

## Bożena Cybulska-Stopa

Klinika Nowotworów Układowych i Uogólnionych, Centrum Onkologii — Instytut im. M. Skłodowskiej-Curie, Oddział w Krakowie

# Terapia celowana afatynibem u 28-letniej chorej na raka gruczołowego płuca w fazie rozsiewu

Afatinib-targeted therapy in a 28-year-old woman with advanced lung adenocarcinoma

### Adres do korespondencji:

Dr n. med. Bożena Cybulska-Stopa  
Klinika Nowotworów Układowych  
i Uogólnionych,  
Centrum Onkologii — Instytut  
im. M. Skłodowskiej-Curie,  
Oddział w Krakowie  
ul. Garncarska 11, 31–115 Kraków  
e-mail: bcybulskastopa@vp.pl

### STRESZCZENIE

Odkrycie predykcijnego znaczenia mutacji w genie *EGFR* przyczyniło się do zmiany w sposobie leczenia chorych na niedrobnokomórkowego raka płuca (NDRP) w IV stopniu zaawansowania klinicznego. W pracy przedstawiono opis przypadku 28-letniej chorej na gruczołowego raka płuca w fazie rozsiewu z obecnością aktywującej mutacji w genie *EGFR*, u której z dobrym skutkiem stosowano terapię celowaną opartą na afatynibie.

**Słowa kluczowe:** rak płuca, terapia celowana, afatynib, receptor EGFR

### ABSTRACT

The discovery of the significance of *EGFR* gene mutation has changed the treatment options in patients with advanced non-small cell lung cancer. We present a case report of a 28-year-old women with advanced non-small cell lung cancer who receives afatinib.

**Key words:** non-small cell lung cancer, target therapy, afatinib, EGFR receptor

Copyright © 2018 Via Medica  
ISSN 2450–1646

## Wstęp

Leczenie chorych na nowotwory płuc stanowi duże wyzwanie dla onkologów. Wiąże się to ze znaczną liczbą zachorowań na raka płuca, w większości przypadków rozpoznaniem choroby w stadium miejscowo zaawansowanym lub uogólnionym i szczególnie złym rokowaniem.

Nowotwory płuc rocznie diagnozowane są u 1,6 miliona osób, co stanowi około 13–14% wszystkich zachorowań na nowotwory na świecie (ogółem nowotwory rocznie rozpoznaje się u 12,7 mln ludzi) i pod względem zachorowalności zajmują drugie miejsce po raku prostaty u mężczyzn i raku piersi u kobiet, a pod względem umieralności — pierwsze, u obu płci [1]. Nowotwory złośliwe płuca 3 razy częściej występują u mężczyzn niż u kobiet, jednak w ostatnich latach zaznacza się wyraźny wzrost zachorowalności i umieralności na raka płuca u kobiet. Pomimo że większość zachorowań dotyczy osób po 50. roku życia (96% zachorowań u mężczyzn i 95% zachorowań u kobiet) i wzrasta z wiekiem (szczyt u mężczyzn w VIII dekadzie życia, u kobiet na przełomie VI/VII dekady) [2] około 2% nowotworów złośliwych płuc dotyczy osób poniżej 45. roku życia. Biorąc pod uwagę

całkowitą liczbę zachorowań na nowotwory płuc, liczba młodych chorych na raka płuc jest znaczna i zaczyna stanowić istotny problem kliniczny i społeczny [3].

Głównym czynnikiem ryzyka rozwoju rak płuca jest palenie tytoniu, jednak w 15–20% przypadków choroba ta rozwija się u osób niepalących [4].

Z uwagi na to, że rokowanie u chorych na pierwotne nowotwory płuca jest złe, a wskaźniki przeżycia 5-letniego we wszystkich stopniach zaawansowania ogółem nie przekraczają 15–20%, ciągle poszukuje się nowych terapii, które poprawiłyby wyniki leczenia w tej grupie chorych.

Odkrycie predykcijnego znaczenia mutacji w genie *EGFR* przyczyniło się do zmiany w sposobie terapii chorych na niedrobnokomórkowego raka płuca (NDRP) w IV stopniu zaawansowania klinicznego. Wiąże się to między innymi z możliwością zastosowania leczenia ukierunkowanego molekularnie u chorych z aktywującymi mutacjami w genie *EGFR* (afatynib, erlotynib, gefitynib) lub rearanzacją genów *ALK* lub *ROS1* (kryzotynib) [5]. Delecje w eksonie 19. oraz substytucje w eksonie 21. stanowią około 85% wszystkich mutacji aktywujących w genie *EGFR* i występują u około 10–12% osób rasy

kaukaskiej oraz u 40–50% chorych należących do rasy żółtej [6]. Chorzy z mutacjami aktywującymi w genie *EGFR* uzyskują, w porównaniu z chemioterapią, lepsze wyniki leczenia przy zastosowaniu inhibitorów kinazy tyrozynowej (TKI, *tyrosine kinase inhibitors*) receptora naskórkowego czynnika wzrostu (EGFR, *epidermal growth factor receptor*), zarówno w pierwszej, jak i drugiej linii terapii [7].

W pracy przedstawiono przypadek młodej, 28-letniej chorej z rozpoznaniem uogólnionego NDRP z obecnością mutacji aktywującej w genie *EGFR*, którą zakwalifikowano do leczenia afatynibem.

## Opis przypadku

W grudniu 2015 roku 28-letnia kobieta rasy białej zgłosiła się do lekarza rodzinnego z powodu narastających od miesiąca dolegliwości bólowych w lewym stawie biodrowym. Dotychczas nie leczyla się na nic, nie przyjmowała żadnych leków. Nigdy nie paliła tytoniu. Miesiączkowała regularnie, nie rodziła. Zlecono badania obrazowe w celu oceny zmian w kościach. W przeglądowym, porównawczym badaniu radiologicznym (RTG) stawów biodrowych oraz kości kończyn dolnych stwierdzono nieokreśloną strukturę w panewce lewego stawu biodrowego. Chorą skierowano do dalszej diagnostyki na oddział ortopedyczny.

W wykonanej w styczniu 2016 roku tomografii komputerowej (TK) lewego stawu biodrowego stwierdzono w obrębie stropu panewki obszar osteolizy o wymiarach 44 × 25 × 36 mm (powodujący odcinkowe przerwanie warstwy korowej stropu panewki stawu biodrowego) wypełniony miękotkankową strukturą, która uległa wzmocnieniu kontrastowemu. Zdecydowano się na chirurgiczne usunięcie fragmentu zmiany w celu oceny histopatologicznej. W otrzymanym raporcie patologicznym stwierdzono: przerzut raka gruczołowego (*adenocarcinoma papillare metastaticum*). Pogłębiono diagnostykę o TK klatki piersiowej, jamy brzusznej i miednicy, stwierdzając guza lewego płuca o wymiarach 150 × 70 mm z rozsiewem do prawego płuca (liczne guzki w prawym płucu średnicy do 6 mm). Przesłano materiał histopatologiczny do laboratorium pod kątem analizy genu *EGFR*. Analizę mutacji wykonano metodą poliformizmu konformacyjnego jednoniciowego (SSCP, *single strand conformation polymorphism*), wykrywając mutację w eksonie 19. genu *EGFR*. Postawiono ostateczną diagnozę: rak gruczołowy lewego płuca z aktywującą mutacją w genie *EGFR* w fazie rozsiewu do prawego płuca oraz kości.

W pierwszej kolejności zdecydowano o zastosowaniu radioterapii paliatywnej w dawce 8 Gy na zmianę w lewym stawie biodrowym, ponieważ w chwili ustalenia rozpoznania chora poruszała się za pomocą wózka

inwalidzkiego z powodu zmian w obrębie wspomnianego stawu oraz silnych dolegliwości bólowych tej okolicy, które słabo reagowały na stosowane leki przeciwbólowe z grupy opioidów. Uzyskano częściowe złagodzenie dolegliwości bólowych, co pozwoliło na zmniejszenie dawek leków przeciwbólowych, w dalszym ciągu chora nie mogła jednak poruszać się samodzielnie.

Następnie pacjentkę zakwalifikowano do leczenia afatynibem (w ramach programu terapeutycznego Narodowego Funduszu Zdrowia). W badaniach laboratoryjnych bez odstępstw od normy, test ciężowy ujemny. Na początku lutego 2016 roku rozpoczęła terapię afatynibem w dawce 40 mg/dobę *p.o.*

Po 3 tygodniach od rozpoczęcia leczenia chora zgłosiła się do poradni z powodu biegunki o nasileniu G2 (wg kryteriów toksyczności *Common Terminology Criteria for Adverse Events* — CTCAE — wersja 3.0) oraz wysypki trądzikopodobnej o nasileniu G2 na skórze twarzy, w jamie nosowej oraz na skórze klatki piersiowej. Zdecydowano o czasowym przerwaniu terapii afatynibem. Z powodu biegunki włączono loperamid oraz doustne preparaty nawadniające. Z powodu wysypki stosowano na zmienioną skórę 1-procentowy krem z hydrokortyzonem i żel zawierający klindamycynę. Biegunka ustąpiła całkowicie w ciągu tygodnia, a po 2 tygodniach przerwy nasilenie wysypki zmniejszyło się do stopnia G1. Wznowiono leczenie afatynibem w dawce początkowej, jednak po kolejnym tygodniu leczenia wysypka nasiliła się do stopnia G2 i z tego powodu powtórnie wstrzymano terapię afatynibem. Po tygodniu przerwy od stosowania afatynibu nasilenie wysypki spadło do stopnia G1. Zdecydowano o wznowieniu terapii afatynibem w zredukowanej dawce do 30 mg na dobę. Wysypka trądzikopodobna o nasileniu G1 utrzymywała się jeszcze przez 2 miesiące, a następnie całkowicie ustąpiła.

W wykonanych badaniach obrazowych po 8 tygodniach od rozpoczęcia terapii celowanej stwierdzono stabilizację zmian według kryteriów *Response Evaluation Criteria in Solid Tumors* (RECIST) wersja 1.1 (w opisie radiologa: stabilizacja zmian w płucach oraz sklerotyzacja zmian w lewej kości biodrowej).

Pomimo stosowania leków, u chorej narastały dolegliwości bólowe w zakresie lewego stawu biodrowego. Dodatkowym problemem, który w znacznej mierze pogarszał jakość życia pacjentki, był brak możliwości samodzielnego poruszania się. Po konsultacji ortopedycznej zdecydowano, że jedyną opcją, która może pomóc złagodzić dolegliwości bólowe i pozwolić chorej w miarę normalnie poruszać się, jest wszczepienie endoprotezy lewego stawu biodrowego. Chora wyraziła zgodę na proponowane leczenie. W ramach przygotowania do zabiegu zalecono odstawienie afatynibu na 2 dni przed planowaną operacją. Zabieg wstawienia endoprotezy przeprowadzono w czerwcu 2016 roku.

Przebieg bez powikłań. Trzy dni po zabiegu wznowiono terapię afatynibem w dotychczasowej dawce, to jest 30 mg/dobę. Równocześnie chora kontynuowała rehabilitację umożliwiającą jej powrót do samodzielnego poruszania się.

W kolejnej ocenie radiologicznej (lipiec 2016 r.) utrzymywała się stabilizacja zmian według kryteriów RECIST 1.1.

W sierpniu 2016 roku w badaniach laboratoryjnych stwierdzono znaczne podwyższenie stężeń enzymów wątrobowych [aminotransferazy alaninowej (ALAT, *alanine aminotransferase*) i aminotransferazy asparagianinowej (AspaT, *aspartate aminotransferase*)]: stopień nasilenia G3 (6-krotnie przekroczona górna granica normy). Po 3 dniach stężenia ALAT i AspaT uległy znacznemu obniżeniu: stopień nasilenia G1, a po 7 dniach powróciły do normy. Powrócono do terapii afatynibem w dawce 30 mg/dobę. W wykonanych badaniach dodatkowych (USG jamy brzusznej, badania w kierunku infekcji wirusowych) nie stwierdzono odchyłań mogących być przyczyną wzrostu stężeń enzymów wątrobowych.

Kontynuowano leczenie afatynibem w dotychczasowej dawce. W kolejnej ocenie radiologicznej (grudzień 2016) utrzymywała się stabilizacja zmian według kryteriów RECIST 1.1.

W styczniu 2017 roku u chorej ponownie wystąpiła wysypka trądzikopodobna na skórze tułowia i twarzy o nasileniu G1 oraz zmiany zapalne w obrębie opuszek palców na obu dłoniach o nasileniu G1. Kontynuowano terapię afatynibem w dotychczasowej dawce, zalecono leczenie miejscowe. Wysypka ustąpiła w czerwcu 2017 roku.

W maju 2017 roku wystąpiła biegunka, wymioty i nudności o nasileniu G1, które utrzymywały się przez około 7 dni. Stosowano standardowe leczenie objawowe. Nie przerywano ani nie zredukowano dawki afatynibu.

Leczenie chorej z zastosowaniem afatynibu trwa od 18 miesięcy, ostatnie wydanie leku miało miejsce we wrześniu 2017 roku. W ostatnio przeprowadzonej ocenie radiologicznej z sierpnia 2017 roku utrzymuje się stabilizacja zmian według kryteriów RECIST 1.1, kolejne badania zaplanowano w październiku 2017 roku. Obecnie chora bez dolegliwości, porusza się samodzielnie.

## Omówienie

Zachorowalność na nowotwory płuc rośnie i coraz częściej dotyczy osób niepalących, kobiet oraz ludzi w młodszym wieku, co wymaga niezwyklej uwagi oraz edukacji pod tym kątem lekarzy, szczególnie lekarzy rodzinnych. Dodatkowo leczenie chorych na raka płuca staje się coraz bardziej skomplikowane, daje jednak możliwość wydłużenia życia i poprawy jego jakości. Wy-

bór rodzaju terapii powinien uwzględniać indywidualną ocenę kliniczną, ocenę czynników predykcyjnych oraz preferencje chorego. Odkrycie predykcyjnego znaczenia aktywującej mutacji w genie *EGFR* zmieniło wykorzystanie TKI EGFR i wyniki leczenia chorych na zaawansowanego NDRP [7]. Potwierdzenie obecności mutacji w genie *EGFR* lub rearanżacji genu *ALK* w komórkach nowotworowych jest kluczowym kryterium kwalifikacji chorych na NDRP do terapii ukierunkowanych molekularnie z wykorzystaniem TKI *EGFR* lub TKI *ALK*. Obecnie oznaczenie mutacji genu *EGFR* należy wykonać u chorych z rozpoznaniem NDRP o innym utkaniu niż płaskonabłonkowe, natomiast badanie rearanżacji genu *ALK* — u chorych z rozpoznaniem raka gruczołowego lub zawierającego komponent utkania gruczołowego. Stopień zróżnicowania histologicznego (*grade*) nie ma wpływu na wskazania do diagnostyki molekularnej [8]. Stosowanie terapii celowanych u chorych z obecnością mutacji aktywującej EGFR wydłuża medianę całkowitego przeżycia i pozwala prowadzić leczenie o stosunkowo niewielkiej toksyczności w porównaniu z chemioterapią, co wykazano w wielu badaniach klinicznych [9–11].

W omawianym przypadku oznaczenie mutacji odbyło się bardzo szybko i sprawnie, co umożliwiło rozpoczęcie terapii za pomocą TKI EGFR w bardzo krótkim czasie.

Problemem, który pojawił się niedługo po rozpoczęciu leczenia afatynibem były przede wszystkim wysypka i biegunka. Powikłania te są charakterystyczne dla wszystkich leków anty-EGFR, zwłaszcza na początku terapii. Stały kontakt chorej z ośrodkiem prowadzącym leczenie umożliwił szybkie wdrożenie odpowiedniego postępowania, które pozwoliło uniknąć poważniejszych problemów (nasilenie biegunki oraz możliwość odwodnienia i wystąpienia poważnych zaburzeń wodno-elektrolitowych). Także późniejsza redukcja dawki leku pozwoliła utrzymać odpowiedni rytm terapii, równocześnie zachowując komfort życia chorej.

Kolejnym problemem był planowany zabieg operacyjny, na który należała pacjentka. Brak jest badań, które jednoznacznie określałyby bezpieczeństwo tego typu terapii w trakcie zabiegów operacyjnych [12]. Opierając się jednak na dostępnej literaturze i doświadczeniach własnych, zdecydowano o wstrzymaniu terapii afatynibem w okresie okołooperacyjnym. To pozwoliło na bezpiecznie przeprowadzenie zabiegu i umożliwiło chorej normalne poruszanie się.

Terapia afatynibem w prezentowanym przypadku okazała się skuteczna i nie była obciążona znacznymi powikłaniami. Dobrze zorganizowana współpraca pomiędzy chorą, ośrodkiem prowadzącym leczenie oraz lekarzami różnych specjalności z pewnością przyczyniły się do uniknięcia poważniejszych powikłań oraz uzyskania dobrego efektu leczenia.

## Piśmiennictwo

1. Siegel RL, Miller KD, Jemal A. Cancer statistics, 2017. *Cancer J Clin*. 2017; 6: 7–30. doi: 10.3322/caac.21387..
2. <http://onkologia.org.pl/nowotwory-zlosliwe-oplucnej-pluca-c33-34/> (dostęp z dnia 30.09.2017).
3. <https://www.cancer.org/cancer/non-small-cell-lung-cancer/about/key-statistics.html> (dostęp z dnia 30.09.2017).
4. Ferketich AK, Niland JC, Mamet R et al. Smoking status and survival in the national comprehensive cancer network non-small cell lung cancer cohort. *Cancer*. 2013; 119: 847–853. doi: 10.1002/cncr.27824.
5. Haaland B, Tan PS, de Castro G Jr. et al. Meta-analysis of first-line therapies in advanced non-small-cell lung cancer harboring EGFR-activating mutations. *J Thorac Oncol*. 2014; 9: 805–811. doi: 10.1097/JTO.000000000000156.
6. 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. doi: 10.1056/NEJMoa0904554.
7. Krzakowski M. Afatinib — current applications and perspectives. *Oncol Clin Pract* 2016; 12: 12–17.
8. Zalecenia metodyczne dotyczące oceny mutacji genu *EGFR* oraz rearanżacji genu *ALK* w kwalifikacji chorych na niedrobnokomórkowego raka płuca do terapii ukierunkowanych molekularnie, [http://kidl.org.pl/uploads/rekomendacje/03\\_badania%20EFGR%20z%20okladka.pdf](http://kidl.org.pl/uploads/rekomendacje/03_badania%20EFGR%20z%20okladka.pdf) (dostęp z dnia 30.09.2017).
9. Yang JC, Shih JY, Su WC et al. Afatinib for patients with lung adenocarcinoma and epidermal growth factor receptor mutations (LUX-Lung 2): a phase 2 trial. *Lancet Oncol*. 2012; 13: 539–548. doi: 10.1016/S1470-2045(12)70086-4.
10. Wu YL, Zhou C, Hu CP et al. Afatinib versus cisplatin plus gemcitabine for first-line treatment of Asian patients with advanced non-small-cell lung cancer harbouring EGFR mutations (LUX-Lung 6): an open-label, randomised phase 3 trial. *Lancet Oncol*. 2014; 15: 213–222. doi: 10.1016/S1470-2045(13)70604-1.
11. Sequist LV, Yang JC, Yamamoto N et al. Phase III study of afatinib or cisplatin plus pemetrexid in patients with metastatic lung adenocarcinoma with EGFR mutations. *J Clin Oncol*. 2013; 31: 3327–3334. doi: 10.1200/JCO.2012.44.2806.
12. Shah DR, Dholakia S, Shah RR. Effect of tyrosine kinase inhibitors on wound healing and tissue repair: implications for surgery in cancer patients. *Drug Saf*. 2014; 37: 135–149. doi: 10.1007/s40264-014-0139-x.