

Artur Drobnik

Świętokrzyskie Centrum Onkologii w Kielcach

Przykład długotrwałej terapii paliatywnej chorego z jasnokomórkowym rakiem nerki

Onkol. Prak. Klin. 2011; 7, supl. C: C9–C12

Pacjenta w wieku 62 lat diagnozowano od kwietnia 2005 r. z powodu trudnego do wyrównania nadciśnienia tętniczego. Chory źle się czuł od stycznia 2005 r.: zgłaszał bóle głowy, brzucha, bezsenność, drażliwość. Przypadkowo wykryte nadciśnienie tętnicze (180/110 mm Hg) stało się bezpośrednim powodem zgłoszenia się pacjenta do lekarza pierwszego kontaktu. W trakcie diagnostyki w wykonanym badaniu USG jamy brzusznej stwierdzono guz prawej nerki o średnicy 2 cm. W wywiadzie odnotowano, że chory palił tytoń od 15. roku życia (około 20 papierosów dziennie), brat pacjenta zmarł z powodu raka płuca.

Chorego skierowano do Świętokrzyskiego Centrum Onkologii.

W wykonanym 28 czerwca 2005 r. badaniu tomograficznym (CT, *computed tomography*) jamy brzusznej stwierdzono: „Badanie CT uwidocznilo w biegunie dolnym nerki prawej nieprawidłowy obszar o średnicy około 30 mm o niejednorodnych wartościach współczynnika osłabienia promieniowania, ulegający niejednorodnemu wzmocnieniu kontrastowemu. Wątroba o obniżonym wartościach współczynnika osłabienia promieniowania o cechach tłuszczzenia. Poza tym narządy jamy brzusznej bez zmian ogniskowych w wykonanym badaniu”.

W badaniach dodatkowych: radiogramie klatki piersiowej oraz badaniach laboratoryjnych nie stwierdzono odchyleń od normy.

W lipcu 2005 r. wykonano laparoskopową resekcję guza nerki prawej.

Rozpoznanie histopatologiczne: „*Carcinoma clarocellulare renis*; G-2 według Furhman; guz o maksymalnej średnicy 35 mm; nie stwierdzono naciekania pni nerwowych ani cech inwazji naczyniowej; utkanie nowotworu stwierdza się w marginesie odcięcia chirurgicznego”.

Z uwagi na nieradykalny zabieg oszczędzający chorego zakwalifikowano do radykalnej nefrektomii prawostronnej, którą wykonano w sierpniu 2005 r.

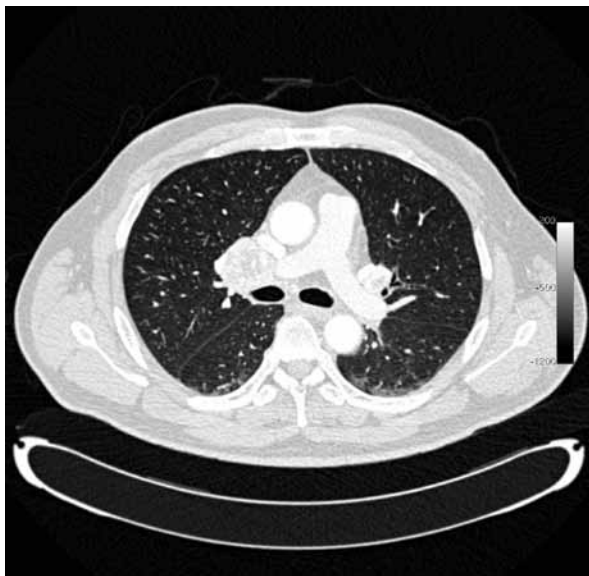
Wynik badania patomorfologicznego po nefrektomii stwierdza się obraz martwicy kanalików nerkowych, nacieki zapalne limfocytarne, ziarniniaki z komórek typu wokół ciała obcego oraz ogniska wylewów krwawych z obecnością makrofagów; w badanym materiale nie stwierdzono nacieku raka”.

Następnie chorego objęto obserwacją, pozostawał on pod kontrolą poradni urologicznej oraz internistycznej — otrzymywał leki hipotensyjne z grupy moczopędnych oraz inhibitory konwertazy angiotensyny.

W lipcu 2008 r. chory zgłosił się do poradni onkologicznej z powodu okresowego krwiopłucia (1–2 epizody na tydzień).

W wykonanym w sierpniu 2008 r. badaniu CT klatki piersiowej i jamy brzusznej w segmencie 10. płuca lewego uwidoczniono guzek o średnicy 7 mm oraz w segmencie 5. guzek o średnicy 5 mm, podopłucnowo w segmencie 9. płuca prawego stwierdzono zmianę ogniskową o średnicy 4 mm — prawdopodobnie o charakterze meta; poza tym w obrębie śródpiersia wykazano pakiety węzłów chłonnych — we wnęce płuca prawego o średnicy 38 mm, we wnęce lewej o średnicy 22 mm, w oknie aortalno-płucnym o średnicy 20 mm, poniżej rozwidlenia o średnicy 21 mm.

Chorego zakwalifikowano do mediastinoskopii w celu uzyskania materiału do badania histopatologicznego. Opis badania: „W uzyskanym materiale histopatologicznym stwierdzono: *Metastasis carcinomatis pulmonis. Carcinoma clarocellulare renis*. Średnica przerzutu 5 mm. Zmiana wycięta w granicach zdrowych tkanek”.



Rycina 1. Skan badania CT — zmiany w płucach

Pacjenta wstępnie zakwalifikowano do leczenia bewacyzumabem z interferonem.

Czynniki niekorzystne według skali *Memorial Sloan-Kettering Cancer Center* (MSKCC): 1 (Hgb poniżej 11g %).

Nie uzyskano zgody na podanie bewacyzumabu w związku z czym zdecydowano o wdrożeniu monoterapii interferonem α .

Stan ogólny chorego podczas rozpoczynania terapii oceniono na 80 według skali Karnofsky'ego.

Pacjent przyjmował następujące leki: inhibitory konwertazy angiotensyny, preparaty moczopędne, cyklonaminę.

Z odchyień w badaniach laboratoryjnych stwierdzono:

- Hgb 10,8 g/dl;
- AspAT 44 U/L;
- kreatynina 1,3 mg/dl.

Terapię rozpoczęto 15 września 2008 r.

Dawka interferonu wynosiła 9 mln j.m. 3 \times na tydzień w iniekcjach podskórnych.

Monitorowanym parametrem były zmiany w płucach w badaniu CT.

W trzecim tygodniu leczenia pacjent zgłosił silne bóle brzucha, bóle głowy, bóle kostno-stawowe [nasilenie bólu w skali wizualno-analogowej (VAS, *visual analogue scale*) oceniono na 6], dodatkowo stwierdzono wzrost ciśnienia tętniczego (ciśnienie skurczowe do 190 mm Hg, rozkurczowe do 120 mm Hg)

Mimo zwiększenia dawek leków hipotensyjnych nie udało się unormować wartości ciśnienia tętniczego.

W związku występującymi działaniami niepożądanymi immunoterapii odstawiono interferon, a chorego skierowano na oddział kardiologii w celu ustalenia skutecznego leczenia hipotensyjnego.

Dodatkowo zastosowano leczenie przeciwbólwe: pacjentowi przepisano niesteroidowe leki przeciwzapalne (NLPZ) — diklofenak.

W listopadzie 2008 r. w kontrolnym badaniu CT klatki piersiowej i jamy brzusznej stwierdzono progresję zmian w płucach (zwiększenie liczby i wielkości ognisk — maksymalny wymiar zmian do 20 mm), ponadto uwidoczniono ogniska przerzutowe w otrzewnej (o średnicy do 15 mm).

W związku ze złą tolerancją leczenia interferonem oraz progresją procesu nowotworowego zdecydowano o zmianie terapii. Wystąpiono do Narodowego Funduszu Zdrowia (NFZ) o refundację leczenia sorafenibem i uzyskano zgodę na dwumiesięczną kurację.

Stan ogólny chorego podczas rozpoczynania terapii oceniono na 70 według skali Karnofsky'ego.

Pacjent przyjmował następujące leki: hipotensyjne (moczopędne, inhibitory konwertazy angiotensyny), niesteroidowe leki przeciwzapalne (NLPZ) (diklofenak), inhibitor pompy protonowej.

Odchylenia w badaniach laboratoryjnych:

- AspAT 52 U/L;
- ALAT 41 U/L;
- Hgb 10,3 g/dl;
- kreatynina 1,28 mg/dl.

Pacjent rozpoczął leczenie w grudniu 2008 r., dawka dobową sorafenibu wynosiła 800 mg dziennie.

Do monitorowania przyjęto zmiany w CT klatki piersiowej i jamy brzusznej.

Pierwszej oceny dokonano po dwóch miesiącach (luty 2009 r.). Stwierdzono stabilizację zmian guzkowych w płucach, nieznaczne (o około 10% zmniejszenie wymiarów zmian węzłowych w śródpiersiu), stabilizacja zmian w jamie brzusznej.

Tolerancja leczenia dobra była pacjent zgłaszał jedynie osłabienie [2. stopnia według klasyfikacji Światowej Organizacji Zdrowia (WHO, *World Health Organisation*) oraz bóle brzucha (1. stopnia).

Powyższe objawy nie wpłynęły na modyfikację dawkowania leku.

Uzyskano zgodę NFZ na kolejne 3 miesiące terapii.

Stan ogólny po 3 miesiącach leczenia oceniono na 70 według skali Karnofsky'ego (stabilizacja), dodatkowo odnotowano ustąpienie krwioplucia.

Dokonując oceny po kolejnych 3 miesiącach (maj 2009 r.), stwierdzono regresję zmian (o około 30%) w porównaniu z badaniem wyjściowym (listopad 2008 r.).

W kolejnych badaniach obrazowych obserwowano stabilizację zmian — aż do grudnia 2009 r.

W grudniu 2009 r. pacjent z uwagi na zmianę miejsca zamieszkania przerwał leczenie w ośrodku świętokrzyskim.

Otrzymał informacje konieczności kontynuacji terapii sorafenibem ze względu na uzyskaną odpowiedź na leczenie.

W kwietniu 2010 r. chory ponownie zgłosił się do Świętokrzyskiego Centrum Onkologii z powodu znacznego pogorszenia stanu ogólnego, incydentów krwiotoczenia oraz męczliwości.

Pacjent przyznał, że nie przyjmował w ciągu poprzedzających czterech miesięcy leków onkologicznych.

W wykonanym badaniu CT klatki piersiowej stwierdzono znaczną progresję zmian w płucach (maksymalny wymiar zmian do 30 mm) oraz otrzewnej (maksymalny wymiar zmian do 20 mm)

W badaniach laboratoryjnych stwierdzano następujące odchylenia:

- Hgb 9,9 g%;
- kreatynina 1,7 mg/dl;
- AspAT 46 U/L;
- ALAT 42 U/L.

W związku z progresją choroby stwierdzoną po terapii inhibitorem kinazy tyrozynowej wystąpiono do NFZ z wnioskiem o refundację terapii ewerolimusem.

Uzyskano zgodę na dwumiesięczną kurację.

Terapię rozpoczęto w maju 2010 r. — dawka leku wynosiła 10 mg dziennie.

W trakcie dwóch pierwszych miesięcy leczenia nie obserwowano powikłań — chory zgłaszał jedynie męczliwość oraz okresową, związaną z wysiłkiem, duszność. Po dwóch miesiącach terapii wykonano kontrolne badanie CT klatki piersiowej oraz jamy brzusznej i stwierdzono nieznaczne zwiększenie wymiarów zmian w płucach (do 34 mm) niespełniające jednak kryteriów progresji oraz stabilizację zmian w otrzewnej.

Terapię kontynuowano przez kolejne trzy miesiące.

W badaniach kontrolnych obserwowano stabilizację zmian.

Ustabilizował się także stan kliniczny pacjenta z tendencją do poprawy tolerancji wysiłku.

Terapię kontynuowano do stycznia 2011 r.

W styczniu 2011 r. stwierdzono zmiany w otrzewnej (o 30%) spełniające kryteria progresji. Mimo progresji w badaniach obrazowych nie obserwowano pogorszenia stanu ogólnego oraz wystąpienia objawów związanych z postępowaniem procesu nowotworowego.

Chory nie uzyskał zgody NFZ na kontynuowanie leczenia.

Pacjent zmarł dwa miesiące po zakończeniu terapii ewerolimusem.

Data rozpoznania raka nerki (mm/rrrr)	07.2005
Stopień zaawansowania (TNM)	T1NxM0
Typ histologiczny (np. jasnokomórkowy)	Jasnokomórkowy
Stopień złośliwości (G)	G2
Data rozpoznania choroby przerzutowej	08.2008
Lokalizacja przerzutów	Płuca
Kategoria rokownicza wg MSKCC w momencie kwalifikacji do leczenia systemowego	Pośrednia
Pierwsza linia leczenia	
Lek	Interferon α
Dawkowanie leku	9 mln j. 3 \times tydz.
Stan sprawności w chwili kwalifikacji do leczenia (Karnofski)	80
Lokalizacja przerzutów	Płuca
Data „start” (mm/rrrr) – „stop” (mm/rrrr)	09.2008–10.2008
Najlepsza odpowiedź CR/PR/SD/PD	PD
Czas trwania odpowiedzi	–
Przyczyna zakończenia leczenia	PD
Druga linia leczenia	
Lek	Sorafenib
Dawkowanie leku	800 mg/d.
Stan sprawności w chwili kwalifikacji do leczenia (Karnofski)	70
Lokalizacja przerzutów	Płuca, jama brzuszna
Data „start” (mm/rrrr) – „stop” (mm/rrrr)	12.2008–12.2009
Najlepsza odpowiedź CR/PR/SD/PD	PR
Czas trwania odpowiedzi	8 miesięcy
Przyczyna zakończenia leczenia	Decyzja chorego
Trzecia linia leczenia	
Lek	Ewerolimus
Dawkowanie leku	10 mg/d.
Stan sprawności w chwili kwalifikacji do leczenia (Karnofski)	70
Lokalizacja przerzutów	Płuca, jama brzuszna
Data „start” (mm/rrrr) – „stop” (mm/rrrr)	05.2010–01.2011
Najlepsza odpowiedź CR/PR/SD/PD	SD
Czas trwania odpowiedzi	6
Przyczyna zakończenia leczenia	PD