

Artur Drobnik

Świętokrzyskie Centrum Onkologii w Kielcach

Przykład długotrwałej efektywnej terapii celowanej pacjenta z przerzutowym rakiem nerki

Onkol. Prak. Klin. 2011; 7, supl. C: C15–C17

Chory w wieku 67 lat zgłosił się w marcu 2007 r. do lekarza pierwszego kontaktu z powodu osłabienia oraz duszności.

Wcześniej leczył się przez wiele lat z powodu nadciśnienia tętniczego, leki (z grupy diuretyków) przyjmował nieregularnie.

Papierosy palił od 20. roku życia przez 30 lat — około 10–20 dziennie.

W wykonanych badaniach laboratoryjnych stwierdzono podwyższony poziom OB — 98 mm oraz podwyższone parametry nerkowe: kreatynina — 1,5 mg/dl, mocznik — 56 mg/dl.

Poszerzono diagnostykę o badania obrazowe: wykonano RTG klatki piersiowej oraz USG jamy brzusznej.

W USG stwierdzono zmianę guzową w nerce prawej o średnicy 4 cm.

Chorego skierowano do poradni urologicznej.

W badaniu tomografii komputerowej (CT, *computed tomography*) potwierdzono guz nerki prawej o wymiarach 51 × 39 mm. Pacjenta zakwalifikowano do zabiegu operacyjnego.

W czerwcu 2007 r. wykonano radykalną nefrektomię.

W badaniu histopatologicznym wykazano: „*Carcinoma clarocellulare renis* G4 wg Furhman; średnica guza 43 mm”.

W przebiegu pooperacyjnym nie stwierdzono powikłań. Chorego objęto obserwacją do stycznia 2008 r.

W badaniu kontrolnym CT klatki piersiowej, jamy brzusznej i miednicy stwierdzono wówczas: „W obrębie wnęk płucnych są widoczne powiększone węzły chłonne: w prawej do 33 mm, w lewej do 22 mm. W segmencie 9. lewego płuca guzek o średnicy 6 mm. Stan po usunięciu prawej nerki — lożę pooperacyjną wypełniają

pętle jelitowe, nie uwidoczniono cech wznowy. Lewa nerka o wymiarze podłużnym 100 mm, bez cech zastójki, bez podejrzanych zmian ogniskowych. Wątroba bez widocznych zmian ogniskowych. Pozostałe narządy jamy brzusznej i miednicy w granicach normy”.

Ze względu na stabilny stan kliniczny zdecydowano o powtórny przeprowadzeniu badania CT klatki piersiowej po upływie 2 miesięcy w celu oceny dynamiki choroby.

W kontrolnym CT stwierdzono: „W obrębie wnęk płucnych uwidoczniono powiększone węzły chłonne: w prawej do 43 mm w lewej do 27 mm. W prawym płucu w segmencie 8. guzek o średnicy 8 mm, w segmencie 9. o średnicy 9 mm, niewidoczne poprzednio. W segmencie 9. płuca lewego guzek o średnicy 8 mm”.

Ze względu na progresję zmiany uznano za przerzutowe i chorego zakwalifikowano do leczenia interferonem alfa w dawce 9 mln j. 3 × tydz. we wstrzyknięciach podskórnych. Pacjent rozpoczął terapię w kwietniu 2008 r.

Za negatywny czynnik ryzyka występujący u chorego uznano krótki czas od operacji do uogólnienia choroby oraz niedokrwistość — stężenie hemoglobiny — 10,9 g/dl przy wartościach prawidłowych od 12 g/dl.

W pierwszym miesiącu leczenia interferonem pacjent zgłaszał bóle kostno-mięśniowe, osłabienie oraz uporczywe bóle głowy o dużym nasileniu.

W wykonanym CT mózgowia nie stwierdzono zmian przerzutowych. Zastosowano leczenie objawowe: niesteroidowe leki przeciwzapalne (NLPZ) i tramadol, uzyskując nieznaczne zmniejszenie dolegliwości.

Po dwóch miesiącach leczenia wykonano kontrolne badanie CT, stwierdzając stabilizację zmian.

Kontynuowano terapię przez następny miesiąc.

W sierpniu 2008 r. przerwano terapię z uwagi na złą tolerancję leczenia — u chorego poza wcześniej zgłaszanymi bólami i osłabieniem występowały stany depresyjne, uczucie rozdrażnienia oraz zaburzenia ze strony przewodu pokarmowego.

Pacjent pozostawał pod obserwacją. Kontynuowano leczenie objawowe.

W grudniu 2008 r. stwierdzono progresję zmian w płucach: „W obrębie obu wnęk płucnych widoczne masywne zmiany guzowate o charakterze węzłowym, ulegające intensywnemu wzmocnieniu kontrastowemu. Część zmian, szczególnie po prawej stronie z obszarami rozpadu, największe zmiany we wnęcie prawej do 58 mm, we wnęcie lewej do 32 mm. W mięszu obu płuc pojedyncze guzki o morfologii zmian meta, o maksymalnej średnicy do 15 mm — ich wielkość i liczba uległa zwiększeniu w porównaniu z poprzednim badaniem. W obrębie jamy brzusznej zmian meta nie uwidoczniiono”.

W związku z progresją choroby pacjenta zakwalifikowano do leczenia sorafenibem — uzyskano zgodę na trzymiesięczną terapię. Leczenie rozpoczęto w styczniu 2009 r.

W chwili rozpoczynania terapii stan chorego oceniono na 70 według Karnofsky’ego — pacjent skarżył się na obniżony nastrój, uogólnione dolegliwości bólowe. Jednocześnie z inhibitorem kinazy stosowano leczenie objawowe — leki przeciwbólowe, przeciwdepresyjne, steroidy.

Po 3 miesiącach wykonano kontrolne badania obrazowe — stwierdzono regresję zmian w płucach o około 10%.

Biorąc pod uwagę dobrą tolerancję leczenia oraz uzyskaną odpowiedź, zdecydowano o dalszym podawaniu leku.

Najlepszą ogólną odpowiedź uzyskano w lipcu 2007 r.: „Zmiany w płucach we wnęcie prawej do 41 mm, we wnęcie lewej do 23 mm. W obu płucach widoczne rozsiane, pojedyncze guzki o maksymalnej średnicy do 10 mm”.

W październiku 2009 r. stwierdzono progresję zmian w płucach: zmiany we wnękach płuc zwiększyły się odpowiednio do 49 mm we wnęcie prawej i do 30 mm we wnęcie lewej, maksymalny wymiar zmian mięszowych wynosił 14 mm, pojawiły się też nowe guzki w płucach.

W skali *Response Evaluation Criteria In Solid Tumors* (RECIST) stwierdzono progresję. Dodatkowo odnotowano wzrost stężenia dehydrogenazy mleczanowej (LDH, *lactate dehydrogenase*) do 880 U/L.

Uwzględniając stosunkowo długą odpowiedź na inhibitor kinazy tyrozynowej, dość dobry stan kliniczny pacjenta oraz przebytą terapię lekami przeciwko czynnikowi wzrostu śródbłonna naczyń (anti-VEGF, *anti-vascular endothelial growth factor*) wystąpiono z wnioskiem o refundację terapii ewerolimusem.

Uzyskano zgodę na dwumiesięczną terapię, którą rozpoczęto w grudniu 2009 r.

Tolerancja leku była dobra — zauważono nieznaczną poprawę stanu ogólnego.

W kontrolnym CT klatki piersiowej stwierdzono stabilizację zmian z tendencją do zmniejszania wymiarów największych ognisk w płucach o około 10%; nie pojawiły się nowe zmiany.

Podczas kolejnych miesięcy terapii w kontrolnych badaniach obrazowych utrzymywała się stabilizacja choroby oceniana w skali RECIST.

Odnotowano zmniejszenie stężenia LDH — w sierpniu 2009 r. wynosiło ono 759 U/L.

Nieznacznie poprawił się także stan ogólny chorego, zmniejszyły się dolegliwości bólowe.

Chory kontynuował terapię aż do grudnia 2010 r. — wówczas w badaniu USG jamy brzusznej wykonanym z powodu zgłaszanych przez pacjenta dolegliwości w prawym podżebrzu stwierdzono liczne ogniska przerzutowe w wątrobie.

Chorego skierowano do leczenia paliatywnego.

Według informacji pacjent nadal pozostaje pod kontrolą poradni medycyny paliatywnej — jego stan od momentu zakończenia terapii celowanej wyraźnie się jednak pogorszył: wymaga stałej opieki innych osób.

Data rozpoznania raka nerki (mm/rrrr)	06.2007
Stopień zaawansowania (TNM)	T1NxM0
Typ histologiczny (np. jasnokomórkowy)	Jasnokomórkowy
Stopień złośliwości (G)	G4
Data rozpoznania choroby przerzutowej	03.2008
Lokalizacja przerzutów	Płuca, śródpiersie
Kategoria rokownicza wg MSKCC w momencie kwalifikacji do leczenia systemowego	Pośrednie
Pierwsza linia leczenia	
Lek	Interferon
Dawkowanie leku	9 mln j. 3 × tydz.
Stan sprawności w chwili kwalifikacji do leczenia (Karnofski)	90
Lokalizacja przerzutów	Płuca, śródpiersie
Data „start” (mm/rrrr) – „stop” (mm/rrrr)	04.2008–08.2008
Najlepsza odpowiedź CR/PR/SD/PD	SD
Czas trwania odpowiedzi	4
Przyczyna zakończenia leczenia	Zła tolerancja terapii
Druga linia leczenia	
Lek	Sorafenib
Dawkowanie leku	800 mg/d.
Stan sprawności w chwili kwalifikacji do leczenia (Karnofski)	70
Lokalizacja przerzutów	Płuca, śródpiersie
Data „start” (mm/rrrr) – „stop” (mm/rrrr)	01.2009–10.2009
Najlepsza odpowiedź CR/PR/SD/PD	SD
Czas trwania odpowiedzi	9 miesięcy
Przyczyna zakończenia leczenia	PD
Druga linia leczenia	
Lek	Ewerolimus
Dawkowanie leku	10 mg/d.
Stan sprawności w chwili kwalifikacji do leczenia (Karnofski)	70
Lokalizacja przerzutów	Płuca, śródpiersie
Data „start” (mm/rrrr) – „stop” (mm/rrrr)	12.2009–12.2010
Najlepsza odpowiedź CR/PR/SD/PD	SD
Czas trwania odpowiedzi	12 miesięcy
Przyczyna zakończenia leczenia	PD