

**Jakub Kucharz**

Klinika Nowotworów Układu Moczowego, Centrum Onkologii — Instytut im. Marii Skłodowskiej-Curie w Warszawie

# Odwracalna toksyczność wątrobowa pazopanibu jako konsekwencja polipragmazji

Reversible pazopanib hepatotoxicity as the consequence of polypragmasy

**Adres do korespondencji:**

Dr n. med. Jakub Kucharz  
 Klinika Nowotworów Układu Moczowego  
 Centrum Onkologii — Instytut  
 im. Marii Skłodowskiej-Curie, Warszawa  
 ul. Roentgena 5, 02-781 Warszawa  
 e-mail: jakub.kucharz@coi.pl

**STRESZCZENIE**

W październiku 2015 roku 72-letni pacjent przebył nefrektomię prawostronną z powodu guza nerki. W badaniu histopatologicznym stwierdzono rak jasnokomórkowy nerki (stopień zaawansowania pT1bNxM0 Fuhrman 2), następnie do kwietnia 2017 roku pozostawał w obserwacji. Wówczas w badaniach obrazowych stwierdzono zmiany przerzutowe w płucach. Pacjenta nie zakwalifikowano do leczenia chirurgicznego ze względu na obciążenia internistyczne. Pacjent nie zdecydował się wtedy również na włączenie leczenia systemowego, pozostawał w obserwacji do maja 2018 roku, kiedy stwierdzono progresję choroby. Zakwalifikowano go do leczenia pazopanibem z uwagi na korzystny profil toksyczności u pacjenta z obciążeniami internistycznymi. Leczenie tolerował dobrze, nie występowała istotna toksyczność, w ocenie odpowiedzi stwierdzono stabilizację choroby. W październiku 2018 roku u pacjenta stwierdzono wzrost aktywności ALT, AST (G2) oraz fosfatazy zasadowej (G2). Ustalono, iż prawdopodobną przyczyną wystąpienia toksyczności wątrobowej były interakcje lekowe (pacjent otrzymywał nitrendypinę z powodu pogorszenia kontroli nadciśnienia tętniczego po zabiegu okulistycznym). Po modyfikacji leczenia oraz włączeniu leczenia wspomagającego uzyskano normalizację parametrów wątrobowych. Ponownie włączono pazopanib, początkowo w dawce 400 mg/d., stopniowo eskalując dawkę do 800 mg/d. Nie stwierdzono nawrotu toksyczności wątrobowej. Pacjent kontynuuje leczenie pierwszej linii.

**Słowa kluczowe:** pazopanib, rak nerkowokomórkowy, hepatotoksyczność, polipragmazja

**ABSTRACT**

In October 2015, a 72-year old male patient underwent nephrectomy due to a right kidney tumor. The histopathological examination revealed clear cell renal cell carcinoma (pT1bNxM0 Fuhrman 2). In April 2017 lung metastatic lesions were found in chest CT. The patient was not qualified for metastasectomy due to his comorbidities. The patient also did not decide to initiate immediate medical treatment. In May 2018 further disease progression was confirmed. The patient was qualified for treatment with pazopanib because of favorable toxicity profile. He experienced no significant toxicity; stable disease was revealed in the response assessment. In October 2018, unexpected increase in ALT, AST (G2) and alkaline phosphatase (G2) activity was found. It was suspected that the likely cause of hepatotoxicity was drug interaction (the patient received nitrendipine due to hypertension after ophthalmic surgery). After modification of the antihypertensive treatment and the initiation of supportive care, normalization of liver function tests was found. The treatment with Pazopanib was reinitiated at the dose of 400 mg daily, that was gradually escalated to 800 mg daily. There was no recurrence of hepatotoxicity. The patient continues the first-line treatment.

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

## Wstęp

Pazopanib jest lekiem szeroko stosowanym w leczeniu pierwszej linii pacjentów z przerzutowym rakiem jasnokomórkowym nerki. W trakcie leczenia obserwuje się wiele działań niepożądanych, z których hepatotoksyczność stanowi istotne wyzwanie w praktyce klinicznej. W zaprezentowanym przypadku przedstawiono jedną z potencjalnych przyczyn wystąpienia tego powikłania, która jednocześnie wskazuje, jak istotna jest znajomość interakcji lekowych w onkologii klinicznej.

## Opis przypadku

W sierpniu 2015 roku 72-letni pacjent, obciążony nadciśnieniem tętniczym (II st. ESC/ESH) oraz cukrzycą typu 2 (leczony ramiprylem, metforminą, kwasem acetylosalicylowym) został skierowany do Poradni Kliniki Nowotworów Układu Moczowego Centrum Onkologii — Instytutu im. Marii Skłodowskiej-Curie z powodu podejrzenia raka nerkowokomórkowego. Z dostarczonej dokumentacji wynikało, iż w czerwcu 2015 roku wykonano badanie ultrasonograficzne jamy brzusznej z powodu niespecyficznych dolegliwości bólowych, w którym stwierdzono zmianę o średnicy około 30 mm w nerce prawej. Następnie wykonano TK klatki piersiowej, jamy brzusznej i miednicy, potwierdzając obecność zmiany budzącej podejrzenie raka nerkowokomórkowego, nie stwierdzając zmian przerzutowych. Podczas konsultacji w Centrum Onkologii — Instytutu im. Marii Skłodowskiej-Curie pacjenta zakwalifikowano do leczenia chirurgicznego, 1 października 2015 roku wykonano operację oszczędzającą nerki (NSS, *nephron sparing surgery*). Przebieg pooperacyjny był niepowikłany. W badaniu histopatologicznym stwierdzono raka jasnokomórkowego nerki pT1bNx Fuhrman 2. Następnie pacjent pozostawał w obserwacji w poradni. W kontrolnym badaniu tomograficznym wykonanym w kwietniu 2017 roku stwierdzono trzy zmiany o morfologii typowej dla przerzutów (2 w płucu lewym, 1 w płucu prawym). W związku ze stosunkowo długim czasem od pierwotnego leczenia oraz ograniczonym zasięgiem choroby zdecydowano o konsultacji torakochirurgicznej pod kątem metastazektomii jako próby leczenia radykalnego. Pacjenta nie zakwalifikowano do leczenia operacyjnego. Chory ponownie zgłosił się do Poradni Kliniki Nowotworów Układu Moczowego Centrum Onkologii — Instytutu im. Marii Skłodowskiej-Curie. Nie zdecydował się na leczenie systemowe, wobec czego zlecono kontrolę w TK za 3 miesiące. W wykonanym w lipcu 2017 roku badaniu nie stwierdzono progresji choroby, w związku z powyższym zdecydowano o kolejnej kontroli po 12 tygodniach, w której również nie stwierdzono progresji choroby. Powyższe postępowanie

wyczekujące kontynuowano do maja 2018 roku, kiedy to w kolejnej TK stwierdzono pojawienie się nowych zmian przerzutowych w płucach. Wówczas zdecydowano o rozpoczęciu leczenia systemowego. W skali *Memorial Sloan-Kettering Cancer Center* (MSKCC) oraz skali *International Metastatic Renal Cell Carcinoma Database Consortium* (IMDC) pacjent był w grupie korzystnego rokowania. Uwzględniając profil toksyczności dostępnych leków oraz obciążenia internistyczne, pacjenta zakwalifikowano do leczenia pazopanibem — 800 mg 1 raz/d. Chory dobrze tolerował leczenie, działania niepożądane leczenia ograniczały się do wystąpienia zespołu ręka–stopa w stopniu 2. oraz kilku epizodów biegunki G1. W kontrolnych badaniach laboratoryjnych nie stwierdzano zaburzeń czynności wątroby. W badaniu tomografii komputerowej wykonanej po 12 tygodniach leczenia stwierdzono zmniejszenie wymiarów zmian przerzutowych (–27%), co odpowiadało stabilizacji choroby (SD) według RECIST 1.1.

W październiku 2018 roku u pacjenta wykonano planowy zabieg chirurgicznego leczenia zaćmy. W okresie pozabiegowym u chorego stwierdzono znacznie podwyższone wartości ciśnienia tętniczego krwi (do 190/105 mm Hg). Konsultujący specjalista chorób wewnętrznych dołączył do leczenia hipotensyjnego nitrendypinę, którą pacjent przyjmował w kolejnych dniach po opuszczeniu ośrodka okulistycznego. Pacjent zgłosił się do Centrum Onkologii — Instytutu im. Marii Skłodowskiej-Curie w terminie rozpoczęcia kolejnego cyklu leczenia pazopanibem, zgłaszając dolegliwości bólowe w okolicy prawego łuku żebrowego oraz nudności. W badaniach laboratoryjnych uwagę zwracała znacznie podwyższona aktywność aminotransferaz w stopniu G2 (ALT — 239 U/L, AST — 217 U/L) oraz fosfatazy zasadowej w stopniu G2 (404 IU/L), stężenie bilirubiny było w normie (20,1 umol/L). Wstrzymano leczenie pazopanibem, zlecono badanie ultrasonograficzne jamy brzusznej, w którym nie stwierdzono patologii, wykluczono infekcję wirusami hepatotropowymi, nie stwierdzono laboratoryjnych wykładników zaburzeń krzepnięcia. Zalecono odstawienie nitrendypiny, włączono kwas ursodeoksycholowy w dawce 500 mg 1 raz/d. oraz tymonacyk 200 mg 3 razy/d. Zalecono kontrolę parametrów wątrobowych po trzech dobach, w których stwierdzono wyraźne zmniejszenie aktywności aminotransferaz (ALT — 143 IU/L, AST — 119 IU/L) oraz fosfatazy zasadowej (176 IU/L). Utrzymano postępowanie, zalecono kontrolę po kolejnych 7. dobach — stwierdzono wówczas normalizację aktywności aminotransferaz (ALT — 41 IU/L, AST — 29 IU/L) oraz dalsze obniżenie aktywności fosfatazy zasadowej (141 IU/L). Zdecydowano o ponownym włączeniu pazopanibu w dawce zredukowanej do 400 mg/d. oraz kontroli parametrów wątrobowych w rytmie co 7 dni. W kolejnych badaniach laboratoryjnych nie obserwowano nawrotu hepatotoksyczności.

Mając na uwadze, iż przejściowe uszkodzenie wątroby było prawdopodobnie spowodowane interakcją między pazopanibem a nitrendypiną, stopniowo eskalowano dawkę pazopanibu do dawki 800 mg/d. Pacjent kontynuuje leczenie dawką 800 mg/d., parametry wątrobowe pozostają w granicach wartości referencyjnych. W aktualnych badaniach obrazowych utrzymuje się stabilizacja choroby.

## Omówienie

W terapii uogólnionego raka nerki obserwuje się w ostatnich latach dynamiczny postęp, dzięki czemu możliwe jest efektywne leczenie pacjentów z chorobą przerzutową [1]. Przypadek opisanego pacjenta zwraca uwagę z kilku powodów. Planując leczenie pacjentów z przerzutowym rakiem jasnokomórkowym nerki, warto pamiętać o leczeniu chirurgicznym jako możliwej opcji postępowania, szczególnie u chorych, u których pojedyncze przerzuty są ograniczone do płuc, a czas do ich wystąpienia wynosi ponad 2 lata [2]. Opisany pacjent nie został zakwalifikowany do takiego leczenia, gdyż uznano, iż wobec obciążeń internistycznych oraz zakresu zabiegu byłby on obciążony zbyt dużym ryzykiem. Z uwagi na stabilny obraz choroby oraz niechęć chorego do leczenia systemowego zdecydowaniu o jego odroczeniu do czasu stwierdzenia kolejnej progresji choroby. Postępowanie to pozwala na opóźnienie leczenia systemowego (mediana 14,9 miesiąca) u części pacjentów i chociaż jest oparte na badaniu II fazy [3], jest jedną z opcji postępowania według zaleceń *National Comprehensive Cancer Network* (NCCN) u chorych z rakiem jasnokomórkowym nerki oraz chorobą bezobjawową [4]. Ostatecznie po obserwacji u pacjenta doszło do progresji choroby,

która wymagała rozpoczęcia leczenia systemowego. Włączono pazopanib, mając na uwadze jego korzystny profil toksyczności oraz obciążenia kardiologiczne pacjenta. Tolerancja leczenia była dobra. W początkowym okresie terapii nie stwierdzano toksyczności wątrobowej, która zwykle (91% przypadków) występuje w okresie pierwszych 18 tygodni leczenia [5]. Można było zatem przypuszczać, iż pojawił się dodatkowy czynnik, który był odpowiedzialny za jej wystąpienie. Po wykluczeniu innych przyczyn uznano, iż czynnikiem tym najprawdopodobniej była nitrendypina. Jest ona, podobnie jak pazopanib, metabolizowana przez enzym CYP3A4. Zmodyfikowano leczenie hipotensyjne, włączono leczenie wspomagające, uzyskując szybką normalizację aktywności aminotransferaz. Wznowiono leczenie pazopanibem ze stopniową eskalacją dawki do 800 mg/d., bez nawrotu hepatotoksyczności. Pacjent kontynuuje leczenie pierwszej linii. Przypadek opisanego pacjenta ilustruje, jak ważna jest znajomość interakcji lekowych oraz ryzyko związane z polipragmacją, szczególnie częstą u pacjentów w zaawansowanym wieku.

## Piśmiennictwo

1. Calvo E., Schmidinger M., Heng D.Y. i wsp. Improvement in survival end points of patients with metastatic renal cell carcinoma through sequential targeted therapy. *Cancer Treat. Rev.* 2016; 50: 109–117.
2. van der Poel H.G., Roukema J.A., Horenblas S. i wsp. Metastasectomy in renal cell carcinoma: A multicenter retrospective analysis. *Eur. Urol.* 1999;35: 197–203.
3. Rini B.I., Dorff T.B., Elson P. i wsp. Active surveillance in metastatic renal-cell carcinoma: a prospective, phase 2 trial. *Lancet Oncol.* 2016; 17: 1317–1324.
4. [https://www.nccn.org/professionals/physician\\_gls/pdf/kidney\\_blocks.pdf](https://www.nccn.org/professionals/physician_gls/pdf/kidney_blocks.pdf).
5. Powles T., Bracarda S., Chen M. i wsp. Characterisation of liver chemistry abnormalities associated with pazopanib monotherapy: a systematic review and meta-analysis of clinical trials in advanced cancer patients. *Eur. J. Cancer* 2015; 51 (10): 1293–1302. doi: 10.1016/j.ejca.2015.03.019. Epub 2015 Apr 17.