

Przypadek ulegającego progresji raka oskrzelikowo-pęcherzykowego u 75-letniego mężczyzny

Madhava Baikadi, MD, Christine Lovly, MD, PhD, Leora Horn, MD, MSc, Karen L. Reckamp, MD, MS, Krista Noonan, MD, Janessa Laskin, MD, FRCPC, Gloria J. Morris, MD, PhD

Semin Oncol 2013, 40: e1-e8.

Dr Baikadi,
Northeast Radiation
Oncology Center,
Scranton, PA,
Stany Zjednoczone.

Dr Lovly,
Vanderbilt-Ingram Cancer Center,
Nashville, TN,
Stany Zjednoczone.

Dr Horn,
Vanderbilt-Ingram Cancer Center,
Nashville, TN,
Stany Zjednoczone.

Dr Reckamp,
City of Hope Comprehensive
Cancer Center,
Duarte, CA,
Stany Zjednoczone.

Dr Noonan,
Medical Oncology Fellow, BC
Cancer Agency,
University of British Columbia,
Vancouver,
Kanada.

Dr Laskin,
Assistant Professor of Medicine,
Division of Medical Oncology, BC
Cancer Agency,
University of British Columbia,
Vancouver,
Kanada.

Niedrobnokomórkowy rak płuca (non-small cell lung cancer, NSCLC) jest najczęstszym nowotworem na świecie, wiążącym się z największą śmiertelnością z przyczyn onkologicznych.^{1,2} Podtypem niedrobnokomórkowego raka gruczołowego jest rak oskrzelikowo-pęcherzykowy (lub oskrzelowo-pęcherzykowy) (bronchio- lub bronchoalveolar carcinoma, BAC), cechujący się wyjątkową reaktywnością na stosowane obecnie standardowe schematy chemioterapii. W Principles of Pathologic Review przedłożonych przez National Comprehensive Cancer Network (NCCN) opisano, że cechą histologiczną tego nowotworu jest rozsiew jego komórek wzdłuż istniejących wcześniej struktur pęcherzykowych (szerzy się on wzdłuż przegród międzypęcherzykowych), przy czym nie dochodzi do naciekania podścieliska, opłucnej ani naczyń chłonnych.¹ Zgodnie z klasyczną interpretacją immunohistochemiczną, typ zwany dawniej nieśluzowym BAC wykazuje ekspresję tarczycowego czynnika transkrypcyjnego 1 (thyroid transcription factor, TTF-1) oraz CK7, ale nie CK20. Typ określany dawniej mianem śluzowego BAC wykazuje ekspresję CK7 i CK20, a nie wykazuje ekspresji TTF-1.¹ Inne klasyfikacje podtypów zostały omówione przez Laskin i wsp. w jednym z wcześniejszych numerów *Seminars in Oncology*.³ Klasyfikacje zostały później uaktualnione przez American Thoracic Society w International Multidisciplinary Classification.⁴ Uwzględniono w nich wówczas raka gruczołowego *in situ*, minimalnie inwazyjnego raka gruczołowego, inwazyjnego raka gruczołowego (w tym dawny typ nieśluzowego BAC) oraz odmiany inwazyjnego raka gruczołowego (w tym dawny typ śluzowego BAC).³ W czasie przygotowania tego doniesienia opublikowano opracowania podkreślające rolę profilowania molekularnego, pozwalającego na bardziej szczegółową klasyfikację BAC.^{5,6}

Badania molekularne stają się w istocie główną metodą braną pod uwagę podczas wyboru strategii leczenia chorych na NSCLC. Okazuje się jednak, że w tych podklasyfikacjach BAC jest również nowotworem o wyjątkowych cechach. Typ BAC, zwany dawniej nieśluzowym (szerzący się wzdłuż przegród pęcherzykowych), może częściej wykazywać mutacje genu *EGFR*,¹ podczas gdy w typie zwanym śluzowym BAC mutacja ta zazwyczaj nie występuje, często natomiast obserwuje się mutację genu *K-RAS*, która w pewnych badaniach okazała się czynnikiem pozwalającym przewidzieć odpowiedź na chemioterapię z użyciem pochodnych platyny i winorelbiny lub leczenie inhibitorem kinazy tyrozynowej (tyrosine kinase inhibitor, TKI) receptora naskórkowego czynnika wzrostu (epidermal growth factor receptor, EGFR).^{7,8} Rearanżacje genomowe *ALK* kinazy tyrozynowej (w tym mutacje *EML4-ALK*) są obecnie opisywane u 2-7% chorych na gruczołowego NSCLC, a w takich sytuacjach nowotwór jest oporny na TKI EGFR.^{4,9} Po uwzględnieniu wszystkich tych cech molekularnych trzeba stwierdzić, że

wybór optymalnej metody leczenia chorych na BAC jest trudny. Autorzy przedstawiają przypadek mężczyzny w podeszłym wieku, u którego przeprowadzono resekcję BAC we wczesnym stopniu zaawansowania, oraz trudności w podejmowaniu decyzji terapeutycznych w sytuacji, gdy doszło do dynamicznej progresji nowotworu.

OPIS PRZYPADKU

Omawiany chory to 75-letni mężczyzna rasy kaukaskiej, palący w przeszłości niewiele papierosów. Po raz pierwszy zgłosił się w 2009 r. z powodu nieprawidłowego wyniku tomografii komputerowej (TK) klatki piersiowej, w której uwidoczono guzek wielkości 1,3 cm w płacie środkowym prawego płuca. Guzek był jedyną zmianą widoczną w wykonanej następnie pozytonowej tomografii emisyjnej (PET) z użyciem fluorodeoksyglukozy (FDG). Podczas bronchoskopii nie stwierdzono żadnych zmian w oskrzelach, a w materiale pobranym drogą biopsji szczoteczkowej oraz w popłuczynach z oskrzeli nie stwierdzono komórek nowotworowych. Czynność płuc umożliwiła wykonanie lobektomii. Po usunięciu prawego płata środkowego i węzłów chłonnych śródpiersia badanie histopatologiczne ujawniło dobrze zróżnicowanego BAC o wymiarach 3,1 × 1,5 × 1,2 cm, typu zrazikowego, z ogniskowymi cechami typu śluzowego i brodawkowego (rycina). W usuniętych węzłach chłonnych nie stwierdzono przerzutów nowotworu. Ustalono stopień zaawansowania T2aN0 (IB). Na podstawie profilowania molekularnego nowotworu wykryto mutację G12C genu *K-RAS*. Badaniem immunohistochemicznym określono ekspresję EGFR na 1+, ale gen *EGFR* był niezmienny w eksonach 18-21. Onkolog konsultujący chorego po operacji nie stwierdził wskazań do zastosowania leczenia uzupełniającego i zalecił jedynie obserwację z częstym powtarzaniem badania TK. W 2010 r. w kontrolnym badaniu obrazowym uwidoczono nowe ogniska nowotworu w płacie górnym prawego płuca i płacie dolnym lewego płuca. Wykonano biopsję ogniska w dolnym płacie lewego płuca, a w pobranym materiale potwierdzono rozpoznanie inwazyjnego śluzowego raka gruczołowego (zwanego dawniej śluzowym BAC), zaś powtórne badania molekularne wykazało tę samą mutację G12C genu *K-RAS*. Rozważano różne opcje terapeutyczne. Chory nie wyraził zgody na wdrożenie chemioterapii paliatywnej. Ostatecznie rozpoczęto leczenie erlotynibem w dawce 10 mg na dobę. Tolerancja leczenia była niezadowolająca, wystąpiła wysypka w 2 stopniu nasilenia nieustępująca po leczeniu klindamycyną w żelu i doksycyliną. Po 3 miesiącach leczenia chory samowolnie przerwał przyjmowanie erlotynibu i wyraził zgodę jedynie na obserwację. Ponownie przedyskutowano z nim możliwości zastosowania chemioterapii.

W 2011 r. chory zaczął odczuwać ból w górnej części klatki piersiowej. W badaniu TK klatki piersiowej, jamy brzusznej i miednicy uwidoczono progresję wykrytego wcześniej przerzutu w górnym płacie prawego płuca oraz liczne drobne nowe ogniska w obu płucach. W dystalnej części prawego obojczyka stwierdzono rozrastającą się zmianę lityczną, a w tkankach miękkich okolicy kręgosłupa w prawej części klatki piersiowej dwa dodatkowe ogniska nowotworowe. Badanie materiału pobranego drogą biopsji z jednego z tych ognisk ponownie wykazało naciekającego śluzowego raka gruczołowego. Rozpoczęto podawanie leków przeciwbólowych, a także deksametazonu w celu ograniczenia odczynu zapalnego. Chorego konsultował radioterapeuta, który ocenił możliwości radioterapii paliatywnej, w tym napromieniania wiązkami zewnętrznymi na zmiany w okolicy kręgosłupa i w obojczyku, powodujące dolegliwości bólowe.

Autorzy proponują rozważenie następujących zagadnień: 1) Jakie dalsze leczenie można zaproponować choremu i kiedy należy je włączyć? 2) Jakie są inne możliwości leczenia pierwszej linii chorych na BAC oraz w przypadkach nawrotów BAC?

OPINIA ONKOLOGÓW KLINICZNYCH

U omawianego chorego na podstawie badania materiału pobranego drogą biopsji potwierdzono rozpoznanie śluzowego BAC z przerzutami, z somatyczną mutacją aktywującą onkogen *K-RAS*. Przed rozważeniem możliwości leczenia warto omówić cechy histologiczne BAC oraz stan mutacji. W 2008 r. odbył się międzynarodowy wielospecjalistyczny panel ekspertów zajmujących się rakiem płuca, sponsorowany przez International Association for the Study of Lung Cancer (IASLC), American Thoracic Society (ATS) oraz European Respiratory Society (ERS). Celem tego spotkania było uaktualnienie szczegółowej klasyfikacji raka gruczołowego płuca. Nazwę śluzowy BAC zastąpiono wówczas określeniem inwazyjny śluzowy rak gruczołowy.⁴ Co ciekawe, w kilku retrospektywnych badaniach wykazano, że mutacje *K-RAS*

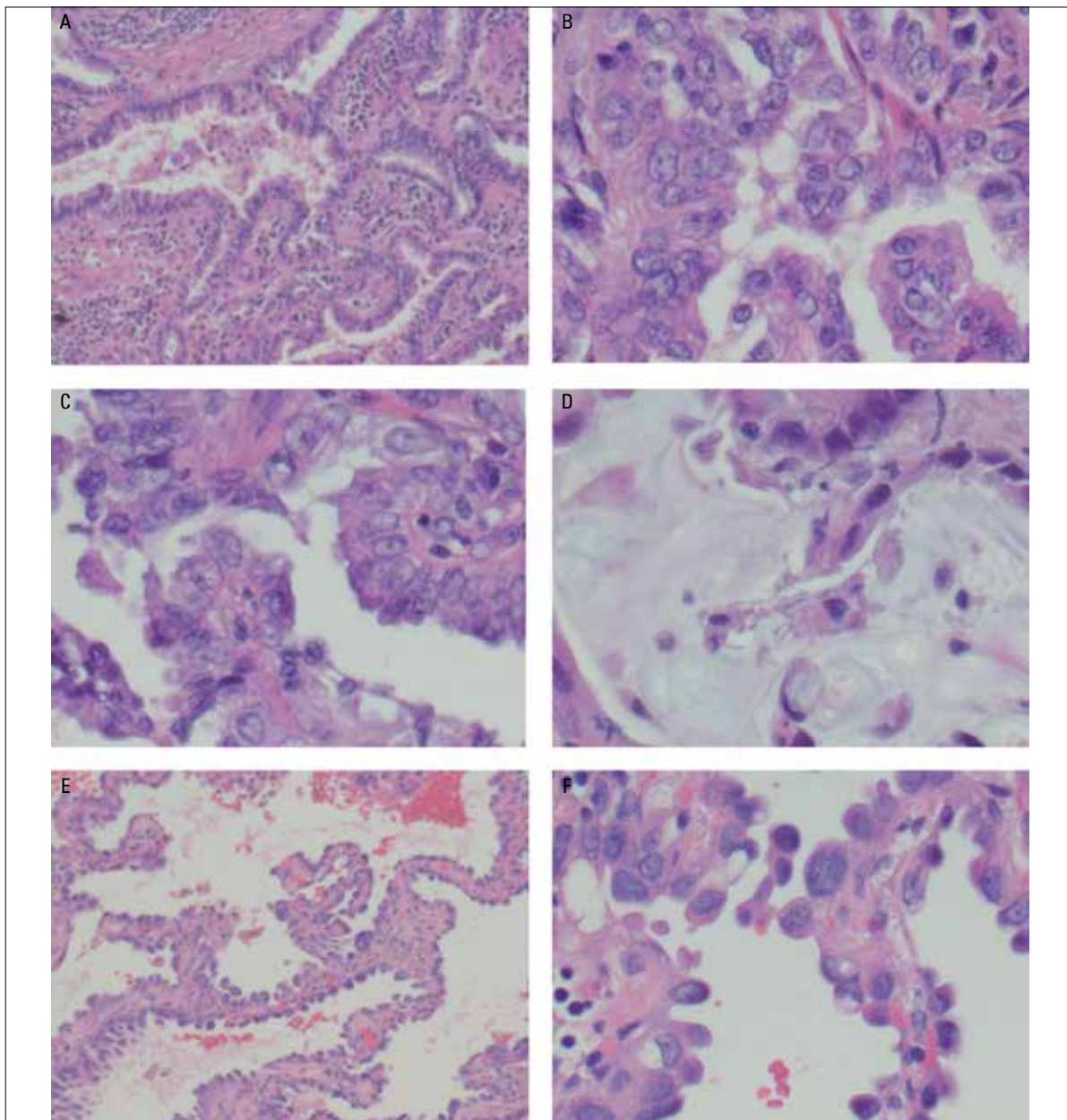
Dr Morris,

Department of Medicine,
Division of Hematology/Oncology,
The Mount Sinai Hospital,
Mount Sinai School of Medicine,
Nowy Jork, NY,
Stany Zjednoczone.

Adres do korespondencji:

Gloria J. Morris, MD, PhD,
Editor, Current Clinical Practice,
Department of Medicine,
Mount Sinai Hospital of Queens,
Long Island City,
NY 1102, USA;
e-mail: Dr.gjmorris@gmail.com

RYCINA



(A) Materiał pobrany drogą biopsji pierwotnej zmiany w płucu. Widoczny rak gruczołowy średnio lub dobrze zróżnicowany, gruczoły różnej wielkości i kształtu oraz podścielisko między gruczołami nowotworu nacieczone przez komórki przewlekłego stanu zapalnego. Barwienie hematoksylina-eoźną, powiększenie 10x. (B) Materiał pobrany drogą biopsji pierwotnej zmiany w płucu. Widoczny rak gruczołowy średnio lub dobrze zróżnicowany. Barwienie hematoksylina-eoźną, powiększenie 40x. (C) Materiał pobrany drogą biopsji pierwotnej zmiany w płucu. Widoczny rak gruczołowy średnio lub dobrze zróżnicowany z cechami utkania brodawkowatego. Barwienie hematoksylina-eoźną, powiększenie 40x. (D) Materiał pobrany drogą biopsji pierwotnej zmiany w płucu. Widoczny rak gruczołowy średnio lub dobrze zróżnicowany oraz obszary o typie śluzowym. Barwienie hematoksylina-eoźną, powiększenie 100x. (E) Materiał pobrany drogą biopsji pierwotnej zmiany w płucu. Widoczny rak gruczołowy średnio lub dobrze zróżnicowany oraz wzrost komórek nowotworowych wzdłuż przegród międzypęcherzykowych. Barwienie hematoksylina-eoźną, powiększenie 10x. (F) Materiał pobrany drogą biopsji pierwotnej zmiany w płucu. Widoczny rak gruczołowy średnio lub dobrze zróżnicowany oraz zmiany oskrzelowo-pęcherzykowe. Barwienie hematoksylina-eoźną, powiększenie 40x. Zdjęcia uzyskano dzięki uprzejmości dr Oh-Kee Won z Department of Pathology, Community Medical Center, Scranton, PA.

są częstsze w śluzowych rakach gruczołowych.¹⁰⁻¹³ Gen *K-RAS* koduje GTP-azę trójfosforanu guanozyny odgrywającą główną rolę w proliferacji, przeżyciu i różnicowaniu komórek, która jest zaangażowana w patogenezę wielu typów nowotworów.^{14,15} W Ameryce Północnej mutacje *K-RAS* występują u około 25% chorych na raka gruczołowego płuca, natomiast w populacjach azjatyckich są one znacznie rzadsze.^{18,19} Mutacje *K-RAS* są częstsze w nowotworach rozwijających się u byłych lub aktualnych palaczy tytoniu niż wśród osób niepalących go nigdy,¹⁷ rzadko też występują u chorych na raka płaskonabłonkowego płuca.²⁰ U większości chorych są to mutacje typu braku sensu, polegające na zamianie aminokwasu w pozycjach 12, 13 lub 61, powodującej konstytutywną aktywację białka.

Wykrycie mutacji *K-RAS* w komórkach nowotworu znacząco wpływa na planowanie leczenia w danym przypadku. Omawiany chory otrzymał w pierwszej linii leczenia z powodu przerzutów erlotynib. Takie postępowanie może budzić kontrowersje, ponieważ w wielu badaniach wykazano, że mutacje *K-RAS* są niekorzystnymi czynnikami predykcijnymi odpowiedzi terapeutycznej na działanie TKI EGFR, takich jak gefitynib lub erlotynib.^{21,22} Dotychczas nie opracowano metod leczenia ukierunkowanego bezpośrednio przeciw *K-RAS* o udowodnionej skuteczności u chorych na raka płuca. W badaniu II fazy przeprowadzonym niedawno z udziałem chorych na zaawansowanego raka gruczołowego płuca z mutacją *K-RAS* oceniano przydatność salirasynu zapobiegającego aktywacji RAS na drodze hamowania wiązania z błonami. U żadnego z uczestników tego badania nie stwierdzono nawet częściowej odpowiedzi terapeutycznej.²³ Trwa kilka badań klinicznych z udziałem chorych na zaawansowanego raka płuca, podczas których są stosowane leki u działaniu ukierunkowanym na inne szlaki przemian. W niektórych spośród nich wykorzystano inhibitory białka szoku termicznego 90 (heat shock protein-90, HSP-90) podawane wyłącznie lub w skojarzeniu z inhibitorami celu rapamycyny u ssaków (mammalian target of rapamycin, mTOR) (badanie NCT02427946) lub z inhibitorami aktywacji kinazy regulowanej zewnątrzkomórkowo za pośrednictwem K-ras (MEK) (badania NCT01362296 i NCT01395758).

Obecnie standardowe leczenie pierwszej linii chorych na inwazyjnego śluzowego raka gruczołowego (śluzowego BAC) jest podobne do postępowania we wszystkich przypadkach NSCLC innych niż raki płaskonabłonkowe i polega na podaniu 4-6 kursów dwulekowej chemioterapii opartej na pochodnych platyny.^{24,25} U chorych, którym można podać leki antyangiogenne, powinno być rozważone zastosowanie karboplatyny, paklitakselu i bewacyzumabu²⁶ lub karboplatyny, pemetreksedu i bewacyzumabu.²⁷ W obu tych schematach

uwzględniono leczenie podtrzymujące bewacyzumabem stosowanym wyłącznie lub z pemetreksedem, włączane po zakończeniu 4 kursów chemioterapii. Leczenie podtrzymujące należy kontynuować do czasu wystąpienia progresji lub nieakceptowanych działań niepożądanych. Co jednak ciekawe, niezaplanowana wcześniej retrospektywna analiza ujawniła nasiloną toksyczność skojarzenia karboplatyny, paklitakselu i bewacyzumabu oraz brak wyraźnej poprawy przeżycia całkowitego w podgrupie chorych w podeszłym wieku (>70 lat).²⁸ Przed rozpoczęciem jakiegokolwiek tego typu leczenia trzeba zatem z pewnością uwzględnić wiek chorego oraz stopień sprawności.

Nie powinno być brane pod uwagę zastosowanie erlotynibu w pierwszej linii leczenia, ponieważ w wielu badaniach mutacje *K-RAS* okazały się niekorzystnym czynnikiem predykcijnym odpowiedzi terapeutycznej na TKI EGFR.^{19,20} Amerykańska Food and Drug Administration zarejestrowała erlotynib do leczenia drugiej lub trzeciej linii chorych na NSCLC, opierając się na wynikach badania wykazujących, że lek skutkował wydłużeniem czasu przeżycia o 2 miesiące w porównaniu z placebo.²⁹

Podsumowując, biorąc pod uwagę wiek chorego i jego stopień sprawności, należałoby rozważyć leczenie z powodu śluzowego raka gruczołowego (śluzowego BAC) z przerzutami i mutacją *K-RAS* dwulekową chemioterapią opartą na pochodnych platyny lub włączenie go do badania klinicznego prowadzonego z udziałem populacji chorych na nowotwór o takich właśnie cechach molekularnych. Przypadek omawianego chorego ilustruje kluczową rolę badania histopatologicznego nowotworu w określeniu stanu mutacji zachodzących w jego komórkach, a także znaczenie prowadzenia badań molekularnych u chorych na NSCLC. Wykazuje też, jak bardzo znajomość molekularnej patogenezы raka płuca wpływa na planowanie strategii terapeutycznej.

*Christine Lovly, MD, PhD,
Leora Horn, MD, MSc*

OPINIA ONKOLOGA KLINICZNEGO

Na podstawie omawianego przypadku chorego można wskazać kilka ważnych zagadnień związanych z leczeniem w przypadku gruczołowego raka płuca z przerzutami. BAC jest rodzajem raka gruczołowego, szerzącym się wzdłuż przegród międzypęcherzykowych. W klasyfikacji Światowej Organizacji Zdrowia z 2004 r. wyróżnia się podtypy BAC śluzowy i nieśluzowy. Opracowana ostatnio klasyfikacja ERS, IASLC i ATS, oparta na podejściu wielospecjalistycznym, przyczyniła się

do ustalenia nowych definicji BAC.⁴ W tej klasyfikacji rak gruczołowy *in situ* odpowiada pojedynczemu ognisku BAC, inwazyjny rak gruczołowy szerzący się w przegrodach międzyzrakowych BAC nieśluzowemu, a inwazyjny rak gruczołowy śluzowy dawnemu BAC śluzowemu. Tradycyjnemu BAC towarzyszy aktywacja mutacji w genie *EGFR* oraz odpowiedź na działanie TKI *EGFR*.³⁰⁻³² Przypadek omawianego chorego podkreśla znaczenie przeprowadzania badań molekularnych przed rozpoczęciem leczenia, ponieważ nowotwory z mutacjami G12C w genie *K-RAS*, wykluczającymi zazwyczaj mutacje *EGFR*, gorzej odpowiadają na leczenie TKI *EGFR*.³³ Należy wówczas rozważyć inne możliwości postępowania.

Większość chorych, u których rozpoznano raka płuca, ma więcej niż 70 lat i jest zaliczana do osób w podeszłym wieku. Rozważając włączenie chemioterapii u omawianego 75-letniego mężczyzny, należy uwzględnić jego wiek i cechy fizjologiczne. Większość schematów chemioterapii jest równie skuteczna u chorych starszych i młodszych, ale niektóre działania niepożądane są częstsze u osób w wieku podeszłym. Odpowiednie działania zapobiegawcze i wspomagające sprawiają jednak, że chorzy w tym wieku na ogół tolerują większość schematów chemioterapii, nawet skojarzonej.³⁴ Bardzo ważny jest staranny dobór chorych w podeszłym wieku do grupy leczonej agresywnie, a zwłaszcza dostrzeganie przed aktywnym leczeniem i w jego trakcie czynników, które mogłyby ograniczać zastosowanie pełnodawkowej terapii lub wynikające z niej korzyści.³⁵

Leczenie chorych na raka płuca z przerzutami, w tym BAC, ma charakter raczej paliatywny niż prowadzący do wyleczenia, a odsetki odpowiedzi na chemioterapię są niskie. Podkreśla to znaczenie prowadzenia opieki paliatywnej już na wczesnym etapie planowanego leczenia. Temel i wsp. wykazali poprawę jakości życia i wydłużenie czasu przeżycia chorych na NSCLC z przerzutami, u których leczenie standardowe wcześniej uzupełniono paliatywnym postępowaniem wspomagającym.³⁶

Podsumowując, właściwe postępowanie u omawianego chorego wymaga uwzględnienia wielu aspektów. Na wstępie należy ocenić m.in. molekularne cechy raka gruczołowego płuca w celu ustalenia zasadności zastosowania leków o działaniu ukierunkowanym na *EGFR* lub inne punkty uchwytu. U omawianego chorego występowanie mutacji *K-RAS* powinno wykluczyć podanie erlotynibu w pierwszej linii leczenia. Należy też uwzględnić wiek chorego i jego stan fizjologiczny w celu oceny możliwości włączenia chemioterapii skojarzonej. W końcu wczesne włączenie paliatywnych działań wspomagających do planu leczenia powinno poprawić jego wyniki.

Karen L. Reckamp, MD, MS

OPINIA ONKOLOGÓW KLINICZNYCH

Raka oskrzelikowo-pęcherzykowego opisano jako podtyp raka gruczołowego o wyjątkowych cechach, takich jak dobre zróżnicowanie komórek, naciekanie wzdłuż przegród międzypęcherzykowych oraz skłonność do tworzenia licznych ognisk w płucach. Wyróżniono podtypy raka: śluzowy, nieśluzowy i mieszany. Obecnie praktykujący lekarze nadal posługują się terminem BAC dla określenia zarówno nieinwazyjnej, klasycznej formy nowotworu, jak i mieszanej postaci raka gruczołowego zawierającego BAC. Wkrótce jednak ulegnie to zmianie, ponieważ w 2011 r. IASLC, ATS i ERS zaproponowały uaktualnienie klasyfikacji raka gruczołowego.⁴ Zgodnie z proponowanymi zmianami nie należy dłużej używać określenia BAC, a nowotwór uznawany dawniej za klasyczną postać BAC jest obecnie nazywany rakiem gruczołowym *in situ* (adenocarcinoma *in situ*, AIS). Określenie to dotyczy niewielkiego (<3 cm) ogniska miejscowo zaawansowanego raka, bez cech inwazyjności, a 5-letnie przeżycie chorych na tę postać nowotworu wynosi 100%. Jeśli w preparacie stwierdza się jakąkolwiek cechę inwazyjności, np. naciekanie podścieliska, opłucnej lub naczyń chłonnych bądź krwionośnych, należy rozpoznać inwazyjnego raka gruczołowego. Wszelkie postaci nowotworu uznawanego dawniej za BAC będą teraz określane jako rak gruczołowy o składowej szerzącej się wzdłuż przegród międzypęcherzykowych lub zrakikowej, natomiast dawny śluzowy BAC będzie nazywany śluzowym rakiem gruczołowym. Podczas tej dyskusji będziemy jednak posługiwać się dawną, szerszą definicją BAC, ponieważ odpowiada ona opisowi przypadku chorego.

Strategia leczenia chorych na BAC zaawansowanego lub z przerzutami jest odzwierciedleniem zasad obowiązujących w przypadku raków gruczołowych płuca. Postępowanie terapeutyczne powinno być dobrane indywidualnie, na podstawie molekularnych i histologicznych cech nowotworu. Przed rozpoczęciem leczenia chorych na zaawansowany nowotwór najlepiej byłoby ocenić występowanie mutacji *EGFR*, a jeśli to możliwe, również występowanie mutacji *K-RAS* oraz kinazy chłoniaka anaplastycznego (anaplastic lymphoma kinase, ALK), w zależności od dostępności szybkich badań molekularnych, leków o ukierunkowanym działaniu i doświadczeń klinicznych.

Swoisty stan mutacji *EGFR* w BAC oceniono w grupie 86 chorych i stwierdzono ją w 26% przypadków.³⁷ Co ciekawe, wszystkie te mutacje wykryto w nieśluzowym podtypie BAC (22 spośród 69), natomiast nie występowały one w żadnym z 17 śluzowych BAC. Spostrzeżenie to potwierdzili inni autorzy.¹⁰ W trzech badaniach II fazy oceniano przydatność TKI *EGFR* w pierwszej linii leczenia chorych na zaawansowane

BAC, których nie różnicowano pod innymi względami. Odsetki odpowiedzi wahały się od 13 do 22%. Częstsze odpowiedzi obserwowano wśród kobiet, chorych, którzy nigdy nie palili tytoniu, u których pojawiła się wysypka oraz w przypadkach nieśluzowego podtypu nowotworu, pozbawionego mutacji *K-RAS*.^{31,38,39}

Dobrze wiadomo, że występowanie mutacji *EGFR* ściśle wiąże się z odpowiedzią na działanie TKI *EGFR*. Pojawia się natomiast coraz więcej dowodów przemawiających za pierwotną opornością na TKI nowotworów z mutacjami *K-RAS*.³³ Zgromadzono też pewne sprzeczne dowody dotyczące wrażliwości raków płuca z mutacjami *K-RAS* na chemioterapię opartą na pochodnych platyny. W American Society of Clinical Oncology (ASCO) oceniano niedawno retrospektywnie łączne dane dotyczące *K-RAS* zgromadzone podczas dużych badań dotyczących chemioterapii adiuwantowej. Stwierdzono, że w podgrupie chorych z najczęstszą mutacją w kodonie 12 efekt chemioterapii był nieznacznie odmienny od obserwowanego w przypadkach nowotworu bez mutacji *K-RAS*.⁴⁰

Przy założeniu, że omawiany chory jest w stosunkowo dobrym stanie ogólnym i chce wykorzystać możliwości terapeutyczne, należałoby rozważyć dwulekową chemioterapię opartą na pochodnych platyny. Dawniej niektórzy uznawali BAC za nowotwór oporny na działanie chemioterapii. W większości badań klinicznych wykazano jednak, że jej skuteczność w tych przypadkach jest podobna do obserwowanej w przypadku raka gruczołowego płuca. W dwóch prospektywnych badaniach klinicznych II fazy leczenie paklitakselem skutkowało odsetkiem odpowiedzi terapeutycznych wynoszącym 54%.^{41,42} Nie przeprowadzono dotychczas prospektywnych badań klinicznych oceniających skuteczność współczesnych schematów chemioterapii swoiście u chorych na BAC. Niewykluczone, że do badań dotyczących zastosowania nowych schematów chemioterapii w NSCLC włączano chorych na podtypu BAC raka gruczołowego, a uzyskane dane można będzie wykorzystać w przypadku tego nowotworu.

Na podstawie wyłącznie kryterium wieku nie powinno się odstępować od chemioterapii dwulekowej, lecz przyjmując, że chory jest w dobrym stanie ogólnym i nie ma chorób współistniejących, wykluczających zastosowanie leczenia systemowego. Wśród możliwości terapeutycznych można rozważać skojarzenie cisplatyny lub karboplatyny z pemetrekselem, paklitakselem, gemcytabiną, docetakselem lub winorelbiną. U chorego w wieku powyżej 70 lat najchętniej zastosowałybyśmy leczenie oparte na karboplatynie z uwagi na korzystniejszy profil toksyczności.⁴³ Pemetrekselem jest wybierany częściej, ponieważ uzyskano dane świadczące o jego większej skuteczności w nowotworach o utkaniu histologicznym innym niż rak płaskonabłonkowy.⁴⁴ U cho-

rych w gorszym stopniu sprawności można zastosować chemioterapię pojedynczym lekiem.

Powinno się też rozważyć uzupełnienie chemioterapii lekami o ukierunkowanym działaniu. U omawianego chorego badaniem immunohistochemicznym stwierdzono wyjściowo ekspresję *EGFR* o nasileniu 1+, a chociaż jest to niekorzystny czynnik predykcyjny odpowiedzi na leczenie TKI *EGFR*, spełnia jednak kryteria zastosowania cetuksymabu, przeciwciała monoklonalnego przeciw *EGFR*. W badaniu First-Line in ErbituXD in Lung Cancer (FLEX) wykazano pewną korzyść wynikającą z dodania cetuksymabu do chemioterapii cisplatyną i winorelbiną u chorych cechujących się ekspresją *EGFR*. Nie jesteśmy jednak skłonni proponować omawianemu choremu chemioterapii zawierającej cisplatynę.⁴⁵ Inna opcja to dodanie bewacyzumabu do paklitakselu i karboplatyny, ponieważ chory nie ma przeciwwskazań do leczenia antyangiogennego, a w badaniu E4599 stwierdzono korzystny wpływ takiego skojarzonego postępowania na przeżycie.²⁶ Należy jednak zachować ostrożność podczas stosowania proponowanego schematu u chorych w wieku powyżej 70 lat, obserwowano bowiem zwiększoną toksyczność w tej grupie wiekowej.²⁸

Podsumowując, omawiany chory to 75-letni mężczyzna leczony wcześniej z powodu BAC, u którego po resekcji ogniska pierwotnego nastąpiła progresja nowotworu. Obecnie stwierdzane są przerzuty, w tym przerzut do kości wywołujący objawy kliniczne oraz progresja w płucach. Z uwagi na występowanie objawów, chory może być teraz bardziej skłonny do zaakceptowania chemioterapii, a niezależnie od jej schematu powinno się włączyć również najlepsze postępowanie wspomagające, w tym zwalczanie bólu i innych dolegliwości oraz napromienianie przerzutu kostnego wywołującego dolegliwości. Sądymy, że chory powinien odnieść korzyść z przyjmowania standardowej chemioterapii proponowanej chorym na każdy rodzaj NSCLC z przerzutami inny niż rak płaskonabłonkowy, dostosowanej do jego stopnia sprawności i innych cech stanu zdrowia, a także preferencji. Wpływ mutacji *K-RAS* występujących w obrębie jednego nowotworu oraz różnych jego typów jest przedmiotem intensywnych badań. Nie zgromadzono dotychczas wystarczających dowodów uzasadniających rezygnację z chemioterapii opartej na pochodnych platyny w zależności od stanu genu *K-RAS*. Przykład omawianego chorego podkreśla znaczenie zmian w klasyfikacji patomorfologicznej NSCLC oraz profilowania mutacji genowych w pogłębianiu wiedzy, zrozumieniu biologii nowotworów oraz wykorzystaniu leczenia o ukierunkowanym działaniu.

*Krista Noonan, MD,
Janessa Laskin, MD, FRCPC*

OMÓWIENIE I PODSUMOWANIE

Przedstawiono przypadek chorego na śluzowego BAC, u którego początkowo wycięto pierwotne ognisko nowotworu we wczesnym stopniu zaawansowania, a następnie w trakcie obserwacji stwierdzono progresję z powstaniem przerzutów. Wówczas wdrożono leczenie TKI, mimo występowania mutacji *K-RAS*. Ekspertów w dziedzinie onkologii poproszono o opinię, jakie są możliwości leczenia w tej szczególnej sytuacji. Dawniej opisywano małe odsetki odpowiedzi na chemioterapię w przypadku BAC.⁴⁶ Analiza przeprowadzona przez Laskin i wsp. wykazała, że we wczesnych niewielkich badaniach oceniających przydatność TKI u chorych na BAC lub raka gruczołowego z cechami BAC uzyskano zauważalną odpowiedź na leczenie erlotynibem^{3,47,48} lub gefitynibem,⁴¹ na ogół z akceptowalnym profilem toksyczności. Miller i wsp. stwierdzili niedawno, że u chorych z mutacjami *EGFR* odsetek odpowiedzi (response rate, RR) wyniósł 83% (15 spośród 18 chorych, 95% przedział ufności [PU] 65-94%), a mediana czasu przeżycia całkowitego 23 miesiące, ale skuteczność erlotynibu zmniejszała się w przypadku współistnienia mutacji *K-RAS*, kiedy ogólna wartość RR wyniosła zaledwie 22% (95% PU 14-31%). Stwierdzenie ekspresji *EGFR* nie wiązało się ze znaczącymi wartościami RR i przeżycia wolnego od progresji nowotworu (progression-free survival, PFS). Erlotynib wykorzystywano w leczeniu podtrzymującym chorych na NSCLC głównie w przypadku nowotworów wykazujących ekspresję *EGFR* bez mutacji.⁴⁹ Tak więc, zasady postępowania u chorych na BAC ulegają zmianę.

Dawniej niewystarczająco rozumiano rolę mutacji *K-RAS* jako czynnika pozwalającego przewidzieć skuteczność stosowania wyłącznej chemioterapii u chorych na NSCLC w IV stopniu zaawansowania.²² Intrygujące okazały się jednak wyniki analizy molekularnej nowotworów pochodzących od chorych włączonych do badania III fazy Tarceva Responses in Conjunction With Paclitaxel and Carboplatin/Phase III Trial of Erlotinib Hydrochloride OSI-774 Combined With Carboplatin and Paclitaxel Chemotherapy in Advanced Non-Small Cell Lung Cancer (TRIBUTE). Byli to nieleczeni dotychczas chorzy na NSCLC, u których stosowano chemioterapię połączoną z placebo lub chemioterapię skojarzoną z erlotynibem.^{7,21,22} Wśród chorych na nowotwory z mutacją *K-RAS* odsetek odpowiedzi na leczenie erlotynibem z karboplatiną i paklitaksem był mniejszy niż wśród chorych otrzymujących wyłącznie chemioterapię dwulekową (odpowiednio 8 vs 23%), a iloraz zagrożeń dla przeżycia całkowitego wyniósł 2,1 (95% PU 1,1-3,8). Przeżycie całkowite chorych z mutacjami *K-RAS* leczonych erlotynibem w skojarzeniu z chemioterapią było krótsze.^{21,22}

Po rozpoznaniu u omawianego chorego dalszej progresji nowotworu rozpoczęto jednak postępowanie paliatywne. Z powodu dolegliwości bólowych zastosowano miejscowe napromienianie obszaru od Th8 do L1 techniką trójpolową, podając całkowitą dawkę 3000 cGy w 10 frakcjach. Niestety, u chorego stwierdzono również przerzuty do mózgu i przeprowadzono napromienianie całego mózgu całkowitą dawką wynoszącą 3500 cGy podaną w 14 frakcjach po 250 cGy techniką przeciwnych pól bocznych. Postępowanie to poprzedzało skierowanie chorego do opieki hospicyjnej. Nasuwa się pytanie, na ile inne cechy molekularne i fenotypowe BAC mogły wpłynąć na strategię leczenia tego chorego.

Proponowano leczenie ratujące. Jak stwierdziły dr Noonan i dr Laskin, cetuksymab, chimeryczne przeciwciała monoklonalne ukierunkowane przeciw *EGFR*, wykazuje umiarkowaną aktywność, a w skojarzeniu z chemioterapią wydłuża przeżycie chorych na zaawansowane NSCLC. W badaniach II fazy cetuksymab wykazał nieznaczną skuteczność u chorych na zaawansowanego BAC (RR 7%, stabilizacja nowotworu u 35% chorych, częściowa odpowiedź u 1 spośród 6 chorych z mutacją *EGFR* i 1 spośród 7 chorych z mutacją *K-RAS*).⁵⁰ Na podstawie przytoczonych wyników rozważano zastosowanie u omawianego chorego tej metody leczenia, jak również dodatkowej chemioterapii z taksoidem.^{42,51,52}

Lepsze poznanie podtypów raka płuca pozwala na ustalenie dokładniejszych zaleceń dla poszczególnych chorych. Dr Horn, dr Reckamp i dr Laskin podkreśliły, że nowa klasyfikacja patomorfologiczna wyróżnia podtypy BAC w zależności od histologicznych cech inwazyjności.⁴ Niedawno opublikowano również kolejną stratyfikację ryzyka histologicznego,^{5,6} z dokładniejszym podziałem na typy i grupy typów, podaniem niezależnych od stopnia zaawansowania nowotworu oraz zastosowanego leczenia czynników rokowniczych dla przeżycia całkowitego, swoistego dla nowotworu oraz wolnego od choroby.⁵ Taka ocena powinna być obecnie nieodłączną częścią połączonego klinicznego, morfologicznego i molekularnego wyróżniania podtypów nowotworu, zmierzającego do dalszej poprawy wyników leczenia.⁶ Gdy ocena patomorfologiczna jest trudna, w celu odróżnienia raków płaskonabłonkowych od innych wykorzystuje się również analizę mikroRNA. Obecnie duże zainteresowanie budzi zastosowanie tej technologii w ocenie podtypów BAC w celu określenia czynników rokowniczych i pozwalających przewidzieć odpowiedź na leczenie, a także wyodrębnienia punktów uchwytu działania leków ukierunkowanych molekularnie.⁵³

Co ważne, w stratyfikacji ryzyka chorych może odgrywać rolę typu mutacji *K-RAS* zależny od za-

miany aminokwasu w Gly12Cys lub Gly12Val. Takie mutacje pogarszają PFS w porównaniu z obserwowanym po wystąpieniu innych mutacji lub u chorych bez mutacji K-RAS.^{54,55} Dr Lovly i dr Horn omówiły prowadzone obecnie badania kliniczne dotyczące leków ukierunkowanych na inne molekularne szlaki przemian. Ciekawe, czy nowa klasyfikacja patomorfologiczna mogłaby wpłynąć na wczesną stratyfikację ryzyka i dostarczyć informacji rokowniczych dotyczących omawianego chorego oraz czy takie informacje można uzyskać u innych chorych. W podejmowaniu dalszych decyzji klinicznych dużą rolę odgrywa z pewnością wynik ponownej biopsji.

Onkolodzy kliniczni stają w obliczu trudnej sytuacji, gdy chorzy odmawiają wdrożenia standardowej chemioterapii.⁵⁶ Muszą dalej indywidualnie dostosowywać postępowanie, którego rodzaj zależy ostatecznie od ustaleń między chorym a lekarzem. Redakcja będzie wdzięczna za dodatkowe komentarze i dyskusję, dziękuje też współautorkom artykułu za znakomite omówienie zaleceń opartych na dowodach naukowych oraz

profesjonalne potraktowanie przedstawionego problemu leczniczego.

Madhava Baikadi, MD,
Gloria J. Morris, MD, PhD

PODZIĘKOWANIA

Autorzy pragną podziękować dr. Robertowi Emmonsowi za uwagi dotyczące wpływu technologii profilowania molekularnego i mikroRNA na określanie rokowania u chorych na niedrobnokomórkowego raka płuca.

© 2013 Elsevier Inc. This article from Seminars in Oncology 2013,40:e1-e8 A 75-Year-Old-Man With Progressive Bronchioalveolar Carcinoma by Madhava Baikadi, Christine Lovly, Leora Horn, Karen L. Reckamp, Krista Noonan, Janessa Laskin, Gloria J. Morris is translated and reprinted with permission of Elsevier.

PIŚMIENNICTWO

1. Non-small cell lung Cancer National Comprehensive Cancer Network (NCCN) Clinical Practice Guidelines Version 3. 2012. http://www.nccn.org/professionals/physician_gls/pdf/nscl.pdf. Accessed May 12, 2012.
2. Siegel R, Ward E, Brawley O, Jemal A. Cancer statistics, 2011: the impact of eliminating socioeconomic and racial disparities on premature cancer deaths. *CA Cancer J Clin*. 2011;61:212–36.
3. Laskin JJ, Sandler AB, Johnson DH. Redefining bronchoalveolar carcinoma. *Semin Oncol* 2005;32:329–335.
4. Travis WD, Brambilla E, Noguchi M, et al. International association for the study of Lung Cancer/American Thoracic Society/European Respiratory Society international multidisciplinary classification of lung adenocarcinoma. *J Thorac Oncol* 2011;6:244–85.
5. Warth A, Muley T, Meister M, et al. The novel histologic International Association for the Study of Lung Cancer/American Thoracic Society/European Respiratory Society classification system of lung adenocarcinoma is a stage-independent predictor of survival. *J Clin Oncol* 2012;30:1438–46.
6. Franklin WA, Aisner DL, Varela-Garcia M. Prognostic patterns in the histopathology of pulmonary adenocarcinoma. *J Clin Oncol* 2012;30:1401–3.
7. Eberhard DA, Johnson BE, Amler LC, et al. Mutations in the epidermal growth factor receptor and in K-RAS are predictive and prognostic indicators in patients with non-small-cell lung cancer treated with chemotherapy alone and in combination with erlotinib. *J Clin Oncol* 2005;23:590–9.
8. Tsao MS, Sakurada A, Cutz JC, et al. Erlotinib in lung cancer—molecular and clinical predictors of outcome. *N Engl J Med* 2005;353:133–44.
9. Shaw AT, Yeap BY, Mino-Kenudson M, et al. Clinical features and outcomes of patients with non-small-

- cell lung cancer who harbor EML4-ALK. *J Clin Oncol* 2009;27:4247–53.
10. Finberg KE, Sequist LV, Joshi VA, et al. Mucinous differentiation correlates with absence of EGFR mutation and presence of K-RAS mutation in lung adenocarcinomas with bronchioloalveolar features. *J Mol Diagn* 2007;9:320–6.
11. Sakuma Y, Matsukuma S, Yoshihara M, et al. Distinctive evaluation of nonmucinous and mucinous subtypes of bronchioloalveolar carcinomas in EGFR and K-ras gene-mutation analyses for Japanese lung adenocarcinomas: confirmation of the correlations with histologic subtypes and gene mutations. *Am J Clin Pathol* 2007;128:100–8.
12. Wislez M, Antoine M, Baudrin L, et al. Non-mucinous and mucinous subtypes of adenocarcinoma with bronchioloalveolar carcinoma features differ by biomarker expression and in the response to gefitinib. *Lung Cancer* 2010;68:185–91.
13. Kakegawa S, Shimizu K, Sugano M, et al. Clinicopathological features of lung adenocarcinoma with K-RAS mutations. *Cancer* 2011;117:4257–66.
14. Schubert S, Shannon K, Bollag G. Hyperactive Ras in developmental disorders and cancer. *Nat Rev Cancer* 2007;7:295–308.
15. Bos JL. ras oncogenes in human cancer: a review. *Cancer Res* 1989;49:4682–9.
16. Reinersman JM, Johnson ML, Riely GJ, et al. Frequency of EGFR and K-RAS mutations in lung adenocarcinomas in African Americans. *J Thorac Oncol* 2011;6:28–31.
17. Riely GJ, Kris MG, Rosenbaum D, et al. Frequency and distinctive spectrum of K-RAS mutations in never smokers with lung adenocarcinoma. *Clin Cancer Res* 2008;14:5731–4.
18. Sun Y, Ren Y, Fang Z, et al. Lung adenocarcinoma from east Asian never-smokers is a disease largely defined

- by targetable oncogenic mutant kinases. *J Clin Oncol* 2010;28:4616–20.
19. Noda N, Matsuzoe D, Konno T, et al. K-ras gene mutations in non-small cell lung cancer in Japanese. *Oncol Rep* 2001;8:889–92.
20. Brose MS, Volpe P, Feldman M, et al. BRAF and RAS mutations in human lung cancer and melanoma. *Cancer Res* 2002;62:6997–7000.
21. Riely GJ, Ladanyi M. K-RAS mutations: an old oncogene becomes a new predictive biomarker. *J Mol Diagn* 2008;10:493–5.
22. Riely GJ, Marks J, Pao W. K-RAS mutations in non-small cell lung cancer. *Proc Am Thorac Soc* 2009;6:201–5.
23. Riely GJ, Johnson ML, Medina C, et al. A phase II trial of Salirasib in patients with lung adenocarcinomas with K-RAS mutations. *J Thorac Oncol* 2011;6:1435–7.
24. Schiller JH, Harrington D, Belani CP, et al. Comparison of four chemotherapy regimens for advanced non-small-cell lung cancer. *N Engl J Med* 2002;346:92–8.
25. Scagliotti GV, Parikh P, von Pawel J, et al. Phase III study comparing cisplatin plus gemcitabine with cisplatin plus pemetrexed in chemotherapy-naïve patients with advanced-stage non-small-cell lung cancer. *J Clin Oncol* 2008;26:3543–51.
26. Sandler A, Gray R, Perry MC, et al. Paclitaxel-carboplatin alone or with bevacizumab for non-small-cell lung cancer. *N Engl J Med* 2006;355:2542–50.
27. Patel JD, Hensing TA, Rademaker A, et al. Phase II study of pemetrexed and carboplatin plus bevacizumab with maintenance pemetrexed and bevacizumab as first-line therapy for nonsquamous non-small-cell lung cancer. *J Clin Oncol* 2009;27:3284–9.
28. Ramalingam SS, Dahlberg SE, Langer CJ, et al. Outcomes for elderly, advanced-stage non-small-cell lung cancer patients treated with bevacizumab in combination with carboplatin and paclitaxel: analysis of Eastern

Cooperative Oncology Group Trial 4599. *J Clin Oncol* 2008;26:60–5.

29. Shepherd FA, Rodrigues Pereira J, Ciuleanu T, et al. Erlotinib in previously treated non-small-cell lung cancer. *N Engl J Med* 2005;353:123–32.

30. Miller VA, Kris MG, Shah N, et al. Bronchioloalveolar pathologic subtype and smoking history predict sensitivity to gefitinib in advanced non-small-cell lung cancer. *J Clin Oncol* 2004;22:1103–9.

31. Miller VA, Riely GJ, Zakowski MF, et al. Molecular characteristics of bronchioloalveolar carcinoma and adenocarcinoma, bronchioloalveolar carcinoma subtype, predict response to erlotinib. *J Clin Oncol* 2008;26:1472–8.

32. Sun PL, Seol H, Lee HJ, et al. High incidence of EGFR mutations in Korean men smokers with no intratumoral heterogeneity of lung adenocarcinomas: correlation with histologic subtypes, EGFR/TTF-1 expressions, and clinical features. *J Thorac Oncol* 2012;7:323–30.

33. Linardou H, Dahabreh IJ, Kanakloupiti D, et al. Assessment of somatic k-RAS mutations as a mechanism associated with resistance to EGFR-targeted agents: a systematic review and meta-analysis of studies in advanced non-small-cell lung cancer and metastatic colorectal cancer. *Lancet Oncol* 2008;9:962–72.

34. Quoix E, Zalcman G, Oster JP, et al. Carboplatin and weekly paclitaxel doublet chemotherapy compared with monotherapy in elderly patients with advanced non-small-cell lung cancer: IFCT-0501 randomised, phase 3 trial. *Lancet* 2011;378:1079–88.

35. VanderWalde A, Pal SK, Reckamp KL. Management of non-small-cell lung cancer in the older adult. *Maturitas* 2011;68:311–21.

36. Temel JS, Greer JA, Muzikansky A, et al. Early palliative care for patients with metastatic non-small-cell lung cancer. *N Engl J Med* 2010;363:733–42.

37. Marchetti A, Martella C, Felicioni L, et al. EGFR Mutations in non-smallcell lung cancer: analysis of a large series of cases and development of a rapid and sensitive method for diagnostic screening with potential

implications on pharmacologic treatment. *J Clin Oncol* 2005;23:857–65.

38. Cadranel J, Quoix E, Baudrin L, Mourlanette P, Moro-Sibilot D, Morere JF, et al. IFCT-0401 trial: a phase II study of gefitinib administered as first-line treatment in advanced adenocarcinoma with bronchioloalveolar carcinoma subtype. *J Thorac Oncol* 2009;4:1126–35.

39. West HL, Franklin WA, McCoy J, et al. Gefitinib therapy in advanced bronchioloalveolar carcinoma: Southwest Oncology Group study S0126. *J Clin Oncol* 2006;24:1807–13.

40. Shepherd FA, Bourredjem A, Brambilla E, et al. Prognostic and predictive effects of K-RAS mutation subtype in completely resected non-small cell lung cancer (NSCLC): a LACE-bio study. *ASCO Meeting Abstracts* 2012;30(15 suppl):7007.

41. West HL, Crowley JJ, Vance RB, et al. Advanced bronchioloalveolar carcinoma: a phase II trial of paclitaxel by 96-hour infusion (SWOG 9714): a Southwest Oncology Group study. *Ann Oncol* 2005;16:1076–80.

42. Scagliotti GV, Smit E, Bosquee L, et al. A phase II study of paclitaxel in advanced bronchioloalveolar carcinoma (EORTC trial 08956). *Lung Cancer* 2005;50:91–6.

43. Ardizzoni A, Boni L, Tiseo M, et al. Cisplatin- versus carboplatin-based chemotherapy in first-line treatment of advanced non-small-cell lung cancer: an individual patient data meta-analysis. *J Natl Cancer Inst* 2007;99:847–57.

44. Scagliotti G, Brodowicz T, Shepherd FA, et al. Treatment-by-histology interaction analyses in three phase III trials show superiority of pemetrexed in nonsquamous non-small cell lung cancer. *J Thorac Oncol* 2011;6:64–70.

45. Pirker R, Pereira JR, Szczesna A, et al. Cetuximab plus chemotherapy in patients with advanced non-small-cell lung cancer (FLEX): an open-label randomised phase III trial. *Lancet* 2009;373:1525–31.

46. Hasan S, Mujahid H, Yousef M, et al. Bronchioalveolar carcinoma in African-Americans. *J Natl Med Assoc* 2004;96:1193–8.

47. Kris M, Sandler A, Miller V, et al. Cigarette smoking history predicts sensitivity to erlotinib: Results of a phase II trial in patients with bronchioloalveolar carcinoma. *Proc Am Soc Clin Oncol* 2004;628 (abstract 7062).

48. Miller VA, Patel J, Shah N, et al. The epidermal growth factor receptor tyrosine kinase inhibitor erlotinib (OSI-774) shows promising activity in patients with bronchioloalveolar carcinoma (BAC): preliminary results of a phase II trial. *Proc Am Soc Clin Oncol* 2003;619 (abstract 2491).

49. Brugger W, Triller N, Blasinska-Morawiec M, et al. Prospective molecular marker analyses of EGFR and K-RAS from a randomized, placebo-controlled study of erlotinib maintenance therapy in advanced non-small cell lung cancer. *J Clin Oncol* 2011;29:4113–20.

50. Ramalingam SS, Lee J-W, Belani CP, et al. Cetuximab for the treatment of advanced bronchioalveolar carcinoma (BAC): an Eastern Cooperative Oncology Group phase II study (ECOG 1504). *J Clin Oncol* 2011;29:1709–14.

51. Reckamp KL. Combination chemotherapy for older adults with advanced non-small-cell lung cancer. *Lancet* 2011;378:1055–7.

52. Bath, C. Time to reconsider treatment paradigm for elderly patients with advanced non-small cell lung cancer? *The ASCO Post*. 2001;26. www.ASCOPost.com. Accessed March 4, 2012.

53. Lin PY, Yu S-L, Yang P-C. Micro-RNA in lung cancer. *Br J Cancer* 2010;103:1144–8.

54. Ihle NT, Byers LA, Kim ES, et al. Effect of KRas oncogene substitutions on protein behavior: Implications for signalling and clinical outcome. *J Natl Cancer Inst*. 2012;104:228–39.

55. Stenger M. Not all K-RAS mutations are alike in non-small cell lung cancer. *The ASCO Post* April 15, 2012;37. www.ASCOPost.com.

56. Vincent MD. Optimizing the management of advanced non-small-cell lung cancer: a personal view. *Curr Oncol* 2009;16:9–21.

KOMENTARZ



Prof. dr hab. n. med.
Maciej Krzakowski
Klinika Nowotworów Płuca
i Klatki Piersiowej,
Centrum Onkologii – Instytut
im. Marii Skłodowskiej-Curie,
Warszawa

Przedstawiony przypadek jest interesujący z punktu widzenia praktyki klinicznej – opisana sytuacja zawiera wiele elementów, które nie mieszczą się w powszechnie przyjętych wytycznych postępowania u chorych na niedrobnokomórkowego raka płuca w stadium zaawansowanym.

Potencjalne dylematy są związane z rozpoznaniem histopatologicznym oraz możliwymi do zastosowania metodami leczenia, w komentarzu należy zatem odnieść się do obu tych zagadnień.

Przypadek dotyczy 75-letniego mężczyzny, u którego po około roku po lobektomii z powodu inwazyjnego raka gruczołowego śluzotwórczego, bez leczenia uzupełniającego zabieg z uwagi na pierwotne zaawansowanie nowotworu p1B (pT2aN0M0), stwierdzono nawrót choroby pod postacią nowych zmian w płucach. Zastosowano leczenie erlotynibem (niezależnie od obecności mutacji w genie KRAS i braku mutacji w genie EGFR), które po 3 miesiącach przerwano na prośbę chorego z powodu niepożądanych działań skórnych. Po kilku dalszych miesiącach stwierdzono ponownie progresję nowotworu pod postacią przerzutów w układzie kost-

nym i zastosowano postępowanie objawowe (w tym radioterapię paliatywną).

W chwili rozpoznania choroby stwierdzono utkanie śluzotwórczego raka oskrzelikowo-pęcherzykowego według obowiązującej wówczas klasyfikacji Światowej Organizacji Zdrowia (WHO) z 2004 r.¹ Zaproponowana przez Międzynarodowe Stowarzyszenie Badań Raka Płuca (International Association for the Study of Lung Cancer, IASLC) nowa klasyfikacja raków gruczołowych z 2011 r. oprócz typowych raków inwazyjnych wprowadza pojęcie gruczołowego raka przedinwazyjnego (*carcinoma in situ*) oraz raka gruczołowego o niewielkiej inwazyjności i inwazyjnego (ostatni podtyp – zamiast raka oskrzelikowo-pęcherzykowego śluzotwórczego).²

Warto przypomnieć inne ważne propozycje nowej klasyfikacji. W przypadku braku możliwości określenia typu histologicznego należy stosować metody immunohistochemiczne z wykorzystaniem odpowiedniego panelu przeciwciał oraz wykonać barwienie w kierunku obecności śluzu. Takie postępowanie odnosi się również do oceny materiału cytologicznego. Jeżeli obraz mikroskopowy i wyniki badań immunohistochemicznych nie pozwalają na szczegółowe określenie typu histologicznego, możliwe jest ustalenie rozpoznania nowotworu nieokreślonego (not otherwise specified, NOS). Odsetek niedrobnokomórkowych raków płuca o nieokreślonym typie histologicznym nie powinien przekraczać 10% wszystkich rozpoznań. Rozpoznanie raka wielkokomórkowego według zaleceń IASLC może być ustalone jedynie na podstawie oceny całego wyciętego nowotworu (nie zaś na podstawie oceny materiału pochodzącego z wycinków tkankowych lub materiału cytologicznego).

Wprowadzenie wspomnianych zmian klasyfikacji znajduje uzasadnienie w sytuacji rozszerzenia możliwości leczenia (zwłaszcza chorych na raki gruczołowe), co dotyczy wskazań do chemioterapii i metod ukierunkowanych molekularnie.

Wobec obecnego stanu wiedzy i obowiązujących powszechnie zaleceń postępowania stosowanie leków z grupy inhibitorów kinazy tyrozynowej receptora naskórkowego czynnika wzrostu (epidermal growth factor receptor, EGFR) powinno być ograniczone do chorych z mutacją w genie *EGFR*. U omawianego chorego nie stwierdzono jej, natomiast w badaniu materiału tkankowego wykryto mutację w genie *KRAS*. Mutacje wymienionych genów wzajemnie się wykluczają. Uważa się, że mutacja w genie *KRAS* odpowiada za znacznie mniejszą chemiowrażliwość i jest negatywnym czynnikiem predykcyjnym dla leczenia z zastosowaniem inhibitorów kinazy tyrozynowej EGFR.³ Zalecenia postępowania wskazują, że u chorych na niedrobnokomórkowe

raki płuca w stadium zaawansowanym (w tym na inwazyjnego raka gruczołowego wytwarzającego śluz) uzasadnione jest podejmowanie prób chemioterapii. W przedstawionym przypadku decyzja o niezastosowaniu chemioterapii była uzasadniona z uwagi na obecność mutacji w genie *KRAS* oraz zaawansowany wiek chorego. Należy zgodzić się ze znaczeniem pierwszego z wymienionych czynników, aczkolwiek dotychczas nie określono ostatecznie zależności między podatnością na chemioterapię w zależności od rodzaju mutacji w genie *KRAS*.⁴ i nie można wykluczyć, że w przypadku niektórych zaburzeń nowotwór może wykazywać chemiowrażliwość.⁵

Obecny stan wiedzy nie wyklucza natomiast możliwości stosowania chemioterapii u chorych w wieku powyżej 70 r.ż.^{6,7} Moim zdaniem w omawianym przypadku możliwości postępowania w chwili wystąpienia progresji nowotworu obejmowały zastosowanie leczenia objawowego lub włączenie chorego do jednego z badań oceniających przydatność nowych leków.

Przedstawiony przypadek świadczy o coraz większej złożoności postępowania u chorych na niedrobnokomórkowe raki płuca w stadium zaawansowanym. W praktyce klinicznej konieczne jest korzystanie z nowych osiągnięć biologii molekularnej i uwzględnianie bieżących klasyfikacji oraz różnicowanie postępowania w zależności od charakterystyki patomorfologiczno-molekularnej nowotworu. Podstawowe znaczenie ma ścisła współpraca klinicystów z patomorfologami i specjalistami biologii molekularnej.

PIŚMIENNICTWO

1. Travis WD, Brambilla E, Muller-Hermelink HK, et al. World Health Organization classification of tumours. Pathology and genetics of tumours of the lung, pleura, thymus and heart. IARC, Lyon 2004.
2. Travis WD, Brambilla E, Noguchi M, et al. International Association for the Study of Lung Cancer/American Thoracic Society/European Respiratory Society international multidisciplinary classification of lung adenocarcinoma. *J Thorac Oncol* 2011;6:244–285.
3. Thunnissen E, Kerr KM, Herth FJF, et al. The challenge of NSCLC diagnosis and predictive analysis on small samples: practical approach of a working group. *Lung Cancer* 2012;76:1–18.
4. Riely GJ, Marks J, Pao W. K-RAS mutations in non-small cell lung cancer. *Proc Am Thorac Soc* 2009;6:201–205.
5. Ihle NT, Byers LA, Kim ES, et al. Effects of KRAS oncogene substitutions on protein behaviour: implications for signaling and clinical outcome. *J Natl Cancer Inst* 2012;104:228–239.
6. van der Walde A, Pal SK, Reckamp KL. Management of non-small-cell lung cancer in the older adult. *Maturitas* 2011;68:311–321.
7. Reckamp KL. Combination chemotherapy for older adults with advanced non-small-cell lung cancer. *Lancet* 2011;378:1055–1057.