

Edyta Ewertowska-Lademann

Oddział Onkologiczno-Pulmonologiczny z Chemioterapią, Kujawsko-Pomorskie Centrum Pulmonologii w Bydgoszczy

Przypadek kliniczny: zastosowanie nintedanibu w skojarzeniu z docetakselem jako druga linia terapii i długotrwałe przeżycie u 58-letniego mężczyzny z przerzutowym gruczolakorakiem płuca

A case report: nintedanib + docetaxel as a second-line treatment and long-term survival in a 58-year-old man with metastatic lung adenocarcinoma

Adres do korespondencji:

Lek. Edyta Ewertowska-Lademann
Oddział Onkologiczno-Pulmonologiczny
z Chemioterapią
Kujawsko-Pomorskie Centrum
Pulmonologii w Bydgoszczy
ul. Seminaryjna 1, 85-326 Bydgoszcz
tel.: 52 325 67 85
e-mail: e_ewertowska@interia.pl

STRESZCZENIE

Angiogeneza nowotworowa umożliwia progresję guza i przerzutowanie. Nintedanib zaburza tworzenie i utrzymywanie układu naczyniowego guza, powodując zahamowanie jego wzrostu, a w połączeniu z docetakselem stanowi wartościową opcję terapeutyczną drugiej linii dla chorych z rozsiałym gruczolakorakiem płuca.

W pracy przedstawiono przypadek 58-letniego chorego z rozpoznaniem uogólnionego niedrobnokomórkowego raka płuca, którego z powodu progresji choroby zakwalifikowano do terapii drugiej linii przy zastosowaniu docetakselu z nintedanibem w ramach dostępnego programu terapeutycznego Narodowego Funduszu Zdrowia.

Słowa kluczowe: niedrobnokomórkowy rak płuca, rozsiały rak płuca, gruczolakorak, terapie antyangiogenne, nintedanib, docetaxel

ABSTRACT

Neoplastic angiogenesis allows tumor to progression and metastases. Nintedanib interferes with creation neo-angiogenesis and maintenance of tumor vessels, providing to causing inhibition of tumor growth, with docetaxel is a valuable option in a second line treatment for metastatic lung adenocarcinoma.

This report describes a 58-year-old man with metastatic lung adenocarcinoma, who was given second line therapy with nintedanib plus docetaxel as an option of treatment available in the NFZ's therapeutic program.

Key words: non-small cell lung cancer, metastatic lung cancer, adenocarcinoma, anti-angiogenic therapy, nintedanib, docetaxel

Copyright © 2020 Via Medica
ISSN 2450-1646

Wstęp

Rak płuca jest najczęściej występującym nowotworem złośliwym i stanowi pierwszą przyczynę zgonów spowodowanych nowotworami. Rocznie stanowi w Polsce około 15 tys. zachorowań u mężczyzn i ponad 7,5 tys. zachorowań u kobiet [1]. Jedynie około 13,5%

całej populacji chorych na raka płuca w Polsce przeżywa 5 lat od rozpoznania. Rak gruczolowy płuca stanowi obecnie około 45% wśród podtypów histologicznych raka płuca. U mniej więcej 50% chorych rak płuca w chwili rozpoznania jest w stadium uogólnionym. Spośród chorych w IV stopniu zaawansowania jedynie 5% przeżywa 3 lata. Natomiast u pacjentów, u których nie

stwierdza się zaburzeń molekularnych pozwalających włączyć leczenie celowane i którzy nie mogą być poddani leczeniu immunoterapią, ale kwalifikują się do leczenia systemowego, tzw. klasycznej chemioterapii, mediana przeżycia wynosi 8–12 miesięcy [2].

Biorąc pod uwagę niepomyślne rokowanie w tej grupie chorych, konieczne jest poszukiwanie nowych terapii dających szansę na poprawę przeżyć.

Jedną z wartościowych opcji dla tej grupy pacjentów stanowi połączenie terapii doustnym inhibitorem angiokinaz — nintedanibem — z leczeniem cytostatykiem — docetakselem.

Opis przypadku

Chory z ustalonym rozpoznaniem raka gruczołowego płuca prawego w stopniu zaawansowania IVA (przerzut osteolityczny do lewego żebra VIII), w stanie sprawności według Zubroda 1, zgłaszał okresowo suchy kaszel i towarzyszące mu dolegliwości bólowe w obrębie prawej połowy klatki piersiowej — objawy wymagały farmakoterapii (stosowano dihydrokodeinę w dawce 2×60 mg z dobrym efektem terapeutycznym).

Rozpoznanie ustalono w listopadzie 2016 roku (wówczas chory miał 58 lat). Decyzją konsylium onkologicznego pacjent został zakwalifikowany do leczenia systemowego, wykonano dostępne oznaczenia molekularne (*EGFR*, *ALK*), otrzymując wyniki ujemne. Dodatkowo chory był obciążony nadciśnieniem tętniczym (dobrze kontrolowanym farmakologicznie), łagodnym przerostem gruczołu krokowego i nikotynizmem (około 20 paczolat — niepalący od kilkunastu lat).

Mężczyzna został zakwalifikowany do leczenia systemowego wg schematu cisplatyna + pemetreksed, dostępnego wówczas w ramach programu terapeutycznego Narodowego Funduszu Zdrowia (NFZ). W okresie od grudnia 2016 do kwietnia 2017 roku otrzymał łącznie 6 cykli chemioterapii. Uzyskano częściową regresję zmian według RECIST (*Response Evaluation Criteria In Solid Tumors*) 1.1, w trakcie leczenia obserwowano neutropenię (II i III stopnia), małopłytkowość (I i II stopnia), toksyczność nerkową (wzrost stężenia kreatyniny, II stopień toksyczności); subiektywnie chory czuł się w trakcie leczenia bardzo dobrze, dolegliwości związane z nowotworem zupełnie ustąpiły po 2 pierwszych cyklach chemioterapii i nie było potrzeby stosowania farmakoterapii w celu ich opanowania.

Wobec uzyskanej dobrej odpowiedzi na leczenie pacjentowi zaproponowano radioterapię jako drugi etap leczenia; chory nie wyraził zgody na proponowane postępowanie.

Pacjent pozostawał pod ścisłą obserwacją, wizyty kontrolne odbywały się co 2–3 miesiące, regularnie wykonywane badania obrazowe. W październiku 2018 roku w tomografii komputerowej (TK) klatki pier-

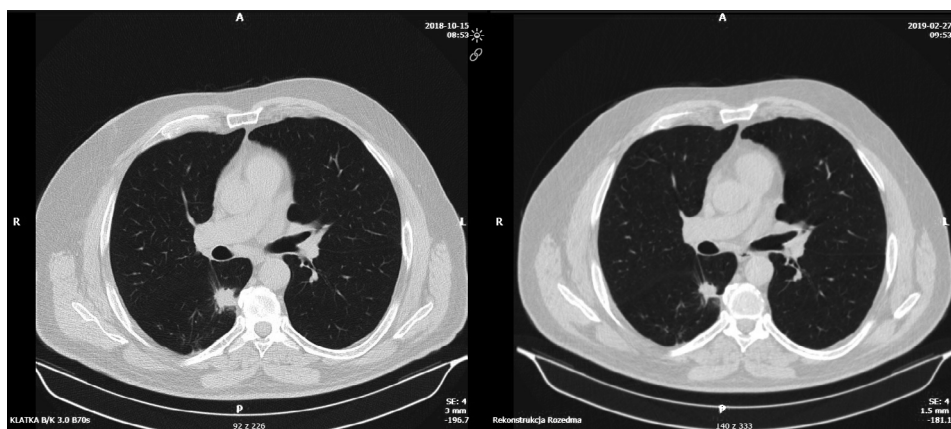
siowej stwierdzono progresję węzłową — powiększenie węzłów podostrogowych; dodatkowo chory zgłaszał niespecyficzne dolegliwości bólowe prawego barku przy braku nowych zmian w kontrolnej scyntygrafii kości. Wykonano badanie pozytonowej tomografii emisyjnej (PET, *positron emission tomography*) połączonej z TK (PET-TK), stwierdzając dalszy rozsiew choroby — do kośćca, w obrębie mięszu płuca prawego, do węzłów chłonnych śródpiersia. Pacjent został poddany konsultacji odnośnie do możliwości leczenia w ramach badania klinicznego — ostatecznie nie zgodził się na proponowaną terapię, wyraził natomiast chęć leczenia „klasycznego, zatwierdzonego i finansowanego przez NFZ” w ośrodku zlokalizowanym blisko miejsca zamieszkania. Immunoterapia nie była wówczas dostępna jako opcja terapii „standardowej” w rozpoznaniu raka gruczołowego w ramach NFZ.

Chorego zakwalifikowano do leczenia drugiej linii w ramach programu terapeutycznego NFZ „Leczenie niedrobnokomórkowego raka płuca z użyciem nintedanibu”. Terapię w schemacie docetaksel + nintedanib pacjent rozpoczął w grudniu 2018 roku (ryc. 1).

Chory otrzymał łącznie 15 cykli leczenia (grudzień 2018 – styczeń 2020), przy bardzo dobrej subiektywnej tolerancji terapii. Dolegliwości bólowe ustąpiły po pierwszym cyklu; spośród objawów niepożądanych odnotowano przejściowy nieznaczny wzrost wartości ciśnienia tętniczego (oponowany farmakologicznie), przejściowy wzrost stężeń transaminaz (I stopień toksyczności według Światowej Organizacji Zdrowia). Leczenie zakończono ze względu na progresję choroby według RECIST 1.1, stwierdzoną w wykonanym kontrolnym badaniu KT klatki piersiowej.

Biorąc pod uwagę bardzo dobry stan pacjenta i jego chęć podjęcia dalszego leczenia onkologicznego, został on zakwalifikowany do kolejnej linii leczenia systemowego (chory nie zgodził się na konsultacje do badań klinicznych) — gemcytabiną w monoterapii.

Leczenie rozpoczął w lutym 2020 roku. Otrzymał łącznie 3 podania leku w ramach pierwszego cyklu (gemcytabina 1000 mg/m^2 w dniach 1., 8., 15., w rytmie co 28 dni). Z uwagi na złą subiektywną tolerancję terapii (pogorszenie samopoczucia, osłabienie, bóle brzucha, nudności, brak apetytu, przebiecie infekcji górnych dróg oddechowych) w marcu 2020 roku pacjent zrezygnował z leczenia onkologicznego — poprosił o przerwę w terapii. W kontrolnym KT klatki piersiowej wykonanym w kwietniu 2020 roku stwierdzono dalszą progresję choroby oraz cechy zatorowości płucnej; klinicznie występowały duszność, bóle w prawej połowie klatki piersiowej, osłabienie, stany podgorączkowe. Chory wymagał hospitalizacji [SARS-CoV-2 (–)]. Uzyskano poprawę stanu pacjenta, w prawej połowie klatki piersiowej utrzymywały się dolegliwości bólowe, okresowo występował suchy kaszel. Wykonano kontrolne badanie obrazowe, stwierdzając dalszą progresję choroby pod-



Rycina 1. Odpowiedź na leczenie po czterech cyklach terapii

stawowej. Biorąc pod uwagę bardzo dobry stan chorego i chęć dalszej terapii, zakwalifikowano go do leczenia kolejnej linii — winorelbina w monoterapii w formie doustnej. Pacjent rozpoczął leczenie na początku czerwca 2020 roku. Obecnie kontynuuje terapię, przy bardzo dobrej tolerancji — dolegliwości bólowe i kaszel zupełnie ustąpiły.

Dyskusja

Wciąż niezadowolające wyniki terapii — z założenia o charakterze paliatywnym — u chorych na zaawansowanego niedrobnokomórkowego raka płuca skłaniają do poszukiwania i wprowadzania nowych, bardziej skutecznych metod leczenia. Szczególnie trudne jest znalezienie skutecznych i dobrze tolerowanych terapii kolejnych linii.

Wybierając terapię w przypadku tych chorych, należy pamiętać, że główny cel stanowi poprawa jakości życia. Dokonując wyboru spośród dostępnych opcji terapeutycznych, bierzemy oczywiście pod uwagę również wpływ zastosowanej terapii na wydłużenie życia, jednak bez pogarszania jej jakości.

Leczenie większości chorych na niedrobnokomórkowego raka płuca w stadium rozsiewu polega na stosowaniu chemioterapii. Terapie ukierunkowane molekularnie są skuteczniejsze, ale mogą być wykorzystywane jedynie u wąskiej grupy chorych z określonymi zaburzeniami genów (w populacji polskiej — poniżej 20% wszystkich rozpoznań niedrobnokomórkowego raka płuca). Natomiast u osób z zaburzeniami genu kinazy tyrozynowej receptora naskórkowego czynnika wzrostu (EGFR, *epidermal growth factor receptor*), genu kinazy chłoniaka anaplastycznego (ALK, *anaplastic lymphoma kinase*) i genu kinazy tyrozynowej *ROS1* możliwe jest wykorzystanie odpowiednich inhibitorów kinaz tyro-

zynowych [3]. Stosunkowo szybko występująca oporność na klasyczne leki cytotoksyczne powoduje konieczność poszukiwania terapii dających większą korzyść kliniczną tej grupie chorych.

Próba zatrzymania angiogenezy nowotworowej, a co za tym idzie — dalszej progresji i przerzutowania guza nowotworowego za pomocą inhibitora kinazy proteinowo-tyrozynowej w połączeniu z lekiem cytotoksycznym, czyli terapia skojarzona nintedanibem z docetakselem, wydaje się wartościową opcją terapeutyczną dla pacjentów z zaawansowanym niedrobnokomórkowym rakiem płuca. Uzyskuje się wymierny zysk terapeutyczny dla chorego przy akceptowalnej toksyczności leczenia [4, 5].

Skuteczność takiego postępowania wykazano w badaniu klinicznym III fazy LUME-Lung 1 (*Nintedanib Plus Docetaxel vs. Placebo Plus Docetaxel in Non-Small-Cell Lung Cancer After First-Line Chemotherapy Failure*), w którym Reck i wsp. zaobserwowali istotne wydłużenie mediany czasu wolnego od progresji choroby (PFS, *progression-free survival*) (3,4 vs. 2,7 miesiąca i 4,0 vs. 2,8 miesiąca u chorych z rakiem gruczołowym) oraz czasu przeżycia całkowitego (OS, *overall survival*) u chorych na niedrobnokomórkowego raka płuca poddanych terapii skojarzonej w porównaniu z chorymi otrzymującymi monoterapię docetakselem [6]. Korzyść w zakresie mediany OS u chorych z populacji europejskiej była większa niż u innych chorych [13,4 vs. 8,7 miesiąca; HR 0,79 (0,65–0,97); $p = 0,0254$].

Największą różnicę w skuteczności docetakselu w połączeniu z nintedanibem w stosunku do samego docetakselu zaobserwowano u chorych na raka gruczołowego, u których dochodziło do szybkiej progresji po chemioterapii pierwszej linii [OS: 10,9 vs. 7,9 miesiąca HR: 0,75 (95% CI: 0,60–0,92); $p = 0,0073$ u chorych na raka gruczołowego charakteryzujących się czasem od rozpoczęcia leczenia pierwszej linii < 9 miesięcy] [7].

Zgodnie z zaleceniami ESMO (*European Society for Medical Oncology*) u chorych na raka gruczołowego, u których występuje progresja po chemioterapii pierwszej linii, rekomenduje się zastosowanie terapii skojarzonej docetakselem i nintedanibem [8].

W ramach programu terapeutycznego finansowanego przez NFZ leczenie skojarzone z użyciem docetakselu w połączeniu z nintedanibem zaczęło być dostępne dla chorych od połowy 2018 roku.

Podsumowanie

W przypadku opisywanego pacjenta zastosowana zgodnie z jego życzeniem sekwencja dostępnego standardowo leczenia systemowego pozwoliła na uzyskanie znaczącego przedłużenia przeżycia przy utrzymaniu dobrej jakości życia. Leczenie stosowano sekwencyjnie przy akceptowalnych dla chorego toksyczności i działaniach niepożądanych. Terapia umożliwiła zniwelowanie objawów związanych z nowotworem (dolegliwości bólowe, kaszel), przyczyniając się do poprawy jakości życia pacjenta.

Piśmiennictwo

1. Wojciechowska U., Didkowska J. Zachorowania i zgony na nowotwory złośliwe w Polsce. Krajowy Rejestr Nowotworów, Centrum Onkologii — Instytut im. Marii Skłodowskiej-Curie, Warszawa; <http://onkologia.org.pl/raporty/> (dostęp: 05.07.2020).
2. Didkowska J., Wojciechowska U., Śliwczyński A. Raport dotyczący stopni zaawansowania, leczenia oraz przeżyć pacjentów chorych na raka płuca zgłoszonych do KRN w latach 2014–2016. Krajowy Rejestr Nowotworów, Centrum Onkologii — Instytut im. Marii Skłodowskiej-Curie, Warszawa; http://onkologia.org.pl/wp-content/uploads/Rak_pluca_2019.pdf (dostęp: 05.07.2020).
3. Krzakowski M., Jassem J. Wytoczne postępowania diagnostyczno-terapeutyczne w nowotworach złośliwych — nowotwory płuc i opłucnej oraz śródpiersia. *Onkol. Prakt. Klin. Edu.* 2019; 5: 21–53.
4. Vargatef — Charakterystyka Produktu Leczniczego.
5. Corrales L., Nogueira A., Passiglia F. i wsp. Second-line treatment of non-small cell lung cancer: clinical, pathological, and molecular aspects of nintedanib. *Front. Med. (Lausanne)* 2017; 4: 13.
6. Reck M., Kaiser R., Mellemaard A. i wsp. LUME-LUNG 1 Study Group. 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.
7. Gottfried M., Bennouna J., Bondarenko I. i wsp. Efficacy and safety of nintedanib plus docetaxel in patients with advanced lung adenocarcinoma: complementary and exploratory analyses of the phase III LUME-LUNG 1 Study 2017. *Target. Oncol.* 2017; 12: 475–485.
8. Planchard D., Popat S., Kerr K. i wsp. Metastatic non-small cell lung cancer: ESMO Clinical Practice Guidelines for Diagnosis, Treatment and Follow-Up. *Ann. Oncol.* 2018; 29 (supl. 4): iv192–iv237; <https://www.esmo.org/Guidelines/Lung-and-Chest-Tumours/Metastatic-Non-Small-Cell-Lung-Cancer> (dostęp: 05.07.2020).