

Anna Drosik

Katedra i Oddział Kliniczny Onkologii, Szpital Uniwersytecki w Krakowie

Leczenie operacyjne pacjentki z rozpoznaniem pierwotnie nieoperacyjnego, miejscowo zaawansowanego gruczolaka płuca z obecnością mutacji aktywującej w genie *EGFR* leczonej afatynibem

Surgical treatment of patient diagnosed with primary inoperable adenocarcinoma of the left lung harbouring *EGFR* mutation treated with afatinib

Adres do korespondencji:

Dr n. med. Anna Drosik
 Oddział Kliniczny Onkologii
 Szpital Uniwersytecki
 ul. Śniadeckich 10
 31-531 Kraków
 e-mail: anna.drosik7@gmail.com

Copyright © 2018 Via Medica
 ISSN 2450-1646

STRESZCZENIE

Niedrobnokomórkowy rak płuca (NDRP) stanowi najczęstszą przyczynę zgonów z powodu nowotworów złośliwych i w większości przypadków rozpoznawany jest w stadium zaawansowania miejscowego lub uogólnienia. Wyniki leczenia z zastosowaniem chemioterapii są niezadowolające. Wprowadzenie leków ukierunkowanych molekularnie w wyselekcjonowanych grupach chorych na zaawansowanego NDRP z obecnością mutacji aktywujących w genie *EGFR* umożliwiło uzyskanie poprawy przeżyć wolnych od progresji choroby w porównaniu z chemioterapią, przy wyższych odsetkach odpowiedzi i korzystniejszym profilu toksyczności. Inhibitorem kinazy tyrozynowej (TKI) receptora naskórkowego czynnika wzrostu (*EGFR*) drugiej generacji jest afatynib, który w praktyce klinicznej ma zastosowanie w leczeniu pierwszej linii chorych na zaawansowanego NDRP z obecnością mutacji aktywujących w genie *EGFR*. Prezentowany przypadek dotyczy 42-letniej pacjentki z rozpoznaniem pierwotnie nieoperacyjnym, zaawansowanym miejscowo gruczolakiem lewego płuca z delecją w eksonie 19. genu *EGFR*, otrzymującej afatynib, która w wyniku uzyskania odpowiedzi na leczenie została poddana leczeniu operacyjnemu.

Słowa kluczowe: niedrobnokomórkowy rak płuca, leczenie celowane molekularnie, mutacje aktywujące w genie *EGFR*, afatynib

ABSTRACT

Non-small-cell lung cancer (NSCLC) is a leading cause of cancer-related mortality and in the most cases is diagnosed in the advanced stages. Efficacy of palliative chemotherapy is limited. Introduction of molecularly targeted therapies in selected subgroups of patients with NSCLC harbouring activation mutations in the *EGFR* gene resulted in significant prolongation of the progression-free survival (PFS) compared to chemotherapy, with higher overall response rates and favorable toxicity profile. Afatinib is the second generation *EGFR* tyrosine kinase inhibitor, which can be used in clinical practice in the first line treatment of patients with advanced NSCLC harbouring activation mutations in the *EGFR* gene. We present a case of 42-years old woman diagnosed with primarily inoperable, locally advanced adenocarcinoma of the left lung with deletion in exon 19 of the *EGFR* gene, treated with afatinib, who was operated on after achieving response to treatment.

Key words: non-small-cell lung cancer, molecularly targeted therapy, *EGFR* activating mutations, afatinib

Wstęp

Rak płuca stanowi najczęstszą przyczynę zgonów z powodu nowotworów złośliwych zarówno w Polsce, jak i na świecie. Około 85–90% przypadków raka płuca stanowi rak niedrobnokomórkowy (NDRP), którego najczęstszym podtypem jest rak gruczolowy. W większości przypadków rak płuca rozpoznawany jest w stadium zaawansowania miejscowego bądź uogólnienia, gdzie podstawę postępowania terapeutycznego stanowi leczenie systemowe. Standardowa chemioterapia pierwszej linii oparta na dubletach ze związkami platyny, nawet przy zastosowaniu kombinacji z cytostatykami nowszych generacji, pozwala uzyskać odsetki odpowiedzi sięgające niespełna 30% i przeżycia wolne od progresji choroby wynoszące około 5 miesięcy, przy istotnej toksyczności [1]. Przełomem w leczeniu chorób nowotworowych stało się odkrycie mechanizmów wewnątrzkomórkowych szlaków przekazywania sygnałów biorących udział w onkogenezie, a także identyfikacja związanych z nimi receptorów komórkowych i ich ligandów, które stały się celami dla nowoczesnych terapii ukierunkowanych molekularnie. Szczególne znaczenie w poprawie wyników leczenia NDRP miało odkrycie mutacji aktywujących w genie receptora naskórkowego czynnika wzrostu (EGFR, *epidermal growth factor receptor*) oraz ich predykcyjnego znaczenia dla leczenia z zastosowaniem leków z grupy drobnocząsteczkowych inhibitorów kinaz tyrozynowych (TKI, *tyrosine kinase inhibitors*) [2, 3]. Obecność mutacji aktywujących w genie *EGFR* stwierdza się u około 10% chorych rasy kaukaskiej oraz u około 40% Azjatów. Większość, bo około 85% z nich, stanowią delecje w eksonie 19. oraz substytucje w eksonie 21. (przede wszystkim L858R) [4]. Wyniki randomizowanych badań klinicznych wykazały, że zastosowanie selektywnych TKI EGFR (gefitynib, erlotynib) w pierwszej linii leczenia chorych na NDRP z obecnością mutacji aktywujących w genie *EGFR* wiązało się z poprawą przeżyć wolnych od progresji choroby (PFS, *progression-free survival*) w porównaniu z chemioterapią [5, 6]. W przypadku TKI drugiej generacji — afatynibu — wykazano także znamienne statystycznie wydłużenie czasu przeżycia całkowitego (OS, *overall survival*) w porównaniu z chemioterapią [7].

Poniżej zaprezentowano przypadek pacjentki z rozpoznaniem pierwotnie nieoperacyjnego, miejscowo zaawansowanego gruczolakoraka płuca lewego z podejrzeniem rozsiewu do prawego płuca, która w trakcie leczenia pierwszej linii afatynibem poddana została leczeniu operacyjnemu z intencją radykalną.

Opis przypadku

W styczniu 2016 roku 42-letnia niepaląca kobieta rozpoczęła diagnostykę na oddziale pulmonologii z powodu

utrzymującego się od 6 miesięcy kaszlu, któremu nie towarzyszyły inne objawy. W wywiadzie pacjentka nie podawała żadnych obciążeń internistycznych, a w przeszłości leczona była jedynie z powodu niepłodności. W badaniu tomografii komputerowej (TK) klatki piersiowej uwidoczniono zmiany naciekowo-niedodmowe w segmencie VIII lewego płuca na obszarze 80 × 35 × 95 mm. Obraz radiologiczny zinterpretowano jako niejednoznaczny, w pierwszej kolejności odpowiadający zmianom o charakterze zapalnym. W badaniu endoskopowym (bronchoskopia) nie uwidoczniono patologii w drzewie oskrzelowym. W badaniu cytologicznym materiału pobranego na drodze wymazu szczoteczki z oskrzela lewego płuca stwierdzono płaty i grupy komórek nabłonka gruczolowego, w części z zaznaczoną atypią mogącą odpowiadać pseudoatypii reaktywnej oraz komórki olbrzymie wielojądrowe. Pacjentka otrzymała antybiotykoterapię empiryczną bez istotnej poprawy klinicznej. W lutym 2016 pacjentkę ponownie hospitalizowano na tym samym oddziale. W ponownym badaniu endoskopowym nadal nie stwierdzano patologii w drzewie oskrzelowym. Wyniki badań mikrobiologicznego oraz mykologicznego były negatywne. W ponownie pobranym drogą biopsji szczoteczki materiale nie stwierdzono nieprawidłowości.

W marcu 2016 roku pacjentkę hospitalizowano na oddziale chirurgii klatki piersiowej z powodu utrzymujących się w kolejnych badaniach radiologicznych zmian naciekowych w lewym płucu. W badaniu TK klatki piersiowej uwidoczniono nacieki w segmencie VIII lewego płuca na obszarze około 50 × 35 mm, nacieki o podobnym charakterze z obszarami mlecznej szyby w całym dolnym płacie płuca lewego oraz w płucu prawym w płacie górnym i segmencie VI drobne guzki wielkości do 2,5 mm (w poprzednim badaniu opisano jeden guzek w segmencie VI, który w aktualnym badaniu zwiększył swoje wymiary). W trakcie badania bronchofiberoskopowego z ultrasonografią wewnątrzoskrzelową (EBUS, *endobronchial ultrasound*) uwidoczniono zmianę naciekowo-litą w segmencie VIII lewego płuca. Wykonano biopsję przezoskrzelową metodą E-TBNA/TBLB. Na podstawie badania histopatologicznego pobranego materiału uzyskano rozpoznanie raka gruczolowego, o utkaniu głównie tapetującym. Wykonano badania molekularne w kierunku mutacji w genie *EGFR*, uzyskując wynik pozytywny (delecja w eksonie 19.). W marcu 2016 roku wykonano badanie metodą pozytonowej tomografii emisyjnej połączonej z TK (PET-TK), stwierdzając w segmencie VIII lewego płuca nieregularny lity nacieki o wymiarach 80 × 35 × 70 mm, sięgający do przepony (SUVmax 7,0). W pozostałych segmentach dolnego płata nieregularne, pobudzone metabolicznie zagęszczenia miąższowe, częściowo tworzące lite nacieki, największy o średnicy 45 mm ciągnący się na długości 70 mm w segmencie X wzdłuż tylnej ściany klatki piersiowej. Ponadto w górnym płacie w segmencie V nieregularny nacieki średnicy 16 mm, z podobnym

niewielkim pobudzeniem metabolicznym jak zmiany w dolnym płacie (SUVmax 2). Nie uwidoczniło pobudzonych metabolicznie węzłów chłonnych w śródpiersiu. Ze względu na rozległość zmian oraz obecność podejrzanych zmian w płucu prawym opisywanych w badaniu TK pacjentki nie zakwalifikowano do leczenia operacyjnego. Biorąc pod uwagę obecność mutacji aktywującej w genie *EGFR*, podjęto decyzję o włączeniu leczenia TKI *EGFR* — afatynibem w dawce 40 mg/dobę.

Terapię rozpoczęto w kwietniu 2016 roku. Po 1. cyklu leczenia wystąpiła wysypka grudkowo-krostkowa w stopniu G1 na skórze twarzy i klatki piersiowej oraz biegunki w stopniu G1 z dobrą reakcją na leki przeciwbiegunkowe. Ze względu na dobrą tolerancję leczenia od 3. cyklu dawkę afatynibu zwiększono do 50 mg. W ocenie efektów leczenia po 2 cyklach stwierdzono częściową regresję metaboliczną i radiologiczną zmian naciekowo-niedodmowych w lewym płucu [zmiany naciekowo-niedodmowe w segmencie VIII lewego płuca o wymiarach 45 × 33 × 73 mm (SUVmax 1,6), naciek w segmencie X lewego płuca o wymiarach 22 × 16 × 7 mm (SUVmax 1,7)] oraz stabilny obraz zmian guzkowych w prawym płucu. W ocenie efektów leczenia po 5 cyklach utrzymywała się częściowa regresja zmian w lewym płucu. Po 6 cyklach ze względu na biegunki w stopniu G2 istotnie upośledzające jakość życia pacjentki dawkę zredukowano do 40 mg/dobę z poprawą tolerancji leczenia. W ocenie efektów leczenia po 8 cyklach w badaniu PET-TK nie uwidoczniło obecności aktywnego metabolicznie procesu rozrostowego w obrębie lewego płuca.

Biorąc pod uwagę niejednoznaczny obraz zmian naciekowo-niedodmowych w lewym płucu ze znacznym obniżeniem SUV w trakcie leczenia (w ocenie radiologicznej zmiany najbardziej przemawiające za obecnością zmian o charakterze zapalnym), stabilny obraz zmian drobnoguzkowych w prawym płucu oraz determinację pacjentki, zakwalifikowano ją do diagnostyki inwazyjnej na drodze biopsji otwartej z ewentualną lobektomią płata dolnego. W dniu 20 stycznia 2017 roku pacjentkę operowano na oddziale torakochirurgii. Ze względu na utrzymujące się w lewym płucu niecharakterystyczne zmiany oraz utrzymującą się niedodmę płata dolnego wykonano torakotomię. W badaniu śródoperacyjnym uzyskano rozpoznanie nacieków raka gruczołowego w zakresie płata dolnego z szerzeniem się nacieku na płat górny oraz obecnością ogniska raka w płacie górnym. Zdecydowano o wykonaniu pneumonektomii lewostronnej z usunięciem węzłów chłonnych śródpiersia. W materiale pooperacyjnym stwierdzono utkanie *adenocarcinoma acinosum pulmonis G2*. Ogniska utkania raka w postaci rozlanych zmian, w części o włókniejącym podścielisku stwierdzono w zakresie miąższu płuca w okolicy wnęki płata dolnego (rak naciekał miąższ płuca, ściany oskrzeli i opłucną płucną). Ogniska utkania raka obecne były też w płacie dolnym w jego części podopłucnowej,

zajmowały opłucną na niecałej jej grubości. W obrębie utkania raka w świetle cienkościennych naczyń stwierdzono zatory z komórek raka. Rak nie wykazywał cech martwicy. W wycinkach z części przywęzłowej oraz obwodowej płata górnego płuca nie stwierdzono utkania nowotworu. W 2 z 7 usuniętych węzłach chłonnych okołoskrzelowych stwierdzono przerzuty raka z naciekiem torebki węzłów chłonnych. Marginesy operacyjne były ujemne. Stwierdzono zajęcie pojedynczych węzłów chłonnych śródpiersia grup: 5, 7, 8 i 9. Podawanie afatynibu wstrzymano tydzień przed zabiegiem operacyjnym i wznowiono po około 7 dniach od zabiegu.

Okres pooperacyjny przebiegał bez powikłań, pacjentka w 4. dobie po zabiegu opuściła szpital. Obecnie kontynuuje terapię afatynibem w dawce 40 mg (obecnie w trakcie 21. cyklu) z dobrą tolerancją. Prowadzi aktywny tryb życia, pracuje zawodowo i nie zgłasza istotnego ograniczenia tolerancji wysiłku w porównaniu ze stanem sprzed leczenia operacyjnego. W kolejnych kontrolnych badaniach TK nie stwierdza się zmian podejrzanych onkologicznie (ostatnie badanie TK w sierpniu 2017 r.).

Dyskusja

Niewątpliwym przełomem w leczeniu chorych na zaawansowanego NDRP z obecnością mutacji w genie *EGFR* stało się wprowadzenie drobnocząsteczkowych TKI *EGFR*. Do drugiej generacji leków tej grupy należy afatynib — nieodwracalny inhibitor wszystkich kinaz tyrozynowych receptorów z rodziny ErbB (tzw. inhibitor pan-HER). Skuteczność afatynibu w leczeniu chorych na NDRP oceniano w kilku randomizowanych badaniach klinicznych dotyczących zarówno pierwszej, jak i kolejnych liniach leczenia [8–11]. W dwóch randomizowanych badaniach III fazy — LUX-Lung 3 [10] i LUX-Lung 6 [11] — porównywano skuteczność afatynibu z chemioterapią opartą na związkach platyny w pierwszej linii leczenia u chorych z obecnością mutacji aktywujących w genie *EGFR*. W obu tych badaniach wykazano znamiennej statystycznie różnicę w zakresie PFS na korzyść afatynibu (w badaniu LUX-Lung 3 mediana 11,2 vs. 6,9 miesiąca, w badaniu LUX-Lung 6 mediana 11,0 vs. 5,6 miesiąca). Nie wykazano różnic w zakresie OS w całej badanej populacji, niemniej w podgrupie chorych z obecnością delekcji w eksonie 19. leczonych afatynibem przeżycia te były znamiennej dłuższe w porównaniu z chemioterapią (w badaniu LUX-Lung 3 mediana 33,3 vs. 21,1 miesiąca, w badaniu LUX-Lung 6 mediana 31,4 miesiąca vs. z 18,4 miesiąca) [10, 11]. W obu tych badaniach wykazano ponadto znamiennej statystycznie różnicę w zakresie odsetków odpowiedzi na leczenie na korzyść afatynibu, które wyniosły odpowiednio 56% wobec 23% w badaniu LUX-Lung 3 oraz 67% wobec 23% w badaniu LUX-Lung 6 [10, 11].

W prezentowanym opisie przypadku odpowiedź na leczenie stwierdzana w kolejnych badaniach obrazowych doprowadziła do decyzji o podjęciu interwencji chirurgicznej. Czas półtrwania afatynibu w końcowej fazie eliminacji u chorych leczonych powyżej 6 miesięcy wynosi około 344 godzin. W prezentowanym przypadku przerwa w podawaniu leku wyniosła 7 dni przed zabiegiem i 7 dni po nim. Nie zaobserwowano żadnych powikłań około- i pooperacyjnych ani żadnych problemów z gojeniem się ran.

Mutacje aktywujące w genie *EGFR* najczęściej spotykane są u nigdy niepalących kobiet rasy azjatyckiej z rozpoznaniem gruczolakoraka o utkaniu tapetującym [4, 12]. Podobne utkanie stwierdzono w prezentowanym przypadku.

Zalecana dawka dobową afatynibu wynosi 40 mg i może być zwiększana do maksymalnie 50 mg/dobę w przypadku braku występowania działań niepożądanych w stopniu > 1. według *Common Terminology Criteria for Adverse Events (CTCAE)* w ciągu 1. cyklu leczenia. W prezentowanym przypadku podjęto próbę zwiększenia dawki do dawki maksymalnej, niemniej po 4 miesiącach dawkę zredukowano do dawki 40 mg ze względu na działania niepożądane w stopniu 2. według CTCAE. Profil działań niepożądanych stwierdzanych w prezentowanym przypadku był charakterystyczny dla TKI *EGFR* i obejmował przede wszystkim biegunki oraz zmiany skórne. Nasilenie działań niepożądanych podczas stosowania zalecanej dawki 40 mg/dobę było akceptowalne i nie powodowało obniżenia jakości życia chorej. Niewątpliwą zaletą stosowanej terapii jest jej doustna forma, która pozwala na zdecydowane ograniczenie czasu pobytu w szpitalu oraz prowadzenie aktywnego trybu życia przez chorych.

Piśmiennictwo

1. Scagliotti GV, Parikh P, Von Pawel J et al. 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.
2. Lynch TJ, Bell DW, Sordella R et al. Activating mutations in epidermal growth factor receptor underlying responsiveness of non-small-cell lung cancer to gefitinib. *N Engl J Med.* 2004; 350: 2129–2139.
3. Haaland B, Tan PS, de Castro G, Lopes G. Meta-analysis of first-line therapies in advanced non-small-cell lung cancer harboring *EGFR*-activating mutations. *J Thorac Oncol.* 2014; 9: 805–811.
4. Paez JG, Janne PA, Lee JC et al. *EGFR* mutations in lung cancer: correlation with clinical response to gefitinib therapy. *Science.* 2004; 304: 1497–1500.
5. Mitsudomi T, Morita S, Yatabe Y et al. Gefitinib versus cisplatin plus docetaxel in patients with non-small-cell lung cancer harbouring mutations of the epidermal growth factor receptor (WJTOG3405): an open label, randomised, phase 3 trial. *Lancet Oncol.* 2010; 11: 121–128.
6. Zhou C, Wu Yi, Chen G et al. Erlotinib versus chemotherapy as first-line treatment for patients with advanced *EGFR* mutation-positive non-small-cell lung cancer (OPTIMAL, CTONG-0802): A multicentre, open-label, randomised, phase 3 study. *Lancet Oncol.* 2011; 12: 735–742.
7. Yang JC, Wu JL, Schuler M et al. Afatinib versus cisplatin-based chemotherapy for *EGFR* mutation-positive 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.
8. Miller VA, Hirsh V, Cadranel J et al. Afatinib versus placebo for patients with advanced, metastatic non-small-cell lung cancer after failure of erlotinib, gefitinib, or both, and one or two lines of chemotherapy (LUX-Lung 1): a phase 2b/3 randomised trial. *Lancet Oncol.* 2012; 13: 528–538.
9. Schuler MH, Yang CH, Park K et al. Afatinib beyond progression in patients with non-small-cell lung cancer following chemotherapy, erlotinib/gefitinib and afatinib: phase III randomized LUX-Lung 5 trial. *Ann Oncol.* 2016; 27: 417–423.
10. 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.
11. 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.
12. Rieley GJ, Politi KA, Miller VA et al. Update on epidermal growth factor receptor mutations in nonsmall cell lung cancer. *Clin Cancer Res* 2006; 12: 7232–7241.