

Maja Wasylecka-Morawiec, Adam Plużański

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

Mnogie ogniska osteolityczne w przebiegu raka gruczołowego płuca — diagnostyka i leczenie

Multiple osteolytic lesions in course of the adenocarcinoma of the lung — diagnostics and treatment

Adres do korespondencji:

Lek. Maja Wasylecka-Morawiec
Klinika Nowotworów Płuca i Klatki Piersiowej
Centrum Onkologii — Instytut im. Marii Skłodowskiej-Curie w Warszawie
e-mail: mwasylecka@gmail.com

STRESZCZENIE

Obecność mnogich ognisk osteolitycznych może sugerować pierwotne choroby kości, przewlekły proces zapalny oraz podejrzenie choroby nowotworowej. W pracy przedstawiono proces diagnostyczny i leczenie 32-letniej chorej z licznymi zmianami osteolitycznymi w kośćcu. W wyniku przeprowadzonej diagnostyki rozpoznano zaawansowanego raka gruczołowego płuca z obecną mutacją aktywującą w genie *EGFR*. Zastosowane leczenie inhibitorem tyrozynowej kinazy EGFR umożliwiło uzyskanie obiektywnej odpowiedzi, poprawę stanu ogólnego i zmniejszenie dolegliwości związanych z przerzutami do kośćca.

Słowa kluczowe: niedrobnokomórkowy rak płuca, przerzuty do kości, inhibitor kinazy tyrozynowej

ABSTRACT

Multiple osteolytic lesions suggest primary bone disease, chronic inflammatory condition or may rise the suspicion of metastatic malignancy. In this paper, we describe the diagnostic process in a 32-year old female with multiple osteolytic lesion in the skeletal system. As a result, we diagnosed advanced pulmonary adenocarcinoma with EGFR mutation. Treatment with the EGFR tyrosine kinase inhibitor resulted in objective response, performance status improvement and ameliorated metastasis-associated pain.

Key words: non-small cell lung cancer, bone metastases, tyrosine kinase inhibitor

Onkol. Prak. Klin. 2014; 10, supl. G, G38–G41

Onkologia w Praktyce Klinicznej
2014, tom 10, supl. G, G38–G41
Copyright © 2014 Via Medica
ISSN 1734–3542
www.opk.viamedica.pl

Wstęp

Rak płuca jest obecnie najczęściej rozpoznawanym nowotworem złośliwym na świecie. Ponad połowa zachorowań występuje w krajach rozwiniętych. W ciągu ostatnich lat istotnie zwiększa się liczba kobiet z rozpoznaniem raka płuca [1]. Prognozy na rok 2014 przewidują około 224 tys. nowych zachorowań oraz ponad 159 tys. zgonów z powodu raka płuca [2]. Wysoka śmiertelność jest wynikiem bezobjawowego przebiegu raka płuca także w stadium zaawansowanym oraz występowania przerzutów odległych w trakcie choroby niemal u wszystkich chorych. Odsetek przeżyć 5-letnich wynosi 15%, a rokowanie zależy od stopnia zaawansowania oraz obecności przerzutów odległych. Przerzuty

do kości w przebiegu raka płuca występują u 30–40% chorych i stanowią negatywny czynnik rokowniczy [3, 5]. U większości chorych z przerzutami do kości niedrobnokomórkowego raka płuca (NDRP) obecne jest także ognisko pierwotne w płuca.

W dalszej części pracy przedstawiono przypadek młodej chorej, u której podjęto diagnostykę związaną z licznymi ogniskami osteolitycznymi w kościach.

Opis przypadku

Pacjentka w wieku 32 lat, zgłaszająca silne dolegliwości bólowe kości miednicy i kręgosłupa z towarzyszącymi zaburzeniami poruszania, w marcu 2013 roku została

skierowana przez lekarza Podstawowej Opieki Zdrowotnej do Kliniki Ortopedii i Traumatologii Narządu Ruchu z podejrzeniem choroby Pageta. Celem diagnostyki była weryfikacja wykrytych w badaniu pozytonowej emisyjnej tomografii połączonej z tomografią komputerową (PET-TK) licznych zmian osteolityczno-osteosklerotycznych w obrębie kośćca. Zmiany zlokalizowane były w kościach miednicy, kręgosłupa lędźwiowego oraz kończyn dolnych. Dolegliwości bólowe źle kontrolowano niesteroidowymi lekami przeciwzapalnymi. W wywiadzie wykazano, że od około 8 lat chora była leczona z powodu niedoczynności tarczycy solą sodową lewotyroksyny, bez innych chorób towarzyszących. W kontrolnych badaniach laboratoryjnych stwierdzono: prawidłowe wartości proteinogramu, parametrów morfotycznych krwi wraz z rozmazem, prawidłowe wartości stężeń hormonów tarczycy, wapnia i fosforanów, elektrolitów oraz parametrów biochemicznych wątroby i nerek. Stężenie fosfatazy alkalicznej w surowicy krwi (175 j.m./l przy górnej granicy normy do 105 j.m./l) sugerowało maszyną przebudowę kostną. W badaniu przedmiotowym nie stwierdzono odchyłań od stanu prawidłowego. Z uwagi na zaawansowany proces osteolityczny i dolegliwości bólowe sugerujące podejrzenie choroby nowotworowej diagnostykę rozszerzono o rentgenografię (RTG) klatki piersiowej, badanie ultrasonograficzne (USG) jamy brzusznej, narządu rodnego, USG gruczołów piersiowych oraz węzłów chłonnych. W przeprowadzonych badaniach obrazowych nie zaobserwowano zmian ogniskowych poza układem kostnym. W badaniu stężeń markerów nowotworowych stwierdzono jedynie nieznacznie podwyższoną wartość antygenu rakowo-łódkowego (CEA, *carcinoembryonic antigen*). W wykonanej tomografii komputerowej (TK) klatki piersiowej uwidoczniono w 8. segmencie płuca prawego zmianę ogniskową o wymiarach 26 × 22 × 17 mm, przylegającą do szczeliny międzypłatowej, oraz bocznie od zmiany wtórny guzek 7 mm w płucu prawym.

W lipcu 2013 roku pacjentka w stanie sprawności 2 według skali Światowej Organizacji Zdrowia (WHO, *World Health Organization*) zgłosiła się do Poradni Kliniki Nowotworów Płuca i Klatki Piersiowej Centrum Onkologii — Instytutu w Warszawie. Dolegliwości bólowe w stopniu 2. według skali *Common Terminology Criteria for Adverse Events* (CTCAE) wymagały zastosowania silnych opioidowych leków przeciwbólowych. W celu uzyskania rozpoznania wykonano biopsję aspiracyjną cienkoigłową (BAC) guza płuca pod kontrolą obrazu TK. Z powodu zagrażających złamaniem patologicznym zmian w kośćcu oraz dolegliwości bólowych pacjentkę zakwalifikowano do paliatywnej radioterapii na obszar kręgosłupa. Po paliatywnym napromienianiu kości uzyskano zmniejszenie dolegliwości bólowych oraz poprawę stanu ogólnego. Uzyskany wynik badania cytologicznego sugerował rozpoznanie NDRP lub raka piersi.

Ze względu na skąpą ilość uzyskanego materiału nie można było wykonać badań immunohistochemicznych i jednoznacznie określić punktu wyjścia nowotworu. Po konsultacji obrazu radiologicznego zakwalifikowano chorą do biopsji gruboigłowej nacieku kości biodrowej. Uzyskany materiał zawierał ponad 50% utkania nowotworowego, co umożliwiło rozpoznanie przerzutu raka gruczołowego płuca. Zlecono dodatkowe badania molekularne. Za pomocą zestawu Qiagen QIAamp DBN Mini-Kit oznaczono status genu *EGFR*. Metodą sekwencjonowania bezpośredniego oceniono eksony 18., 19., 20., 21., uzyskując potwierdzenie obecności aktywującej mutacji — delekcji p.Glu 746_Ala750. w eksonie 19. genu *EGFR*.

W wyniku przeprowadzonej diagnostyki postawiono ostatecznie rozpoznanie raka gruczołowego płuca prawego w IV stopniu zaawansowania klinicznego (cT1N1M1b) z obecną mutacją aktywującą w eksonie 19. genu *EGFR*. Chorą zakwalifikowano do leczenia inhibitorem kinazy tyrozynowej (TKI, *tyrosine kinase inhibitor*) *EGFR* — erlotynibem w dawce dobowej 150 mg dziennie.

W pierwszym miesiącu terapii zaobserwowano na skórze twarzy i klatki piersiowej charakterystyczną dla zastosowanego leczenia wysypkę skórą w stopniu 2. oraz biegunkę w stopniu 1. według skali oceny nasilenia toksyczności CTCAE. Zastosowano leczenie miejscowe, nie redukując dawki leku. W wykonanych po 2 miesiącach leczenia badaniach obrazowych stwierdzono niemal całkowitą regresję zmiany mierzalnej w płucu prawym oraz znaczne zmniejszenie dolegliwości bólowych umożliwiające zakończenie przyjmowania leków przeciwbólowych. Obecnie chora jest w trakcie 15. miesiąca leczenia TKI. W trakcie dotychczasowego leczenia utrzymuje się niemal całkowita regresja zmiany mierzalnej w płucu prawym. Chora nie zgłasza dolegliwości bólowych związanych z przerzutami do kości. W badaniach obrazowych opisywane poprzednio osteolityczne przerzuty do kości uległy uwapnieniu, nie stwierdza się zmian zagrażających złamaniem. Tolerancja leczenia erlotynibem jest dobra. Okresowo występuje wysypka skórą w stopniu 2. wymagająca leczenia miejscowego oraz w stopniu 3. ustępująca po zastosowaniu około 7–10-dniowych cykli doksycykliny.

Omówienie

Kościec jest jedną z lokalizacji, w której występują przerzuty w przebiegu NDRP [3]. Mają one charakter osteolityczny i najczęściej są zlokalizowane w kręgosłupie, kościach miednicy i żebrach. Przewlekły ból związany z obecnością zmian przerzutowych w kośćcu istotnie wpływa na pogorszenie jakości życia chorych.

Występowanie wskutek zniszczonej struktury kostnej złamań patologicznych, hiperkalcemii oraz zespołów ucisku rdzenia kręgowego stanowi niekorzystny czynnik rokowniczy, a mediana przeżycia chorych na NDRP w IV stopniu zaawansowania nie przekracza 12 miesięcy [5–10].

W opisywanym przypadku w wyniku przeprowadzonej diagnostyki za punkt wyjścia osteolitycznych przerzutów do kości uznano raka gruczołowego płuca. Z uwagi na rozpoznanie niepłaskonabłonkowego raka płuca przeprowadzono dodatkowe badania molekularne. Oznaczenie stanu mutacji *EGFR* jest jednym z elementów decydujących o wyborze metody leczenia przyczynowego zaawansowanego NDRP. Zgodnie z aktualnymi zaleceniami powinno być wykonywane u chorych z rozpoznaniem niepłaskonabłonkowym rakiem płuca w zaawansowanym stadium choroby niezależnie od innych czynników kliniczno-patologicznych. Ocena stanu mutacji należy przeprowadzić przed rozpoczęciem leczenia pierwszej linii choroby zaawansowanej w wykwalifikowanych laboratoriach posiadających doświadczenie i możliwość zastosowania zwalidowanej metody oznaczania stanu mutacji *EGFR*. W zależności od przyjętej metody analiza może być przeprowadzona na podstawie badania archiwalnego materiału histopatologicznego, cytologicznego lub świeżo pobranej tkanki.

W przedstawionym przypadku stwierdzono delecję p.Glu746_Ala750 w eksonie 19. genu *EGFR*. Mutacja ta należy do grupy mutacji aktywujących genu *EGFR* i zgodnie z danymi dostępnymi w piśmiennictwie jest najistotniejszym czynnikiem predykcyjnym odpowiedzi na leczenie inhibitorami tyrozynowej kinazy szlaku *EGFR*. Zastosowanie TKI *EGFR* w tej grupie chorych umożliwia zwiększenie odsetka obiektywnych odpowiedzi na leczenie do 60–75% i wydłużenie czasu przeżycia wolnego od progresji do 9–11 miesięcy w porównaniu z dwulekowym schematem chemioterapii [11–13]. U opisywanej chorej obiektywną odpowiedź na leczenie erlotynibem uzyskano po 2 miesiącach leczenia. Stan ogólny uległ poprawie i znacznie zmniejszyły się dolegliwości związane z przerzutami do kości. Potwierdzają to obserwacje parametrycznej oceny jakości życia chorych i oceny stanu sprawności przeprowadzane w badaniach klinicznych porównujących jakość życia pacjentów leczonych TKI i standardową chemioterapią [14].

Podsumowanie

U 32-letniej chorej z licznymi przerzutami osteolitycznymi do kości w wyniku przeprowadzonej diagnostyki rozpoznano raka gruczołowego płuca z obecną mutacją aktywującą w genie *EGFR*. Zastosowane leczenie erlotynibem w pierwszej linii leczenia NDRP umożliwiło osiągnięcie ponad 14 miesięcy obiektywnej odpowiedzi, poprawę stanu ogólnego i zmniejszenie dolegliwości związanych z przerzutami do kości.

Piśmiennictwo

1. Jassem J., Krzakowski M. Nowotwory Klatki Piersiowej. Etiologia i etiopatogeneza nowotworów płuca. *Via Medica*, Gdańsk 2013: 1–19.
2. Oyewumi M.O., Alazizi A., Wehrung D. i wsp. Emerging lung cancer therapeutic targets based on the pathogenesis of bone metastases. *Int. J. Cell Biol.* 2014: article ID 236246.
3. Coleman R.E. Metastatic bone disease: clinical features, pathophysiology and treatment strategies. *Cancer Treatment Reviews* 2001; 27 (3): 165–176.
4. Furugaki K., Moriya Y., Iwai T. i wsp. Erlotinib inhibits osteolytic bone invasion of human non-small-cell lung cancer cell line NCI-H292. *Clinical and Experimental Metastasis* 2011; 28 (7): 649–659.
5. Heidemann F., Schildt A., Schmid K. i wsp. Selectins mediate small cell lung cancer systemic metastasis. *PLoS ONE* 2014; 9 (4): article ID e92327.
6. Langer C., Hirsh V. Skeletal morbidity in lung cancer patients with bone metastases: demonstrating the need for early diagnosis and treatment with bisphosphonates. *Lung Cancer* 2010; 67 (1): 4–11.
7. Zampa G., Moscato M., Brannigan W.B., Morabito A., Bell W.D., Normanno N. Prolonged control of bone metastases in non-small-cell lung cancer patients treated with gefitinib. *N. Engl. J. Med.* 2008; 60 (3): 452–454.
8. Virk S.M., Lieberman R.J. Tumor metastasis to bone. *Arthritis Research and Therapy* 2007; 9 (1): S5.
9. Mountzios G., Ramfidis V., Terpos E., Syrgios N.K. Prognostic significance of bone markers in patient with lung cancer metastatic to the skeleton: a review of published data. *Clinical Lung Cancer* 2011; 12 (6): 341–349.
10. Hung Y.J., Horn D., Woodruff K. i wsp. Colony-stimulating factor 1 potentiates lung bone metastasis. *Laboratory Investigations* 2014; 12 (6): 371–381.
11. Mok T.S., Wu Y.L., Thongprasert S. i wsp. Gefitinib or carboplatin-paclitaxel in pulmonary adenocarcinoma. *N. Engl. J. Med.* 2009; 361: 947–957.
12. 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.
13. Mitsudomi T., Morita S., Yatabe Y. i wsp. 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.
14. Thongprasert S., Duffield E., Saijo N. i wsp. Health-related quality-of-life in a randomized phase III first-line study of gefitinib versus carboplatin/paclitaxel in clinically selected patients from Asia with advanced NSCLC (IPASS). *J. Thorac. Oncol.* 2011; 6: 1872–1880.

Komentarz

Rodryg Ramlau

Opisywany przypadek 32-letniej chorej z uogólnieniem procesu nowotworowego w obrębie układu kostnego pokazuje, że diagnostykę molekularną można i należy przeprowadzić, uwzględniając również zmiany przerzutowe. Biopsja gruboigłowa nacieku kości biodrowej umożliwiła uzyskanie wystarczającej ilości materiału diagnostycznego, pozwalającego ustalić profil

molekularny chorej. Potwierdzono obecność aktywującej mutacji w eksonie 19. genu *EGFR* i ostatecznie ustalono rozpoznanie podstawowe. Włączenie terapii ukierunkowanej molekularnie trwającej nieprzerwanie 15 miesięcy spowodowało całkowitą regresję zmiany w płucu prawym, ustąpienie dolegliwości bólowych w obrębie układu kostnego i zaprzestanie stosowania leków przeciwbólowych. Potwierdza to, że inhibitory kinazy tyrozynowej są skuteczne zarówno w odniesieniu do choroby pierwotnej, jak i ognisk o charakterze przerzutów, włączając zmiany w obrębie układu kostnego.