

Rafał Dziadziuszko

Katedra i Klinika Onkologii i Radioterapii, Gdański Uniwersytet Medyczny

Przypadek nr 3

Przebieg leczenia

Chory 70-letni z rozpoznaniem zaawansowanego raka gruczołowego płuca z mutacją *EGFR* E709X został skierowany do Uniwersyteckiego Centrum Klinicznego w Gdańsku po 2-miesięcznym leczeniu erlotynibem w ramach programu lekowego w innym ośrodku. W ramach kontrolnej oceny obrazowej stwierdzono u niego progresję choroby w klatce piersiowej w zakresie ogniska pierwotnego i przerzutów do płuc. W wywiadzie zwraca uwagę dobrze kontrolowane nadciśnienie tętnicze oraz brak innych chorób współistniejących. Sytuację chorego przedyskutowano w ramach konsylium wielodyscyplinarnego, zwracając uwagę na dane przedkliniczne oraz ograniczone dane kliniczne wskazujące na wyższe prawdopodobieństwo odpowiedzi na inhibitory EGFR drugiej generacji w przypadku rzadkich mutacji *EGFR* w egzonie 18. Zaplanowano i wdrożono leczenie afatynibem, stwierdzając trwającą 27 miesięcy częściową odpowiedź w badaniach obrazowych, przy bardzo dobrej tolerancji terapii. W kolejnych badaniach obrazowych (październik 2019 r.) stwierdzono wieloogniskową progresję choroby, wykonano test obecności mutacji oporności T790M w wolnokrążącym DNA krwi obwodowej (nie stwierdzono mutacji oporności, potwierdzono obecność mutacji E709X) oraz wykonano biopsję guza w celu ponownej oceny T790M — wynik jest obecnie w trakcie oceny.

Komentarz

Mutacje zlokalizowane w egzonie 18. genu *EGFR* stanowią około 3–5% aktywujących mutacji genu *EGFR* i należą do rzadkich mutacji tego genu. Najczęściej są to mutacje punktowe lub delecje/insercje w pozycji 709 lub w pozycji 719, spotykane są również mutacje złożone, obejmujące wówczas zwykle egzon 20 lub 21. Dane przedkliniczne, dotyczące wrażliwości zmodyfikowanych genetycznie linii komórkowych, wskazują na wyższą wrażliwość tych linii na inhibitory EGFR drugiej

generacji, takie jak afatynib lub neratynib (niezarejestrowany do leczenia raka płuca) [1]. Danych dotyczących dakomitynibu w tej sytuacji klinicznej dotąd nie przedstawiono. Analizy porównawcze dotyczące aktywności klinicznej inhibitorów pierwszej i drugiej generacji mają jedynie charakter retrospektywny [2] oraz kazuistyczny [3]. W analizie retrospektywnej z udziałem 55 chorych z rzadkimi mutacjami *EGFR* wykazano znacząco krótszy czas przeżycia wolnego od progresji (PFS) dla gefitynibu w porównaniu z afatynibem (odpowiednio ok. 3,6 miesiąca vs. 11 miesięcy) przy zbliżonych odsetkach odpowiedzi (odpowiednio 50% i 62,5%). W zbiorczej retrospektywnej analizie badań klinicznych LUX-lung2, LUX-lung3 i LUX-lung6, przeprowadzonej u chorych z rzadkimi mutacjami *EGFR*, wykazano wysoką aktywność afatynibu u chorych z mutacjami w egzonie 18. [4].

Podsumowując, wyniki prac przedklinicznych oraz analiz serii chorych z rzadkimi mutacjami *EGFR* w egzonie 18. są zgodne z niniejszym opisem przypadku i wskazują na wyższą aktywność inhibitorów EGFR drugiej generacji w porównaniu z gefitynibem czy erlotynibem. Dane przedkliniczne i kliniczne dotyczące aktywności ozymertynibu u chorych z mutacją oporności T790M współistniejącą z mutacją aktywującą w exonie 18. *EGFR* nie są obecnie dostępne.

Piśmiennictwo

1. Kobayashi Y, Togayashi Y, Yatabe Y, et al. EGFR exon 18 mutations in lung cancer: molecular predictors of augmented sensitivity to afatinib or neratinib as compared with first- or third-generation TKIs. *Clin Cancer Res.* 2015; 21: 5305–5313.
2. Shen YC, Tseng GC, Tu CY, et al. Comparing the effects of afatinib with gefitinib or erlotinib in patients with advanced-stage lung adenocarcinoma harboring non-classical epidermal growth factor receptor mutations. *Lung Cancer.* 2017; 110: 56–62.
3. Watanabe M, Oizumi K, Kiuchi S, et al. The effectiveness of afatinib in a patient with advanced lung adenocarcinoma harboring rare G719X and S768I mutations. *Intern Med.* 2018; 57: 993–996.
4. Yang JC, Sequist LV, Geater SL, et al. Clinical activity of afatinib in patients with advanced non-small-cell lung cancer harbouring uncommon EGFR mutations: a combined post-hoc analysis of LUX-Lung 2, LUX-Lung 3, and LUX-Lung 6. *Lancet Oncol.* 2015; 16: 830–838.