

**Karina Wieczorska, Małgorzata Stolarek**

Oddział Onkologii, Mazowiecki Szpital Specjalistyczny w Radomiu

# Pazopanib w długotrwałym leczeniu chorego na rozsianego jasnokomórkowego raka nerki — czy spersonalizowana terapia może być zarówno skuteczna, jak i dobrze tolerowana?

Pazopanib in the treatment of a patient with metastatic clear cell renal cell carcinoma — can personalized therapy be both effective and well-tolerated?

## Adres do korespondencji:

Lek. Karina Wieczorska  
 Oddział Onkologii  
 Mazowiecki Szpital Specjalistyczny  
 w Radomiu  
 ul. Aleksandrowicza 5, 26–600 Radom  
 e-mail: karina4444@tlen.pl

Copyright © 2020 Via Medica  
 ISSN 2450–1646

## STRESZCZENIE

Rak nerki w Polsce stanowi blisko 4% zachorowań na choroby nowotworowe u mężczyzn, 3% u kobiet i jest nowotworową przyczyną 3% zgonów u mężczyzn i 2% u kobiet. Według Krajowego Rejestru Nowotworów w 2016 roku liczba nowych zachorowań u mężczyzn wynosiła około 3200, a u kobiet — 2000. Liczba zgonów wynosiła odpowiednio około 1700 wśród mężczyzn i prawie 1000 wśród kobiet.

Zgodnie z wytycznymi *European Society of Clinical Oncology*, uaktualnionymi w lutym 2020 roku, standardem postępowania w pierwszej linii leczenia rozsianego, jasnokomórkowego raka nerki (ccRCC) jest leczenie z zastosowaniem połączenia pembrolizumabu z aktywinibem niezależnie od grupy prognostycznej według skali *International Metastatic Renal Cell Carcinoma Database Consortium* (IMDC) i statusu receptora programowanej śmierci komórki (PD-L1). Natomiast u pacjentów w grupie pośredniego i niekorzystnego rokowania według skali MSKCC/IMDC, kombinacja niwolumabu i ipilimumabu stanowi także standard leczenia w pierwszej linii leczenia rozsianego ccRCC. W przypadku braku dostępności terapii pembrolizumabem z aktywinibem lub ipilimumabem z niwolumabem lub gdy połączenie tych leków jest przeciwwskazane, zaleca się leczenie ukierunkowane na czynnik wzrostu śródbłonka naczyniowego (VEGF) — pazopanib lub sunitynib (oba leki we wszystkich grupach rokowniczych) lub kabozantynib (w grupie pośredniego i niekorzystnego rokowania) lub tiwozanib (w grupie korzystnego rokowania). Obecnie w 2020 roku w Polsce istnieje możliwość leczenia w pierwszej linii chorych na rozsianego ccRCC, należących do grupy korzystnego i pośredniego ryzyka według skali MSKCC, pazopanibem lub sunitynibem w ramach programu lekowego.

W sytuacji gdy leki o podobnej skuteczności dostępne są w terapii, istotnym czynnikiem przy wyborze terapii powinien być profil bezpieczeństwa. Zarówno pazopanib, jak i sunitynib posiadają odmienne profile toksyczności, co potwierdzono między innymi w badaniu COMPARZ. W badaniu wykazano ponadto, że jakość życia (QoL, *Quality of life*) chorych, przyjmujących pazopanib, była lepsza w porównaniu z chorymi otrzymującymi sunitynib. Pazopanib to doustny inhibitor angiogenezy, którego cel molekularny jest związany z receptorem naczyniowego czynnika wzrostu śródbłonka (VEGF), receptorem płytkopochodnego czynnika wzrostu (PDGF) i receptorem c-KIT. Poniżej przedstawiono opis przypadku pacjenta leczonego pazopanibem w pierwszej linii leczenia rozsianego raka jasnokomórkowego nerki z przerzutami do mózgu, u którego zastosowana terapia nie wpłynęła na pogorszenie jakości życia.

**Słowa kluczowe:** pazopanib, nowotwór nerki, rak nerkowokomórkowy, jasnokomórkowy rak nerki, jakość życia

**ABSTRACT**

Kidney cancer in Poland accounts for nearly 4% of all malignant tumors in men, 3% in woman and causes about 3% of cancer deaths in men, 2% in woman. According to the National Cancer Register, in 2016 the number of new cases in men was about 3200, and 2000 in women. And the number of deaths was about 1700 among men and almost 1000 deaths among women.

According to the European Society of Clinical Oncology (ESMO) guidelines, updated in February 2020, the standard of first-line treatment of metastatic ccRCC is treatment using a combination of pembrolizumab and axitinib. These benefits appeared to be irrespective of *International Metastatic Renal Cell Carcinoma Database Consortium* (IMDC) prognostic subgroups and programmed death-ligand 1 (PD-L1) biomarker status. The combination of nivolumab and ipilimumab is also the standard of treatment in the first line of metastatic ccRCC treatment in MSKCC/IMDC intermediate- and poor-risk patients. Vascular endothelial growth factor (VEGF)-targeted therapy (pazopanib, sunitinib, cabozantinib or tivozanib) is recommended in those patients where pembrolizumab/axitinib or ipilimumab/nivolumab are not available or are contraindicated.

Currently, in 2020 in Poland, there is a possibility of treatment in the 1. line of patients with metastatic, ccRCC, in the group of favourable and intermediate risk according to the MSKCC scale, with pazopanib or sunitinib, as a part of the drug program.

When medicines of similar effectiveness are available in therapy, the safety profile should be an important factor in the choice of therapy. Both pazopanib and sunitinib have different toxicity profiles, which was confirmed in the COMPARZ study. The study also showed that the quality of life of patients receiving pazopanib was better than those receiving sunitinib. Pazopanib is an oral angiogenesis inhibitor whose molecular target is associated with the vascular endothelial growth factor receptor (VEGF), platelet-derived growth factor receptor (PDGF) and c-KIT receptor.

The following is a case report of a patient treated with pazopanib in the first line treatment of disseminated clear cell renal cell carcinoma with brain metastases, whose therapy did not affect the quality of life.

**Key words:** pazopanib, kidney cancer, renal cell carcinoma, clear cell renal cell carcinoma, quality of life

**Wstęp**

Rak nerki w Polsce stanowi blisko 4% zachorowań na choroby nowotworowe u mężczyzn i 3% u kobiet i jest nowotworową przyczyną 3% zgonów u mężczyzn i 2% u kobiet. Według Krajowego Rejestru Nowotworów w 2016 roku liczba nowych zachorowań wśród mężczyzn wynosiła około 3200, a wśród kobiet 2000. Liczba zgonów wynosiła zaś odpowiednio około 1700 wśród mężczyzn i prawie 1000 wśród kobiet.

**Opis przypadku**

Chory w wieku 63 lat, leczony długotrwale z powodu nadciśnienia tętniczego, objęty stałym leczeniem przeciwkrzepliwym przy zastosowaniu dabigatranu z powodu napadowego migotania przedsionków, w styczniu 2017 roku zgłosił się do lekarza pierwszego kontaktu ze względu na ogólne osłabienie, pogorszenie tolerancji wysiłku, częstomocz oraz okresowo nasilający się kaszel. W poradni rodzinnej chory został poddany antybiotykoterapii z powodu nawracających od około 3 miesięcy infekcji dróg oddechowych. W przeprowadzonej diagnostyce laboratoryjnej stwierdzono niedokrwistość z niedoboru żelaza, ze stężeniem żelaza obniżonym do około 30  $\mu\text{g}/\text{dl}$  (przy normie od 70  $\mu\text{g}/\text{dl}$ ) oraz wysokim stężeniem ferrytyny (około 480 ng/ml, przy normie do 336 ng/ml).

W przeprowadzonej diagnostyce endoskopowej górnego i dolnego odcinka przewodu pokarmowego nie stwierdzono nieprawidłowości. Natomiast w wykonanym na początku kwietnia 2017 roku badaniu radiologicznym klatki piersiowej opisano liczne zmiany podejrzone o charakter przerzutowy, o średnicy około 20 mm, oraz poszerzenie wnęk płucnych. W badaniu ultrasonograficznym jamy brzusznej uwidocznił guz górnego bieguna nerki prawej o wymiarach 3,6 × 3,4 cm, uwytklający się poza zarys nerki, i powiększenie gruczołu krokowego (ok. 5 × 5 × 5 cm). Lekarz rodzinny wystawił choremu kartę diagnostyki i leczenia onkologicznego (KDILO) i z podejrzeniem choroby nowotworowej skierował do poradni onkologicznej w celu wykonania dalszych badań diagnostycznych.

W połowie kwietnia 2017 roku chory zgłosił się po raz pierwszy do Poradni Onkologicznej Mazowieckiego Szpitala Specjalistycznego (MSS) w Radomiu w celu rozpoczęcia diagnostyki wstępnej w ramach KDILO. Spośród dolegliwości pacjent zgłaszał utrzymujący się częstomocz oraz przewlekły kaszel, okresowo się zaostrzający, a także znaczny ubytek masy ciała (ok. 10 kg) w ciągu ostatnich 5 miesięcy. Mężczyzna nigdy nie palił papierosów i wywiad rodzinny pod kątem występowania chorób nowotworowych był ujemny. W wykonanym badaniu tomografii komputerowej (TK) klatki piersiowej stwierdzono rozsiane zmiany przerzutowe w płucach, głównie w lokalizacji podopłucnowej,

z największą zmianą o wymiarach ok.  $54 \times 26 \times 58$  mm zlokalizowaną podopłucnowo na pograniczu segmentów 3. i 4. płuca prawego. W śródpiersiu nie było powiększonych węzłów chłonnych. W badaniu TK jamy brzusznej opisano wątrobę bez wyraźnych zmian ogniskowych, niepowiększone nadnercza, nerki bez cech zastój moczowy i uwapnionych złogów, stwierdzono torbiele okołomiedniczkowe nerki lewej oraz nieprawidłową strukturę o wymiarach  $34 \times 36$  mm w górnym biegunie nerki prawej. Zalecono wykonanie badania rezonansu magnetycznego (MR, *magnetic resonance*) jamy brzusznej. Tomografię komputerową wykonano bez podania dożylnego środka kontrastowego z uwagi na podwyższone stężenie kreatyniny ( $1,7$  mg/dl), co obniżyło wartość diagnostyczną badania. Na początku maja 2017 roku wykonano badanie MR jamy brzusznej bez kontrastu ze względu na wartość współczynnika filtracji kłębuszkowej (eGFR, *estimated glomerular filtration rate*)  $55$  ml/min. W badaniu tym potwierdzono obecność zmiany o charakterze guza, wychodzącej z bieguna górnego nerki prawej, o wielkości  $38 \times 36$  mm, węzłów chłonnych po stronie prawej przy odnodze przepony o wielkości  $16$  mm i  $17$  mm, węzła chłonnego okołoaortalnego o wielkości  $19 \times 15$  mm, podejrzanego o charakter przerzutowy guzka nadnercza prawego o wymiarach  $9 \times 12$  mm oraz opisano widoczne podopłucnowo liczne rozsiane zmiany w płucach. W związku ze zgłaszanymi przez chorego zawrotami głowy rozszerzono diagnostykę o TK mózgu, które wykonano pod koniec maja 2017 roku, stwierdzając hiperdensyjną zmianę ogniskową o wielkości  $9 \times 12$  mm, ulegającą wzmocnieniu kontrastowemu, mogącą odpowiadać zmianie przerzutowej. Pacjent został poddany konsultacji neurochirurgicznej; w związku z brakiem efektu masy i tylko nieznacznie poszerzonym układem komorowym nie stwierdzono pilnych wskazań do interwencji neurochirurgicznej.

Chorego skierowano w trybie pilnym na oddział urologii w celu kwalifikacji do zabiegu operacyjnego. W dniu 07.06.2017 roku w Klinice Urologii Ogólnej, Czynnościowej i Onkologicznej Centralnego Szpitala Klinicznego MON w Warszawie wykonano prawostronną nefrektomię z adrenalektomią. W wyniku badania histopatologicznego stwierdzono makroskopowo: w biegunie górnym nerki prawej guz o średnicy  $3,2$  cm, otorebkowany, barwy pstrej, nienaciekający miedniczki nerkowej oraz nadnercze bez podejrzanых zmian. W mikroskopowym opisie badania histopatologicznego rozpoznano raka nerkowokomórkowego jasnokomórkowego G2 według klasyfikacji Fuhrman, częściowo z eozynofilią, częściowo z martwicą (pT1a). Po leczeniu operacyjnym chorego ponownie poddano konsultacji neurochirurgicznej i zalecono wykonanie badania MR mózgu. W wykonanym w połowie czerwca badaniu MR mózgu bez kontrastu dożylnego potwierdzono obecność dobrze ograniczonej zmiany ogniskowej w obrębie za-

krętu przyhipokampowego poniżej rogu skroniowego komory bocznej lewej o wielkości  $10 \times 11 \times 12$  mm, o intensywności sygnału zbliżonej do tkanki mózgowia, bez obecności obrzęku wazogennej oraz bez efektu masy w odniesieniu do tkanek otaczających, odpowiadającej dobrze unaczynionej zmianie przerzutowej, korespondującej z opisaną w badaniu TK jako hiperdensyjna. Konsultujący neurochirurg, z uwagi na lokalizację przerzutu i dobrze unaczyniony charakter zmiany, podjął decyzję o braku kwalifikacji do operacji.

Decyzją konsylium lekarskiego KDİLO z dnia 27.06.2019 roku, które odbyło się w Wojskowym Instytucie Medycznym Centralnego Szpitala Klinicznego MON, chorego zakwalifikowano do radioterapii paliatywnej mózgu, z następowym leczeniem inhibitorem kinazy tyrozynowej w ramach programu lekowego Narodowego Funduszu Zdrowia (NFZ). W dniach 10–14.07.2017 roku chory otrzymał napromienianie na obszar mózgowia dawką całkowitą  $20,0$  Gy w dawkach frakcyjnych  $4,0$  Gy. W trakcie całego leczenia pacjent był w stanie neurologicznym stabilnym, nie zgłaszał żadnych objawów. Na początku sierpnia 2017 roku, przed kwalifikacją do leczenia systemowego, wykonano kontrolne badanie TK klatki piersiowej, jamy brzusznej i miednicy małej. W badaniu TK klatki piersiowej stwierdzono progresję obecnych w poprzednim badaniu zmian przerzutowych w płucach i opłucnej. Wielkość największej zmiany położonej obwodowo na pograniczu segmentów 3. i 4. płuca prawego wynosiła:  $62 \times 30 \times 74$  mm, a węzeł chłonny w oknie aortalno-płucnym miał długość  $16$  mm. W badaniu TK jamy brzusznej i miednicy w loży pooperacyjnej nie stwierdzono cech wznowy procesu rozrostowego. W zakresie jamy brzusznej i miednicy małej nie uwidoczniono powiększonych węzłów chłonnych. Badanie TK mózgu wykazało stabilizację zmiany przerzutowej.

Chory zarówno w skali *Memorial Sloan-Kettering Cancer Center* (MSKCC), jak i w skali *International Metastatic Renal Cell Carcinoma Database Consortium* (IMDC) został zakwalifikowany do grupy pośredniego rokowania (dwa czynniki ryzyka: niedokrwistość ze stężeniem hemoglobiny poniżej dolnej granicy normy laboratoryjnej oraz czas do rozpoznania choroby uogólnionej poniżej 1 roku). Po spełnieniu wszystkich kryteriów, uwzględniając profil toksyczności dostępnych leków oraz obciążenia internistyczne, chorego zakwalifikowano do leczenia pazopanibem w pierwszej linii terapii raka nerki w ramach programu lekowego NFZ. Pacjent w momencie kwalifikacji do leczenia był w dobrym stanie sprawności, w stopniu 0. według skali *Eastern Cooperative Oncology Group* (ECOG). Poza niedokrwistością nie odnotowano większych odchyień od normy w badaniach laboratoryjnych (wybrane wyniki badań chorego przedstawiono w tabeli 1).

Leczenie pazopanibem rozpoczęto w dniu 4.08.2017 roku w dawce należącej  $800$  mg doustnie raz na dobę.

Tabela 1. Wybrane wartości badań laboratoryjnych

Data badań	Leu	Ne	Limf	NRL	HgB	Plt	Cre	ALT	AST	Bil	FA	LDH	Ca	Alb	TSH
07.2017 r.	9,3	7,6	0,71	10	12,9	255	2,11	16	16	0,4	48	207	9,1	4,4	3,05
08.2017 r.	5,1	3,4	0,72	4,8	12,4	102	1,69	70	55	0,8	47		8,1		
09.2017 r.	7,5	5,1	1,16	4,4	13,9	519	1,77	27	29	1,1	68	179	10,1		
11.2017 r.	4,2	2,6	0,94	2,8	12,4	318	1,93	11	18	0,7	42	187	9,2		7,71
01.2018 r.	4,0	2,5	0,92	2,7	13,3	265	1,78	21	24	0,6	47		9,0	4,3	12
02.2018 r.	5,1	3,3	1,04	3,2	12,2	379	1,74	13	21	0,4	57	199	9,6		5
06.2018 r.	4,5	2,5	1,16	2,2	13,4	290	2,03	22	31	0,6	44	185	9,3		4,3
10.2018 r.	4,2	2,6	0,91	2,9	12,3	324	1,52	17	35	0,4	46	167	8,8	3,9	4,7
02.2019 r.	4,5	2,9	1,02	2,8	12,4	291	1,78	15	25	0,4	51	208	9,1		5,8
06.2019 r.	7,0	5,3	0,91	5,9	11,8	266	1,65	16	22	0,5	56	199	8,1		3,2
08.2019 r.	3,7	2,2	0,9	2,5	11,8	297	1,66	13	20	0,5	49		9,4		6,3
09.2019 r.	4,5	3,0	0,93	3,2	12,2	263	1,75	15	24	0,5	55	177			5,5
10.2019 r.	4,5	2,8	0,94	3	12,1	286	1,84	14	20	0,4	53	153	9,1	3,9	5,1

Leu — leukocyty [tys./ $\mu$ l]; Ne — neutrofile [tys./ $\mu$ l]; Limf — limfocyty [tys./ $\mu$ l]; NRL (*neutrophil-to-lymphocyte ratio*) — stosunek liczby neutrofilów do limfocytów; HgB — hemoglobina [g/dl]; PLT — płytki krwi [tys./ $\mu$ l]; Cre — kreatynina [mg/dl]; ALT (*alanine aminotransferase*) — aminotransferaza alaninowa [j./l]; AST (*aspartate aminotransferase*) — aminotransferaza asparaginowa [j./l]; Bil — bilirubina [mg/dl]; FA — fosfataza alkaliczna [j./l]; LDH (*lactate dehydrogenase*) — dehydrogenaza zasadowa [j./l]; Ca — wapń [mg/dl]; Alb — albuminy [g/dl]; TSH (*thyroid-stimulating hormone*) — hormon tyreotropowy [ $\mu$ jm./ml]

Początkowo tolerancja pazopanibu była bardzo dobra, w 3. tygodniu leczenia zaobserwowano typowy niewielki wzrost stężeń enzymów wątrobowych w stopniu 1. według *Common Terminology Criteria for Adverse Events* (CTCAE) (tab. 1) i pojawiła się u chorego biegunka w stopniu 2. według CTCAE. Na okres tygodnia zredukowano dawkę pazopanibu do 400 mg/d., z następnym zwiększeniem do 600 mg/d. W 5. tygodniu leczenia uzyskano normalizację stężeń aminotransferaz i ustąpienie biegunki. Nie stwierdzono żadnych odchyłeń od normy, zaobserwowano natomiast spadek stosunku liczby neutrofilów do limfocytów (NRL, *neutrophil-to-lymphocyte ratio*) z 10 do 4,5. W 7. tygodniu leczenia chory zgłosił nudności i zawroty głowy oraz zaobserwowano zmiany skórne na dłoniach i stopach w stopniu 2. według CTCAE. W czasie hospitalizacji na Oddziale Onkologii MSS w Radomiu wykonano w trybie pilnym badanie TK mózgu, stwierdzając częściową regresję ogniska przerzutowego w mózgowiu, do wielkości 10 × 7 mm. Dawkę pazopanibu zredukowano z 600 mg/d. do 400 mg/d. na okres około tygodnia. Po uzyskaniu poprawy stanu klinicznego i zmniejszeniu się zmian skórnych do stopnia 1. według CTCAE powrócono do dawki 600 mg/d. Po kolejnym tygodniu podjęto próbę ponownego zwiększenia dawki do 800 mg/d. Chory przyjmował lek w pełnej dawce ponownie od początku 3. miesiąca do początku 6. miesiąca terapii z bardzo dobrą tolerancją leczenia, bez pogarszania jakości życia.

W listopadzie 2017 roku dokonano pierwszej oceny skuteczności leczenia w badaniu TK klatki piersiowej, jamy brzusznej i miednicy małej, stwierdzając stabilizację zmiany przerzutowej położonej obwodowo w płucu

prawym na pograniczu segmentów 3. i 4. oraz częściową regresję pozostałych zmian przerzutowych płucnych i opłucnowych. Wymiary węzła chłonnego w oknie aortalno-płucnym wynosiły 15 × 12 mm. Opisana łoża po nerce wypełniona była przez pętle jelitowe, nie stwierdzono cech wznowy procesu rozrostowego. W badaniu TK mózgu stwierdzono stabilizację zmiany przerzutowej (tab. 2, 3). Po 6 miesiącach leczenia wykonano kolejne badanie TK klatki piersiowej, jamy brzusznej i miednicy małej (druga ocena), opisując stabilizację obwodowej zmiany w płucach oraz pozostałych zmian w płucach. W badaniu TK mózgu stwierdzono dalszą częściową regresję zmiany przerzutowej w mózgu do średnicy około 6 mm. Na początku stycznia 2018 roku ponownie zaobserwowano u chorego biegunkę w stopniu 2. według CTCAE. Zastosowano leczenie przeciwbiegunkowe (loperamid) i zredukowano dawkę pazopanibu do 600 mg/d. na okres około tygodnia, z następnym zwiększeniem dawki leku do 800 mg/d. po ustąpieniu biegunki. W czasie kolejnej oceny skuteczności leczenia w czerwcu 2018 roku w badaniu TK klatki piersiowej, jamy brzusznej i miednicy małej stwierdzono stabilizację zmiany obwodowej w płucu prawym oraz dalszą częściową regresję pozostałych zmian płucnych. Natomiast w październiku 2018 roku stwierdzono częściową regresję przyściennej zmiany w segmencie 4. płuca prawego (opisany wymiar zmiany 46 × 25 × 48 mm, a poprzedni wymiar 60 × 30 × 68 mm) oraz dalszą częściową regresję pozostałych zmian w płucach (największe wielkości: w płucu prawym na pograniczu segmentów 9. i 10. o średnicy 9 mm, a poprzednio 14 mm; w płucu lewym w segmencie 4. o średnicy 5 mm, a poprzednio 6 mm). Pozostałe zmiany

Tabela 2. Wybrane badania TK klatki piersiowej, jamy brzusznej i miednicy małej wraz z odpowiedziami na leczenie według RECIST (*Response Evaluation Criteria In Solid Tumors*) 1.1

Data badania TK klatki piersiowej, jamy brzusznej i miednicy małej	Odpowiedź na leczenie zmiany obwodowej w płucu prawym, na pograniczu segmentów 3. i 4.	Odpowiedź na leczenie pozostałych zmian w płucach
Sierpień 2017 r.	Badanie przed kwalifikacją do leczenia (wymiary zmiany 62 × 30 × 74 mm)	Badanie przed kwalifikacją do leczenia
Listopad 2017 r.	SD	PR
Luty 2018 r.	SD	SD
Czerwiec 2018 r.	SD	PR
Październik 2018 r.	PR	Dalsza PR
Luty 2019 r.	SD	Dalsza PR
Czerwiec 2019 r.	SD	SD
Październik 2019 r.	SD (wymiary zmiany 48 × 24 × 54 mm)	SD

SD (*stable disease*) — stabilizacja choroby; PR (*partial response*) — częściowa remisja

Tabela 3. Wybrane badania TK mózgu wraz z odpowiedziami na leczenie według RECIST (*Response Evaluation Criteria In Solid Tumors*) 1.1

Data badania TK mózgu	Odpowiedź na leczenie zmian w mózgu
Sierpień 2017 r. — przed kwalifikacją do leczenia	Wymiary zmiany meta 9 × 11 × 15 mm
Wrzesień 2017 r.	PR — wymiary zmiany meta 10 × 7 mm
Listopad 2017 r.	PR
Luty 2018 r.	Dalsza PR — średnica zmiany meta 6 mm
Czerwiec 2018 r.	PR — średnica zmiany meta 5 mm
Luty 2019 r.	SD
Październik 2019 r.	SD — średnica zmiany meta 5 mm

SD (*stable disease*) — stabilizacja choroby; PR (*partial response*) — częściowa remisja

guzkowe w płucach również zostały opisane jako mniejsze. W lutym 2019 roku stwierdzono stabilizację zmiany obwodowej w płucu prawym, stabilny obraz pozostałych guzków w płucach oraz dalszą regresję pozostałych zmian związanych z opłucną w segmencie 6., w segmencie 9. i w segmencie 10. płuca prawego. W kolejnych ocenach w badaniu TK klatki piersiowej, jamy brzusznej i miednicy małej w czerwcu i październiku 2019 roku uzyskano stabilizację wszystkich zmian w płucach.

W czasie każdorazowej oceny skuteczności leczenia pazopanibem wykonywano także badania TK mózgu. W czerwcu 2018 roku uzyskano największą regresję zmiany przerzutowej w obrębie zakrętu przyhipokampowego poniżej rogu skroniowego komory bocznej lewej do średnicy około 5 mm (pierwotny wymiar 9 × 12 mm). W kolejnych kontrolnych badaniach TK mózgu stwierdzano stabilizację wyżej opisanej zmiany (tab. 2, 3).

Od lutego 2018 roku do listopada 2019 roku chory przyjmował lek w pełnej dawce, zgłaszając jedynie okresowo biegunkę w stopniu 1. według CTCAE, która ustępowała po zastosowaniu loperamidu. Przez cały okres le-

czenia utrzymywały się stabilny stan neurologiczny oraz bardzo dobry stan ogólny chorego. W trakcie leczenia pazopanibem zaobserwowano u pacjenta niedoczynność tarczycy wymagającą substytucji hormonalnej, a także niewielkie zwężki ciśnienia tętniczego, powodujące modyfikację leczenia hipotensyjnego. Zauważono również znaczne obniżenie wskaźnika NRL z 10 do 2–3. Nie odnotowano pogłębiania się niedokrwistości (tab. 1). Biorąc pod uwagę obciążenia internistyczne chorego, można stwierdzić, że leczenie nie pogarszało jego jakości życia. Najczęściej pojawiającym się objawem w trakcie terapii była biegunka, nienasilająca się jednak powyżej stopnia 2. według CTCAE, a dzięki skuteczności leczenia przeciwbiegunkowego pacjent nauczył się radzić sobie z tym objawem chorobowym. Dzięki dobrej współpracy z chorym udało się utrzymać leczenie przez 90% całkowitego czasu terapii w dawce 800 mg/d. mimo obciążeń internistycznych oraz znacznego zaawansowania choroby nowotworowej, w tym rozsiewu do mózgu. Leczenie pazopanibem okazało się nie tylko dobrze tolerowane, ale również niezwykle skuteczne. Chory w dalszym cią-



gu kontynuuje leczenie pazopanibem w pełnej dawce, które trwa już 30 miesięcy. Kolejną ocenę skuteczności leczenia zaplanowano na kwiecień 2020 roku.

## Dyskusja

Rak nerki w Polsce stanowi blisko 4% zachorowań na choroby nowotworowe u mężczyzn, 3% u kobiet i jest nowotworową przyczyną 3% zgonów u mężczyzn i 2% u kobiet. Według Krajowego Rejestru Nowotworów w 2016 roku liczba nowych zachorowań u mężczyzn wynosiła około 3200, a u kobiet — 2000. Liczba zgonów wynosiła odpowiednio około 1700 wśród mężczyzn i prawie 1000 wśród kobiet [1].

Zgodnie z wytycznymi *European Society of Clinical Oncology*, uaktualnionymi w lutym 2020 roku, standardem postępowania w pierwszej linii leczenia rozsiańego, jasnokomórkowego raka nerki (ccRCC, *clear cell renal cell carcinoma*) jest leczenie z zastosowaniem połączenia pembrolizumabu z aksytynibem niezależnie od grupy prognostycznej według skali *International Metastatic Renal Cell Carcinoma Database Consortium* (IMDC) i statusu receptora programowanej śmierci komórki (PD-L1). Natomiast u pacjentów w grupie pośredniego i niekorzystnego rokowania według skali MSKCC/IMDC, kombinacja niwolumabu i ipilimumabu stanowi także standard leczenia w pierwszej linii leczenia rozsianego ccRCC. W przypadku braku dostępności terapii pembrolizumabem z aksytynibem lub ipilimumabem z niwolumabem lub gdy połączenie tych leków jest przeciwwskazane, zaleca się leczenie ukierunkowane na czynnik wzrostu śródbłonka naczyniowego (VEGF) — pazopanib lub sunitynib (oba leki we wszystkich grupach rokowniczych) lub kabozantynib (w grupie pośredniego i niekorzystnego rokowania) lub tiwozanib (w grupie korzystnego rokowania) [2].

Obecnie w 2020 roku w Polsce istnieje możliwość leczenia w pierwszej linii chorych na rozsianego ccRCC, należących do grupy korzystnego i pośredniego ryzyka według skali MSKCC, pazopanibem lub sunitynibem w ramach programu lekowego.

Podobna skuteczność pazopanibu w porównaniu z sunitynibem została wykazana w badaniu COMPARZ [3]. Zarówno pazopanib, jak i sunitynib posiadają odmienne profile toksyczności, co potwierdzono także w tym badaniu. W odniesieniu do jakości życia (QoL, *quality of life*) wykazano w nim, że QoL była lepsza u chorych przyjmujących pazopanib w porównaniu z chorymi otrzymującymi sunitynib. Wskazano, że względne ryzyko częstości występowania działań niepożądanych było znacząco mniejsze w grupie chorych leczonych pazopanibem [4]. W innym badaniu dotyczącym preferencji chorych (PISCES) pacjenci częściej wybierali pazopanib niż sunitynib (70% wobec 22%,  $p < 0,05$ )

ze względu na istotne dla nich działania niepożądane. Podobne wyniki uzyskano w zakresie wyboru przez lekarzy określonej terapii — leczenie pazopanibem preferowało 61%, terapię sunitynibem — 22%, a 17% lekarzy nie wskazało żadnego z leków [5]. Wyniki badań potwierdzają identyczną skuteczność obu leków w zakresie parametrów przeżywalności, przy odmiennym profilu toksyczności.

Planując schemat terapii, niewątpliwie należy brać pod uwagę preferencje chorego. Istotne są jednak nie tylko preferencje chorych, ale też preferencje lekarzy, uwzględniające dodatkowo takie działania niepożądane, które nie są zauważane przez pacjentów. Lekarz, mając na uwadze obecność obciążających pacjenta chorób internistycznych i stan ogólny chorego oraz posiadając wgląd w wyniki jego badań, jest w stanie przewidzieć możliwość wystąpienia toksyczności terapii, co pozwala mu dobrać leczenie najlepsze dla określonego pacjenta, tak by jak najdłużej zachować jego najlepszą jakość życia.

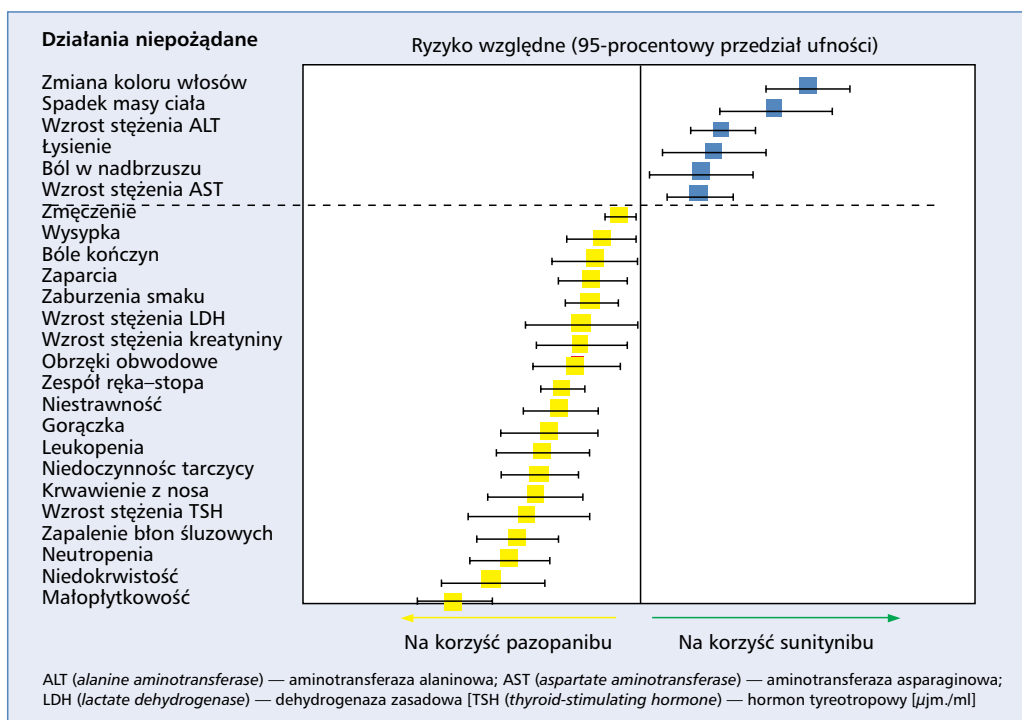
Pazopanib to doustny inhibitor angiogenezy, którego cel molekularny związany jest z receptorem naczyniowego czynnika wzrostu śródbłonka (VEGF, *vascular endothelial growth factor*), receptorem płytkopochodnego czynnika wzrostu (PDGF, *platelet-derived growth factor*) i receptorem c-KIT [6].

W przypadku pazopanibu istotnym działaniem niepożądanym jest hepatotoksyczność, niekiedy wymagająca redukcji dawki leku. Przewidując działania niepożądane, z dużą ostrożnością należy włączać do leczenia pazopanibem pacjentów ze schorzeniami wątroby. Pozostałe działania niepożądane w badaniu rejestracyjnym leku były podobne lub znacznie rzadsze niż w przypadku innych inhibitorów kinaz tyrozynowych, co potwierdziły wskaźniki jakości życia nieodbiegające istotnie od wyników uzyskanych w grupie placebo [6, 7]. Ważne wyzwanie kliniczne w leczeniu chorych stanowią zmniejszenie toksyczności oraz maksymalizacja jakości życia pacjentów, jednak bez utraty skuteczności leczenia.

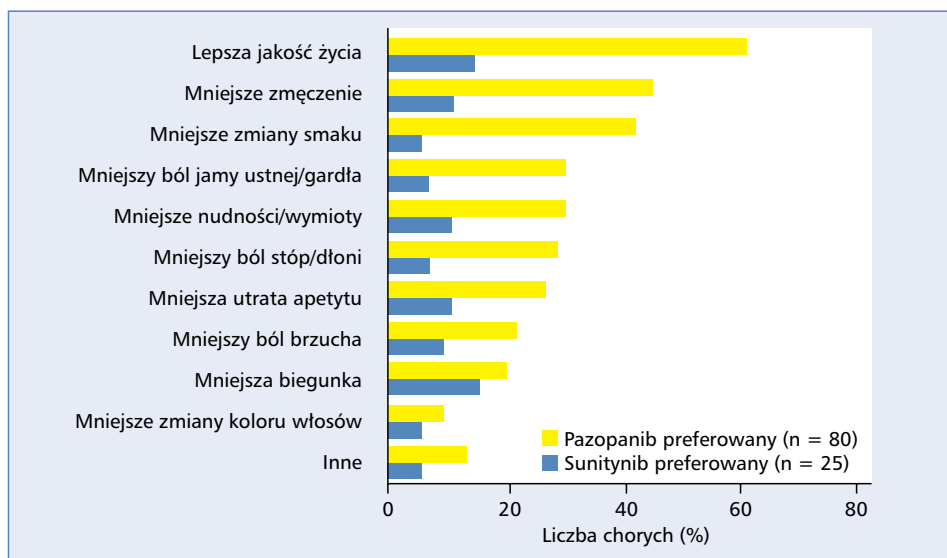
Ryzyko względne częstości występowania działań niepożądanych sunitynibu i pazopanibu oraz ich toksyczności przedstawiono na rycinie 1.

Na podstawie analiz jakości życia związanych ze zdrowiem, jakie przeprowadzili Motzer i wsp., wykazano, że pacjenci otrzymujący pazopanib zgłaszali mniejsze zmęczenie, mniej działań niepożądanych, takich jak bóle dłoni lub stóp i bóle jamy ustnej albo gardła, oraz większą satysfakcję z leczenia niż ci, którzy otrzymywali sunitynib. Niewątpliwie jakość życia związana ze zdrowiem i profil bezpieczeństwa mają szczególne znaczenie w badaniach porównawczych dotyczących skuteczności leczenia, zwłaszcza gdy rozważane są klinicznie podobne (nie gorsze) metody terapii [4, 8].

Na rycinach 2 i 3 zestawiono czynniki, które mają wpływ na wybór leczenia.



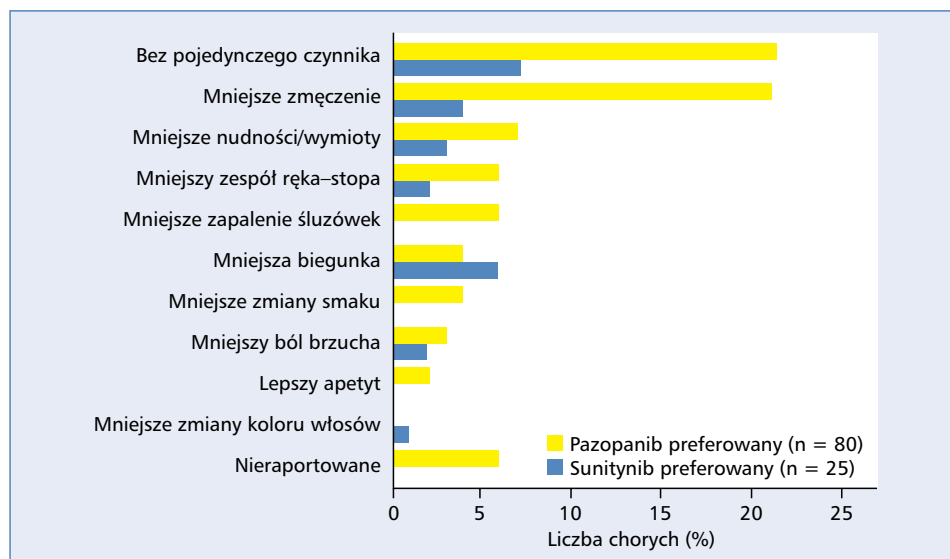
Rycina 1. Ryzyko względne częstości występowania działań niepożądanych sunitynibu i pazopanibu (na podstawie [4])



Rycina 2. Czynniki, które wpływają na wybór leczenia (na podstawie [8])

Terapia lekami ukierunkowanymi molekularnie jest sztuką balansowania między utrzymaniem należytą dawkę leku a minimalizowaniem jego działań niepożądanych [9]. Dlatego niezwykle istotne jest prowadzenie leczenia wspomagającego, obejmujące na przykład modyfikację leczenia nadciśnienia tętniczego przez kardiologa, niedoczynności tarczycy przez endokrynologa czy sku-

teczne leczenie przeciwbiegunkowe. Opisany przypadek stanowi przykład długotrwałej, 30-miesięcznej skuteczności pazopanibu w leczeniu zaawansowanego raka nerki w postaci szybkiego uzyskania częściowej remisji, a następnie stabilizacji choroby. Należy podkreślić, że efekty te udało się osiągnąć w ogniskach przerzutowych nie tylko w płucach, ale także w mózgu, mimo koniecz-



Rycina 3. Najważniejszy pojedynczy wynik wpływający na wybór chorego (na podstawie [10])

ności redukcji dawki leku w pierwszych 3 miesiącach leczenia. Uzyskanie takiej skuteczności terapii, przy zachowaniu dobrej jakości życia dzięki minimalizowaniu działań niepożądanych leku, nie byłoby możliwe bez współpracy z lekarzami różnych specjalności (onkologa, chirurga, neurochirurga, radioterapeuty, kardiologa, endokrynologa, nefrologa, dermatologa). Dobór chorych i interdyscyplinarne podejście mają istotne znaczenie w osiągnięciu najlepszych wyników leczenia. Kierowanie się indywidualnym, spersonalizowanym podejściem do pacjenta przyczynia się do zwiększenia skuteczności, efektywności i bezpieczeństwa zastosowanej terapii, co potwierdzono w opisanym przypadku chorego leczonego pazopanibem.

## Piśmiennictwo

1. Wojciechowska U., Czaderny K., Ciuba A., Olasek P., Didkowska J. Nowotwory złośliwe w Polsce w 2016 roku. *Cancer in Poland* in 2016; <http://onkologia.org.pl/raporty/> (dostęp: 22 października 2019).
2. Escudier B., Porta C., Schmidinger M. i wsp. Renal Cell Carcinoma: ESMO Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up. *Ann. Oncol.* 2019; 30 (5): 706–720. eUpdate- Renal Cell Carcinoma Treatment Recommendations. Published: 07.02.2020
3. Ruiz-Morales J.M., Świerkowski M., Connor Wells J. i wsp. First-line sunitinib versus pazopanib in metastatic renal cell carcinoma: results from the International Metastatic Renal Cell Carcinoma Database Consortium. *Eur. J. Cancer* 2016; 65: 102–108.
4. Motzer R.J., Hutson T.E., Cella D. i wsp. Pazopanib versus sunitinib in metastatic renal-cell carcinoma. *N. Engl. J. Med.* 2013; 369: 722–731.
5. Escudier B.J., Porta C., Bono P. i wsp. Patient preference between pazopanib (Paz) and sunitinib (Sun): results of a randomized double-blind, placebo-controlled, cross-over study in patients with metastatic renal cell carcinoma (mRCC) — PISCES study, NCT 01064310. *J. Clin. Oncol.* 2012; 30.
6. Sternberg C.N., Davis I.D., Maridak J. i wsp. Pazopanib in locally advanced or metastatic renal cell carcinoma: results of a randomized phase III trial. *J. Clin. Oncol.* 2010; 28: 1061–1068.
7. Sternberg C.N., Hawkins R.E., Wagstaff J. i wsp. A randomized, double-blind phase III study of pazopanib in patients with advanced and/or metastatic renal cell carcinoma: final overall survival results and safety update. *Eur. J. Cancer.* 2013; 49: 1287–1296.
8. Escudier B., Porta C., Powles T. i wsp. Randomized, controlled, double-blind, cross-over trial assessing treatment preference for pazopanib versus sunitinib in patients with metastatic renal cell carcinoma: PISCES Study. *J. Clin. Oncol.* 2014; 32: 1412–1418.
9. Hurwitz H.I., Dowlati A., Saini S. i wsp. Phase I trial of Ppazopanib in patients with advanced cancer. *Clin. Cancer Res.* 2009; 15: 4220–4227.
10. Cella D., Kaiser K., Beaumont J. i wsp. Quality of life (QoL) among renal cell carcinoma (RCC) patients in a randomized double blind cross-over patient preference study of pazopanib (P) versus sunitinib (S). Presented at the European Society of Medical Oncology Congress, Vienna, September 28 – October 2, 2012.