

**Magdalena Dobosz, Małgorzata Foszczyńska-Kłoda**

Oddział Onkologii Klinicznej Zachodniopomorskiego Centrum Onkologii w Szczecinie

# Wieloletnia odpowiedź na leczenie pazopanibem u pacjenta z rakiem nerkowokomórkowym

A long-term response to the pazopanib treatment in case  
of a patient with renal cell carcinoma

#### Adres do korespondencji:

Lek. Magdalena Dobosz  
Oddział Onkologii Klinicznej  
Zachodniopomorskiego Centrum Onkologii  
w Szczecinie  
ul. Strzałowska 22, 71-730 Szczecin  
e-mail: mdobosz@onkologia.szczecin.pl

#### STRESZCZENIE

Rak jasnokomórkowy nerki jest najczęstszym nowotworem złośliwym występującym w tym narządzie. Choroba rozsiana stanowi olbrzymi problem terapeutyczny pomimo coraz większej ilości leków dostępnych w codziennej praktyce. Przedstawiono opis przypadku pacjenta, u którego terapia pazopanibem trwała 5 lat przy bardzo dobrej tolerancji leku.

**Słowa kluczowe:** rak jasnokomórkowy nerki, pazopanib

#### ABSTRACT

Clear cell renal cell carcinoma is the most common type of renal cancer. Disseminated disease is an enormous therapeutic problem despite the increasing amount of drugs available in everyday practice. Presented case is a report of a patient whom pazopanib treatment lasted 5 years with a very good drug tolerance.

**Key words:** renal cell carcinoma, pazopanib

Copyright © 2018 Via Medica  
ISSN 2450-1646

## Wstęp

Nowotwory nerki stanowią około 2–3% nowotworów złośliwych u ludzi dorosłych. W 2011 roku w Polsce odnotowano łącznie 4500 zachorowań oraz 2600 zgonów [1]. Typ jasnokomórkowy stanowi 80–90% raków nerki [2]. Typową cechą biologiczną raków nerkowokomórkowych jest bardzo bogate unaczynienie i zależność od procesów angiogenezy [3], dlatego w leczeniu duże znaczenie ma pazopanib — inhibitor m.in. kinazy tyrozynowej receptorów naczyniowo-śródbłonkowego czynnika wzrostu (VEGFR, *vascular endothelial growth factor*) [4].

## Opis przypadku

U 56-letniego pacjenta w maju 2013 roku pojawił się kaszel z krwiopluciem oraz osłabienie. Początkowo był leczony przez lekarza POZ antybiotykami. Wobec braku

poprawy w dniach 20–28.05.2013 roku był diagnozowany na oddziale pulmonologii, gdzie w wykonanej tomografii komputerowej klatki piersiowej opisano liczne zmiany w obu płucach do 13 mm; w płucu prawym, w segmencie VIII, naciek niedodmowo-zapalny, węzły chłonne o średnicy do 13 mm; guzowato zmieniona nerka lewa. W wykonanej 16.06.2013 roku tomografii komputerowej jamy brzusznej opisano zmianę w nerce lewej o wymiarach 8,9 × 6,5 × 9,5 cm, będącą najprawdopodobniej punktem wyjścia choroby nowotworowej.

Dnia 05.08.2013 roku wykonano nefrektomię lewostronną. W badaniu histopatologicznym stwierdzono: *carcinoma clarocellulare (eosinophil variant)*, III stopień według Fuhrmana, komórki nowotworowe w świetle naczyń.

W tomografii klatki piersiowej wykonanej 18.09.2013 roku w ramach kwalifikacji do programu lekowego z pazopanibem opisano guzki w obu płucach do 1,2 cm oraz zmianę niedodmowo-naciekową w polu dolnym

płuca prawego  $4,0 \times 3,2$  cm. W tomografii komputerowej jamy brzusznej z dnia 18.09.2013 roku w łoży po usuniętej nerce stwierdzono widoczne zagęszczenia tkankowe łączące się z kikutom lewej żyły nerkowej.

Pacjent został zakwalifikowany do pośredniej grupy ryzyka według skali *Memorial Sloan-Kettering Cancer Center* (MSKCC) — 1 czynnik ryzyka (czas do rozpoznania choroby uogólnionej poniżej 1 roku).

Pacjent w stanie ogólnym bardzo dobrym [stopień sprawności oceniono na 0 wg skali *Eastern Cooperative Oncology Group* (ECOG)]. Obciążony: otyłością, przewlekłą obturacyjną chorobą płuc — leczony z tego powodu formoterolem oraz tiotropium; od 2 lat przyjmował leki hipotensyjne (walsartan, nebiwolol, lacydypinę). Poza tym w styczniu 2013 roku wykonano u niego alloplastykę prawego stawu biodrowego z powodu zmian zwyrodnieniowych. Wywiad rodzinny nieobciążony, pracował jako rolnik. Papierosy — 35 paczkołat w wywiadzie, obecnie nie pali. Alkohol negował.

Po wykonaniu niezbędnych badań dnia 25.09.2013 roku został zakwalifikowany przez zespół specjalistów do programu lekowego leczenia raka nerki pazopanibem. Leczenie rozpoczął 26.09.2013 roku. Po pierwszym cyklu wystąpiły bóle mięśniowe oraz biegunka w stopniu G1 według *Common Terminology Criteria for Adverse Events* (CTCAE) (pacjent już wcześniej miał tendencję do luźnych stolców). W pierwszych badaniach kontrolnych po 3 cyklach leczenia w grudniu 2013 roku uzyskano częściową regresję zmian. Tolerancja leczenia była dobra, okresowo występowała biegunka o niewielkim nasileniu. Obserwowano również przejściowy niewielki wzrost stężenia kreatyniny.

Po 6 cyklach leczenia w tomografii komputerowej jamy brzusznej stwierdzono stabilizację choroby, natomiast w klatce piersiowej częściową regresję zmian. Pojawiła się biegunka w stopniu G2 według CTCAE, opanowana lekami objawowymi. Kontynuowano leczenie. Po 9 cyklach utrzymywała się stabilizacja choroby oraz biegunka w stopniu G1 według CTCAE. Po 12 cyklach leczenia stwierdzano nadal stabilizację. Pojawiły się nowe działania niepożądane pod postacią zespołu ręka–stopa. Po leczeniu miejscowym zmiany skórne ustąpiły.

Po 21 cyklach pojawiły się problemy z kontrolą ciśnienia tętniczego oraz ponownie zmiany na podszwach stóp. W kontrolnych tomografiach z dnia 21.05.2015 roku — dalsza regresja zmian [najmniejsze wymiary zmian uzyskane podczas leczenia (*nadir*)]. Po 34 cyklach w badaniach obrazowych cały czas stabilizacja choroby, pojawiły się ponownie wahania ciśnienia tętniczego. Poza tym tolerancja leczenia była bardzo dobra. Jedynie okresowo występowały biegunka i zmiany skórne o niewielkim nasileniu, które były dobrze tolerowane.

Po 51. cyklu (05.02.2018 r.) wystąpiły wahania ciśnienia tętniczego oraz okresowo tachykardia, osłabienie tolerancji wysiłku. Wykonano badania ECHO serca — ogólna kurczliwość i frakcja wyrzutowa serca dobra — 55%. Ze względu na zgłaszane objawy zmodyfikowano leczenie farmakologiczne i zalecono dalszą diagnostykę kardiologiczną. Po zmianie leków nastąpiła poprawa samopoczucia i wydolności fizycznej.

Po 53. cyklu ze względu na nasilenie zmian na podszwach stóp do stopnia G2/3 zredukowano dawkę, podawano co 2 dzień tylko 1 tabletkę (redukcja dawki o 25%). W badaniach kontrolnych cały czas stabilizacja choroby. Po 55 cyklach nastąpiło zmniejszenie zmian skórnych.

Od 26.09.2013 roku do 19.11.2018 roku pacjent otrzymał 58 cykli leczenia pazopanibem. W badaniach kontrolnych z dnia 19.10.2018 roku wystąpiła progresja choroby według kryteriów RECIST 1.1.

Pacjent został zakwalifikowany do drugiej linii leczenia aksytynibem ze względu na brak akceptacji leczenia dożylnego. Leczenie rozpoczęto 19.11.2018 roku i jest ono nadal kontynuowane.

Podsumowując, w badaniach obrazowych z września 2013 roku opisano wyjściowe zmiany targetowe: nr 1 — w segmencie 8. płuca prawego  $4,0 \times 3,2$  cm (ryc. 1), nr 2 — w segmencie 10. płuca prawego 1,2 cm, nr 3. w segmencie 6. płuca lewego — 1,2 cm. Najmniejsze wymiary zmian uzyskane podczas leczenia (*nadir*) wystąpiły w badaniach obrazowych z maja 2015 roku: zmiana nr 1 —  $1,9 \times 1,1$ , cm; zmiana nr 2 — 1,1 cm; zmiana nr 3 — 0,7 cm. Progresja wystąpiła w badaniach z października 2018 roku, wymiary zmian wynosiły kolejno:  $2,5 \times 1,5$  cm; 1,4 cm; 1,0 cm. Zmiany powiększyły się o 24,5%.

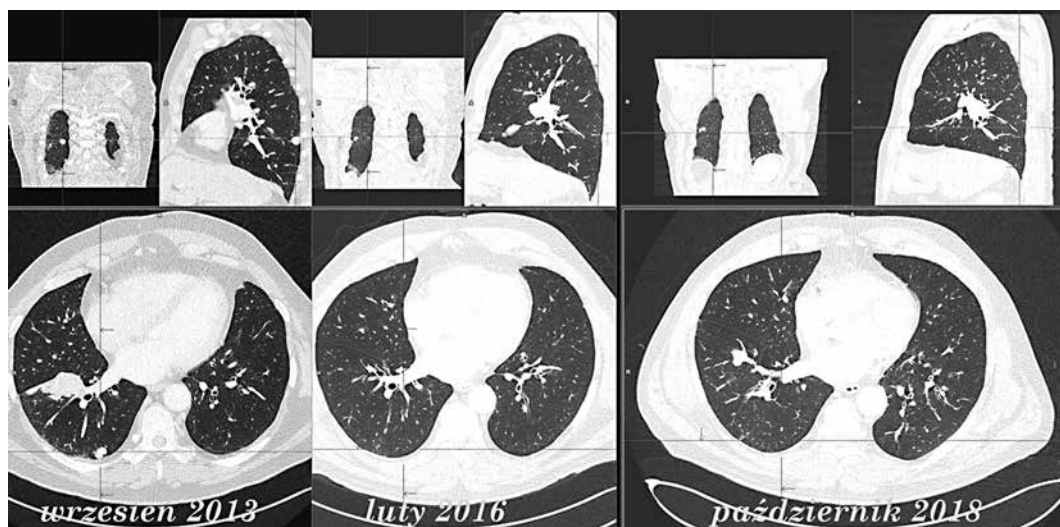
Główne działania niepożądane to:

- biegunka — przeważnie w stopniu G1 według CTCAE, maksymalnie w stopniu G2, ale dobrze reagująca na leki objawowe, niewymagająca przerw w leczeniu ani redukcji dawek pazopanibu;
- zmiany skórne na podszwach stóp oraz na dłoniach — wymagające redukcji dawki leku o 25% od 53. cyklu; ogólna tolerancja leczenia — bardzo dobra.

Warto również wspomnieć o odbarwieniu włosów, które nastąpiło w trakcie leczenia i jest typowe dla pazopanibu.

Całkowity czas trwania odpowiedzi na leczenie wyniósł 59 miesięcy. Dla porównania, w badaniu rejestracyjnym pazopanibu mediana odpowiedzi na leczenie (PFS) wynosiła 9,2 miesiąca [5].

Powszechnie uważa się, że indukowane inhibitorami kinaz tyrozynowych nadciśnienie tętnicze oraz niedoczynność tarczycy wskazują na korzystne rokowanie i dłuższą odpowiedź na leczenie [6]. U omawianego pacjenta utrzymywała się prawidłowa funkcja tarczycy, a problemy z kontrolą ciśnienia tętniczego — jego wa-



Rycina 1. Zmiana targetowa nr 1 (z archiwum Zakładu Diagnostyki Obrazowej Zachodniopomorskiego Centrum Onkologii)

hania — wystąpiły dopiero po 21. cyklu leczenia, więc znacznie później niż zazwyczaj. Warto zastanowić się nad czynnikami predykcyjnymi długotrwałej odpowiedzi na leczenie inhibitorami kinaz tyrozynowych.

Identyfikacja grup chorych, u których można uzyskać największą skuteczność pazopanibu, może się opierać na oznaczeniu różnych biomarkerów. Jednym z nich mogą być polimorfizmy pojedynczych nukleotydów (SNP). Rolę predykcyjną lub prognostyczną mogą odgrywać także czynniki krążące w surowicy, między innymi cytokiny oraz czynniki angiogenne. Niestety, pozostaje to jeszcze na etapie badań, a nie codziennej praktyki klinicznej [7].

## Piśmiennictwo

1. Krzakowski M., Potemski P., Warzocha K., Wysocki P. *Onkologia kliniczna*. Tom II. Via Medica, Gdańsk 2015: 751.
2. Stelmach J., Wysocki P., Fijuth J., Potemski P. *Rak nerki*. W: Krzakowski M., Warzocha K. (red.). *Zalecenia postępowania diagnostyczno-terapeutycznego w nowotworach złośliwych*. Tom I. ViaMedica, Gdańsk 2013: 369.
3. Krzakowski M., Potemski P., Warzocha K., Wysocki P. *Onkologia kliniczna*. Tom II. Via Medica, Gdańsk 2015: 753.
4. Żolnierek J. Pazopanib. W: Filipiak J., Szymański F., Szmit S. (red.). *Hipertensjoonkologia, nadciśnienie tętnicze w chorobie nowotworowej*. Via Medica, Gdańsk 2018: 42.
5. Votrient, charakterystyka produktu leczniczego. Novartis, s. 23.
6. Tomczak P., Kopczyńska A. Sunitynib. W: Filipiak J., Szymański F., Szmit S. (red.). *Hipertensjoonkologia, nadciśnienie tętnicze w chorobie nowotworowej*. Via Medica, Gdańsk 2018: 59.
7. Szczylik C., Escudier B., Porta C. *Rak nerki. Współczesna diagnostyka i terapia*. Termedia, Poznań 2017: 440–441.