

# Interstitialis tüdőbetegségben szenvedő súlyos betegek jellemzői és terápiája

Doktori tézisek

**Dr. Bárczi Enikő**

Semmelweis Egyetem

Klinikai orvostudományok Doktori Iskola



Témavezető: Dr. Müller Veronika, DSc, egyetemi tanár

Hivatalos bírálók:

Dr. Sebestyén Anna, PhD, tudományos főmunkatárs

Dr. Ruzsics István, PhD, egyetemi adjunktus

Komplex vizsga elnöke:

Dr. Benyó Zoltán, DSc, egyetemi tanár

Komplex vizsgálbizottság tagjai:

Dr. Bogos Krisztina, PhD, osztályvezető főorvos

Dr. Krikovszky Dóra, PhD, egyetemi adjunktus

Budapest

2020

## 1. BEVEZETÉS

Az interstitialis tüdőbetegségek (interstitial lung disease - ILD) közé több mint százötven kórkép tartozik, melyek közös jellemzője a tüdő interstitiumának eltérő típusú és fokú diffúz, akut vagy krónikus gyulladása, egy részükben fibrotikus átalakulása. Az ILD-k közel kétharmada idiopátiás, míg egyharmadának háttérben exogén vagy endogén tényezők állnak. Az ismeretlen eredetű ILD-k közül kiemelendők az idiopathias interstitialis pneumoniák leggyakrabban előforduló formája, az idiopathias pulmonalis fibrosis (IPF).

Az IPF betegek medián túlélése kb. 3-5 év. A halálozás elsődleges okaért a funkcionális beszűkülés tehető felelőssé. Célzott terápiás lehetőségként két törzskönyvezett antifibrotikus gyógyszer (nintedanib, pirfenidon) áll rendelkezésre, melyek az FVC (forszírozott vitálkapacitás) stabilizálásán keresztül képesek a betegség progresszióját lassítani. A gyógyszerek hatásosságát korábbi nagy klinikai vizsgálatok igazolták, azonban a beválasztási kritériumok gyakran kizárták a funkcionálisan súlyos állapotú betegeket (FVC<50%). A gyakorlatban fontos ismerni, milyen terápiás lehetőségei vannak a súlyosabb, 50%-os FVC alatti IPF-es betegcsoportnak.

Magyarországon a tüdőrák (lung cancer, LC) a vezető halálok a daganatos megbetegedések közül, mely egyidejűleg az IPF betegek 4,4-9,8%-ban alakul ki a hasonló rizikótényezők és patomechanizmus miatt. A várható lefolyást, a választandó kezelést a szövettani típus és a tumor stádiuma határozza meg, azonban a fennálló alapbetegség súlyossága limitálhatja a terápiás lehetőségeket. Ez a ritka betegcsoport speciális karakterisztikával rendelkezik, és túlélési adatok, betegség kimenetele kevésbé ismertek.

## **2. CÉLKITŰZÉSEK**

Vizsgálataink során az alábbi kérdésekre kerestük a választ:

1. Milyen hatással alkalmazható a nintedanib terápia a legsúlyosabb IPF betegeknél?
2. Milyen mellékhatások jelentkeznek nintedanib kezelés mellett a legsúlyosabb IPF csoportban?
3. Igazolható-e ILD-k mellett megjelenő LC esetében jellegzetes klinikai megjelenés?
4. Milyen a súlyos IPF és ILD-LC betegek túlélése, a betegség kimenetele?
5. Milyen terápiát alkalmazunk a klinikai gyakorlatban az aktuálisan Magyarországon elérhető standard kezeléshez képest ILD-LC esetében?

### **3. MÓDSZEREK**

#### **3.1 Betegek jellemzői**

##### **Súlyos IPF populáció:**

2015. május és 2017 júniusa közötti időszakban 103 IPF beteget vizsgáltunk a Semmelweis Egyetem Pulmonológiai Klinikáján. Az elemzés során a jelentős funkcionális beszűküléssel rendelkező IPF betegeket céloztuk. Az antifibrotikus kezelés megkezdésekor elvégzett légzésfunkciós vizsgálatok eredménye (FVC<60%) szerint választottuk ki a pácienseket. A bevonási kritériumnak 22 beteg felelt meg, 8 esetben mértünk 50% alatti FVC-t (A csoport) és 10 beteget soroltunk a B csoportba (FVC=50-60%).

##### **ILD-LC populáció:**

2012. november és 2018. november között 160 ILD beteget diagnosztizáltunk. Közülük 23 esetben állt fenn ILD mellett egyidejűleg tüdőrák (ILD-LC). Az esetleges nemi különbségekre tekintettel női-férfi összehasonlításokat végeztünk.

#### **3.2 Vizsgálatok**

Minden konzultációkor részletes kórtörténet felvétel történt, valamint fizikális vizsgálatot végeztünk, és rögzítésre kerültek a tünetek, társbetegségek, terápia és gyógyszer okozta mellékhatások. Pulmonológiai szempontból a kivizsgálás és a kontroll vizsgálatok során is készült spirometria és testpletysmográfia CO diffúzió mérésel együtt. A vizsgálatokat egységesen a PDD-301/s Piston készülékkel végeztük az ATS/ERS (American Thoracic Society/European

Respiratory Society) aktuális irányelvei szerint. A felszírozott manőverek elvégzését technikai személyzet segítette, és három ismétlést követően a legnagyobb értékeket vettük figyelembe.

Hat perces séta teszt (6MWT) az esetek többségében készült, melyet Klinikánkon szakképzett gyógytornász végez. A vizsgálat megkezdése előtt és közvetlenül utána pulzust, oxigén szaturációt (SpO<sub>2</sub>) és a méterben megtett távolságot mértük. A dyspnoe mértékét a Borg index segítségével adtuk meg.

Vérgáz vizsgálat során arterializált kapilláris vagy artériás vért használtunk, és a nyugalmi értékeket adtuk meg (pO<sub>2</sub>, pCO<sub>2</sub>, pH, szaturáció). A levett vérmintákat Stat Profile® pHox Plus® (Nova Biomedical Corporation, Waltham MA, USA) készülékkel elemeztük.

A HRCT (magas felbontású computer tomográfia) felvételeket hason fekvő helyzetben, maximális be- és kilégzésben készítettük (Philips Brilliance 16 slice).

Életminőség felmérésére az EQ-5D (European Quality of Life 5 dimensional test) kérdőívet használtunk. A kérdőíves adatokat kódolt formában elektronikus adatbázisunkban rögzítettük, a végső szám értéket az EMPIRE (European Multipartner IPF Registry) regiszter programjával számoltuk ki. Az etikai bizottság által jóváhagyott beleegyező nyilatkozatot is aláírtuk (TUKÉB 69/2015). A mortalitás vizsgálatához a bevonáskori GAP (Gender-age-physiology index) stádiumokat és a túlélési napokat kiszámoltuk.

LC betegek esetében a fenti teljeskörű kivizsgálás mellett meghatároztuk a daganat szövettani típusát, a TNM (Tumor, Node, Metastasis status) és ECOG PS-t (Eastern Cooperative Oncology Group performance status). Adenocarcinoma esetén EGFR (epidermal growth factor receptor), K-RAS mutáció analízist és PD-L1 (programmed death-ligand 1) expresszió analízist is végeztünk megfelelő méretű és minőségű minta

esetén. A daganatok típusait a WHO (World Health Organization) irányelvei szerint adtuk meg és az aktuális 7. és 8. TNM szerinti besorolást alkalmaztuk. A terápiát minden esetben az onko-team döntése alapján kezdtük meg, illetve az ILD betegek az ILD-teamen is megbeszélésre kerültek.

### **3.3 Statisztikai analízis**

A statisztikai analízishez GraphPad Prism 6 programot (GraphPad Software, Inc., La Jolla, CA, USA) használtunk. A parametrikus értékeket átlag±szórás formátumban adtuk meg. A nem normál eloszlású csoportoknál Pearson-féle korrelációt alkalmaztunk. Normalitás vizsgálatát Kolmogorov–Smirnov teszttel végeztük. A csoportok összehasonlítására kétmintás t-próbát, Mann-Whitney vagy  $\chi^2$  tesztet használtunk. Túlélést grafikusán Kaplan-Meier görbékkel ábráztuk. Szignifikánsnak az eltérést akkor tekintettük, ha a  $p < 0,05$  volt.

## 4. EREDMÉNYEK

### 4.1 Eredmények I.: Nintedanib hosszútávú hatásai és mellékhatásai súlyos IPF-ben szenvedő betegeknél

Első vizsgálatunkban a nintedanib hosszútávú hatásait és mellékhatásait, valamint a túlélésre kifejtett hatásait kutattuk a legsúlyosabb (A csoport; FVC<50%) és középsúlyos (B csoport; FVC=50-60%) funkcionális státuszú IPF csoportban. Kor, dohányzási anamnézis, testtömeg index értékeit és a tüneteket tekintve nem volt különbség a két csoportban. Az összes beteg leggyakoribb panaszja a nehézlégzés és a köhögés volt. A B csoportban lévő magasabb női résztvevőszám miatt szignifikánsan több beteget soroltunk a legkisebb mortalitású (GAP I) stádiumba ( $p=0,027$ ).

Minden beteg legalább 2 egyéb társbetegségben szenvedett. Az artériás hypertonia szignifikánsan gyakrabban fordult elő az A csoportban ( $p=0,03$ ), más különbség azonban nem mutatkozott a csoportok között a társbetegségeket tekintve. Súlyos fibrosis következtében pulmonalis hypertonia 9 esetben alakult ki.

A vérgáz és 6MWT paraméterei az A csoportban jelzik a betegség súlyosbodását ( $O_2$  szaturáció csökkenés: A csoport:  $12,10 \pm 6,91\%$ , B csoport:  $9,11 \pm 5,53\%$ ,  $p=ns$ ), azonban nem volt szignifikáns a különbség a csoportok között.

Mindkét csoport rosszabbnak ítélte meg általános életminőségét, mint az azonos korcsoportú magyar populáció ( $0,80 \pm 0,24$ ;  $p = 0,012$  vs. A csoport és  $p<0,0001$  vs. B csoport).

A 12 hónapos megfigyelési időszak végéig, vagy a betegek haláláig követtük a terápia alakulását. Nintedanib terápia 4 betegen kívül került bevezetésre, azonban 2 esetben

mellékhatások miatt pirfenidonra váltottunk. A medián túlélés nem különbözött az egyes csoportokban (A csoport: 444 nap, B csoport: 447 nap). A nintedanib kezelés stabilizálta az FVC%-t az A csoport betegeinek 42%-ánál, és a B csoport 50%-ánál legalább 6 hónapos időtartamot nézve.

Az A csoport 50%-ánál, a B csoport 30%-ánál nem jeleztek mellékhatásokat, a betegek 38%-a jól tolerálta a terápiát. Mindkét csoportban főként a gastrointestinalis mellékhatások és májenzim emelkedések fordultak elő, mely a legtöbb esetben csak ideiglenesen állt fenn, azonban 3 esetben (17%) volt szükség dózis csökkentésre, 2 esetben pedig a mellékhatások a terápia felfüggesztéséhez vezettek (11%). Egyiküknél a magas májenzim szintek, a másik esetben súlyos perzisztáló hányás miatt kellett abbahagynunk a terápiát. Egy betegnél csökkentett dózisú nintedanib terápiát alkalmaztunk a betegségtől független, gyakori gastrointestinalis panaszok miatt.

14 beteget veszítettünk el a vizsgált periódusban. A leggyakoribb halálok az IPF progressziója vagy cardiopulmonalis elégtelenség volt, akut exacerbáció 2 esetben lépett fel.

## **4.2 Eredmények II: ILD-LC terápiás lehetőségek és a túlélés**

160 ILD betegünk közül 14%-ban diagnosztizáltunk egyidejűleg fennálló tüdőrákot. Az esetek többsége idősebb korosztályba tartozott, a férfiak szignifikánsan idősebbek voltak, mint a nők ( $p=0,02$ ). A mortalitást jelző GAP pontrendszer alapján 32%-ban a GAP II, míg 27% a legmagasabb mortalitású csoportba (GAP III) tartozott. A két



nemet vizsgálva szignifikánsan több nő tartozott a GAP I stádiumba, mint férfi ( $p=0,02$ ).

A daganatos betegségekben szenvedők általános állapotát jellemző ECOG PS alapján a betegek többségét (61%) a 2-es stádiumba soroltuk. Az ECOG 2 olyan betegeket jelöl, akik ugyan mozgásra és önellátásra képesek, de munkára nem, valamint az idő több, mint 50%-ban aktívak, éberek.

Leggyakoribb tünetekként a nehézlégzés (74%), köhögés, köpetürítés (16%) és mellkasi fájdalom (17%) jelentkeztek. Több, mint az esetek 50%-ának 2 vagy 3 komorbiditása is volt, a leggyakrabban hipertóniával és II. típusú diabattal társult az alap tüdőbetegség. A betegek nagyobb részénél (78%) IPF diagnózisát állította fel azILD team. A légzésfunkció közepesen súlyos restriktív ventilációs zavart mutatott nemek közötti különbségek nélkül (FVC:  $80,80 \pm 24,00$  referencia%). A vérgázban a nőknél magasabb  $pCO_2$  szintet találtunk ( $40,6 \pm 4,16$  Hgmm vs.  $34,78 \pm 3,35$  Hgmm,  $p=0,01$ ) a  $pO_2$  különbsége nélkül a férfiakhoz képest.

A leggyakoribb daganat típus az adenocarcinoma volt. A szövettan 13 esetben (56%) adenocarcinomat, míg 6 esetben (26%) laphám carcinomat igazolt. Kissejtes tüdődaganat (SCLC) és tovább nem tipizálható nem kissejtes tüdődaganat (NSCLC) 2-2 betegnél került diagnosztizálásra.

Az LC diagnózisának időpontjában 14 betegnek (61%) volt lokálisan előrehaladott/metasztatikus a daganat státusza (TNM IIIB, IV). Korai stádiummal (TNM I, II, IIIA) az esetekkel 39%-ában találkoztunk. Adenocarcinoma mutációs analízis 13 betegnél készült, 1 esetben EGFR mutációt, 4 esetben K-RAS mutációt mutattunk ki, míg PD-L1 expresszió 3 esetben igazolódott.

Lobectomiát a betegek állapota alapján csak 1 esetben javasoltunk. Daganat szempontjából a legjobb állapotú betegek (ECOG 0-1; 30%) voltak csak alkalmasak a

szervezetet nagymértékben igénybe vevő kombinációs onkoterápiára. A kemoterápia volt a leggyakrabban alkalmazott kezelési típus (n=16), azonban 6 beteg csak szupportív terápiára volt alkalmas. Négy IPF betegnél alkalmaztunk egyidejűleg antifibrotikus nintedanib terápiát.

Az összesített medián túlélés 321 nap volt az összes beteg körében. A nemek között nem volt szignifikáns különbség ( $p=0,643$ ), férfiaknál 340 nap, míg nők esetében 288 nap volt az LC diagnózisától számított túlélés.

## **5. KÖVETKEZTETÉSEK**

Célkitűzéseinkben meghatározott kérdések a legsúlyosabb IPF és tüdődaganattal társult ILD-k kezelési lehetőségeire, mellékhatások feltérképezésére, valamint az ezzel összefüggő túlélésre irányultak.

### **1. Milyen hatással alkalmazható a nintedanib terápia a legsúlyosabb IPF betegeknél?**

Eredményeink szerint előrehaladott állapotú, jelentős funkcionális beszűküléssel járó IPF esetén a nintedanib terápia a klinikai vizsgálatokhoz hasonló eredménnyel alkalmazható. Való-élet adataink alapján a nintedanib terápia  $FVC < 50\%$  és  $FVC = 50-60\%$  betegeknél is legalább 6 hónapos funkcionális stabilitást eredményezett.

### **2. Milyen mellékhatások jelentkeznek nintedanib kezelés mellett a legsúlyosabb IPF csoportban?**

A nintedanib terápia nem járt súlyos mellékhatásokkal és jól tolerálható volt. Mindkét csoportban főként a gastrointestinalis mellékhatások és májenzim emelkedések domináltak, a korábbi klinikai vizsgálati eredményeknek megfelelően. Új nem kívánatos eseményt nem észleltünk. Többnyire csak ideiglenesen álltak fenn a mellékhatások, azonban 3 esetben (17%) dózis csökkentésre volt szükség, 2 esetben pedig a terápia felfüggesztéséhez vezettek (11%).

### **3. Igazolható-e ILD-k mellett megjelenő LC esetében jellegzetes klinikai megjelenés?**

Vizsgálatunkban az irodalommal ellentétben az adenocarcinoma volt a leggyakoribb LC szövettani típus, melyet ILD betegeknél igazoltunk. A betegek többségénél (61%) az első felvétel időpontjában már lokálisan

előrehaladott/metasztatikus (TNM IIIB, IV) stádiumú daganatot találtunk. Aktiváló EGFR mutációt 1 esetben mutattunk ki, az adenocarcinomas betegek 62%-ában EGFR/K-RAS vad típust mutattak, míg PD-L1 $\geq$ 1% expresszió csak 3 esetben volt kimutatható. ILD-LC betegek általában rosszabb általános állapota (ECOG PS>2; n=16) nehezítette a szélesebb körű diagnosztika pl. biopszia vétel elvégzését.

#### **4. Milyen a súlyos IPF és ILD-LC betegek túlélése, a betegség kimenetele?**

A medián túlélést elsőként határoztuk meg ezen a speciális, súlyos IPF betegcsoporton: 50-60% FVC közötti csoportban 476 nap, míg az 50% FVC alattiaknál 444 nap volt a medián túlélés. Az ILD és LC két önmagában is nagy mortalitással járó kórkép, együttes előfordulása jelentősen rontja a túlélést (321 nap). ILD-LC betegek túlélése a legsúlyosabb IPF betegeknél is rosszabb.

#### **5. Milyen terápiát alkalmazunk a klinikai gyakorlatban az aktuálisan Magyarországon elérhető standard kezeléshez képest ILD-LC esetében?**

A terápiás lehetőségek limitáltak ILD-LC esetében: operáció csak egy korai stádiumú betegnél volt kivitelezhető, a betegek 26%-a nem volt alkalmas kemoterápiára az általános állapot, a fennálló tüdőbetegség vagy egyéb komorbiditások miatt. Az egyénre szabott terápia kiválasztását fontosnak tartjuk, ugyanis a terápiára adott válasz az alapteregség súlyosságától függően betegenként különbözhet.

## 6. SAJÁT PUBLIKÁCIÓK

### Disszertációhoz kapcsolódó közlemények

1/ Barczy, Eniko\*; Starobinski, Livia\*; Kolonics-Farkas, Abigel; Eszes, Noemi; Bohacs, Aniko; Vasakova, Martina; Hejduk, Karel; Müller, Veronika (2019) Long-Term Effects and Adverse Events of Nintedanib Therapy in Idiopathic Pulmonary Fibrosis Patients with Functionally Advanced Disease. *Advances in Therapy* 36: 1221-1232

\*megosztott első szerzők

**Impact factor: 3.871**

Kvartilis: Q1

2/ Barczy Eniko, Nagy Tamas, Starobinski Livia, Kolonics-Farkas Abigel, Eszes Noemi, Bohacs Aniko, Tarnoki Adam Domonkos, Tarnoki David Laszlo, Müller Veronika (2020) Impact of interstitial lung disease and simultaneous lung cancer on therapeutic possibilities and survival. *Thoracic Cancer* 11:1911-1917

**Impact factor: 2.610**

Kvartilis: Q2

### Egyéb közlemények:

1/ Bárczi Enikő, Dr. Bohács Anikó, Dr. Eszes Noémi, Dr. Vincze Krisztina, Dr. Tárnoki Ádám Domonkos, Dr. Tárnoki Dávid László, Dr. Karlinger Kinga, Dr. Fejér Bence, Dr. Farkas Abigél, Dr. Müller Veronika. (2017) Rekeszmozgás és életminőség kapcsolata idiopathias pulmonalis fibrosisban (IPF) szenvedő betegeknél. *Medicina Thoracalis* 7: 210-218.

2/ Bárczi Enikő, Dr. Bohács Anikó, Dr. Farkas Abigél, Dr. Vincze Krisztina, Dr. Balázs György, Dr. Müller Veronika: Orvosi esettanulmányok – Onkopulmonológia: Tüdő

adenokarcinóma mutációjának fontossága műtétet követően,  
Kiadó: SpringMed Kiadó Kft., ISBN: 978-615-5166-66-2,  
Megjelenés: 2017. december 08.

3/ dr. Bárczi Enikő\*, dr. Mészáros Martina\*, dr. Büdi Lilla, dr. Csoma Balázs, dr. Kristóf Katalin, Ballainé Hegedűs Judit, dr. Müller Veronika. (2020) Tapasztalatok a COVID-19 dolgozói szűrésről a Semmelweis Egyetem Pulmonológiai Klinikáján. Medicina Thoracalis 73: 196-199.

\*megosztott első szerzők

4/ dr. Csoma Balázs, dr. Bárczi Enikő, dr. Mészáros Martina, dr. Müller Veronika. Tapasztalatok a COVID-19 betegek kezelésével a Semmelweis Egyetem Pulmonológiai Klinikán. Medicina Thoracalis 73: 192-195.

5/ Bárczi Enikő, Müller Veronika. (2020) COVID-19 pulmonalis manifesztációi. Orvosképzés XCV. évfolyam, 3:432-584.

## 7. KÖSZÖNETNYILVÁNÍTÁS

Köszönettel tartozom témavezetőmnek, Professzor Dr. Müller Veronikának, aki szemléletformáló szakmaiságával, kimeríthetetlen türelmével és emberségével példaképként kísért egyetemi éveim óta. Nem tudok elég hálás lenni a belém vetett folytonos bizalmáért, és a rengeteg biztatásért és támogatásért, melyet az elmúlt 6 évben Tőle kaptam.

Külön köszönet illeti a Pulmonológiai Klinika és Orvosi Képző Klinikai munkatársait és hálásan köszönöm az ILD team (Dr. Bohács Anikó, Dr. Eszes Noémi, Dr. Karlinger Kinga, Dr. Vincze Krisztina, Dr. Fejér Bence, Dr. Tárnoki Ádám Domonkos, Dr. Tárnoki Dávid László) eddigi és ez utáni közös munkáját. Köszönettel tartozom számos kollégámnak, PhD társamnak, és egyben barátomnak, Dr. Erdélyi Tamásnak, Dr. Mészáros Martinának, Dr. Kolonics-Farkas Abigélnek, Dr. Csoma Balázsnak, Dr. Starobinski Liviának, valamint TDK hallgatóinknak Dr. Nagy Alexandrának, Nagy Tamásnak és nem utolsó sorban nővéremnek, Dr. Bárczi Adriennek.

Végül köszönöm Szüleimnek azt a végtelen szeretetet, türelmet és támogatást, amit nemcsak a PhD hallgatói éveim alatt, hanem egész életemen át Tőlük kaptam.

## **8. TÁMOGATÁS**

Dolgozatom a „Kiegészítő Kutatási Kiválósági Ösztöndíj” és az ahhoz kapcsolódó „Rendszeres PhD Fokozatszerzési Kiválósági Ösztöndíj” EFOP-3.6.3-VEKOP-16-2017-00009 támogatás keretén belül készült el.