

Maciej Krzakowski

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

Przypadek nr 1

Przebieg leczenia

Chory 65-letni z rozpoznaniem zaawansowanego raka gruczołowego został skierowany do Kliniki Nowotworów Płuca i Klatki Piersiowej (KNPiKP) Centrum Onkologii — Instytutu (CO-I) w Warszawie po leczeniu erlotynibem, które stosowano przez 10 miesięcy w innym ośrodku. Chorego włączono do programu lekowego na podstawie wykrycia delecji w eksonie 19. genu *EGFR*. Pacjent od początku leczenia zgłaszał dolegliwości bólowe kręgosłupa, które prawdopodobnie łączono ze współistnieniem choroby zwyrodnieniowej stawów (poza tym w wywiadzie nie ujawniono współwystępowania innych chorób o istotnym znaczeniu). Podczas kwalifikowania chorego do leczenia erlotynibem nie wykonano badań w celu określenia stanu układu kostnego. Leczenie erlotynibem nie było powikłane istotnymi działaniami niepożądanymi, a w kolejnych badaniach tomografii komputerowej (CT, *computed tomography*) wykazywano stabilizację choroby. Przerwanie stosowania erlotynibu — po trwającym 10 miesięcy leczeniu — wiązało się z rozpoznaniem progresji choroby na podstawie wyniku kontrolnego badania CT, w którym opisano osteolityczne zmiany w kręgosłupie.

Chory został przyjęty do KNPiKP CO-I po 3-miesięcznym okresie od zakończenia leczenia erlotynibem. W wykonanym w CO-I badaniu CT nie potwierdzono cech progresji w kręgosłupie — analiza wyników badań wykonanych przed rozpoczęciem i podczas leczenia erlotynibem oraz porównanie z obrazem CT uzyskanym w CO-I ujawniło pierwotną obecność ognisk litycznych w kręgach, które były wyjściowo mniej wysyczone i w trakcie leczenia zmieniły częściowo charakter w kierunku zmian blastycznych. Ostatecznie stwierdzono stabilny stan w zakresie zmian kostnych, ale ze względu na dłuższy niż 28 dni czas od zakończenia stosowania erlotynibu nie było możliwości wznowienia leczenia w programie i chorego poddano obserwacji. Zmiany kostne były widoczne w wielu odcinkach kręgosłupa i powodowały niewielkie dolegliwości oraz nie stwierdzono cech zagrożenia wystąpienia powikłań, co łącznie nie uzasadniało potrzeby zastosowania radioterapii paliatywnej. W trakcie obserwacji stwierdzono progresję choroby; pojawiły

się liczne zmiany w obu płucach i ognisko w wątrobie. Nie wykryto obecności mutacji oporności w genie *EGFR* i chorego zakwalifikowano do chemioterapii według schematu z zastosowaniem cispłaty i pemetreksedu. Chory otrzymał 6 cykli chemioterapii — uzyskano odpowiedź częściową zmian w płucach i wątrobie oraz stwierdzono stabilizację przerzutów kostnych i zakończono leczenie. Po upływie około 6 miesięcy ponownie stwierdzono masywną progresję choroby w obrębie zmian w klatce piersiowej oraz uwidoczniono nowe przerzuty w wątrobie i kościach oraz mnogie, bezobjawowe, ogniska w ośrodkowym układzie nerwowym. Wykonano badanie sekwencjonowania nowej generacji i wykryto mutację w genie *MET*. Chorego zakwalifikowano do udziału w badaniu klinicznym, w którym otrzymywał ozymertynib i sawolitynib [w badaniu TATTON nie przewidziano konieczności napromieniania bezobjawowych zmian w ośrodkowym układzie nerwowym (OUN)]. Pierwsza ocena skuteczności leczenia — wykonana po 3 miesiącach za pomocą badań CT — wykazała całkowitą odpowiedź w ośrodkowym OUN i częściową odpowiedź pozostałych zmian. Chory nadal otrzymuje ozymertynib i sawolitynib; w ciągu trwającego ponad 12 miesięcy leczenia nadal utrzymuje się częściowa odpowiedź oraz nie występują objawy choroby a tolerancja prowadzonego postępowania jest dobra.

Komentarz

Leczenie pierwszej linii w zaawansowanym raku gruczołowym płuca z obecnością aktywujących mutacji w genie *EGFR* — obecnych u 10–15% chorych — polega na stosowaniu jednego z inhibitorów kinazy tyrozynowej receptora naskórkowego czynnika wzrostu (*EGFR*, *epidermal growth factor receptor*). Wyniki wielu badań z losowym doбором chorych udowodniły możliwość uzyskania większych — w porównaniu z chemoterapią — korzyści pod względem wskaźników przeżycia przy lepszej tolerancji leczenia [1]. Inhibitory kinazy tyrozynowej *EGFR* I i II generacji cechuje bardzo podobna skuteczność (różnice dotyczą jedynie częstości występowania niektórych działań niepożądanych) i czas

przeżycia wolnego od progresji (PFS, *progression-free survival*) choroby wynosi zwykle 9–13 miesięcy — w przedstawionym przypadku progresję choroby rozpoznano po 10-miesięcznym okresie leczenia erlotynibem.

Rozpoznanie niepowodzenia leczenia erlotynibem u opisanego chorego ustalono na podstawie podejrzenia progresji w obrębie zmian kostnych. Należy pamiętać, że w klasyfikacji RECIST 1.1. wyróżnia się zmiany możliwe do zmierzenia oraz tak zwane niemierzalne [2]. Większość zmian kostnych należy do kategorii, w których nie ma możliwości dokonania pomiaru — sytuację progresji choroby ustaloną wyłącznie na podstawie oceny zmian kostnych należy rozpoznawać z ostrożnością. Podkreślić trzeba, że metodą o podstawowej wartości w ocenie kategorii klasyfikacji RECIST 1.1. jest badanie CT (wyniki konwencjonalnej rentgenografii mogą być wyjątkowo przydatne w określaniu odpowiedzi na leczenie zmian kostnych).

Podczas systemowego leczenia przeciwnowotworowego niekiedy obserwuje się pseudoprogresję (pozorny postęp choroby podczas początkowego okresu leczenia z następową długotrwałą regresją u części chorych). Zjawisko to (*bone flare phenomenon*) opisano po raz pierwszy w przypadku hormonoterapii chorych na zaawansowanego raka piersi i raka gruczołu krokowego oraz w czasie stosowania bisfosfonianów. Pseudoprogresja występuje również u około 10% chorych otrzymujących inhibitory punktów kontrolnych odpowiedzi immunologicznej. Wystąpienie pseudoprogresji może sprawiać trudności w ocenie odpowiedzi na leczenie według powszechnie przyjętych kryteriów RECIST.

Zjawisko pseudoprogresji zmian kostnych polega na osteoplastycznej reakcji wykrywanej w badaniach obrazowych u chorych na nowotwory leczonych systemowo. Jest ono niekiedy mylnie utożsamiane z progresją choroby, natomiast w rzeczywistości może być objawem dobrej odpowiedzi na leczenie. Wspomniana reakcja prowadzi do zmiany charakteru zmian przerzutowych w kościach z litycznych na blastyczne, które stają się lepiej widoczne w badaniach obrazowych. U części chorych pseudoprogresji kostnej towarzyszy częściowa lub nawet całkowita odpowiedź w zmianach poza układem kostnym i leczenie powinno być kontynuowane. Występowanie pseudoprogresji zmian kostnych opisywano również u chorych na niedrobnokomórkowego raka płuca poddawanych leczeniu anty-EGFR lub anty-ALK [3–5], która wystąpiła u opisanego chorego.

W przedstawionym przypadku leczenie drugiej linii stanowiła chemioterapia, która była uzasadniona, zważywszy na nieobecność mutacji oporności T790M

w eksonie 20. genu *EGFR*. Badaniu w kierunku obecności mutacji oporności — wykonanemu z wykorzystaniem analizy ponownie pobranego materiału tkankowego lub tak zwanej biopsji płynnej — powinni być poddani wszyscy pacjenci z progresją choroby po okresie remisji [6]. Zwraca uwagę długi okres PFS w następstwie zastosowania chemioterapii drugiej linii (ok. 6 miesięcy od zakończenia leczenia).

W wytycznych towarzystw naukowych [6] wskazuje się na zasadność wykonywania oznaczeń stanu genów *BRAF*, *MET*, *RET*, *HER2* i *KRAS* w ramach tak zwanej poszerzonej diagnostyki molekularnej. Metody leczenia, które mogą mieć zastosowanie w przypadku stwierdzenia wymienionych zaburzeń, nie są dotychczas zarejestrowane ani refundowane — mogą być jedynie wykorzystywane w ramach badań klinicznych, co dotyczyło przedstawionego chorego. Amplifikacja genu *MET* jest przyczyną oporności na leczenie anty-EGFR u niemal 20% chorych otrzymujących inhibitory tyrozynowej kinazy EGFR I i II generacji [7], co uzasadnia podejmowanie prób stosowania leków anty-MET (np. sawolitynibu) w skojarzeniu z inhibitorami EGFR III generacji (np. ozymertynibu).

Piśmiennictwo

1. Haaland B, Tan PS, de Castro G, et al. Meta-analysis of first-line therapies in advanced non-small-cell lung cancer harboring EGFR-activating mutations. *J Thorac Oncol*. 2014; 9(6): 805–811, doi: [10.1097/JTO.0000000000000156](https://doi.org/10.1097/JTO.0000000000000156), indexed in Pubmed: 24787964.
2. Eisenhauer EA, Therasse P, Bogaerts J, et al. New response evaluation criteria in solid tumours: revised RECIST guideline (version 1.1). *Eur J Cancer*. 2009; 45(2): 228–247, doi: [10.1016/j.ejca.2008.10.026](https://doi.org/10.1016/j.ejca.2008.10.026), indexed in Pubmed: 19097774.
3. Lind JSW, Postmus PE, Smit EF. Osteoblastic bone lesions developing during treatment with erlotinib indicate major response in patients with non-small cell lung cancer: a brief report. *J Thorac Oncol*. 2010; 5(4): 554–557, doi: [10.1097/JTO.0b013e3181d3e47e](https://doi.org/10.1097/JTO.0b013e3181d3e47e), indexed in Pubmed: 20357621.
4. Chao HS, Chang CP, Chiu CH, et al. Bone scan flare phenomenon in non-small-cell lung cancer patients treated with gefitinib. *Clin Nucl Med*. 2009; 34(6): 346–349, doi: [10.1097/RLU.0b013e3181a344df](https://doi.org/10.1097/RLU.0b013e3181a344df), indexed in Pubmed: 19487842.
5. Pluquet E, Cadranet J, Legendre A, et al. Osteoblastic reaction in non-small cell lung carcinoma and its association to epidermal growth factor receptor tyrosine kinase inhibitors response and prolonged survival. *J Thorac Oncol*. 2010; 5(4): 491–496, doi: [10.1097/JTO.0b013e3181cf0440](https://doi.org/10.1097/JTO.0b013e3181cf0440), indexed in Pubmed: 20195171.
6. Lindeman NI, Cagle PT, Aisner DL, et al. Updated Molecular Testing Guideline for the Selection of Lung Cancer Patients for Treatment With Targeted Tyrosine Kinase Inhibitors: Guideline From the College of American Pathologists, the International Association for the Study of Lung Cancer, and the Association for Molecular Pathology. *Arch Pathol Lab Med*. 2018; 142(3): 321–346, doi: [10.5858/arpa.2017-0388-CP](https://doi.org/10.5858/arpa.2017-0388-CP), indexed in Pubmed: 29355391.
7. Tovar EA, Graveel CR. MET in human cancer: germline and somatic mutations. *Ann Transl Med*. 2017; 5(10): 205, doi: [10.21037/atm.2017.03.64](https://doi.org/10.21037/atm.2017.03.64), indexed in Pubmed: 28603720.