

Bogdan Żurawski

Ambulatorium Chemioterapii, Centrum Onkologii im. prof. F. Łukaszczyka w Bydgoszczy

Gefitynib w pierwszej linii leczenia gruczolowego raka płuca u pacjentki z mutacją w eksonie 18. genu *EGFR*

Gefitinib in first line treatment of patient with adenocarcinoma of the lung with *EGFR* exon 18 mutation

Adres do korespondencji:

Dr n. med. Bogdan Żurawski
 Ambulatorium Chemioterapii,
 Centrum Onkologii
 im. prof. F. Łukaszczyka,
 ul. Romanowskiej 2, 85–796 Bydgoszcz
 e-mail: bzur@wp.pl

STRESZCZENIE

Niedrobnokomórkowy rak płuca stanowi poważny problem zdrowotny w Polsce. W terapii gruczolowego raka płuca wykorzystuje się między innymi inhibitory kinazy tyrozynowej (TKI). Do leczenia nimi kwalifikują się chorzy w dobrym stanie sprawności, z prawidłowymi wskaźnikami czynności nerek i wątroby, bez współwystępowania poważnych chorób towarzyszących, posiadający mutacje aktywującą w obrębie genu *EGFR*. Dotychczas gefitynib stosowano u pacjentów z mutacjami w eksonach 19. i 21. genu *EGFR*. Skuteczność leczenia w przypadku rzadko występujących mutacji, takich jak mutacja w obrębie eksonu 18. genu *EGFR*, nie jest dobrze poznana. Poniżej przedstawiono opis przebiegu leczenia gefitynibem 67-letniej pacjentki z potwierdzoną mutacją w eksonie 18. genu *EGFR*, u której obserwowano 13-miesięczny okres wolny od progresji oraz dobrą tolerancję leczenia.

Słowa kluczowe: niedrobnokomórkowy rak płuca, gefitynib, inhibitor kinazy tyrozynowej, mutacja eksonu 18. genu *EGFR*, rzadkie mutacje genu *EGFR*

ABSTRACT

Non-small-cell lung cancer is one of the major health issues in Poland. EGRF tyrosine kinase inhibitors may be used to treat patients with advanced adenocarcinoma of the lung and remaining in good performance status, with appropriate renal and liver function, without severe comorbidities, and with mutations in the *EGRF* gene. Until now, the treatment with gefitinib has been applied for the patients with mutations in exon 19 and 21 of the *EGRF* gene. Efficacy of TKI in the case of the patients with rare activating mutation in exon 18 is not well investigated. This report describes the treatment of 67-year old woman with diagnosed NSCLC with activating mutation in exon 18 who received gefitinib which resulted in 13 months progression-free survival. The treatment was well-tolerated by the patient.

Key words: non-small-cell lung cancer, gefitinib, tyrosine kinase inhibitor, mutation in exon 18 of the *EGRF* gene, rare mutations in *EGFR* gene

Onkol. Prak. Klin. 2015; 11, supl. K: K5–K7

Onkologia w Praktyce Klinicznej
 2015, tom 11, supl. K, K5–K7
 Copyright © 2015 Via Medica
 ISSN 1734–3542
 www.opk.viamedica.pl

Wstęp

Rak płuca jest nowotworem o złym rokowaniu. W Polsce w 2010 roku był przyczyną 31,2% zgonów mężczyzn i 15,1% zgonów kobiet [1]. Choroba ta stanowi poważny problem zdrowotny. Wśród typów histopatolo-

gicznych niedrobnokomórkowego raka płuca (NSCLC, *non small cell lung cancer*) w 40% przypadków rozpoznaje się raka gruczolowego, który występuje najczęściej u osób niepalących.

U chorych na gruczolowego raka płuca, poza wykorzystaniem klasycznej chemioterapii oraz ra-

dioterapii, istnieje również możliwość zastosowania terapii ukierunkowanej molekularnie. W przypadku wykrycia mutacji aktywującej genu *EGFR* w materiale genetycznym izolowanym z utkania nowotworowego terapią z wyboru pozostaje leczenie inhibitorami kinazy tyrozynowej (TKI, *tyrosine kinase inhibitors*) receptora naskórkowego czynnika wzrostu (*EGFR*, *epidermal growth factor receptor*), natomiast w przypadku stwierdzenia rearanzacji genu *ALK* w NSCLC — inhibitorem EML4-ALK [2–6].

Częstość mutacji genu *EGFR* w domenie kinazy tyrozynowej (eksony 18., 19., 20. i 21.) sięga około 10% w populacji polskiej w NSCLC [7, 8]. Przeważającą większość mutacji stanowią delecje w eksonie 19. i substytucje L858R w eksonie 21. [7, 8]. Natomiast mutacje w eksonie 18. (najczęściej w kodonie 719.) i eksonie 20. występują rzadko, stanowiąc około 10% wszystkich mutacji w obrębie *EGFR*, dlatego skuteczność TKI *EGFR* u tych chorych nie jest tak dobrze poznana [9–11]. Stwierdzono również, że najczęstsza mutacja w eksonie 20. T790M wiąże się z opornością na leczenie ukierunkowane molekularnie [7, 9, 10]. W związku z tym oznaczanie nie tylko najczęstszych mutacji aktywujących, ale i inhibujących ma obecnie szczególną wartość diagnostyczną i jest ważnym elementem indywidualizacji leczenia [7, 12, 13].

Do leczenia TKI *EGFR* (erlotynib, gefitynib) mogą być kwalifikowani chorzy w dobrym stanie sprawności, z prawidłowymi wskaźnikami czynności nerek i wątroby, bez współwystępowania poważnych chorób, w szczególności układu krążenia.

Poniżej przedstawiono opis przypadku chorej z mutacją w eksonie 18. genu *EGFR*, u której uzyskano ponad 12-miesięczną stabilizację choroby przy bardzo dobrej tolerancji leczenia.

Opis przypadku

Sześćdziesięciosiedmioletnia niepaląca pacjentka w marcu 2012 roku zgłosiła się do lekarza rodzinnego z powodu niespecyficznego dolegliwości w klatce piersiowej. Na podstawie wyniku badania radiologicznego (RTG) klatki piersiowej wysunięto podejrzenie guza płuca prawego. Na Oddziale Chirurgii Klatki Piersiowej szpitala rejonowego wykonano tomografię komputerową (KT) klatki piersiowej i uwidoczniło zmiany guzowate w płucu prawym, w segmencie 8 średnicy do 2,25 cm, na granicy segmentu 2 i 3 podobne zmiany o maksymalnej średnicy 2,1 cm i 1,7 cm oraz kilka zmian guzkowych w płucu lewym, z których największa w górnej części segmentu 6 miała średnicę 9 mm. W badaniu ultrasonograficznym (USG) jamy brzusznej nie uwidoczniło zmian patologicznych. Na podstawie

wywiadu stwierdzono dobrze kontrolowaną chorobę niedokrwienną serca i nadciśnienie tętnicze.

Wykonano torakotomię prawostronną z klinowym wycięciem guzów płata dolnego i górnego płuca prawego, uzyskując materiał histopatologiczny, w którym stwierdzono utkanie raka gruczołowego w stopniu zróżnicowania G3. Ponadto w badaniach genetycznych w wyizolowanym DNA stwierdzono obecność mutacji aktywującej w eksonie 18. genu *EGFR* (G719X). W celu ustalenia stopnia zaawansowania poszerzono diagnostykę o badanie KT głowy, które wykonano na Oddziale Chorób Wewnętrznych szpitala rejonowego. Wykluczono rozsiew choroby nowotworowej do ośrodkowego układu nerwowego i po zakończeniu diagnostyki na podstawie dotychczas wykonanych badań postawiono rozpoznanie raka płuca prawego w stopniu zaawansowania klinicznego IV (T4N0M1a).

Chorą skierowano do Centrum Onkologii w Bydgoszczy w celu włączenia leczenia systemowego. Pacjentka w dobrym stanie sprawności — 1 według Światowej Organizacji Zdrowia (WHO, *World Health Organization*), skarżyła się jedynie na umiarkowane dolegliwości bólowe okolicy rany pooperacyjnej. Wyniki badań laboratoryjnych, w tym morfologia z rozmazem i parametry biochemiczne krwi, były prawidłowe. Po ich przeanalizowaniu chorą zakwalifikowano do leczenia gefitynibem.

W maju 2012 roku uzyskano zgodę Narodowego Funduszu Zdrowia na włączenie terapii w ramach chemioterapii niestandardowej i 29.05.2012 roku pacjentka rozpoczęła leczenie w dawce 250 mg gefitynibu na dobę. W trakcie wizyt odbywających się regularnie co 28 dni nie obserwowano działań niepożądanych, natomiast w kontrolnych badaniach KT klatki piersiowej wykonywanych co 2 miesiące obserwowano częściową remisję — po raz pierwszy stwierdzono ją w badaniu z 25 lipca 2012 roku. Oceny dokonano na podstawie kryteriów *Response Evaluation Criteria In Solid Tumors* (RECIST v. 1.1 z 2009 r.). Podczas leczenia parametry morfologii krwi i badań biochemicznych utrzymywały się w normie. W marcu 2013 roku chora była hospitalizowana z powodu infekcji dróg moczowych i po zastosowaniu antybiotyków uzyskano poprawę. W czasie infekcji leczenie gefitynibem przerwano, wznowione je po ustąpieniu dolegliwości związanych z przebyłą infekcją, nadal bez istotnych działań niepożądanych. W trakcie leczenia zaobserwowano jedynie wypadanie włosów w stopniu I według kryteriów *Common Terminology Criteria for Adverse Events* (CTCAE). W kolejnej kontrolnej KT klatki piersiowej z 23 lipca 2013 roku stwierdzono progresję choroby. Zakończono 13-miesięczny okres leczenia gefitynibem. Z uwagi na dobry stan wydolności pacjentka podjęła dalsze leczenie systemowe w ośrodku onkologicznym w miejscu zamieszkania.

Omówienie

Skuteczność chemioterapii u chorych na NSCLC jest nadal niezadowalająca, co zmusza do poszukiwania nowych metod, w tym leczenia ukierunkowanego molekularnie za pomocą TKI EGFR. Leki z tej grupy mogą hamować proliferację i metabolizm komórek nowotworowych oraz nasilać ich apoptozę. W badaniach klinicznych zastosowanie gefitynibu zapewniało przewagę nad klasyczną chemioterapią u pacjentów z rakiem płuca z obecną mutacją aktywującą w genie *EGFR* [2–5]. Terapia na ogół jest dobrze tolerowana, ale istotną rolę odgrywa również edukacja pacjenta w zakresie najczęściej występujących działań niepożądanych oraz dobra współpraca lekarza i pacjenta (*compliance*).

Istotnym problemem dotyczącym leczenia TKI jest kwestia zasadności oznaczania najczęściej występujących mutacji w genie *EGFR* u wszystkich chorych z rakiem gruczolowym płuca, kwalifikujących się do leczenia systemowego. Nie mniej ważną rolę odgrywa szybka diagnostyka raka płuca, dzięki czemu do leczenia może być zakwalifikowana większa grupa pacjentów w dobrym stanie sprawności [11].

W omawianym przypadku uzyskano obiektywną odpowiedź na leczenie gefitynibem już w pierwszym kontrolnym badaniu obrazowym. Pacjentka pozostawała w dobrym stanie ogólnym bez progresji choroby przez 13 miesięcy. Pokrywa się to z wynikami badań III fazy z zastosowaniem gefitynibu, w których czas wolny od progresji mieścił się w przedziale od 8,0 do 10,8 miesiąca [2–5]. Podobne są również wnioski dotyczące tolerancji leczenia. Pacjentka dobrze tolerowała leczenie, zaobserwowano jedynie wypadanie włosów w stopniu 1. Ten rodzaj działań niepożądanych występował u 11% pacjentów w stopniu 1. i 2., natomiast nie obserwowano nasilenia toksyczności do 3. i 4. stopnia według CTCAE w opublikowanych badaniach klinicznych III fazy z zastosowaniem gefitynibu [2].

Dane na temat skuteczności gefitynibu u chorych z rzadkimi mutacjami, w tym w eksonie 18. *EGFR* są skąpe [12], natomiast przykład omawianej pacjentki może sugerować, że zastosowanie leku w takiej sytuacji klinicznej przynosi korzyść.

Jeszcze niedawno pomimo oznaczania mutacji w eksonach 18.–21. *EGFR* rekomendowano leczenie gefitynibem jedynie w przypadkach mutacji w eksonach 19. i 21. Zaobserwowano jednak skuteczność terapii TKI również w przypadku rzadkich mutacji takich jak muta-

cja w eksonie 18. W związku z tym obecnie poszarżono rekomendacje dotyczące leczenia gefitynibem.

Zasadność stosowania gefitynibu u pacjentów z rozpoznaniem raka płuca z potwierdzonymi mutacjami rzadkimi, w tym w eksonie 18., wymaga dalszych dokładniejszych badań na większej grupie pacjentów, ponieważ leczenie ukierunkowane molekularnie może być cenną opcją terapeutyczną poprawiającą rokowanie tych chorych.

Piśmiennictwo

1. Wojciechowska U., Didkowska J., Zatoński W. Nowotwory złośliwe w Polsce w 2010 r. Krajowy Rejestr Nowotworów, Warszawa 2012.
2. 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.
3. Fukuoka M., Wu Y.L., Thongprasert S. i wsp. Biomarker analyses and final overall survival results from phase III randomized, open-label, first line study of gefitinib versus carboplatin/paclitaxel in clinically selected patients with advanced non-small-cell lung cancer in Asia (IPASS). *J. Clin. Oncol.* 2011; 29: 2866–2874.
4. Maemondo M., Inoue A., Kobayashi K. i wsp. Gefitinib or chemotherapy for non-small-cell lung cancer with mutated EGFR. *N. Engl. J. Med.* 2010; 362: 2380–2388.
5. Han J.Y., Park K., Kom S.W., i wsp. First-SIGNAL: first-line single-agent Iressa versus gemcitabine and cisplatin trial in never-smokers with adenocarcinoma of the lung. *J. Clin. Oncol.* 2012; 30: 1122–1128.
6. Shaw A.T., Kim D.W., Nakagawa K. i wsp. Crizotinib versus chemotherapy in advanced ALK-positive lung cancer. *N Engl J Med.* 2013; 368: 2385–2394.
7. Lewandowska M.A., Józwicki W., Jochymowski C., Kowalewski J. Application of PCR methods to evaluate EGFR, KRAS and BRAF mutations in a small number of tumor cells in cytological material from lung cancer patients. *Oncol. Rep.* 2013; 30: 1045–1052.
8. Szumera-Ciećkiewicz A., Olszewski W.T., Tysarowski A. i wsp. EGFR mutation testing on cytological and histological samples in non-small cell lung cancer: a Polish, single institution study and systematic review of European incidence. *Int. J. Clin. Exp. Pathol.* 2013; 6: 2800–2812.
9. Sharma S.V., Bell D.W., Settleman J., Haber D.A. Epidermal growth factor receptor mutations in lung cancer. *Nature Reviews Cancer* 2007; 7: 169–181.
10. Lynch T.J., Bell D.W., Sordella R, i wsp. Activating mutations in the epidermal growth factor receptor underlying responsiveness of non-small-cell lung cancer to gefitinib. *N. Engl. J. Med* 2004; 350: 2129–2139.
11. Lewandowska M.A., Józwicki W., Starzyński J., Kowalewski J. Ocena częstości występowania mutacji w genie *EGFR* i współwystępowania mutacji *EGFR* i *KRAS* metodą reakcji łańcuchowej polimerazy w czasie rzeczywistym u chorych na raka gruczolowego płuca — czy kliniczno-patologiczny model kwalifikacji pacjenta do leczenia celowanego może mieć wpływ na czas uzyskania wyniku genetycznego? *Kardiologia i Torakochirurgia Polska* 2010; 9: 443–451.
12. Watanabe S., Minegishi Y., Yoshizawa H. i wsp. Effectiveness of gefitinib against non-small-cell lung cancer with the uncommon EGFR mutations G719X and L861Q. *J Thorac. Oncol.* 2014; 9: 189–194. doi: 10.1097/JTO.0000000000000048.
13. Beau-Faller M., Prim N., Ruppert A.M. i wsp. Rare EGFR exon 18 and exon 20 mutations in non-small-cell lung cancer on 10 117 patients: a multicentre observational study by the French ERMETIC-IFCT network. *Ann. Oncol.* 2014; 25: 126–131.