analysis of overall survival data from two randomised, phase 3 trials. *Lancet Oncol.* 2015; 16: 141–151.
14. 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.
15. 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, randomised phase 3 trial. *Lancet Oncol.* 2012; 13: 239–246.