

Léčba nemalobuněčného plicního karcinomu gefitinibem

Ondřej Venclíček¹, Marcela Tomíšková¹, Jana Skříčková¹, Jitka Hausnerová², Mojmír Moulis²
Blanka Robešová³, Monika Bajerová³, Dana Dvořáková³

¹Klinika nemocí plicních a tuberkulózy, FN Brno, Bohunice a LF MU v Brně

²Patologicko-anatomický ústav, FN Brno, Bohunice a LF MU v Brně

³Centrum molekulární biologie a genové terapie při Interní hematoonkologické klinice, FN Brno, Bohunice a LF MU v Brně

Plicní karcinomy jsou z onkologických onemocnění nejčastější příčinou smrti, nemalobuněčný plicní karcinom je nejčastějším histologickým typem plicního tumoru. Gefitinib je prostředkem biologické léčby pokročilého a metastatického nemalobuněčného plicního karcinomu u pacientů s aktivační mutací receptoru pro epidermální růstový faktor v první linii léčby, tzn. u chemonaivních pacientů. Kazuistika se zabývá dvěma případy pacientů léčených gefitinibem s podobnými vstupními parametry a odlišným efektem léčby.

Klíčová slova: gefitinib, biologická léčba, nemalobuněčný plicní karcinom, receptor pro epidermální růstový faktor.

Gefitinib in treatment of non-small-cell-lung cancer

Lung carcinoma is the most common cause of death among cancer patients. Non-small-cell-lung cancer is the most frequent histological type of lung carcinoma. Gefitinib is intended for biological treatment of locally advanced or metastatic non-small-cell-lung cancer in patients with activation mutation of epidermal factor growth receptor, in first line of treatment, without previous chemotherapy. Case study discusses two patients treated with gefitinib, with similar initial parameters, but different outcomes of the treatment.

Key words: gefitinib, biological treatment, non-small-cell-lung-cancer, epidermal factor growth receptor.

Úvod

Gefitinib je prostředkem biologické léčby nemalobuněčného plicního karcinomu (NSCLC) v první linii léčby u pacientů s aktivační mutací receptoru pro epidermální růstový faktor (EGFR), v lokálně pokročilém či metastatickém stadiu onemocnění (klinická stadia IIIa – IV). Působí inhibicí tyrozinkinázové aktivity receptoru EGFR (1, 2, 3).

EGFR je monomer umístěný v buněčné membráně. V případě, že se naváže na zevní část receptoru ligand, dochází ke změně receptoru na dimer, aktivaci tyrozinkinázové aktivity receptoru a k aktivaci signální dráhy vedoucí do buněčného jádra. Je-li EGFR postiženo aktivační mutací, nebo je-li exprimováno ve zvýšeném množství, signály vysílané do jádra způsobují nadměrnou proliferaci, angiogenezi a invazivitu nádorové buňky, zvyšuje její schopnost zakládat metastázy a inhibuje apoptózu. Gefitinib selektivně inhibuje EGFR tyrozinkinázu, což vede k přerušení mitogenních a antiapoptických signálů, které způsobují nádorovou proliferaci, metastázování a angiogenezi a mají vliv i na efekt chemo- či radioterapie (1, 2, 3).

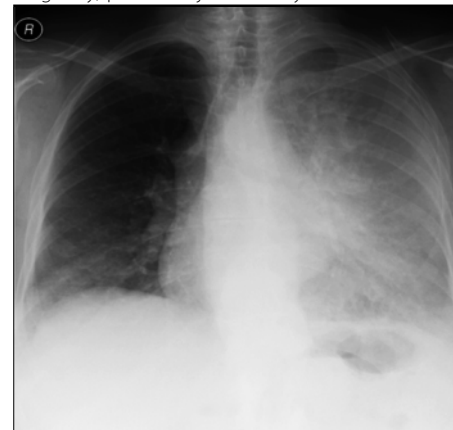
Epidermální růstový faktor (EGF) byl objeven v 60. letech 20. století u myši, v letech 70. následoval objev a izolace lidského EGF a posléze i objev receptoru pro EGF v 80. letech a objasnění jeho role v patogenezi nádorového onemocnění. Vyskytuje se u řady solidních tumorů, fyziologicky v buňkách

kůže a sliznic. Po odhalení podílu EGFR na vzniku nádorového onemocnění se začaly zkoumat možnosti jeho ovlivnění a posléze byly vyvinuty inhibitory tyrozinkinázové aktivity EGFR (4).

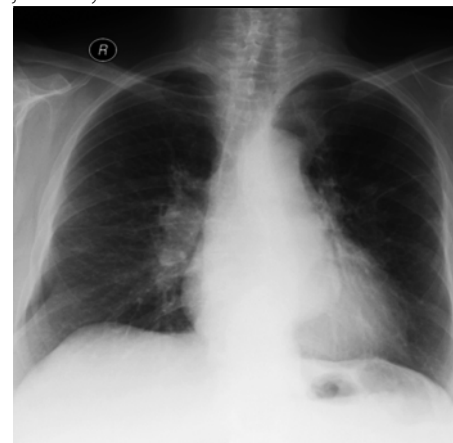
Gefitinib byl v ČR k dispozici v rámci časného přístupu od roku 2002. V té době byl podáván pacientům s NSCLC, kteří nemohli absolvovat klasickou chemoterapii, nebo ji odmítli. Při neselektovaném podávání gefitinibu ale na léčbu zareagovalo pouze 10 % pacientů. Ukázalo se, že větší naděje na úspěch léčby gefitinibem je u žen, nekuřáků, Asijců, adenokarcinomů a v případě vysoké exprese EGFR. Bylo potřeba najít pozitivní prediktivní faktor pro léčbu. Tím se ukázala být přítomnost aktivační mutace EGFR v exonu 19–21 (1, 2).

Frekvence aktivační mutace v bílé populaci je shodná s procentem odpovědi při neselektovaném podávání léku – 10 %. Asijská populace je mutovaná častěji, ve 30–40 % případů. Přelomem v přístupu k léčbě pokročilého NSCLC se stala studie IPASS, ve které gefitinib ve srovnání s karboplatinou/paklitaxelem prokázal u chemonaivních pacientů s aktivační mutací EGFR v 1. linii léčby pokročilého NSCLC významně delší dobu do progresu (PFS). Na podkladě výsledků této studie i výsledků dalších starších studií (INTEREST, ISEL) je gefitinib zaregistrován od roku 2010 v zemích EU pro léčbu dospělých pacientů s

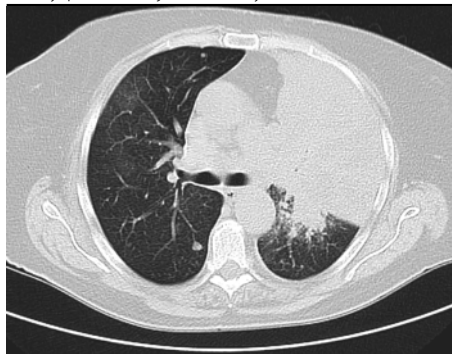
Obrázek 1. Předozadní skiagram hrudníku v době diagnózy, před zahájením léčby



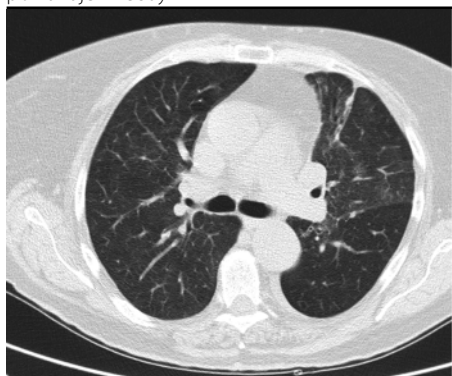
Obrázek 2. Snímek pacientky 6 měsíců po zahájení léčby



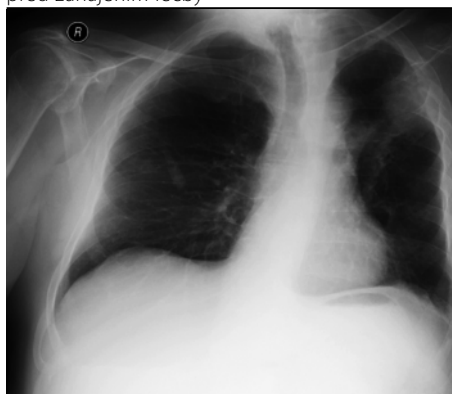
Obrázek 3. CT hrudníku pacientky v rovině hlavní kariny před zahájením léčby



Obrázek 4. CT hrudníku v téže úrovni 6 měsíců po zahájení léčby



Obrázek 5. Předozadní skiagram hrudníku pacienta před zahájením léčby



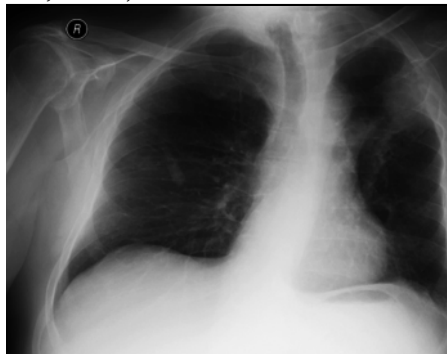
lokálně pokročilým nebo metastazujícím NSCLC s aktivačními mutacemi EGFR-TK (5, 6, 7).

Gefitinib se podává perorálně v jediné denní dávce 250 mg, nezávisle na jídle. Nejčastějšími nežádoucími účinky léčby jsou makulo-papulózní exantém a průjem, oba tyto projevy jsou plně reverzibilní. Při silných projevech vyrážky nebo průjmu je možné léčbu přerušit do ústupu potíží či snížit podávanou dávku léku (8, 9).

Kazuistika 1

Šedmdesátiletá žena, nekuřačka, bez anamnézy předchozího plicního onemocnění, byla pro dušnost vyšetřována od prosince roku 2011. Na předozadním skiagramu hrudníku bylo nalezeno rozsáhlé zastření levého hemithoraxu, posléze bylo provedeno CT hrudníku a bronchoskopie.

Obrázek 6. Skiagram hrudníku 6 měsíců po zahájení léčby



Obrázek 7. CT pacienta v úrovni rozsáhlé jaterní metastázy



Na CT hrudníku byl popsán nález centrálního tumoru levé plicé, šířícího se do periferie, s nasedající atelektázou horního laloku levé plicé, metastázy do pravé plicé, oboustranná maligní mediastinální lymfadenopatie a metastázy do obou nadledvin.

Klinické stadium v době diagnózy onemocnění tedy bylo IV. (T3N3M1b). Performance status (PS) pacientky bylo 1. Bronchoskopie odhalila přímé známky tumoru, z odebrané excize se podařilo histologicky potvrdit převážně papilární adenokarcinom. Materiál byl odeslán k vyšetření mutačního stavu EGFR, který vyšel pozitivní, byla prokázána mutace L858R na exonu 21.

Na základě této skutečnosti jsme na konci prosince 2011 zahájili léčbu gefitinibem. Již po měsíci biologické léčby se projevil její efekt jak na klinickém stavu pacientky, tak na skiagramu hrudníku, kde došlo k výrazné regresi levostranného zastínění.

Subjektivně se pacientka cítila „mnohem lépe, zlepšil se jí dech“. Z nežádoucích účinků léčby se projevil mírný průjem do 3 stolic za den, vyrážka se objevila až ve druhém měsíci terapie a její intezita se zmírnila po nasazení topického kortikosteroidu.

Na kontrolním CT hrudníku 6 měsíců po zahájení léčby bylo popsáno podstatné zlepšení plicního nálezu a mírná regrese velikosti metastáz nadledvin. Celkově byl dosavadní efekt léčby zhodnocen jako parciální regrese (PR).

Pacientka nadále pokračuje v léčbě a je pravidelně kontrolována na pneumoonkologické ambulanci Kliniky nemocí plicních a TBC (KNPT). Celou dosavadní délku léčby absolvovala pacientka ambulantně, nemusela být hospitalizována pro zhoršení stavu či komplikace související s léčbou (obrázek 1, 2, 3, 4).

Kazuistika 2

Šedesátiletý muž, bývalý kuřák, bez předchozí anamnézy plicního onemocnění, se dostavil k lékaři pro bolesti za krkem, rezistenci na pravé polovině krku a brnění levé horní končetiny.

Provedený předozadní skiagram hrudníku objevil ložiskové zastření levého horního plicního pole, následně CT hrudníku prokázalo ložisko horního laloku levé plicé, nejspíše maligního původu, metastatické postižení obou plic, dolní části krku vpravo s usurací skeletu a metastázu jater.

Na MR krku bylo popsáno metastatické postižení těl obratlů C 6-Th 3. Dále na scintigrafii skeletu maligní ložiska v přechodu C a Th páteře, v levém SI skloubení, v lopatě kosti kyčelní vlevo a v levé lopatce.

Bronchoskopické vyšetření bylo negativní stran získání morfologické diagnózy, histologickou diagnózu se povedlo získat z punkce jaterní metastázy. Jednalo se o primárně plicní adenokarcinom. Vzorek byl následně odeslán k určení mutačního stavu EGFR, který vyšel pozitivní na mutaci L858R na exonu 21.

Histologická diagnóza i mutační status byly vyšetřeny mimo naši kliniku a pacient byl k další terapii předán na KNPT, kde byla v prosinci 2011 zahájena léčba gefitinibem.

V době diagnózy se pacient nacházel v klinickém stadiu IV. (T3N3M1b), jeho PS bylo 1. Po měsíci léčby se pacient subjektivně cítil lépe, popsal úlevu bolesti v oblasti levé lopatky. Kromě mírných projevů vyrážky se nevyskytly nežádoucí účinky léčby.

Na kontrolních skiagramech hrudníku v průběhu 6 měsíců léčby nebyly známky progresu plicního ložiska, proto jsme v zavedené terapii pokračovali.

Pacient v lednu 2012 podstoupil paliativní analgetickou radioterapii cílenou na oblasti kostních metastáz, s dobrým efektem na bolesti.

Kontrolní CT hrudníku provedené 6 měsíců od zahájení biologické léčby prokázalo stabilizaci plicního ložiska, ale progresi ložiska jaterního. Některé kostní metastázy dle scintigrafie velikostně regredoaly, jiné ale byly v progresi.

Celkově byl výsledek restagingových vyšetření zhodnocen jako progresu onemocnění.

nění (PD) a léčba gefitinibem byla ukončena, pacientovi byla nabídnuta možnost 2. linie léčby pemetrexedem, která toho času probíhá (obrázek 5, 6, 7).

Diskuze, závěr

Oba uvedené případy se v mnohém podobají – doba diagnózy koncem roku 2011, shodné klinické stadium s přítomností vzdálených metastáz i PS v době určení diagnózy, léčebná odpověď je však odlišná.

Přínos léčby gefitinibem v prvním případě je jednoznačný. V případě druhém při léčbě gefitinibem jatrní metastáza a některé metastázy kostní velikostně progredovaly. Regrese části kostních metastáz mohla být způsobena paliativní zevní radioterapií. Plicní ložisko co do velikosti neprogredovalo a pacient při léčbě pocítil úlevu od části potíží ještě před zahájením analgetické radioterapie.

Doba jeho léčby gefitinibem byla 6 měsíců, což vzhledem k prognóze IV. klinického stadia NSCLC není zanedbatelné, PS pacienta se nezhoršilo a pacient mohl vstoupit do 2. linie léčby.

Toxicita léčby v obou případech byla mizivá a nebylo nutné léčbu přerušovat, redukovat dávky, či z důvodu komplikací terapie pacienty

hospitalizovat. Oba pacienti absolvovali, resp. absolvojí léčbu ambulantně.

Důvodem nevýrazného efektu léčby v případě pacienta z kazuistiky 2 je nejpravděpodobněji získání sekundární rezistence vůči inhibitoru tyrozinkinázy, chybný výsledek mutační analýzy EGFR, další možností je genetická heterogenita jak v nádoru samotném, tak v jeho metastázách – např. přítomnost rezistentní mutace T790M na exonu 20 či mutace KRAS (Kirsten-Ras onkogen), které jsou negativním prediktivním faktorem léčby. Přítomnost aktivační mutace EGFR v origu tumoru nevylučuje, že se v jeho metastáze EGFR vyskytuje ve wild-type formě či s mutací T790M na exonu 20.

Literatura

1. Tomášková M, Skříčková J, Hausnerová J, Moulis M, Robešová B, Bajarová M, Dvořáková D. Klinické zkušenosti s gefitinibem v léčbě nemocných s nemalobuněčným karcinomem plic. *Farmakoterapie* 2012; 2.
2. Skříčková J, Pešek M, Kolek V, a kol. Výsledky klinického hodnocení účinnosti a toxicity gefitinibu v rámci programu časného přístupu u nemalobuněčného karcinomu plic v České republice. *Stud. Pneumol. Phtiseol.* 2009; 69: 62–68.
3. Kolektiv autorů Astra Zeneca. *Iressa v léčbě nemalobuněčného karcinomu plic (NSCLC), nádory bronchu, plíce a pleury.* Nové léky v onkologické praxi 2011: 27–37.

4. http://ec.europa.eu/research/health/pdf/even-t06/12052011/anne-debock_en.pdf.

5. Thatcher N, Chang A, Parikh P, et al. 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.

6. Kim ES, Hirsh V, Mok T, et al. Gefitinib versus docetaxel in previously treated non-small-cell lung cancer (INTEREST): a randomised phase III trial. *Lancet* 2008; 372: 1809–1818.

7. Yang CH, Fukuoka M, Mok TS, et al. Final overall survival results from a phase III, randomised, open label, first-line study of gefitinib v. carboplatin/paclitaxel in clinically selected patients with advanced non-small cell lung cancer in Asia (IPASS) *Ann Oncol* 2010; 21(Suppl. 8): viii122–161.

8. Herbst RS, LoRusso PM, Purdum M, Ward D. Dermatologic side effects associated with gefitinib therapy: clinical experience and management. *Clin Lung Cancer* 2003; 4(6): 366–369.

9. Cappuzzo F, Bartolini S, Ceresoli GL, Tambari S, Spreafico A, Lombardo L, Gregorc V, Toschi L, Calandri C, Villa E, Crinò L. Efficacy and tolerability of gefitinib in pretreated elderly patients with advanced non-small-cell lung cancer (NSCLC). *British Journal of Cancer* 2004; 90: 82–86. doi: 10.1038/sj.bjc.6601470.

Článek přijat redakcí: 21. 6. 2012

Článek přijat k publikaci: 14. 9. 2012

MUDr. Ondřej Venclíček

Klinika nemocí plicních a TBC FN Brno
Jihlavská 20, 625 00 Brno
ondrej.venclicek@fnbrno.cz