

Infekcja SARS-CoV-2 u chorego na raka gruczołowego z mutacją w genie EGFR leczonego erlotynibem — opis przypadku

SARS-CoV-2 infection in a patient with adenocarcinoma with a mutation in the EGFR gene treated with erlotinib — a case report

Justyna Cabaj¹, Julia Bargieł¹, Marta Lato¹, Kinga Sobota¹, Anna Toczek¹, Paweł Krawczyk², Robert Kiesko², Izabella Drogoń²

¹ Studenckie Koło Naukowe przy Katedrze i Klinice Pneumonologii, Onkologii i Alergologii Uniwersytetu Medycznego w Lublinie; 20-090 Lublin ul. Jaczewskiego 8, PL,

² Katedra i Klinika Pneumonologii, Onkologii i Alergologii Uniwersytetu Medycznego w Lublinie; 20-090 Lublin ul. Jaczewskiego 8, PL

Streszczenie

Wstęp: Globalna pandemia COVID-19 stanowi wyzwanie terapeutyczne dla opieki zdrowotnej, zwłaszcza wśród chorych onkologicznych. Pacjenci powyżej 60 roku życia z niedrobnokomórkowym rakiem płuca są szczególnie narażeni na infekcję COVID-19 i cięższy przebieg choroby.

Opis przypadku: Publikacja zawiera opis przypadku 65-letniego chorego z rozpoznaniem raka gruczołowego płuca z mutacją aktywującą L858R w eksonie 21 genu EGFR, zakwalifikowanego do leczenia inhibitorem kinazy tyrozynowej EGFR — erlotynibem, u którego wykryto infekcję wirusem SARS-CoV-2. W związku z zakażeniem postanowiono wstrzymać leczenie na okres 2 tygodni. Przebieg zakażenia SARS-CoV-2 nie spowodował destabilizacji choroby. Łagodny przebieg infekcji spowodował, że nie doszło u chorego do cięższych powikłań wymagających hospitalizacji, wobec czego nie było podstaw do odstawienia na dłuższy czas terapii IKT.

Wnioski: Zastosowanie terapii ukierunkowanej molekularnie lub immunoterapii przekłada się na remisję choroby i długotrwałe przeżycie chorych z nowotworem. W przypadku infekcji COVID-19 u większości pacjentów z rakiem zaleca się wstrzymanie terapii. Jednak ryzyko progresji raka sprawia, że decyzja, czy należy przerwać leczenie pozostaje dyskusyjna.

Słowa kluczowe: rak płuca, COVID-19, mutacja EGFR, erlotynib

Abstract

Background: The global COVID-19 pandemic poses a therapeutic challenge for healthcare, especially among cancer patients. Patients over 60 years of age with non-small cell lung cancer are particularly at risk of COVID-19 infection and a more severe course of the disease.

Case Report: The publication describes the case of a 65-year-old patient with diagnosed lung adenocarcinoma with a L858R activating mutation in exon 21 of the EGFR gene, qualified for treatment with the EGFR tyrosine kinase inhibitor - erlotinib, who was infected with SARS-CoV-2 virus. Due to the infection, it was decided to suspend the treatment for a period of 2 weeks. The passage of SARS-CoV-2 infection did not destabilize the disease. The mild course of the infection prevented the patient from developing more severe complications requiring hospitalization, so there was no reason to discontinue IKT therapy for a longer period of time.

Conclusions: The use of molecularly targeted therapy or immunotherapy translates into disease remission and long-term survival of cancer patients. In the case of infection COVID-19 in the majority of cancer patients, it is recommended to suspend therapy. However, the risk of cancer progression makes the decision whether or not treatment should be discontinued.

Key words: lung cancer, COVID-19, EGFR mutation, erlotinib

Otrzymano: 05-05-2021 → Zaakceptowano: 07-12-2021 → Opublikowano: 08-12-2021

✉ Justyna Cabaj, e-mail: justyna.99@vp.pl — adres prywatny w dyspozycji Redakcji

Wstęp

Rak płuca odpowiada za największą liczbę zgonów z powodu nowotworów na świecie [1]. Pomimo postępów w leczeniu wskaźniki zachorowalności i śmiertelności wciąż wzrastają. Analiza GLOBOCAN z 2018 roku zaraportowała 2,09 milionów nowych przypadków zachorowań na raka płuca i 1,76 milionów zgonów z powodu raka płuca na świecie [2]. Rozróżnia się dwa główne typy histologiczne: drobnokomórkowy rak płuca (DRP) oraz niedrobnokomórkowy rak płuca (NDRP). NDRP stanowi około 85% wszystkich przypadków raka płuca. Obejmuje różne podtypy, takie jak rak gruczołowy, rak płaskonabłonkowy i rak wielkomórkowy. Najczęściej występującym podtypem jest rak gruczołowy stanowiący 45% przypadków NDRP.

Najważniejszym czynnikiem ryzyka rozwoju raka płuca jest palenie, szczególnie wśród populacji męskiej. Używanie papierosów z filtrem, który obniża ilość substancji smolistych dostających się do płuc, koreluje ze wzrostem zachorowań na gruczolakoraka płuc, co związane jest silniejszą inhalacją karcynogenów do drobnych dróg oddechowych. Inne związki mogące wywierać wpływ na rozwój nowotworu stanowią azbest, radon, nikiel, kadm, chrom, krzemionka i arsen. Rozwój badań molekularnych na początku XX wieku pozwolił na identyfikację podłoża genetycznego choroby wykazując obecność mutacji lub rearanżacji genów TP53, MYC, BCL2 w raku drobnokomórkowym i genów EGFR, KRAS, MET, BRAF, NTRK, ROS1, ALK, RET, PIK3CA w raku niedrobnokomórkowym [3]. Odsetek chorych na NDRP o typie innym niż płaskonabłonkowy z mutacją genu dla receptora naskórkowego czynnika wzrostu EGFR (ang. *epidermal growth factor receptor* wynosi 10–15 (u chorych rasy kaukaskiej) do ponad 40% (u chorych rasy azjatyckiej) [4].

Delecja w eksonie 19 oraz substytucja w kodonie 858 (L858R) w eksonie 21 stanowi 80-90% mutacji w obrębie domeny kodującej kinazę tyrozynową genu EGFR [4].

Rak płuca objawia się kaszlem, krwiotokiem, bólem w klatce piersiowej, dusznością i/lub chrypką. W przypadku gruczolakoraka często występują przerzuty do mózgu manifestujące się bólem głowy, wymiotami, zaburzeniami pola widzenia, drgawkami lub deficytami neurologicznymi. Po wykonaniu odpowiednich badań laboratoryjnych, obrazowych oraz ocenie histopatologicznej możliwa jest ocena typu histologicznego i stopnia zaawansowania raka.

W zależności od stanu ogólnego pacjenta, stadium zaawansowania nowotworu i chorób towarzyszących stosowane są różne metody leczenia.

- W przypadku raka o niskim stopniu zaawansowania (stadium I, II oraz IIIA) stosuje się leczenie operacyjne często w skojarzeniu z chemioterapią i radioterapią.
- U chorych w stopniu IIIB terapią z wyboru jest chemioradioterapia, a w przypadku braku możliwości jej zastosowania, postępowanie jest takie jak u chorych na NDRP w stadium uogólnienia.

Terapia chorych z odległymi przerzutami (stopień IV) ma na celu zmniejszenie dolegliwości i objawów postępującej choroby oraz wydłużenie czasu życia. W tym celu stosuje się chemioterapię, immunoterapię lub terapię ukierunkowaną molekular-

nie [5]. Leczenie ukierunkowane molekularnie raka płuca z mutacją genu EGFR możliwe jest dzięki zastosowaniu inhibitorów kinazy tyrozynowej (IKT). IKT hamują wewnątrzkomórkową fosforylację EGFR co prowadzi do zatrzymania różnicowania, proliferacji i angiogenezy komórek. IKT EGFR dzielą się na trzy generacje. Erlotinib oraz gefitynib to odwracalne IKT pierwszej generacji. Są skuteczne w przypadku obecności najczęstszych mutacji w eksonie 19 i 21. Nieodwracalne IKT drugiej generacji, do których należą afatinib i dakomitynib, wykazują szersze spektrum działania. Blokują one przekazywanie sygnałów utworzonych przez receptory ErbB1 (EGFR), ErbB2 (HER2), ErbB3 i ErbB4 oraz mogą być skuteczne w przypadku obecności rzadkich mutacji w eksonach 18, 19, 20 i 21. Możliwe jest nabycie oporności na IKT pierwszej i drugiej generacji. Ozymertynib, nieodwracalny IKT trzeciej generacji, poprzez działanie na komórki z mutacją T790M w eksonie 20 genu EGFR przełamuje oporność na leczenie IKT EGFR starszych generacji, ale może być też stosowany w 1. linii leczenia u chorych na NDRP niezależnie od rodzaju mutacji w eksonach 18-21 genu EGFR [6].

Globalna pandemia COVID-19 stanowi wyzwanie terapeutyczne dla opieki zdrowotnej, zwłaszcza wśród chorych onkologicznych. Analiza retrospektywna z Wuhan wykazała, że ryzyko infekcji COVID-19 było 2,31 razy większe wśród chorych z chorobą nowotworową niż u osób zdrowych. Palenie tytoniu, wiek, płeć męska, stan choroby nowotworowej, zły stan sprawności (≥ 2 wg skali ECOG) i leczenie hydroksychlorochiną z azytromycyną stanowiły czynniki ryzyka zwiększonej 30-dniowej śmiertelności wśród chorych na COVID-19 [7]. Wizyty w szpitalu podczas pandemii oraz stosowanie leków o działaniu immunosupresyjnym stanowią główne czynniki sprzyjające infekcji COVID-19 u chorych na nowotwory płuc [8].

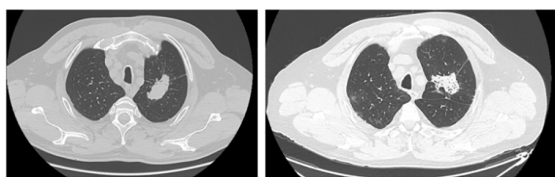
Badanie przeprowadzone w Chinach, wykazało, że chorzy na NDRP powyżej 60 roku życia są szczególnie narażeni na infekcję COVID-19 i cięższy przebieg choroby. Wiele objawów ze strony układu oddechowego w COVID-19 tj. duszność, kaszel, gorączka pokrywa się z objawami raka płuca. Stwarza to trudność w diagnostyce różnicowej pomiędzy tymi dwoma jednostkami chorobowymi. Rozpoznanie COVID-19 jest zwykle dokonywane na podstawie wywiadu klinicznego i testu PCR i/lub testu antygenowego w próbce z wydzieliny jamy nosowogardłowej. Pomocne jest także rozpoznanie typowych zmian widocznych w tomografii komputerowej klatki piersiowej. U 75% chorych obecne są wieloogniskowe zmętnienia typu matoowego szkła z predylekcją do płatów dolnych [9]. Badanie przeprowadzone w Nowym Jorku wśród chorych na raka płuca ze współistniejącą infekcją SARS-CoV2 wykazało konieczność hospitalizacji u 62% pacjentów, z czego 21% wymagało hospitalizacji na OIOM. Spośród 102 chorych biorących udział w badaniu, 25% zmarło. Przeżycie było w większym stopniu zależne od współwystępowania POChP (przewlekłej obturacyjnej choroby płuc) i palenia tytoniu niż histologii guza lub ekspresji PD-L1 (ang. *programmed death ligand 1*) na komórkach nowotworowych [10].

Opis przypadku

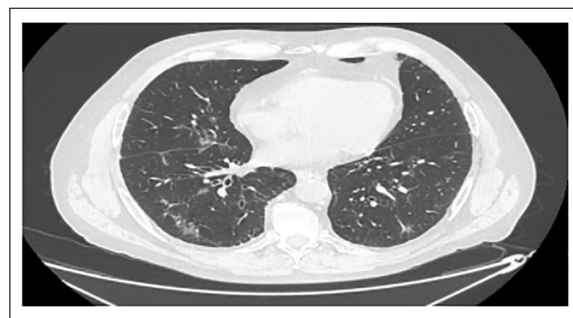
U niepalącego mężczyzny w wieku 65 lat w kwietniu 2020 roku rozpoznano raka gruczołowego płuca z mutacją aktywującą L858R w eksonie 21 genu EGFR. Według 8 klasyfikacji TNM stwierdzono IV stopień zaawansowania choroby nowotworowej. Chory został zakwalifikowany do leczenia inhibitorem kinazy tyrozynowej EGFR — erlotynibem w ramach programu lekowego B.6 NFZ. Był pod stałą obserwacją, zgłaszając się co miesiąc do kliniki celem oceny skuteczności i kontynuacji leczenia. Chory początkowo uzyskał częściową remisję, a jego stan kliniczny określano jako dobry według skali ECOG (stopień sprawności 1).

Wyniki badań laboratoryjnych pozostawały akceptowalne. W październiku 2020 roku pacjent zgłosił się do kliniki w celu rutynowej kontroli. Wykonano test genetyczny (RT_PCR) pozwalający wykryć RNA wirusa w wymazie z nosogardła. Wynik wykonanego testu wyszedł pozytywny. Chory nie wykazywał ostrych objawów infekcji. W związku z zakażeniem postanowiono wstrzymać leczenie na okres 2 tygodni. W badaniach tomografii komputerowej (TK) zaobserwowano dość liczne, rozsiane ogniska zaburzeń upowietrznienia miąższu płucnego o charakterze zmleczenia oraz pasmowate zwłóknienia, głównie w lokalizacji obwodowej, związane z infekcją SARS-CoV-2.

Po przebyciu COVID-19 chory zgłosił się do kliniki celem dalszego leczenia nowotworu. W wykonanym TK określono stabilizację choroby nowotworowej według kryteriów RECIST (ang. *Response Evaluation Criteria in Solid Tumors*). Stan sprawności pozostawał dobry, a wyniki badań laboratoryjnych były akceptowalne. Po uzyskaniu pisemnej zgody pacjenta, zdecydowano o wydaniu leku na kolejny cykl leczenia. Pierwszą dawkę chory przyjął w czasie hospitalizacji, pozostając pod obserwacją. Po kolejnym miesiącu leczenia stan pacjenta był zadowalający. Obecnie chory zgłasza się do kliniki cyklicznie w odstępach miesięcznych w celu kontynuacji leczenia. Na kolejnych wizytach (w styczniu i lutym bieżącego roku) stan pacjenta oceniano jako dobry, a wyniki badań laboratoryjnych pozostają akceptowalne. W ostatnio wykonanym badaniu TK nadal obserwowano stabilizację zmian ogniskowych.



Ryc. 1. Porównanie zmian nowotworowych na przestrzeni 8 miesięcy (od lewej: kwiecień 2020 w momencie rozpoznania choroby, listopad 2020 — stabilizacja choroby)



Ryc. 2. Dyskretne zmiany COVID-19, listopad 2020

Dyskusja

W obliczu trwającej pandemii COVID-19 chorzy z nowotworami klatki piersiowej, w tym chorzy na raka płuca, odznaczają się wysokim ryzykiem hospitalizacji i śmiertelności w porównaniu z populacją ogólną. Dotychczasowe raporty wskazują jednak, że bardzo niewielu chorych zmarło z powodu postępującej choroby nowotworowej, a większość umierała z powodu powikłań samego COVID-19. Ponadto czynnikami determinującymi nasilenie COVID-19 były głównie takie cechy jak palenie tytoniu, starszy wiek czy choroby współistniejące, natomiast cechy specyficzne dla nowotworu, w tym wcześniejsza operacja czy terapia ogólnoustrojowa nie miały istotnego wpływu na ciężkość przebiegu infekcji [10]. Warto wspomnieć również, że sam rodzaj terapii systemowej, w tym inhibitorami kinaz, chemioterapią i immunoterapią nie wpływał na przeżycie tych pacjentów [11]. Ze względu na to, że zastosowanie terapii ukierunkowanej molekularnie lub immunoterapii przekłada się na remisję choroby i długotrwałe przeżycie chorych, decyzja o przerwaniu leczenia z powodu zakażenia SARS-CoV-2 stanowi wyzwanie zarówno dla pacjenta jak i dla lekarzy.

W opisanym przypadku u chorego uzyskano częściową remisję choroby po rozpoczęciu leczenia erlotynibem, a następnie przez cały okres leczenia utrzymano stabilizację choroby według kryteriów RECIST służących do radiologicznej oceny odpowiedzi na leczenie guzów litych. Podczas każdej wizyty u chorego przeprowadzano badania diagnostyczne (morfologia krwi, enzymy wątrobowe, elektrolity, markery funkcji nerek) niezbędne do kontroli leczenia i mające na celu monitorowanie pojawienia się działań niepożądanych leku (w tym hepatotoksyczność). Przejście zakażenia SARS-CoV-2 nie spowodowało destabilizacji choroby i nie wpłynęło negatywnie na proces leczenia. Poza ogniskowymi zmianami w obrazie tomografii komputerowej związanymi z przebytą infekcją SARS-CoV-2 nie zaobserwowano większych powikłań. Chory nie wykazywał również ostrych objawów infekcji, w związku z czym zdecydowano się na kontynuację leczenia erlotynibem. Przy ostatnich przyjęciach, które odbyły się w tym roku, stan kliniczny pacjenta określano jako dobry, a jakość życia nie uległa pogorszeniu. Łagodny przebieg infekcji spowodował, że nie doszło u chorego do cięższych powikłań wymagających hospitalizacji, wobec czego nie było podstaw do odstawienia na dłuższy czas terapii IKT.

Dotychczas opisano przypadek chorego na zaawansowanego gruczolakoraka płuca z mutacją w genie EGFR, który pomimo rozpoznania COVID-19 i obecności objawów choroby (gorączka, duszności, kaszel) kontynuował po krótkiej przerwie leczenie terapią ukierunkowaną molekularnie (ozymertynib) [12]. Ozymertynib jest silnym inhibitorem EGFR. Doniesiono (wyniki niepublikowane), że jest on jednym z 24 zatwierdzonych przez FDA leków wykazujących aktywność in vitro przeciwko SARS-CoV-2 [13].

Jednym z pierwszych badań, które wykazały, że inhibitory kinazy tyrozynowej mogą mieć znaczącą aktywność przeciw-wirusową, było zidentyfikowanie EGFR jako kofaktora wejścia HCV do ludzkich komórek gospodarza [14]. EGFR jest również wykorzystywany przez różne wirusy, w tym wiele wirusów układu oddechowego, w celu uniknięcia odpowiedzi immunologicznej gospodarza [15]. Dodatkowo badania sugerują, że hamowanie sygnalizacji EGFR może zapobiegać nadmiernej reakcji zwłóknienia, zachodzącej w wyniku infekcji wirusem SARS-CoV-2 [16].

Wnioski

W obliczu pandemii COVID-19 bardzo ważne jest, aby podejmować ostrożne decyzje dotyczące procedur leczniczych, zwłaszcza wśród chorych leczonych systemowo z powodu raka płuca. Zastosowanie terapii ukierunkowanej molekularnie lub immunoterapii przekłada się na remisję choroby i długotrwałe przeżycie chorych z nowotworem. W przypadku infekcji COVID-19 u większości pacjentów z rakiem zaleca się wstrzymanie terapii. Jednak ryzyko progresji raka sprawia, że decyzja, czy należy przerwać leczenie pozostaje dyskusyjna.

Bibliografia

1. Wojciechowska U., Olasek P., Czauderna K. *et al.* Nowotwory złośliwe w Polsce w 2014 roku. Centrum Onkologii — Instytut, 2016.

2. Bade B.C. i Dela Cruz C.S. *Lung Cancer 2020: Epidemiology, etiology and prevention*. Clin Chest Med, 2020. strony 1–24.
3. Siddiqui F. i Siddiqui A.H. *Lung cancer*, 2020. dostępny w Internecie: <https://www.statpearls.com/articlelibrary/viewarticle/24489/>.
4. Díaz-Serrano A., Gella P., Jiménez E. *et al.* Targeting EGFR in lung cancer: current standards and developments. Drugs, 2018. strony 893–911.
5. Clark S.B. i Alsubait S. *Non-small cell lung cancer*, 2021. dostępny w Internecie: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK430685/>.
6. Shah R. i Lester J.F. Tyrosine kinase inhibitors for the treatment of EGFR mutation-positive non-small-cell lung cancer: a clash of the generations. Clin Lung Cancer, 2020. strony e216–e228.
7. Sha Z., Chang K., Mi J. *et al.* The impact of the COVID-19 pandemic on lung cancer patients. Ann Palliat Med, 2020. strony 3373–3378.
8. Addeo A., Obeid M. i Friedlaender A. COVID-19 and lung cancer: risks, mechanisms and treatment interactions. J Immunother Cancer, 2020.
9. Rogado J., Pangua C., Serrano-Montero G. *et al.* Covid-19 and lung cancer: a greater fatality rate? Lung Cancer, 2020. strony 19–22.
10. Luo J., Rizvi H., Preeshagul I. *et al.* COVID-19 in patients with lung cancer. Ann Oncol, 2020. strony 1386–1396.
11. Garassino M.C., Whisenant J.G., Huang L.H. *et al.* COVID-19 in patients with thoracic malignancies (TERAVOLT): first results of an international, registry-based, cohort study. Lancet Oncol, 2020. strony 914–922.
12. Zhang H., Xie C. i Huang Y. Treatment and outcome of a patient with lung cancer infected with severe acute respiratory syndrome Coronavirus-2. J Thorac Oncol, 2020. strony e63–e64.
13. Soria J.C., Ohe Y., Vansteenkiste J. *et al.* Osimertinib in untreated EGFR-mutated advanced non-small-cell lung cancer. N Engl J Med, 2018. strony 113–125.
14. Lupberger J., Zeisel M.B., Xiao F. *et al.* EGFR and EphA2 are host factors for hepatitis C virus entry and possible targets for antiviral therapy. Nat Med, 2011.
15. Ueki I.F., Min-Oo G., Kalinowski A. *et al.* Respiratory virus-induced EGFR activation suppresses IRF1-dependent interferon λ and antiviral defense in airway epithelium. J Exp Med, 2013.
16. Weisberg E., Parent A., Yang P.L. *et al.* Repurposing of Kinase Inhibitors for Treatment of COVID-19. Pharm Res, 2020.

Wkład autorów/authors' contribution: Justyna Cabaj – redakcja opisu przypadku, zebranie bibliografii; Julia Bargieł – redakcja opisu przypadku, zebranie bibliografii; Marta Lato – redakcja dyskusji, opracowanie wniosków, zebranie bibliografii; Kinga Sobota – redakcja wstępu, zebranie bibliografii; Anna Toczek – redakcja wstępu, zebranie bibliografii; Paweł Krawczyk – zebranie materiału, korekta artykułu; Robert Kieszko – korekta artykułu; Izabella Drogoń – korekta artykułu

Komentarz:

Po naniesieniu poprawek zgodnie z sugestią recenzenta praca może być opublikowana w PrzypadkiMedyczne.pl. W obecnej formie stanowi ciekawe i nowatorskie ujęcie tematu. Zatwierdzam do publikacji.

prof. dr hab. Brygida Knysz