

Renata Duchnowska¹, Anna Siemiątkowska², Bartłomiej Grala³, Marta Smoter¹¹Klinika Onkologii Wojskowego Instytutu Medycznego w Warszawie

Kierownik: prof. dr hab. med. Cezary Szczylik

²Katedra i Zakład Biologii i Genetyki Akademii Medycznej w Gdańsku

Kierownik: prof. dr hab. med. Janusz Limon

³Zakład Patomorfologii Wojskowego Instytutu Medycznego w Warszawie

Kierownik: prof. dr hab. med. Wojciech Kozłowski

Długotrwała remisja po leczeniu erlotynibem u chorej na zaawansowanego niedrobnokomórkowego raka płuca w podeszłym wieku. Opis przypadku i wnioski dla praktyki klinicznej

Long-term remission after erlotinib therapy in an elderly patient with advanced non-small-cell lung cancer. Case report and conclusions for clinical practice

Abstract

Small molecule tyrosine kinase inhibitors (TKI) of epidermal growth factor receptor (EGFR) — gefitinib and erlotinib — have recently been used as a therapeutic option in advanced non-small-cell lung cancer (NSCLC) patients relapsing after first- or second-line chemotherapy. We report here a case of long-term remission in an elderly, non-smoking woman with advanced NSCLC after chemotherapy failure, selected for erlotinib therapy based on demographic and clinical criteria. Based on this example and on the literature data we discuss the need for careful patient selection for this new therapeutic method.

Key words: non-small cell lung cancer, erlotinib, targeted therapies

Pneumonol. Alergol. Pol. 2008; 76: 451–455

Streszczenie

Drobnocząsteczkowe inhibitory kinazy tyrozynowej (TKI) receptora dla naskórkowego czynnika wzrostu (EGFR) — gefitynib i erlotynib — znalazły w ostatnich latach zastosowanie w leczeniu zaawansowanego niedrobnokomórkowego raka płuca (NDRP) po niepowodzeniu pierwszej lub drugiej linii chemioterapii. W pracy przedstawiono przypadek niepalącej chorej na zaawansowanego NDRP w podeszłym wieku, po niepowodzeniu wcześniejszej chemioterapii, u której na podstawie kryteriów demograficznych i klinicznych zastosowano erlotynib, uzyskując długotrwałą remisję. Posługując się tym przykładem i danymi z piśmiennictwa, omówiono zasadność wybiórczego doboru chorych do tej nowej formy leczenia.

Słowa kluczowe: rak niedrobnokomórkowy, erlotynib, terapie celowane

Pneumonol. Alergol. Pol. 2008; 76: 451–455

Wstęp

Drobnocząsteczkowe inhibitory kinazy tyrozynowej (TKI, *tyrosine kinase inhibitors*) receptora dla naskórkowego czynnika wzrostu (EGFR, *epidermal*

growth factor receptor) stanowią nową grupę leków ukierunkowanych molekularnie (tzw. terapie celowane). Dwa spośród nich (erlotynib i gefitynib) znalazły zastosowanie u chorych na zaawansowanego niedrobnokomórkowego raka płuca (NDRP).

Adres do korespondencji: Renata Duchnowska, Klinika Onkologii Wojskowego Instytutu Medycznego, ul. Szaserów 128, 00–909 Warszawa, tel.: (022) 681 71 10, faks: (022) 681 84 37

Praca wpłynęła do Redakcji: 10.03.2008 r.
Copyright © 2008 Via Medica
ISSN 0867–7077

W badaniu III fazy z losowym doбором chorych wykazano, że leczenie erlotynibem chorych na NDRP po niepowodzeniu jednej lub dwóch linii chemioterapii wydłuża o 2 miesiące medianę czasu całkowitego przeżycia w porównaniu z placebo [1]. Na tej podstawie lek ten został zarejestrowany w wielu krajach świata, w tym także w Polsce (gefitynib jest zarejestrowany niemal wyłącznie w niektórych krajach azjatyckich). Korzyść kliniczna związana z zastosowaniem TKI jest silnie związana z niektórymi cechami kliniczno-demograficznymi (płeć żeńska, osoby niepalące, rak gruczołowy oraz rasa żółta) [2]. Najsilniejszym czynnikiem związanym z odpowiedzią na leczenie TKI są jednak mutacje genu *EGFR* [2–5]. W Polsce kwalifikacja do leczenia erlotynibem w większości przypadków nie uwzględnia wymienionych kryteriów, a w szczególności nie obejmuje ona badań molekularnych.

W pracy przedstawiono przypadek chorej na zaawansowanego NDRP w podeszłym wieku, po wcześniejszej chemioterapii, którą zakwalifikowano do leczenia erlotynibem na podstawie kryteriów demograficzno-klinicznych, a późniejsza analiza wykazała obecność mutacji genu *EGFR* w wycinku z guza. Posługując się tym przykładem oraz danymi z piśmiennictwa, omówiono zasadność wybiórczego doboru chorych do tej formy leczenia.

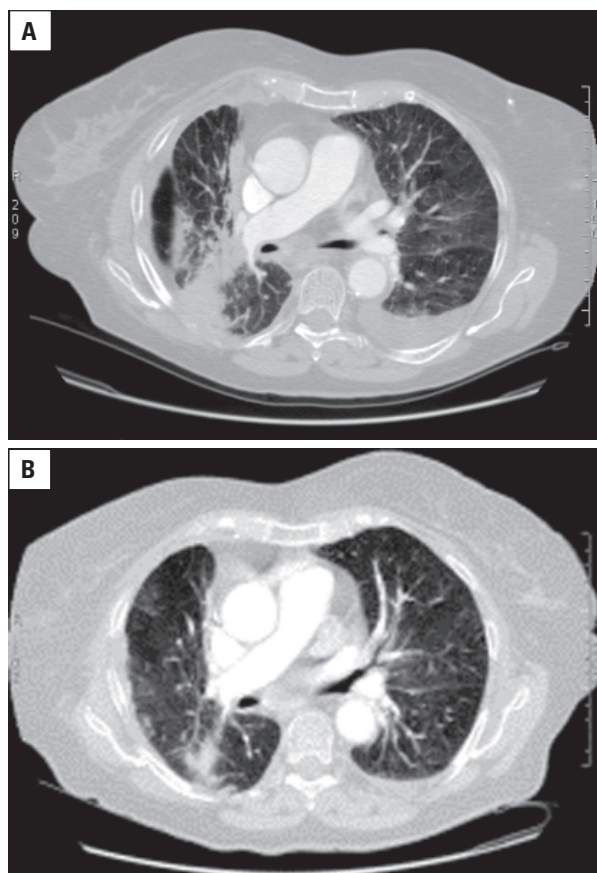
Opis przypadku

W maju 2002 roku u 78-letniej chorej w konwencjonalnej rentgenografii klatki piersiowej stwierdzono zmiany ogniskowe w płacie środkowym prawego płuca. Na podstawie diagnostycznej torakotomii rozpoznano gruczolakoraka o typie mieszanym — brodawkczakowym i nieśluzotwórczym oskrzelikowo-pęcherzykowym według kryteriów WHO z 2004 roku [6], z wysiewem do opłucnej ściennej, zajęciem płata górnego i dolnego płuca prawego, naciekaniem przepony i przerzutami do węzłów chłonnych wnęki (IV stopień zaawansowania; pT4N1M1). Wywiad w kierunku palenia tytoniu był negatywny, z wyjątkiem krótkiego okresu w czasie II wojny światowej. Na podstawie wywiadu i badań dodatkowych stwierdzono współistniejącą chorobę zwyrodnieniową stawów, nadciśnienie tętnicze, stabilną chorobę wieńcową w stadium względnej wydolności krążenia, nadpłytkowość wtórną i niedoczynność tarczycy leczoną substytucyjnie. Leczenie rozpoczęto od prawostronnej pleurodezy z podaniem bleomycyny w dawce 60 mg. Ze względu na podeszły wiek chorą zakwalifikowano do monoterapii winorelbina w dawce 25 mg/m² podawanej w 1. i 8. dniu cyklu co

3 tygodnie. Po podaniu 3 kursów chemioterapii (czerwiec–wrzesień 2002 r.) uzyskano częściową regresję zmian w płucach. W związku z dobrą tolerancją leczenia do dotychczasowej monoterapii winorelbina dodano cisplatinę w dawce 60 mg/m² w 1. dniu cyklu. Ze względu na nawracającą neutropenię, obniżoną tolerancję wysiłku oraz brak apetytu leczenie zakończono w grudniu 2002 roku, po podaniu 2 kursów leczenia. Częściowa regresja zmian utrzymywała się aż do maja 2006 roku, kiedy to w kontrolnym badaniu metodą tomografii komputerowej (TK) stwierdzono progresję zmian w węzłach chłonnych śródpiersia oraz w prawym płucu. Równocześnie chora zgłaszała duszność, ból w klatce piersiowej, kaszel oraz pogorszenie tolerancji wysiłku; jej stan sprawności oceniono na 2 w skali *World Health Organization*. Ze względu na podeszły wiek i niechęć chorej do poddania się intensywnemu leczeniu podjęto próbę doustnej chemioterapii etopozydem w schemacie 100–150 mg w dniach 1.–5. co 28 dni. Z powodu złej tolerancji i pogorszenia stanu ogólnego — nasilenia duszności, braku apetytu, ubytku masy ciała i zmęczenia, a także progresji nowotworu w kontrolnym badaniu TK (ryc. 1A), w lipcu 2006 roku, po podaniu 2 kursów, leczenie przerwano. W związku z obecnością czynników klinicznych sugerujących wrażliwość na leczenie TKI (płeć żeńska, gruczolakorak z elementami nieśluzotwórczego raka oskrzelikowo-pęcherzykowego, chora niepaląca) i wyczerpaniem możliwości dalszej chemioterapii w sierpniu 2006 roku rozpoczęto leczenie erlotynibem w dawce 150 mg podawanej doustnie raz dziennie. Wyraźną poprawę kliniczną — ustąpienie kaszlu, zmęczenia, duszności oraz zwiększenie apetytu, zaobserwowano już po miesiącu, a kontrolne badanie TK wykonane po 2 miesiącach wykazało częściową regresję zmian (ryc. 1B). Poza niewielkimi zmianami skórnymi o charakterze trądziku w obrębie twarzy, tolerancja leczenia była bardzo dobra.

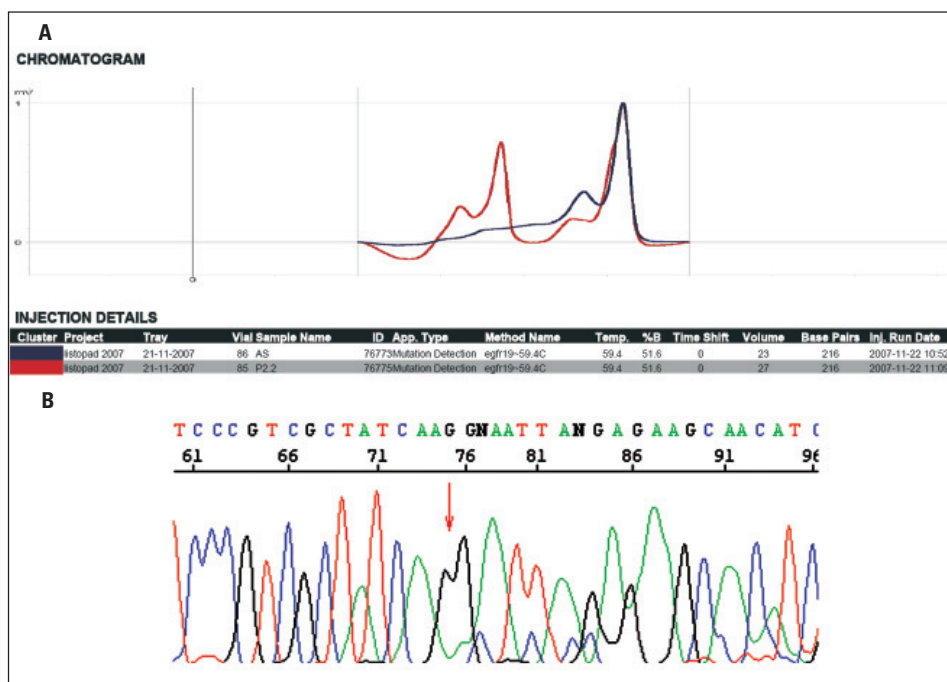
W wykonanym *ex post* badaniu immunohistochemicznym wycinków z guza stwierdzono silną ekspresję EGFR, a analiza molekularna metodą denaturującej wysokociśnieniowej chromatografii cieczowej (DHPLC, *denaturing high performance liquid chromatography*) z kolekcją frakcji i sekwencjonowaniem wykazała obecność mutacji genu *EGFR* pod postacią delecji p.E746_pA750del w egzonie 19. (ryc. 2A i 2B).

W kolejnych badaniach obrazowych przez 15 miesięcy obserwowano utrzymującą się częściową regresję nowotworu. Leczenie erlotynibem kontynuowano do grudnia 2007 roku, po czym przerwano je z powodu pogorszenia stanu ogólnego chorej i nasilającej się niewydolności krążeniowo-odde-



Rycina 1. Badanie TK klatki piersiowej. **A.** Przed rozpoczęciem leczenia erlotynibem: lita zmiana ogniskowa o wymiarach 48 × 45 mm w górnym polu prawego płuca, łącząca się trójkątnym zacienieniem z prawą wnęką. W dolnym polu prawego płuca guzek wielkości 13 mm sąsiadujący z pasmami tkankowymi niedodmowymi lub włóknistymi. W lewej jamie opłucnej warstwa płynu grubości 30 mm. Węzły chłonne w obrębie śródpiersia i wnęk płucnych wielkości do 11 mm. **B.** Po 2 miesiącach leczenia erlotynibem: pasmowate zwłóknienia w polu górnym i środkowym oraz zmiany włóknisto-niedodmowe u podstawy prawego płuca — zmiany istotnie mniejsze w porównaniu z poprzednim badaniem. Ślad płynu w lewej jamie opłucnej i zgrubienie opłucnej. Wielkość węzłów chłonnych w obrębie śródpiersia i wnęk płucnych nie przekracza 10 mm

Figure 1. Chest CT examination. **A.** Prior to erlotinib treatment: solid focal lesion sized 48 × 45 mm in the upper field of the right lung connected by a triangular shadow with the right hilum. A tumor of 13 mm in the lower field of the right lung adjacent to the atelectatic or fibrous strands. In the left pleural cavity a 30 mm layer of fluid. Mediastinal and hilar lymph nodes up to 11 mm. **B.** After 2 months of erlotinib treatment: fibrous strands in the upper and middle fields of the right lung and fibrotic-atelectatic lesions in the base of the right lung — changes much smaller compared to previous examination. A trace of fluid in the left pleural cavity and thickening of the pleura. Mediastinal and hilar lymph nodes up to 10 mm



Rycina 2. Mutacja genu *EGFR*. **A.** Chromatogram DHPLC. Widoczna różnica w obrazie pików pomiędzy próbką kontrolną (wykres granatowy) i próbką pobraną z guza (wykres czerwony). **B.** Obraz sekwencjonowania. Widoczna delekcja w egzonie 19. Badanie wykonano w Zakładzie Biologii i Genetyki AM w Gdańsku, dzięki uprzejmości prof. J. Limona

Figure 2. *EGFR* gen mutation. **A.** DHPLC chromatography. A difference seen in peaks between control sample (dark blue) and tumour sample (red). **B.** Sequencing image. Deletion seen in exon 19. Assays performed at the Department of Biology and Genetics, Medical University of Gdańsk, Poland, courtesy of Prof. J. Limon

chowej. Równocześnie nie stwierdzono ewidentnych radiologicznych cech progresji nowotworu lub opisywanych w niektórych doniesieniach towarzyszących terapii TKI dla EGFR śródmiąższowych zmian płucnych. W leczeniu objawowym poza dotychczas przyjmowanymi lekami: monoazotanem izosorbidu, trimetazydyną, furosemidem, chlorowodorkiem tiklopidyny oraz lewoty-roksyną, zastosowano steroidoterapię, leki przeciwbólowe, w tym morfinę, a następnie — z powodu pobudzenia psychoruchowego — wlew z malenianem midozalamu. Chora zmarła w wieku 83 lat, tydzień po zakończeniu leczenia erlotynibem. Na życzenie rodziny zmarłej odstąpiono od wykonania badania autopsyjnego.

Omówienie

Systemowe leczenie drugiej linii u chorych na zaawansowanego NDRP, zwłaszcza o upośledzonym stopniu sprawności i w podeszłym wieku, stanowi nadal przedmiot kontrowersji. W przedstawionym przypadku, z uwagi na przeciwwskazania do stosowania standardowego postępowania (chemioterapia z zastosowaniem docetakselu lub pemetreksedu), zastosowano doustne leczenie etopozydem, które nie przyniosło spodziewanego efektu. Erlotynib wydaje się w tym wskazaniu wartościową i dobrze tolerowaną alternatywą dla chemioterapii, w tym również u chorych w podeszłym wieku, o upośledzonej sprawności i z rozsiażaniem do ośrodkowego układu nerwowego (OUN). Ponadto odpowiedź na leczenie jest na ogół dłuższa od uzyskiwanej pod wpływem chemioterapii i z reguły towarzyszy jej istotne zmniejszenie dolegliwości. Zaletą leku jest niewielka toksyczność i doustna forma podawania, natomiast wadą — względnie wysoki koszt. Najczęstszymi objawami niepożądanymi związanymi z leczeniem TKI są wysypka i biegunka, które występują (zwykle w niewielkim nasileniu) odpowiednio u około 70 i 50% chorych. Najpoważniejszym powikłaniem jest śródmiąższowa choroba płuc, którą w badaniach rejestracyjnych opisywano u mniej niż 1% chorych. Rzeczywista częstość występowania tego powikłania może być jednak wyższa, bowiem może ono przebiegać skrycie, a jego rozpoznanie niejednokrotnie wymaga zastosowania specjalistycznych badań dodatkowych, zwłaszcza oceny wskaźnika transferu dla tlenu węgla (DLCO, *diffusing capacity for carbon monoxide*). Ryzyko wystąpienia śródmiąższowej choroby płuc jest większe u chorych poddanych wcześniej radioterapii lub otrzymujących równocześnie niektóre leki (np. makrolidy czy inhibitory pompy protonowej). Aktywność

erlotynibu w niewyselekcjonowanej populacji chorych na zaawansowanego NDRP jest niewielka — u osób rasy białej poddanych wcześniej chemioterapii wskaźnik obiektywnych odpowiedzi nie przekracza 10% [7, 8]. W tej sytuacji kwalifikacja chorych do leczenia TKI powinna uwzględniać znane czynniki demograficzno-kliniczne związane z odpowiedzią: płeć żeńską, typ gruczołowy raka (w szczególności nieśluzotwórczy rak pęcherzykowo-oskrzelikowy) i brak narażenia na dym tytoniowy w wywiadzie. Przedstawiona przez autorów pracy chora spełniała wszystkie wymienione kryteria. W efekcie, mimo znacznego zaawansowania choroby, podeszłego wieku i przebytej 2-krotnej chemioterapii, uzyskano długotrwałą remisję nowotworu połączoną z subiektywną poprawą.

Najbardziej wiarygodnymi czynnikami związanymi z aktywnością TKI w NDRP są cechy molekularne guza, w szczególności zaburzenia genu *EGFR* [2–5]. W grupach chorych z mutacją aktywującą kinazę tyrozynową (najczęściej delecja regionu E746–A750 w egzonie 19. i mutacja typu *missense* L858R w egzonie 21.) udział obiektywnych remisji wynosi 75–90% [9, 10]. Cechą silnie związaną z odpowiedzią na leczenie TKI jest także liczba kopii genu *EGFR* oceniona metodą hybrydyzacji *in situ* (FISH, *fluorescent in situ hybridization*) [2–4]. Retrospektywna analiza podgrup w badaniach III fazy wykazała znaczące wydłużenie całkowitego przeżycia wśród chorych z amplifikacją lub wysoką polisomią genu *EGFR* otrzymujących gefitynib i erlotynib w porównaniu z placebo, podczas gdy u pozostałych chorych nie stwierdzono żadnej korzyści [2, 4]. Niewielką wartość w doborze chorych ma natomiast ekspresja białka EGFR w ocenie immunohistochemicznej. Brak tej cechy jest co prawda wskaźnikiem nieskuteczności leczenia TKI, jednak jej obecność nie pozwala przewidzieć korzyści klinicznych [2]. Czynnikiem silnie związanym z opornością na leczenie erlotynibem jest mutacja genu *K-ras* [11], ale cecha ta występuje jedynie u 20–30% chorych, co ogranicza jej przydatność kliniczną.

Mimo że wartość predykcyjna testów molekularnych nie została dotychczas zweryfikowana w prospektywnych badaniach klinicznych, obecny stan wiedzy uzasadnia celowość posługiwania się nimi w kwalifikacji chorych do leczenia TKI. Postulat taki znalazł się w opublikowanych niedawno krajowych zaleceniach dotyczących systemowego leczenia NDRP [12]. Dobór chorych na podstawie kryteriów molekularnych nie tylko znacząco poprawia wyniki leczenia erlotynibem, ale także poprawia wskaźniki farmakoekonomiczne tej kosztownej terapii. Nadal trwają badania nad optymalizacją testów molekularnych służących racjona-

lizacji leczenia TKI w NDRP. Do czasu opracowania standardowych zaleceń racjonalnym podejściem wydaje się określenie liczby kopii genu *EGFR* metodą FISH. Pozwala ona w sposób najbardziej wiarygodny przewidzieć korzyść związaną z leczeniem TKI, została dobrze poznana i jest stosowana w diagnostyce innych nowotworów, a potrzebne do wykonania testu sondy molekularne są komercyjnie dostępne. Ocenę metodą FISH powinny wykonywać pracownie mające doświadczenie w tej dziedzinie, posiadające odpowiedni certyfikat, na przykład pracownie wykonujące obecnie ocenę amplifikacji genu *HER2* w raku piersi.

Podziękowania

Autorzy pracy pragną podziękować prof. Wojciechowi Kozłowskiemu, Kierownikowi Zakładu Patomorfologii Wojskowego Instytutu Medycznego w Warszawie, oraz prof. Januszowi Limonowi, Kierownikowi Zakładu Biologii i Genetyki Akademii Medycznej w Gdańsku, za pomoc w przeprowadzeniu analiz immunohistochemicznych i molekularnych.

Piśmiennictwo

1. Shepherd F.A., Rodriguez Pereira J., Ciuleanu T.E. i wsp. Erlotinib in previously treated non-small-cell lung cancer. *N. Engl. J. Med.* 2005; 353: 123–132.
2. Tsao M.S., Sakurada A., Cutz J.C. i wsp. Erlotinib in lung cancer — molecular and clinical predictors of outcome. *N. Engl. J. Med.* 2005; 353: 133–144.
3. Cappuzzo F., Hirsch F.R., Rossi E. i wsp. Epidermal growth factor receptor gene and protein and gefitinib sensitivity in non-small-cell lung cancer. *J. Natl. Cancer Inst.* 2005; 97: 643–655.
4. Hirsch F.R., Varella-Garcia M., Bunn P.A. Jr i wsp. Molecular predictors of outcome with gefitinib in a phase III placebo-controlled study in advanced non-small-cell lung cancer. *J. Clin. Oncol.* 2006; 24: 5034–5042.
5. Sequist L.V., Bell D.W., Lynch T.J., Haber D.A. Molecular predictors of response to EGFR antagonists in non-small-cell lung cancer. *J. Clin. Oncol.* 2007; 25: 587–595.
6. Travis W.D., Brambilla B., Müller-Hermelink H.K. i wsp. Pathology and genetics tumors of the lung, pleura, thymus and heart. Lyon IACR, 2004.
7. Fukuoka M., Yano S., Giaccone G. i wsp. Multi-institutional randomized phase II trial of gefitinib for previously treated patients with advanced non-small-cell lung cancer. *J. Clin. Oncol.* 2003; 21: 2237–2246.
8. Shepherd F.A., Rodriguez Pereira J., Ciuleanu T.E. i wsp. Erlotinib in previously treated non-small-cell lung cancer. *N. Engl. J. Med.* 2005; 353: 123–132.
9. Paz-Ares L., Sanchez J.M., Garcia-Velasco A. i wsp. A prospective phase II trial of erlotinib in advanced non-small-cell lung cancer (NSCLC) patients (p) with mutations in the tyrosine kinase (TK) domain of the epidermal growth factor receptor (EGFR). *J. Clin. Oncol.* 2006; 24 (supl.): 7020a (abstrakt).
10. Inoue A., Suzuki T., Fukuhara T. i wsp. Prospective phase II study of gefitinib for chemotherapy-naive patients with advanced non-small-cell lung cancer with epidermal growth factor receptor gene mutations. *J. Clin. Oncol.* 2006; 24: 3319–3321.
11. Massarelli E., Varella-Garcia M., Tang X. i wsp. KRAS mutation is an important predictor of resistance to therapy with epidermal growth factor receptor tyrosine kinase inhibitors in non-small-cell lung cancer. *Clin. Cancer Res.* 2007; 13: 2890–2896.
12. Jassem J., Drosik K., Dziadziuszko R. i wsp. Systemowe leczenie niedrobnokomórkowego raka płuca i złośliwego międzybłoniaka opłucnej; uaktualnione zalecenia oparte na wynikach wiarygodnych badań klinicznych. *Pneumonol. Alergol. Pol.* 2008; 76: 44–52.