

Robert Kieszko

Katedra i Klinika Pneumonologii, Onkologii i Alergologii, Uniwersytet Medyczny w Lublinie

Kontynuacja pięcioletniego leczenia erlotynibem chorej na zaawansowanego raka gruczołowego płuca z aktywującą mutacją w genie *EGFR*

Continuation of five-year treatment with erlotinib in patient with advanced lung adenocarcinoma with activating mutation in *EGFR* gene

Adres do korespondencji:

Dr hab. n. med. Robert Kieszko
Katedra i Klinika Pneumonologii,
Onkologii i Alergologii
Uniwersytet Medyczny w Lublinie
Aleje Raclawickie 1, 20-059 Lublin
Tel.: 81 724 44 31
e-mail: robert.kieszko@hotmail.com

STRESZCZENIE

Erlotinib jest odwracalnym inhibitorem kinazy tyrozyny (TKI) stosowanym w leczeniu chorych na zaawansowanego niedrobnokomórkowego raka płuca (NSCLC) z aktywującą mutacją genu *EGFR*. W przypadku obecności aktywującej mutacji leczenie TKI — w porównaniu z chemioterapią — powoduje wyższy odsetek obiektywnych odpowiedzi i dłuższy czas przeżycia wolnego od progresji (PFS), którego mediana wynosi 9,7–13,6 miesiąca. W niniejszej pracy opisano przypadek chorej na zaawansowanego raka gruczołowego płuca z mutacją genu *EGFR*, która jest leczona erlotynibem z utrzymującą się od 60 miesięcy częściową odpowiedzią według kryteriów RECIST 1.1.

Słowa kluczowe: rak gruczołowy płuca, mutacje genu *EGFR*, erlotynib

ABSTRACT

Erlotinib is a reversible tyrosine kinase inhibitor (TKI) used to treat patients with advanced non-small-cell lung cancer (NSCLC) with an activating *EGFR* gene mutation. Treatment with TKI — compared to chemotherapy — is associated with a higher percentage of objective responses and an significantly prolonged progression-free survival that ranges from 9.7 to 13.6 months. The paper describes the case of patient with advanced lung adenocarcinoma and an *EGFR* gene mutation treated for 60 months with erlotinib with a persistent partial response according to the RECIST 1.1 criteria.

Key words: lung adenocarcinoma, *EGFR* gene mutations, erlotinib

Copyright © 2018 Via Medica
ISSN 2450-1646

Wstęp

Rak płuca jest najczęstszym nowotworem złośliwym w Polsce i powoduje najwięcej zgonów. U około 40% chorych na pierwotne nowotwory płuca rozpoznawany jest rak gruczołowy, którego częstość wzrasta. Rak ten może występować u osób niepalących lub cechujących się niewielką ekspozycją na dym tytoniowy; częściej jest stwierdzany u kobiet [1]. Wśród chorych rasy białej z rozpoznaniem niedrobnokomórkowego raka płuca (NSCLC, *non-small-cell lung cancer*) w 13–20% przypadków stwierdza się obecność mutacji somatycznych

w genie *EGFR* kodującym receptor naskórkowego czynnika wzrostu (EGFR, *epidermal growth factor receptor*), przy czym w Polsce częstość wymienionych zaburzeń wynosi około 12%. Mutacje *EGFR* występują głównie w raku gruczołowym [2]. Obecność mutacji w genie *EGFR* u chorych na zaawansowanego NSCLC jest związana z pozytywnym efektem leczenia inhibitorami kinazy tyrozynowej (TKI, *tyrosine kinase inhibitor*). U wymienionych chorych leczenie pierwszej linii za pomocą inhibitorów kinazy tyrozynowej receptora naskórkowego czynnika wzrostu (EGFR-TKI, *epidermal growth factor receptor-tyrosine kinase inhibitors*) (gefitynib, erlotynib

lub afatynib) wiązało się z wyższymi odsetkami obiektywnych odpowiedzi i wydłużonym przeżyciem wolnym od progresji (PFS, *progression-free survival*) w porównaniu z chemioterapią standardową [3]. Niestety, odpowiedź na leczenie EGFR-TKI nie jest trwała. U większości chorych wykształca się oporność na EGFR-TKI stosowane w pierwszej linii leczenia, a mediana PFS wynosi 9,7–13,6 miesiąca [4–7]. W kontekście osiąganego przeciętnie około rocznego PFS przedstawiono przypadek chorej z rozpoznaniem zaawansowanego raka gruczołowego i mutacją genu *EGFR*, która jest leczona od 60 miesięcy erlotynibem z utrzymującą się częściową odpowiedzią według kryteriów RECIST 1.1 (*The Response Evaluation Criteria in Solid Tumors* 1.1).

Opis przypadku

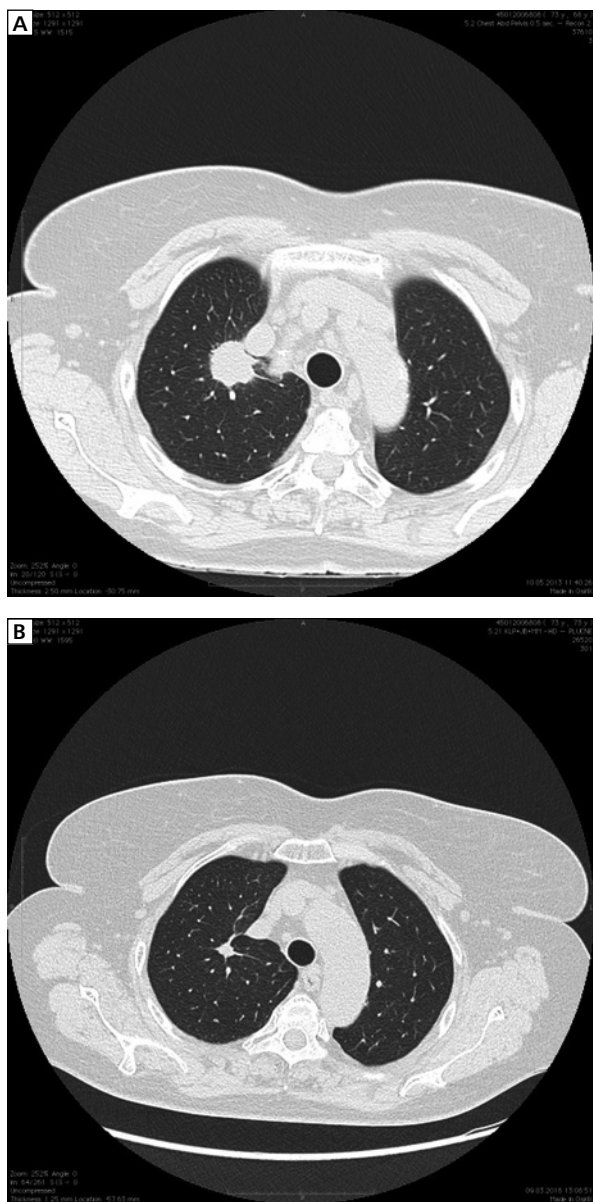
W kwietniu 2012 roku 67-letnia pacjentka zgłosiła się do Kliniki Pneumonologii, Onkologii i Alergologii Uniwersytetu Medycznego w Lublinie z powodu nawracających od 2 miesięcy stanów gorączkowych oraz obecności zmian naciekowych w polu górnym płuca prawego w badaniu rentgenowskim (RTG) klatki piersiowej. Chora nie paliła tytoniu, nie była też palaczką bierną. Od okresu dorastania u pacjentki sporadycznie pojawiała się żółtaczka związana z infekcjami i stanami podwyższonej temperatury ciała. Kobieta od kilkunastu lat była leczona z powodu reumatoidalnego zapalenia stawów. W wywiadzie obecne były też przewlekłe zapalenie zatok przynosowych, nadciśnienie tętnicze oraz łuszczyca. W 1993 roku chora została poddana histerektomii całkowitej z powodu mięśniaków macicy. W momencie przyjęcia stan sprawności (PS, *performance status*) wynosił 0 według skali *Eastern Cooperative Oncology Group-World Health Organization* (ECOG-WHO). Podczas pobytu na oddziale wykonano tomografię komputerową (TK) klatki piersiowej, jamy brzusznej i głowy oraz badanie bronchoskopowe. W badaniu TK klatki piersiowej stwierdzono w prawym płucu patologiczną zmianę guzową o spikularnych obrysach, o wymiarach 25 × 24 mm, z przyleganiem żyły głównej górnej bez ewidentnych cech jej naciekania. Dodatkowo w płucu prawym stwierdzono liczne guzki o charakterze zmian przerzutowych o średnicy do 10 mm. Widoczne było guzkowe pogrubienie opłucnej płuca prawego, natomiast w płucu lewym uwidoczniono drobne rozsiane zmiany guzkowe o średnicy do 5–6 mm. W śródpiersiu górnym widać było pakiet węzłowy o średnicy 30 mm oraz powiększone do 18 mm węzły chłonne przytchawicze dolne i górne prawe. Jamy opłucnowe były wolne od płynu. Nie stwierdzono istotnych zmian w narządach jamy brzusznej, w układzie kostnym ani w mózgu. Ustalono stopień zaawansowania T4N2M1a według klasyfikacji TNM. Wyniki bronchoskopii były następujące: fałdy głosowe symetryczne i ruchome, tchawica w normie, ostroga

główna ostra i ustawiona centralnie, drzewo oskrzelowe drożne. W ultrasonografii wewnątrzoskrzelowej (EBUS, *endobronchial ultrasonography*) stwierdzono nacieki o średnicy około 30 mm w lokalizacji węzłów chłonnych przytchawiczych górnych prawych. Wykonano przezoskrzelową biopsję igłową (TBNA, *transbronchial needle aspiration*) powyższej zmiany. Materiał uzyskany z bronchoskopii poddano ocenie patomorfologicznej i rozpoznano raka gruczołowego [wyniki badań immunohistochemicznych: TTF-1(+), p63(-)]. Następnie materiał z guza płuca został poddany ocenie genetycznej. Stwierdzono obecność mutacji aktywującej w genie *EGFR* (substytucja L858R w eksonie 21.).

Chora spełniła kryteria włączenia do leczenia EGFR-TKI w programie lekowym (wybrane kliniczne kryteria u chorej: PS 0, nieobecność przerzutów w mózgu, prawidłowe wyniki laboratoryjnych). W maju 2013 roku chora rozpoczęła leczenie pierwszej linii erlotynibem. Stan pacjentki po 2. cyklu terapii był bardzo dobry. Tolerancja leczenia erlotynibem była dobra, objawem ubocznym były trądzikopodobne zmiany skóry twarzy o 1. stopniu nasilenia według klasyfikacji CTC (*Common Toxicity Criteria*). Wyniki kontrolnych badań laboratoryjnych były następujące: bilirubina całkowita — 3,1 mg/dl, bilirubina pośrednia — 2,2 mg/dl (N < 0,80 mg/dl), bilirubina bezpośrednia — 0,9 mg/dl (N < 0,4 mg/dl), transaminazy i gamma-glutamylotransferaza oraz fosfataza zasadowa — w normie. Podwyższone stężenie bilirubiny pośredniej przy prawidłowych stężeniach transaminaz i gamma-glutamylotransferazy oraz fosfatazy zasadowej oraz podwyższone stężenia bilirubiny w przeszłości wskazywały na zespół Gilberta. W TK klatki piersiowej wykonanej po 2. cyklu leczenia patologiczna zmiana guzowa o spikularnych obrysach w płucu prawym uległa zmniejszeniu do wymiarów 12 × 10 mm. Nastąpiła istotna regresja zmian przerzutowych w obu płucach — np. zmniejszenie się guzka związanego z dolną częścią szczeliny międzypłatowej dużej w płucu prawym z 10 mm do 5 mm; niektóre drobne guzki obustronnie nadprzeponowo nie były widoczne. Stwierdzono też istotną regresję zmian węzłowych w śródpiersiu. W podsumowaniu badania stwierdzono częściową odpowiedź (PR, *partial response*) według kryteriów RECIST 1.1. Częściowa odpowiedź utrzymuje się od początku leczenia (potwierdzana w badaniach TK wykonywanych co 2 cykle). Ostatnie badanie TK wykonano w marcu 2018 roku (ryc. 1). W trakcie leczenia nie wystąpiły nowe działania niepożądane. Stężenie bilirubiny całkowitej we krwi od 5 lat utrzymuje się niezmiennie w granicach 1,8–2,8 mg/dl.

Dyskusja

Charakterystyka kliniczna opisanej chorej (rasa biała, osoba nigdy niepaląca tytoniu, z obecnością mu-



Rycina 1. Odpowiedź po 5 latach leczenia erlotynibem — zmniejszenie wymiarów guza płuca prawego: A. Maj 2013 roku; B. Marzec 2018 roku

tacji aktywującej w genie *EGFR* — substytucja L858R w eksonie 21.), leczonej erlotynibem, najbardziej odpowiada cechom populacji z badania, które przeprowadzili Jänne i wsp. [8]. W badaniu tym porównano efekt leczenia erlotynibem i erlotynibem w połączeniu z karboplatiną i paklitaksellem u niepalących chorych na zaawansowanego gruczolakoraka płuca. Większość chorych stanowiły kobiety (59%), 80% pacjentów było rasy białej, 79% chorych nigdy nie paliło tytoniu. U 40% badanych chorych stwierdzono obecność aktywującej mutacji genu *EGFR* (najczęściej delecja w eksonie 19. i substytucja L858R w eksonie 21.). W grupie z obecną

aktywującą mutacją mediana PFS wynosiła 14,1 miesiąca u leczonych erlotynibem oraz 17,2 miesiąca w grupie otrzymującej erlotynib i chemioterapię. Mediana całkowitego przeżycia (OS, *overall survival*) wynosiła w badanych grupach — odpowiednio — 31,3 i 38,1 miesiąca (różnica nieistotna statystycznie).

Leczenie inhibitorami EGFR-TKI może być związane z nadzwyczaj długotrwałą kilkuletnią stabilizacją choroby. Niestety, chorzy z mutacjami aktywującymi stanowią niewielki odsetek całej populacji osób z rozpoznaniem NSCLC, a wieloletnie przeżycia są raportowane rzadko [9, 10]. Opisywane zaskakująco długie OS w trakcie leczenia EGFR-TKI zwykle wiążą się z obecnością aktywującej mutacji genu *EGFR*, jak to miało miejsce u chorego w złym stanie ogólnym z zaawansowanym rakiem gruczolowym, u którego w trakcie leczenia erlotynibem uzyskano długoletnią (PFS około 7 lat) całkowitą remisję według kryteriów RECIST 1.1 [11]. Dane z literatury przedmiotu sugerują, że tylko kilka procent osób z zaawansowaną chorobą przeżyje 5 lat. Fragmentaryczne dane dotyczące populacji azjatyckiej szacują odsetek takich chorych na około 8% [12, 13]. Istotne znaczenie dla długiego przeżycia w tych grupach miały: dobry PS (0–1), typ histopatologiczny raka gruczolowego i leczenie EGFR-TKI. Badane populacje nie były analizowane pod kątem obecności mutacji genu *EGFR*. Na wydłużenie przeżycia u chorych na zaawansowanego NSCLC, którzy wcześniej uzyskali obiektywną odpowiedź na leczenie EGFR-TKI, może wpływać kontynuacja lub ponowne zastosowanie takiego leczenia po wystąpieniu progresji. Retrospektywne badanie Nishino i wsp. [13] wykazało, że OS było istotnie dłuższe u chorych, którzy byli ponownie leczeni gefitynibem, w porównaniu z leczonymi jednorazowo do progresji.

Dane dotyczące długoletniego przeżycia chorych na zaawansowanego NSCLC, którzy w tylko w niewielkim odsetku (5,2%) byli leczeni TKI, pochodzą z pracy Giroux-Leprieura i wsp. [14]. Jedynie 15,9% chorych przeżyło więcej niż 2 lata. Z dłuższym przeżyciem związane były: niewielka liczba przerzutów, nieobecność przerzutów w kościach, PS 0–1, uzyskanie kontroli choroby w trakcie pierwszej i drugiej linii leczenia, prawidłowa aktywność dehydrogenazy mleczanowej podczas rozpoznania oraz stężenie hemoglobiny powyżej 11 mg/dl w trakcie pierwszej progresji choroby. Tylko 1 spośród 245 badanych chorych przeżył więcej niż 5 lat. Zupełnie inaczej wygląda odsetek 5-letnich przeżyć u chorych na zaawansowanego NSCLC z mutacją aktywującą w genie *EGFR*. Badanie, które przeprowadzili Lin i wsp. [15], pozwoliło zidentyfikować czynniki związane z 5-letnim czasem przeżycia u chorych na uogólnionego gruczolakoraka płuca z mutacją genu *EGFR*. Do analizy włączono 137 pacjentów z Dana-Farber Cancer Institute w Bostonie, którzy otrzymywali EGFR-TKI (88% — erlotynib, 12% — gefitynib). Mediana OS u badanych wynosiła

30,9 miesiąca, a 20 osób (14,6%) osiągnęło 5-letnie przeżycie. Z tak długim przeżyciem wiązały się: delecja w eksonie 19., nieobecność przerzutów pozapłucnych lub przerzutów w mózgu oraz niepalenie tytoniu.

Wydaje się, że opisana w niniejszej pracy chora należy do całkiem sporej grupy osób z przerzutowym NSCLC i obecnością aktywujących mutacji genu *EGFR*, które dzięki leczeniu EGFR-TKI osiągają wcześniej nieuchwytnie 5-letnie przeżycie.

Piśmiennictwo

1. Krajowy Rejestr Nowotworów. <http://onkologia.org.pl>.
2. Rosell R, Moran T, Queralt C, et al. Spanish Lung Cancer Group. Screening for epidermal growth factor receptor mutations in lung cancer. *N Engl J Med*. 2009; 361(10): 958–967, doi: [10.1056/NEJMoa0904554](https://doi.org/10.1056/NEJMoa0904554), indexed in Pubmed: [19692684](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/19692684/).
3. Greenhalgh J, Dwan K, Boland A, et al. First-line treatment of advanced epidermal growth factor receptor (EGFR) mutation positive non-squamous non-small cell lung cancer. *Cochrane Database Syst Rev*. 2016(5): CD010383, doi: [10.1002/14651858.CD010383.pub2](https://doi.org/10.1002/14651858.CD010383.pub2), indexed in Pubmed: [27223332](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/27223332/).
4. Maemondo M, Inoue A, Kobayashi K, et al. North-East Japan Study Group. Gefitinib or chemotherapy for non-small-cell lung cancer with mutated EGFR. *N Engl J Med*. 2010; 362(25): 2380–2388, doi: [10.1056/NEJMoa0909530](https://doi.org/10.1056/NEJMoa0909530), indexed in Pubmed: [20573926](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/20573926/).
5. Mok T, Wu YL, Thongprasert S, et al. Gefitinib or Carboplatin–Paclitaxel in Pulmonary Adenocarcinoma. *New England Journal of Medicine*. 2009; 361(10): 947–957, doi: [10.1056/nejmoa0810699](https://doi.org/10.1056/nejmoa0810699).
6. Rosell R, Carcereny E, Gervais R, et al. Spanish Lung Cancer Group in collaboration with Groupe Français de Pneumo-Cancérologie and Associazione Italiana Oncologia Toracica. 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(3): 239–246, doi: [10.1016/S1470-2045\(11\)70393-X](https://doi.org/10.1016/S1470-2045(11)70393-X), indexed in Pubmed: [22285168](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/22285168/).
7. Wu YL, Sequist LV, Hu CP, et al. Phase III study of afatinib or cisplatin plus pemetrexed in patients with metastatic lung adenocarcinoma with EGFR mutations. *J Clin Oncol*. 2013; 31(27): 3327–3334, doi: [10.1200/JCO.2012.44.2806](https://doi.org/10.1200/JCO.2012.44.2806), indexed in Pubmed: [23816960](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/23816960/).
8. Jänne PA, Wang X, Socinski MA, et al. Randomized phase II trial of erlotinib alone or with carboplatin and paclitaxel in patients who were never or light former smokers with advanced lung adenocarcinoma: CALGB 30406 trial. *J Clin Oncol*. 2012; 30(17): 2063–2069, doi: [10.1200/JCO.2011.40.1315](https://doi.org/10.1200/JCO.2011.40.1315), indexed in Pubmed: [22547605](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/22547605/).
9. Sakellakis M, Koutras A, Pittaka M, et al. Long-term disease stabilization following treatment with erlotinib in heavily pretreated patients with wild-type epidermal growth factor receptor non-small-cell lung carcinoma: Two case reports. *Mol Clin Oncol*. 2016; 5(6): 803–806, doi: [10.3892/mco.2016.1036](https://doi.org/10.3892/mco.2016.1036), indexed in Pubmed: [28105360](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/28105360/).
10. Polychronidou G, Papakotoulas P. Long-Term Treatment with Erlotinib for EGFR Wild-Type Non-Small Cell Lung Cancer: A Case Report. *Case Rep Oncol*. 2013; 6(1): 189–196, doi: [10.1159/000350680](https://doi.org/10.1159/000350680), indexed in Pubmed: [23626560](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/23626560/).
11. Jovanovic D, Stevic R, Velinovic M, et al. Durable complete remission of poor performance status metastatic lung adenocarcinoma patient treated with second-line erlotinib: a case report. *Onco Targets Ther*. 2017; 10: 4347–4354, doi: [10.2147/OTT.S131756](https://doi.org/10.2147/OTT.S131756), indexed in Pubmed: [28919784](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/28919784/).
12. Kaira K, Takahashi T, Murakami H, et al. Long-term survivors of more than 5 years in advanced non-small cell lung cancer. *Lung Cancer*. 2010; 67(1): 120–123, doi: [10.1016/j.lungcan.2009.03.014](https://doi.org/10.1016/j.lungcan.2009.03.014), indexed in Pubmed: [19406501](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/19406501/).
13. Nishino K, Imamura F, Morita S, et al. A retrospective analysis of 335 Japanese lung cancer patients who responded to initial gefitinib treatment. *Lung Cancer*. 2013; 82(2): 299–304, doi: [10.1016/j.lungcan.2013.08.009](https://doi.org/10.1016/j.lungcan.2013.08.009), indexed in Pubmed: [24018023](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/24018023/).
14. Giroux Leprieur E, Lavole A, Ruppert AM, et al. Factors associated with long-term survival of patients with advanced non-small cell lung cancer. *Respirology*. 2012; 17(1): 134–142, doi: [10.1111/j.1440-1843.2011.02070.x](https://doi.org/10.1111/j.1440-1843.2011.02070.x), indexed in Pubmed: [21943088](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/21943088/).
15. Lin JJ, Cardarella S, Lydon CA, et al. Five-Year Survival in EGFR-Mutant Metastatic Lung Adenocarcinoma Treated with EGFR-TKIs. *J Thorac Oncol*. 2016; 11(4): 556–565, doi: [10.1016/j.jtho.2015.12.103](https://doi.org/10.1016/j.jtho.2015.12.103), indexed in Pubmed: [26724471](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/26724471/).