

Monika Misztal¹, Magdalena Krakowska¹, Mariusz Śliwa¹, Piotr Potemski^{1, 2}

¹Wojewódzkie Wielospecjalistyczne Centrum Onkologii i Traumatologii im. M. Kopernika w Łodzi

²Klinika Chemioterapii Nowotworów, Uniwersytet Medyczny w Łodzi

Transformacja gruczołowego raka płuca w raka drobnokomórkowego u chorej leczonej inhibitorem kinazy receptora dla naskórkowego czynnika wzrostu — opis przypadku

Transformation of lung adenocarcinoma treated with afatinib into small-cell carcinoma — a case report

Artykuł jest tłumaczeniem pracy:

Misztal M, Krakowska M, Śliwa M, Potemski P. Transformation of lung adenocarcinoma treated with afatinib into small-cell carcinoma — a case report. *Oncol Clin Pract* 2020; 16. DOI: 10.5603/OCP.2020.0014.

Należy cytować wersję pierwotną.

Adres do korespondencji:

Lek. Monika Misztal
 Wojewódzkie Wielospecjalistyczne
 Centrum Onkologii i Traumatologii
 im. M. Kopernika w Łodzi
 e-mail: misztalmon@gmail.com

STRESZCZENIE

U chorych na zaawansowanego gruczołowego raka płuca z obecną aktywującą mutacją genu *EGFR* zastosowanie leczenia ukierunkowanego molekularnie umożliwiło znaczne wydłużenie czasu przeżycia wolnego od progresji (PFS) i czasu przeżycia całkowitego (OS). Niestety w trakcie terapii w praktyce u wszystkich chorych dochodzi do rozwoju oporności. W około połowie przypadków przyczyną progresji jest pojawienie się mutacji T790M (49–54%). Pozostałe opisane mechanizmy oporności to: transformacja w raka drobnokomórkowego (14%), amplifikacja *MET* (5%) i mutacje *PIK3CA* (5%). W niniejszej pracy przedstawiono przypadek chorej na uogólnionego gruczołowego raka płuca, leczonej inhibitorem kinazy tyrozynowej (afatynibem), u której po 13 miesiącach terapii doszło do progresji choroby w wyniku transformacji w raka drobnokomórkowego. Mimo zastosowania chemioterapii paliatywnej przy użyciu cisplatyny z etopozydem pacjentka zmarła pół roku później.

Słowa kluczowe: rak płuca, inhibitory EGFR

ABSTRACT

In patients with advanced lung adenocarcinoma harbouring *EGFR* mutations, the use of molecularly targeted therapy has significantly increased progression-free survival (PFS) and in some studies also overall survival (OS). Unfortunately, during therapy all patients develop resistance. In about half of the cases the cause of progression is the appearance of the T790M mutation of the *EGFR* gene (49–54%). Other described resistance mechanisms are as follows: transformation into small-cell carcinoma (14%), *MET* amplification (5%), and *PIK3CA* mutations (5%). Herein we report the case of patient with disseminated lung adenocarcinoma treated with a tyrosine kinase inhibitor (afatinib), whose disease progressed after 13 months of treatment as a result of transformation into small-cell carcinoma. Despite palliative chemotherapy with cisplatin and etoposide, the patient died six months later.

Key words: lung cancer, EGFR inhibitors

Wprowadzenie

Rak płuca jest najczęściej rozpoznawanym nowotworem na świecie oraz główną przyczyną zgonów z powodu nowotworu [1]. Podstawowe znaczenie kliniczne ma rozróżnienie niedrobnokomórkowego (NDRP) i drobnokomórkowego raka płuca (DRP). U 85% chorych rozpoznawany jest NDRP, który dzieli się na gruczolakoraka, raka płaskonabłonkowego, wielkomórkowego oraz inne typy histologiczne. U chorych na zaawansowanego gruczolakowego raka płuca należy ocenić obecność mutacji genu receptora dla naskórkowego czynnika wzrostu (EGFR, *epidermal growth factor receptor*) (EGFR) oraz rearanżacje genów *ALK* i *ROS1*. Wymienione zaburzenia molekularne są punktem uchwytu dla leków ukierunkowanych molekularnie. Zastosowanie inhibitora kinazy tyrozynowej (erlotynib, gefitynib, afatynib lub ozymertynib) u chorych z aktywującą mutacją genu *EGFR* umożliwiło podwojenie mediany czasu przeżycia wolnego od progresji (PFS, *progression-free survival*) i wydłużenie czasu przeżycia całkowitego (OS, *overall survival*). W badaniach klinicznych trzeciej fazy u chorych leczonych afatynibem mediana PFS osiągnęła 11 miesięcy, a mediana OS — 28 miesięcy [2]. Niestety leczenie ukierunkowane molekularnie indukuje powstawanie oporności, której mechanizm u części chorych pozostaje niewyjaśniony. Jedynie stwierdzenie nabytej mutacji oporności T790M genu *EGFR* umożliwia zastosowanie ukierunkowanej terapii (ozymertynib). Pozostali chorzy w dalszych liniach leczenia otrzymują chemioterapię, ponieważ immunoterapia wydaje się nieskuteczna.

Podstawową metodą leczenia przerzutowego DRP jest chemioterapia, która może być kojarzona z immunoterapią (atezolizumab). Po uzyskaniu odpowiedzi na leczenie systemowe stosuje się elektrywną radioterapię ośrodkowego układu nerwowego (OUN) i — u starannie wybranych chorych — niekiedy także radioterapię na obszar klatki piersiowej, chociaż wartość tego ostatniego postępowania budzi wątpliwości [3].

Opis przypadku

W maju 2017 roku kobieta w wieku 63 lat zgłosiła się do kliniki chemioterapii z powodu rozpoznania gruczolakowego raka lewego płuca z przerzutem do wątroby. Chora była w bardzo dobrym stanie sprawności i nie zgłaszała chorób towarzyszących, negowała nikotynizm, wywiad rodzinny w kierunku chorób nowotworowych również był negatywny. Badania molekularne wykazały obecność delekcji w eksonie 19. genu *EGFR*. W czerwcu 2017 roku chora rozpoczęła leczenie afatynibem w ramach programu lekowego Ministerstwa Zdrowia. W tomografii komputerowej wykonanej po 3 miesiącach

leczenia stwierdzono częściową remisję choroby wg kryteriów RECIST 1.1 (*Response Evaluation Criteria In Solid Tumors*). Kontynuowano leczenie afatynibem, obserwując w kolejnych badaniach obrazowych utrzymującą się odpowiedź. Tolerancja terapii inhibitorem EGFR była dość dobra, a objawy niepożądane — osutka trądzikopodobna, zapalenie wałów paznokciowych oraz biegunka (wszystkie w 1. stopniu nasilenia wg CTCAE, *Common Terminology Criteria for Adverse Events*) — ustępowały pod wpływem leczenia wspomagającego. W lipcu 2018 roku, po 13 miesiącach terapii afatynibem, w tomografii komputerowej zobrazowano progresję guza płuca i zmiany w wątrobie oraz pojawienie się przerzutów do kości. Zakończono leczenie inhibitorem EGFR.

Chorej zaproponowano wykonanie tzw. biopsji płynnej lub pobranie materiału histopatologicznego z guza przerzutowego w wątrobie w celu oznaczenia mutacji T790M. Pacjentka wybrała biopsję gruboigłową wątroby. W badaniu materiału tkankowego z wątroby stwierdzono utkanie DRP. W badaniu genetycznym potwierdzono obecność delekcji w eksonie 19. genu *EGFR* i wykluczono mutację T790M. W związku z tym chorą zakwalifikowano do chemioterapii cispłatyną z etopozydem. W sierpniu 2018 pacjentka otrzymała 1. cykl. W tomografii komputerowej wykonanej po 3 cyklach chemioterapii stwierdzono częściową remisję zmian według kryteriów RECIST 1.1 oraz cechy zatorowości płucnej. Rozpoczęto leczenie heparyną w dawce leczniczej, przerywając chemioterapię na miesiąc. Następnie podano kolejne 2 cykle leczenia systemowego, w trakcie których zaobserwowano pogorszenie stanu sprawności i tolerancji terapii. Po 5. cyklu u chorej rozpoznano gorączkę neutropeniczną. Ze względu na pojawienie się dolegliwości bólowych wykonano scyntyografię kośćca, która ujawniła progresję przerzutów w kościach. Chorą poddano paliatywnej radioterapii na obszar prawego biodra i kości łonowej, uzyskując zmniejszenie bólu. W tomografii komputerowej wykonanej w styczniu 2019 roku zobrazowano mnogie zmiany przerzutowe w mózgu, płucach i wątrobie. Zakończono chemioterapię paliatywną. Z powodu pogorszenia stanu sprawności odstąpiono od paliatywnej radioterapii na obszar OUN. Zastosowano leczenie objawowe. Chora zmarła w styczniu 2019 roku.

Dyskusja

U chorych otrzymujących inhibitory EGFR (re-fundowane w Polsce w 1. linii erlotynib, gefitynib, afatynib) z czasem dochodzi do rozwoju oporności. U około połowy chorych (49–54%) przyczyną progresji choroby jest pojawienie się wtórnej mutacji T790M [4, 5]. U tych osób zastosowanie ozymertynibu, inhibitora EGFR trzeciej generacji, istotnie poprawia rokowanie

w porównaniu z chemioterapią. Kolejne mechanizmy oporności opisane przez Sequist to transformacja w DRP (14%), amplifikacja *MET* (5%) i mutacje *PIK-3CA* (5%) [4]. Według piśmiennictwa częstość transformacji w DRP waha się od 3% do 14% [4, 6]. Opisywane zjawisko można tłumaczyć powstawaniem wtórnych mutacji prowadzących do zmiany fenotypu guza lub pierwotnym współistnieniem komórek raka drobno- i niedrobnokomórkowego w guzie, a następnie selekcją komórek DRP w trakcie leczenia ukierunkowanego molekularnie. W większości przypadków po transformacji w DRP nadal stwierdza się obecność tej samej mutacji *EGFR*, co sugeruje bezpośrednią ewolucję z NDRP w DRP, a nie niezależny komponent DRP [7]. Czynnikiem predysponującym do transformacji gruczolowego raka płuca w DRP prawdopodobnie jest inaktywacja genów *RBI* i *TP53* [8].

W 2018 roku Marcoux i wsp. opublikowali wyniki retrospektywnej analizy obejmującej 67 chorych na DRP z mutacją *EGFR* [9]. Osiemdziesiąt siedem procent grupy stanowili chorzy, u których najpierw rozpoznano NDRP, a następnie w trakcie leczenia (u 93% w trakcie terapii inhibitorem EGFR) nastąpiła transformacja w DRP. U pozostałych chorych pierwotnie rozpoznano DRP oraz mutację *EGFR*. W grupie chorych na NDRP mediana czasu od rozpoczęcia leczenia ukierunkowanego molekularnie do transformacji w DRP wynosiła 15,8 miesiąca, a mediana czasu od rozpoznania zaawansowanego NDRP do zdiagnozowania DRP — 17,8 miesiąca. W badanej populacji mediany OS oraz czasu przeżycia od stwierdzenia transformacji w DRP wyniosły, odpowiednio, 31,5 i 10,9 miesiąca. Po rozpoznaniu DRP najczęściej stosowano chemioterapię zawierającą cisplatynę i etopozyd, uzyskując odpowiedź kliniczną u 54% chorych. W analizowanej grupie często ujawniały się przerzuty do OUN.

Z kolei Ferrer i wsp. analizowali parametry przeżycia u 61 chorych na NDRP, u których w trakcie leczenia rozpoznano DRP [10]. W grupie chorych z mutacją *EGFR* (48 osób) mediana czasu do transformacji w DRP wyniosła 16 miesięcy. Mediany OS oraz czasu przeżycia po rozpoznaniu DRP również były zbliżone do tych, które uzyskali Marcoux i wsp., i wyniosły, odpowiednio, 28 i 10 miesięcy. U 45% chorych na DRP uzyskano częściową odpowiedź na chemioterapię cisplatyną z etopozydem. Dane, które otrzymali Ferrer i wsp., pokazują, że pierwotny DRP i DRP indukowany leczeniem ukierunkowanym molekularnie mają podobne cechy kliniczne.

U opisanej chorej uzyskano nieco gorsze parametry przeżycia niż przedstawione w powyższych publikacjach. Czas przeżycia od rozpoczęcia leczenia afatynibem do

rozpoznania DRP wyniósł 13,9 miesiąca. Chora żyła 20,4 miesiąca od rozpoznania NDRP i 6,1 miesiąca po stwierdzeniu DRP.

Podsumowanie

Transformacja gruczolowego raka płuca leczonego afatynibem w drobnokomórkowego raka jest przykładem rzadkiego, ale opisanego w piśmiennictwie mechanizmu oporności na leczenie inhibitorami EGFR. U przedstawionej chorej pobranie materiału tkankowego w celu oznaczenia mutacji T790M, a następnie wykonanie ponownego badania histopatologicznego umożliwiło rozpoznanie raka drobnokomórkowego i wdrożenie odpowiedniego leczenia systemowego. Tak zwana biopsja płynna, poza tym, że cechuje się mniejszą czułością w wykrywaniu mutacji T790M niż biopsja tkankowa, nie pozwoliłaby na stwierdzenie transformacji w inny typ histologiczny.

Piśmiennictwo

1. Bray F, Ferlay J, Soerjomataram I, et al. Global cancer statistics 2018: GLOBOCAN estimates of incidence and mortality worldwide for 36 cancers in 185 countries. *CA Cancer J Clin.* 2018; 68(6): 394–424, doi: [10.3322/caac.21492](https://doi.org/10.3322/caac.21492), indexed in Pubmed: [30207593](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/30207593/).
2. Yang JCH, Wu YL, Schuler M, et al. Afatinib versus cisplatin-based chemotherapy for EGFR mutation-positive lung adenocarcinoma (LUX-Lung 3 and LUX-Lung 6): analysis of overall survival data from two randomised, phase 3 trials. *Lancet Oncol.* 2015; 16(2): 141–151, doi: [10.1016/S1470-2045\(14\)71173-8](https://doi.org/10.1016/S1470-2045(14)71173-8), indexed in Pubmed: [25589191](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/25589191/).
3. Jassem J, Krzakowski M (ed.). Nowotwory klatki piersiowej. Wydanie III. Via Medica, Gdańsk 2018.
4. Sequist LV, Waltman BA, Dias-Santagata D, et al. Genotypic and histological evolution of lung cancers acquiring resistance to EGFR inhibitors. *Sci Transl Med.* 2011; 3(75): 75ra26, doi: [10.1126/scitranslmed.3002003](https://doi.org/10.1126/scitranslmed.3002003), indexed in Pubmed: [21430269](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/21430269/).
5. Li W, Ren S, Li J, et al. T790M mutation is associated with better efficacy of treatment beyond progression with EGFR-TKI in advanced NSCLC patients. *Lung Cancer.* 2014; 84(3): 295–300, doi: [10.1016/j.lungcan.2014.03.011](https://doi.org/10.1016/j.lungcan.2014.03.011), indexed in Pubmed: [24685306](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/24685306/).
6. Yu HA, Arcila ME, Rekhtman N, et al. Analysis of tumor specimens at the time of acquired resistance to EGFR-TKI therapy in 155 patients with EGFR-mutant lung cancers. *Clin Cancer Res.* 2013; 19(8): 2240–2247, doi: [10.1158/1078-0432.CCR-12-2246](https://doi.org/10.1158/1078-0432.CCR-12-2246), indexed in Pubmed: [23470965](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/23470965/).
7. Niederst MJ, Sequist LV, Poirier JT, et al. RB loss in resistant EGFR mutant lung adenocarcinomas that transform to small-cell lung cancer. *Nat Commun.* 2015; 6: 6377, doi: [10.1038/ncomms7377](https://doi.org/10.1038/ncomms7377), indexed in Pubmed: [25758528](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/25758528/).
8. Lee JK, Lee J, Kim S, et al. Clonal history and genetic predictors of transformation into small-cell carcinomas from lung adenocarcinomas. *J Clin Oncol.* 2017; 35(26): 3065–3074, doi: [10.1200/JCO.2016.71.9096](https://doi.org/10.1200/JCO.2016.71.9096), indexed in Pubmed: [28498782](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/28498782/).
9. Marcoux N, Gettinger SN, O’Kane G, et al. EGFR-mutant adenocarcinomas that transform to small-cell lung cancer and other neuroendocrine carcinomas: clinical outcomes. *J Clin Oncol.* 2019; 37(4): 278–285, doi: [10.1200/JCO.18.01585](https://doi.org/10.1200/JCO.18.01585), indexed in Pubmed: [30550363](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/30550363/).
10. Ferrer L, Gajjar Levrá M, Brevet M, et al. A brief report of transformation from NSCLC to SCLC: molecular and therapeutic characteristics. *J Thorac Oncol.* 2019; 14(1): 130–134, doi: [10.1016/j.jtho.2018.08.2028](https://doi.org/10.1016/j.jtho.2018.08.2028), indexed in Pubmed: [30217489](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/30217489/).