

Paweł Hernik

Centrum Onkologii im. M. Skłodowskiej-Curie, Oddział w Krakowie

Pazopanib jako leczenie drugiej linii u pacjenta chorego na uogólnionego raka nerki

Pazopanib in second line therapy in patient with metastatic renal cell carcinoma

Adres do korespondencji:

Lek. Paweł Hernik
 Klinika Nowotworów Układowych i Uogólnionych
 (Oddział Chemioterapii Diennej)
 ul. Garncarska 11, 31-115 Kraków
 e-mail: hernik.pawel@wp.eu

STRESZCZENIE

Leczenie systemowe stanowi podstawową metodę terapii uogólnionego raka nerkowokomórkowego, którego najczęstszym podtypem jest rak jasnokomórkowy. Stosuje się leki ukierunkowane molekularnie, inhibitory punktów kontrolnych oraz cytokiny (coraz rzadziej i w wybranych przypadkach). Przedstawiony przypadek opisuje 71-letniego pacjenta z zaawansowanym rakiem nerki leczonego w pierwszej linii interferonem alfa. W czasie jego stosowania uzyskano kontrolę choroby przez 15 miesięcy. Następnie chorego zakwalifikowano do leczenia pazopanibem, które kontynuował przez 18 miesięcy. Kolejne linie leczenia nie były możliwe ze względu na wystąpienie poważnych incydentów sercowo-naczyniowych i znaczne pogorszenie stanu ogólnego pacjenta, które wystąpiły tuż po progresji i zakończeniu leczenia pazopanibem.

Słowa kluczowe: rak jasnokomórkowy, pazopanib, druga linia leczenia

ABSTRACT

Systemic treatment is the basic therapy for metastatic renal cell carcinoma, the most common subtype is clear cell carcinoma. Molecular targeted drugs, checkpoint inhibitors and cytokines are used (the latter less and less frequently and in selected cases). The presented case describes a 71-year-old patient with advanced renal cell carcinoma treated first-line with interferon alpha. During its use, disease control was obtained for 15 months. Then the patient was qualified for pazopanib treatment, which he continued for 18 months. Subsequent treatment lines were not possible due to the occurrence of serious cardiovascular events and a significant deterioration of the patient's general condition that occurred just after the progression and termination of pazopanib treatment.

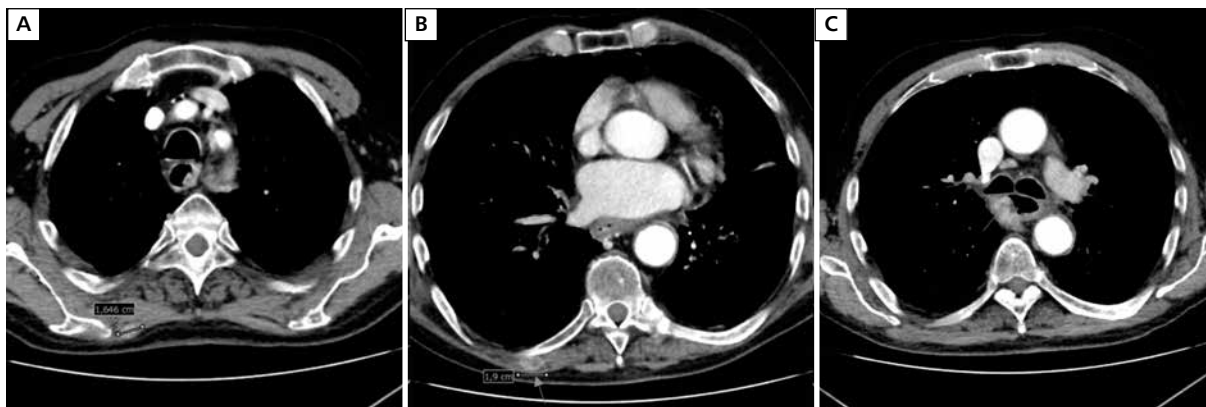
Key words: clear cell carcinoma, pazopanib, second line treatment

Copyright © 2018 Via Medica
 ISSN 2450-1646

Opis przypadku

Pacjent, w wieku 71 lat, zgłosił się w celu konsultacji do Centrum Onkologii im. M. Skłodowskiej Curie w Krakowie w styczniu 2014 roku z rozpoznaniem zaawansowanego raka nerki. W listopadzie 2013 roku był dwukrotnie hospitalizowany w szpitalu w Wadowicach (Oddział Chorób Wewnętrznych, a następnie Oddział Geriatryczny), gdzie na podstawie wykonanych badań obrazowych stwierdzono patologiczne masy tkankowe wzdłuż środkowego i dolnego odcinka przełyku modelujące struktury naczyniowe oraz oskrzela, a także

krytycznie zwięzające jego światło. Dodatkowo w nerce lewej stwierdzono guz o wymiarach 58 × 66 × 77 mm o podobnym wzmocnieniu kontrastowym. Ponadto stwierdzono liczne podejrzane guzki w płucach do 13 mm, graniczne węzły chłonne śródpiersia, podejrzane zmiany w tarczycy, wątrobie oraz mięśniach ściany klatki piersiowej. Następnie podjęto próbę weryfikacji zmian w przełyku. Niestety, badanie histopatologiczne materiału uzyskanego z dwukrotnie wykonywanej gastroscopii nie potwierdziło nowotworowego charakteru zmiany, a jedynie fragmenty kwasochłonnej substancji z zarodnikami grzybów i koloniami bakteryjnymi. Z tego



Rycina 1A–C. Stan przed rozpoczęciem terapii pazopanibem. A. Guzek w tkance mięśniowej; B. Guzek w tkance mięśniowej; C. Lity naciek przełyku na wysokości rozwidlenia tchawicy

powodu kilka tygodni później pacjent był ponownie hospitalizowany, tym razem w Szpitalu im. Jana Pawła II w Krakowie. W wykonanym badaniu pozytonowej tomografii emisyjnej (PET/CT) potwierdzono aktywny metabolicznie proces rozrostowy w przełyku, nerce lewej, płucach, śródpiersiu oraz ścianie klatki piersiowej. Wykonano również biopsję aspiracyjną cienkoigłową pod kontrolą przezprzełykowej ultrasonografii (EUS-FNA), a w pobranym materiale stwierdzono komórki nowotworowe — rak jasnokomórkowy.

W trakcie konsultacji w Centrum Onkologii w Krakowie pacjent zgłaszał występujący od kilku miesięcy kaszel oraz znaczną dysfagię. Spożywał pokarmy tylko rozdrobnione, ale pomimo osłabienia apetytu, nie skarżył się na utratę masy ciała. Nie zgłaszał dolegliwości bólowych. W wywiadzie: nadciśnienie tętnicze, stan po tonsillektomii w młodości. Jego brat chorował na raka nerki, a siostra na raka piersi. Pacjent był emerytowanym górnikiem, palił 50 paczkolat. W badaniu fizykalnym stwierdzono guzek o średnicy około 2 cm w okolicy kąta łopatki prawej. W wykonanych badaniach laboratoryjnych nie stwierdzono istotnych odchyleń.

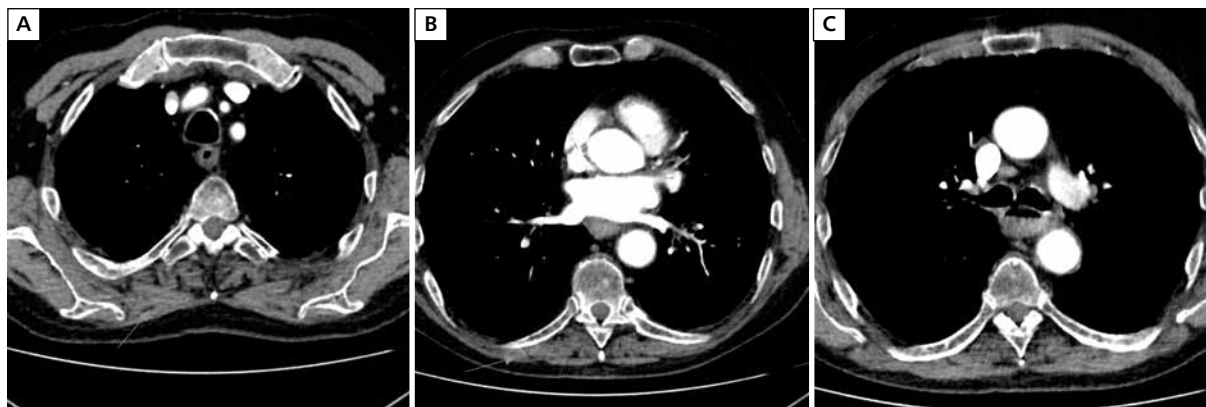
W związku ze zgłaszanymi dolegliwościami pacjenta skierowano do założenia protezy przełykowej, którą zaimplantowano pod koniec stycznia 2014 roku. Przeprowadzono również konsultację urologiczną w celu wykonania paliatywnej nefrektomii, jednak pacjent nie został zakwalifikowany do zabiegu.

W związku z tym w lutym 2014 roku rozpoczęto leczenie interferonem alfa w dawce 9 mln jednostek podskórnie 3 razy na tydzień. W trakcie leczenia utrzymywało się osłabienie apetytu, pojawiały się okresowo gorączki, bóle mięśniowe. Objawy uległy złagodzeniu po włączeniu prednizolonu w małej dawce 10 mg/d. W tomografii komputerowej wykonanej w maju stwierdzono stabilizację choroby, a w kolejnej w sierpniu 2014 roku częściową regresję zmian w ścianie klatki piersiowej

przy stabilizacji zmian w pozostałych lokalizacjach. W listopadzie 2014 roku stwierdzono dalszą regresję zmian, jednak doszło do przemieszczenia się protezy przełykowej do żołądka. Dodatkowo, pomimo leczenia wspomagającego, pacjent stracił 10% masy ciała, nasiliło się osłabienie. Zdecydowano o przerwaniu terapii interferonem i przeprowadzeniu ponownej konsultacji w celu wykonania paliatywnej nefrektomii. Pacjent został zakwalifikowany do zabiegu operacyjnego, w trakcie którego wykonano paliatywną nefrektomię oraz jednocześnie usunięto przemieszczoną protezę przełykową i założono nową. W materiale histopatologicznym guza nerki potwierdzono raka jasnokomórkowego, III stopień w skali Fuhrmana.

W ciągu przerwy od leczenia systemowego nastąpiła znaczna poprawa apetytu i samopoczucia oraz nastąpił powrót utraconej masy ciała (pacjent przybrał 7 kg). Ponadto w wykonanej tomografii komputerowej stwierdzono stabilizację choroby. Ze względu na dotychczasową odpowiedź, po 2 miesiącach przerwy, tj. w styczniu 2015 roku zdecydowano wznowić terapię interferonem. Po kolejnych czterech miesiącach utrzymywała się stabilizacja choroby z nieznaczną regresją nacieku w przełyku. Niestety, w lipcu 2015 roku stwierdzono progresję choroby (nowe zmiany w mięśniach, zwiększenie nacieku przełyku) i zakończono leczenie interferonem, które trwało łącznie 15 miesięcy.

W związku z progresją w lipcu 2015 roku pacjent został zakwalifikowany do leczenia pazopanibem w ramach programu lekowego Ministerstwa Zdrowia. W momencie rozpoczęcia terapii nie zgłaszał dolegliwości, apetyt był dobry, stan ogólny WHO-1. Fizykalnie bez istotnych odchyleń. W klasyfikacji *Memorial Sloan Kettering Cancer Center* (MSKCC) uzyskano 1 pkt i ustalono rokowanie pośrednie. W badaniach laboratoryjnych nie stwierdzono istotnych odchyleń. Na rycinie 1A–C przedstawiono stan przed rozpoczęciem terapii pazopanibem.



Rycina 2 A–C. Ocena po 3 kursach. A. Częściowa remisja guzka w tkance mięśniowej; B. Całkowita remisja guzka w tkance mięśniowej; C. Zmniejszenie litego nacieku przełyku na wysokości rozwidlenia tchawicy, widoczny poziom płynu w rozdętym świetle przełyku

Pod koniec pierwszej serii leczenia pazopanibem u pacjenta wystąpiły wahania ciśnienia tętniczego do 180/110 (G3) z poprawą do stopnia G2 po modyfikacji leczenia hipotensyjnego w Poradni Rejonowej (POZ) oraz kilkudniowej przerwie w stosowaniu pazopanibu. Ze względu na leczone już wcześniej nadciśnienie tętnicze oraz duże ryzyko ponownych wzrostów jego wartości, w momencie rozpoczynania drugiej serii zdecydowano zredukować dawkę pazopanibu do 600 mg/d. oraz skierować pacjenta na konsultację kardiologiczną. Pacjent wymagał dalszej modyfikacji leczenia hipotensyjnego, nie stwierdzono przeciwwskazań do kontynuacji leczenia systemowego. Przy trzecim kursie pazopanibu pojawiła się wysypka G1 niestwarzająca istotnego problemu dla pacjenta, ciśnienie tętnicze było ustabilizowane w granicach nasilenia G1/G2. Tolerancja leczenia była dobra. W badaniach obrazowych wykonanych po 3 kursach stwierdzono częściową remisję (głównie w mięśniach klatki piersiowej, nacieku przełyku oraz guzka prawego płata tarczycy). Na rycinie 2 A–C przedstawiono ocenę po 3 kursach.

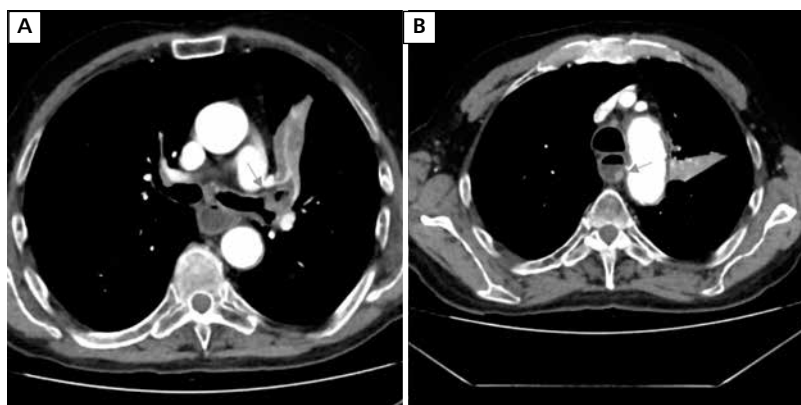
Po kolejnych 3 kursach opisano dalszą niewielką regresję nacieku przełyku i stabilizację w pozostałych lokalizacjach. Niestety, zaobserwowano również pogarszającą się tolerancję leczenia pod postacią osłabienia oraz uporczywej biegunki G2, która tylko częściowo reagowała na leki zapierające i ustępowała tylko po przerwie w leczeniu. Z tego względu od ósmego kursu zdecydowano zredukować dawkę pazopanibu do 400 mg/d. Uzyskano poprawę tolerancji leczenia i zmniejszenie biegunek do nasilenia G1. Po kolejnych 3 kursach leczenia pazopanibem stwierdzono stabilizację choroby (31.03.2016 r.), a w międzyczasie pacjent przeżył operację z powodu żacmy. W trakcie dalszego leczenia pojawiało się stopniowe osłabienie apetytu, stwierdzono utratę masy ciała o 5%. Kontynuowano leczenie, a efekt stabilizacji utrzymywał się do 17. kursu (20.12.16 r.),

kiedy to w kolejnym wykonywanym co 3 miesiące badaniu obrazowym stwierdzono progresję choroby pod postacią powiększenia się węzłów chłonnych śródpiersia i wnęk, pojawienia się nacieku zwięzającego oskrzele płata górnego płuca lewego oraz progresji nacieku przełyku. Na rycinie 3A–B przedstawiono progresję choroby.

Po około tygodniu od wykonania badania obrazowego zgłosiła się żona chorego, informując, że pacjent przeżył ostry zespół wieńcowy, a następnie wymagał leczenia na oddziale intensywnej terapii. W związku z powyższym oraz ze stwierdzoną progresją zdecydowano zakończyć leczenie pazopanibem. Miesiąc później u pacjenta doszło do udaru niedokrwiennego mózgu, co wymagało dalszej hospitalizacji. Po dwumiesięcznej rekonwalescencji pacjent zgłosił się do poradni onkologicznej z niedowładem połowicznym i utrzymującymi się zaburzeniami mowy oraz zaburzeniami lękowymi, w stanie ogólnym WHO 3. Biorąc pod uwagę dane medyczne, po rozmowie z pacjentem oraz jego rodziną ustalono, że optymalnym będzie dalsze leczenie objawowe pod opieką Hospicjum Domowego.

Dyskusja

Terapia lekami ukierunkowanymi molekularnie w przypadku leczenia niektórych chorych jest sztuką ciągłego balansowania między utrzymaniem należytej dawki leku a minimalizowaniem działań niepożądanych [1]. Dlatego bardzo istotna jest współpraca z pacjentem i właściwe prowadzenie leczenia wspomagającego, na przykład modyfikacja leczenia nadciśnienia tętniczego przez kardiologa. Nadciśnienie tętnicze oraz biegunka są jednymi z najczęściej klinicznie manifestujących się w stopniu 3/4 działań niepożądanych występujących w trakcie leczenia pazopanibem [2]. Pomimo leczenia



Rycina 3A–B. Progresja choroby. A. Naciek zwięzający oskrzele płata górnego płuca lewego z niedodmą; B. Nowe guzki w obrębie przetyku

wspomagającego często konieczna jest modyfikacja dawkowania w celu zmniejszenia tych dolegliwości, które są związane z efektem grupy inhibitorów kinaz tyrozynowych.

Opisany przypadek stanowi przykład skuteczności pazopanibu w leczeniu zaawansowanego raka nerki, tj. szybkie uzyskanie częściowej remisji, a następnie stabilizacji choroby przez 15 miesięcy u chorego leczonego już wcześniej interferonem alfa. Biorąc pod uwagę wskaźniki przeżyć u pacjentów leczonych wcześniej cytokinami, opisany chory odniósł niewątpliwie znaczną korzyść w zakresie czasu wolnego od progresji oraz poprawy jakości życia związanej z brakiem postępu choroby [2]. Oczywiście jest, że stosowanie cytokin w monoterapii nie jest obecnie standardem w leczeniu zaawansowanego raka nerki, jednak w momencie rozpoczęcia terapii interferonem chory wymagał pilnego leczenia systemowego, a jednocześnie nie spełniał kryteriów włączenia do programu terapeutycznego z użyciem inhibitorów kinaz tyrozynowych.

Należy zaznaczyć, że poważne incydenty sercowo-naczyniowe były opisywane sporadycznie u chorych w trakcie leczenia pazopanibem (udar < 1%, zawał serca 2%; dla porównania 3,3% Polaków doświadczyło w swoim życiu zawału serca) [2, 3]. U przedstawionego pacjenta ostry zespół wieńcowy, a następnie udar

wystąpiły niedługo po stwierdzeniu progresji choroby. Ciężko stwierdzić, na ile miały one związek ze stosowanym leczeniem, a na ile z chorobą podstawową i schorzeniami współistniejącymi. Niewątpliwie w trakcie leczenia inhibitorami kinaz tyrozynowych istotna jest ścisła współpraca kardiologa i onkologa, szczególnie w przypadku chorych w starszym wieku [4].

Na koniec warto zauważyć, jak cenną metodą w rękach doświadczonego lekarza jest badanie EUS/EBUS, które pozwala w kontrolowany sposób wykonać biopsję głębiej położonego nacieku, który okazał się bardziej diagnostyczny. Warto także zauważyć, jak istotna jest rola lekarza (szczególnie lekarza POZ) przy zachowaniu „czujności onkologicznej” u pacjenta z tak istotnym obciążeniem rodzinnym.

Piśmiennictwo

1. Hurwitz HI, Dowlati A, Saini S, et al. Phase I Trial of Pazopanib in Patients with Advanced Cancer. *Clin Cancer Res.* 2009; 15 (12): 4220–4227.
2. Sternberg CN, Sternberg CN, Davis ID, et al. Pazopanib in locally advanced or metastatic renal cell carcinoma: results of a randomized phase III trial. *J Clin Oncol.* 2010; 28 (6): 1061–1068.
3. https://chorobawienkowa.mp.pl/zawal/62035_zawal-serca.
4. Maurea N, Spallarossa P, Cadeddu C, et al. A recommended practical approach to the management of target therapy and angiogenesis inhibitors cardiotoxicity: an opinion paper of the working group on drug cardiotoxicity and cardioprotection, Italian Society of Cardiology. *J. Cardiovasc. Med. (Hagerstown, Md).* 2016; 17 (Suppl 1): S93–S104.