

Dlouhodobý efekt erlotinibu u pacienta s nemalobuněčným karcinomem plic ve 3. linii protinádorové léčby – kazuistika

Long-Term Effect of Erlotinib Therapy in the Third Line of Anticancer Treatment in a Patient with Non-Small-Cell Lung Cancer – a Case Report

Šťastná N., Jakubíková L., Brat K.

Klinika nemocí plicních a tuberkulózy LF MU a FN Brno

Souhrn

Východiska: Maligní tumory trachey, plic a bronchů jsou druhým nejčastějším typem novotvarů v České republice. Přibližně tři čtvrtiny případů jsou diagnostikovány v pokročilém stadiu (IIIB–IV) a ve skupině onkologických onemocnění jsou jednou z nejčastějších příčin úmrtí. Určité zlepšení prognostického výhledu přináší cílená onkologická léčba. Tyrozinkinázové inhibitory 1. a 2. generace (gefitinib, erlotinib, afatinib) jsou v České republice indikovány v 1. linii protinádorové léčby u pacientů s nemalobuněčným plicním karcinomem ve stadiu lokálně pokročilém a metastazujícím, s prokázanými aktivačními mutacemi genu pro receptor epidermálního růstového faktoru. Erlotinib je navíc indikován k léčbě ve 2. a 3. linii protinádorové léčby, po zdokumentovaném selhání předchozí chemoterapie. **Případ:** Prezentujeme kazuistiku 70letého pacienta s adenokarcinomem plic a senzitivní mutací v exonu 19 genu pro receptor epidermálního růstového faktoru, v klinickém stadiu IV (dle 7. vydání TNM klasifikace), která demonstruje dlouhodobou stabilizaci nádoru u pacientů na terapii erlotinibem po selhání léčby gefitinibem v 1. linii léčby a chemoterapie (karboplatina-bevacizumab-paklitaxel) ve 2. linii. Stabilizace onemocnění při léčbě erlotinibem trvá již 48 měsíců i přesto, že pro nežádoucí účinky (vyrážka na obličeji) byla dávka erlotinibu snížena na 100 mg/den. **Závěr:** Zatímco účinnost gefitinibu v této kazuistice byla srovnatelná s výsledky klinických hodnocení, tak z užívání erlotinibu pacient profituje již zhruba v 5násobném časovém intervalu, než je doba do progresu pozorovaná v klinických studiích. Zajímavý je i značný rozdíl v účinku těchto dvou tyrozinkinázových inhibitorů, které doposud v klinických hodnoceních vykazovaly srovnatelnou účinnost.

Klíčová slova

adenokarcinom plic – cílená léčba – erlotinib – gefitinib – tyrozinkinázové inhibitory

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 zaslané do biomedicínských časopisů.

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



MUDr. Nela Šťastná

Klinika nemocí plicních a tuberkulózy
FN Brno

Jihlavská 20

Brno 625 00

e-mail: stastna.nela@fnbrno.cz

Obdrženo/Submitted: 27. 10. 2019

Přijato/Accepted: 15. 1. 2020

doi: 10.14735/amko2020226

Summary

Background: Malignant tumours of the trachea, the lungs, and the bronchus are the second most common type of tumour in the Czech Republic. Approximately three-quarters of cases are diagnosed in an advanced stage (IIIB–IV) and are one of the most common causes of death in all cancer groups. Targeted therapy brings a certain level of the improvement of prognostic outlook. In the Czech Republic, 1st and 2nd generation of tyrosine kinase inhibitors (gefitinib, erlotinib, afatinib) are indicated in the first-line anticancer treatment in non-small-cell lung cancer in locally advanced and metastatic stage, with proved activating mutation status of the epidermal growth factor receptor. Erlotinib is also indicated for use in the second or third line of anticancer treatment after a documented failure of previous chemotherapy. **Case:** A 70-year-old patient with lung adenocarcinoma, sensitive mutation in exon 19 of epidermal growth factor receptor gene, clinical-stage IV (according to the 7th edition of TNM classification), demonstrating long-term stable disease on erlotinib treatment after first-line gefitinib failure and second-line carboplatin-bevacizumab-paclitaxel combination chemotherapy failure. The disease treated with erlotinib has been stable for 48 months, although the dose has been reduced to 100 mg per day due to side effects (rash). **Conclusion:** While the efficacy of a gefitinib treatment in this case report was comparable to clinical trials results, the progression interval in this particular patient when treated with erlotinib is about 5 times longer compared to the progression observed in clinical trials. Another interesting fact is also a significant difference in the effect of these two tyrosine kinase inhibitors, which have shown comparable efficacy in clinical trials.

Key words

adenocarcinoma of lung – targeted therapy – erlotinib – gefitinib – tyrosine kinase inhibitors

Úvod

Maligní tumory plic jsou jedny z nejčastějších typů zhoubných nádorů v dospělé populaci. Ve vyspělých zemích jsou podle International Agency for Research on Cancer v roce 2018 nádory plic, bronchů a trachey nejčastější příčinou úmrtí ze všech nádorových onemocnění [1]. Relativní 5leté přežití těchto typů nádorů se pohybuje pod 10 % [2]. Dle statistik Ústavu zdravotnických informací a statistiky ČR za rok 2017 byla incidence všech typů karcinomů plic a bronchů

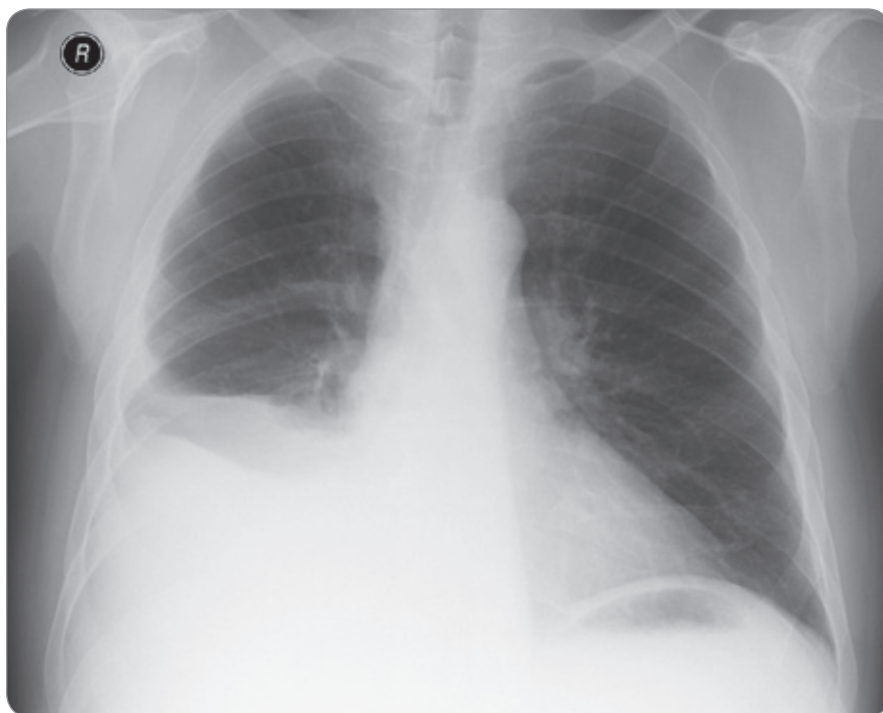
62,3/100 000 obyvatel, mortalita byla 53,2/100 000. Tyto hodnoty stagnují v období posledních 10 let [3]. Zatímco u mužů má incidence tendenci k poklesu, u ženského pohlaví v čase výrazně roste. Incidence karcinomu plic v ČR je 13. nejvyšší na celém světě [3].

Histologicky jsou bronchogenní nádory nejčastěji epiteliálního původu (karcinomy). Pro jejich biologicky odlišné vlastnosti je zásadní dělení na nádory malobuněčné (small-cell lung cancer – SCLC; 20–25 %) a nemalobu-

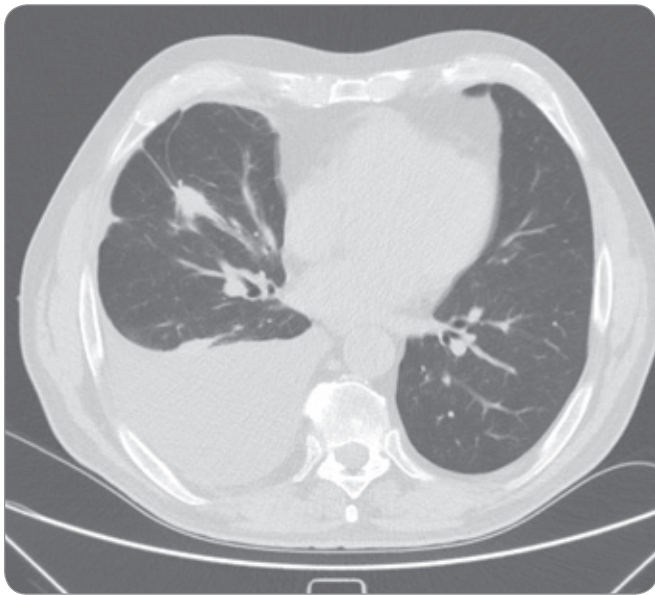
něčné (non-small-cell lung cancer – NSCLC; 75–80 %). NSCLC obecně roste pomaleji, metastazují později, ale také jsou rezistentnější k chemoterapii a radioterapii.

Do cílené léčby (biologická léčba) NSCLC spadají monoklonální protilátky a inhibitory tyrozinkináz (tyrosine kinase inhibitors – TKI). TKI jsou malé molekuly, které se vážou na intracelulární tyrozinkinázovou doménu receptoru pro epidermální růstový faktor (epidermal growth factor receptor – EGFR). Tím zabírají přenosu signálu, který je zodpovědný za regulaci buněčné proliferace, diferenciaci a apoptózy. EGFR se vyskytuje na povrchu respiračního epitelu, epiteliálních buněk kůže a sliznice zažívacího traktu, z čehož vyplývají možné nežádoucí účinky (exantém a průjem). Za zvýšenou aktivaci EGFR jsou zodpovědné tzv. aktivační mutace v genu pro EGFR (nejčastěji delece v exonu 19 a inserce *L858R* v exonu 21). Na léčbu TKI může vznikat rezistence, za kterou je nejčastěji zodpovědná získaná mutace *T790M* v exonu 20. Mutace v genech pro EGFR jsou častější v asijské populaci pacientů s NSCLC, u žen, nekuřáků a u pacientů s adenokarcinomem [4].

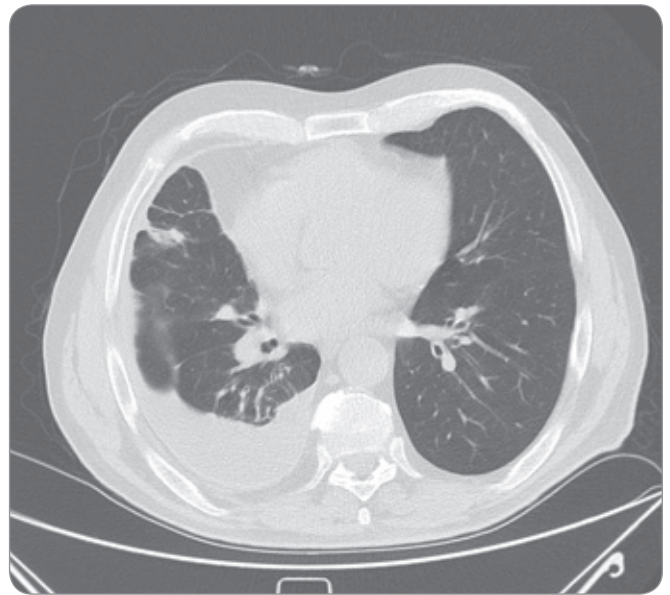
Znalost mutačního stavu EGFR je v dnešní době stěžejní pro zahájení adekvátní léčby 1. linie u pacientů s histologickým typem adenokarcinomu, velkobuněčného karcinomu a nespecifikovaného typu. Pokud je prokázána přítomnost aktivační mutace genu pro EGFR, je indikována léčba TKI v 1. linii



Obr. 1. Vstupní skiagram hrudníku před zahájením léčby.



Obr. 2. CT hrudníku po selhání 2. linie léčby s velikostní progresí tumoru, lymfatických uzlin i množství pleurálního výpotku.



Obr. 3. CT hrudníku po 4 letech trvání léčby erlotinibem, bez progresie velikosti tumorózní infiltrace a bez nových metastatických ložisek.

protinádorové léčby. Jejich současné podávání s chemoterapií není indikováno. Pokud u pacientů dojde k progresi onemocnění, je při prokázání mutace *T790M* možno podávat preparát osimertinib. Erlotinib lze též podávat ve 2. a vyšší linii u pacientů s pokročilým NSCLC po selhání předchozí terapie. Základem chemoterapie u pacientů bez aktivačních mutací je platinový derivát v kombinaci s cytostatikem 3. generace – vinorelbin, gemcitabin, paklitaxel, docetaxel, pemetrexed.

Kazuistika

Sedmdesátiletý muž, celoživotní nekuřák, s dosud němou plicní anamnézou a bez interních komorbidit byl došetřován pro náhodný nález pravostranného fluidothoraxu (obr. 1). Dušnost pacient pozoroval pouze při větší fyzické námaze. Na našem pracovišti byla v září 2014 2x provedena pleurální punkce bakteriálně sterilní tekutiny, biochemicky charakteru exsudátu. Cytologicky byly prokázány buňky adenokarcinomu s aktivační mutací v genu pro EGFR v exonu 19. Dle vyšetření výpočetní tomografií (computed tomography – CT) hrudníku byl popsán cárovitý tumor nepravidelného tvaru v segmentech 7, 9 a 10 pravé plíce s vícečetnými kalcifikacemi a lymfadenopatií v oblasti pravého plicního hilu.

Dále byl přítomen masivní pravostranný fluidothorax a ložisko pravé nadledviny nejasné biologické povahy. Nález byl zhodnocen jako nádorové postižení – adenokarcinom dolního laloku pravé plíce s maligním pleurálním výpotkem a suspektní metastázou v pravé nadledvině, dle 7. vydání TNM klasifikace T3N1M1a, klinické stadium IV. Bronchoskopicky nebyl prokázán žádný patologický endobronchiální nález. Sérové hladiny nádorových markerů byly v normě. Performance status pacienta byl 0, proto byla v listopadu 2014 zahájena 1. linie protinádorové léčby gefitinibem v dávce 250 mg/den. Léčba byla komplikována exantémem obličeje nízkého stupně závažnosti. Na kontrolním CT hrudníku za 6 měsíců od zahájení léčby byla popsána jednoznačná progresie velikosti nádorové infiltrace pravé plíce a také progresie velikosti ložiska pravé nadledviny. V květnu 2015 proto byla zahájena léčba 2. linie protinádorové léčby v kombinaci karboplatina AUC5 (425 mg intravenózně (i. v.)) + bevacizumab 7,5 mg/kg tělesné hmotnosti (600 mg i. v.) + paklitaxel 175 mg/m² (330 mg i. v.). Performance status pacienta byl i nadále 0. Po čtyřech cyklech chemoterapie však byla na kontrolním CT hrudníku popsána opětovná progresie fluidothoraxu, velikosti nádorové infiltrace a lymfatických

uzlin (obr. 2). Byly odebrány biologické vzorky, přítomnost rezistentní mutace *T790M* ale nebyla prokázána. V září 2015 proto byla zahájena terapie erlotinibem v dávce 150 mg/den. Pro pustulózní exantém obličeje stupně 3 byla dávka erlotinibu snížena na 100 mg/den, po 5 měsících byla vyrážka již pouze stupně 1 a po 1 roce užívání byl nemocný kompletně bez vyrážky či jiných nežádoucích účinků. Průběžná kontrolní CT hrudníku prokazují trvalý efekt léčby charakteru stabilní nemoci (obr. 3), proto bylo pokračováno ve stejné terapii. V září 2019 (po 4 letech léčby erlotinibem) je pacient nadále v dobré kondici a léčbu toleruje velmi dobře.

Diskuze

Gefitinib byl prvním lékem schváleným Úřadem pro kontrolu potravin a léčiv Spojených států amerických k léčbě NSCLC ze skupiny TKI [5]. Schválen byl na základě asijské studie IPASS, kde byla účinnost přípravku srovnávána s chemoterapií v kombinaci karboplatina/paklitaxel [6]. Dvanáctiměsíčního období doby do progresie (progression-free survival – PFS) ve skupině dosáhlo 24,9 % pacientů, ve skupině s chemoterapií pouze 6,7 % [6]. Při rozdělení pacientů na základě EGFR statusu bylo zjištěno, že z gefitinibu signifikantně profitovala skupina

pacientů s průkazem aktivační mutace genu pro EGFR, co se PFS a objektivní léčebné odpovědi (objective response rate – ORR) týče (ORR 71,2 vs. 47,3 %) [6].

Naproti tomu ve studii EURTAC [7] byl prokázán léčebný přínos erlotinibu ve všech skupinách pacientů s adenokarcinomem, bez ohledu na jejich mutační status. V této studii provedené výhradně na vzorku evropské populace byl srovnáván efekt erlotinibu se standardní chemoterapií s platinovým dubletem (cisplatina/docetaxel nebo gemcitabin, event. karboplatina) v 1. linii protinádorové léčby. Primárním endpointem studie byla rovněž PFS. V rameni s erlotinibem bylo dosaženo mediánu 9,7 měsíce, v rameni s chemoterapií pouze 5,2 měsíce (HR 0,37; $p < 0,0001$).

Tyto studie prokazovaly účinnost TKI vůči cytostatickým režimům. Méně studií se však zabývalo srovnáváním jednotlivých TKI mezi sebou. Jednou z nich byla korejská studie z roku 2014 porovnávací účinnost terapie gefitinibem v dávce 250 mg/den a erlotinibem v dávce 150 mg/den v 1. linii léčby u 242 EGFR pozitivních pacientů s NSCLC [8]. Ve studii byla pozorována srovnatelná léčebná odpověď jak pro gefitinib i erlotinib (ORR 76,9 vs. 74,4 %; $p = 0,575$), tak pro PFS (medián 11,7 vs. 9,6 měsíce; $p = 0,056$). Při rozdělení pacientů podle linie léčby rovněž nebyly zjištěny signifikantní rozdíly. V 1. linii léčby gefitinibu vs. erlotinibu byla délka PFS 11,7 vs. 14,5 měsíce ($p = 0,507$), celkové přežití (overall survival – OS) v případě gefiti-

nibu bylo 24,5 měsíce, OS skupiny s erlotinibem nebyl v době ukončení studie dosažen. V 2. nebo vyšší linii léčby byl PFS 13,1 měsíce pro gefitinib, 10,1 měsíce pro erlotinib ($p = 0,082$). Statisticky nevýznamný rozdíl délky PFS prokázal srovnatelnou klinickou účinnost gefitinibu a erlotinibu.

Rozdílný výsledek nepřinesla ani recentní studie kolektivu Yang et al z roku 2017 provedená na srovnatelné kohortě nemocných [9]. TKI (gefitinib 250 mg/den vs. erlotinib 150 mg/den) pouze v 1. linii léčby prokázal medián PFS 10,4 vs. 13,0 měsíce. Obdobně statisticky nesignifikantní byl OS rozdíl 20,1 vs. 22,9 měsíce a taktéž ORR. Signifikantní rozdíl byl však nalezen v podskupině s mutací v exonu 19, kde ORR dosáhlo 62,2 vs. 43,5 % ($p = 0,003$) ve srovnání s mutací v exonu 21 u pacientů léčených gefitinibem či erlotinibem.

Porovnání účinku zmíněných dvou zástupců TKI v 2. linii po selhání chemoterapie hodnotila další korejská studie kolektivu Kim et al [4]. Výsledky byly opět statisticky nesignifikantní, tentokrát však lehce favorizovaly gefitinib (ORR 47,9 vs. 39,6 %; $p = 0,269$; PFS 4,9 vs. 3,1 měsíce; $p = 0,336$). Výraznější léčebné odpovědi pacienti v obou ramenech dosáhli v případě, kdy se u nich vyskytla vyrážka, ve srovnání s pacienty bez exantému (ORR 55,4 vs. 19,4 %; $p < 0,005$).

Závěr

Ve studiích srovnávacích účinnost jednotlivých TKI 1. generace u pacientů

s EGFR pozitivní mutací nebyla prokázána superiorita gefitinibu vůči erlotinibu. V popsané kazuistice však délka PFS onemocnění trvá již 48 měsíců při léčbě erlotinibem, a to i navzdory tomu, že pro nežádoucí účinky exantému byla dávka snížena na 100 mg/den.

Literatura

1. Bray F, Ferlay J, Soerjomataram I et al. Global cancer statistics 2018: GLOBOCAN estimates of incidence and mortality worldwide for 36 cancers in 185 countries. *CA Cancer J Clin* 2018; 68(6): 394–424. doi: 10.3322/caac.21492.
2. Novotvary 2016 ČR. [online]. Dostupné z: <https://www.uzis.cz/category/tematicke-rady/zdravotnicka-statistika/novotvary>.
3. Incidence a mortalita – vývoj v čase. [online]. Dostupné z: <https://www.uzis.cz/category/tematicke-rady/zdravotnicka-statistika/novotvary>.
4. Kim ST, Uhm JE, Lee J et al. Randomized phase II study of gefitinib versus erlotinib in patients with advanced non-small cell lung cancer who failed previous chemotherapy. *Lung Cancer* 2012; 75(1): 82–88. doi: 10.1016/j.lungcan.2011.05.022.
5. Cohen MH. FDA drug approval summary: Gefitinib (ZD1839) (Iressa(R)) tablets. *Oncologist* 2003; 8(4): 303–306. doi: 10.1634/theoncologist.2010-0257.
6. Mok TS, Wu YL, Thongprasert S et al. Gefitinib or carboplatin-paclitaxel in pulmonary adenocarcinoma. *N Engl J Med* 2009; 361(10): 947–957. doi: 10.1056/NEJMoa0810699.
7. Rosell R, Carcereny E, Gervais R et al. 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.
8. Lim SH, Lee JY, Sun JM et al. Comparison of clinical outcomes following gefitinib and erlotinib treatment in non-small-cell lung cancer patients harboring an epidermal growth factor receptor mutation in either exon 19 or 21. *J Thorac Oncol* 2014; 9(4): 506–511. doi: 10.1097/JTO.0000000000000095.
9. Yang JJ, Zhou Q, Yan HH et al. A phase III randomised controlled trial of erlotinib vs gefitinib in advanced non-small cell lung cancer with EGFR mutations. *Br J Cancer* 2017; 116(5): 568–574. doi: 10.1038/bjc.2016.456.