

Tomasz Pacuszko

Oddział Onkologii Klinicznej, Dolnośląskie Centrum Chorób Płuc we Wrocławiu

Nintedanib w skojarzeniu z docetakselem w leczeniu drugiej linii u chorych na gruczolowego raka płuca

Nintedanib plus docetaxel combination in second line treatment of advanced lung adenocarcinoma

Adres do korespondencji:

Lek. med. Tomasz Pacuszko
 Oddział Onkologii Klinicznej
 Dolnośląskie Centrum Chorób Płuc
 we Wrocławiu
 ul. Grabiszyńska 105, 53-439 Wrocław
 e-mail: pacuszko@gmail.com

STRESZCZENIE

Pacjentka w wieku 68 lat z gruczolowym rakiem płuca w stopniu IV, po niepowodzeniu leczenia chemioterapią pierwszego rzutu (progresja w trakcie leczenia) została zakwalifikowana do leczenia nintedanibem z docetakselem w drugim rzucie terapii. Leczenie obejmowało łącznie podanie 4 cykli docetakselu i 10 cykli nintedanibu. Nie obserwowano działań niepożądanych w stopniu wyższym niż CTC 2. Obecnie pacjentka jest pod obserwacją Poradni Onkologicznej Dolnośląskiego Centrum Chorób Płuc we Wrocławiu. Planowana jest paliatywna radioterapia.

Słowa kluczowe: NDRP gruczolakorak, nintedanib, docetaxel

ABSTRACT

68 years old woman suffering from stage 4 lung adenocarcinoma, after failure of 1st line chemotherapy (progression during treatment) was enrolled to 2nd line treatment program consisting of nintedanib and docetaxel. The treatment included 4 cycles of docetaxel and 10 cycles of nintedanib in total. No AE's higher than grade 1 was observed. Patient is actually alive, in outpatient care, palliative radiotherapy is planned.

Key words: NSCLC, adenocarcinoma, nintedanib, docetaxel

Copyright © 2020 Via Medica
 ISSN 2450-1646

Wstęp

Nintedanib jest potrójnym inhibitorem kinaz związanych z procesem angiogenezy [1], który w połączeniu z docetakselem został zarejestrowany do stosowania w przypadkach niepowodzenia pierwszej linii leczenia pacjentów z gruczolowym rakiem płuca. W badaniu LUME LUNG 1 wykazano między innymi istotne wydłużenie czasu przeżycia u pacjentów, u których czas od rozpoczęcia leczenia pierwszej linii do progresji był krótszy niż 9 miesięcy [2]. Opisano przypadek leczenia z zastosowaniem nintedanibu połączonego z docetakselem.

Opis przypadku

Kobieta w wieku 68 lat zgłosiła się z powodu utrzymującego się od około 4 tygodni kaszlu z odkrztuszaniem wydzieliny, bez gorączki, dolegliwości bólowych, duszności, utraty wagi w okresie ostatnich 3 miesięcy. Pacjentka była obciążona nadciśnieniem tętniczym, cukrzycą typu 2, w wywiadzie: palenie tytoniu (35 paczkolet). W wykonanym ambulatoryjnie RTG klatki piersiowej stwierdzono obecność zmiany guzowatej w górnym prawym polu płucnym.

W dniu 06.04.2018 roku wykonano TK klatki piersiowej, w którym wykazano guz o wymiarach 2 × 2 cm,

ze spikularnymi wypustkami sięgającymi opłucnej, z odciwkowym jej pogrubieniem (segment 2 płuca prawego). Ponadto stwierdzono powiększone węzły chłonne do 18 mm w obrębie prawej wnęki.

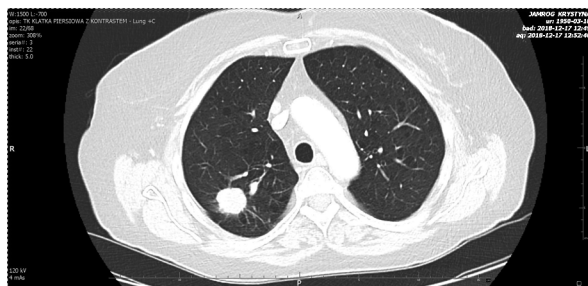
Diagnostykę poszerzono o badanie PET-CT (10.05.2018 r.), w którym, oprócz zmian wykazanych w TK, uwidoczniło ogniska wzmożonego metabolizmu glukozy w segmencie VIII wątroby i dolnej części trzonu mostka.

Podczas hospitalizacji na Oddziale Pulmonologicznym Dolnośląskiego Centrum Chorób Płuc we Wrocławiu wykonano bronchoskopię. Ustalono rozpoznanie raka gruczołowego płuca. Badania w kierunku mutacji: EGFR, ALK, ROS1 dały wynik ujemny, podobnie jak badanie materiału pobranego podczas EBUS z węzłów chłonnych 10R i 4R w kierunku obecności mutacji PDL-1.

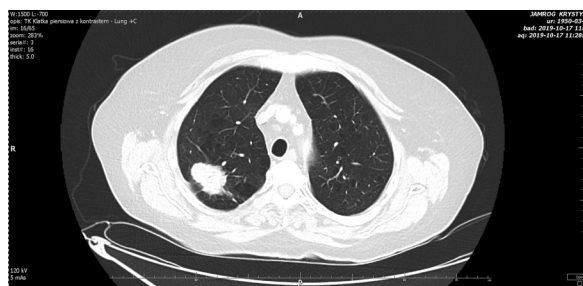
Pacjentka została zakwalifikowana do leczenia chemioterapią według schematu cisplatyna + pemetreksed. Leczenie rozpoczęto w dniu 28.08.2018 roku, stosując typową premedykację z użyciem kwasu foliowego, witaminy B12 i deksametazonu. Do 16.10.2018 podano łącznie 3 cykle chemioterapii. W trakcie leczenia nie obserwowano istotnych objawów ubocznych, po 3. cyklu wystąpiła neutropenia w stopniu 3, bez gorączki i objawów infekcji, oraz nieco wyższy poziom kreatyniny (CTC stopień 1).

Podczas kolejnego pobytu wykonano TK klatki piersiowej (13.11.2018 r.), w którym stwierdzono progresję zmian, w związku z czym zdecydowano o zakończeniu chemioterapii pierwszego rzutu. Stan ogólny pacjentki po zakończeniu leczenia pierwszego rzutu należy ocenić jako dość dobry, ECOG 2, bez dolegliwości bólowych oraz z umiarkowaną dusznością wysiłkową.

Biorąc pod uwagę całokształt obrazu klinicznego pacjentka została zakwalifikowana do leczenia drugiego rzutu przy użyciu chemioterapii docetakselem w połączeniu z nintedanibem. Po wykonaniu wymaganych badań kwalifikacyjnych, w tym TK klatki piersiowej z oceną według RECIST 1.1 (ryc. 1), w dniu 20.12.2018 roku podano 1 cykl chemioterapii docetakselem w mono-



Rycina 1. Badanie TK klatki piersiowej z 17.12.2018 roku — przed rozpoczęciem leczenia drugiej linii (wyjściowe)



Rycina 2. Badanie TK klatki piersiowej z 17.10.2019 roku — po 10 miesiącach leczenia drugiej linii (PD)



Rycina 3. Badanie TK klatki piersiowej z 22.03.2019 roku — po 3 miesiącach leczenia drugiej linii (PR)

terapii oraz rozpoczęto w dniu następnym podawanie leku nintedanib.

Leczenie docetakselem objęło łącznie podanie 4 cykli, dalsze leczenie kontynuowano z użyciem nintedanibu. Leczenie zakończono 17.10.2019 roku, po stwierdzeniu progresji zmian według RECIST 1.1 w kolejnym badaniu kontrolnym TK klatki piersiowej (ryc. 2).

Czas od rozpoczęcia leczenia drugiej linii do wystąpienia progresji wyniósł 10 miesięcy. W przebiegu leczenia, obserwowane w pierwszym badaniu TK z 17.12.2018 roku zmiany mierzalne (SD – 64,2 mm) zmniejszyły się w stopniu oznaczającym stabilizację według RECIST 1.1 (SD 47,3 mm). W kontrolnym badaniu przeprowadzonym w marcu obraz odpowiadał częściowej regresji (SD 42,8 mm) (ryc. 3). Częściowa regresja utrzymywała się do 17.10.2019 roku, gdzie stwierdzono progresję choroby — SD 52,8. Zakończono leczenie nintedanibem.

Leczenie było dość dobrze tolerowane. W wynikach badań laboratoryjnych obserwowano podwyższenie stężeń transaminaz i kreatyniny nieprzekraczające 1 st. CTC. Po 3. cyklu docetakselu pojawiły się parestezje dotyczące początkowo stóp, a następnie również dłoni.

Aktualnie pacjentka jest pod kontrolą ambulatoryjną. Ostatnia wizyta miała miejsce 12.05.2020 roku — RTG klatki piersiowej wykazało dalszą progresję

zmian w prawym płucu, przy dość dobrym stanie ogólnym ECOG 2, utrzymują się parestezje w zakresie dłoni i stóp, ale o mniejszym nasileniu. Aktualnie oczekuje na paliatywną radioterapię.

Dyskusja

Pomimo niewątpliwego postępu w leczeniu niedrobnokomórkowego raka płuca o typie gruczołowym, związanego z wprowadzeniem leków ukierunkowanych molekularnie, dla dużej grupy chorych z ujemnymi mutacjami EGFR, ALK ROS, PDL-1 chemioterapia pozostaje aktualnie jedyną opcją leczenia systemowego. W przypadkach progresji choroby po pierwszej linii leczenia zakres możliwych opcji terapeutycznych bardzo się zawęża, a ich skuteczność jest niska. Pojawienie się nintedanibu jako składnika leczenia drugiej linii podniosło skuteczność leczenia w tej grupie chorych, w szczególności u pacjentów z krótkim okresem czasu odpowiedzi po leczeniu pierwszego rzutu. Lek jest relatywnie dobrze tolerowany [3].

Podsumowanie

Zastosowanie nintedanibu z docetakselem w drugiej linii leczenia gruczołowego raka płuca wydaje się efektywną opcją leczniczą. Jak pokazano w opisanym przypadku, leczenie posiada akceptowalną tolerancję — nie występowały istotne objawy niepożądane. U pacjentki progresja miała miejsce 10 miesięcy od momentu rozpoczęcia leczenia drugiej linii. Chora nadal jest w obserwacji. Ostatni kontakt z pacjentką (telefoniczny) miał miejsce 15.07.2020 roku, a więc 15 miesięcy od rozpoczęcia leczenia drugiej linii.

Piśmiennictwo

1. Hilberg F., Roth G.J., Krssak M. i wsp. BIBF 1120: triple angiokinase inhibitor with sustained receptor blokade and good antitumor efficacy. *Cancer Res.* 2008; 68 (12): 4774–4782; DOI: 10.1158/0008-5472.CAN-07-6307 .
2. Reck M., Kaiser R., Mellema 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 Onco.* 2014; 15 (2): 143–155.
3. 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 Aden carcinoma. *Fut. Oncol.* 2019; 15: 2699–2706.