

Paweł Badurak

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

Gefitynib w pierwszej linii leczenia niedrobnokomórkowego raka płuca

Gefitinib as a first line therapy in a patient with non small cell lung cancer

Adres do korespondencji:

lek. Paweł Badurak

Klinika Nowotworów Płuca i Klatki Piersiowej,

Centrum Onkologii — Instytut im. Marii

Skłodowskiej-Curie w Warszawie

ul. Roentgena 5, 02-781 Warszawa

e-mail: badurakp@coi.waw.pl

Onkologia w Praktyce Klinicznej

2015, tom 11, supl. K, K8–K10

Copyright © 2015 Via Medica

ISSN 1734-3542

www.opk.viamedica.pl

STRESZCZENIE

W niniejszym artykule przedstawiono przypadek 65-letniej chorej, rasy białej, leczonej w pierwszej linii gefitynibem w Centrum Onkologii — Instytucie im. M. Skłodowskiej-Curie w Warszawie od marca 2013 roku do października 2014 roku. U chorej rozpoznano raka gruczołowego płuca z przerzutami do obu płuc (IV stopień zaawansowania klinicznego). Leczenie było dobrze tolerowane. U przedstawianej pacjentki z obecnością mutacji *EGFR* zaobserwowano kliniczne i radiologiczne korzyści z zastosowanego leczenia.

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

ABSTRACT

A case report of a 65-year-old woman who received gefitinib as a first line therapy for adenocarcinoma of the lung between March 2013 and October 2014 at Oncology Centre M. Skłodowska-Curie Memorial Institute in Warsaw. The patient was diagnosed as clinical stage IV (both lung metastasis). The treatment was well tolerated. The clinical and radiological benefits of EGFR-tyrosine kinase inhibitor (TKI) have been observed in the above patient with *EGFR* mutation.

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

Onkol. Prak. Klin. 2015; 11, supl. K: K8–K10

Wstęp

Rak płuca to obecnie najczęściej występującym nowotwór o ustalonym czynniku etiologicznym, jakim jest palenie tytoniu. Rokowanie chorych jest złe. Ryzyko zachorowania zależy przede wszystkim od czynnego lub biernego narażenia na działanie rakotwórczych składników dymu tytoniowego. Z ponad 12,7 miliona nowotworów zdiagnozowanych na świecie około 13% (1,6 miliona) stanowią nowotwory płuca. Rak płuca jest najczęściej diagnozowanym nowotworem na świecie wśród mężczyzn i najczęstszą przyczyną zgonów (1,4 miliona, 18%). Odsetek zachorowań u mężczyzn sięga około 21%, zaś u kobiet — 9%. W 2010 roku w Polsce odnotowano ich prawie 21 tysięcy, z czego prawie 15 tys. wśród mężczyzn i ponad 6 tys. wśród kobiet.

Z kolei odsetek umieralności wynosi u mężczyzn 31%, u kobiet — 15%, wyprzedzając tym samym raka piersi. Liczba zgonów z powodu nowotworów złośliwych płuca wynosiła w 2010 roku ponad 22 tysiące, z czego ponad 16 tysięcy u mężczyzn i ponad 6 tysięcy u kobiet [1]. W zależności od stopnia zaawansowania nowotworu i stanu ogólnego pacjenci kwalifikowani są do radykalnych lub paliatywnych metod leczenia. W leczeniu raka płuca stosuje się leczenie chirurgiczne, radioterapię, chemioterapię oraz leczenie ukierunkowane molekularnie.

Terapia celowana molekularnie stanowi nową i obiecującą formę terapii onkologicznej, z którą wiąże się szczególne nadzieje w zakresie poprawy skuteczności leczenia przeciwnowotworowego oraz wydłużenia przeżycia całkowitego u pacjentów z rozpoznaniem raka płuca. W badaniach z losowym doбором chorych

wykazano, że stosowanie inhibitorów kinazy tyrozynowej (TKI, *tyrosine kinase inhibitor*) receptora naskórkowego czynnika wzrostu (EGFR, *endothelial growth factor receptor*) u pacjentów z rozpoznaniem raka gruczołowego lub niedrobnokomórkowego raka płuca (NSCLC, *non small cell lung cancer*) z przewagą wymienionego typu histologicznego oraz obecnością aktywującej mutacji w genie *EGFR* jest postępowaniem istotnie bardziej korzystnym niż chemioterapia. Inhibitory tyrozynowej kinazy EGFR mają również potwierdzoną wartość w ramach drugiej oraz trzeciej linii leczenia po niepowodzeniu chemioterapii [2].

Opis przypadku

Chora (wówczas 65-letnia) obciążona nadciśnieniem tętniczym uregulowanym lekami zgłosiła się na pierwszą wizytę do poradni onkologicznej przy Centrum Onkologii — Instytucie im. Marii Skłodowskiej-Curie w Warszawie w styczniu 2013 roku. Nigdy nie paliła tytoniu, negowała ekspozycję bierną na dym tytoniowy, nie miała kontaktu z azbestem. Nie podała istotnych klinicznie uczuleń. Wywiad w kierunku chorób nowotworowych w rodzinie był negatywny.

Pierwsze dolegliwości pojawiły się u pacjentki na początku grudnia 2012 roku, kiedy to zaczęła odczuwać duszność wysiłkową, okresowy suchy kaszel oraz znaczne pogorszenie tolerancji wysiłku. Nie nastąpił gwałtowny spadek masy ciała, chora nie gorączkowała. Stopień sprawności ogólnej według Światowej Organizacji Zdrowia (WHO, *World Health Organization*) oceniono na 1. W wykonanym w grudniu 2012 roku badaniu metodą komputerowej tomografii klatki piersiowej (KT KLP) stwierdzono patologiczny naciek płata górnego płuca lewego, płyn w lewej jamie opłucnowej do 15 mm oraz powiększone węzły chłonne śródpiersia do 17 × 9 mm. W celu ustalenia rozpoznania pacjentkę zakwalifikowano do badania bronchofiberoskopowego z pobraniem wycinka do badania histopatologicznego.

Ocena materiału uzyskanego na drodze biopsji oskrzela górnopłatowego lewego pozwoliła na ustalenie rozpoznania NSCLC, obraz morfologiczny i immunoprofil odpowiadał rakowi gruczołowemu płuca (w badaniu immunohistochemicznym dodatnie wyniki: TTF, CK7, mucykarmin). W badaniu genetycznym stwierdzono 40% utkania nowotworowego. W wyniku analizy wykryto obecność mutacji aktywującej (delecji) w eksonie 19. genu *EGFR*. Wykonano kolejne badanie KT KLP. W porównaniu z poprzednim stwierdzono wzrost wielkości nacieku w górnym płacie płuca lewego, powodujący niedodmę całego płata górnego, ponadto uwidoczniło powiększone węzły chłonne śródpiersia, płyn w obu jamach opłucnowych oraz w osierdziu, a także zmiany o typie limfangiozy płucnej obustronnie

(w IV stopniu zaawansowania). W badaniach dodatkowych (morfologia krwi, badania biochemiczne) nie stwierdzono istotnych odchyśleń od wartości prawidłowych, wydolność hemodynamiczna oceniona w badaniu echokardiograficznym była prawidłowa pomimo stwierdzenia wolnego płynu w worku osierdziowym [frakcja wyrzutowa (EF, *ejection fraction*) > 70%].

Pacjentkę zakwalifikowano do leczenia pierwszej linii TKI. W marcu 2013 roku rozpoczęto terapię gefitynibem w dawce 250 mg/dobę. Po pierwszych 2 tygodniach leczenia chora zaobserwowała znaczną redukcję dolegliwości związanych z chorobą nowotworową, niemal całkowite ustąpienie kaszlu, znaczne zmniejszenie duszności oraz poprawę tolerancji wysiłku. Stopień sprawności ogólnej według WHO wynosił 0. W badaniu KT KLP z kwietnia 2013 roku oceniającym skuteczność leczenia po pierwszych 2 kursach gefitynibu stwierdzono wyraźne zmniejszenie guza naciekającego płuco lewe (poprzednio ok. 60 mm, obecnie ok. 35 mm), poprawę powietrzności płuca lewego, wyraźne zmniejszenie się powiększonych węzłów chłonnych śródpiersia (w badaniu obecnym wymiar osi krótkiej węzłów chłonnych przytchawiczych i podostrogowych nie przekraczał 10 mm), zmniejszyły się zmiany śródmiąższowe o typie limfangiozy w obu płucach, nadal utrzymywał się płyn w obu jamach opłucnowych i osierdziu. Radiologiczna odpowiedź na leczenie według kryteriów RECIST odpowiadała częściowej regresji.

Chora nie zgłaszała istotnych działań niepożądanych związanych ze stosowanym leczeniem (nie występowały biegunka ani zmiany skórne). Pacjentka kontynuowała leczenie gefitynibem w dawce niezmienionej bez przerw. Co 2 kursy leczenia przeprowadzono pełne badania podmiotowe i przedmiotowe, oceniano badania dodatkowe (morfologia krwi i badania biochemiczne), wykonywano ocenę radiologiczną za pomocą KT KLP. Po 4. i kolejnych parzystych kursach gefitynibu, w badaniu TK KLP potwierdzano utrzymującą się częściową regresję zmian w klatce piersiowej.

W październiku 2014 roku wykonano kolejne badanie KT KLP oceniające skuteczność leczenia po 20. kursie gefitynibu. Stwierdzono znaczny wzrost płynu w worku osierdziowym oraz pojawienie się nowych zmian guzkowych w miąższu obu płuc. Całość obrazu radiologicznego wskazywała na progresję choroby zasadniczej. Zakończono leczenie gefitynibem.

W listopadzie 2014 roku zaproponowano chorej udział w badaniu klinicznym prowadzonym w Centrum Onkologii — Instytucie w Warszawie, na które chora wyraziła zgodę. W ramach procedur przesiewowych wykonano KT ośrodkowego układu nerwowego (OUN), stwierdzając liczne ogniskowe zmiany przerzutowe w strukturach nad- i podnamiotowych (wymiar największych zmian: 22 mm w lewej półkuli mózdzku, 23 mm w prawej półkuli mózdzku, 20 mm w lewym płacie po-

tylicznym), w otoczeniu części zmian stwierdzono strefy obrzęku. Pacjentka nie zgłaszała dolegliwości ze strony OUN, nie stwierdzono również istotnych klinicznie ubytków w badaniu neurologicznym. W grudniu 2014 roku chorą zakwalifikowano do paliatywnej radioterapii OUN. Otrzymała na obszar mózgu dawkę całkowitą 2000 cGy w dawkach frakcyjnych po 400 cGy. Pacjentka dobrze znosiła leczenie, nie zaobserwowano istotnych działań niepożądanych i powikłań.

W styczniu 2015 roku nastąpiło gwałtowne pogorszenie stanu ogólnego chorej, uniemożliwiające rozważanie

leczenia kolejnej linii. Pacjentkę skierowano pod opiekę hospicjum domowego.

Piśmiennictwo

1. Wojciechowska U., Didkowska J. Zachorowania i zgony na nowotwory złośliwe w Polsce. Krajowy Rejestr Nowotworów, Centrum Onkologii — Instytut im. Marii Skłodowskiej-Curie. Dostępne na stronie <http://onkologia.org.pl/raporty/> (dostęp: 02.11.2015).
2. Krzakowski M. Nowotwory płuca, opłucnej i śródpiersia. W: Krzakowski M., Potemski P., Warzocha K., Wysocki P. (red.). Onkologia kliniczna. Tom 2. Via Medica, Gdańsk 2015: 557.