

EXON 19 DELESYONU SAPTANAN SKUAMUZ HÜCRELİ AKCİĞER KARSİNOMU'NDA AFATİNİB TEDAVİSİ: OLGU SUNUMU

AFATİNİB TREATMENT IN SQUAMOUS CELL LUNG CARCINOMA WITH EXON 19 DELETION: CASE REPORT

Berna KÖMÜRCÜOĞLU¹ Eylem YILDIRIM¹ Pınar GÜRİSOY²
Deniz NART³ Murat AKYOL⁴

¹SBÜ İzmir Dr. Suat Seren Göğüs Hastalıkları ve Cerrahisi SUAM, Göğüs Hastalıkları Kliniği, İzmir, Türkiye

²Ege Üniversitesi Tıp Fakültesi, Tıbbi Onkoloji Bilim Dalı, İzmir, Türkiye

³Ege Üniversitesi Tıp Fakültesi, Patoloji Anabilim Dalı, İzmir, Türkiye

⁴SBÜ İzmir Dr. Suat Seren Göğüs Hastalıkları ve Cerrahisi SUAM, Tıbbi Onkoloji Kliniği, İzmir, Türkiye

Anahtar sözcükler: Afatinib, akciğer kanseri, EGFR, skuamoz hücreli karsinom

Keywords: Afatinib, EGFR, lung cancer, squamous cell lung carcinoma

Geliş tarihi: 13 / 11 / 2018

Kabul tarihi: 17 / 02 / 2019

ÖZ

Altmış altı yaşında sigara içme öyküsü olan erkek hasta öksürük, halsizlik, kilo kaybı ve kol ağrısı yakınmalarıyla başvurdu. Hastanın çekilen akciğer grafisinde sol alt zonda homojen dansite artımı izlendi. Toraks bilgisayarlı tomografide sol alt lobda lobüle konturlu kitlesel lezyon saptandı. Endobronşial biyopsi ve transbronşial iğne aspirasyon biyopsi ile skuamoz hücreli akciğer karsinomu tanısı aldı. Evrelemede beyin, kemik ve karaciğer metastazı saptandı. Hasta evre 4 skuamoz hücreli akciğer karsinomu- multipl uzak metastaz alanı M1b olarak evrelendi. Beyin metastazı için kranial radyoterapi planlandı. Hasta önerilen sistemik kemoterapiyi kabul etmedi. Patolojik preparatların genetik analizlerinde exon 19 delesyonu pozitif saptanması üzerine afatinib tedavisine başlandı. Tedavinin 3. ve 6. ayındaki değerlendirmede, hastanın primer kitlesi ve beyin metastazında bariz regresyon izlendi. Hastada aralıklı baş dönmesi ve halsizlik yakınması dışında ciddi herhangi bir ilaç yan etkisi izlenmediği görüldü. Ancak tedavinin 8. ayında baş ağrısı ve ani bilinç kaybı gelişen hastanın eksitus olduğu öğrenildi.

ABSTRACT

A 66-year-old male with a history of smoking was admitted with the symptoms of cough, malaise, weight loss and arm pain. The patient's chest radiography showed a homogeneous density in the left lower zone. Thoracic computed tomography revealed a mass lesion with a lobulated contour in the left lower lobe. Endobronchial biopsy and transbronchial needle aspiration biopsy were reported as squamous cell lung carcinoma. Brain, bone and liver metastases were detected in the staging. Patient was staged as stage 4 squamous cell lung carcinoma- multiple distant metastasis sites M1b. Cranial radiotherapy was planned for brain metastasis. The patient did not accept the systemic chemotherapy. As genetic analysis of pathological preparations showed that exon 19 deletion was positive, the patient was initiated on afatinib treatment. In the 3rd and 6th months of the treatment, the patient's primary mass and brain metastasis were markedly regressed. The patient did not have any serious side effects except intermittent dizziness and fatigue. However, he died of sudden loss of consciousness in the 8th month of the treatment.

GİRİŞ

Akciğer kanserinde tirozin kinaz inhibitörlerinin (TKI) kullanımı, özellikle epidermal büyüme hormonu reseptörü (epidermal growth factor receptor: EGFR) pozitif olan akciğer adenokanserli olgularda hem tedavi yanıt oranları hem de anlamlı yaşam süresinde avantajı sağladığından ileri evre küçük hücre dışı akciğer kanseri tedavisinde güncel kılavuzlarda yerini almıştır. Akciğer adenokanserli olgularda saptanan bu gelişmeler diğer histolojik tiplerde de genetik analizlerin yapılmasını ve TKI etkinliğinin değerlendirilmesine neden olmuştur (1,2).

Yapılan çalışmalarda bölgesel farklılık gösterilmekle beraber skuamoz hücreli akciğer karsinomunda EGFR mutasyonun % 2-10 arasında saptandığı bildirilmiştir (2,3). Ancak EGFR pozitif saptanan bu olgularda TKI'nin kullanımının etkinliğine ait çalışmalar halen yeterli sayıda değildir. Olgu sunumumuzda skuamoz hücreli akciğer karsinomunda exon 19 delesyonu saptanarak afatinib tedavisi alan evre 4 tanılı olguda tanı ve tedavi aşamasında hastalığın seyri tartışıldı.

OLGU

66 yaşında erkek hasta son bir aydır giderek artan öksürük, halsizlik, 4-5 kg kadar kilo kaybı ve kol ağrısı yakınmalarıyla başvurdu. Özgeçmişinde hipertansiyon nedeniyle ilaç kullanımı öyküsü vardı. Hastanede memur olan çalışan hasta yarım paket/gün/20 yıl sigara içmiş ve 15 yıl önce bırakmıştı. Hastanın çekilen akciğer grafisinde sol alt zonda homojen dansite artımı izlenmesi üzerine Toraks bilgisayarlı tomografi (Toraks BT) çekildi. Toraks BT'de sol alt lobda lobüle konturlu kitlesel lezyon izlendi. Fleksibl bronkoskopide sol alt lob superior segment ağzı dar mukozası infiltrate olarak izlendi, endobronşial biyopsi (EBB) ve transbronşial iğne aspirasyon biyopsisi (TBİAB) yapıldı. Patoloji sonucu skuamoz hücreli akciğer karsinomu olarak rapor edildi. Evreleme amaçlı çekilen pozitron emisyon tomografi/bilgisayarlı tomografi (PET-BT)'de

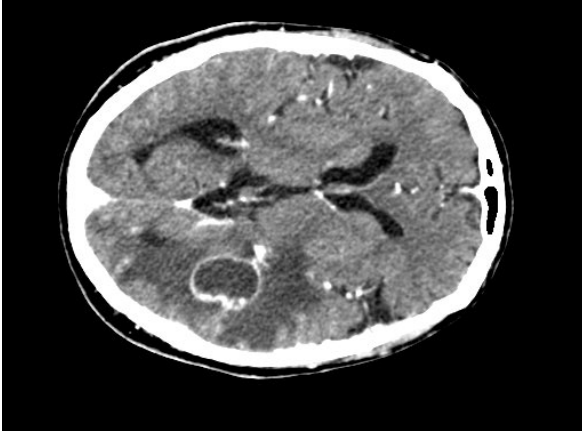
sol alt lobda 3 cm kitlede (SUV max:6,3), lobar, interlober ve karinal lenf nodunda, karaciğerde 1 cm lezyonda ve humerusda patolojik düzeyde artmış tutulum saptandı (Resim 1). Beyin manyetik rezonans görüntülemesi (Beyin MRG)'nde sol temporo-okspital bölgede 3 cm çaplı kistik soliter metastaz ve çevresinde ödem alanları izlendi (Resim 2). Hasta evre 4 skuamoz hücreli akciğer karsinomu-multipıl uzak metastaz alanı (M1b) olarak evrelendi. Öncelikle beyin için kranial radyoterapi (RT) planlandı.

Hasta kranial RT sonrasında önerilen sistemik kemoterapiyi kabul etmedi. Patolojik preparatları yeniden değerlendirildi ve genetik analizlerinden EGFR, anaplastic lymphoma kinase (ALK) ve ROS-1 istendi. Exon 19 delesyonu saptanan hastaya endikasyon dışı ilaç başvurusuyla afatinib tedavisi başlandı.

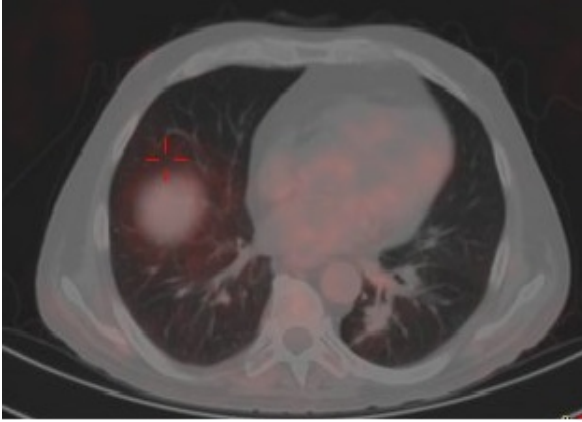
Tedavinin 3. ve 6. ayındaki değerlendirmede, hastanın PET-BT (Resim 3) ve Beyin MRG (Resim 4) tetkiklerinde bariz regresyon izlendi. Takibinde zaman zaman olan baş dönmesi ve halsizlik yakınması dışında ciddi herhangi bir ilaç yan etkisi izlenmediği görüldü. Yapılan nörolojik muayenesi normal olan ve ECOG 1 olarak değerlendirilen olguda tedaviye devam edildi. Ancak tedavinin 8. ayında baş ağrısı ve ani bilinç kaybı gelişen hastanın evinde eksitus olduğu öğrenildi.



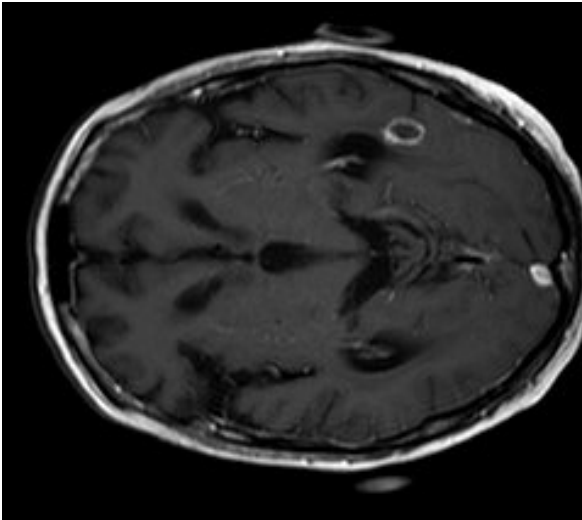
Resim 1. İlk tanıda PET-BT görüntüleme; sol alt lobda tümör (SUV max :6.3)



Resim 2. Beyin MRG kistik metastaz



Resim 3. Tedavinin 6. ayında kontrol PET-BT'de regresyon izlendi.



Resim 4. Tedavinin 6. ayında Beyin MRG'da metastazda regresyon izlendi.

TARTIŞMA

Skuamoz hücreli akciğer karsinomu, tüm akciğer kanserlerinin % 20-30'unu oluşturur ve EGFR mutasyonu adenokansere göre daha nadir görülmektedir. Çeşitli serilerde EGFR mutasyonu %2-10 arasında görüldüğü bildirilmiştir (1-3). EGFR mutasyon oranlarındaki düşüklük skuamoz hücreli akciğer karsinomunun etiolojisinde sigaranın ağırlık olarak rol oynaması ve potansiyel onkogenik mutasyonların yapısının (fibroblast growth factor reseptör 1: FGFR1 amplifikasyonu, phosphoinositide 3-kinase: PI3K anormallikleri, diskoidin domain reseptör: DDR mutasyonları vb.) adenokanserden farklı olmasına bağlıdır (3-5).

Skuamoz hücreli akciğer karsinomunda EGFR pozitif olan olgularda TKI inhibitörlerinin tedavide etkinliği ile ilgili geniş serili çalışmalar yoktur. Ancak genel kanı olarak TKI tedavisine yanıtın, adenokansere göre daha kötü olduğu bildirilmektedir (6). Skuamoz hücreli akciğer karsinomunda EGFR mutasyonu saptanmasına rağmen, TKI tedavisine karşı rezistansının artmış PIK3CA (phosphoinositide-3-kinase, catalytic, alpha polypeptide) engelleyici mutasyonlara bağlı olabileceği düşünülmektedir (7-9).

Afatinib, ikinci jenerasyon irreversibl TKI inhibitörüdür. Birinci kuşak TKI'ye (erlotinib ve gefinib) göre santral sinir sistemine geçişi ve beyin metastazlarına etkinliğinin daha yüksek olduğu çalışmalarda bildirilmiştir (7). Skuamoz hücreli akciğer karsinomu tanılı olgularda ikinci hat tedavide etkinliği Lux-Lung 8 çalışmasında gösterilmiştir (8).

Olgumuzda palyatif kraniyal RT'yi takiben ilk hat tedaviye afatinib ile başlandı. Ara kontrollerinde 3-6 ayda hem akciğer, hem de kranial lezyonda parsiyel regresyon izlendi, Ancak hastanın baş ağrısı ve denge problemleri aralıklı olarak devam etti. Olgunun kesin eksitus nedeni bilinmiyor. Ancak beyin MRG'da radyolojik regresyon izlenmesine rağmen baş ağrısı ve denge probleminin devam etmesi nedeniyle hastada leptomenengial yayılım olabileceği düşünüldü.

Literatürde olgu serilerinde TKI yanıtın skuamoz hücreli akciğer karsinomunda adenokansere göre daha düşük olduğu bildirilmiştir. Josi çalışmasında median progresyonsuz sağkalım süresi (progression-free survival: PFS) 5 ay, median genel sağkalım (overall survival: OS) 13,4 ay bildirilmiş ve tedavi yanıt oranlarının skuamoz hücreli akciğer karsinomunda, adenokanser olgularına (PFS 8-12 ay ve OS 21

ay) göre bariz düşük olduğu ifade edilmiştir (6,7,9).

Skuamoz hücreli akciğer karsinomu tedavisinde EGFR TKI'lar günümüzde önemli ancak adenokansere göre daha sınırlı etkinliğe sahiptir, anti-EGFR tedavisinden en çok yarar görecektir hasta grubunu belirlemek için yeni biyobelirteçler geliştirilmelidir.

KAYNAKLAR

1. Russo A, Franchina T, Ricciardi GR, Picone A, Ferraro G, Zanghi M, Toscano G, Giordano A, Adamo V. A decade of EGFR inhibition in EGFR- mutated non small cell lung cancer (NSCLC): old successes and future perspectives. *Oncotarget* 2015;6(29): 26814–25.
2. Cho SH, Park LC, Ji JH, Park S, Hwang DW, Lee JY, Choi YL, Han JH, Sun JM, Ahn JS, Park K, Ahn MJ. Efficacy of EGFR tyrosine kinase inhibitors for non-adenocarcinoma NSCLC patients with EGFR mutation. *Cancer Chemother Pharmacol* 2012;70(2):315–20.
3. Xu J, Zhang Y, Jin B, Chu T, Dong X, Yang H, Wu D, Lou Y. Efficacy of EGFR tyrosine kinase inhibitors for non-adenocarcinoma lung cancer patients harboring EGFRsensitizing mutations in China. *J Cancer Res Clin Oncol* 2016;142(6): 1325–30.
4. Hirsh V. New developments in the treatment of advanced squamous cell lung cancer: focus on afatinib. *OncoTargets and therapy* 2017;10: 2513-26.
5. Hall PE, Spicer J, Popat S. Rationale for targeting the ErbB family of receptors in patients with advanced squamous cell carcinoma of the lung. *Future Oncol* 2015;18:1–17.
6. Joshi A, Zanwar S, Noronha V, Patil V, Chougule A, Kumar R, Janu A, Mahajan A, Kapoor A, Prabhash K. EGFR mutation in squamous cell carcinoma of the lung: does it carry the same connotation as in adenocarcinomas? *Onco Targets Ther* 2017;10:1859-63.
7. Vavalà T. Role of afatinib in the treatment of advanced lung squamous cell carcinoma. *Clin Pharmacol* 2017;9:147-57.
8. Soria JC, Felip E, Cobo M, Lu S, Syrigos K, Lee KH, Göker E, Georgoulas V, Li W, Isla D, Guclu SZ, Morabito A, Min YJ, Ardizzoni A, Gadgeel SM, Wang B, Chand VK, Goss GD; LUX-Lung 8 Investigators. Afatinib versus erlotinib as second-line treatment of patients with advanced squamous cell carcinoma of the lung (LUX-Lung 8): an open-label randomised controlled phase 3 trial. *Lancet Oncol* 2015;16:897-907.
9. Goss GD, Spaans JN. Epidermal Growth Factor Receptor Inhibition in the Management of Squamous Cell Carcinoma of the Lung. *Oncologist* 2016;21(2):205-13.

Yazışma Adresi:

Dr. Eylem Yıldırım
SBÜ İzmir Dr. Suat Seren Göğüs Hastalıkları ve Cerrahisi SAUM, Göğüs Hastalıkları Kliniği, İzmir, Türkiye
eylem.yildirim@saglik.gov.tr

Berna Kömürcüoğlu 0000-0002-2877-242X
Eylem Yıldırım 0000-0002-3998-2139
Pınar Gürsoy 0000-0002-1392-6753
Deniz Nart 0000-0002-8100-6978
Murat Akyol 0000-0002-0886-3559