

Magdalena Kędzierska, Monika Ryś-Bednarska, Piotr Potemski

Oddział Chemioterapii Nowotworów z Pododdziałem Chemioterapii Jednego Dnia
 Klinika Chemioterapii Nowotworów, WWCOiT im. M. Kopernika w Łodzi
 Uniwersytet Medyczny w Łodzi

Wznowa raka jasnokomórkowego nerki w zatoce szczękowej

Recurrence of clear cell renal carcinoma in the maxillary sinus

Adres do korespondencji:

Dr n. biol. lek. med.
 Magdalena Kędzierska
 Oddział Chemioterapii Nowotworów
 z Pododdziałem Chemioterapii
 Jednego Dnia
 Klinika Chemioterapii Nowotworów,
 WWCOiT im. M. Kopernika w Łodzi
 ul. Pabianicka 62, 93-513 Łódź
 e-mail: kameleonmagda6@gmail.com

Copyright © 2018 Via Medica
 ISSN 2450-1646

STRESZCZENIE

W pierwszej linii terapii chorych na uogólnionego raka nerki lekami zaaprobowanymi przez Agencję Żywności i Leków jest sunitynib i pazopanib. Obydwa leki wpływają na wydłużenie czasu przeżycia wolnego od progresji (PFS, *progression-free survival*). W niniejszej pracy przedstawiono przypadek pacjenta z nietypową lokalizacją wznowy nieoperacyjnego raka jasnokomórkowego nerki poddanego terapii pazopanibem.

Słowa kluczowe: rak jasnokomórkowy nerki, pazopanib, wznowa

ABSTRACT

Sunitinib and pazopanib have been approved by the Food and Drug Administration for the treatment of clear-cell, metastatic renal-cell carcinoma for first-line treatment options. Both medicines provided a progression-free survival benefit involving patients with metastatic renal-cell carcinoma. In this paper described a case of patient with atypical, inoperable recurrence in the maxillary sinus. The patient was initially treated with pazopanib.

Key words: clear cell renal-cell carcinoma, pazopanib, recurrence

Opis przypadku

Mężczyzna, w wieku 59 lat, z rozpoznaniem nieoperacyjnej wznowy raka jasnokomórkowego nerki obejmującego zatokę szczękową, w marcu 2017 roku został przyjęty do Kliniki Chemioterapii w WWCOiT im. M. Kopernika w Łodzi w celu podjęcia decyzji o wyborze leczenia systemowego.

Historia choroby nowotworowej rozpoczęła się u chorego w październiku 2010 roku, wykonano wtedy zabieg nefrektomii prawostronnej. W badaniu mikroskopowym rozpoznano jasnokomórkowego raka nerki (pT3a) stopień 2 według Furhmana. Przeprowadzony zabieg miał charakter radykalny, a w badaniach obrazowych wykluczono stan uogólnienia choroby.

Jednak już w grudniu 2010 roku podczas wizyty kontrolnej rozpoznano izolowany guz zatoki szczękowej, wykluczono rozsiew narządowy choroby. Pacjent został poddany radykalnemu zabiegowi chirurgicznemu, a w otrzymanym wyniku badania mikroskopowego

potwierdzono przerzut raka jasnokomórkowego nerki. Przez kolejne 5 lat chory pozostał pod stałą opieką Poradni Onkologii Ogólnej i w wykonywanych okresowych badaniach przedmiotowych i obrazowych nie stwierdzano zmian świadczących o nawrocie choroby nowotworowej.

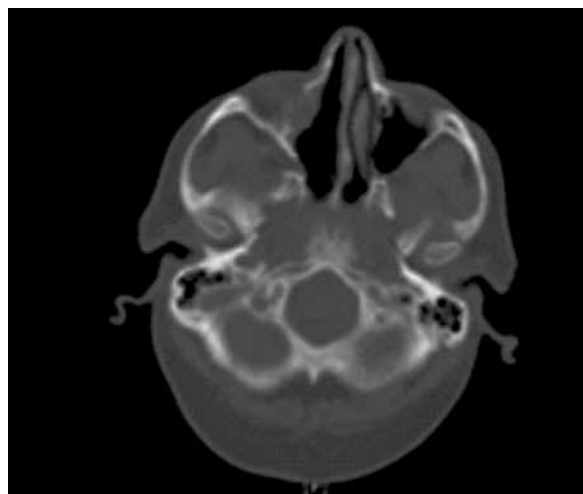
Niestety, w czerwcu 2016 roku w kontrolnym badaniu TK zobrazowano w miejscu po wykonanej operacji miękkotkankową strukturę odpowiadającą najprawdopodobniej zmianom bliznowatym. Podjęto decyzję o przyspieszeniu wykonania kolejnego badania diagnostycznego w celu określenia dynamiki wzrostu masy i ponownego określenia jej charakteru.

W wykonanym badaniu ultrasonograficznym jamy brzusznej uwidocznił guz nadnercza prawego. Chory w lipcu 2016 roku został poddany zabiegowi adrenalectomii, a w badaniu histopatologicznym uzyskano wynik gruczolaka kory nadnerczy, w całości o budowie jasnokomórkowej, bez mitoz, martwicy atypii i bez angioinwazji, z obecnością naciekania torebki. W zmodyfikowanej klasyfikacji Weissa 1 pkt zmiana została wycięta doszczętnie.

W kolejnym badaniu TK w lipcu 2016 roku (po zabiegu adrenalektomii) zmiana w łoży pooperacyjnej zwiększyła swoje rozmiary o około 40% w porównaniu z badaniem wykonanym w czerwcu. Ponadto uwidoczniło pogrubienie błony śluzowej w zatoce szczękowej prawej oraz niewielkie zgrubienie błony śluzowej w komórkach sitowia i w ujściu prawej zatoki czołowej. W celu zweryfikowania charakteru zmiany w sierpniu 2016 roku u chorego wykonano endoskopowe pobranie wycinków z łoży pooperacyjnej zatoki szczękowej. W badaniu mikroskopowym została potwierdzona znowa raka jasnokomórkowego nerki. Wykonano badanie MRI głowy, w którym uwidoczniło zgrubienie błony śluzowej zatoki szczękowej prawej o szerokości do 12 mm i masę guzową o wymiarach 21 × 21 × 24 mm przylegającą do ściany górnej i bocznej zatoki szczękowej prawej. Zmiana minimalnie naciekała ścianę dolną oczodołu prawego i została oceniona jako nieoperacyjna.

U chorego ze względu na stadium uogólnienia choroby rozpoczęto kwalifikację do leczenia antyangiogenego. Chory w skali zarówno *Memorial Sloan Kettering Cancer Center (MSKCC)* oraz w skali *International Metastatic Renal Cell Carcinoma Database Consortium (IMDC)* został zakwalifikowany do grupy korzystnego rokowania. Wykluczono przerzuty do ośrodkowego układu nerwowego, a jedyne ognisko mierzalne stanowiła masa guzowa 22 x 21 x 26 mm przylegająca do ściany górnej i bocznej zatoki szczękowej prawej. W wywiadzie, z chorób towarzyszących, chory podawał nadciśnienie tętnicze kontrolowane farmakologicznie. Wyniki badań laboratoryjnych pozostawały w granicach normy.

Chory został zakwalifikowany do leczenia pazopanibem w dawce należącej 800 mg doustnie raz na dobę. Leczenie rozpoczął w marcu 2017 roku, a w maju 2017 roku z powodu złej tolerancji i wzrostu stężenia prób wątrobowych przerwano stosowanie leku na 2 tygodnie. Na kolejnej wizycie parametry biochemiczne uległy częściowej normalizacji i chory kontynuował leczenie

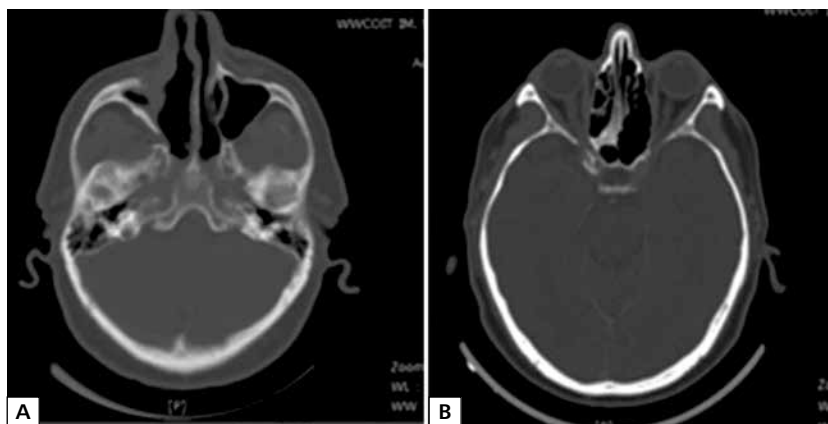


Rycina 1. Badanie tomografii komputerowej — pierwsza radiagnostyka po włączeniu pazopanibu (czerwiec 2017 r.)

w dawce zredukowanej 400 mg raz na dobę. W kontrolnej tomografii wykonanej w czerwcu nastąpiło niewielkie zmniejszenie zmiany w prawej zatoce szczękowej (ryc. 1). W sierpniu 2017 roku choremu ponownie zredukowano dawkę pazopanibu do 200 mg/dobę z powodu utrzymujących się nieprawidłowych parametrów wątrobowych. W kolejnym i następnych badaniach obrazowych obraz zmian w obrębie zatoki szczękowej był stabilny (ryc. 2). Chory do czerwca 2018 roku kontynuował terapię pazopanibem z dobrą tolerancją.

Omówienie

Rak jasnokomórkowy nerki (ccRCC, *clear cell renal-cell carcinoma*) jest najczęściej rozpoznawanym podtypem histopatologicznym raka nerki i aż w 30% jest rozpoznawany jako choroba uogólniona. Ryzyko



Rycina 2 A–B. Badanie tomografii komputerowej — druga radiagnostyka po włączeniu pazopanibu (sierpień 2017 r.)

zachorowania wzrasta z wiekiem, nowotwór występuje dwukrotnie częściej u mężczyzn, a najwięcej przypadków stwierdza się w 8. dekadzie życia [1–2].

Choroba rozpoznana w stadium uogólnienia jest niemal zawsze nieuleczalna i stanowi ciągle wyzwanie dla współczesnej onkologii. Krokiem milowym przyczyniającym się do zrozumienia mechanizmów powstania komórki raka nerki było między innymi poznanie mechanizmu angiogenezy, który jest kluczowym patomechanizmem odpowiedzialnym za kolejne etapy karcynogenezy [2].

Proces angiogenezy doprowadza do uruchomienia wielu szlaków sygnałowych w komórce nowotworowej. Polega to między innymi na aktywacji kinazy jakiegoś receptora przez aktywowaną kinazę innego receptora lub na wzajemnym oddziaływaniu składowych szlaku transmisji sygnału komórkowego obu receptorów (zjawisko *cross-talk*) i fosforylacji krzyżowej (*cross-phosphorylation*). Ostatnio podkreśla się również, że stymulacja receptorów nabłonkowego czynnika wzrostu (EGFR, *epithelial growth factor receptor*) może prowadzić do aktywacji przekaznictwa sygnału komórkowego poprzez receptory kinaz tyrozynowych (VEGFR, *vascular endothelial growth factor receptor*) [3].

W raku nerki w większości przypadków aktywacja procesu neoangiogenezy jest spowodowana zaburzeniami molekularnymi w białku supresorowym von Hippel-Lindau, które to kolejno przyczyniają się do akumulacji czynnika transkrypcyjnego (HIF, *hypoxia-inducible factor*), co w konsekwencji prowadzi do zwiększenia ekspresji genów kodujących białka o działaniu stymulującym wzrost guza, takich jak: czynnik wzrostu śródbłonnika naczyńowego (VEGF, *vascular endothelial growth factor*) oraz płytkopochodny czynnik wzrostu (PDGF, *platelet-derived growth factor*). Wiele pytań dotyczących tego złożonego procesu pozostaje nadal bez odpowiedzi i dlatego tak ważne jest projektowanie nowych leków kompleksowo blokujących ten proces [3–4].

Pierwszym celem molekularnym terapii antyangiogennej u chorych na raka nerki był VEGF (przeciwciała monoklonalne bewacyzumab). Obecnie, w leczeniu ukierunkowanym molekularnie chorych na raka nerki wykorzystuje się głównie inhibitory kinaz związanych z receptorem VEGF (np. sunitynib, pazopanib, sorafenib, aksytynib), inhibitory mTOR (np. temsyrolimus, ewerolimus), leki immunoregulujące blokujące receptor programowanej śmierci 1 (PD-1, *programmed death 1*) — niwolumab, a także inhibitor kinaz VEGF/MET/AXL — kabozantynib [3].

W pierwszej linii terapii chorych na uogólnionego raka nerki z korzystnym i pośrednim rokowaniem najczęściej jest stosowany sunitynib lub pazopanib. Obydwa leki zostały zarejestrowane na podstawie badań III fazy i wpłynęły na wydłużenie czasu przeżycia wolnego od progresji (PFS, *progression-free survival*) [5].

W przypadku przedstawianego chorego z nietypową lokalizacją wznowy choroby pod postacią masy nowotworowej w zatoce szczękowej i powolnym przebiegiem klinicznym (kilkuletni okres pomiędzy kolejnymi nawrotami) z pewnością nie było danych pozwalających na stwierdzenie, że któryś z wyżej wymienionych leków mógłby być bardziej skuteczny. Wznowa raka jednokomórkowego nerki najczęściej jest lokalizowana w płucach, kościach, wątrobie, mózgowiu, a do nietypowych lokalizacji zalicza się: skórę, tarczycę, oczodoły, serce [6–7].

Lokalizacja wznowy w zatoce szczękowej stanowi sytuację kazuistyczną. Przeprowadzone badania porównujące oba leki nie uwzględniały oceny skuteczności uzależnionej od lokalizacji wznowy choroby.

Choremu zaproponowano leczenie pazopanibem. Czym była argumentowana ta decyzja? W badaniu typu *non-inferiority* COMPARTZ udowodniono, że pazopanib nie jest istotnie gorszy od sunitynibu. Analiza Q-TWIST (*quality-adjusted time without symptoms or toxicity*) pokazała, że pacjenci stosujący pazopanib mieli krótszy czas trwania działań niepożądanych, ale wykazane różnice nie miały wielkiego znaczenia klinicznego [8]. Natomiast w badaniu dotyczącym tak zwanych zwykłych pacjentów (*real world*) nie stwierdzono różnic w czasie całkowitego przeżycia, jak również w czasie przeżycia wolnego od progresji, czy odsetku obiektywnych odpowiedzi [9–10]. Wybierając lek, wzięto pod uwagę profile toksyczności obu leków. W przypadku pazopanibu najczęstsze objawy niepożądane obejmują zmianę koloru włosów, ubytek ciężaru ciała, wyłysienie i podwyższone stężenia aminotransferaz.

Pacjent był w bardzo dobrym stanie sprawności, bez chorób towarzyszących wpływających na jakość jego życia i z parametrami laboratoryjnymi bez odchylenia od stanu prawidłowego; przede wszystkim wartości prób wątrobowych pozostawały w granicach normy. Jednak, w czasie stosowania leku stężenia transaminaz zwiększyły się istotnie, co spowodowało konieczność zmniejszenia dawki leku. Mogło to niekorzystnie wpłynąć na skuteczność terapii. Rzeczywiście, w początkowym jej okresie uzyskano obiektywną odpowiedź, a potem w kolejnych badaniach obrazowych obserwowano stabilizację choroby. Na szczęście uzyskany efekt okazał się długotrwały i trwa już 15 miesięcy, pomimo istotnego zmniejszenia dawki dobowej.

Nietypowy przebieg kliniczny i lokalizacja nawrotu powodują, że w przyszłości, jeśli wystąpi progresja, podjęcie decyzji o wyborze optymalnej terapii drugiej linii nie będzie łatwe.

Piśmiennictwo

1. Krzakowski M., Potemski P., Warzocha K., Wysocki P. Onkologia kliniczna tom 2. Rozdz. Rak nerki. Via Medica, Gdańsk 2015, wyd. 1.

2. Didkowska J., Wojciechowska U., Olasek P. Nowotwory złośliwe w Polsce w 2015 roku. *Cancer in Poland in 2015. Cancer.* 2017. <http://onkologia.org.pl/raporty/>
3. Potemski P., Szczylik C., Tomczak P. i wsp. Cabozantinib for the treatment of renal carcinoma patients. *Oncol. Clin. Pract.* 2017; 12: 147–155, doi: [10.5603/OCP.2017.0019](https://doi.org/10.5603/OCP.2017.0019).
4. Rini B., Campbell S., Escudier B. Renal cell carcinoma. *Lancet* 2009; 373 (9669): 1119–1132, doi: [10.1016/s0140-6736\(09\)60229-4](https://doi.org/10.1016/s0140-6736(09)60229-4), indexed in Pubmed: [10766184](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/10766184/).
5. Escudier B., Porta C., Schmidinger M. i wsp. Renal cell carcinoma: ESMO clinical practice guidelines for diagnosis, treatment and follow-up. *Ann. Oncol.* 2016; 27 (April): v58–v68; doi: [10.1093/annonc/mdw328](https://doi.org/10.1093/annonc/mdw328).
6. Sountoulides P., Metaxa L., Cindolo L. Atypical presentations and rare metastatic sites of renal cell carcinoma: A review of case reports. *J. Med. Case Rep.* 2011; 5: 429.
7. Antonelli A., Arrighi N., Corti S. i wsp. Surgical treatment of atypical metastasis from renal cell carcinoma (RCC). *BJU Int.* 2012; 110 (11 Pt B): E559–E563.
8. Heng D.Y.C., Choueiri T.K., Rini B.I. i wsp. Outcomes of patients with metastatic renal cell carcinoma that do not meet eligibility criteria for clinical trials. *Ann. Oncol.* 2013; 25 (1): 149–154, doi: [10.1093/annonc/mdt492](https://doi.org/10.1093/annonc/mdt492).
9. Motzer R.J., Hutson T.E., Cella D. i wsp. Pazopanib versus Sunitinib in Metastatic Renal-Cell Carcinoma. *N. Engl. J. Med.* 2013; 369 (8): 722–731, doi: [10.1056/NEJMoa1303989](https://doi.org/10.1056/NEJMoa1303989).
10. Beaumont J.L., Salsman J.M., Diaz J. i wsp. Quality-adjusted time without symptoms or toxicity analysis of pazopanib versus sunitinib in patients with renal cell carcinoma. *Cancer* 2016; 122 (7): 1108–1115, doi: [10.1002/cncr.29888](https://doi.org/10.1002/cncr.29888).