

# Een niet-rokende vrouw met een kleincellig longcarcinoom met een mutatie in het epidermale groeifactorreceptor (*EGFR*)-gen

A female never-smoker with small cell lung cancer and an epidermal growth factor receptor (*EGFR*) mutation

drs. B.H.G. de Bruijn<sup>1</sup>, dr. E.A.P.M. Romme<sup>2</sup>, drs. J. Stavast<sup>3</sup>, dr. N.A. 't Hart<sup>4</sup>, dr. J.P.F.H.A. Simons<sup>5</sup>

## SAMENVATTING

Een kleincellig longcarcinoom bij een niet-rokende vrouw is zeldzaam. Deze casus illustreert dat een goede samenwerking tussen clinicus en patholoog in zo een geval belangrijk is. Indien de diagnose kleincellig longcarcinoom bij een niet-rokende vrouw wordt vastgesteld, zal moeten worden beoordeeld of het biopt representatief is en of er sprake is van een mengtumor. Afhankelijk van deze uitslagen zal in een multidisciplinair overleg moeten worden besproken of mutatieanalyse is geïndiceerd en wat de meest effectieve behandeling is. Er is immers weinig bekend over het effect van *EGFR*-tyrosinekinaseremmers bij het kleincellig longcarcinoom.

(NED TIJDSCHR ONCOL 2018;15:297-301)

## SUMMARY

Small cell lung cancer is a rare diagnosis in female never-smokers. This case report emphasizes the importance of a good collaboration between pathologists and clinicians. When small cell lung cancer is diagnosed in a female never-smoker, it should be discussed whether the biopsy is representative of the entire tumor and there is a possibility of mixed histology. Since data on the effects of *EGFR* tyrosine kinase inhibitors is limited in patients with small cell lung cancer, the multidisciplinary tumor board should decide whether mutational analysis is indicated and what the most effective treatment might be in case of an *EGFR* mutation.

## INLEIDING

Een mutatie in het epidermale groeifactorreceptor (*EGFR*)-gen wordt voornamelijk gezien bij niet-rokende Aziatische vrouwen met een adenocarcinoom. Deze casus illustreert dat een *EGFR*-mutatie ook kan voorkomen bij een niet-rokende vrouw met een kleincellig longcarcinoom.

## ZIEKTEGESCHIEDENIS

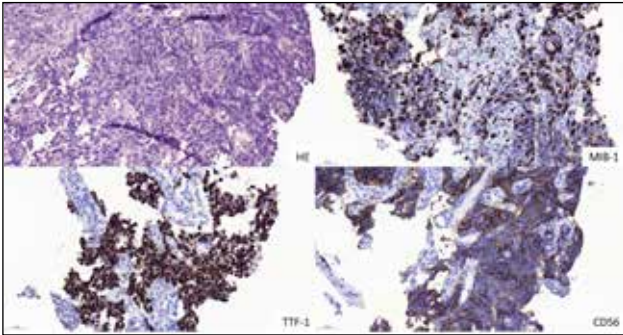
Een 57-jarige Kaukasische patiënte met blanco voorgeschiedenis, die nooit had gerookt, werd verwezen in verband met pijn ter plaatse van het linkerschouderblad en een verhoogd D-dimeer (783 ng/ml). Patiënte had behoudens de pijn geen andere klachten. Bij lichamelijk onderzoek waren geen af-

<sup>1</sup>anios longgeneeskunde, afdeling Longziekten, Elisabeth-TweeSteden Ziekenhuis, <sup>2</sup>anios longgeneeskunde, afdeling Longziekten, Catharina-ziekenhuis, <sup>3</sup>klinisch patholoog, afdeling Klinische Pathologie, Elisabeth-TweeSteden Ziekenhuis Tilburg, <sup>4</sup>klinisch patholoog, afdeling Klinische Pathologie, Universitair Medisch Centrum Groningen, <sup>5</sup>longarts-oncoloog, afdeling Longziekten, Elisabeth-TweeSteden Ziekenhuis. Correspondentie graag richten aan dhr. drs. B.H.G. de Bruijn, anios longgeneeskunde, afdeling Longziekten, Elisabeth-TweeSteden Ziekenhuis, Hilvarenbeekseweg 60, 5022 GC Tilburg, tel.: 010 704 07 04, e-mailadres: b.debruijn@erasmusmc.nl

Belangenconflict: geen gemeld. Financiële ondersteuning: geen gemeld.

**Trefwoorden:** *EGFR*, kleincellig longcarcinoom, niet-rokers

**Keywords:** *EGFR*, never-smokers, small cell lung cancer



**FIGUUR 1.** Histologisch longbiopt. De tumor is opgebouwd uit cellen met een hyperchromatisch fijnkorrelig chromatine. Hieromheen weinig tot geen cytoplasma. Geen nucleoli. De kernen gaan gemakkelijk kapot met strijkartefacten als gevolg. Er is een hoge proliferatieactiviteit (veel aankleurende kernen in de MIB-1). CD56-positief ten teken van neuro-endocriene differentiatie. Het beeld past bij een kleincellig carcinoom.

wijkende bevindingen. Vanwege verdenking op een longembolie werd een CT-angiografie van de thorax verricht. Deze toonde geen longembolie, maar wel een ruimte innemend proces in de linkerbovenkwab met een maximale doorsnede van 7,6 cm. Vervolgens werd een PET-CT-scan verricht die een FDG-avide laesie in de linkerbovenkwab toonde en vergrote FDG-avide lymfeklieren ter hoogte van Naruke 5, maar geen aanwijzingen voor afstandsmetastasen. Bronchoscopie toonde een tumoreus proces ter hoogte van de linkerbovenkwabsbronchus, waarvan een histologisch biopt werd genomen (zie *Figuur 1*). Tevens werd een endoscopische ultrasonografie (EUS) verricht waarbij een cytologische punctie van Naruke 5 werd verricht. Pathologisch onderzoek van zowel de primaire tumor als de lymfekliermetastase toonde een kleincellig carcinoom. Er was dus sprake van een cT4N2M0, stadium 3B, kleincellig longcarcinoom. Patiënte werd behandeld met gelijktijdige chemoradiotherapie. De chemotherapie bestond uit vier kuren cisplatine en etoposide en de lokale radiotherapie uit 30 fracties met in totaal 45 Gray. De evaluatiescan na afronding van de chemoradiotherapie toonde partiële respons. In overleg met patiënte werd besloten tot profylactische schedelbestraling. Tijdens de controleafspraken na afronding van de chemoradiotherapie klaagde patiënte over pijn ter hoogte van de linkerthoraxhelft. Negen maanden na afronding van de chemoradiotherapie toonde een CT-scan meerdere nieuwe pleurale verbredingen ter hoogte van de linkerbovenkwab. Twee maanden later waren deze afwijkingen toegenomen in grootte en was sprake van ingroei in de thoraxwand. Een PET-CT-scan toonde een beeld passend bij pleurale metastasering met uitgebreide lymfekliermetastasering en een afstandsmetastase bij de milt. Er werd besloten tot het ver-

richten van een transthoracale punctie van de pleurale afwijkingen (zie *Figuur 2*). Pathologisch onderzoek toonde een adenocarcinoom en door middel van 'next generation sequencing' (NGS) werd een activerende *p.(L858R)*-mutatie in exon 21 van het *EGFR*-gen gevonden. In het biopt werd geen component van een kleincellig longcarcinoom gevonden.

Patiënte startte direct met een eerstegeneratie-EGFR-tyrosinekinaseremmer (erlotinib). Initieel was er een uitstekende respons op de therapie, maar na vijf maanden ontwikkelde patiënte een parese van de linkerarm en het syndroom van Horner aan de linkerzijde. Beeldvorming toonde groei van de pleurale metastasen met ingroei in de plexus brachialis en nieuwe levermetastasen. Er werd besloten tot het verrichten van een transthoracale histologische punctie van een groeiende retrosternale lymfeklier. Pathologisch onderzoek toonde een adenocarcinoom met de eerder gevonden mutatie in het *EGFR*-gen, opnieuw zonder aanwijzingen voor een kleincellige component. Er werd geen *p.(T790M)*-mutatie in het *EGFR*-gen of een mutatie in het *KRAS*-gen gevonden en ook was er geen amplificatie van het *MET*-gen, mutaties die resistentie tegen onder andere erlotinib kunnen veroorzaken. Omdat sprake was van ingroei in de plexus brachialis, werd patiënte behandeld met lokale radiotherapie. Tevens startte patiënte met palliatieve chemotherapie in de vorm van cisplatine en pemetrexed.

Na de eerste kuur verslechterde de algehele conditie van patiënte door een hyponatriëmie die werd veroorzaakt door het syndroom van inadequate secretie van antidiuretisch hormoon (SIADH), waarschijnlijk veroorzaakt door de cisplatine. Om deze reden werd tijdens de tweede kuur cisplatine vervangen door carboplatine. Beeldvorming na twee kuren toonde een partiële respons. Na de derde kuur ontwikkelde patiënte een icterus. Laboratoriumonderzoek toonde ernstige levertestafwijkingen (alkalische fosfatase 2.999 U/l,  $\gamma$ -glutamyltransferase 2.785 U/l, aspartaataminotransferase 136 U/l, alanineaminotransferase 244 U/l en lactaatdehydrogenase 465 U/l) en hyperbilirubinemie van 104  $\mu$ mol/l. Beeldvorming toonde uitgezette intrahepatische galwegen ten gevolge van progressieve levermetastasering, waarna de chemotherapie werd gestaakt. Vanwege de snelle klinische achteruitgang waren er geen behandel mogelijkheden meer en werd geen nieuw biopt genomen. Enkele weken later overleed patiënte.

Vanwege de bijzondere presentatie met zowel een kleincellig longcarcinoom als binnen een jaar na eerste presentatie een adenocarcinoom met een *EGFR*-mutatie bij een patiënte die nooit had gerookt, werd het biopt van het kleincellig longcarcinoom gereviseerd. De diagnose bleef ongewijzigd; in het biopt was geen aanwijzing voor een mengtumor. Wel werd met aanvullende moleculaire diagnostiek (Idylla

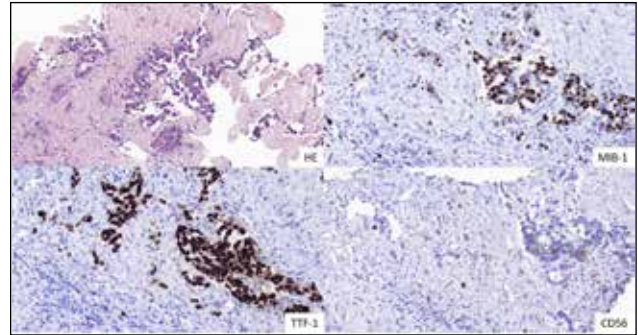
EGFR-mutatietest, Biocartis, Mechelen, België) dezelfde *p.(L858R)*-mutatie in exon 21 van het *EGFR*-gen gevonden. De biopten werden gereviseerd door een onafhankelijke patholoog. Deze kwam tot dezelfde conclusies.

## BESCHOUWING

Ondanks dat een kleincellig longcarcinoom voornamelijk wordt gezien bij rokers kan het, zoals onze casus illustreert, ook voorkomen bij niet-rokers. Afhankelijk van de etniciteit van de bestudeerde populatie blijkt ongeveer 2,5% tot 13% van de patiënten met een kleincellig longcarcinoom zelf nooit te hebben gerookt.<sup>1,2</sup> Tevens toont onze casus een tweede opvallende bevinding. Bij patiënte was bij initiële presentatie sprake van een kleincellig longcarcinoom en binnen een jaar na behandeling met gelijktijdige chemoradiotherapie een adenocarcinoom met een activerende *EGFR*-mutatie. Na revisie van het pathologisch onderzoek werd de diagnose kleincellig longcarcinoom bevestigd en bleek ook toen al sprake te zijn van een activerende *EGFR*-mutatie in exon 21, maar niet van een mengtumor met een adenocarcinoom.

*EGFR*-mutaties worden voornamelijk gezien bij niet-rokende patiënten met een adenocarcinoom. De incidentie van *EGFR*-mutaties is ongeveer 40% tot 60% bij Zuid-Oost-Aziatische patiënten en 10% tot 20% bij Kaukasische patiënten met een adenocarcinoom.<sup>3</sup> Indien bij een patiënt met een stadium 4 niet-kleincellig longcarcinoom een activerende *EGFR*-mutatie wordt gevonden, zal vervolgens moeten worden beoordeeld wat de responskans is op een *EGFR*-tyrosinekinaseremmer ([www.mycancergenome.org](http://www.mycancergenome.org)). Patiënten met een stadium 4 niet-kleincellig longcarcinoom met een activerende *EGFR*-mutatie die worden behandeld met een *EGFR*-tyrosinekinaseremmer hebben een mediane overleving van twee jaar. Tijdens behandeling met een *EGFR*-tyrosinekinaseremmer kan transformatie naar een kleincellig longcarcinoom plaatsvinden.<sup>4</sup> Dat er bij de initiële diagnose reeds sprake kan zijn van een kleincellig longcarcinoom met een *EGFR*-mutatie is echter nog maar weinig beschreven.

Bij ongeveer 1,8% tot 5% van de patiënten met een kleincellig longcarcinoom wordt een *EGFR*-mutatie gevonden.<sup>5-8</sup> Net zoals bij het niet-kleincellig longcarcinoom, blijkt ook bij het kleincellig longcarcinoom een *EGFR*-mutatie geassocieerd te zijn met de rookvoorgeschiedenis. Een *EGFR*-mutatie komt vaker voor bij niet-rokende dan bij rokende patiënten met een kleincellig longcarcinoom (14% versus 1%) en patiënten met een *EGFR*-mutatie blijken minder te hebben gerookt dan patiënten met een *EGFR*-wildtype (30 versus 54 pakjaren;  $p=0,02$ ).<sup>2,5,8</sup> Bij patiënten met een kleincellig longcarcinoom zijn verschillende *EGFR*-mutaties beschreven, zoals deleties van exon 19, *p.(L858R)*-mutaties in exon 21 en *p.(G719A)*-mutaties in exon 18.



**FIGUUR 2.** Histologisch pleurabiopst. De tumor is opgebouwd uit cellen met een vergrote licht onregelmatig gevormde kern met wisselend dens chromatine. Hieromheen wisselend ruim cytoplasma. Focaal nog buisformatie. TTF-1-positief, past onder andere bij longorigine. CD56 zo goed als negatief ten opzichte van de kleincellige laesie. MIB-1 hoger dan normaal epithel. Het beeld past bij een adenocarcinoom. Met aanvullende moleculaire diagnostiek op dit materiaal werd een activerende *p.(L858R)*-mutatie in exon 21 van het *EGFR*-gen gevonden.

In onze casus is de diagnose kleincellig longcarcinoom gesteld op een histologisch biopst van de primaire tumor en een cytologische punctie van een lymfekliermetastase. Ondanks dat het initiële materiaal op twee volstrekt verschillende plaatsen werd afgenomen en beide samples uitsluitend een kleincellig carcinoom toonden, is niet uit te sluiten dat er toch sprake is geweest van 'sampling error' ten gevolge van tumorheterogeniteit. Er zou bijvoorbeeld sprake kunnen zijn geweest van zowel een component kleincellig als component adenocarcinoom met dezelfde genetische kenmerken.<sup>8</sup> Fukui et al. suggereerden dat de kleincellige component ontstaat uit het reeds aanwezige adenocarcinoom, omdat zij vergelijkbare histopathologische kenmerken hebben.<sup>9</sup> Ook werd overwogen of er misschien sprake was van een weinig gedifferentieerd carcinoom met neuro-endocriene kenmerken. Na revisie van het biopst en een aanvullende kleuring voor retinoblastoom (RB) bleek de diagnose op morfologische gronden correct te zijn gesteld en toonde de RB-immunohistochemische kleuring expressieverlies. Dit aanvullende markerpatroon past bij de diagnose kleincellig carcinoom.

Het kleincellig longcarcinoom kent een agressief beloop. Ongeveer 60% tot 70% van de patiënten heeft reeds bij het stellen van de diagnose gemetastaseerde ziekte. Ondanks dat een kleincellig longcarcinoom goed reageert op chemotherapie of radiotherapie, is de mediane overleving voor stadium 4 ziekte maar negen maanden.<sup>10</sup> Of bij patiënten met een stadium 4 kleincellig longcarcinoom met een activerende *EGFR*-mutatie moet worden gekozen voor een *EGFR*-tyrosinekinaseremmer in plaats van chemotherapie is nog

## AANWIJZINGEN VOOR DE PRAKTIJK

- 1** Een kleincellig longcarcinoom bij een niet-rokende patiënt is zeldzaam en in zo een geval dient te worden overlegd met de patholoog over de mogelijkheid van tumorheterogeniteit.
- 2** *EGFR*-mutaties worden hoofdzakelijk gevonden bij patiënten met een adenocarcinoom van de long, maar komen ook voor bij patiënten met een kleincellig longcarcinoom.
- 3** Onderzoek naar het effect van *EGFR*-tyrosinekinaseremmers bij patiënten met een kleincellig longcarcinoom met een activerende *EGFR*-mutatie is schaars met voornamelijk tegenstrijdige resultaten.

onduidelijk. Le et al. beschreven een casus van een niet-rokende vrouw met een kleincellig longcarcinoom en een *EGFR*-mutatie *p.(L747\_P753delinsS)* bij wie erlotinib niet effectief was.<sup>11</sup> Daarentegen toonden Tatematsu et al. een casus van een rokende 81-jarige man met een kleincellig longcarcinoom en een *EGFR*-mutatie *p.(G719A)* bij wie met gefitinib partiële respons werd bereikt.<sup>8</sup>

Omdat in onze casus sprake was van een stadium 3B kleincellig longcarcinoom bestond de initiële behandeling uit gelijktijdige chemoradiotherapie. Vervolgens was er bij het recidief sprake van een adenocarcinoom met een *p.(L858R)-EGFR*-mutatie en werd besloten tot het starten van erlotinib. Hierop werd aanvankelijk een goede, maar uiteindelijk teleurstellende kortdurende respons bereikt. Men zou kunnen veronderstellen dat de kortdurende respons het gevolg is van de kleincellige component. Bij het nieuw verkregen materiaal na toediening van erlotinib werd echter geen kleincellige component gevonden. Het weefsel toonde alleen het bekende adenocarcinoom met de *p.(L858R)-EGFR*-mutatie en geen mutaties die resistentie kunnen veroorzaken.

Aan de hand van deze casus rijst de vraag of bij patiënten met een stadium 4 kleincellig longcarcinoom die nooit hebben gerookt onderzoek moet worden ingezet naar een *EGFR*-mutatie. Omdat tot nu toe weinig en tegenstrijdige gegevens bekend zijn over het effect van *EGFR*-tyrosinekinaseremmers bij kleincellig longcarcinoom met een activerende *EGFR*-mutatie adviseren wij hier niet blindelings onderzoek naar te doen. Toch dient men wel kritisch te zijn indien bij een patiënt die nooit heeft gerookt de diagnose kleincellig longcarcinoom wordt gesteld. Er dient in zo een situatie overleg plaats te vinden tussen de clinicus en patholoog. Hierbij dient speciale aandacht te worden besteed aan de representativiteit van het biopt en de histopathologische kenmerken. Vervolgens dient men in een multidisciplinair overleg te bespreken of mutatieanalyse geïndiceerd is en wat de meest effectieve behandeling is.

## CONCLUSIE

Een kleincellig longcarcinoom met bij de initiële diagnose een activerende mutatie in het *EGFR*-gen is zelden beschreven. Het wordt in studieverband gevonden bij 1,8% tot 5% van de patiënten. Transformatie vanuit een adenocarcinoom met dezelfde mutatie is een eveneens bijzonder, maar bekend fenomeen. Mogelijk was in deze casus al bij de eerste presentatie sprake van tumorheterogeniteit. Er is nog maar weinig bekend over het effect van *EGFR*-tyrosinekinaseremmers bij een gemetastaseerd kleincellig longcarcinoom met een mutatie in het *EGFR*-gen. Daarom bestaat er ook geen eenduidig advies met betrekking tot de beste behandeling en de vraag of moleculaire diagnostiek naar dergelijke mutaties moet plaatsvinden. Een goede samenwerking tussen clinicus en patholoog is noodzakelijk in de behandeling van deze patiënten.

## REFERENTIES

1. Ou SH, Zell JA, Ziogas A, et al. Prognostic factors for survival of stage I non-small cell lung cancer patients: a population-based analysis of 19,702 stage I patients in the California Cancer Registry from 1989 to 2003. *Cancer* 2007;110(7):1532-41.
2. Sun JM, Choi YL, Ji JH, et al. Small-cell lung cancer detection in never-smokers: clinical characteristics and multigene mutation profiling using targeted next-generation sequencing. *Ann Oncol* 2015;26(1):161-6.
3. Hsu WH, Yang JC, Mok TS, et al. Overview of current systemic management of *EGFR*-mutant NSCLC. *Ann Oncol* 2018;29(suppl\_1):3-9.
4. Roca E, Gurizzan C, Amoroso V, et al. Outcome of patients with lung adenocarcinoma with transformation to small-cell lung cancer following tyrosine kinase inhibitors treatment: a systematic review and pooled analysis. *Cancer Treat Rev* 2017;59:117-22.
5. Bardi P, Tiseo M, Barbieri F, et al. Gene mutations in small-cell lung cancer (SCLC): results of a panel of 6 genes in a cohort of Italian patients. *Lung Cancer* 2014;86(3):324-8.
6. Shiao TH, Chang YL, Yu CJ, et al. Epidermal growth factor receptor mutations in small cell lung cancer: a brief report. *J Thorac Oncol* 2011;6(1):195-8.
7. Ross JS, Wang K, Elkadi OR, et al. Next-generation sequencing reveals fre-

quent consistent genomic alterations in small cell undifferentiated lung cancer. J Clin Pathol 2014;67(9):772-6.

8. Tatematsu A, Shimizu J, Murakami Y, et al. Epidermal growth factor receptor mutations in small cell lung cancer. Clin Cancer Res 2008;14(19):6092-6.

9. Fukui T, Tsuta K, Furuta K, et al. Epidermal growth factor receptor mutation status and clinicopathological features of combined small cell carcinoma with adenocarcinoma of the lung. Cancer Sci 2007;98(11):1714-9.

10. Simon GR, Wagner H. Small cell lung cancer. Chest 2003;123(1 Suppl):259S-71S.

11. Le X, Desai NV, Majid A et al. De novo pulmonary small cell carcinomas and large cell neuroendocrine carcinomas harboring EGFR mutations: lack of response to EGFR inhibitors. Lung Cancer 2015;88(1):70-3.

ONTVANGEN 3 APRIL 2018, GEACCEPTTEERD 12 JUNI 2018.

## SUBSIDIE MAURITS EN ANNA DE KOCK STICHTING

De Maurits en Anna de Kock Stichting ([www.mauritsenannadekockstichting.nl](http://www.mauritsenannadekockstichting.nl)) stelt eenmaal per jaar geld beschikbaar ter ondersteuning van klinisch gericht experimenteel kankeronderzoek. Subsidies tot een bedrag van maximaal € 40.000,- worden in principe gegeven voor de aanschaf van apparatuur noodzakelijk voor de uitvoering van onderzoek.

Aanvragen kunnen worden ingediend tot uiterlijk 1 april 2019. Inlichtingen en het aanvraagformulier kunt u per e-mail verkrijgen via [info@mauritsenannadekockstichting.nl](mailto:info@mauritsenannadekockstichting.nl).