

Kamil Konopka

Oddział Kliniczny Onkologii, Szpital Uniwersytecki w Krakowie

Leczenie raka nerki niwolumabem w trakcie terapii nerkozastępczej

Nivolumab in treatment of renal cell carcinoma during renal replacement therapy

Artykuł jest tłumaczeniem pracy:

Konopka K. Nivolumab in treatment of renal cell carcinoma during renal replacement therapy. *Oncol Clin Pract* 2019; 15.

DOI: 10.5603/OCP.2018.0039.

Należy cytować wersję pierwotną.

Adres do korespondencji:

Lek. Kamil Konopka
 Oddział Kliniczny Onkologii,
 Szpital Uniwersytecki w Krakowie
 ul. Śniadeckich 10, 31-501 Kraków
 Tel.: +48 12 424 89 12
 e-mail: poczta@kkonopka.net

STRESZCZENIE

Wydłużenie czasu przeżycia całkowitego chorych na uogólnionego raka nerkowokomórkowego wymaga zastosowania nowoczesnych leków z grupy inhibitorów kinaz tyrozynowych oraz inhibitorów immunologicznych punktów kontrolnych. Leki te mają różną farmakokinetykę, ale dane przedkliniczne rzadko wskazują na istotny klirens nerkowy. Brakuje jednak prospektywnych badań opisujących ich skuteczność i bezpieczeństwo w grupie pacjentów ze schyłkową niewydolnością nerek wymagającą dializoterapii.

W pracy opisano przypadek dializowanej chorej po obustronnej nefrektomii, leczonej z powodu uogólnionego raka nerki w drugiej linii niwolumabem.

Słowa kluczowe: rak nerki, niwolumab, dializoterapia

ABSTRACT

The prolongation of overall survival of advanced RCC patients requires the use of modern therapies including tyrosine kinase inhibitors and immunological check-point inhibitors. All these drugs have different pharmacokinetic, however, preclinical studies rarely indicate significant renal metabolism. Despite the lack of prospective studies evaluating their efficacy and safety in end-stage renal disease patients undergoing dialysis.

This case study describes second line treatment of RCC with nivolumab in dialyzed patient following bilateral nephrectomy.

Key words: kidney cancer, nivolumab, dialysis

Copyright © 2019 Via Medica
 ISSN 2450-1646

Wstęp

Rak nerki oraz zwykle towarzysząca temu nefrektomia wiążą się z ryzykiem obniżenia się współczynnika filtracji kłębuszkowej (GFR, *glomerular filtration rate*) [1], co może mieć wpływ na przyszłe leczenie onkologiczne. U pacjentów z wyjściowo występującą przewlekłą chorobą nerek lub w rzadkich przypadkach, gdy konieczne jest wykonanie obustronnej nefrektomii, może to doprowadzić do schyłkowej niewydolności nerek. Niezbędne jest wówczas wdrożenie leczenia nerkozastępczego. Ze względu na kryteria włączenia do badań klinicznych, które zwykle nie dopuszczają pacjentów ze znacznym upośledzeniem funkcji nerek, ta grupa chorych jest pozbawiona dostępu do nowoczesnych terapii. Przypadek opisany w niniejszej pracy dotyczy

chorej na uogólnionego raka jasnokomórkowego nerki po obustronnej nefrektomii.

Opis przypadku

W 2016 roku na Oddział Kliniczny Onkologii Szpitala Uniwersyteckiego w Krakowie zgłosiła się 57-letnia pacjentka z uogólnionym rakiem nerki, która ze względu na obustronną nefrektomię była przewlekle dializowana i dlatego nie kwalifikowała się do standardowego leczenia stosowanego w tej grupie chorych.

W 1990 roku pacjentka była leczona z powodu lewostronnego raka nerki. Przeprowadzono wtedy zabieg całkowitej lewostronnej nefrektomii, stwierdzając obecność raka jasnokomórkowego. Następnie chora pozostawała

przez 19 lat pod obserwacją. W 2009 roku zgłosiła się do kontroli z powodu narastającego, nieproduktywnego kaszlu. W wykonanym badaniu tomografii komputerowej (TK) stwierdzono onkologicznie podejrzane zmiany w płucu prawym. Po konsultacji torakochirurgicznej, w marcu 2009 roku, przeprowadzono nieanatomiczną, klinową resekcję ognisk. W badaniu histopatologicznym potwierdzono obecność komórek raka jasnokomórkowego. Wykonane wówczas badanie TK pozostałych okolic anatomicznych nie ujawniło innych patologii. Po kolejnych 4 latach obserwacji w badaniu TK opisano dwa guzy nerki prawej o wielkości 66×44 mm i 20×16 mm oraz podejrzane regionalne węzły chłonne. Mając na uwadze wielkość guzów oraz wcześniejszą lewostronną nefrektomię, w październiku 2013 roku przeprowadzono zabieg częściowej prawostronnej nefrektomii z limfadenektomią (NSS, *nepfrone sparing surgery*). W badaniu histopatologicznym potwierdzono obecność raka jasnokomórkowego dochodzącego do linii cięcia (R1). Tomografia wykonana 3 miesiące po zabiegu wykazała obecność przerzutowych, pozaregionalnych węzłów chłonnych. W okresie tym chora nie wymagała dializoterapii. Pacjentka została zakwalifikowana do leczenia sunitynibem w standardowej dawce 50 mg/d. w dniach 1.–28. z 14-dniową przerwą. Chora rozpoczęła terapię w lutym 2014 roku. Leczenie było źle tolerowane, chora skarżyła się na objawy erytrodyzestezji dłoniowo-podeszwowej, istotne klinicznie osłabienie oraz narastające obrzęki obwodowe. W kolejnych badaniach zaobserwowano spadek poziomu płytek krwi oraz pogorszenie parametrów nerkowych. Doszło również do polekowej niedoczynności tarczycy wymagającej suplementacji lewotyroksyny. Mając na uwadze powyższe okoliczności, dawkę leku zredukowano do 37,5 mg/d., uzyskując poprawę w zakresie raportowanych objawów niepożądanych oraz poprawę jakości życia. Terapię stosowano do września 2015 roku, łącznie przez 19 miesięcy.

Wykonane po upływie tego okresu kontrolne badanie tomograficzne wykazało obecność guzowatej masy w początkowym odcinku moczowodu prawego o wielkości $8 \times 8 \times 8$ mm oraz poszerzenie moczowodu do 14 mm. Chora została skierowana na konsultację urologiczną. Ze względu na narastające poszerzenie moczowodu chorej implantowano cewnik JJ. Podjęto również nieudaną próbę pobrania materiału do badania histopatologicznego ze zmiany opisywanej w TK. Pacjentka pozostawała pod obserwacją do marca 2016 roku, gdy w kolejnej tomografii opisano guz okolicy wnęki nerki prawej o wymiarach $61 \times 67 \times 71$ mm, zajmujący zatokę prawej nerki, naciekający jej dolny biegun oraz modelujący układ kielichowo-miedniczkowy. Opisano również liczne powiększone okoliczne węzły chłonne. W tej sytuacji podjęto decyzję o wykonaniu zabiegu całkowitej prawostronnej nefrektomii z usunięciem czopa z żyły głównej dolnej. Zabieg ten przeprowadzono w marcu 2016 roku. W jego trakcie

zaobserwowano naciekanie guza na miąższ wątroby. W okresie pozabiegowym doszło do poważnego krwawienia do jamy brzusznej, które wymagało reoperacji. Od tego momentu chora była przewlekle dializowana. W badaniu histopatologicznym potwierdzono nawrót raka jasnokomórkowego nerki.

W okresie do listopada 2016 roku pacjentka pozostawała pod obserwacją, mimo ewidentnej progresji widocznej w badaniach obrazowych. Ze względu na schyłkową niewydolność nerek oraz dializoterapię chora nie kwalifikowała się do leczenia drugiej linii w ramach programu lekowego.

W listopadzie 2016 roku pacjentka była w dobrym stanie ogólnym (PS1). Leczyła się z powodu niedoczynności tarczycy, najprawdopodobniej związanej z wcześniejszym leczeniem sunitynibem, oraz łagodnego nadciśnienie tętnicze, przypuszczalnie mającego związek z przewlekłą dializoterapią. Klinicznie nie prezentowała objawów związanych z chorobą nowotworową, mimo że wykonane w tym czasie badanie TK wykazało obecność patologicznych mas o wielkości $57 \times 36 \times 72$ mm, leżących w łączności z żyłą główną dolną i aortą, jak również rozsiew do węzłów chłonnych jamy brzusznej, śródpiersia, wątroby oraz płuc.

W związku z dostępnością niwolumabu w Klinice Onkologii UJ CM w Krakowie w ramach programu rozszerzonego dostępu wystąpiono do sponsora z prośbą o zgodę na włączenie chorej do leczenia, mimo niespełnienia formalnego zalecenia dotyczącego stężenia kreatyniny. Prośba ta została poparta dostępnymi danymi literaturowymi. Sponsor wyraził zgodę i od 22.11.2016 chora rozpoczęła leczenie niwolumabem w standardowej w tym okresie dawce 3 mg/kg, podawanym co 2 tygodnie.

Pacjentka była leczona przez okres 5 miesięcy, do kwietnia 2017 roku. Terapia była dobrze tolerowana. Zaobserwowano wahania stężenia TSH wymagające dostosowania dawkowania lewotyroksyny oraz płaską, lekko zaczerwienioną, łuszczącą się wysypkę o miernym (G1) nasileniu. Kontrolna TK wykonana w lutym 2017 roku wykazała powiększanie się zmian przerzutowych oraz pojawienie się niewielkich nowych ognisk w wątrobie. Ze względu na wyraźną korzyść kliniczną uznano je jednak za potencjalną pseudoprogresję i podjęto decyzję o kontynuacji leczenia z zastrzeżeniem wykonania wcześniejszego badania TK po upływie 6 tygodni.

Miesiąc później pacjentka zgłosiła się na niezaplanowaną wizytę z powodu pogorszenia stanu ogólnego, silnej duszności spoczynkowej i nasilenia wysypki do stopnia G2. Wykonane badanie RTG nie ukazało zmian w obrębie płuc, saturacja przy przyjęciu wynosiła 79% na powietrzu atmosferycznym. Stwierdzono również łagodne obrzęki obwodowe kończyn górnych i dolnych oraz twarzy. Pacjentka nie gorączkowała oraz negowała kaszel. Ze względu na kliniczne podejrzenie śródmiąższowego autoimmunologicznego zapalenia płuc chora skierowana do pilnej hospitalizacji oraz włączono steroidoterapię — prednizon w dawce 1 mg/kg mc./d.

Ze względu na niejasności dotyczące etiologii obrzęków górnej połowy ciała po przyjęciu wykonano również badanie angio-TK, stwierdzając masywną zakrzepicę całości żyły głównej górnej na wprowadzonym do niej cewniku do dializ. Badanie to nie wykazało zmian zapalnych lub śródmiąższowych w płucach. Mając to na uwadze, zakończono steroidoterapię oraz włączono leczenie heparyną niefrakcjonowaną we wlewie ciągłym, które po kilku dniach zmieniono na leczenie heparyną drobnocząsteczkową pod kontrolą aktywności anty-Xa. Po zakończeniu wstępnego okresu leczenia zakrzepicę pacjentka została wypisana do domu w stanie ogólnym dobrym.

Badanie TK wykonane po zakończeniu leczenia pokazało dalsze powiększanie się ognisk przerzutowych, co ostatecznie wymusiło zakończenie terapii niwolumabem. Ze względu na brak innych dostępnych opcji terapeutycznych pacjentka była leczona objawowo. Chora zmarła na początku 2018 roku.

Dyskusja

Powyższy przypadek ukazuje chorą, która z uwagi na obustronną nefrektomię była pozbawiona dostępu do standardowo stosowanych terapii. Tomografia wykonana przed włączeniem do leczenia niwolumabem pokazała szybką progresję choroby oraz ryzyko nacieku na aortę i żyłę główną dolną. Zastosowanie immunoterapii pozwoliło na osiągnięcie 14-miesięcznego przeżycia, a najpoważniejsze powikłanie — zakrzepica żyły głównej górnej — w opinii lekarzy opiekujących się pacjentką nie było bezpośrednio związane z terapią. Należy również zwrócić uwagę, że wystąpienie nagłej duszności przy niecharakterystycznym wyniku badań obrazowych w trakcie leczenia inhibitorami PD-1 może wynikać z innych przyczyn, takich jak niewydolność serca, zatorowość płucna czy zespół żyły głównej górnej.

Obecnie brakuje wytycznych dotyczących leczenia raka nerki w grupie chorych ze schyłkową niewydolnością nerek, ponieważ zwykle są oni pomijani w badaniach klinicznych. Należy zwrócić uwagę na fakt, że pacjenci z tej grupy są zwykle obciążeni chorobami towarzyszącymi, które mogą zwiększać ryzyko prowadzonego leczenia. Wszystkie aktualne programy lekowe Narodowego Funduszu Zdrowia wymagają prawidłowej funkcji nerek [definiowanej jako wartość współczynnika przesączania kłębuszkowego (eGFR, *estimated glomerular filtration rate*) > 30 ml/min lub stężenie kreatyniny < 1,5–2 × GGN (górną granicę normy)], poza programem z pazopanibem. Wskazania te korelują z kryteriami włączenia do odpowiednich badań klinicznych, choć nie do końca znajdują odzwierciedlenie w danych o farmakokinetyce leków.

Niwolumab, będący ludzkim przeciwciałem monoklonalnym klasy IgG4, skierowanym przeciw receptorowi programowanej śmierci komórek 1 (PD-1), ma

rejestrację w drugiej linii leczenia uogólnionego raka nerki na podstawie badania Checkmate-025. W badaniu tym lek porównano z ewerolimusem w grupie 821 pacjentów, którzy wcześniej otrzymali leczenie skierowane przeciw receptorowi naczyniowo-śródbłonkowego czynnika wzrostu (VEGFR, *vascular endothelial growth factor*). Uzyskano w ten sposób wzrost mediany czasu przeżycia [25 miesięcy vs. 19,6 miesiąca; iloraz hazardu (HR, *hazard ratio*) 0,73; 98,5% przedział ufności (CI, *confidence interval*) 0,57–0,93; p = 0,002], jak również wyższy odsetek obiektywnych odpowiedzi (25% vs. 5%; HR 5,98; 95% CI 3,68–9,72; p < 0,001). Różnice w czasie wolnym od progresji (PFS, *progression free survival*) nie różniły się istotnie pomiędzy ramionami badania, co jest charakterystyczne dla leków z grupy inhibitorów punktów kontrolnych, a mediana PFS wynosiła 4,6 miesiąca [2]. W badaniu CheckMate 025 nie odniesiono się do przypadków chorych w trakcie dializ. Charakterystyka Produktu Leczniczego (ChPL) niwolumabu podaje, że modyfikacja dawki nie jest konieczna w grupie chorych z łagodnym do umiarkowanego zaburzeniem czynności nerek oraz że brakuje danych dla grupy chorych z ciężką niewydolnością nerek. W analizie farmakokinetyki w populacjach chorych wcześniej otrzymujących niwolumab w ramach badań klinicznych stwierdzono brak istotnego wpływu wartości eGFR na klirens leku w grupie pacjentów z łagodną (eGFR > 60 ml/min) oraz umiarkowaną (eGFR 60–30 ml/min) niewydolnością nerek. Brak tej zależności jest zgodny z właściwościami fizycznymi leku, ponieważ jego duża cząsteczka (144 kDa) najprawdopodobniej nie jest filtrowana w kłębuszkach nerkowych [3].

Dostępne dane literaturowe nie obejmują żadnych prospektywnych badań dotyczących bezpieczeństwa i skuteczności niwolumabu w populacji chorych dializowanych, dostępne są tylko nieliczne opisy przypadków, które nie pozwalają na bezpieczną rekomendację tego leczenia. Jednak ze względu na rosnącą liczbę pacjentów w tej sytuacji klinicznej konieczne jest podjęcie działań mających ustalić optymalny schemat leczenia chorych na raka nerkowokomórkowego ze schyłkową niewydolnością nerek, zarówno w zakresie immunoterapii, jak i stosowania inhibitorów kinaz tyrozynowych. Brak takich danych może skutkować pozbawieniem leczenia pacjentów, którzy obiektywnie wymagają takiej formy terapii.

Piśmiennictwo

1. Markić D, Valencić M, Spanjol J, et al. Renal function outcomes after nephrectomy for kidney cancer in elderly patients. *Coll Antropol*. 2011; 35 Suppl 2: 121–124, indexed in Pubmed: [22220418](#).
2. Motzer RJ, Escudier B, McDermott DF, et al. CheckMate 025 Investigators. Nivolumab versus Everolimus in Advanced Renal-Cell Carcinoma. *N Engl J Med*. 2015; 373(19): 1803–1813, doi: [10.1056/NEJMoa1510665](#), indexed in Pubmed: [26406148](#).
3. Bajaj G, Wang X, Agrawal S, et al. Model-Based Population Pharmacokinetic Analysis of Nivolumab in Patients With Solid Tumors. *CPT Pharmacometrics Syst Pharmacol*. 2017; 6(1): 58–66, doi: [10.1002/psp4.12143](#), indexed in Pubmed: [28019091](#).