

Agnieszka Buraczewska

Klinika Onkologii, Wojskowy Instytut Medyczny w Warszawie

Terapia nintedanibem z docetakselem u pacjenta z agresywnym przebiegiem raka gruczołowego płuc

Therapy with nintedanib and docetaxel in a patient with an aggressive course of adenocarcinoma of the lung

Adres do korespondencji:

Dr n. med. Agnieszka Buraczewska
 Klinika Onkologii,
 Wojskowy Instytut Medyczny
 ul. Szaserów 128, 04-141 Warszawa
 e-mail: aburaczewska@wim.mil.pl

STRESZCZENIE

Nintedanib jest potrójnym inhibitorem kinaz uczestniczących w angiogenezie, blokującym równocześnie 3 receptory czynników wzrostu: receptor naczyniowo-śródbłonkowy czynnika wzrostu (VEGFR 1–3), receptor płytkopochodnego czynnika wzrostu (PDGFR α i β) i receptor czynnika wzrostu fibroblastów (FGFR 1–3). Jego skuteczność i bezpieczeństwo udowodniono dla połączenia z docetakselem w drugiej linii leczenia zaawansowanego raka płuca w populacji chorych o agresywnym przebiegu choroby. W pracy opisano przypadek chorego z niekorzystnymi klinicznymi czynnikami rokowniczymi, który odniósł korzyść z zastosowania nintedanibu.

Słowa kluczowe: rak płuca, leczenie antyangiogenne, nintedanib

ABSTRACT

Nintedanib is a triple inhibitor of angiogenesis kinases, blocking three growth factor receptors simultaneously: vascular endothelial growth factor receptor (VEGFR 1–3), platelet derived growth factor receptor (PDGFR α and β), fibroblast growth factor receptor (FGFR 1–3). Its efficacy and safety have been proven for combination with docetaxel in the second line treatment of advanced lung adenocarcinoma in a population with aggressive course of the disease. The study describes a case of a patient with unfavorable clinical prognostic factors who benefited from the use of nintedanib.

Key words: lung cancer, antiangiogenic therapy, nintedanib

Copyright © 2020 Via Medica

ISSN 2450-1646

Wstęp

Uzyskanie możliwie najlepszego efektu nowoczesnych terapii w leczeniu raka płuca w stadium zaawansowanym jest możliwe dzięki właściwemu doborowi chorych. Profil kliniczny pacjenta oraz czynniki genetyczno-molekularne charakterystyczne dla jego choroby pozwalają wytypować optymalną farmakoterapię spośród dostępnych. Obecność mutacji aktywujących w genie *EGFR* lub rearanżacji genu *ALK* obliguje do zastosowania w leczeniu drobnocząsteczkowych inhibitorów kinazy tyrozynowej. W obecnej sytuacji refundacyjnej w Polsce w przypadku prawidłowego statusu genów *EGFR* i *ALK* istnieje możliwość zastosowania immunoterapii, chemioterapii lub chemioterapii z lekiem

antyangiogennym. U chorych, u których rak płuca ma szczególnie agresywny, szybki przebieg, terapia antyangiogenna jest szansą na poprawę rokowania, podczas gdy immunoterapia najprawdopodobniej nie zdołałaby rozwinąć swojego działania.

Opis przypadku

Siedemdziesięcioletni mężczyzna, pałacy (ponad 100 paczkolet), chorujący na reumatoidalne zapalenie stawów (leczone prednizonem), rozedmę płuc, cukrzycę typu 2 (leczoną metforminą) i nadciśnienie tętnicze, był diagnozowany na oddziale chorób płuc z powodu guza płuca prawego stwierdzonego w radiogramie klatki piersiowej.

Chory zgłaszał występowanie suchego kaszlu o zmiennym nasileniu, w ciągu ostatnich 6 miesięcy schudł około 20 kg.

W tomografii komputerowej opisano policykliczną zmianę o wymiarach 80 × 56 mm w segmentach 1. i 3. płuca prawego, przylegającą do opłucnej ściennej i sięgającą opłucnej śródpiersiowej w sąsiedztwie żyły głównej górnej, przylegające guzki satelitarne 15 mm, 8 mm, 4 mm, powiększone węzły chłonne wnęki płuca prawego, przytchawicze dolne, okna aortalno-płucnego, podostrogowe, a ponadto rozedniętą centralną zrazików, pogrubiałe nadnercze lewe — wysunięto podejrzenie gruczolaka.

W wykonanych badaniach czynnościowych nie stwierdzono zaburzeń wentylacji, wskaźnik Tiffeneau wyniósł 72%, natężona objętość wydechu pierwszosekundowa (FEV1, *forced expiratory volume in 1 second*) 2,92 l, tj. 94% wartości należnej, natężona pojemność życiowa (FVC, *forced vital capacity*) 4,06 l, tj. 99% wartości należnej.

Podczas bronchoskopii uwidoczono prawidłowy obraz drzewa oskrzelowego. Dzięki przeprowadzeniu biopsji cienkoigłowej przez ścianę klatki piersiowej pod kontrolą tomografii komputerowej ustalono rozpoznanie raka niedrobnokomórkowego o morfologii raka gruczolowego. Nie stwierdzono obecności mutacji aktywujących w eksonach 18., 19., 20. i 21. genu *EGFR*. Materiał cytologiczny nie był wystarczający do oznaczenia obecności rearanżacji genu *ALK* i ekspresji liganda receptora programowanej śmierci (PD-L1, *programmed death ligand 1*).

Podjęto jeszcze jedną próbę pobrania materiału do kolejnych oznaczeń drogą przezoskrzelowej ślepej biopsji segmentu 1. płuca prawego, nie uzyskując jednak materiału zawierającego komórki nowotworowe.

Chory pozostawał w średnim stanie sprawności [2 w skali Światowej Organizacji Zdrowia (WHO, *World Health Organization*)], w dalszym ciągu tracił na wadze, palił papierosy, podjęcie leczenia przyczynowego akceptował zaś głównie pod wpływem rodziny.

W wyjściowym do zastosowania pierwszej linii leczenia badaniu tomografii komputerowej, wykonanym w odstępie około 2 miesięcy od poprzedniego, stwierdzono guz o wymiarach 120 × 78 mm, guzki w obu płucach (największy 14 × 8 mm) — podejrzewano, że miały charakter przerzutowy, powiększone węzły chłonne śródpiersia i prawej wnęki, zmianę osteolityczną w dolnym kącie lewej łopatki — podejrzewano, że miała charakter przerzutowy. W badaniach laboratoryjnych stwierdzono niedokrwistość (hemoglobina 10,5 g/dl) oraz prawidłowe parametry funkcji wątroby i nerek.

W sierpniu 2019 roku rozpoczęto monoterapię pemetreksesem w dawce 500 mg/m², poprzedzoną podaniem witaminy B12 oraz rozpoczęciem systematycznego stosowania kwasu foliowego. Na monoterapię zdecydowano się ze względu na średni stan sprawności

chorego (WHO 2), zaawansowany wiek biologiczny oraz schorzenia współistniejące.

Chory otrzymał 3 cykle pemetreksedu, odstępy pomiędzy cyklami się wydłużyły z uwagi na niedokrwistość [III stopnia według CTCAE (*Common Terminology Criteria for Adverse Events*)], pomimo stosowania kwasu foliowego. Po drugim cyklu leczenia choremu przetoczono masę erytrocytarną.

Kontrolna tomografia komputerowa po 3 podaniach pemetreksedu ujawniła progresję choroby. Zasadnicza zmiana miała wymiary 130 × 92 mm, powiększyły się guzki satelitarne, pojawiły się nowe guzki. Pozostałe zmiany były stabilne w porównaniu z badaniem poprzednim.

Wobec faktu, że chory pozostawał w stabilnym, średnim stanie sprawności (WHO 2) i wyrażał wolę dalszego leczenia, zaproponowano mu leczenie drugiej linii z zastosowaniem docetakselu z nintedanibem w programie lekowym Narodowego Funduszu Zdrowia.

Pacjent spełnił kryteria włączenia do programu lekowego i rozpoczął leczenie w listopadzie 2019 roku. W tomografii komputerowej wykonanej po 2 cyklach leczenia obraz zmian był stabilny, w kolejnym badaniu, tj. po 4 cyklach, zmiany uległy powiększeniu o 6%, co według RECIST (*Response Evaluation Criteria in Solid Tumors*) 1.1 nadal spełniało kryteria stabilizacji. Niestety, ponownie pogłębiła się niedokrwistość (hemoglobina 8,2 g/dl), wobec czego zakończono chemioterapię docetaksellem, kontynuując podawanie nintedanibu w dawce 2 × 200 mg/d.

Badanie tomografii komputerowej po kolejnych 2 cyklach leczenia nintedanibem (piątym i szóstym) obrazowało stabilizację choroby. Pacjent czuł się dobrze, nie zgłaszał żadnych istotnych dolegliwości, w rezultacie zakończenia chemioterapii i stosowania suplementacji wartość stężenia hemoglobiny uległa poprawie. Podano 2 następne cykle leczenia (siódmy i ósmy), przy bardzo dobrej jego tolerancji, niestety tomografia komputerowa ujawniła pojawienie się zmiany przerzutowej w mięszu wątroby, powiększanie się satelitarnych guzków w płucach; zasadnicza zmiana o wymiarach 153 × 101 mm uległa rozpadowi z kawitacją, zmiany węzłowe pozostały bez zmian. Wobec progresji choroby według RECIST 1.1 na tym etapie zakończono leczenie systemowe i skierowano chorego pod opiekę zespołu paliatywnej opieki domowej.

Dyskusja

Nintedanib jest doustnym, potrójnym inhibitorem kinaz uczestniczących w angiogenezie, blokującym równocześnie 3 receptory czynników wzrostu: receptor naczyńnowo-śródbłonkowego czynnika wzrostu (VEGFR 1–3, *vascular endothelial growth factor receptor*), receptor płytkopochodnego czynnika wzrostu

(PDGFR α i β , *platelet derived growth factor receptor*) i receptor czynnika wzrostu fibroblastów (FGFR 1–3, *fibroblast growth factor receptor*). Wszystkie wymienione receptory biorą udział w tworzeniu nowych naczyń krwionośnych, czyli angiogenezie, która umożliwia rozwój nowotworu [1, 2].

W badaniu rejestracyjnym leku LUME-Lung-1 osiągnięto pierwszorzędowy punkt końcowy: dołączenie nintedanibu do docetakselu skutkowało istotnym wydłużeniem czasu przeżycia wolnego od progresji choroby (PFS, *progression-free survival*) w porównaniu z placebo, niezależnie od typu histologicznego [współczynnik ryzyka (HR, *hazard ratio*) 0,79; $p = 0,0019$]. U chorych na raka gruczołowego w grupie otrzymującej nintedanib zaobserwowano istotną poprawę czasu przeżycia całkowitego (OS, *overall survival*) (mediana OS: 12,6 miesiąca w przypadku nintedanibu i 10,3 miesiąca w przypadku placebo; HR 0,83; $p = 0,0359$). Korzyść kliniczną odnotowano u chorych z bardziej agresywnymi nowotworami, tj. u chorych z progresją choroby jako najlepszą odpowiedzią na chemioterapię pierwszej linii oraz u tych, którzy doświadczyli progresji choroby w ciągu 9 miesięcy od rozpoczęcia leczenia pierwszej linii. W populacji europejskiej z rakiem gruczołowym dołączenie nintedanibu do docetakselu wiązało się z istotnym (o 4,7 miesiąca) wzrostem mediany OS w porównaniu z placebo (HR 0,79, $p = 0,0254$) [3, 4]. Nintedanib był skuteczny niezależnie od wcześniejszego stosowania taksanu, pemetreksedu lub bewacyzumabu [5].

Lek cechuje się dobrą tolerancją, łatwymi do opanowania działaniami niepożądanymi i nie pogarsza jakości życia w porównaniu z docetakselem w monoterapii [6].

Zaprezentowany przypadek obrazuje porównywalną z wynikami badań klinicznych skuteczność leczenia chorego w codziennej praktyce klinicznej. Pacjent charakteryzujący się niekorzystnymi klinicznymi czynnikami prognostycznymi (znaczna wyjściowa utrata masy ciała, stan sprawności WHO 2, progresja jako najlepsza odpowiedź na chemioterapię stosowaną w pierwszej linii) w drugiej linii leczenia uzyskał czas do progresji choroby wynoszący około 8 miesięcy. Tolerancja leczenia nintedanibem była akceptowalna, nie upośledzało ono jakości życia chorego, co jest szczególnie ważne wobec jego paliatywnego charakteru.

Piśmiennictwo

1. Vargatef – Charakterystyka Produktu Leczniczego; http://ec.europa.eu/health/documents/community-register/2014/20141121130020/anx_130020_en.pdf.
2. Rashdan S., Hanna N. Nintedanib for the treatment of non-small-cell lung cancer. *Expert Opin. Pharmacother.* 2014; 15: 729–739.
3. 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.
4. 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. *Target. Oncol.* 2017; 12: 475–485.
5. Mellemaard P., Orlov S., Krzakowski M. i wsp. 471-P – effect of nintedanib (Bibf 1120) combined with standard 2nd-line docetaxel in NSCLC patients who received prior pemetrexed in LUME-Lung 1: a randomised, placebo-controlled phase III trial. *Ann. Oncol.* 2014; 25 (supl. 4): iv157.
6. Novello S., Kaiser R., Mellemaard A. i wsp. Analysis of patient-reported outcomes from the LUME-Lung 1 trial: a randomised, double-blind, placebo-controlled, phase III study of second-line nintedanib in patients with advanced non-small cell lung cancer. *Eur. J. Cancer* 2015; 51: 317–326.