

Przemysław Langiewicz

Klinika Onkologii, Wojskowy Instytut Medyczny, Centralny Szpital Kliniczny MON w Warszawie

Przykład ponad 11-miesięcznej terapii ewerolimusem u pacjenta z jasnokomórkowym rakiem nerki

Onkol. Prak. Klin. 2011; 7, supl. C: C24–C26

W pracy opisano przypadek mężczyzny w wieku 55 lat, u którego w badaniu USG jamy brzusznej wykonanym w sierpniu 2003 r. w ramach kontroli stwierdzono guz prawej nerki.

W wywiadzie stwierdzono osłabienie oraz okresowy ból w odcinku piersiowym kręgosłupa. Odnotowano także nadciśnienie tętnicze w wywiadzie, chory nie przyjmuje leków hipotensyjnych.

Warunki życiowe były dobre, pacjent wskazywał, że nie palił tytoniu od 35 lat (palił przez 2 lata 20 papierosów dziennie). Innych nałogów nie wskazywał. W wywiadzie stwierdzono dodatni wynik testów naskórkowych na alergeny: dwuchromian potasowy, balsam peruwiański, terpentynę, merkaptobenzotiazol, kalafoninę, nigapiny.

W chwili rozpoznania stan ogólny chorego był bardzo dobry, bez jakichkolwiek objawów związanych z obecnością guza w nerce. Według klasyfikacji Światowej Organizacji Zdrowia (WHO, *World Health Organization*) oceniono go na 0.

Dnia 3 września 2003 r. przeprowadzono zabieg operacyjny (nefrektomię), stosując dojskie przezbrzuszne.

W badaniu histopatologicznym z dnia 5 września 2003 r. rozpoznano „*Adenocarcinoma clarocellulare renis dextri* (pT2). Miedniczka, moczowód z granicą cięcia, torebka tłuszczowa — bez zmian nowotworowych. Guz nacieka mięsz i torebkę włóknistą nerki, lecz nie przekracza jej”.

W badaniu tomografii komputerowej (CT, *computed tomography*) klatki piersiowej przeprowadzonym 3 marca 2008 r. w V żebrze po lewej stronie wykazano ognisko przerzutowe o wielkości około $8,5 \times 3$ cm, z towarzyszącym niszczeniem żebra, bez nacieku sąsia-

dającego obszaru płuca. Kolejne co najmniej 2 ogniska przerzutowe o średnicy $1,5 \times 1$ cm uwidoczniło przyopłucnowo, w sąsiedztwie płata środkowego prawego. Następne ognisko o wymiarach $5 \times 2,5$ cm wykryto w segmencie 5. płuca prawego. Nieznaczna ilość wysięku była obecna w opłucnej prawej. Nie wykazano powiększonych węzłów chłonnych w śródpiersiu.

W badaniu CT jamy brzusznej przeprowadzonym 20 maja 2008 r. nie stwierdzono wznowy miejscowej. Echogenność wątroby była jednorodnie zmniejszona. Nie odnotowano zmian w pozostałych narządach. W badaniu CT klatki piersiowej stwierdzono progresję choroby, zwiększenie liczby ognisk przerzutowych w płucach, kompleks ognisk przerzutowych w obrębie tkanki tłuszczowej prawego kąta przeponowo-sercowego.

W dniu 9 czerwca 2008 r. rozpoczęto leczenie I rzutu interferonem. Uzyskano kliniczną poprawę — ustąpienie dolegliwości bólowych żebra.

Stan chorego oceniono na WHO-0 (100% według skali Karnofsky’ego), stężenie Hgb, LDH i wapnia skorygowanego było prawidłowe, czas pomiędzy rozpoznaniem choroby a rozpoczęciem terapii wynosił ponad 12 miesięcy.

W dniu 30 lipca 2008 r. podano ostatnią dawkę interferonu.

Tolerancja terapii interferonem była dobra, występowały objawy grypopodobne 2. stopnia według *Common Toxicity Criteria* (CTC). Stan sprawności pacjenta oceniono na WHO-0.

W kontrolnym badaniu CT przeprowadzonym 5 sierpnia 2008 r. oceniającym skuteczność leczenia wykazano progresję choroby.

W dniu 17 października 2008 r. rozpoczęto leczenie II rzutu, zastosowano immunoterapię w programie IMA 901 + GM-CSF (badanie kliniczne).

Stan chorego oceniono na WHO-0 (100% według skali Karnofsky'ego), stężenie Hgb, LDH i wapnia skorygowanego było prawidłowe, czas pomiędzy rozpoznaniem choroby a rozpoczęciem terapii wynosił ponad 12 miesięcy.

Ostatnie dawki leków zgodnie z protokołem podano 22 czerwca 2009 r. W trakcie terapii uzyskano stabilizację choroby.

Tolerancja leczenia była bardzo dobra, nie stwierdzano działań niepożądanych. Stan sprawności pacjenta oceniono na WHO-0.

W badaniu USG jamy brzusznej przeprowadzonym 12 sierpnia 2009 r. wykazano zmiany przerzutowe w wątrobie. Skierowano wniosek do Narodowego Funduszu Zdrowia (NFZ) z prośbą o zezwolenie na terapię sorafenibem.

Przed rozpoczęciem leczenia, 21 września 2009 r., przeprowadzono badanie CT, w którym wykazano stabilne zmiany w płucach i nacieki opłucnej, ponadto pojawiły się zmiany przerzutowe w wątrobie.

Leczenie III rzutu sorafenibem (I kurs) rozpoczęto 22 września 2009 r.

Stan chorego oceniono na WHO-0 (100% według skali Karnofsky'ego), stężenie Hgb, LDH i wapnia skorygowanego było prawidłowe, czas pomiędzy rozpoznaniem choroby a rozpoczęciem terapii wynosił ponad 12 miesięcy.

W dniu 15 marca 2010 r. wydano sorafenib na 6. kurs terapii. Tego samego dnia przeprowadzono badanie CT, stwierdzając progresję choroby: wzrost wymiarów nacieków podopłucnowych (z naciekiem trzonu Th12)

i przerzutów w płucach. Odnotowano także wzrost zmian przerzutowych w wątrobie.

Chory przyjął ostatnią dawkę sorafenibu 11 kwietnia 2010 r.

Tolerancja leczenia sorafenibem była dobra, nie stwierdzano toksyczności hematologicznej. Wystąpiły objawy zespołu ręka–stopa do 2. stopnia według CTC. Stan chorego oceniono na WHO-1. Pacjent wskazywał na dolegliwości bólowe odcinka piersiowego kręgosłupa związane z naciekiem Th12.

W okresie 19–30 kwietnia 2010 r. zastosowano paliatywną radioterapię na obszar Th 12 — 300 cGy × 10 frakcji do dawki 3000 cGy. Po leczeniu dolegliwości bólowe ustąpiły.

Po uzyskaniu zgody NFZ 12 maja 2010 r. rozpoczęto leczenie IV rzutu — terapię ewerolimusem.

Stan chorego oceniono na WHO-1 (90% według skali Karnofsky'ego), stężenie Hgb, LDH i wapnia skorygowanego było prawidłowe, czas pomiędzy rozpoznaniem choroby a rozpoczęciem terapii wynosił ponad 12 miesięcy.

Kontrolne badanie CT przeprowadzono 9 lipca 2010 r. po 2 cyklach leczenia, stwierdzając stabilizację choroby. Kolejne badanie przeprowadzono po 5 cyklach terapii 22 października 2010 r., również wykazując stabilizację choroby. Podobny wynik uzyskano w kolejnym badaniu CT wykonanym po 8 cyklach terapii 17 stycznia 2011 r.

W dniu 16 lutego 2011 r. wydano leki na 9. kurs terapii ewerolimusem i skierowano wniosek o zezwolenie kontynuacji terapii (planowany termin rozpoczęcia 10. cyklu to 18 marca 2011 r.)

W trakcie leczenia nie stwierdzano działań niepożądanych. Stan sprawności chorego oceniono na WHO-1. Pacjent kontynuuje pracę zawodową.

Data rozpoznania raka nerki (mm/rrrr)	03.09.2003
Stopień zaawansowania (TNM)	T2N0M0
Typ histologiczny (np. jasnokomórkowy)	Jasnokomórkowy
Stopień złośliwości (G)	Nieokreślony
Data rozpoznania choroby przerzutowej	03.03.2008
Lokalizacja przerzutów	Płuca, opłucna (destrukcja żebra związana z naciekiem <u>idącym</u> od opłucnej)
Kategoria rokownicza wg MSKCC w momencie kwalifikacji do leczenia systemowego	Korzystne
Pierwsza linia leczenia	
Lek	Interferon
Dawkowanie leku	9 mln j. 3 × tydz.
Stan sprawności w chwili kwalifikacji do leczenia (Karnofski)	100
Lokalizacja przerzutów	Płuca, opłucna (jw.)
Data „start” (mm/rrrr) – „stop” (mm/rrrr)	09.06.2008–30.07.2008
Najlepsza odpowiedź CR/PR/SD/PD	PD w pierwszym badaniu CT po 2. miesiącu terapii
Czas trwania odpowiedzi	Brak (jw.)
Przyczyna zakończenia leczenia	PD
Druga linia leczenia	
Lek	IMA 901 + GM-CSF — badanie kliniczne
Dawkowanie leku	IMA — gotowa substancja 700 ul/dawkę, GM-CSF — gotowa substancja 300 ul/dawkę. Schemat podawania: obie substancje podawane śródskórnie d. 1., 2., 3., 8., 15., 22., 36. itd. co 21 dni do 17 dawek
Stan sprawności w chwili kwalifikacji do leczenia (Karnofski)	100
Lokalizacja przerzutów	Kości, płuca, opłucna
Data „start” (mm/rrrr) – „stop” (mm/rrrr)	17.10.2008–22.06.2009
Najlepsza odpowiedź CR/PR/SD/PD	SD
Czas trwania odpowiedzi	10 miesięcy
Przyczyna zakończenia leczenia	Zakończenie udziału w badaniu klinicznym
Trzecia linia leczenia	
Lek	Sorafenib
Dawkowanie leku	800 mg/d.
Stan sprawności w chwili kwalifikacji do leczenia (Karnofski)	100
Lokalizacja przerzutów	Płuca, opłucna, wątroba
Data „start” (mm/rrrr) – „stop” (mm/rrrr)	22.09.2009–11.04.2010
Najlepsza odpowiedź CR/PR/SD/PD	SD
Czas trwania odpowiedzi	6 miesięcy
Przyczyna zakończenia leczenia	PD
Czwarta linia leczenia	
Lek	Ewerolimus
Dawkowanie leku	10 mg/d.
Stan sprawności w chwili kwalifikacji do leczenia (Karnofski)	90
Lokalizacja przerzutów	Płuca, opłucna, wątroba
Data „start” (mm/rrrr) – „stop” (mm/rrrr)	12.05.2010 – nadal (9.06.2011)
Najlepsza odpowiedź CR/PR/SD/PD	SD
Czas trwania odpowiedzi	11 miesięcy (do chwili obecnej)
Przyczyna zakończenia leczenia	Kontynuuje