

Katarzyna Zajda

Klinika Nowotworów Płuca i Klatki Piersiowej, Narodowy Instytut Onkologii im. Marii Skłodowskiej-Curie — Państwowy Instytut Badawczy w Warszawie

Efekty zastosowania nintedanibu w drugiej linii leczenia rozsiańnego raka gruczołowego płuca

Effectiveness of nintedanib in the second line treatment in metastatic lung adenocarcinoma

Adres do korespondencji:

Lek. Katarzyna Zajda
Klinika Nowotworów Płuca i Klatki Piersiowej,
Narodowy Instytut Onkologii
im. Marii Skłodowskiej-Curie
— Państwowy Instytut Badawczy w Warszawie
ul. Roentgena 5, 02-781 Warszawa
e-mail: katarzyna.zajda@pib-nio.pl

STRESZCZENIE

W niniejszym przypadku przedstawiono sposób efektywnego leczenia chorej na rozsiańnego gruczołowego raka płuca z zastosowaniem nintedanibu w połączeniu z docetakselem w drugim rzucie leczenia systemowego po szybkiej progresji po chemioterapii opartej na pochodnych platyny.

Pomimo niekorzystnych czynników rokowniczych u chorej uzyskano długotrwałą kontrolę choroby oraz wydłużenie czasu przeżycia.

Słowa kluczowe: nintedanib, rak gruczołowy płuca, chemioterapia, leczenia antyangiogenne

ABSTRACT

Based on case report presented in this article nintedanib with docetaxel was an effective option of second line treatment in women with metastatic lung adenocarcinoma with rapid failure after first line platinum-based chemotherapy. Despite unfavorable predictive factors the patient received significant long term survival benefit and long term disease control with nintedanib plus docetaxel treatment

Key words: nintedanib, lung adenocarcinoma, chemotherapy, antiangiogenic therapy

Copyright © 2020 Via Medica

ISSN 2450-1646

Wstęp

Wyniki leczenia niedrobnokomórkowego raka płuca w stadium miejscowego zaawansowania lub rozsiewu pomimo znacznego postępu diagnostyki obrazowej i molekularnej oraz wprowadzenia nowych leków, w tym immunokompetentnych, nadal są niezadowalające. Przeżycie 5-letnie nie przekracza 5% [1]. Stąd potrzeba stosowania leków o nowych unikalnych mechanizmach działania. Nintedanib jest doustnym potrójnym inhibitorem angiokinaz hamującym równocześnie szlaki przekazywania sygnałów receptorów naczyniowego śródbłonkowego czynnika wzrostu (VEGFR, *vascular endothelial growth factor*), receptorów płytkopochodnego czynnika wzrostu (PDGFR, *platelet-derived growth factor receptor*) i receptorów czynnika wzrostu fibroblastów (FGFR, *fibroblast growth factor receptors*) zarejestrowa-

nym w skojarzeniu z docetakselem do leczenia w drugiej linii chemioterapii raka gruczołowego płuca w stopniu zaawansowania CSIIIB/IV na podstawie badania III fazy LUME-Lung 1 [2].

Opis przypadku

Chora w wieku 65 lat zgłosiła się do Narodowego Instytutu Onkologii w październiku 2018 roku z rozpoznaniem raka gruczołowego płuca w stadium klinicznego zaawansowania T4N2 w celu objęcia opieką onkologiczną i dalszym leczeniem. Dotychczas była diagnozowana i leczona w ośrodku pulmonologicznym.

W listopadzie 2017 roku chora zgłosiła się do pulmonologa z powodu wykrytego w badaniu radiologicznym guza płuca lewego. Badanie wykonano

w ramach diagnostyki przewlekającej się infekcji dolnych dróg oddechowych. Chora nie miała żadnych objawów internistycznych i nigdy nie paliła papierosów. W tomografii komputerowej z dnia 02.11.2017 roku stwierdzono w lewej wnęce guz w konglomeracie z powiększonymi węzłami chłonnoymi wnęki o wymiarach 33×28 mm zwężający oskrzele górnopłatowe i dolnopłatowe oraz w segmentach podstawnych dolnego płata płuca lewego policykliczny guz o wymiarach 36×34 mm z martwicą oraz kilka guzków o charakterze meta w tym płacie. Wykonano bronchoskopię i uwidoczniło po stronie lewej nacieczenie ostrogi między oskrzelem górnopłatowym i dolnopłatowym oraz zwężenie odejścia B6L przez kruchy guzowaty naciek, skąd pobrano wycinki. Z wycinków z oskrzela rozpoznano raka gruczołowego płuca w badaniu immunohistochemicznym TTF-1 (+), P40 (ujemny). Wykonano dodatkowe badania molekularne, nie wykryto mutacji genu EGFR. Wynik IHC w kierunku rearanżacji genu ALK był ujemny. Chora otrzymała 4 kursy chemioterapii według schematu DDP + VP-16 (DDP 75 mg/m^2 dzień 1. *i.v.* i VP-16 100 mg/m^2 dzień 1.–3. co 21 dni) od grudnia 2017 roku do lutego 2018 roku z częściową odpowiedzią na leczenie oraz dobrą tolerancją leczenia.

W tomografii komputerowej wykonanej we wrześniu 2018 roku (7 miesięcy od zakończenia chemioterapii pierwszej linii) stwierdzono progresję radiologiczną nowotworu zgodnie z kryteriami RECIST 1.1, to znaczy wzrost wielkości wszystkich opisywanych zmian w wyjściowej tomografii.

Chora nadal była w bardzo dobrym stanie ogólnym ECOG 0, skarżyła się jedynie na suchy kaszel drugiego stopnia związany z chorobą nowotworową. Nie miała przetrwałych objawów toksyczności po poprzedniej chemioterapii.

W październiku 2018 chorą zakwalifikowano do chemioterapii drugiej linii docetaksel + nintedanib w ramach programu lekowego w dawkach docetaksel 75 mg/m^2 we wlewie dożylnym co 21 dni *i.v.* nintedanib $2 \times 200 \text{ mg}$ doustnie w dniu 2.–21. cyklu. Ze względu na ryzyko gorączki neutropenicznej zastosowano pierwotną profilaktykę pegfilgrastymem.

Ocena odpowiedzi po 2 kursach chemioterapii w tomografii komputerowej wykazała częściową regresję zmian, a po kolejnych 2 kursach dalszą odpowiedź radiologiczną. Po drugim kursie ze względu na trudności z wkluciem do żył obwodowych chorej założono port donaczyniowy. Nie obserwowano zaburzeń w gojeniu się rany po zabiegu pomimo kontynuowania leczenia nintedanibem. Po piątym kursie docetakselu leczenie cytostatykiem przerwano z powodu infekcji bakteryjnej tkanek miękkich wokół portu i koniecznością usunięcia go. Chora kontynu-

owała leczenie nintedanibem do 10 kursów łącznie. Leczenie zakończyła w lipcu 2019 roku z powodu progresji zmian.

W trakcie leczenia 2-krotnie obserwowano wzrost transaminazy argininowej i alaninowej maksymalnie 2,5 razy powyżej górnej granicy normy (stopeń 1 wg CTCAE). Po zastosowaniu przerwy maksymalnie 7-dniowej w stosowaniu nintedanibu wartość transaminaz powracała do wartości prawidłowych. Okresowo u chorej występowały biegunki pierwszego stopnia niewymagające przerwania leczenia. Nie obserwowano toksyczności hematologicznej.

W lipcu 2019 roku chorą zakwalifikowano do paliatywnej radioterapii na guz płuc i śródpiersie, otrzymała 30Gy. Do chwili obecnej chora jest w obserwacji. W tomografii komputerowej wykonanej w sierpniu 2020 roku uwidoczniło dalszą progresję choroby w postaci pojawienia się przerzutu do prawego nadnercza.

Dyskusja

Nintedanib jest lekiem antyangiogennym, drobnocząsteczkowym inhibitorem kinaz tyrozynowych receptora naczyniowo-śródbłonkowego czynnika wzrostu (VEGF), receptorów płytkopochodnego czynnika wzrostu (PDGFR) oraz receptora czynnika wzrostu fibroblastów (FGFR).

Skuteczność nintedanibu potwierdzono w skojarzeniu z docetakselem w drugiej linii chemioterapii w wieloosrodkowym, randomizowanym, podwójnie zaślepionym kontrolowanym placebo badaniu klinicznym LUME-Lung 1 [2]. Nintedanib w połączeniu z docetakselem istotnie statystycznie wydłużył czas wolny od progresji choroby (PFS) do 4,2 miesiąca i istotnie statystycznie wydłużył czas całkowitego przeżycia w porównaniu z grupą leczoną tylko docetakselem (odpowiednio 12,6 vs. 10,3 miesiąca) u chorych z rakiem gruczołowym. W dodatkowej analizie wykazano, że największe korzyści z leczenia w postaci wydłużenia czasu całkowitego przeżycia odnoszą chorzy na raka gruczołowego płuca, u których doszło do progresji choroby nowotworowej w czasie krótszym niż 9 miesięcy od rozpoczęcia pierwszej linii chemioterapii. W trakcie badania najczęstszymi działaniami niepożądanymi w stopniu 3. i wyższym częściej obserwowanymi w grupie chorych otrzymujących nintedanib były biegunki (6,6% vs. 2,6%) oraz wzrost transaminaz alaninowej (7,8% vs. 0,9%) i argininowej (3,4% vs. 0,5%).

Przy kwalifikacji do leczenia antyangiogennego należy pamiętać o zwiększonej częstotliwości występowania epizodów zakrzepowo-zatorowych oraz krwotoków płucnych i krwawień do OUN w grupie chorych z rakiem niedrobnokomórkowym leczonych tą grupą leków [3].

Leków antyangiogennych nie należy stosować u chorej ze świeżym epizodem krwawienia z dróg oddechowych lub znaczącego klinicznie krwiopłucia, w przypadku cech radiologicznych naciekania dużych naczyń krwionośnych przez guz czy też w przypadku radiologicznie stwierdzonej znacznej martwicy w guzie.

Wnioski

Opisany przypadek chorej potwierdził wartość leczenia nintedanibem przy starannej kwalifikacji do leczenia.

Czas do progresji u chorej wyniósł 10 miesięcy. Działania niepożądane związane z leczeniem były nieznaczące.

Piśmiennictwo

1. Krzakowski M., Potemski P., Warzocha K., Wysocki P. Onkologia Kliniczna. Wyd. 3. Via Medica, Gdańsk 2014.
2. 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.
3. Alshangiti A., Chandhoke G., Ellis P.M. Antiangiogenic therapies in non-small cell lung cancer. *Curr. Oncol.* 2018; 25 (S1): S45–S58.