

Paweł M. Potocki 

Katedra i Klinika Onkologii, Collegium Medicum Uniwersytetu Jagiellońskiego w Krakowie

Długotrwała odpowiedź na niwolumab u chorego na zaawansowanego raka nerki opornego na inhibitory angiogenezy i mTOR — opis przypadku

Durable response to nivolumab in a patient with advanced kidney cancer resistant to angiogenesis and mTOR inhibitors — a case study

Adres do korespondencji:

Lek. Paweł Potocki
 Klinika Onkologii, Szpital Uniwersytecki
 ul. Śniadeckich 10, 31-501 Kraków
 Tel.: 12 424 89 12
 e-mail: pawel.potocki@uj.edu.pl

STRESZCZENIE

Rak nerki jest modelowym przykładem nowotworu, w którym odkrycia biologii molekularnej i immunologii przekształciły sposób leczenia i rokowanie. Najnowszą klasą leków zarejestrowanych w tym wskazaniu są inhibitory punktu kontrolnego, aktywne w pierwszej i kolejnych liniach leczenia choroby przerzutowej. Na znaczeniu nie tracą jednak metody terapii wprowadzone do praktyki wcześniej (inhibitory angiogenezy, inhibitory mTOR czy metody leczenia miejscowego).

W pracy przedstawiono przypadek chorego na zaawansowanego raka nerki, u którego sekwencyjne wykorzystanie niemal wszystkich dostępnych metod leczenia miejscowego i systemowego pozwoliło uzyskać długotrwałe przeżycie przy doskonałej odpowiedzi na immunoterapię zastosowaną jako czwarta linia leczenia.

Słowa kluczowe: niwolumab, rak nerki, immunoterapia

ABSTRACT

Kidney cancer is a model example of a cancer in which developments in molecular biology and immunology transformed the treatment and prognosis. The newest class of medications approved in this setting are checkpoint inhibitors which are known to be active in first and subsequent treatment lines of advanced disease, although the earlier approved angiogenesis and mTOR inhibitors still maintain their importance.

The article presents the study of a patient with advanced kidney cancer in whom sequential utilization of almost all the available treatment modalities yielded a prolonged survival, with excellent response to checkpoint inhibition administered as a fourth treatment line.

Key words: nivolumab, kidney cancer, immunotherapy

Copyright © 2020 Via Medica
 ISSN 2450-1646

Onkol Prakt Klin Edu 2020; 6: 52-55

Wstęp

Rak nerki jest czternastym nowotworem pod względem częstości występowania. W 2018 roku zarejestrowano na świecie ponad 400 000 przypadków nowych zachorowań [1]. Mimo że rak nerki w stadium uogólnienia jest chorobą nieuleczalną, to nowe metody leczenia

— odkryte i wprowadzone do praktyki klinicznej w ciągu ostatnich dwóch dekad — pozwoliły znacząco wydłużyć przeżycia chorych.

Niwolumab jest przedstawicielem najnowszej klasy leków zarejestrowanych w leczeniu raka nerki — inhibitorów immunologicznego punktu kontrolnego. Blokując on aktywność receptora programowanej

śmierci komórki typu 1 (PD-1, *programmed cell death receptor-1*), obecnego między innymi na powierzchni cytotoksycznych limfocytów T. Aktywacja PD-1 przez komplementarne ligandy znajdujące się na powierzchni komórek nowotworu i jego podścieliska stanowi jeden z kluczowych dla karcynogenezy mechanizmów wygaszania przeciwnowotworowej aktywności limfocytów T.

W kwietniu 2016 roku niwolumab został dopuszczony przez Europejską Agencję Leków (EMA, *European Medicines Agency*) do stosowania u dorosłych chorych na zaawansowanego raka jasnokomórkowego nerki po wcześniejszym leczeniu. W styczniu 2019 roku rejestrację uzyskało skojarzenie niwolumabu z ipilimumabem w leczeniu pierwszej linii zaawansowanego raka nerkowokomórkowego u dorosłych chorych z pośrednim lub niekorzystnym rokowaniem w klasyfikacji IMDC (*International Metastatic Data Consortium*). Trwają badania nad innowacyjnymi skojarzeniami niwolumabu w tym wskazaniu.

W pracy przedstawiono przypadek chorego, u którego wystąpiła długotrwała obiektywna odpowiedź na immunoterapię niwolumabem stosowaną jako czwarta linia leczenia zaawansowanego raka nerki.

Opis przypadku

Rak nerki został rozpoznany u chorego w wieku 40 lat. Wcześniej chory nie leczył się przewlekle, a jego wywiad rodzinny nie był obciążony. Nie zidentyfikowano również środowiskowych czynników ryzyka zachorowania na nowotwór.

W marcu 2005 roku w badaniu ultrasonograficznym (USG) — wykonanym z innego powodu — wykryto guz nerki lewej. W przeprowadzonej następnie tomografii komputerowej (TK) potwierdzono nowotworową morfologię zmiany oraz wykluczono obecność przerzutów odległych. W maju tego samego roku chory został poddany nefrektomii lewostronnej. Analiza patomorfologiczna potwierdziła rozpoznanie mieszanego raka nerki — przeważała histologia jasnokomórkowa, obecna była również komponenta chromofobowa. Stopień zróżnicowania określono na 2 według 4-stopniowej skali Fuhrmana. Wyjściowy stopień zaawansowania opisano jako pT2a cN0 M0. Po zabiegu chory pozostał pod obserwacją.

W sierpniu 2012 roku, po 87 miesiącach od nefrektomii, w kontrolnym badaniu USG wykryto obecność guza jedynej nerki prawej. Badanie TK wskazało na nowotworową morfologię zmiany i wykluczyło obecność przerzutów odległych. Wykonano biopsję guza, potwierdzając ponownie obecność raka jasnokomórkowego.

We wrześniu 2012 roku przeprowadzono resekcję guza z zaoszczędzeniem pozostałego mięszu nerki oraz termoablacją części nieresekcyjnych ognisk. W badaniu patomorfologicznym stwierdzono wielogniskowe

zajęcie nerki przez nowotwór. Zastosowanie w trakcie zabiegu metod ablacyjnych nie pozwoliło na wiarygodną ocenę marginesów w celu potwierdzenia radykalności zabiegu. Ze względu na zgodną histologię i wielogniskowe zajęcie nerki prawej uznano, że zmiana odpowiada późnemu nawrotowi raka nerki lewej, leczonego w 2005 roku, a nie drugiemu nowotworowi pierwotnemu.

W kontrolnym badaniu TK — wykonanym w grudniu 2012 roku — stwierdzono obecność zmian w płucu lewym. W pozytonowej tomografii emisyjnej (PET, *positron emission tomography*) z 18-F-choliną potwierdzono ich nowotworowy charakter. Jako że zmiany miały charakter oligometastatyczny, w kwietniu 2013 roku poddano je nieanatomicznej resekcji. Histologiczna budowa zmian była zgodna z ogniskiem pierwotnym.

Dwa miesiące po resekcji wykryto kolejne, tym razem nieresekcyjne, przerzuty w obu płucach oraz kolejne ogniska w prawej nerce. Od czerwca 2013 roku chory otrzymywał interferon- α 2a w typowej dawce 9 mln j. podskórnie 3 razy w tygodniu. Chory źle tolerował leczenie cytokiną. Nasilone objawy grypopodobne i następnie postępujące zaburzenia o charakterze depresyjnym doprowadziły do redukcji dawki, a następnie — po 4 miesiącach — zakończenia leczenia.

W październiku 2013 roku rozpoczęto leczenie sora-fenibem w typowej dawce dobowej 800 mg. Tolerancja leku była zadowalająca — występowały nadciśnienie tętnicze 1. stopnia oraz zespół ręka–stopa 2. stopnia. W kontrolnych badaniach obrazowych obserwowano częściową regresję zmian płucnych, która utrzymała się przez 23 miesiące. We wrześniu 2015 roku stwierdzono progresję wielkości dotychczasowych zmian oraz pojawienie się nowych ognisk choroby w płucach i w kośćcu.

Od października 2015 roku chory był leczony ewerolimusem w typowym dawkowaniu i z dobrą tolerancją. Leczenie spowodowało niewielką regresję zmian w tkankach miękkich, która utrzymała się do września 2016 roku, kiedy to wszystkie zmiany ponownie zaczęły narastać i pojawiła się limfadenopatia śródpiersia.

W grudniu 2016 roku chory został zakwalifikowany do immunoterapii niwolumabem, w ramach programu wczesnego dostępu. W momencie rozpoczynania leczenia obecne były mnogie zmiany w obu płucach (> 20), płyn w jamie opłucnej powodujący objawy, nieprawidłowe węzły chłonne w śródpiersiu dolnym i środkowym, nacieki jedynej prawej nerki i sąsiadującego nadnercza oraz nieliczne zmiany w żebrach i w kręgosłupie. Niwolumab stosowano w dawce 3 mg/kg mc. co 2 tygodnie.

Tolerancja leczenia była bardzo dobra, nie występowały istotne klinicznie działania niepożądane. Już w pierwszym obrazowaniu, po 3 miesiącach terapii, uwidoczniono duży stopień obiektywnej odpowiedzi na leczenie w postaci zmniejszenia liczby zmian płucnych i węzłowych oraz ustąpienie płynu w jamie opłucnej. Pojawiła się natomiast nowa zmiana ogniskowa w trzo-

nie trzustki, której profil wzmocnienia kontrastowego sugerował przerzut lub nowotwór neuroendokryny.

W kolejnym obrazowaniu zmiany w płucach, węzłach chłonnych i nerce nadal ulegały regresji, natomiast zmiana w trzustce nieznacznie się powiększyła. Zdecydowano o pogłębieniu diagnostyki. Wykonano badanie scyntygraficzne z analogami somatostatyny, ale nie stwierdzono ognisk gromadzenia znacznika.

W następnym badaniu TK, po łącznie 12 miesiącach leczenia, stwierdzono regresję zmiany w trzustce. W zakresie pozostałych zmian przerzutowych utrzymywała się częściowa odpowiedź. Od maja 2018 roku, w związku ze zmianą Charakterystyki Produktu Leczniczego niwolumabu, zmieniono dawkowanie leku na niezależne od masy ciała (480 mg co 4 tygodnie).

W sierpniu 2018 roku, po 21 miesiącach leczenia, w kolejnym badaniu TK stwierdzono powiększenie się jednej ze zmian węzłowych w śródpiersiu (w przyleganiu do osierdza) oraz zmiany ściany klatki piersiowej w okolicy żebra VIII lewego. Ta ostatnia zaczęła powodować dolegliwości bólowe.

Z uwagi na fakt, że progresji ulegały jedynie dwie spośród wielu zmian przerzutowych, obraz nie spełniał przy tym kryteriów progresji według klasyfikacji RECIST (*Response Evaluation Criteria for Solid Tumors* — kryteria oceny odpowiedzi dla guzów litych), uznano, że większość masy nowotworu jest wciąż kontrolowana przy pomocy immunoterapii. Zdecydowano o skierowaniu chorego do paliatywnej radioterapii, którą otrzymał w październiku 2018 roku. Na obie zmiany podano dawkę całkowitą 20 Gy w 5 frakcjach.

W kolejnym badaniu TK, wykonanym w listopadzie 2018 roku, nie stwierdzono wzrostu zmian w żadnej z lokalizacji. W obrębie zmian napromienianych widoczne były obszary martwicy. Kontynuowano terapię niwolumabem.

W styczniu 2019 roku — 25 miesięcy po rozpoczęciu immunoterapii — chory doświadczył połowicznego niedowładu. Wykonane badania obrazowe stwierdziły obecność mnogich ognisk przerzutowych w prawej półkuli mózgu. Zmiany zostały stereotaktycznie napromienione bez powikłań. Prowadzona rehabilitacja doprowadziła do prawie całkowitego ustąpienia niedowładu.

W związku z progresją choroby zasadniczej zakończono terapię niwolumabem. Badania obrazowe ze stycznia 2019 roku wykazały stabilizację choroby w ośrodkowym układzie nerwowym (OUN) i innych lokalizacjach. Chory został zakwalifikowany do ścisłej obserwacji. Do września 2019 roku pozostawał w stabilizacji. Obecnie stwierdzono ponowną progresję wcześniej napromienianych zmian w obrębie klatki piersiowej, przy stabilizacji w pozostałych lokalizacjach. W momencie oddawania niniejszej pracy do druku chory został ponownie skierowany do radioterapii stereotaktycznej.

Podsumowując wyniki leczenia, chory zakończył leczenie interferonem po 4 miesiącach z powodu nietolerancji, stosowanie sorafenibu zakończono po 23 mie-

siącach ze względu na progresję, leczenie ewerolimusem trwało 11 miesięcy — do kolejnej progresji, a niwolumab stosowano przez 26 miesięcy i przerwano jego podawanie w związku z rozsiewem do OUN. Od pierwszej dawki leczenia systemowego minęło dotychczas 75 miesięcy.

Dyskusja

Przedstawiony przypadek wskazuje na możliwość osiągnięcia długotrwałego przeżycia chorego na zaawansowanego raka jednokomórkowego nerki w następstwie opieki wielodyscyplinarnej.

Chory zachorował w młodym wieku, co wskazuje na możliwość obecności dziedzicznego zespołu predysponującego do zachorowania. Mimo że germinálną mutację związaną z tego typu zespołem udaje się rozpoznać jedynie u niewielkiego odsetka chorych z rakiem nerki, wysoka częstość powtórnych zachorowań — zwłaszcza u młodych osób — wskazuje na istnienie takiego właśnie podłoża. Chociaż w opisywanym przypadku obraz kliniczny nawrotu choroby wskazywał raczej na przerzutowy charakter nawrotu, warto pamiętać, że co 15. chory z rakiem nerki zdiagnozowanym przed 40. rokiem życia zachoruje powtórnie na taki sam nowotwór [2].

Zajęcie jedynej nerki ograniczyło możliwości leczenia miejscowego. Zastosowanie skojarzenia resekcji z termoblacją, możliwe w doświadczonych ośrodkach, wydawało się w tym przypadku optymalne. Umożliwiło nie tylko ponowną weryfikację nawrotowego nowotworu, ale również zachowanie dobrej funkcji pozostawionego mięszu nerki.

Skuteczność miejscowego leczenia oligometastatycznych ognisk raka nerki potwierdzono w licznych badaniach. Jest to obecnie jedna ze standardowych opcji terapeutycznych [3–6]. Z takiego podejścia korzystają szczególnie chorzy: z zajęciem jednego narządu, z zajęciem płuc, w stanie sprawności ECOG (*Eastern Cooperative Oncology Group*) 0–1, wcześniej nieleczeni systemowo, bez znacznej utraty masy ciała. Opisany chory spełniał wszystkie powyższe kryteria, ale resekcja zmian płucnych nie przyniosła długiego okresu wolnego od choroby.

Choć wybór interferonu w leczeniu I linii wydaje się dyskusyjny, to warto pamiętać, że obecne w tym przypadku czynniki predykcyjne (dobre rokowanie w skali Motzera oraz lokalizacja przerzutów jedynie w płucach) pozwalały mieć nadzieję na korzyści z leczenia cytokinami.

Niwolumab przyniósł u chorego dobry efekt, mimo wcześniejszego stosowania immunoterapii interferonem.

Podsumowanie

Długotrwałe przeżycie udało się uzyskać dzięki skojarzeniu korzystnej biologii nowotworu z sekwencyjnym zastosowaniem dostępnych metod leczenia chirurgiczne-

go, ablacji, radioterapii, terapii antyangiogennej, inhibitora mTOR, immunoterapii cytokiną oraz inhibitorem punktu kontrolnego.

Konflikt interesów

Paweł Potocki otrzymywał honoraria i granty pochodzące od firm BMS, MSD, Novartis, Pfizer, Roche.

Piśmiennictwo

1. Bray F, Ferlay J, Soerjomataram I, et al. Global cancer statistics 2018: GLOBOCAN estimates of incidence and mortality worldwide for 36 cancers in 185 countries. *CA Cancer J Clin.* 2018; 68(6): 394–424, doi: [10.3322/caac.21492](https://doi.org/10.3322/caac.21492), indexed in Pubmed: [30207593](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/30207593/).
2. Wiklund F, Tretli S, Choueiri TK, et al. Risk of bilateral renal cell cancer. *J Clin Oncol.* 2009; 27(23): 3737–3741, doi: [10.1200/JCO.2008.20.6524](https://doi.org/10.1200/JCO.2008.20.6524), indexed in Pubmed: [19597028](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/19597028/).
3. Kavolius JP, Mastorakos DP, Pavlovich C, et al. Resection of metastatic renal cell carcinoma. *J Clin Oncol.* 1998; 16(6): 2261–2266, doi: [10.1200/JCO.1998.16.6.2261](https://doi.org/10.1200/JCO.1998.16.6.2261), indexed in Pubmed: [9626229](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/9626229/).
4. Alt AL, Boorjian SA, Lohse CM, et al. Survival after complete surgical resection of multiple metastases from renal cell carcinoma. *Cancer.* 2011; 117(13): 2873–2882, doi: [10.1002/cncr.25836](https://doi.org/10.1002/cncr.25836), indexed in Pubmed: [21692048](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/21692048/).
5. Dabestani S, Marconi L, Hofmann F, et al. Local treatments for metastases of renal cell carcinoma: a systematic review. *Lancet Oncol.* 2014; 15(12): e549–e561, doi: [10.1016/S1470-2045\(14\)70235-9](https://doi.org/10.1016/S1470-2045(14)70235-9), indexed in Pubmed: [25439697](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/25439697/).
6. Escudier B, Porta C, Schmidinger M, et al. Renal cell carcinoma: ESMO Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up†. *Annals of Oncology.* 2019; 30(5): 706–720, doi: [10.1093/annonc/mdz056](https://doi.org/10.1093/annonc/mdz056).