

## Daria Świniuch<sup>1</sup>, Rodryg Ramlau<sup>1,2</sup>

<sup>1</sup>Oddział Chemioterapii, Szpital Kliniczny Przemienienia Pańskiego w Poznaniu

<sup>2</sup>Katedra i Klinika Onkologii, Uniwersytet Medyczny im. Karola Marcinkowskiego w Poznaniu

# Afatynib w leczeniu zaawansowanego raka gruczołowego płuca

Afatinib therapy in advanced lung adenocarcinoma

### Adres do korespondencji:

Lek. Daria Świniuch  
Szpital Kliniczny Przemienienia Pańskiego  
Uniwersytetu Medycznego  
im. Karola Marcinkowskiego w Poznaniu,  
Oddział Chemioterapii,  
ul. Szamarzewskiego 82/84, 60-569 Poznań  
tel.: +48 61 854 90 40  
e-mail: dariaswiniuch@op.pl

Copyright © 2018 Via Medica

ISSN 2450-1646

### STRESZCZENIE

Stosowanie inhibitorów kinazy tyrozynowej (TKI) receptora naskórkowego czynnika wzrostu (EGFR) wpływa na wydłużenie czasu przeżycia wolnego od progresji i zwiększa odsetek obiektywnych odpowiedzi. Afatynib należy do tej grupy leków — jest nieodwracalnym inhibitorem z rodziny ErbB. Leczenie to jest dedykowane grupie chorych z potwierdzoną obecnością mutacji aktywującej w genie *EGFR*. Cechuje się korzystnym profilem toksyczności i nie wpływa na pogorszenie jakości życia. W pracy przedstawiono przypadek chorej leczonej afatynibem.

**Słowa kluczowe:** afatynib, inhibitor kinazy tyrozynowej, naskórkowy czynnik wzrostu, rak gruczołowy płuca

### ABSTRACT

Using epithelial growth factor receptor tyrosine kinase inhibitors may result in prolonged progression free survival and increase objective response ratio. Afatinib belongs to group of ErbB irreversible inhibitors. Treatment is dedicated to patients with confirmed activating mutations within the *EGFR* gene. Those drugs have advantageous toxicity profile and do not impact quality of patients' life. We present the case of a female who received afatinib.

**Key words:** afatinib, tyrosine kinase inhibitor, epithelial growth factor, lung adenocarcinoma

## Wstęp

Rak płuca jest obecnie najczęstszym nowotworem złośliwym i główną przyczyną zgonów na świecie [1]. Rak niedrobnokomórkowy płuca (NDRP) stanowi 80% zachorowań, z czego 40% to przypadki raka gruczołowego płuca. W leczeniu chorych na NDRP z obecnością mutacji aktywującej w genie naskórkowego czynnika wzrostu (EGFR, *epidermal growth factor receptor*) potwierdzono skuteczność inhibitorów kinazy tyrozynowej (TKI, *tyrosine kinase inhibitors*), takich jak erlotynib, gefitynib czy afatynib. Stwierdzono większą skuteczność TKI EGFR w porównaniu z chemioterapią w pierwszej i drugiej linii leczenia, uzyskując wydłużenie czasu przeżycia wolnego od progresji choroby (PFS, *progression-free survival*) oraz zwiększenie odsetka obiektywnych odpowiedzi (ORR, *objective response rate*) [2–6]. Leki te charakteryzują się również korzystniejszym profilem bezpieczeństwa.

Afatynib jest nieodwracalnym inhibitorem z rodziny ErbB. Poprzez kowalencyjne wiązanie blokuje w sposób nieodwracalny przenoszenie sygnału z receptorów

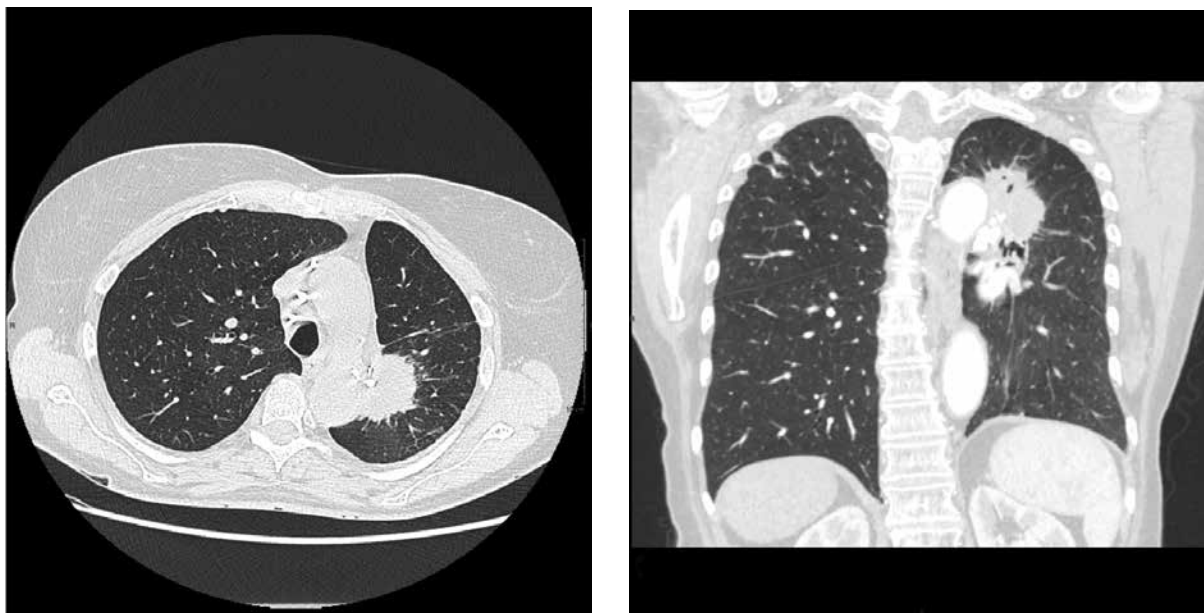
EGFR, ludzkiego naskórkowego czynnika wzrostu 2 (HER2, *human epidermal growth factor receptor 2*), ErbB3 i ErbB4, które tworzą homo- i heterodimery [7, 8].

W pracy przedstawiono skuteczność terapii i działania niepożądane związane z leczeniem afatynibem u chorej z rozpoznaniem raka gruczołowego lewego płuca z obecnością mutacji aktywującej w eksonie 21. genu *EGFR* (substytucja L858R).

## Opis przypadku

W październiku 2015 roku 76-letnia chora zgłosiła się do Poradni Chemioterapii Kliniki Onkologii w Poznaniu w celu konsultacji i kwalifikacji do leczenia wznowy raka gruczołowego lewego płuca.

W styczniu 2011 roku pacjentka została poddana lobektomii górnej lewej z limfadenektomią z powodu raka gruczołowego płuca. W badaniu histopatologicznym stwierdzono: *Adenocarcinoma praecipue papillare G2 lobi superiori pulmonis sinistri pT2a N0 M0*.



Rycina 1. Obraz tomografii komputerowej klatki piersiowej przed leczeniem (17 listopada 2015 r.)

Pacjentka zgłosiła się do poradni w stanie ogólnym dobrym, w skali sprawności według *Eastern Cooperative Oncology Group* (ECOG) uzyskała 1 punkt. Zgłaszała duszność i napady kaszlu towarzyszące większemu wysiłkowi fizycznemu. W roku 2000 pacjentka przeszła resekcję esicy z powodu polipowatości i leczyla się z powodu nadciśnienia tętniczego. Nigdy nie paliła tytoniu. Pomiędzy sierpniem a październikiem 2015 roku chora przeszła wiele badań diagnostycznych. Wykonano między innymi bronchoskopię fiberoskopową fluorescencyjną, tomografię komputerową (TK) klatki piersiowej, biopsję guza lewego płuca pod kontrolą TK. Diagnozę wznowy raka gruczołowego lewego płuca postawiono 8 października 2015 roku po badaniu histopatologicznym materiału uzyskanego drogą biopsji guza pod kontrolą TK.

W badaniu pozytonowej emisyjnej tomografii połączonej z TK (PET-TK) opisano obecność aktywnej zmiany tkankowej w górnej części wnęki lewego płuca. Wykonano również badania w kierunku obecności mutacji *EGFR*. Stwierdzono obecność aktywującej mutacji w eksonie 21. genu *EGFR* (substytucja L858R).

W listopadzie 2015 roku przeprowadzono diagnostykę w celu zakwalifikowania chorej do leczenia pierwszej linii afatynibem. W dniu 17 listopada 2015 roku wykonano TK klatki piersiowej — stan po lobektomii górnej lewej. Uwidoczniono litą masę wokół kikutu oskrzela górnopłatowego i tętnicy, o wymiarach 44 × 35 mm (ryc. 1) przylegającą do łuku aorty zstępującej, z cechami rozpadu. Opisywano również powiększenie węzłów chłonny przytchawicznych lewych, zamostkowych i pod cariną.

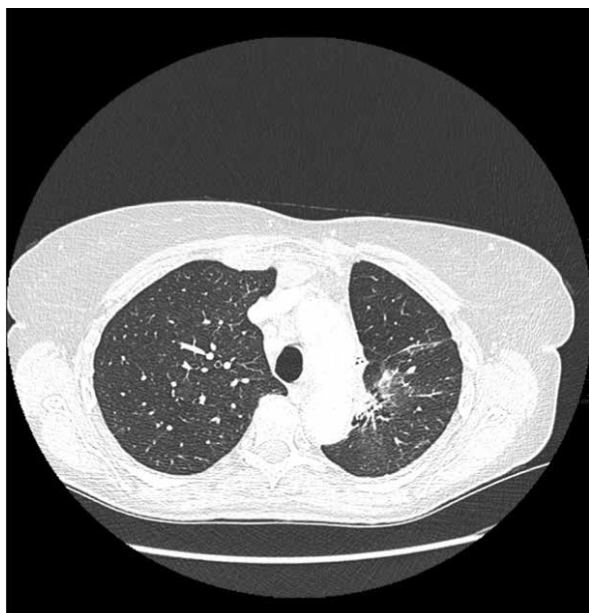
W TK jamy brzusznej nie opisano cech zmian przezrutowych w narządach jamy brzusznej i strukturach kostnych objętych badaniem.

Wyniki badań laboratoryjnych były następujące: leukocyty (WBC, *white blood cells*)  $3,4 \times 10^9/l$ , neutrofile  $2,09 \times 10^9/l$ , bilirubina 0,8 mg/dl, aminotransferaza asparaginianowa (AspaT, *aspartate aminotransferase*) 45 U/l, aminotransferaza alaninowa (ALAT, *alanine aminotransferase*) 47 U/l, kreatynina 0,57 mg/dl, klirens kreatyniny > 30 ml/min, fosfataza zasadowa 75 U/l.

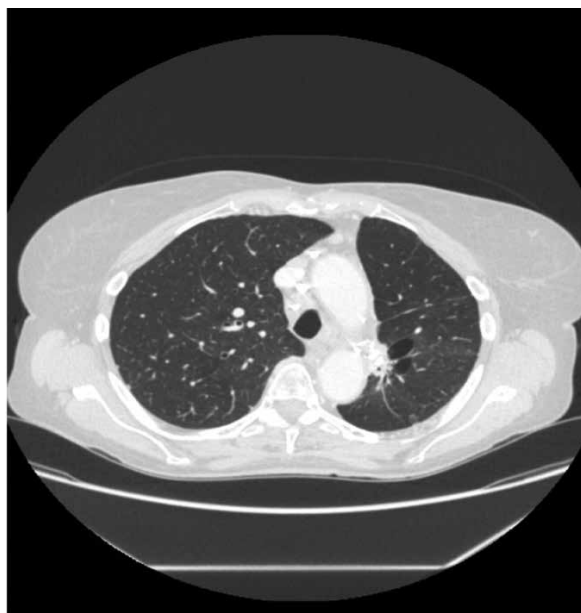
Pacjentkę konsultowano radioterapeutycznie, w danym momencie nie kwalifikowała się do radioterapii.

Pacjentkę zakwalifikowano do leczenia w ramach programu lekowego Narodowego Funduszu Zdrowia lekiem afatynib w dawce 40 mg/dobę. Chora została poinformowana o możliwym wystąpieniu działań niepożądanych, leczeniu wspomagającym, a także otrzymała liczne zalecenia dotyczące nawilżania skóry, unikania promieni słonecznych, wzmożonej higieny jamy ustnej itp.

Po 3 tygodniach od rozpoczęcia przyjmowania leku pacjentka zgłosiła się na planową wizytę kontrolną. Wystąpiły działania niepożądane (AE, *adverse event*) w postaci biegunki (do 4 luźnych stolców/d., krótkotrwałe epizody powyżej 4 luźnych stolców/d. — AE w stopniu 1.) oraz wysypki i zmian na błonach śluzowych (grudki i krosty w okolicy trójkąta nosowo-wargowego, rumień i niewielka bolesność błony śluzowej w jamie ustnej — AE w stopniu 1.). Z powodu braku przeciwskażeń podjęto decyzję o kontynuowaniu leczenia afatynibem w dawce 40 mg/dobę oraz włączono leki: loperamid (2 tabletki jednorazowo oraz 1 tabletkę przy każdym



Rycina 2. Obraz tomografii komputerowej klatki piersiowej po 8 tygodniach leczenia (13 stycznia 2016 r.)



Rycina 3. Obraz tomografii komputerowej klatki piersiowej po 8 miesiącach leczenia (16 września 2016 r.)

luźnym stolcu), do stosowania miejscowego preparatu na skórę (1% krem z hydrokortyzonem), preparaty do płukania jamy ustnej. Zalecono również spożywanie dużej ilości płynów, płukanie jamy roztworem soli fizjologicznej po każdym posiłku, unikanie ostrych i drażniących pokarmów.

Podczas wizyty kontrolnej w 5. tygodniu leczenia chora nadal skarżyła się na biegunki (> 4 luźnych stolców/d. przez ponad 2 dni) pomimo stosowania loperamidu. Dolegliwości w postaci zmian skórnych — krostki i grudki w okolicy ust i kąta nosowo-wargowego — AE w stopniu 1., oraz zmian na błonach śluzowych AE w stopniu 2., trwających powyżej 7 dni (niewielkie nadżerki, towarzyszący im ból) utrudniały pacjentce codzienne funkcjonowanie. Przerwano leczenie afatynibem do czasu ich ustąpienia.

Pacjentce zalecono leki do stosowania miejscowego (1% krem z hydrokortyzonem, antybiotyki, preparaty do płukania jamy ustnej o działaniu nawilżającym i dezynfekującym) i unikanie pokarmów działających drażniąco (ostrych, kwaśnych) na nadżerki jamy ustnej. Chorej podano płyny drogą dożylną i zalecono kontynuację przyjmowania leków zapierających w dawce 1 tabletki po każdym luźnym stolcu.

W 6. tygodniu leczenia przeprowadzono kontrolę parametrów biochemicznych (transaminazy, bilirubina, elektrolity). Wszystkie wyniki mieściły się w dopuszczalnych granicach normy. Zaobserwowano zmniejszenie nasilenia zmian skórnych, zmian na błonach śluzowych oraz biegunki do stopnia 1. Wznowiono podaż afatynibu w zredukowanej dawce 30 mg/dobę.

W 8. tygodniu od rozpoczęcia podawania afatynibu wykonano kontrolne badania tomograficzne w celu oceny efektów leczenia. W TK klatki piersiowej z 13 stycznia 2016 roku opisano prawie całkowitą resorpcję masy guzowatej wokół kikuta oskrzela górnopłatowego i tętnicy z pozostawieniem zmian włóknisto-rozedmowych, zmiany węzłowe w śródpiersiu stabilne. Stwierdzono częściową remisję zmian według kryteriów *Response Evaluation Criteria in Solid Tumors* (RECIST) wersja 1.1 (ryc. 2).

W TK jamy brzusznej i struktur kostnych nie opisano cech zmian przerzutowych.

Podczas kolejnych 8 miesięcy leczenia afatynibem nie obserwowano nasilenia działań niepożądanych powyżej 2. stopnia. W kolejnych kontrolnych badaniach obrazowych utrzymywała się częściowa remisja (ryc. 3).

W badaniu przedmiotowym, podczas wizyty kontrolnej we wrześniu 2016 roku, stwierdzono zanokicę (AE w stopniu 2.). Zastosowano miejscowo antybiotyki i sterydy, preparaty z azotanem srebra, zalecono moczenie palca w occie (ocet i woda w stosunku 1:1 codziennie przez 15 min). W badaniu kontrolnym po 7 dniach od włączenia antybiotyków stwierdzono zmniejszenie nasilenia zmian. Pacjentka kontynuowała leczenie afatynibem w dawce 30 mg/dobę do maja 2017 roku (17 miesięcy). W tym czasie utrzymywała się częściowa odpowiedź na leczenie. W TK klatki piersiowej z dnia 25 maja 2017 roku stwierdzono powiększenie nacieku w okolicy kikuta oskrzela, nieco większe wymiary węzłów chłonnych śródpiersia — cechy progresji choroby według kryteriów RECIST 1.1. Chora została zakwalifikowana do paliatywnej radioterapii w lipcu 2017 roku.

## Dyskusja

Ocena obecności mutacji aktywującej w genie *EGFR* jako czynnika predykcyjnego odpowiedzi na leczenie TKI *EGFR* u chorych na NDRP jest obecnie standardem postępowania w codziennej praktyce lekarza onkologa [9].

Zastosowanie afatynibu w pierwszej linii leczenia jest poparte wynikami badań rejestracyjnych, w których oceniano skuteczność leku w porównaniu ze standardową chemioterapią opartą na cisplatynie u chorych na NDRP z częstymi mutacjami w genie *EGFR* (Del19 i substytucja L858R) [6, 10].

W badaniach tych osiągnięto pierwszorzędowy punkt końcowy w zakresie PFS oraz uzyskano poprawę jakości życia chorych. Mediany PFS u chorych z częstymi mutacjami w badaniu LUX-Lung 3 i LUX-Lung 6 wyniosły, odpowiednio, 13,6 miesiąca vs. 6,9 miesiąca i 11 vs. 5,6 miesiąca. W łącznej analizie badań III fazy uzyskano wydłużenie czasu przeżycia całkowitego (OS, *overall survival*) u chorych z obecnością mutacji Del19, czego nie wykazano u chorych z obecnością mutacji aktywującej L858R [11].

W prezentowanym przypadku odpowiedź na leczenie trwała 18 miesięcy. Podczas terapii afatynibem u chorej wystąpiły działania niepożądane charakterystyczne dla tej grupy leków — biegunka, zmiany skórne, zapalenie błon śluzowych oraz zanokcica. Terapię afatynibem przerwano tylko jendorazowo w 5. tygodniu leczenia z powodu przedłużającego się czasu występowania działania niepożądanego w stopniu 2. Zastosowano wówczas leki zapierające i miejscowe do czasu ustąpienia dolegliwości. Ponownie zastosowano afatynib w dawce zredukowanej do 30 mg/dobę. Dotychczas przeprowadzone badania kliniczne wskazują, że terapia afatynibem nie wpływa na pogorszenie jakości życia [6, 10].

W retrospektywnej analizie badań klinicznych wykazano zależność pomiędzy odpowiednim dostosowaniem dawki afatynibu a tolerancją leczenia. Redukcja dawki leku może zmniejszyć częstość działań niepożądanych, nie wpływając tym samym na skuteczność leczenia [12], co obserwowano również u chorej w opisywanym powyżej przypadku. Po zmniejszeniu dawki leczenie afatynibem trwało jeszcze przez kolejne 17 miesięcy, a opisywane powikłania w stopniu 2. nie powtórzyły się.

## Podsumowanie

U chorej obserwowano typowe działania niepożądane opisywane w badaniach klinicznych wymagające przerwania leczenia i redukcji dawki leku.

Nie obserwowano działań niepożądanych w stopniu 3., a po redukcji dawki lek był dobrze tolerowany przez pacjentkę. Zastosowanie odpowiedniego leczenia pozwoliło uzyskać jakość życia na odpowiednim poziomie i długotrwanie stosować terapię afatynibem. W badaniach obrazowych obserwowano częściową odpowiedź na leczenie według kryteriów RECIST 1.1 przez kolejne 17 miesięcy przy kontynuacji leku afatynib w dawce 30 mg/dobę.

## Piśmiennictwo

1. Jemal A, Bray F, Center MM, Ferlay J, Ward E, Forman D. Global cancer statistics. *CA Cancer J Clin.* 2011; 61: 69–90.
2. Rosell R, Carcereny E, Gervais R et al. Erlotinib versus standard chemotherapy as first-line treatment for European patients with advanced EGFR mutation positive non-small-cell lung cancer (EURTAC): a multicentre, open-label, randomised phase 3 trial. *Lancet Oncol.* 2012; 13: 239–246.
3. Mok T, Yi-Long W, Sumitra T et al. Gefitinib or carboplatin–paclitaxel in pulmonary adenocarcinoma. *N Engl J Med.* 2009; 361: 947–957.
4. Wu YL, Zhou C, Liang CK et al. First-line erlotinib versus gemcitabine/cisplatin in patients with advanced EGFR mutation-positive non-small-cell lung cancer: analyses from the phase III, randomized, open-label, ENSURE study. *Ann Oncol.* 2015; 26: 1883–1889.
5. Zhou C, Wu YL, Chen G et al. Erlotinib versus chemotherapy as first-line treatment for patients with advanced EGFR mutation-positive non-small-cell lung cancer (OPTIMAL, CTONG-0802): a multicentre, open-label, randomised, phase 3 study. *Lancet Oncol.* 2011; 12: 735–742.
6. Sequist LV, Yang JC, Yamamoto N et al. Phase III study of afatinib or cisplatin plus pemetrexed in patients with metastatic lung adenocarcinoma with EGFR mutations. *J Clin Oncol.* 2013; 31: 3327–3334.
7. Li D, Ambrogio L, Shimamura T et al. BIBW2992, an irreversible EGFR/HER2 inhibitor highly effective in preclinical lung cancer models. *Oncogene* 27:4702–4711, 2008.
8. Solca F, Dahl C, Zoephel A et al. Target binding properties and cellular activity of afatinib (BIBW 2992), an irreversible ErbB family blocker. *J Pharmacol Exp Ther.* 2012; 343: 342–350.
9. Krzakowski M, Potemski P, Warzocha K, Wysocki P. *Onkologia kliniczna. Tom II.* Via Medica, Gdańsk 2015: 527–571.
10. Wu YL, Zhou C, Hu CP et al. Afatinib versus cisplatin plus gemcitabine for first-line treatment of Asian patients with advanced non-small-cell lung cancer harbouring EGFR mutations (LUX-Lung 6): an open-label, randomised phase 3 trial. *Lancet Oncol.* 2014; 15: 213–222.
11. Yang JC, Wu YL, Schuler M et al. Afatinib versus cisplatin-based chemotherapy for EGFR mutation-positive lung adenocarcinoma (LUX-Lung 3 and LUX-Lung 6): analysis of overall survival data from two randomised, phase 3 trials. *Lancet Oncol.* 2015; 16: 141–151.
12. Yang JC, Sequist LV, Zhou C. Effect of dose adjustment on the safety and efficacy of afatinib for EGFR mutation-positive lung adenocarcinoma: post hoc analyses of the randomized LUX-Lung 3 and 6 trials. *Ann Oncol.* 2016; 27: 2103–2110.