

## Agnieszka Bachan

Oddział Onkologii Klinicznej z Pododdziałem Diennej Chemioterapii, Wielospecjalistyczny Szpital Wojewódzki w Gorzowie Wielkopolskim

# Afatynib — skuteczniejszy od chemioterapii zaawansowanego raka niedrobnokomórkowego płuca. Ale czy u wszystkich?

Afatinib — more efficient than chemotherapy of advanced non-small-cell cancer. But is this treatment for everybody?

### Adres do korespondencji:

Lek. Agnieszka Bachan  
 Oddział Onkologii Klinicznej  
 z Pododdziałem Diennej Chemioterapii  
 Wojewódzki Szpital Wojewódzki  
 w Gorzowie Wielkopolskim  
 ul. Dekerta 1, 66-400 Gorzów Wielkopolski  
 tel. +48 95 733 15 16  
 e-mail: agabachan@onet.eu

Copyright © 2018 Via Medica

ISSN 2450-1646

### STRESZCZENIE

Wprowadzenie nowych terapii ukierunkowanych molekularnie coraz skuteczniej poprawia rokowanie pacjentów z niedrobnokomórkowym rakiem płuca (NDRP) z aktywującą mutacją *EGFR*. W badaniach klinicznych z zastosowaniem inhibitora kinazy tyrozynowej (TKI) receptora naskórkowego czynnika wzrostu (EGFR) — afatynibu — wykazano jego przewagę nad chemioterapią i stał się on standardem leczenia chorych na zaawansowanego raka niedrobnokomórkowego płuca z obecną mutacją *EGFR*. Nadal jednak wyzwaniem pozostaje postępowanie po niepowodzeniu terapii pierwszej linii z udziałem TKI EGFR.

**Słowa kluczowe:** niedrobnokomórkowy rak płuca, mutacje genu *EGFR*, afatynib

### ABSTRACT

Implementing of new molecularly targeted therapies is increasingly improving the prognosis of patients with advanced non-small-cell cancer harbouring activating EGFR mutations. The clinical trials with tyrosine kinase inhibitor EGFR (TKI EGFR) — afatinib — proved its advantage over the chemotherapy and afatinib has become a standard treatment of advanced non-small-cell cancer presenting *EGFR* mutations. Despite this, the treatment is still a challenge after first-line-therapy failure with TKI EGFR.

**Key words:** non-small-cell cancer, *EGFR* gene mutations, afatinib

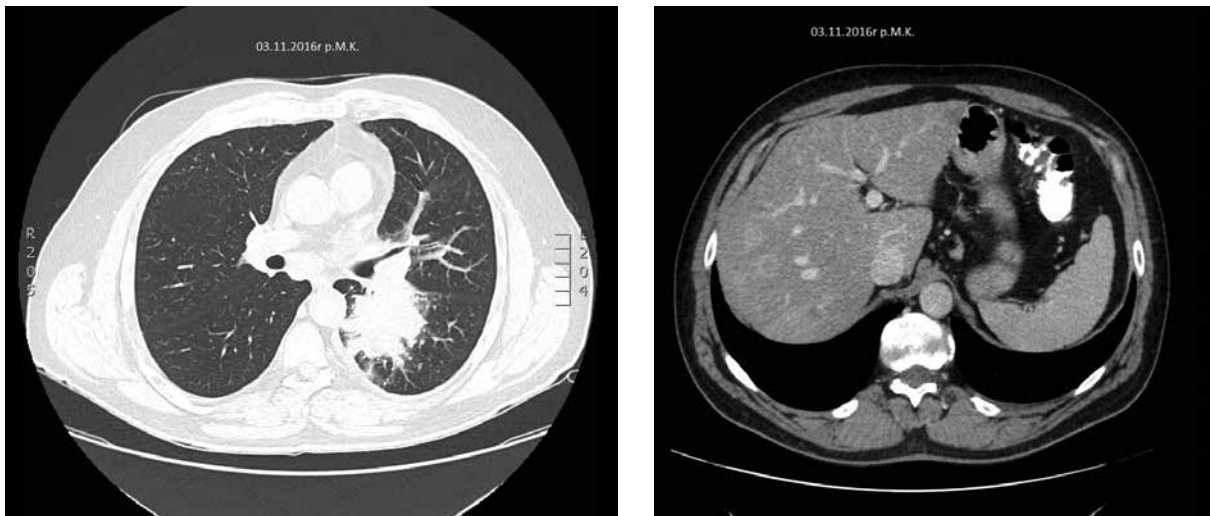
## Wstęp

Rak płuca, najczęściej występujący nowotwór złośliwy na świecie i w Polsce, a także najczęstsza przyczyna zgonów z powodu nowotworów u obojga płci w Polsce, od wielu lat stanowi wyzwanie diagnostyczne i terapeutyczne. Ostatnie lata badań nad celowanym leczeniem chorych na raka niedrobnokomórkowego płuca (NDRP), zwłaszcza podtypu gruczolowego, przyczyniły się do znacznej poprawy jakości życia i wydłużenia czasu przeżycia chorych. Wykrycie aktywującej mutacji w genie *EGFR*, zwłaszcza delecji w eksonie 19. oraz substytucji w eksonie 21., stanowiących blisko 85% wszystkich mutacji aktywujących w genie *EGFR* oraz będących czynnikami predykcyjnymi dla terapii inhibitorem kinazy tyrozynowej (TKI, *tyrosine kinase inhibitors*) receptora naskórkowego czynnika wzrostu (EGFR, *epidermal*

*growth factor receptor*) okazało się przełomem w leczeniu chorych na zaawansowanego raka gruczolowego, a tym samym stało się standardem diagnostyki patologicznej.

## Opis przypadku

Czterdziestopięcioletni pacjent, pałący, z objawami przewlekłego kaszlu trafił na oddział chorób płuc w celu diagnostyki zmiany naciekowej we wnętrzu lewego płuca. W bronchofiberoskopii potwierdzono obecność guza zamykającego oskrzele lewe do segmentu VI. W oczekiwaniu na wynik badania histopatologicznego wykonano badania tomografii komputerowej (TK) klatki piersiowej, jamy brzusznej i miednicy, w których zobrazowano: patologiczny naciek w okolicy dolnego bieguna wnęki lewej o wymiarach 57 × 51 mm, powiększone patolo-



Rycina 1. Obraz tomografii komputerowej klatki piersiowej przed rozpoczęciem terapii afatynibem

giczne węzły chłonne węzkowe lewe, podostrogowe oraz w śródpiersiu górnym. Ponadto opisano drobny 8,5 mm guzek w segmencie IV płuca prawego i ślad (do 8 mm) płynu w lewej jamie opłucnowej. W wątrobie uwidoczniło się liczne zmiany przerzutowe ( $\geq 9$ ) o maksymalnej wielkości do 3,3 cm w segmencie IV (ryc. 1). Po uzyskaniu wyniku histopatologicznego niskodojrzałego gruczolakoraka i wykryciu mutacji aktywującej w genie *EGFR* z delecją w eksonie 19, pacjenta przekazano na oddział onkologii klinicznej w celu włączenia leczenia systemowego. Tam, po spełnieniu kryteriów włączenia do programu lekowego [stan sprawności (PS, *performance status*) 1 wg *World Health Organization* (WHO); prawidłowa czynność układu krwiotwórczego, nerek, wątroby] rozpoczęto leczenie TKI *EGFR* — afatynibem — w dawce 40 mg/dobę *p.o.* Z uwagi na bardzo dobrą tolerancję leczenia oraz brak jakichkolwiek skutków ubocznych od 2. cyklu dawkę leku zwiększono do maksymalnej, tj. 50 mg/dobę *p.o.* W ocenie etapowej, po 2 kursach, stwierdzono spektakularną odpowiedź na leczenie [wg kryteriów *Response Evaluation Criteria In Solid Tumors* (RECIST) wersja 1.1], a także cechy częściowej remisji widoczne w TK — wyraźne zmniejszenie wymiarów i charakteru nacieku we wnęcie lewej — obecnie „mgiełkowata” zmiana o wymiarach 54 × 22 mm; prawidłowy obraz wcześniej opisywanych patologicznych węzłów chłonnych, guzek wielkości 3 mm w segmencie IV lewego płuca, a także zmniejszenie liczby i wymiarów zmian przerzutowych w wątrobie — największa w segmencie IV, obecnie o średnicy 11 mm (ryc. 2).

Pacjent, w dobrym stanie ogólnym, PS 0 (zanik kaszlu), bez powikłań skórnych terapii TKI, kontynuował leczenie w dawce 50 mg/dobę *p.o.* przez kolejne 3 cykle. W kolejnym badaniu TK stwierdzono stabilizację choroby w obrębie klatki piersiowej z całkowitą remisją zmian

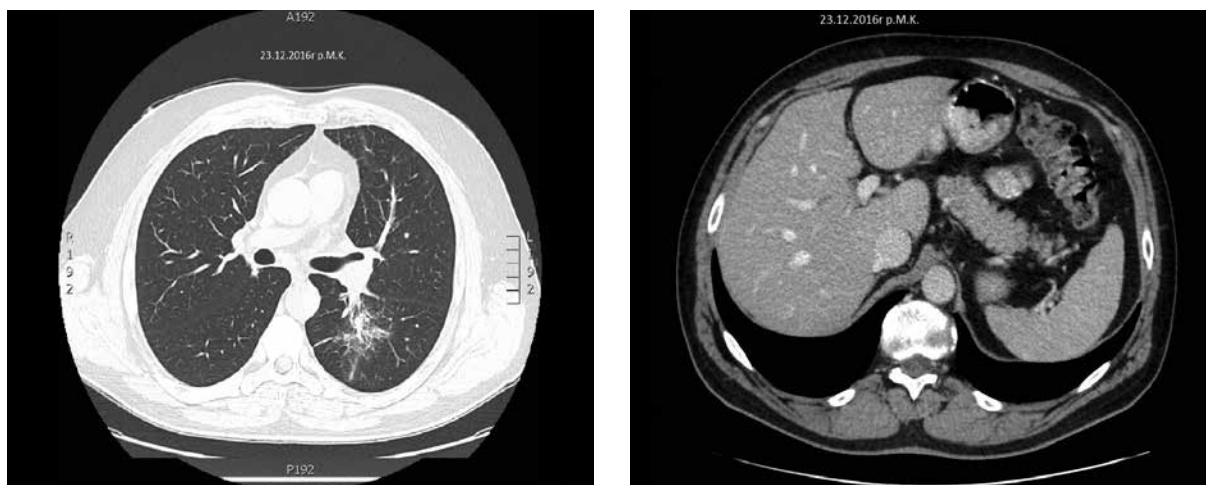
przerzutowych w wątrobie (ryc. 3). Po 7 miesiącach leczenia afatynibem wystąpiły skórne działania niepożądane w stopniu 2. oraz biegunka w 1. stopniu, które skutkowały redukcją dawki leku do 40 mg/dobę *p.o.* Chory łącznie otrzymał 8 cykli leczenia (w tym 6 w dawce 50 mg/d. *p.o.* i przez 2 *p.o.* miesiące leczenie w dawce 40 mg/d.), po których rozpoznano w TK progresję choroby pod postacią nowych 10-milimetrowych ognisk przerzutowych w lewym płucu przy całkowitej remisji zmian w wątrobie.

Zakończono leczenie systemowe pierwszego rzutu. Przeprowadzono powtórnie inwazyjną diagnostykę, tj. bronchofiberoskopię, w celu uzyskania materiału do badania molekularnego, w tym oznaczenia mutacji *T790M*. Nie stwierdzono nowych, dodatkowych zaburzeń molekularnych umożliwiających włączenie leczenia celowanego. Wobec dobrego stanu ogólnego pacjenta (0 wg WHO) chorego zakwalifikowano do chemioterapii według schematu cisplatyna + pemetreksed (DDP + PXD). Podano 2 cykle, po których nastąpiła progresja choroby, w tym kliniczna z objawami duszności (progresja zmian we wnęcie lewej wg kryteriów RECIST, z nowymi 15,5-milimetroowymi ogniskami w lewym płucu).

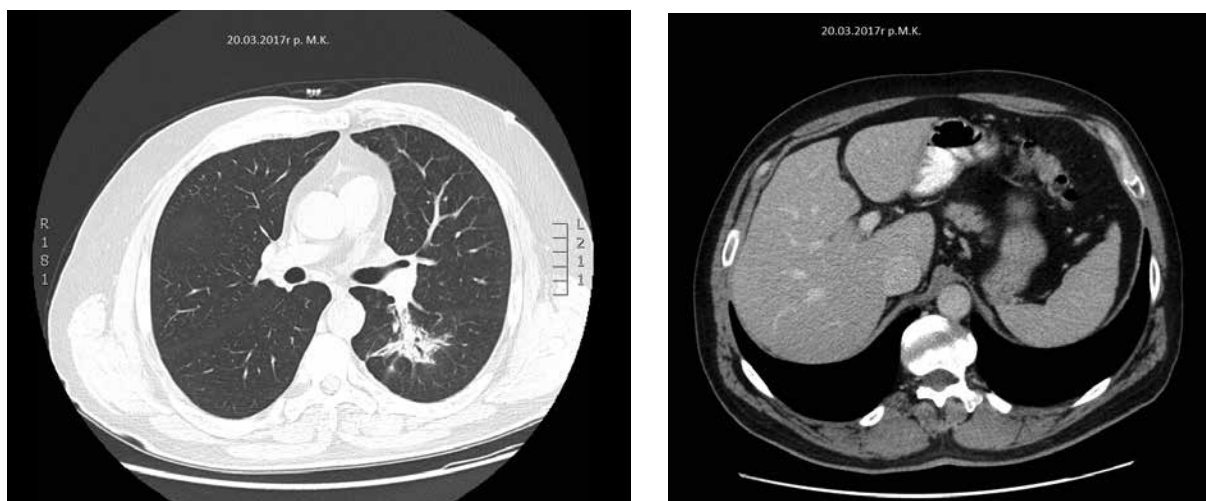
Pacjentowi przedstawiono dwie opcje leczenia kolejnej, trzeciej, linii: docetaksel (DXL) w monoterapii lub udział w badaniu klinicznym. Chory zdecydował się na terapię standardową. Obecnie leczenie DXL jest kontynuowane.

## Omówienie

Niezadowalające wyniki chemioterapii z założenia o charakterze paliatywnym u chorych na zaawansowanego NDRP były przyczyną poszukiwania i wprowadzenia nowych, bardziej skutecznych metod leczenia.



Rycina 2. Obraz tomografii komputerowej klatki piersiowej po 2 cyklach terapii afatynibem



Rycina 3. Obraz tomografii komputerowej klatki piersiowej po 5 cyklach terapii afatynibem

Wykrycie predykcyjnego znaczenia aktywujących mutacji w genie *EGFR* wpłynęło zasadniczo na zmianę sposobu leczenia zaawansowanego raka gruczołowego w związku z lepszą tolerancją terapii TKI, mniej nasilonymi działaniami niepożądanymi w porównaniu z klasyczną chemioterapią, jak również na skutek lepszych wyników leczenia pierwszej i drugiej linii TKI w tej grupie pacjentów.

Najczęściej obserwowane mutacje w genie *EGFR* to delecje w eksonie 19. i substytucje w eksonie 21. Stanowią one około 85% wszystkich mutacji aktywujących w genie *EGFR* i występują u około 10–12% osób rasy kaukaskiej oraz 40–50% chorych rasy żółtej (obserwuje się je częściej u kobiet, osób niepalących i chorych na raka gruczołowego) [1].

Afatynib to silny, selektywny i nieodwracalny inhibitor EGFR, którego powinowactwo wobec EGFR jest

większe, gdy obecna jest delecja w eksonie 19. genu *EGFR*. Skuteczność afatynibu u chorych na NDRP z częstymi mutacjami *EGFR*, w stadium IIIB/IV potwierdzono w badaniach z losowym doбором chorych — LUX-lung 3 [2] i LUX-Lung 6 [3], w których porównano skuteczność afatynibu z chemioterapią z udziałem cisplatyny. W obu badaniach osiągnięto znamienne różnicę na korzyść afatynibu w zakresie czasu przeżycia wolnego od progresji choroby (LUX-lung 3 — mediana 11,1 vs. 6,9 miesiąca; LUX-Lung 6 — mediana 11 vs. 5,6 miesiąca). Co ciekawe, nie zaobserwowano różnic pod względem czasu przeżycia ogółem u chorych poddawanych chemioterapii lub otrzymujących afatynib. Ale w podgrupie chorych z obecnością delecji w eksonie 19. czas przeżycia całkowitego po afatynibie był znacząco dłuższy w porównaniu z chemioterapią (LUX-Lung 3 — mediana 33,3 vs. 21,1 miesiąca; LUX Lung 6

— mediana 31,4 vs. 18,4 miesiąca), co prawdopodobnie wiąże się z silniejszym, nieodwracalnym powinowactwem leku wobec EGFR, gdy obecna jest delecja w eksonie 19. Z połączonej analizy wyżej wspomnianych badań dodatkowo wyciągnięto wniosek, że redukcja dawki afatynibu nie prowadzi do zmniejszenia skuteczności, a stanowi wartościową metodę w kontroli objawów niepożądanych po TKI. Retrospektywna łączna analiza badań LUX-Lung 2 oraz 3 i 6 pod kątem aktywności afatynibu w podgrupie chorych z obecnością nietypowych mutacji w genie *EGFR* wykazała również przewagę tejże terapii nad standardową chemioterapią opartą na DDP w połączeniu z PDX lub gemcytabiną (GCB) [4]. Aktywność afatynibu była znacząca w przypadku obecności mutacji punktowych i duplikacji (Gly-719Xaa, Leu861Gln, Ser768Ile) w eksonach 18.–21. — stwierdzono wydłużenie czasu wolnego od progresji (mediana 10,7 miesiąca) i wydłużenie czasu przeżycia całkowitego (mediana 19,4 miesiąca). Z kolei w przypadku pierwotnych mutacji T790M w eksonie 20. genu *EGFR* (obecnych u ok. 2% chorych) wyniki leczenia afatynibem były gorsze niż u chorych z mutacjami nietypowymi wymienionymi powyżej (mediana czasu wolnego od progresji 2,9 miesiąca, mediana czasu przeżycia całkowitego 14,9 miesiąca) [4].

Niestety, po początkowo skutecznym leczeniu TKI EGFR u niemal wszystkich chorych dochodzi do progresji choroby, której przyczyną jest najczęściej pojawienie się klonów komórek nowotworowych z substitucją T790M w eksonie 20. genu *EGFR* opornych na działanie TKI EGFR [5]. Pierwotnie, przed leczeniem TKI EGFR, mutację tą wykrywa się u 1–5% chorych na NDRP. Natomiast u chorych, u których doszło do progresji po początkowo skutecznej terapii TKI EGFR, obecność tej mutacji stwierdza się w 50–80% przypadków. Coraz więcej faktów przemawia jednak za tym, że mutacja T790M jest obecna pierwotnie w niewielkim odsetku komórek nowotworowych, a terapia TKI EGFR selekcjonuje klony komórkowe zawierające tę

mutację, eliminując klony z częstymi mutacjami w genie *EGFR* [6].

Nadal pozostaje pewien odsetek chorych z innymi, rzadkimi mutacjami w genie *EGFR* lub jeszcze niezdiagnozowanymi dostępnymi współcześnie metodami biologii molekularnej mutacjami czy tworzonymi *de novo* nieprawidłowościami genetycznymi u pacjentów, u których doszło do progresji po leczeniu TKI pierwszej linii. W warunkach polskich u takich chorych, po niepowodzeniu terapii TKI w pierwszym rzucie, zgodnie z ograniczeniami nałożonymi przez płatnika, standardową opcją pozostaje chemioterapia oparta na pochodnych platyny, ale już z wyłączeniem terapii PDX (z wyłączeniem chorych spełniających kryteria kwalifikacyjne do nowego programu lekowego „Leczenie niedrobnokomórkowego raka płuca (ICD-10 C 34.0)”. Poza badaniami klinicznymi pacjenci są pozbawieni możliwości korzystania ze spersonalizowanych terapii celowanych czy immunoterapii, będących nadzieją na wydłużenie czasu przeżycia.

## Piśmiennictwo

1. Rosell R, Moran T, Queralt C et al. Screening for epidermal growth factor receptor mutations in lung cancer. *N Engl J Med.* 2009; 361: 958–967.
2. Sequist LV, Yang IC, Yamamoto N et al. 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.
3. Wu YL, Zhou C, Hu CP et al. Afatinib versus cisplatin plus gemcitabine for first-line treatment of Asian patients with advanced non-small-lung cancer harbouring EGFR mutations (LUX-lung 6): an open-label, randomised phase 3 trial. *Lancet Oncol.* 2014; 15: 213–222.
4. Yang JC, Sequist LV, Geater SL et al. Activity of afatinib in uncommon epidermal growth factor receptor (EGFR) mutations: findings from three trials of afatinib in EGFR mutation-positive lung cancer. *Lancet Oncol.* 2015; 16: 830–838.
5. Krawczyk P, Mlak R, Powrózek T et al. Mechanisms of resistance to reversible inhibitors of EGFR tyrosine kinase in non-small cell lung cancer. *Contemp Oncol.* 2012; 16: 401–406.
6. Nicoś M, Krawczyk P, Milanowski J. Detection of T790M substitution in EGFR gene in treatment detection in non-small cell lung cancer patients. *Onkol Pol.* 2013; 16: 131–136.