

Irena Porębska, Bożena Weryńska, Monika Kosacka, Renata Jankowska

Katedra i Klinika Pulmonologii i Nowotworów Płuc Uniwersytetu Medycznego we Wrocławiu

Diagnostyka i leczenie pacjentki z rakiem płuca w IV stopniu zaawansowania

Diagnosis and treatment of female patients with lung cancer in IV stage

Adres do korespondencji:

Dr n. med. Irena Porębska
Katedra i Klinika Pulmonologii
i Nowotworów Płuc UM
ul. Grabiszyńska 105, 53-439 Wrocław
Tel.: +48 (71) 334 96 70
Faks: +48 (71) 334 95 96
e-mail: iporebsk@poczta.onet.pl

STRESZCZENIE

Rokowanie w raku płuca jest niekorzystne. Pięcioletnie przeżycie osiąga zaledwie 13% chorych. Większość pacjentów w momencie rozpoznania ma zaawansowane stadium choroby i wymaga leczenia paliatywnego. Wprowadzenie leków ukierunkowanych molekularnie do terapii raka płuca stanowi istotny postęp związany z opóźnieniem progresji choroby przy zachowaniu dobrego komfortu leczenia. Przedstawiono opis przypadku kobiety, u której wystąpiły trudności diagnostyczne spowodowane obwodowym położeniem raka płuca. Po uzyskaniu rozpoznania pacjentkę leczono erlotynibem w drugiej linii.

Słowa kluczowe: rak płuca, erlotynib, mutacje EGFR

ABSTRACT

The prognosis of lung cancer is unfavorable. Five-year survival is achieved only 13% of patients. Most patients have advanced disease and require palliative treatment. The introduction of targeted therapy for the treatment of lung cancer is an important step associated with delay of disease progression while maintaining good life comfort during treatment. We present the case of a woman, in which the diagnostic difficulties were connected with the peripheral location of lung cancer. After the diagnosis, the patient was treated with erlotinib in the second line.

Key words: lung cancer, erlotinib, EGFR mutation

Onkologia w Praktyce Klinicznej
2014, tom 10, supl. G, G20-G24
Copyright © 2014 Via Medica
ISSN 1734-3542
www.opk.viamedica.pl

Onkol. Prak. Klin. 2014; 10, supl. G, G20-G24

Wstęp

Pomimo postępów w onkologii rokowanie w raku płuca pozostaje stale niekorzystne. Pięć lat przeżywa zaledwie około 13% chorych [1]. Główne przyczyny wysokiej śmiertelności to późne wykrycie tej choroby związane z brakiem objawów klinicznych we wczesnych stadiach i obciążenie pacjentów z rakiem płuca licznymi chorobami towarzyszącymi wynikającymi z wieloletniego narażenia na dym tytoniowy, co ogranicza stosowanie skutecznych metod leczenia, w tym zabiegów operacyjnych czy chemio-radioterapii. Nie ma również skutecznych metod badań przesiewowych w raku płuca. Niskodawkowa tomografia komputerowa klatki piersiowej (NDTK) stosowana jako metoda przesiewowa daje pewną nadzieję na poprawę tej

sytuacji, ale jej zastosowanie w praktyce nie jest jeszcze rutynowe [2]. Przewaga pacjentów z zaawansowanym rakiem płuca (stadia IIIB i IV) implikuje poszukiwania nowoczesnych metod leczenia tej grupy chorych. Wprowadzenie leków ukierunkowanych molekularnie stanowi przełom w farmakologii zaawansowanego raka płuca ze względu na ich znaczącą skuteczność oraz dobrą tolerancję i komfort wynikający z doustnej drogi podania.

Opis przypadku

Kobieta w wieku 54 lat, palaczka tytoniu (30 paczolat) zgłosiła się do lekarza podstawowej opieki zdrowotnej (POZ) z powodu niezamierzonej utraty masy

ciała wynoszącej 12 kg w ciągu roku. Pacjentka miała rozpoznaną cukrzycę typu 2, która była dobrze uregulowana lekami doustnymi oraz niedoczynność tarczycy wyrównaną poprzez substytucję hormonalną. W ramach diagnostyki utraty masy ciała w czerwcu 2010 roku wykonano zdjęcie radiologiczne klatki piersiowej, w którym uwidoczono kilka krągłych cieni wielkości czereśni i ziarna pieprzu oraz zwapnienia we wnęce lewej. Stwierdzono również podwyższone stężenie antygenu rakowo-płodowego (CEA, *carcinoembryonic antigen*) do wartości 15,37 ng/ml (norma do 6,5 ng/ml). Pacjentkę skierowano do poradni pulmonologicznej. Konsultujący pulmonolog uzupełnił diagnostykę o tomografię komputerową (TK) klatki piersiowej, w której opisano skupisko guzków (o wielkości do 1,5 cm), pasmowe i nieregularne zagęszczenia w obrębie segmentu 6 płuca lewego oraz drobne zwapnienie w segmencie 1/2 płuca lewego. Opisywane nieprawidłowości miały charakter niejednoznaczny, wymagały różnicowania pomiędzy gruźlicą a przerzutami nowotworu. Wykonano również TK jamy brzusznej, w której uwidoczono poszerzenie aorty brzusznej do 2,5 cm z obecnością okrężnej, nieregularnej skrzepliny oraz mammografię (MMG), w której nie wykazano patologii. Pacjentka była konsultowana przez ginekologa, który nie stwierdził patologii w narządzie rodnym. Nie stwierdzono również zmian w badaniu gastroscopowym.

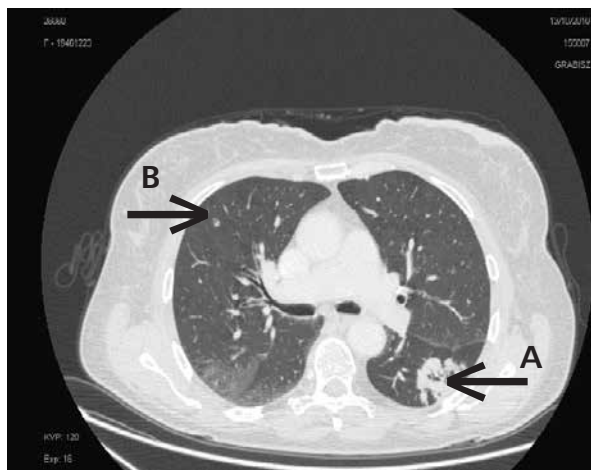
W lipcu 2010 roku pacjentka była hospitalizowana w Klinice Pulmonologii i Nowotworów Płuc, gdzie wykonano bronchoskopię, w której nie uwidoczono zmian anatomicznych w drzewie oskrzelowym, a wyniki mikrobiologiczne i cytologiczne popłuczyn oskrzelowych oskrzela B6 lewego okazały się ujemne. Nie stwierdzono też komórek nowotworowych w biopsji guzków wykonanej drogą biopsji pod kontrolą TK. Pacjentkę skierowano na badanie pozytonowej tomografii emisyjnej połączonej z tomografią komputerową (PET-TK, *positron emission tomography*-tomografia komputerowa), które wykonano 19 sierpnia 2010 roku. Wynik badania potwierdził obecność trzech zlewających się guzków wykazujących wzmóżony metabolizm glukozy w płucu lewym, stwierdzono również dodatkowe ognisko wzmóżonego wychwytu glukozy w lewej śliniance przyusznej (ryc. 1). We wrześniu 2010 roku usunięto chirurgicznie guz ślinianki i stwierdzono utkanie gruczolakotorbielaka limfatycznego (guz Warthina). Wobec łagodnego charakteru guza ślinianki i braku rozpoznania histopatologicznego guzków w lewym płucu zdecydowano o wykonaniu kontrolnej TK płuc, a następnie zakwalifikowano pacjentkę do torakotomii diagnostycznej. Kolejna TK klatki piersiowej wykonana w październiku 2010 roku wykazała progresję guzków w segmencie 6 płuca lewego do średnicy 2,4 cm oraz pojawienie się nielicznych drobnych (do 5 mm) guzków w obu płucach (ryc. 2). W tym okresie otrzymano również ujemny wynik hodowli popłuczyn oskrzelowych w kierunku prątków gruźlicy. Obraz ra-



Rycina 1. Pozytonowa tomografia emisyjna połączona z tomografią komputerową (PET-TK) z dnia 19 sierpnia 2010 r. A. W segmencie 6 lewego płuca uwidoczono 3 zlewające się zmiany guzowate o wymiarach jak w badaniu TK z dnia 24 czerwca 2010 r. i standaryzowaną wartość wychwytu (SUV) 13,2 wykazujące łączność anatomiczną z opłucną (strzałka). B. W lewej śliniance przyusznej uwidoczono owalny węzeł chłonny o wymiarze w osi krótkiej 7,6 mm i SUV 4,7 (strzałka)

diologiczny wraz z wynikami dotychczasowej diagnostyki przemawiał za pierwotnym rakiem płuca. W listopadzie 2010 roku wykonano torakotomię diagnostyczną, podczas której usunięto anatomiczne segment 6 lewy oraz resekowano klinowo dwa guzki z płata górnego prawego. Badanie histopatologiczne (uzupełnione immunohistochemicznym) materiału pooperacyjnego umożliwiło rozpoznanie gruczolakoraka płuca zarówno w guzie usuniętym z płata dolnego (segment 6), jak i guzkach płata górnego. Nie stwierdzono przerzutów w węzłach chłonnych. Ostatecznie ustalono stopień zaawansowania choroby jako T4N0M1-IV.

Po zabiegu operacyjnym pacjentka była w stanie ogólnym dobrym (1 w skali Zubroda). Chorą zakwalifikowano do chemioterapii paliatywnej cisplatiną i winorelbina. W okresie od stycznia 2011 do kwietnia 2011 roku pacjentka otrzymała 4 cykle leczenia. Tolerancja chemioterapii była dobra. W kontrolnej TK klatki



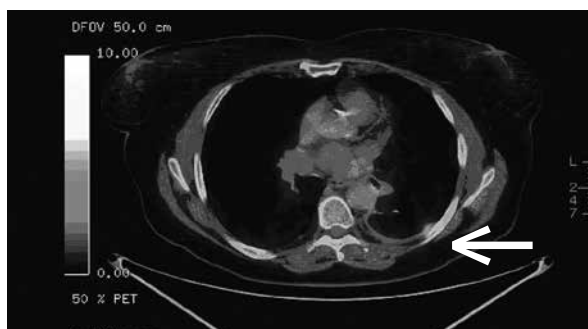
Rycina 2. Tomografia komputerowa (TK) klatki piersiowej z dnia 13 października 2010 r. Kontrolne badanie TK wykazuje progresję guzków w segmencie 6 płuca lewego do średnicy maksymalnie 2,4 cm (strzałka A), uwidoczniono kilka drobnych o średnicy do 5 mm) guzków w obu płucach (strzałka B) mogących odpowiadać przerzutom. Nie uwidoczniono powiększonych węzłów chłonnych



Rycina 3. Tomografia komputerowa (TK) z dnia 19 września 2011 r. Na poziomie segmentu 10 płuca lewego widoczne są dwa guzkowe pogrubienia opłucnej o wymiarach 2×1 cm i $1,4 \times 0,6$ cm — obraz TK może odpowiadać obecności wznowy (strzałka)

piersiowej wykonanej bezpośrednio po leczeniu oraz 3 miesiące później wykazano częściową regresję guzków w obu płucach oraz stan po resekcji segmentu 6 lewego płuca. We wrześniu 2011 roku wykonano kolejną TK klatki piersiowej (ryc. 3) ze względu na pojawienie się dolegliwości bólowych w zakresie lewej połowy klatki piersiowej. Badanie umożliwiło uwidocznienie nowych zmian — dwóch guzkowych pogrubień opłucnej o wymiarach 2×1 cm i $1,4 \times 0,6$ cm budzących podejrzenie wznowy. Rozważano biopsję zmian przez ścianę klatki piersiowej, jednak ich lokalizacja w tym aspekcie była niedogodna. Wykonano badanie PET-TK (ryc. 4), które potwierdziło podejrzenie progresji raka w zakresie klatki piersiowej. Stan pacjentki, pomimo progresji raka płuca, pozostał dobry (1 w skali Zubroda), nie stwierdzono negatywnych następstw przebytej chemioterapii. Pacjentkę wstępnie zakwalifikowano do leczenia drugiej linii. Wykonano badanie genetyczne guza płuca segmentu 6, usuniętego podczas zabiegu operacyjnego, stwierdzając obecność mutacji aktywującej w genie *EGFR* (delecja w eksonie 19).

Pacjentkę zakwalifikowano do leczenia drugiej linii erlotynibem w dawce 150 mg. Przy kwalifikacji do leczenia, poza wynikiem badania genetycznego, wzięto pod uwagę: regresję raka po leczeniu pierwszej linii opartym na cisplatynie, dobry stan kliniczny chorej, brak ciężkich schorzeń współistniejących oraz istotnych nieprawidłowości w badaniach laboratoryjnych, a także obecność zmian mierzalnych w TK klatki piersiowej. Leczenie rozpoczęto w listopadzie 2011 roku i kontynuowano do progresji miejscowej, którą stwierdzono



Rycina 4. Pozytonowa tomografia emisyjna połączona z tomografią komputerową (PET-TK) z dnia 30 września 2011 r. Na granicy segmentów 6 i 10 lewego płuca uwidoczniono dwa guzkowe zgrubienia opłucnej o SUVmax 3,8 i 2,2, w segmencie 5 lewego płuca podopłucnowy obszar konsolidacji o SUV 2,8 i wymiarów $15,8 \times 9,4$ mm (strzałka)

w marcu 2012 roku. Tolerancja leczenia erlotynibem była bardzo dobra.

Omówienie

W omawianym przypadku zwraca uwagę dość długi czas (5 miesięcy) pomiędzy zgłoszeniem się do lekarza POZ z powodu utraty masy ciała a ostatecznym potwierdzeniem raka płuca uzyskanym w wyniku torakotomii diagnostycznej. Główną przyczyną długiego procesu diagnostycznego było pierwotne przypuszczenie, że opisywane guzki w płucu są przerzutami. Taka diagnoza wstępna spowodowała poszerzenie diagnostyki w kierunku ogniska pozapłucnego oraz weryfikację chirurg-

giczną guzka ślinianki po wykonaniu badania PET-TK. Pulmonolog opiekujący się pacjentką brał także pod uwagę etiologię gruźliczą, jednak brak objawów infekcji w badaniach laboratoryjnych, kaszlu oraz stanów podgorączkowych lub gorączki przemawiał przeciwko rozpoznaniu czynnej gruźlicy płuc, a ostatecznie tę chorobę wykluczyły wyniki posiewów oraz badanie pooperacyjne materiału tkankowego. Obwodowa lokalizacja guzków była przyczyną niediagnostycznych wyników bronchoskopii, a niepowiększone węzły chłonne śródpiersia i brak w nich patologicznej utylizacji glukozy w badaniu PET-TK spowodowały odstępianie od biopsji tych węzłów techniką ultrasonografii wewnątrzoskrzelowej (EBUS, *endobronchial ultrasound*). Torakotomia diagnostyczna, której poddano pacjentkę po wyczerpaniu innych możliwości diagnostycznych, umożliwiła nie tylko precyzyjne rozpoznanie, w tym weryfikację drobnych guzków odległych od prawdopodobnego ogniska pierwotnego, jak i uzyskanie obfitego, reprezentatywnego materiału do badań histopatologicznych i genetycznych. Krawczyk i wsp. przeanalizowali dużą grupę pacjentów hospitalizowanych w Polsce i stwierdzili szczególnie dużą wartość pooperacyjnego materiału tkankowego w porównaniu z bioptatami dla badań genetycznych [3]. Pobranie operacyjne guzków z płata górnego udowodniło rozsiew raka płuca, ponieważ guzki te były drobne (< 1 cm) i ich ocena w badaniu PET-TK nie mogła być jednoznaczna.

Badanie mutacji w genie *EGFR* jest obecnie standardem w diagnostyce patologicznej raka płuca. Na podstawie badań molekularnych wiadomo, że najczęściej występujące mutacje predysponujące do uzyskania odpowiedzi na odwracalne inhibitory kinazy tyrozynowej (TKI, *tyrosine kinase inhibitor*) to delecja w eksonie 19. i mutacja punktowa w eksonie 21. Mutacje te występują w zbliżonej częstości, choć w badaniu *European Tarceva Versus Chemotherapy* (EURTAC) wykryto nieco częściej delecje eksonu 19. (65%) [4]. Wykrycie mutacji aktywujących w tym genie stanowi najsilniejszy czynnik predykcyjny odpowiedzi na leczenie odwracalnymi TKI. U omawianej chorej wykryto mutacje w eksonie 19. To właśnie obecność mutacji w genie *EGFR* tłumaczy cechy fenotypowe (kobiety, typ histopatologiczny gruczolakoraka, niepalący) odpowiedzi na leczenie erlotynibem obserwowane we wczesnych badaniach nad TKI, na przykład w badaniu BR.21, gdyż u pacjentów z tymi cechami osobniczymi mutacje występują częściej niż w ogólnej populacji [5, 6]. Omawiana przez nas pacjentka w czasie zachorowania na raka płuca była palaczką tytoniu, co zmniejszało jej szanse na wykrycie mutacji, miała natomiast podtyp gruczolakoraka, gdzie mutacje spotykane są częściej niż w innych podtypach. Należy zaznaczyć, że delecja w eksonie 19. wiązała się z nieco większą korzyścią stosowania erlotynibu w porównaniu z chemioterapią niż substytucja w eksonie 21. [4]. Opisana w pracy chora była leczona erlotynibem

w drugiej linii po stosunkowo krótkim okresie odpowiedzi na leczenie pierwszej linii wynoszącym 16 tygodni. Skuteczność i bezpieczeństwo erlotynibu w praktyce klinicznej potwierdziło badanie *Tarceva Lung Cancer Survival Treatment* (TRUST). W analizie polskiej populacji tego badania opublikowanej przez Kowalskiego i wsp. średni okres leczenia erlotynibem w drugiej linii leczenia wyniósł 15,9 tygodnia [7]. Przedstawiona tutaj pacjentka była leczona nieco dłużej — około 20 tygodni. Prawdopodobne czynniki predysponujące do progresji u tej chorej wiązały się z dużym stopniem narażenia na dym tytoniowy i zawarte w nim karcinogeny, uprzednią chemioterapią i dość krótko utrzymująca się regresją po leczeniu pierwszej linii oraz wyjściowo wysokim stopniem zaawansowania choroby. Czynniki te sprzyjały dużej heterogenności komórek raka.

Bardzo istotną cechą przebiegu choroby u omawianej pacjentki był dobry stan ogólny. Chociaż początkowo pacjentka schudła, to podczas procesu diagnostycznego oraz chemioterapii I rzutu nie nastąpiła dalsza utrata masy ciała, a wręcz przeciwnie — zwiększyła się o kilka kilogramów. Mimo wieloletniego narażenia na dym tytoniowy oraz obecności cukrzycy typu 2 u chorej nie stwierdzono istotnych chorób układu krążenia, a układ oddechowy był w pełni wydolny.

W podsumowaniu należy stwierdzić, iż leczenie erlotynibem jako lekiem doustnym o skuteczności udowodnionej zarówno w badaniach klinicznych, jak i codziennej praktyce daje pacjentowi szansę na wydłużenie czasu do progresji choroby przy zachowaniu dobrego komfortu leczenia z minimalizacją czasu pobytu w placówce onkologicznej. Taki sposób leczenia jest szczególnie wartościowy dla nieuleczalnie chorych.

Piśmiennictwo

1. <http://onkologia.org.pl/nowotwory-zlosliwe-oplucnej-pluca-c33-34/> (dostęp 25.03.2014).
2. The National Lung Screening Trial Research Team: Reduced Lung-Cancer Mortality with Low-Dose Computed Tomographic Screening. *N. Engl. J. Med.* 2011; 365: 395–409.
3. Krawczyk P., Ramlau R., Powrózek T. i wsp. The detection of EGFR mutations in patients with non-small cell lung cancer in selected molecular diagnostics centers in Poland. *Kardiochir. Torako-chir. Pol.* 2012; 9: 431–438.
4. Rosell R., Carcereny E., Gervais R. i wsp. Erlotinib versus standard chemotherapy as first-line treatment for European patients with advanced EGFR mutation-positive non-small-cell lung cancer (EURTAC): a multicentre, open-label, randomised phase 3 trial. *Lancet Oncol.* 2012; 13: 239–246.
5. Shepherd F.A., Pereira J.R., Ciuleanu T. i wsp. Erlotinib in previously treated non-small-cell lung cancer. *N. Engl. J. Med.* 2005; 353: 123–132.
6. Marchetti A., Martella C., Felicioni L. EGFR mutations in non-small-cell lung cancer: Analysis of a large series of cases and development of a rapid and sensitive method for diagnostic screening with potential implications on pharmacologic treatment. *J. Clin. Oncol.* 2005; 23: 857–865.
7. Kowalski D., Krzakowski M., Ramlau R., Jaskiewicz P., Janowicz-Żebrowska A. Erlotinib in salvage treatment of patients with advanced non-small cell lung cancer: results of an expanded access programme in Poland. *Wspolczes. Onkol.* 2012; 16: 170–175.

Komentarz

Dariusz M. Kowalski

Opisany przypadek chorej z obwodową lokalizacją zmiany jest idealnym przykładem trudności w uzyskaniu materiału biologicznego do ustalenia rozpoznania. Badanie bronchofiberoskopowe konieczne do określenia stopnia zaawansowania klinicznego nie doprowadziło do efektywnego pobrania materiału ze

względu na obwodową lokalizację guza pierwotnego. Z uwagi na brak powiększonych węzłów chłonnych śródpiersia również biopsja cienkoigłowa pod kontrolą ultrasonografii przezoskrzelowej nie mogła być metodą skuteczną. Podjęta próba biopsji transtorakalnej zakończyła się niepowodzeniem. Wykonanie torakotomii eksploratywnej w tym przypadku było jedyną możliwą i skuteczną metodą pozyskania materiału biologicznego do ustalenia rozpoznania i przeprowadzenia badań molekularnych.