

Marta Lembicz, Halina Batura-Gabryel

Katedra i Klinika Pulmonologii, Alergologii i Onkologii Pulmonologicznej, Uniwersytet Medyczny im. K. Marcinkowskiego w Poznaniu

Długotrwała odpowiedź na leczenie nintedanibem u chorego ze wznową gruczolakoraka płuca o agresywnym przebiegu

Prolonged response to treatment with nintedanib in a patient with relapse of aggressive lung adenocarcinoma

Adres do korespondencji:

Lek. Marta Lembicz
 Katedra i Klinika Pulmonologii, Alergologii i Onkologii Pulmonologicznej
 Uniwersytet Medyczny
 im. K. Marcinkowskiego w Poznaniu
 ul. Szamarzewskiego 84, 60-569 Poznań
 tel.: 61 854 93 88, faks: 61 841 70 61
 e-mail: mlembicz@ump.edu.pl

STRESZCZENIE

Nintedanib jest inhibitorem kinaz tyrozynowych o działaniu antyangiogennym, stosowanym u chorych z zaawansowanym gruczolakorakiem płuca. Dotychczasowe badania wykazały korzystny wpływ nintedanibu w drugiej linii leczenia na czas wolny od progresji i przeżycie chorych z zaawansowanym rakiem gruczolakowym płuca. Największe korzyści z terapii zaobserwowano w grupie chorych z wczesną chemioopornością. W pracy opisano przypadek chorego z gruczolakorakiem płuca o agresywnym przebiegu, u którego zastosowanie nintedanibu pozwoliło na uzyskanie 6-miesięcznej częściowej remisji choroby przy dobrej tolerancji terapii. Odpowiedź na leczenie nintedanibem była dłuższa niż w przypadku zastosowanej chemioterapii.

Słowa kluczowe: nintedanib, rak gruczolakowy płuca, inhibitory angiogenezy

ABSTRACT

Nintedanib is a novel antiangiogenic tyrosine kinase inhibitor used in patients with advanced lung adenocarcinoma. Studies to date have shown the beneficial effects of nintedanib in the second line of treatment on progression-free and overall survival in patients with advanced non-small cell lung cancer. The greatest benefits of therapy were observed in the group of patients with early progression of the disease after initial chemotherapy. The paper describes the case of a patient with aggressive lung adenocarcinoma, in whom the use of nintedanib allowed to achieve a six-month partial remission with good therapy tolerance. Response to treatment was longer than with chemotherapy regimens.

Key words: nintedanib, lung adenocarcinoma, angiogenesis inhibitors

Copyright © 2020 Via Medica
 ISSN 2450-1646

Wstęp

Rak płuca należy do najczęstszych nowotworów złośliwych na świecie i w Polsce. Jest główną przyczyną zgonów wśród nowotworów złośliwych [1–3]. Niedrobnokomórkowy rak płuca (NDRP) stanowi ok. 80% przypadków [4]. Wśród podtypów histologicznych NDRP w ostatnich latach obserwowany jest wzrost częstości występowania raka gruczolakowego, który stanowi obecnie ok. 40% przypadków raka płuca [5]. Wyniki leczenia raka płuca są niezadowolające. Tylko około 18% ogółu

chorych leczonych z powodu NDRP przeżywa 5 lat [6]. W grupie chorych z NDRP w stadium uogólnienia mediana przeżycia wynosi 5,9 miesiąca a 4-letnie przeżycia dotyczą mniej niż 6% chorych [7]. W ostatnich latach nastąpił rozwój nowych grup leków, w tym celowanych molekularnie, inhibitorów immunologicznych punktów kontroli oraz inhibitorów angiogenezy. Dają one nadzieję na poprawę wyników leczenia chorych z zaawansowanym NDRP [8–12]. W pracy przedstawiono przypadek pacjenta z zaawansowanym rakiem gruczolakowym płuca, z agresywnym przebiegiem choroby. U opisanego chore-

go liczne choroby współistniejące ograniczały możliwości diagnostyki inwazyjnej, a tym samym uzyskania materiału do badań molekularnych, koniecznych do kwalifikacji do leczenia celowanego. Zastosowanie nintedanibu pozwoliło na uzyskanie 6-miesięcznej częściowej remisji choroby, po wczesnej progresji w trakcie chemioterapii.

Opis przypadku

U 54-letniego mężczyzny gruczolakoraka płuca lewego rozpoznano w 2016 roku. Chory był wówczas leczony poza granicami Polski, a dostępna dokumentacja medyczna jest bardzo skąpa, w tym brakuje w niej informacji o stopniu zaawansowania choroby. W kwietniu 2016 roku przeprowadzono zabieg lobektomii górnej lewej bez zastosowania chemioterapii adiuwantowej. Według dostępnej dokumentacji nie wykonywano badań molekularnych z materiału pooperacyjnego. Od tego czasu chory nie był objęty stałą opieką specjalistyczną. W czerwcu 2018 roku mężczyzna w stanie ogólnym średnim został przyjęty na oddział pulmonologii z powodu hipoksemiczno-hiperkapnicznej przewlekłej niewydolności oddechowej. W czasie hospitalizacji rozpoznano przewlekłą obturacyjną chorobę płuc [GOLD (*Global Initiative for Chronic Obstructive Lung Disease*) 3, grupa B] oraz zespół hipowentylacji otyłych. Chory był leczony za pomocą nieinwazyjnej wentylacji mechanicznej (NWM), uzyskano poprawę kliniczną i gazometryczną. Zalecono kontynuację terapii NWM i tlenoterapii w warunkach domowych. W zdjęciu klatki piersiowej opisano w lewym dolnym polu płucnym owalne zacielenie o średnicy 22 mm, o niejasnym charakterze. Wykonano tomografię komputerową (TK) klatki piersiowej, w której w LS10 stwierdzono związany z opłucną guzek o średnicy 21 mm, bez cech limfadenopatii, bez innych ognisk podejrzanych o charakter przerzutowy. Ze względu na niewydolność oddechową stanowiącą względne przeciwwskazanie do bronchofiberoskopii wykonano badanie pozytonowej tomografii emisyjnej połączonej z tomografią komputerową (PET-TK, *positron emission tomography*-TK) w celu oceny charakteru zmiany. Opisano guzek w płucu lewym o charakterze zmiany łagodnej, do regularnej oceny w TK. W kolejnej TK klatki piersiowej w listopadzie 2018 roku stwierdzono progresję wymiarów zmiany w LS10 do 34 mm; powyżej, również przyśródpiersiowo, pojawiło się kolejne ognisko o średnicy 13 mm (ryc. 1), bez innych cech rozsiewu nowotworowego. W badaniu bronchofiberoskopowym nie stwierdzono wewnątrzoskrzelowych cech rozrostu nowotworowego, zaobserwowano kikut oskrzela po lobektomii górnej lewej bez cech wznowy; badanie cytologiczne popłuczyn oskrzelowych nie wykazało komórek nowotworowych. Następnie, w grudniu 2018 roku, wykonano przezprzełykową biopsję pod kontrolą ultrasonografii endoskopowej (EUS, *endoscopic ultrasound*) zmiany



Rycina 1. Wznowa gruczolakoraka płuca lewego po lobektomii górnej lewej

w LS10. Na podstawie uzyskanego materiału cytologicznego ustalono rozpoznanie wznowy gruczolakoraka płuca. Niestety, uzyskany materiał był zbyt skąpy, aby można było wykonać dodatkowe badania molekularne. Nie udało się też pozyskać materiału histopatologicznego z ośrodka, w którym pacjent był wcześniej leczony. Współwystępowanie hiperkapnicznej niewydolności oddychania wymagającej przewlekłej NWM oraz inne choroby współistniejące, w tym nadciśnienie płucne, prawokomorowa niewydolność serca, nadciśnienie tętnicze i cukrzyca, uniemożliwiły wykonanie bardziej inwazyjnych procedur diagnostycznych. Stopień zaawansowania choroby oceniono na IIB (T3N0M0), stopień sprawności (PS, *performance status*) 1. Chory został wstępnie zakwalifikowany do radykalnej radioterapii. W ramach planowania radioterapii wykonano ponownie badanie PET-TK, które wykazało cechy dalszej progresji i uogólnienia choroby — nowe zmiany węzłowe oraz zmiany przerzutowe w płucu prawym — progresja do stopnia IVa. Oznaczono mutację aktywującą *EGFR* w biopsji płynnej, uzyskując wynik negatywny. Zdecydowano o włączeniu chemioterapii według schematu dwulekowego (karboplatyna 4 mg/ml AUC + winorelbina 30 mg/m²). Chory otrzymał 2 cykle leczenia w dawkach należnych. W ocenie radiologicznej po 2 cyklach leczenia stwierdzono progresję choroby w zakresie zmian mierzalnych i niemierzalnych — zwiększenie wymiarów guza w LS10 do 45 mm, ognisko satelitarne w lewym płucu 15 mm, liczne drobne guzki w płucu prawym. Chorego zakwalifikowano do drugiej linii leczenia według schematu docetaksel + nintedanib. Początkowo zastosowano docetaksel 75 mg/m² z nintedanibem 2 × 200 mg. Po

drugim cyklu leczenia u chorego wystąpiły zmiany na skórze dłoni pod postacią wykwitów pęcherzykowych ze świądem i następowym złuszczeniem. Zastosowano steroidoterapię systemową, miejscowo antybiotyk ze steroidem w postaci maści. Zmiany skórne ustąpiły całkowicie. Kontynuowano leczenie nintedanibem w monoterapii, przy dobrej tolerancji. W ocenie przeprowadzonej po 2 i 4 cyklach leczenia utrzymywały się cechy częściowej remisji choroby — zmniejszenie wymiarów zmian mierzalnych. Po 6 miesiącach leczenia nintedanibem kontrolna TK wykonana w grudniu 2019 roku wykazała cechy progresji choroby — zwiększenie wymiarów zmian w płucu lewym oraz zmian przerzutowych w płucu prawym, spełniające kryteria progresji według RECIST (*Response Evaluation Criteria In Solid Tumors*) 1.1. Zakończono leczenie nintedanibem. Chory otrzymał leczenie trzeciej linii — pemetreksed w monoterapii (4 cykle), a następnie, po progresji choroby w kwietniu 2020 roku, docetaksel w monoterapii (2 cykle). Ze względu na pogarszający się stan sprawności chorego (PS3) oraz występujące po chemioterapii działania niepożądane zdecydowano o dalszym leczeniu objawowym.

Opisany przypadek ilustruje długotrwałą odpowiedź na leczenie nintedanibem u chorego z zaawansowanym gruczolakorakiem płuca. Zastosowanie nintedanibu pozwoliło na uzyskanie 6-miesięcznej częściowej remisji choroby przy dobrej tolerancji terapii, a odpowiedź na leczenie była dłuższa niż w przypadku pozostałych zastosowanych schematów chemioterapii.

Dyskusja

Nintedanib należy do leków nowej generacji, stosowanych w leczeniu zaawansowanego NDRP. Jest on doustnym potrójnym inhibitorem angiokinazy, oddziałującym na trzy rodzaje receptorów: receptory naczyniowo-śródbłonkowego czynnika wzrostu (VEGFR 1–3, *vascular endothelial growth factor receptors*), płytkopochodnego czynnika wzrostu (PDGFR, *platelet-derived growth factor receptors*) i receptor czynnika wzrostu fibroblastów (FGFR 1–3, *fibroblast growth factor receptors*) [13]. Receptory te odgrywają rolę w angiogenezie, a tym samym we wzroście i progresji nowotworów.

U chorych z rozpoznaniem zaawansowanego NDRP obecnie rekomenduje się wykonanie badań molekularnych. U pacjentów z obecnością markerów molekularnych umożliwiających zastosowanie terapii celowanych powinny one być leczeniem z wyboru [14, 15]. Pozwalają uzyskać większy odsetek odpowiedzi i dłuższy czas wolny od progresji choroby niż konwencjonalna chemioterapia. Pozostaje jednak grupa chorych, u których nie ma możliwości zastosowania tych grup leków ze względu na brak ekspresji markerów molekularnych bądź niewy-

starzającą ilość materiału do wykonania niezbędnych oznaczeń. U opisanego pacjenta współwystępowanie całkowitej niewydolności oddechowej i związane z tym podwyższone ryzyko powikłań diagnostyki inwazyjnej uniemożliwiło uzyskanie wystarczającej ilości materiału tkankowego do badań molekularnych. W przypadku braku możliwości zastosowania leków ukierunkowanych molekularnie u chorych z zaawansowanym NDRP stosuje się konwencjonalną chemioterapię jako leczenie pierwszej linii [15]. W prezentowanym przypadku zastosowano połączenie karboplatyny z winorelbina. Opublikowano badania, które wykazały większą skuteczność schematów zawierających cisplatynę w porównaniu z karboplatyną w pierwszej linii leczenia [16]. Taki wybór schematu chemioterapii uwarunkowany był występującymi u chorego dodatkowymi obciążeniami, głównie kardiologicznymi.

W większości przypadków zastosowanie chemioterapii opartej na pochodnych platyny pozwala na uzyskanie różnego stopnia kontroli choroby, jednak u prawie wszystkich chorych ostatecznie dochodzi do jej progresji. Efekty leczenia drugiej linii są niezadowalające, z medianą czasu wolnego od progresji około 2–3 miesięcy [17]. Istotny jest dobór leku, który pozwoli na uzyskanie największych korzyści klinicznych u danego pacjenta. Z tego względu ważną kwestię stanowi poszukiwanie czynników predykcyjnych odpowiedzi na leczenie [18, 19]. Opisano korzyści z zastosowania leku antyangiogennego — nintedanibu — w drugiej linii leczenia, w porównaniu z konwencjonalną chemioterapią. W badaniu LUME-Lung 1 u chorych na zaawansowanego gruczolakoraka płuca, z progresją choroby po wcześniejszej chemioterapii z użyciem pochodnych platyny, nintedanib w połączeniu z docetakselem wpływał na istotne zwiększenie mediany przeżycia w porównaniu z docetakselem w monoterapii, jak również na wydłużenie czasu wolnego od progresji [10]. Popat i wsp. przeprowadzili metaanalizę 9 badań, w której porównano efektywność skojarzenia docetakselu z nintedanibem z innymi lekami stosowanymi w drugiej linii leczenia (w tym pemetreksedem, docetakselem i erlotynibem). W pracy tej wykazano 70-procentowe prawdopodobieństwo, że połączenie docetakselu z nintedanibem w drugiej linii leczenia u chorych z zaawansowanym gruczolakorakiem płuca będzie korzystniejsze od innych terapii [20]. Ponadto zaobserwowano, że wczesna chemiooporność po leczeniu pierwszej linii (definiowana jako progresja choroby podczas leczenia lub w czasie pierwszych 3 miesięcy od zakończenia chemioterapii, lub 9 miesięcy od rozpoczęcia chemioterapii [14]) jest biomarkerem prognostycznym korzystnej odpowiedzi na leczenie nintedanibem w drugiej linii [10]. Opisany przypadek potwierdza tę obserwację — u przedstawionego chorego doszło do progresji w ciągu 2 miesięcy konwencjonalnej chemioterapii pierwszej linii, a zastosowanie nintedanibu w drugiej

linii pozwoliło na uzyskanie 6-miesięcznej częściowej remisji choroby. Zaobserwowany czas wolny od progresji odpowiada wcześniejszym doniesieniom [21]. Ze względu na odmienności przebiegu klinicznego oraz odpowiedzi na poszczególne grupy leków niektórzy autorzy postulują wyróżnienie NDRP o agresywnym przebiegu jako podtypu klinicznego. Wczesna progresja w trakcie lub krótko po zakończeniu leczenia pierwszej linii miałyby być cechą wspólną w tej grupie chorych, choć nie zawsze przesądzałyby o gorszym rokowaniu [22]. Dotychczasowe dane wskazują, że w tej szczególnej grupie chorych leczenie antyangiogenne może przynosić większe korzyści niż inne schematy leczenia, w tym chemioterapia konwencjonalna lub immunoterapia [23].

W badaniu LUME-Lung 1 najczęstszymi działaniami niepożądanymi, które stwierdzano częściej w ramieniu nintedanibu, były biegunka, zwiększone stężenia transaminaz, nudności, utrata apetytu i wymioty. W 18,6% przypadków działania niepożądane stanowiły powód redukcji dawki nintedanibu [10]. Podobny profil działań niepożądanych obserwowano w kolejnych badaniach [24]. U opisanego chorego po drugim cyklu leczenia nintedanibem z docetaksem na dłoniach wystąpiły zmiany skórne o charakterze wykwitów pęcherzykowych z następowym złuszczeniem skóry. Zmiany miały charakter *hand-foot syndrome* w stopniu 2 [25] i były prawdopodobnie związane z leczeniem docetaksem. Występowanie tego powikłania opisano dla licznych leków przeciwnowotworowych, w tym dla docetakselu, również przy dawce 75 mg/m², zastosowanej u prezentowanego pacjenta [26]. W przypadku leków antyangiogennych występowanie tego zespołu opisano po zastosowaniu sunitynibu [26], nie zaobserwowano go natomiast w trakcie leczenia nintedanibem [27].

Opisany przypadek ilustruje skuteczne zastosowanie leku antyangiogenego — nintedanibu — u chorego z agresywnym przebiegiem gruczolakoraka płuca w drugiej linii leczenia, po niepowodzeniu chemioterapii opartej na pochodnej platyny. Korzyść kliniczna w postaci 6-miesięcznej częściowej remisji, przy jednoczesnej dobrej tolerancji leczenia, odpowiada danym z piśmiennictwa. Nintedanib stanowi nową opcję leczniczą zwłaszcza u chorych na zaawansowanego gruczolakoraka płuca z wczesną progresją po chemioterapii pierwszej linii oraz — w świetle aktualnych sformułowań programu terapeutycznego — u chorych, którzy nie kwalifikują się do leczenia celowanego w pierwszej i drugiej linii leczenia.

Piśmiennictwo

1. Siegel R.L., Miller K.D., Jemal A. Cancer statistics 2020. *CA Cancer J. Clin.* 2020; 70: 7–30.
2. Fitzmaurice C., Dicker D., Pain A. i wsp. The global burden of cancer 2013. *JAMA Oncology* 2015; 1: 505–527.

3. Didkowska J., Wojciechowska U., Czaderny K., Olasek P., Ciuba A. Nowotwory złośliwe w Polsce w 2017 roku. Centrum Onkologii — Instytut im. Marii Skłodowskiej-Curie, Krajowy Rejestr Nowotworów, Warszawa; http://onkologia.org.pl/wp-content/uploads/Nowotwory_2017.pdf.
4. Siegel R.L., Miller K.D., Jemal A. Cancer statistics 2016. *CA Cancer J. Clin.* 2016; 66: 7–30.
5. Houston K.A., Henley S.J., Li J., White M.C., Richards T.B. Patterns in lung cancer incidence rates and trends by histologic type in the United States, 2004–2009. *Lung Cancer* 2014; 86: 22–28.
6. Howlander N., Noone A.M., Krapcho M. i wsp. (red.). SEER cancer statistics review, 1975–2013. National Cancer Institute, Bethesda, MD 2016; http://seer.cancer.gov/csr/1975_2013/.
7. Lou Y., Dholaria B., Soyano A. i wsp. Survival trends among non-small-cell lung cancer patients over a decade: impact of initial therapy at academic centers. *Cancer Med.* 2018; 7: 4932–4942.
8. Haaland B., Tan P.S., de Castro G. i wsp. Meta-analysis of first-line therapies in advanced non-small-cell lung cancer harboring EGFR-activating mutations. *J. Thorac. Oncol.* 2014; 9: 805–811.
9. Yang J.C.H., Wu Y.L., Schuler M. i wsp. 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.
10. Reck M., Kaiser R., Mellemaard A. i wsp. Docetaxel plus nintedanib versus docetaxel plus placebo in patients with previously treated non-small-cell lung cancer (LUME-Lung 1): a phase 3, double-blind, randomised controlled trial. *Lancet Oncol.* 2014; 15: 143–155.
11. Solomon B.J., Mok T., Kim D.W. i wsp. First-line crizotinib in ALK-positive lung cancer. *N. Engl. J. Med.* 2014; 371: 2167–2177.
12. Reck M., Rodríguez-Abreu D., Robinson A.G. i wsp. KEYNOTE-024 Investigators. Pembrolizumab versus chemotherapy for PD-L1-positive non-small-cell lung cancer. *N. Engl. J. Med.* 2016; 375: 1823–1833.
13. Hilberg F., Roth G.J., Krssak M. i wsp. BIBF1120: triple angiokinase inhibitor with sustained receptor blockade and good anti-tumor efficacy. *Cancer Res.* 2008; 68: 4774–4782.
14. Krzakowski M., Jassem J., Antczak A. i wsp. Cancer of the lung, pleura and mediastinum. *Oncol. Clin. Pract.* 2019; 15: 22–53.
15. Novello S., Barlesi F., Califano R. i wsp. ESMO Guidelines Committee. Metastatic non-small-cell lung cancer: ESMO Clinical Practice Guidelines. *Ann. Oncol.* 2016; 27: V1–V27.
16. Ardizzoni A., Boni L., Tiseo M. i wsp. 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: 847–857.
17. Jemal A., Siegel R., Ward E. i wsp. Cancer statistics, 2008. *CA Cancer J. Clin.* 2008; 58: 71–96.
18. Olaussen K.A., Postel-Vinay S. Predictors of chemotherapy efficacy in non-small-cell lung cancer: a challenging landscape. *Ann. Oncol.* 2016; 27: 2004–2016.
19. Manegold C., Adjei A., Bussolino F. i wsp. Novel active agents in patients with advanced NSCLC without driver mutations who have progressed after first-line chemotherapy. *ESMO Open* 2016; 1: e000118.
20. Popat S., Mellemaard A., Fahrbach K. i wsp. Nintedanib plus docetaxel as second-line therapy in patients with non-small-cell lung cancer: a network meta-analysis. *Future Oncol.* 2015; 11: 409–420.
21. Grohe C., Gleiber W., Haas S. i wsp. Nintedanib plus docetaxel after progression on immune checkpoint inhibitor therapy: insights from VARGADO, a prospective study in patients with lung adenocarcinoma. *Future Oncol.* 2019; 15: 2699–2706.
22. Reck M., Kerr K.M., Grohe C. i wsp. Defining aggressive or early progressing nononcogene-addicted non-small-cell lung cancer: a separate disease entity? *Future Oncol.* 2019; 15: 1363–1383.
23. Horn L., Spigel D.R., Vokes E.E. i wsp. Nivolumab versus docetaxel in previously treated patients with advanced non-small-cell lung cancer: two-year outcomes from two randomized, open-label, phase III trials (CheckMate 017 and CheckMate 057). *J. Clin. Oncol.* 2017; 35: 3924–3933.
24. Rodríguez J., Garcia V. Multicenter trial of nintedanib in combination with docetaxel in metastatic lung adenocarcinoma: expertise in the real-life setting. *J. Thorac. Oncol.* 2017; 12 (supl. 1): S1181.
25. Kwakman J.J.M., Elshot Y.S., Punt C.J.A., Koopman M. Management of cytotoxic chemotherapy-induced hand-foot syndrome. *Oncol. Rev.* 2020; 14: 442.
26. Jain A., Dubashi B. Docetaxel-induced hand foot syndrome: 'No dose is a safe dose'. *J. Pharmacol. Pharmacother.* 2012; 3: 200–201.
27. Manzo A., Carrillio G., Montanino A. i wsp. Focus on nintedanib in NSCLC and other tumors. *Front. Med.* 2016; 19: 31–40.