

Afatinib v léčbě pokročilého nemalobuněčného karcinomu plic se vzácnou mutací *EGFR* (v exonu 18-T719X) – kazuistika

Afatinib in the Treatment of Advanced Non-Small Cell Lung Cancer with Rare *EGFR* (in exon 18-T719X) Mutation – a Case Report

Čoupková H., Vyzula R.

Klinika komplexní onkologické péče, Masarykův onkologický ústav, Brno

Souhrn

Východiska: Mutace *EGFR* v exonu 18-T719X u nemalobuněčného karcinomu plic je vzácná, vyskytuje se v 1–5 % všech mutací *EGFR*. Účinnost léčby inhibitory tyrozinkinázy *EGFR* u nádorů s méně běžnými mutacemi je dosud nejasná a predikce léčebné odpovědi málo prozkoumaná. **Pozorování:** Nekuřačka, 71 let, s diseminovaným adenokarcinomem plic s mutací v exonu 18-T719X byla léčena afatinibem. Za 2 měsíce bylo dosaženo parciální odpovědi, přežití bez progresu bylo 19 měsíců. Pro kožní toxicitu a stomatitidu stupně 2 byla za 3 měsíce snížena dávka afatinibu na 30 mg/den, za dalších 10 měsíců pro protrahovanou leukopenii a neutropenii stupně 2 dále snížena na 20 mg/den. **Závěr:** U pacientky bylo dosaženo parciální odpovědi, která trvala i přes snížení dávky afatinibu o 50 % po dobu 19 měsíců.

Klíčová slova

afatinib – nemalobuněčný karcinom plic – receptor pro epidermoidní růstový faktor – účinnost léčby – nežádoucí účinky léčby

Summary

Introduction: Exon 18-T719X *EGFR* mutation in non-small cell lung cancer is rare, only 1–5% of all *EGFR* mutations. The efficacy of *EGFR* tyrosin kinase inhibitors in tumours with uncommon mutations is still unclear and the prediction of response of such tumours to therapy remains unexplored. **Case:** A 71-year-old woman with no previous smoking history with disseminated lung adenocarcinoma with exon 18-T719X *EGFR* mutation was treated with afatinib. A partial response was achieved in 2 months, progression-free survival was 19 months. The dose of afatinib was reduced to 30 mg/day after 3 months due to skin toxicity and stomatitis grade 2. Next reduction to 20 mg/day was performed after 10 subsequent months due to leucopenia and neutropenia grade 2. **Conclusion:** With this patient, a partial response which lasted 19 months despite 50% reduction of the afatinib dose was achieved.

Key words

afatinib – non-small cell lung cancer – epidermal growth factor-mutation receptor – treatment outcome – drug toxicity

Článek je podpořen společností Boehringer Ingelheim.

This article was supported by Boehringer Ingelheim.

Autoři deklarují, že v souvislosti s předmětem studie nemají žádné komerční zájmy.

The authors declare they have no potential conflicts of interest concerning drugs, products, or services used in the study.

Redakční rada potvrzuje, že rukopis práce splnil ICMJE kritéria pro publikace zasílané do biomedicínských časopisů.

The Editorial Board declares that the manuscript met the ICMJE recommendation for biomedical papers.



MUDr. Helena Čoupková
Klinika komplexní onkologické péče
Masarykův onkologický ústav
Žlutý kopec 7
656 53 Brno
e-mail: coupkova@mou.cz

Obdrženo/Submitted: 27. 9. 2018
Přijato/Accepted: 1. 10. 2018

doi: 10.14735/amko2018380

Úvod

Nemalobuněčný bronchogenní karcinom (non-small cell lung cancer – NSCLC) tvoří přibližně 75–80 % všech plicních nádorů a zahrnuje více podtypů, které se svými vlastnostmi a citlivostí na léčbu podstatně liší. V současné době se rutinně provádí vyšetřování stavu mutace receptoru pro epidermální růstový faktor (epidermal growth factor receptor – EGFR) u všech nově diagnostikovaných adenokarcinomů, NSCLC spíše adenokarcinomu, adenoskvamózního karcinomu a NSCLC NOS (not otherwise specified). Cílem je nalezení genetických mutací, které pomohou zvolit nejvhodnější lék pro konkrétní typ nádoru (tzv. cílená léčba). U kavkazské populace se mutace v genu *EGFR* vyskytuje asi u 10–20 % pacientů s NSCLC, zatímco u nemocných asijského původu je přítomen až ve 30–40 % [1]. Nejčastější mutace *EGFR* (delece v exonu 19 a bodová mutace v exonu 21, L858R) jsou prediktory na odpověď léčbou inhibitory tyrozinkinázy (TKI) [2]. Mutace

v exonu 18-T719X je vzácná, vyskytuje se asi jen v 1–5 % všech mutací *EGFR*. V ČR Fiala et al zjistili mutaci G719X u 0,6 % (n = 3) z 486 pacientů s NSCLC tří pneumoonkologických center z let 2011–2013 [3].

Účinnost léčby TKI *EGFR* u nádorů s méně běžnými mutacemi je dosud nejasná a predikce léčebné odpovědi málo prozkoumána. Wu et al popisují 53,3% parciální odpověď (partial response – PR) u 15 nemocných s mutací G719X léčených erlotinibem nebo gefitinem s přežitím bez progresse (progression-free survival – PFS) 8,1 měsíce a celkovým přežitím (overall survival – OS) 16,4 měsíce [4].

Podle japonských autorů, kteří se zabývali výzkumem senzitivity mutací v exonu 18 *in vitro* (stanovení 90% inhibiční koncentrace, IC_{90} , 1.–3. generace TKI v transfekovaných Ba/F3 buňkách) v souboru 1 402 pacientů s pozitivními mutacemi *EGFR*, je citlivost nádorů exprimujících mutaci v exonu 18 nejvyšší u TKI 2. generace afatinibu a neratinibu [5].

Afatinib je selektivní ireverzibilní blokátor receptorové rodiny ErbB (EGFR–ErbB1, HER2–ErbB2, ErbB3 a ErbB4) [6].

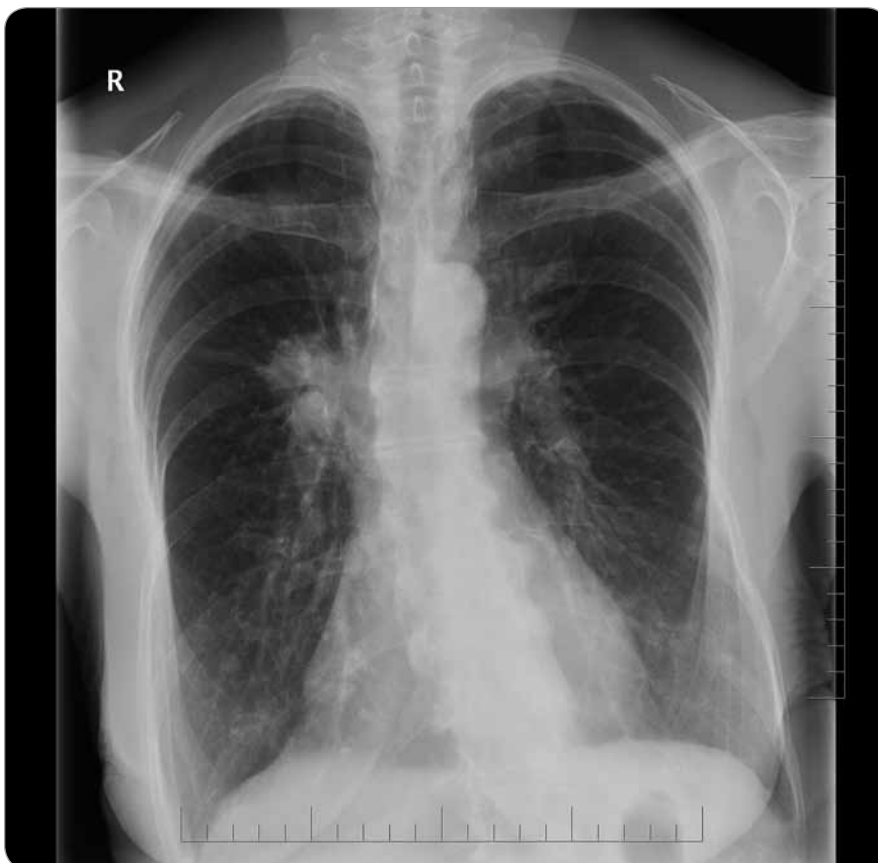
Účinnost afatinibu u NSCLC s pozitivivní mutací v exonu 18-T719X byla zkoumána v analýze podskupin vzácných mutací ve studiích LUX-Lung 2, LUX-Lung 3 a LUX-Lung 6, kde byla diagnostikována u 16 nemocných, z toho u 8 pacientů jako jediná zjištěná mutace, u 5 pacientů současně s mutací S768I a u 3 nemocných současně s mutací L861Q. Léčebná odpověď (ORR – overall response rate) byla zaznamenána u 14 pacientů (78 %), PFS bylo 13,8 měsíce a OS bylo 26,9 měsíce [7].

Pozorování

U 71leté ženy nekuřačky byl v květnu 2016 diagnostikován v plicích diseminovaný bronchogenní adenokarcinom pravého horního plicního laloku s pozitivivní aktivační mutací na exonu 18-T719X (real-time PCR metoda pomocí diagnostického kitu cobas® EGFR Mutation Test v2). Stav pacientky byl velmi dobrý, celkový stav (performance status – PS) 1, s normálními výsledky krevního obrazu a biochemických vyšetření. Na RTG plic ze dne 1. června 2016 byl popsán tumor pravého hilu, oboustranné drobné plicní metastázy (obr. 1). Dne 7. června 2016 byla zahájena cílená léčba afatinibem ve standardní dávce 40 mg/den. Za 14 dní se u pacientky objevil papulózní exantém na obličeji, na ramenu stupně (grade – G) 1, pro průjem G1 bylo nasazen loperamid. Při kontrole v srpnu 2016 byla popsána na RTG plic PR s regresí nádoru o 50 % a vymizením oboustranných plicních metastáz (obr. 2).

V září 2016 se zhoršil kožní exantém G2 s maximem kolem úst, objevilo se paronychium na ruce a noze, vznikla stomatitida a pacientka zhubla 2 kg. Byla snížena dávka afatinibu na 30 mg/den, nasazen doxycyklin, posílena lokální léčba a přidán sipping. Podle kontrolního vyšetření hrudníku pomocí výpočetní tomografie (CT) v prosinci 2016 trvala dosažená PR, výrazně ustoupil exantém a pacientka přibrala 2 kg.

V květnu 2017 se objevila asymptomatická leukopenie G2 a neutropenie G2, trvala paronychia, exantém na obličeji byl G1–2 a kromě kožní

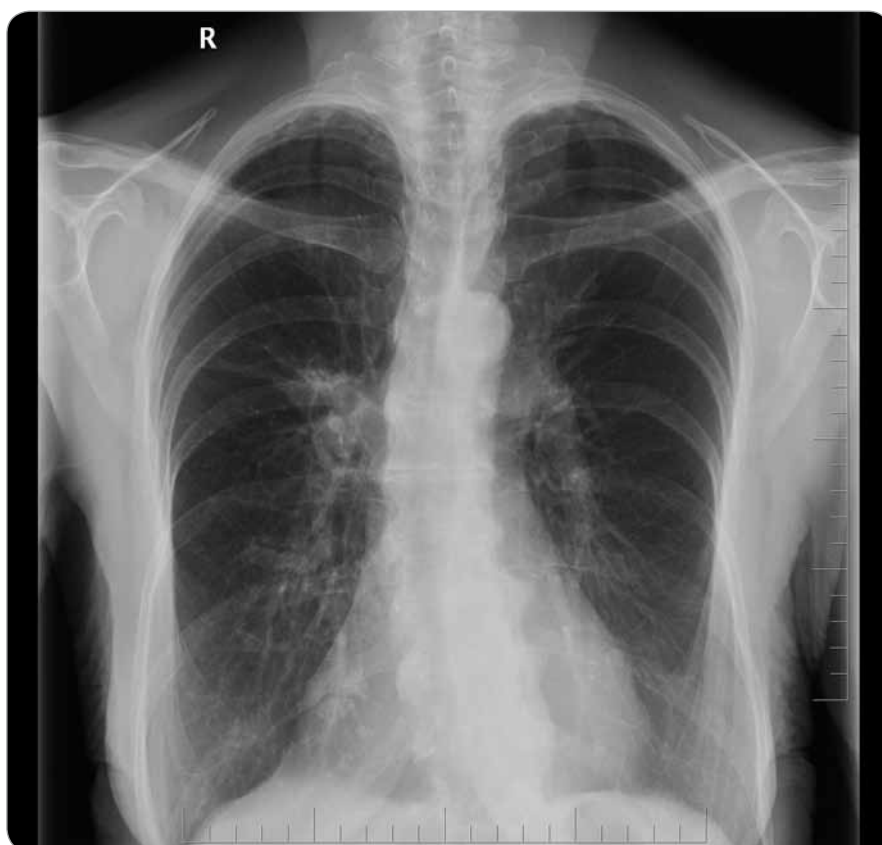


Obr. 1. RTG plic před zahájením léčby.

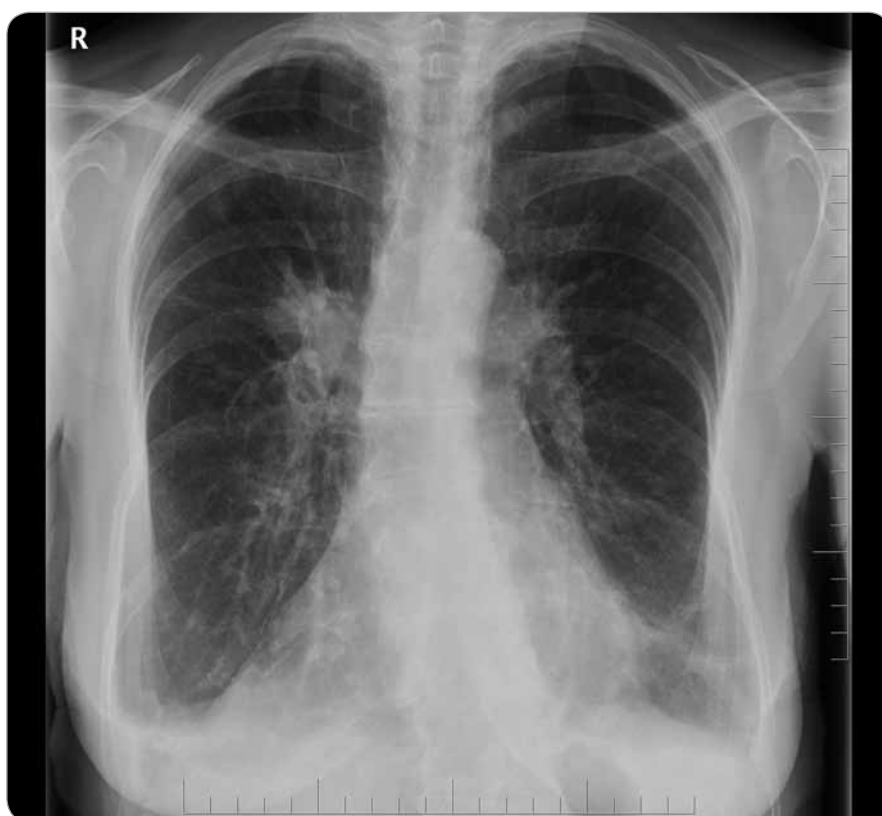
afekce nebyly známky infektu. Od srpna 2017 byla opět snížena dávka afatinibu na 20 mg/den pro trvající leukopenii a neutropenii G2. V říjnu 2017 se leukopenie a neutropenie zmírnila na G1, subjektivně pacientka cítila jen únavu, vyrážka dále ustoupila. Podle kontrolního CT hrudníku v prosinci 2017 došlo k mírné progresi dvou plicních nodulací, nicméně celkový efekt byl hodnocen jako stacionární onemocnění. Vzhledem k opětovné leukopenii a neutropenii G2 bylo dále pokračováno v léčbě dávkou afatinibu 20 mg/den. Podle přehledu v březnu 2018 došlo na CT plic k mírné progresi některých plicních ložisek, ale ve srovnání se staršími snímky z října 2017 byla celkově patrná progresse o více než 50 %, a proto byla léčba afatinibem ukončena.

Rebiopsie z plicního nádoru nebyla pro pneumotorax vzniklý po první transtorakální punkci indikována, byla odebrána krev na tekutou biopsii s cílem diagnostiky rezistentní mutace T790M. Vyšetření byla ale opakovaně negativní. Od 5. dubna 2018 byla zahájena 2. linie léčby pemetrexedem v monoterapii. Po 1. sérii se objevila leukopenie G1, následně bez dalšího poklesu. Od května 2018 pacientka pociťovala občasnou závrať a tlak v levém oku. Na CT mozku bylo popsáno solitární ložisko temporálně vlevo, indikováno stereotaktické ozáření ložiska. Podle kontrolního CT vyšetření hrudníku došlo k další progresi, léčba pemetrexedem byla (po 3. aplikaci) ukončena.

Nemocné jsme dále navrhli buď paliativní neagresivní chemoterapii další řady, nebo podpůrnou léčbu. Rodina nemocné, která sama intenzivně pátrala po možnostech další léčby, opakovaně požadovala terapii osimertinibem, kterou ale pro negativní nález mutace T790M nebylo možno doporučit. I přesto rodina generikum osimertinibu zakoupila a v červenci 2018 pacientka léčbu zahájila na vlastní riziko. Podle kontrolního RTG plic v srpnu 2018 (obr. 3) došlo k progresi onemocnění, léčba osimertinibem byla ukončena. V září 2018 nemocná absolvovala stereotaktickou radioterapii ložiska v mozku. Při kontrole po ukončení ozáření byla pacientka ve stabilizovaném stavu bez závratí, PS 1–2,



Obr. 2. RTG plic 2 měsíce po zahájení léčby, parciální odpověď.



Obr. 3. RTG plic před ukončením léčby.

bez váhového úbytku a současně je zvažována léčba 4. linie karboplatinou.

Diskuze

U nemocné došlo k PR za 2 měsíce, odpověď trvala 19 měsíců, což významně přesáhlo PFS u pacientů léčených afatinibem v rámci studií LUX-Lung 3 a 6 jak ve srovnání s nemocnými s běžnými mutacemi (delece v exonu 19 a bodová mutace v exonu 21 L858R), kde byl PFS 13,6 měsíce a 11 měsíců, tak ve srovnání s pacienty s mutací v exonu 18-T719X, kde byl PFS 13,8 měsíce [7,8].

Během léčby afatinibem bylo nutno u nemocné s nižší hmotností (52 kg) dvakrát redukovat dávku. První redukce dávky proběhla v září 2016 na dávku 30 mg/den pro rozsáhlou kožní toxicitu G2 a stomatitidu. Tyto nežádoucí účinky jsou známé, podle souhrnu údajů o přípravku se vyskytují poměrně často, exantém až u 60 %, stomatitida u 30 % pacientů [5]. Po úpravě dávkování došlo ke zklidnění kožního exantému, stomatitida ustoupila úplně. Od srpna 2017 se objevila asymptomatická leukopenie a neutropenie G2. Hematotoxicita není u afatinibu, stejně jako u jiných TKI, obvyklá; ve studii LUX-Lung 3 se leukopenie a neutropenie vyskytla u 4 nemoc-

ných (1,7 %), u 1 pacienta G4 [6]. Dávka afatinibu byla proto opět snížena, a to na 20 mg/den. Dále pacientka tolerovala léčbu dobře s minimální kožní toxicitou, bez průjmu, s vlnovitou křivkou trvajících asymptomatické leukopenie G1–2, bez nutnosti aplikace růstových faktorů leukopoezy a antibiotické léčby. Měsíc po ukončení léčby afatinibem se hodnota leukocytů a neutrofilů upravila k normě.

I přes výše popsaná snížení dávky zůstala léčba účinná až do března 2018, kdy podle CT vyšetření došlo k progresi.

Závěr

U pacientky se vzácnou mutací *EGFR* na exonu 18 (T719X) došlo při léčbě afatinibem k PR s rychlým nástupem účinku (2 měsíce po zahájení léčby), která trvala 19 měsíců i při podávání snížené dávky afatinibu 20 mg/den pro leukopenii a neutropenii G2. Ostatní nežádoucí účinky léčby afatinibem (exantém, paronychia, průjem) byly dobře zvladatelné podpůrnou léčbou. Po ukončení léčby afatinibem navzdory další onkologické léčbě dochází k pomalé progresi onemocnění.

Vzhledem k vzácnému výskytu této mutace je vhodné shromažďovat data o těchto případech v centrálním registru, aby bylo možno vyvodit závěr o je-

jich schopnosti predikovat účinnost k jednotlivým TKI.

Literatura

1. Svoboda M, Fabian P, Slabý O et al. Cílená léčba bronchioloalveolárního plicního adenokarcinomu inhibitory tyrozinkinázy: kazuistika klinicky promptní a výrazné odpovědi a přehled literatury. *Klin Onkol* 2010; 23(4): 224–230.
2. Sequist LV, Bell DW, Lynch TJ et al. Molecular predictors of response to epidermal growth factor receptor antagonists in non-small-cell lung cancer. *J Clin Oncol* 2007; 25(5): 587–595. doi: 10.1200/JCO.2006.07.3585.
3. Fiala O, Šatánková M, Kultan J et al. Výskyt mutací genu *EGFR* u pacientů s NSCLC v České republice. *Onkologie* 2014; 8(4): 156–159.
4. Wu JY, Yu CJ, Chang YC et al. Effectiveness of tyrosine kinase inhibitors on „uncommon“ epidermal growth factor receptor mutations of unknown clinical significance in non-small cell lung cancer. *Clin Cancer Res* 2011; 17(11): 3812–3821. doi: 10.1158/1078-0432.CCR-10-3408.
5. Kobayashi Y, Togashi Y, Yatabe Y et al. *EGFR* exon 18 mutations in lung cancer: molecular predictors of augmented sensitivity to afatinib or neratinib as compared with first- or third-generation TKIs. *Clin Cancer Res* 2015; 21(23): 5305–5313. doi: 10.1158/1078-0432.CCR-15-1046.
6. Sukl.cz. [online]. Státní ústav pro kontrolu léčiv. Souhrn údajů o přípravku afatinib. Dostupné z: <http://www.sukl.cz>
7. Yang JC, Sequist LV, Geater SL et al. Clinical activity of afatinib in patients with advanced non-small-cell lung cancer harbouring uncommon *EGFR* mutations: a combined post-hoc analysis of LUX-Lung 2, LUX-Lung 3, and LUX-Lung 6. *Lancet Oncol* 2015; 16(7): 830–838. doi: 10.1016/S1470-2045(15)00026-1.
8. Sequist LV, Yang JC, Yamamoto N et al. Phase III study of afatinib of 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.