

Sylwia Tabor

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

Diagnostyka i leczenie chorej na raka gruczołowego płuca z przerzutami w ośrodkowym układzie nerwowym i obecnością mutacji aktywującej w genie *EGFR*

Diagnosis and treatment of lung adenocarcinoma with central nervous system metastases and *EGFR* activating mutation in female patient

Adres do korespondencji:

Lek. Sylwia Tabor
Klinika Nowotworów Płuca
i Klatki Piersiowej,
Centrum Onkologii — Instytut
im. M. Skłodowskiej-Curie w Warszawie
ul. Roentgena 5, 02-781 Warszawa
e-mail: sylwiatabor@op.pl

Copyright © 2018 Via Medica
ISSN 2450-1646

STRESZCZENIE

Afatinib — należący do generacji leków ukierunkowanych molekularnie — to selektywny, nieodwracalny inhibitor kinazy tyrozynowej receptorów z rodziny ErbB (HER), do których zalicza się receptor dla naskórkowego czynnika wzrostu (*EGFR*). Jest zarejestrowany w leczeniu chorych na niedrobnokomórkowego raka płuca (NDRP) z potwierdzoną obecnością mutacji aktywującej w genie *EGFR*. Badania przedkliniczne oraz analizy podgrup w badaniach klinicznych z zastosowaniem afatinibu wykazały jego zwiększone powinowactwo wobec receptora w przypadku obecności mutacji pod postacią delekcji w eksonie 19. W poniższej pracy opisano przypadek młodej kobiety z rozpoznaniem rozsiańego raka gruczołowego płuca z przerzutami w ośrodkowym układzie nerwowym, u której leczenie afatinibem przyniosło istotną korzyść kliniczną.

Słowa kluczowe: afatinib, niedrobnokomórkowy rak płuca, mutacje aktywujące w genie *EGFR*

ABSTRACT

Afatinib — a molecular-targeted drug — is a selective, irreversible inhibitor of the ErbB family of tyrosine kinase receptors, which includes the epidermal growth factor receptor (*EGFR*). It has been registered in the treatment of patients with non-small cell lung cancer with a confirmed *EGFR* activating mutation. In preclinical studies and subgroup analyzes it was demonstrated that afatinib has a potent affinity for the receptor in the presence of exon 19 deletion. The following paper describes the case of a young woman with adenocarcinoma of the lung harbouring *EGFR* activating mutation with central nervous system metastases. Treatment with afatinib has brought significant therapeutic benefit.

Key words: afatinib, non-small-cell lung cancer, *EGFR* activating mutations

Wstęp

Rak płuca jest najczęściej występującym nowotworem złośliwym i główną przyczyną zgonów z powodu nowotworów w Polsce. Rocznie rozpoznaje się go u około 15 000 mężczyzn i 7000 kobiet [1]. W ostatnich latach zauważalny jest znaczny wzrost zachorowalności u kobiet. W 2014 roku po raz kolejny liczba kobiet, które zmarły w wyniku raka płuca, przekroczyła liczbę kobiet, które zmarły z powodu raka piersi [2]. Niedrobnokomórkowy rak płuca (NDRP) stanowi 80–85% wszystkich przypad-

ków pierwotnych nowotworów płuca, a u około 40% chorych ma utkanie raka gruczołowego. U większości chorych jest rozpoznawany w stadium zaawansowanym, kiedy niemożliwe jest radykalne leczenie chirurgiczne. Z uwagi na niezadowalające efekty dotychczasowych terapii szukano nowych czynników predykcyjnych w celu lepszej kontroli choroby i poprawy wskaźników przeżycia całkowitego (OS, *overall survival*) w tej grupie chorych. Obecność mutacji aktywującej w genie *EGFR* w komórkach guza jest jednym z tych czynników. Szacuje się, że występuje ona u około 10–15% chorych rasy kaukaskiej

z rozpoznaniem NDRP o utkaniu innym niż rak płaskonabłonkowy. Receptor dla naskórkowego czynnika wzrostu (EGFR, *epidermal growth factor receptor*) należy do rodziny receptorów ErbB (HER, *human epidermal receptor*) i składa się z części zewnątrzkomórkowej (odpowiedzialnej za wiązanie ligandu), śródbłonowej i wewnątrzkomórkowej. Po połączeniu z ligandem następuje naprzemienna autofosforylacja, w wyniku której receptor nabywa aktywność kinazy białkowej [3]. W raku płuca najczęściej dochodzi do mutacji w obrębie domeny wewnątrzkomórkowej receptora, co prowadzi do ciągłego pobudzenia kinazy i przekazywania w głąb komórki sygnału do dalszej proliferacji [4].

Leki z grupy drobnocząsteczkowych inhibitorów kinazy tyrozynowej (TKI, *tyrosine kinase inhibitors*) EGFR mają za zadanie hamowanie szlaku przekazywania sygnałów zależnych od EGFR. Należą do nich dwa inhibitory odwracalne — erlotynib i gefitynib — oraz jeden nieodwracalny — afatynib. W licznych badaniach klinicznych dedykowanych lekom z grupy TKI EGFR wykazano, że chorzy z obecnością mutacji aktywujących w genie *EGFR* leczeni w sposób ukierunkowany molekularnie uzyskują lepsze wyniki leczenia w porównaniu z chemioterapią przy mniej nasilonych działaniach niepożądanych. Badania z losowym doбором chorych (np. LUX-Lung-3 i LUX-Lung-6), w których porównano skuteczność afatynibu z chemioterapią z udziałem cisplatyny w pierwszej linii leczenia u chorych z obecnością mutacji aktywujących w genie *EGFR*, wskazują na znamienne różnicę w zakresie czasu przeżycia wolnego od progresji choroby (PFS, *progression-free survival*) na korzyść afatynibu. W badaniu LUX-Lung-3 mediana PFS wynosiła 11,1 wobec 6,9 miesiąca, a w badaniu LUX-Lung-6 — 11 wobec 5,6 miesiąca [5].

W pracy przedstawiono przypadek młodej chorej z rozpoznaniem raka gruczolowego płuca w IV stopniu zaawansowania według klasyfikacji guz-węzeł chłonny-przerzuty (TNM, *tumor-node-metastases*) z obecnością mutacji aktywującej w genie *EGFR* pod postacią delecji w eksonie 19., którą zakwalifikowano do leczenia afatynibem.

Opis przypadku

Chora, w wieku 31 lat, bez chorób przewlekłych w wywiadzie, z krótką historią palenia tytoniu (3 paczki) została przyjęta na Oddział Intensywnej Terapii Szpitala Wojewódzkiego w lipcu 2015 roku z powodu objawów wzmożonego ciśnienia śródczaszkowego. Z przeprowadzonego wywiadu wynikało, że od kilku miesięcy odczuwała bóle głowy w okolicy potylicznej, które nasiliły się w ciągu kilku ostatnich dni. W trakcie doby poprzedzającej hospitalizację do objawów dołączyły dwojenie widzenia, zaburzenia czucia w obrębie języka i prawej połowy twarzy, trudności w mówieniu. Chora



Rycina 1. Zmiana guzowata wielkości 20 mm w segmencie III lewego płuca w łączności z opłucną oraz powiększone węzły chłonne przedchawicze i podoostrogowe (do 15 mm w krótszym wymiarze)

została przewieziona na szpitalny oddział ratunkowy po wystąpieniu zaburzeń równowagi i upadku. W badaniu tomografii komputerowej (TK) głowy z kontrastem uwidoczniono liczne, różnej wielkości (największe do 13 mm) i nieotoczone strefą obrzęku, zmiany ogniskowe w obrębie ośrodkowego układu nerwowego (OUN). Po ustabilizowaniu stanu chora została przewieziona do Centrum Onkologii — Instytutu w Warszawie w celu podjęcia dalszych decyzji terapeutycznych. W toku diagnostyki wykonano następujące badania obrazowe: rezonans magnetyczny (MR) mózgu, ultrasonografię (USG) piersi, TK klatki piersiowej oraz jamy brzusznej i miednicy mniejszej, a także scyntyografię kości. W badaniu TK klatki piersiowej uwidoczniono zmianę guzowatą wielkości 20 mm w segmencie III lewego płuca w łączności z opłucną oraz powiększone węzły chłonne przedchawicze i podoostrogowe (do 15 mm w krótszym wymiarze) (ryc. 1). Tomografia komputerowa miednicy wykazała obecność naciekania nowotworowego w trzonie i talerzu lewej kości biodrowej o największym wymiarze 55 mm. W badaniu scyntygraficznym opisano liczne ogniska patologicznego wychwytu o charakterze przerzutów w kościach pokrywy czaszki i twarzoczaszki, trzonie mostka, żebrach, kości krzyżowej i w obydwu okolicach krzyżowo-biodrowych, stawach biodrowych, trzonie kości udowej prawej oraz w kręgosłupie szyjnym i piersiowym. Badanie MR mózgu potwierdziło obecność licznych zmian ogniskowych o wymiarach od 3 do 13 mm. W dalszej kolejności u chorej wykonano bronchofiberoskopię pod kontrolą ultrasonografii (EBUS, *endobronchial ultrasonography*) i ustalono rozpoznanie raka gruczolowego płuca. Zlecono wykonanie badań mo-

lekularnych w celu oceny obecności mutacji aktywującej w genie *EGFR* i rearanżacji genu *ALK*. Podczas wielospecjalistycznej konsultacji chorą zakwalifikowano do paliatywnej radioterapii na obszar OUN (WBRT, *whole brain radiotherapy*). Napromienianie rozpoczęto na początku sierpnia 2015 roku w osłonie leczenia przeciwobrzękowego i podano łącznie 3000 cGy w 10 frakcjach po 300 cGy. W zleconym badaniu genetycznym wykryto obecność mutacji aktywującej w eksonie 19. genu *EGFR* pod postacią delekcji p.Glu746_Ala750del. Ze względu na pojawienie się dolegliwości bólowych w okolicy lewej kości biodrowej chorą przed rozpoczęciem leczenia ukierunkowanego molekularnie zakwalifikowano do paliatywnej radioterapii na obszar miednicy (2000 cGy w 5 frakcjach po 400 cGy). W październiku 2015 roku rozpoczęto leczenie afatynibem w dawce 40 mg/dobę. W trakcie terapii obserwowano wystąpienie plamisto-grudkowej wysypki na skórze twarzy i klatki piersiowej 1. stopnia według klasyfikacji *Common Toxicity Criteria* (CTC) oraz biegunkę (1. stopień CTC). W kontrolnym badaniu TK OUN wykonanym po 2. miesiącu leczenia nie wykazano obecności zmian w OUN. Na podstawie TK w zakresie klatki piersiowej stwierdzono odpowiedź częściową (PR, *partial response*). Szósty miesiąc leczenia był powikłany wystąpieniem szczeliny i przetoki okolicy odbytu — chora pozostawała pod kontrolą chirurga ogólnego i ginekologa. Po 9. miesiącu leczenia wystąpiło nasilenie wysypki plamisto-grudkowej na twarzy do 2. stopnia. Zastosowano doksycylinę w dawce 2 razy 100 mg *p.o.*/dobę przez 10 dni oraz maść z betametazonem i gentamycyną do stosowania na skórę twarzy z bardzo dobrą odpowiedzią pod postacią całkowitego ustąpienia zmian skórnych. Badanie TK klatki piersiowej wykonane po 11. miesiącu leczenia afatynibem wykazało uzyskanie całkowitej odpowiedzi (CR, *complete response*) wszystkich zmian ocenialnych (ryc. 2). Czternasty miesiąc leczenia był powikłany ponownym wystąpieniem plamisto-grudkowej wysypki na skórze twarzy w 1. stopniu nasilenia oraz zanokcicą palców rąk i stóp 2. stopnia. Ponownie zastosowano doksycylinę (dawkowanie jak poprzednio) oraz zalecono odkażanie zmian w obrębie dłoni i stóp w roztworze nadmanganianu potasu i miejscowe stosowanie maści steroidowych — nasilenie objawów zmniejszyło się do 1. stopnia. Całkowita odpowiedź na leczenie afatynibem utrzymywała się do 23. miesiąca leczenia. Po 22. miesiącu u chorej wystąpiły bóle lewego biodra promieniujące do uda i podudzia, które nie reagowały na typowe leki przeciwbólowe. W badaniu radiologicznym (RTG) miednicy uwidocznił duży zmianę blastyczną o wymiarach 65 × 48 mm w przyśrodkowej części lewego talerza biodrowego. W TK klatki piersiowej, jamy brzusznej i miednicy, wykonanej po 23 miesiącach leczenia afatynibem, stwierdzono zwiększenie wymiarów węzłów chłonnych w śródpiersiu i prawej wnącej płucnej oraz



Rycina 2. Tomografia komputerowa klatki piersiowej wykonana po 11. miesiącu leczenia afatynibem. Uzyskanie całkowitej odpowiedzi wszystkich zmian ocenialnych

obecność zmian destrukcyjnych w obrębie lewego masywu kości krzyżowej na poziomie S1–S2 naciekających mięsień gruszkowaty lewy. Badanie TK OUN nie uwidoczniło ognisk patologicznego wzmocnienia kontrastowego. Ze względu na obiektywną progresję choroby (PD, *progression of the disease*) w lipcu 2017 roku zakończono leczenie afatynibem. Chorą skierowano na konsultację radioterapeutyczną w celu ewentualnej kwalifikacji do paliatywnej radioterapii na obszar przerzutu do kości krzyżowej oraz na pobranie krwi w celu oznaczenia mutacji *T790M* (wynik negatywny).

Omówienie

W omawianym przypadku do leczenia zakwalifikowano młodą chorą, z krótkim wywiadem palenia, u której choroba ujawniła się pod postacią objawowych przerzutów do OUN. Przed rozpoczęciem i podczas leczenia chora nie zgłaszała dolegliwości ze strony układu oddechowego.

Badania kliniczne z zastosowaniem TKI *EGFR* wykazały, że zdecydowanie największą korzyść z leczenia uzyskują chorzy niepalący, osoby płci żeńskiej i rasy żółtej, u których rozpoznano raka gruczołowego [6]. Najczęstszymi mutacjami w obrębie genu *EGFR* są delekcja w eksonie 19. oraz mutacja punktowa w eksonie 21. polegająca na zamianie leucyny w argininę w pozycji 858 łańcucha białkowego (mutacja *L858R*). Zbiorcza analiza podgrup w badaniach LUX-Lung-3 oraz LUX-Lung-6 wykazała, że chorzy z obecnością delekcji w eksonie 19. genu *EGFR* lepiej odpowiadają na leczenie afatynibem i uzyskują znaczne wydłużenie OS (mediana OS

— 31,7 wobec 20,7 miesiąca) w porównaniu ze standardową chemioterapią [7]. Na dobór leczenia systemowego chorej, którą w pierwszej kolejności zakwalifikowano do WBRT i paliatywnej radioterapii na obszar kośćca, miał fakt, że chorzy z przerzutami w OUN wydają się odnosić istotną korzyść kliniczną z leczenia afatynibem. Wykazano to na podstawie obserwacji 81 chorych biorących udział w badaniach LUX-Lung-3 i LUX-Lung-6, u których stwierdzono przerzuty w OUN przed rozpoczęciem terapii. Czas przeżycia wolnego od progresji choroby u chorych otrzymujących afatynib wydłużył się do 11,1 miesiąca w przypadku badania LUX-Lung-3 oraz 8,2 miesiąca w badaniu LUX-Lung-6 wobec — odpowiednio — 5,4 i 4,7 miesiąca po chemioterapii [8].

W trakcie leczenia u chorej wystąpiły działania niepożądane pod postacią wysypki skórnej do 2. stopnia nasilenia, zanokcicy do 2. stopnia nasilenia i biegunki w 1. stopniu nasilenia. Szybkie podjęcie działań zapobiegawczych i wdrożenie skutecznego leczenia pozwoliły na kontynuację terapii bez zmiany dawkowania i konieczności jej przerywania. Działania niepożądane afatynibu wydają się nie mieć negatywnego wpływu na jakość życia chorych. W badaniu LUX-Lung-6 [9] wykazano, że pomimo częstego ich występowania, głównie pod postacią zmian skórnych i biegunki, poprawa stanu ogólnego i jakości życia w porównaniu z chemioterapią cisplatiną i gemcytabiną — przy aktywnym leczeniu zapobiegawczym profil bezpieczeństwa afatynibu jest akceptowalny w tej grupie chorych.

Podsumowanie

Zastosowanie diagnostyki molekularnej oraz wdrożenie leczenia celowanego molekularnie spowodowały

znaczne wydłużenie czasu przeżycia przy zachowanej dobrej jakości życia. Chora otrzymywała afatynib w typowej dawce 40 mg/dobę przez 23 miesiące, przy czym przez cały okres leczenia w obrębie OUN utrzymywała się CR na zastosowaną terapię. Potwierdza to, że TKI EGFR są skuteczne zarówno w kontrolowaniu choroby pierwotnej, jak i przerzutów, oraz mogą być bezpiecznie stosowane również w przypadkach z bezobjawowymi przerzutami w OUN.

Piśmiennictwo

1. Krzakowski M. Nowotwory płuca, opłucnej i śródpiersia. W: Krzakowski M., Potemski P., Warzocha K., Wysocki P. (red.). Onkologia kliniczna. Via Medica, Gdańsk 2015: 523–571.
2. Wojciechowska U., Olasek P., Czaundera K., Didkowska J. Nowotwory złośliwe w Polsce w 2014 roku. Krajowy Rejestr Nowotworów, Centrum Onkologii — Instytut im. Marii Skłodowskiej-Curie, Warszawa 2016.
3. Siedlecki J.A. Choroby genetycznie uwarunkowane- choroby nowotworowe. W: Bal J. (red.). Biologia molekularna w medycynie. Elementy genetyki klinicznej. Wydawnictwo Naukowe PWN, Warszawa 2013: 226–267.
4. Doebele R.C., Oton A.B., Peled N. i wsp. New strategies to overcome limitations of reversible EGFR tyrosine kinase inhibitor therapy in non-small cell lung cancer. *Lung Cancer* 2010; 69: 1–12.
5. Krzakowski M. Afatinib — current applications and perspectives. *Oncol Clin Pract.* 2016; 12: 12–17.
6. Thatcher N., Chang A., Parikh P. i wsp. Gefitinib plus best supportive care in previously treated patients with refractory advanced non-small-cell lung cancer: results from a randomised, placebo-controlled, multicentre study (Iressa survival evaluation in lung cancer). *Lancet* 2005; 366: 1527–1537.
7. Yang J.C.H., Wu Y.L., Schuler M. i wsp. Afatinib versus cisplatin-based chemotherapy for *EGFR* mutation-positive lung adenocarcinoma (LUX-Lung 3 and LUX-Lung 6): analysis of overall survival data from two randomized, phase 3 trials. *Lancet Oncol.* 2015; 16: 141–151.
8. Schuler M., Wu Y.L., Hirsch V. i wsp. First-line afatinib versus chemotherapy in patients with non-small cell lung cancer and common epidermal growth factor receptor gene mutations and brain metastases. *J. Thorac. Oncol.* 2016; 11: 380–390.
9. Wu Y.L., Zhou C., Hu C.P. i wsp. Afatinib versus cisplatin plus gemcitabine for first-line treatment of Asian patients with advanced non-small-cell lung cancer harbouring *EGFR* mutations (LUX-Lung 6): an open-label, randomized phase 3 trial. *Lancet Oncol.* 2014; 15: 213–222.