

**Paweł Badurak**

Klinika Nowotworów Płuca i Klatki Piersiowej, Centrum Onkologii — Instytut im. M. Skłodowskiej-Curie w Warszawie

# Objawy nefrotoksyczności w trakcie terapii afatynibem w pierwszej linii leczenia niedrobnokomórkowego raka płuca

Nephrotoxicity observed during the afatinib treatment as a first line therapy in a patient with non-small cell lung cancer

## Adres do korespondencji:

Lek. Paweł Badurak  
Klinika Nowotworów Płuca  
i Klatki Piersiowej,  
Centrum Onkologii — Instytut  
im. M. Skłodowskiej-Curie w Warszawie  
ul. Roentgena 5, 02-781 Warszawa  
e-mail: badurakp@coi.waw.pl

Copyright © 2018 Via Medica  
ISSN 2450-1646

## STRESZCZENIE

W niniejszym artykule przedstawiono przypadek 76-letniej chorej rasy białej, leczonej w pierwszej linii afatynibem w Centrum Onkologii — Instytucie w Warszawie od lipca 2015 roku do października 2016 roku. U pacjentki rozpoznano raka gruczołowego płuca z przerzutami do węzłów chłonnych śródpiersia oraz lewego nadnercza (IV stopień zaawansowania klinicznego). W pierwszym miesiącu terapii zaobserwowano nefrotoksyczność wymagającą redukcji dawki afatynibu, po której dalsze leczenie było dobrze tolerowane. U przedstawianej pacjentki z obecnością mutacji *EGFR* zaobserwowano kliniczne i radiologiczne korzyści z zastosowanego leczenia.

**Słowa kluczowe:** afatynib, nefrotoksyczność, pierwsza linia leczenia, niedrobnokomórkowy rak płuca

## ABSTRACT

A case report of a 76-year-old woman, who received afatinib as a first line therapy for adenocarcinoma of the lung, between July 2015 and October 2016 at Maria Skłodowska-Curie Memorial Cancer Center and Institute of Oncology in Warsaw. The patient was diagnosed as clinical stage IV (mediastinal lymph node metastases and left suprarenal gland metastases). At the beginning of the treatment there was nephrotoxicity observed, dose of afatinib was reduced, after that the treatment was well tolerated. The clinical and radiological benefits of EGFR-tyrosine kinase inhibitor (TKI) were observed in the above patient with *EGFR* mutation.

**Key words:** afatinib, nephrotoxicity, first line therapy, non-small cell lung cancer

## Wstęp

Rak płuca jest nowotworem o złym rokowaniu. To obecnie najczęściej występujący nowotwór o ustalonym czynniku etiologicznym, jakim jest palenie tytoniu. Ryzyko zachorowania na raka płuca zależy przede wszystkim od czynnego lub biernego narażenia na działanie rakotwórczych składników dymu tytoniowego. Z ponad 12,7 miliona nowotworów zdiagnozowanych na świecie około 13% (1,6 mln) stanowią nowotwory płuca. Rak płuca jest najczęściej diagnozowanym nowotworem na świecie wśród mężczyzn i najczęstszą przyczyną zgonów z powodu nowotworów (1,4 mln zgonów; 18%).

Nowotwory złośliwe płuca stanowią u mężczyzn około 21% zachorowań, u kobiet 9%. Liczba zachorowań

w Polsce w 2010 roku wynosiła prawie 21 tys., z czego u mężczyzn prawie 15 tys. i ponad 6 tys. u kobiet. U mężczyzn stanowią przyczynę około 31% zgonów, u kobiet 15%, wyprzedzając tym samym raka piersi. Liczba zgonów z powodu nowotworów złośliwych płuca wynosiła w 2010 roku ponad 22 tys., w tym 16 tys. u mężczyzn i ponad 6 tys. u kobiet [1]. W zależności od stopnia zaawansowania nowotworu i stanu ogólnego pacjenci kwalifikowani są do radykalnych lub paliatywnych metod leczenia. W leczeniu raka płuca wykorzystuje się leczenie chirurgiczne, radioterapię, chemioterapię oraz leczenie ukierunkowane molekularnie.

Terapia celowana molekularnie stanowi nową i obiecującą formę leczenia onkologicznego, z którą wiąże się szczególne nadzieje w zakresie poprawy

skuteczności leczenia przeciwnowotworowego oraz wydłużenia długości całkowitego przeżycia u pacjentów z rozpoznaniem raka płuca. W badaniach z losowym doborem chorych wykazano, że stosowanie inhibitorów kinazy tyrozynowej (TKI, *tyrosine kinase inhibitor*) receptora naskórkowego czynnika wzrostu (EGFR, *epidermal growth factor receptor*) u pacjentów z rozpoznaniem raka gruczołowego lub niedrobnokomórkowego raka płuca (NDRP) z przewagą wymienionego typu histologicznego oraz obecnością aktywującej mutacji w genie *EGFR* jest postępowaniem istotnie bardziej korzystnym niż chemioterapia. Inhibitory tyrozynowej kinazy EGFR mają również potwierdzoną wartość w ramach drugiej oraz trzeciej linii leczenia po niepowodzeniu chemioterapii [2].

## Opis przypadku

Prezentowany przypadek dotyczy 76-letniej chorej, u której choroba nowotworowa została wykryta przypadkowo w kwietniu 2015 roku, w trakcie kontrolnego badania radiologicznego (RTG) klatki piersiowej. Pacjentka obciążona jedynie chorobą niedokrwienną serca nigdy nie paliła tytoniu, nie miała styczności z azbestem. Uczuleń nie podała, w wywiadzie rodzinnym w kierunku chorób nowotworowych — brat chory na raka jelita grubego. Pacjentka bez istotnej utraty masy ciała, w bardzo dobrym stanie sprawności ogólnej (0 wg *World Health Organization*), na pierwszej wizycie bez istotnych dolegliwości ze strony układu oddechowego. W badaniach dodatkowych nie stwierdzono istotnych odchyłeń od wartości prawidłowych.

W badaniu metodą pozytonowej emisyjnej tomografii połączonej z tomografią komputerową (PET-TK) wykonanym w 15 maja 2015 roku stwierdzono obecność guza w szczycie prawego płuca wielkości 42 × 47 × 27 mm (SUVmax 10,0), powiększony węzeł chłonny przednaczyńowy po prawej stronie 10 × 14 mm (SUVmax 3,6), powiększone węzły chłonne przytchawicze dolne prawe 13 × 15 mm (SUVmax 4,2), powiększone węzły chłonne wędkowe prawe 9 mm (SUVmax 3,5) oraz guz nadnercza lewego wielkości 24 × 27 mm (SUVmax 7,5). Na podstawie badania PET-TK stopień zaawansowania klinicznego oceniono na IV.

W dniu 24 czerwca 2015 wykonano przezoskrzelową aspiracyjną biopsję igłową węzłów chłonnych śródpiersia (TBNA, *transbronchial needle aspiration*). Z materiału pobranego z węzła chłonnego grupy 4R (rozmas cytologiczny i materiał z bloczka parafinowego) ustalono rozpoznanie: nabłonki oskrzelowe oraz *cellulae et foci carcinomatosi — carcinoma non-microcellulare probabilliter adenocarcinoma*. Wyniki reakcji immunohistochemicznych: TTF-1 (+), p63 (–). Jeden niebarwiony skrawek przekazano do pracowni diagnostyki mole-

kularnej w celu oznaczenia mutacji *EGFR*. Komórki raka w przekazanym materiale stanowiły około 10% wszystkich komórek jądrzastych.

W dniu 30 czerwca 2015 wykonano oznaczenie mutacji w eksonach 18.–21. genu *EGFR*. Otrzymano wynik pozytywny — stwierdzono obecność aktywującej delecji w eksonie 19. genu *EGFR*. Nie stwierdzono obecności innej mutacji aktywującej lub warunkującej oporność na leczenie TKI w eksonach 18., 20. i 21. genu *EGFR*.

Od dnia 15 lipca 2015 chora rozpoczęła leczenie afatynibem w dawce 40 mg *p.o.* raz dziennie.

W badaniu TK z dnia 10 lipca 2015 roku, przed rozpoczęciem leczenia TKI, uwidocznił guz szczytu płuca prawego 45 × 46 mm, powiększone węzły chłonne przytchawicze dolne prawe 13 × 15 mm, powiększone węzły chłonne wędkowe prawe 21 × 11 mm oraz guz nadnercza lewego 29 × 26 mm. Nie zaobserwowano istotnych odchyłeń od normy w badaniach laboratoryjnych (mocznik 39,5 mg/dl, kreatynina 1,17 mg/dl).

W dniu 8 sierpnia 2015 pacjentka zgłosiła się na wizytę kontrolną (3 tygodnie od rozpoczęcia leczenia) — stan ogólny chorej był bardzo dobry, bez istotnych dolegliwości. W badaniu przedmiotowym stwierdzono jedynie zaczerwienienie okolicy nosa i brody (od 24 lipca 2015 r.), z drobnogrudkową wysypką w stopniu 1 według WHO. W badaniach dodatkowych zaobserwowano podwyższone stężenie mocznika (68,1 mg/dl) oraz kreatyniny (1,91 mg/dl). Chora została poinformowana o konieczności wypijania większej ilości płynów, czego, jak deklarowała, nie robiła do czasu wizyty.

W dniu 11 sierpnia 2015 chora została hospitalizowana w trybie pilnym z powodu osłabienia, miernej tolerancji wysiłku oraz uporczywej biegunki trwającej od 2 tygodni, której nie zgłosiła w trakcie poprzedniej wizyty. W badaniach dodatkowych zaobserwowano podwyższone parametry nerkowe, wątrobowe i zaburzenia elektrolitowe [mocznik 87,5 mg/dl, kreatynina 2,23 mg/dl, aminotransferaza alaninowa (ALAT, *alanine aminotransferase*) 171 U/l, Na 122,7 mmol/l]. Zastosowano leczenie objawowe, tj. nawodnienie oraz suplementację elektrolitów, uzyskując całkowite ustąpienie dolegliwości oraz normalizację parametrów biochemicznych. W dniu 17 sierpnia 2015 chorą wypisano do domu w stanie ogólnym dobrym (0 wg WHO), bez istotnych dolegliwości, w badaniu przedmiotowym wysypka okolicy nosa i brody (jak poprzednio 1 wg WHO); mocznik 24,3 mg/dl, kreatynina 1,1 mg/dl, ALT 35 U/l, Na 140,0 mmol/l. W związku z ustąpieniem dolegliwości i bardzo dobrym stanem ogólnym chorej zdecydowano o kontynuacji terapii afatynibem w zredukowanej dawce, tj. 30 mg *p.o.* raz dziennie (przerwa w leczeniu TKI trwała 7 dni).

W dniu 26 sierpnia 2015 roku chora ponownie zgłosiła się do kliniki z powodu pogorszenia stanu ogólnego. Zgłaszała nudności od 2 dni (1 wg WHO) oraz luźne

wypróżnienia do 3 × dobowo. W badaniach dodatkowych zaobserwowano narastanie parametrów wydolności nerek i wątroby [mocznik 22,8 mg/dl, kreatynina 1,39 mg/dl, aminotransferaza asparaginianowa (AspaT, *aspartate aminotransferase*) 67 U/l, ALAT 35 U/l]. Odstawiono TKI, decyzję o dalszym postępowaniu uzależniono od stanu pacjentki i oceny radiologicznej odpowiedzi na leczenie.

W badaniu TK z 9 września 2015 roku (ocena po 2. kursie leczenia TKI) stwierdzono obecność guza szczytu płuca prawego 22 × 23 mm — nie uwidoczniło powiększonych węzłów chłonnych wnek płucnych oraz śródpiersia, a także guza nadnercza lewego 22 × 19 mm. W skali RECIST 1.1 potwierdzono częściową odpowiedź (PR, *partial response*) na leczenie.

W dniu 15 września 2015 roku, po zastosowaniu leczenia objawowego, normalizacji parametrów biochemicznych (mocznik 36,3 mg/dl, kreatynina 1,11 mg/dl, AspaT 28 U/l, ALAT 28 U/l) i całkowitym ustąpieniu dolegliwości, powrócono do terapii afatynibem w dawce 30 mg *p.o.* raz dziennie. Chora kontynuowała dalsze leczenie bez istotnych działań niepożądanych oraz bez przerw w terapii.

W badaniu TK z 1 września 2016 roku (ocena po 14. kursie) uwidoczniło guza szczytu płuca prawego 27 × 17 mm — nie uwidoczniło powiększonych węzłów chłonnych wnek płucnych oraz śródpiersia, a także guza nadnercza lewego 22 × 19 mm. W skali RECIST 1.1 — PR.

W badaniu TK z 3 listopada 2016 roku (ocena po 16. kursie) zaobserwowano zwiększenie wymiarów guza szczytu płuca prawego, w skali RECIST 1.1 wzrost ten spełniał kryteria progresji (PD, *progression of the disease*). Zakończono leczenie afatynibem po 16 cyklach. Stan ogólny chorej był dobry, nie zgłaszała istotnych dolegliwości ze strony układu oddechowego, poza drobnogrudkową wysypką na twarzy nie zaobserwowano innych działań niepożądanych.

W styczniu 2016 roku chora otrzymała jeden kurs winorelbiny w monoterapii, powikłany znacznym pogorszeniem samopoczucia, narastającym osłabieniem oraz nudnościami wymagającymi zaprzestania terapii.

Po niepowodzeniu leczenia winorelbina oznaczono obecność mutacji oporności na leczenie TKI T790M, uzyskując wynik pozytywny. W dniu 25 stycznia 2017 roku rozpoczęto terapię ozymertynibem w dawce 80 mg raz dziennie. Po 2 cyklach leczenia, w kontrolnym badaniu TK oceniającym skuteczność leczenia, stwierdzono dalszą progresję choroby zasadniczej. Zakończono leczenie onkologiczne.

## Podsumowanie

Zastosowanie afatynibu w pierwszej linii leczenia u 76-letniej chorej z rozpoznaniem rakiem gruczołowym płuca w IV stopniu zaawansowania klinicznego z obecnością mutacji aktywującej *EGFR* pozwoliło na uzyskanie korzyści klinicznej oraz radiologicznej. Toksyczność nefrologiczna, obserwowana w pierwszym miesiącu leczenia, ustąpiła po redukcji dawki afatynibu do 30 mg na dobę. Zgodnie z wynikami przeprowadzonych analiz [3] zmniejszona dawka leku nie wpłynęła na wartość mediany czasu wolnego od progresji.

## Piśmiennictwo

1. Wojciechowska U., Didkowska J., Zachorowania i zgony na nowotwory złośliwe w Polsce. Krajowy Rejestr Nowotworów, Centrum Onkologii — Instytut im. Marii Skłodowskiej-Curie. Dostępne na stronie <http://onkologia.org.pl/raporty/> (dostęp z dnia 2.11.2015).
2. Krzakowski M. Nowotwory płuca, opłucnej i śródpiersia. W: Krzakowski M., Potemski P., Warzocha K., Wysocki P. (red.). Onkologia kliniczna 2015, t. 2. Via Medica, Gdańsk 2015: 557.
3. Yang J.C.-H., Ahn M.-J., Dickgreber N.J., et al. Influence of dose adjustment on afatinib safety and efficacy in patients (pts) with advanced EGFR mutation-positive (EGFRm+) non-small cell lung cancer (NSCLC). *J Clin Oncol.* 2015; 33 (suppl.): abstract 8073.