

Joanna Gazdulska<sup>1</sup>, Maciej Bryl<sup>1</sup>, Rodryg Ramlau<sup>1,2</sup>

<sup>1</sup>Wielkopolskie Centrum Pulmonologii i Torakochirurgii im. Eugenii i Janusza Zeylandów w Poznaniu

<sup>2</sup>Klinika Torakochirurgii Uniwersytetu Medycznego w Poznaniu

## Erlotinib w leczeniu zaawansowanego niedrobnokomórkowego raka płuca

Erlotinib therapy in advanced non small-cell lung cancer

### Adres do korespondencji:

Lek. Joanna Gazdulska  
Wielkopolskie Centrum Pulmonologii  
i Torakochirurgii  
im. E. i J. Zeylandów  
ul. Szamarzewskiego 62, 60-569 Poznań  
Tel.: +48 (61) 665 42 90  
e-mail: joannahalas@op.pl

### STRESZCZENIE

Erlotinib jest jednym z inhibitorów kinazy tyrozynowej receptora naskórkowego czynnika wzrostu. Terapia tymi cząsteczkami może przynieść korzyść taką jak wydłużenie czasu przeżycia oraz poprawy jakości życia w wyselekcjonowanej grupie chorych z niedrobnokomórkowym rakiem płuca (NDRP). Chorzy odnoszący największą korzyść z tej terapii to pacjenci z potwierdzoną obecnością mutacji aktywującej w obrębie genu *EGFR*, w dobrym stanie ogólnym. Leki te są dobrze tolerowane, podanie ich nie wymaga hospitalizacji co jest bardzo ważne dla chorych oraz ich rodzin. W pracy przedstawiono przypadek mężczyzny leczonego erlotynibem.

**Słowa kluczowe:** erlotynib, niedrobnokomórkowy rak płuca, EGFR, terapia celowana

### ABSTRACT

Erlotinib is one of epithelial growth factor receptor tyrosine kinase inhibitors. Treatment of selected patient groups may result in prolonged survival time and improved quality of life during therapy. Patients who benefit most from this therapy are those with confirmed activating mutations within the *EGFR* gene, in good general condition. These drugs are well tolerated and do not require hospitalization, which is very important for the patients and their families. We present the case of a male with advanced non small cell lung cancer who receives erlotinib.

**Key words:** erlotinib, non small cell lung cancer, EGFR, target therapy

Onkol. Prak. Klin. 2014; 10, supl. G, G42–G45

Onkologia w Praktyce Klinicznej  
2014, tom 10, supl. G, G42–G45  
Copyright © 2014 Via Medica  
ISSN 1734-3542  
www.opk.viamedica.pl

### Wstęp

Nowotwory płuca i klatki piersiowej stanowią najczęstszą przyczynę nowych zachorowań oraz zgonów na nowotwory złośliwe w Polsce. Rak płuca jest rozpoznawany u około 16 000 mężczyzn i około 6000 kobiet rocznie [1]. W przypadku nowotworów o wysokim stopniu zaawansowania istotne znaczenie prognostyczne mają stan sprawności oraz ubytek masy ciała. Czynnikiem predykcyjnym jest obecność mutacji aktywującej EGFR. Receptor nabłonkowego czynnika wzrostu (EGFR) jest międzybłonową glikoproteiną składającą się z zewnątrzkomórkowej domeny wiążącej ligand oraz domeny wewnątrzkomórkowej. Domena wewnątrz komórki posiada aktywność kinazy tyrozynowej, która prowadzi do

fosforylacji tyrozyny i aktywuje szlak przekazu sygnału komórkowego. Przekazywanie sygnału pobudza rozplętkowanie guza, hamuje apoptozę oraz nasila angiogenezę i zdolność do tworzenia przerzutów [2]. Erlotinib jest jednym z inhibitorów kinazy tyrozynowej receptora naskórkowego czynnika wzrostu. Lek ten blokuje domenę wewnątrzkomórkową kinazy tyrozynowej. Blokada ta prowadzi do zahamowania proliferacji komórkowej, angiogenezy, migracji i nasila apoptozę. Odpowiedź na leczenie erlotynibem u chorych z obecnością mutacji sięga około 50%, a mediana czasu przeżycia ogólnego (OS, *overall survival*) 23 miesiące [3, 4]. Tolerancja leczenia erlotynibem jest lepsza niż w przypadku chemioterapii. Najczęstszymi działaniami niepożądanymi są: biegunka oraz wysypka skórna. W pracy przedstawiono przebieg

diagnostyki oraz leczenia mężczyzny z rozpoznaniem raka gruczołowego płuca, u którego wykryto mutację aktywującą EGFR oraz rozpoczęto terapię inhibitorami kinazy tyrozynowej.

## Opis przypadku

Sześćdziesięcioletni mężczyzna w dniu 31 października 2007 roku zgłosił się na izbę przyjęć szpitala rejonowego z powodu nagłych silnych zawrotów głowy, wymiotów oraz zaburzeń słuchu. Chorego przyjęto na oddział otolaryngologiczny w celu diagnostyki. W wywiadzie odległym zanotowano: palacz papierosów, nie pali od 20 lat, łuszczyca. W badaniu przedmiotowym: stwierdzono podwyższone wartości ciśnienia tętniczego rzędu 190/100, 160/100, 180/90 mm Hg. W wyniku przeprowadzonej diagnostyki rozpoznano nadciśnienie tętnicze oraz niedosłuch ucha lewego. Pacjenta skierowano do Poradni Audiologicznej w Poznaniu w celu wykonania kolejnych badań. W trakcie dalszej ambulatoryjnej diagnostyki w poradni audiologicznej wykonano badanie metodą tomografii komputerowej (TK) klatki piersiowej, w którym wykazano guz lity w segmencie pierwszym płuca prawego o średnicy około 3,5 cm. Chorego skierowano do Wielkopolskiego Centrum Pulmonologii i Torakochirurgii w celu diagnostyki i dalszego leczenia. Podczas hospitalizacji w 8 stycznia 2008 roku na oddziale pulmonologicznym wykonano dwukrotnie fiberoskopię, nie uzyskując rozpoznania histopatologicznego oraz cytologicznego. W związku z brakiem rozpoznania komórkowego zmiany w płucu po konsultacji torakochirurgicznej pacjenta zakwalifikowano do mediastinoskopii. W dniu 22 stycznia wykonano zabieg mediastinoskopii — pobrano wycinki z guza. W badaniu histopatologicznym w nadesłanym dość obfitym materiale w obrębie tkanki tłuszczowej stwierdzono utkanie chłonne z licznymi ziarniakami z komórek nabłonkowatych, część z nich z ogniskami szkliwienia. Homogenne ogniska o wyglądzie ognisk szkliwienia obecne również poza ziarniakami. Biorąc pod uwagę dane kliniczne, zaczęto rozważać między innymi reakcję ziarniniakową w węzłach chłonnych na zmianę zasadniczą w otoczeniu. W związku z brakiem rozpoznania w dniu 15 lutego 2008 roku pacjent przeszedł operację usunięcia płata górnego płuca prawego i limfadenektomii. W badaniu histopatologicznym stwierdzono: „*Adenocarcinoma bronchiogenes partim papillare*. Guz średnicy 4 cm, zlokalizowany 1 cm od kikut oskrzela, dochodzi do opłucnej (leży tuż pod cienką opłucną, ale jej nie przekracza). Kikut oskrzela wolny od zmian nowotworowych. *Athopia lipomatososa et sinus histiocyctosis lymphonodorum*. Węzły bardzo drobne. *Sinus histiocyctosis et anthracosis lymphonodorum*. Stopień zaawansowania pT2N0M0”.

Z uwagi na stwierdzony stopień zaawansowania choroby nowotworowej IB nie włączono leczenia uzupełniającego, zalecono regularne kontrole w poradni onkologicznej.

We wrześniu 2008 roku pacjenta hospitalizowano na oddziale pulmonologicznym. Wykonano wówczas kontrolne badania TK klatki piersiowej oraz fiberoskopię, nie stwierdzając cech wznowy oraz rozsiewu choroby.

Chory pozostawał pod stałą kontrolą onkologiczną przez 5 lat. W lutym 2013 roku lekarz onkolog skierował go na kontrolne badanie TK klatki piersiowej. Podczas wizyty pacjent nie zgłaszał żadnych dolegliwości. W badaniu TK w dniu 9 kwietnia 2013 roku stwierdzono wznowę choroby z destrukcją kostną żeber IX, XII po stronie lewej oraz ogniskami przerzutowymi w kręgosłupie ze złamaniem trzonu TH9 (ryc. 1 i 2).

Chorego skierowano do Zakładu Radioterapii w Wielkopolskim Centrum Onkologii w celu kwalifikacji do paliatywnej radioterapii kręgosłupa. W dniu 24 lutego 2013 roku chory otrzymał na okolicę TH9 8 Gy w 1 frakcji. Włączono ambulatoryjnie pamidronian w dawce 90 mg dożylnie co 4 tygodnie. Zalecono gorset Jewetta. Podczas hospitalizacji w dniu 15 maja 2013 roku na Oddziale Onkologicznym Wielkopolskiego Centrum Pulmonologii i Torakochirurgii chory nadal nie zgłaszał żadnych dolegliwości, w stanie ogólnym dobrym (PS1 — w skali ECOG1), wykonano ponownie diagnostykę obrazową — TK głowy, klatki piersiowej oraz jamy brzusznej. W badaniu TK klatki piersiowej stwierdzono: „w płucu prawym stan po lobektomii górnej, niemierzalny naciek — wznowa — otaczający ściany oskrzela głównego, oskrzela do płata środkowego oraz ściany tętnicy pośredniej ze zwężeniem światła; guzek 6 mm w płacie środkowym, 12 × 7 mm i 4 mm w PS6, 5 mm w PS8/9, 4 mm w PS10. Płuco lewe: w LS10 guzek 8 × 6 mm, kilka guzków 3–7 mm w płacie górnym. Węzły chłonne: przytchawicze prawe wysokie 14 × 10 mm, liczne drobne 10–12 mm w prawej wnęce. Destrukcja struktury kostnej — meta tylnego odcinka XII, IX żebra po stronie lewej, mnogie ogniska meta w kręgosłupie, największe w TH9 z patologicznym złamaniem trzonu, skostnienie przy tylnym odcinku VII żebra prawego w mięśniach grzbietu łopatki” (ryc. 3).

W trakcie pobytu pacjenta w szpitalu wykonano badania w kierunku mutacji EGFR. Zbadano mutacje w eksonach 18.–21.: T790M, delecje w eksonie 19., L858R, L861Q, S768I, G719X, insGGT/CAC oraz ins9 w eksonie 20 [badanie wykonano metodą reakcji łańcuchowej polimerazy w czasie rzeczywistym (RT-PCR, *real time polymerase chain reaction*) przy użyciu sond firmy Entrogen, certyfikat CE IVD]. Wykryto aktywującą mutację w eksonie 21. genu *EGFR* (substytucja L858R). Dzikie typy genu *EGFR* w zakresie pozostałych badanych mutacji.



Rycina 1. Destrukcja żebra IX po stronie lewej



Rycina 2. Ogniska przerzutowe w trzonie kręgu



Rycina 3. Naciek — wznowa otaczający ściany oskrzela głównego



W związku ze stwierdzoną mutacją w eksonie 21. genu *EGFR* pacjent został zakwalifikowany do programu lekowego — leczenia pierwszej linii erlotynibem.

Od 17 maja 2013 roku chory otrzymuje erlotynib w dawce 150 mg/dzień. Wizytę kontrolną zaplanowano w dniu 5 czerwca 2013 roku.

### Omówienie

W omawianym przypadku do leczenia zakwalifikowano chorego z rozpoznaniem choroby nowotworowej w 2007 roku, kiedy to z powodu niecharakterystycznych objawów przypadkowo wykryto guz w płucu lewym. Powyższy opis jest dowodem na to, iż często chorzy

we wczesnych stopniach zaawansowania choroby nie zgłaszają żadnych dolegliwości związanych z guzem płuca. Również wznowa choroby została rozpoznana przypadkowo w trakcie kolejnej kontroli. Pomimo obecności zmian przerzutowych w trzonie kręgu i żebrach chory nie zgłaszał żadnych dolegliwości. Chorzy z nasilonymi objawami raka płuca to w większości osoby wyniszczone, zgłaszające duszność, i dolegliwości bólowe nierzadko w złym stanie ogólnym, co powoduje, że nie kwalifikują się już do leczenia onkologicznego. U części chorych dolegliwości pojawiają się dopiero w stadium rozsiewu choroby, kiedy jest już za późno na leczenie radykalne. Dodatkowo i tak trudną sytuację pogarsza brak programów wtórnej profilaktyki raka płuca. Opublikowane w 2011 roku wyniki prze-

siewowego badania *National Lung Cancer Screening Trial*, w którym dzięki wykonywaniu niskodawkowej TK klatki piersiowej u osób z wysokim ryzykiem zachorowania na raka płuca zmniejszono umieralność o około 20%, są bardzo obiecujące i mogą być podstawą do opracowania takich programów [5] Powyższy przypadek pokazuje również, iż diagnostyka raka płuca bywa trudna. Często w toku kolejnych badań nie uzyskuje się rozpoznania histopatologicznego, które jest podstawą do wdrożenia leczenia onkologicznego. Ponadto przypadek ten pokazuje zasadność okresowej kontroli onkologicznej po zakończeniu radykalnego leczenia. Pomimo przeprowadzonego właściwego leczenia w I stopniu zaawansowania u chorego doszło do nawrotu choroby. Rozpoznanie wznowy w okresie gdy nie występowały nasilone dolegliwości, pozwoliło na

wdrożenie leczenia, stwarzającego szanse na uzyskanie długotrwałej remisji.

## Piśmiennictwo

1. Krzakowski M., Warzocha K. Zalecenia postępowania diagnostyczno-terapeutycznego w nowotworach złośliwych — 2013 rok. Via Medica, Gdańsk 2013: 71.
2. [http://www.aotm.gov.pl/bip/assets/files/zlecenia\\_mz/2012/049/AW/049\\_AW\\_OT\\_4351\\_4\\_Tarceva\\_rak\\_pluca\\_I\\_linia\\_APD.pdf](http://www.aotm.gov.pl/bip/assets/files/zlecenia_mz/2012/049/AW/049_AW_OT_4351_4_Tarceva_rak_pluca_I_linia_APD.pdf).
3. [http://onkologia-online.pl/upload/1/345/Tarceva\\_%5B2013.12.19%5D.pdf](http://onkologia-online.pl/upload/1/345/Tarceva_%5B2013.12.19%5D.pdf).
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. The National Lung Screening Trial Research Team Reduced Lung Cancer mortality with low-dose tomographic screening. *N. Engl. J. Med.* 2011; 365: 395–409.

## Komentarz

### Dariusz M. Kowalski

Leczenie uzupełniające chemioterapią radykalny zabieg operacyjny powinno być prowadzone u chorych w stopniu zaawansowania patologicznego IIA, IIB, IIIA i IIIB. W świetle aktualnych danych chemioterapia adiuwantowa nie jest rekomendowana w stopniu IA

i IB, niezależnie od innych czynników rokowniczych. Zastosowanie inhibitorów kinazy tyrozynowej EGFR w leczeniu uzupełniającym poza badaniami klinicznymi nie jest dopuszczalne. Bardzo ważnym aspektem całości procesu diagnostyczno-terapeutycznego jest właściwe zaplanowanie badań kontrolnych po zakończonym procesie leczenia. Rekomendowane jest wykonywanie badań co 3 miesiące w okresie 3 pierwszych lat, następnie co 6 miesięcy do lat 5 i co 12 miesięcy po 5 latach.