

Aneta Dobrzyńska-Rutkowska

Centrum Onkologii Ziemi Lubelskiej im. Świętego Jana z Dukli

Długotrwała odpowiedź na leczenie pazopanibem w pierwszej linii u pacjenta z jasnokomórkowym rakiem nerki w stadium rozsiewu

Long-term first-line response to pazopanib in a patient with disseminated clear cell carcinoma

Adres do korespondencji:

Lek. Aneta Dobrzyńska-Rutkowska
 Centrum Onkologii Ziemi Lubelskiej
 im. Świętego Jana z Dukli
 ul. Jaczewskiego 7, 20-090 Lublin
 e-mail: aneta.rut77@gmail.com

Copyright © 2020 Via Medica
 ISSN 2450-1646

STRESZCZENIE

Rak nerki jest nowotworem złośliwym rozwijającym się, początkowo bezobjawowo, w miąższu nerki. Choroba zazwyczaj dotyczy jednej z nerek. Podstawową metodą leczenia tego nowotworu jest zabieg operacyjny. W sytuacji gdy doszło do powstania zmian przerzutowych, pacjenci mają możliwość leczenia nowoczesnymi terapiami dostępnymi w Polsce w ramach programów lekowych. Zaliczamy do nich inhibitory kinaz tyrozynowych (np. pazopanib, sunitynib, kabozantynib), immunoterapię (przeciwciało anti-PD1 — niwolumab), inhibitory szlaku m-TOR (temsirolimus, ewerolimus).

W pracy przedstawiono opis pacjenta leczonego pazopanibem w pierwszej linii leczenia rozlanego raka nerki, który odnosi korzyści z tej terapii.

Słowa kluczowe: rak jasnokomórkowy, inhibitory kinaz tyrozynowych, VEGFR, PDGFR

ABSTRACT

Kidney cancer is a malignant tumor that develops initially asymptotically in the renal parenchyma. The disease usually affects one of the kidneys. The main method of treating this cancer is surgery. In a situation where there is metastatic changes, patients have the option of treatment with modern therapies available in Poland as part of drug programs. These include tyrosine kinase inhibitors (e.g. pazopanib, sunitinib, cabozantinib), immunotherapy (anti-PD1 -nivolumab antibody), m-TOR pathway inhibitors (temsirolimus, everolimus).

The paper presents a description of a patient treated with pazopanib in the first line of treatment of metastatic kidney cancer, which benefits undoubtedly from this therapy.

Key words: clear cell carcinoma, tyrosine kinase inhibitors, VEGFR, PDGFR

Wstęp

Rak nerki to dość rzadko występujący nowotwór złośliwy wywodzący się z komórek nabłonkowych kanałków nerkowych. Jest to najczęstszy nowotwór złośliwy nerki (85%) i stanowi około 3% wszystkich nowotworów złośliwych w populacji ludzkiej. Występuje 2-krotnie częściej u mężczyzn niż u kobiet, a zachorowalność wzrasta z wiekiem i osiąga szczyt w szóstej dekadzie życia [1]. W Polsce rejestruje się średnio 4000 nowych przypadków

raka nerki rocznie [2]. Czynniki predysponujące do wystąpienia tego nowotworu to przede wszystkim palenie tytoniu, ekspozycja środowiskowa na arsen, kadm, azbest oraz pochodne ropy naftowej. Chorzy ze schyłkową niewydolnością nerek oraz osoby otyłe z długoletnim nadciśnieniem tętniczym mają również zwiększone ryzyko wystąpienia raka nerki [3]. Najczęstszym typem histologicznym jest rak jasnokomórkowy (70–80% przypadków raka nerki), a jego cechą charakterystyczną w obrazie mikroskopowym jest występowanie komórek o obfitej,

jasnej cytoplazmie — stąd nazwa tego nowotworu. Rak jasnokomórkowy występuje zwykle jako pojedyncza, dobrze odgraniczona zmiana, lecz niekiedy są to zmiany mnogie (np. w przebiegu zespołu von Hippel-Lindau). Charakteryzuje się skłonnością do tworzenia przerzutów drogą krwi, nawet wiele lat po radykalnym operacyjnym usunięciu guza pierwotnego. Uwzględniając biologię komórek raka nerki i jego wysoką aktywność metaboliczną, istotna w przypadku tego nowotworu jest angiogeneza i wszelkie aspekty z nią związane.

Obecnie w praktyce klinicznej w leczeniu przerzutowego raka nerki stosuje się leki z grupy inhibitorów kinaz tyrozynowych (TKI, *tyrosine kinase inhibitor*) i serynowo-treoninowych oraz przeciwciał monoklonalnych, takie jak: pazopanib, sunitynib, sorafenib, temsirolimus, ewerolimus, kabozantynib, bewacyzumab. Od niedawna również w drugiej linii leczenia w ramach programu lekowego stosuje się przeciwciało anti-PD-1 — niwolumab. W wielu badaniach klinicznych wykazano skuteczność każdego z wyżej wymienionych leków w leczeniu chorych z przerzutowym rakiem nerki [4–5].

Pazopanib jest działającym wielokierunkowo inhibitorem kinazy tyrozynowej, wykazującym zarówno działanie antyangiogenne, jak i przeciwnowotworowe. Jego aktywność jest skierowana przeciw receptorom czynnika wzrostu śródbłonna naczyń (VEGFR1, VEGFR2, VEGFR3), płytkopochodnego czynnika wzrostu (PDGFR- α i β), czynnika wzrostu fibroblastów (FGFR) i receptora czynnika komórek macierzystych (c-KIT). Na skutek zablokowania kilku szlaków metabolicznych, pazopanib hamuje angiogenezę guza i jego zdolność do tworzenia przerzutów. W 2009 roku Federalna Organizacja Leków i Żywności w Stanach Zjednoczonych zatwierdziła pazopanib w leczeniu zaawansowanego i przerzutowego raka nerki. W Polsce lek jest refundowany w ramach programu lekowego Ministerstwa Zdrowia od 2013 roku.

Opis przypadku

Pacjent w wieku 75 lat, w stanie ogólnym dobrym ECOG-1, zgłosił się do Poradni Chemioterapii Centrum Onkologii Ziemi Lubelskiej im. Świętego Jana z Dukli we wrześniu 2016 roku w celu kwalifikacji do leczenia z powodu zaawansowanego, przerzutowego raka nerki. Na podstawie wywiadu chorób przewlekłych ustalono, że był leczony z powodu nadciśnienia tętniczego od ponad 20 lat, cukrzycy typu 2 i dny moczanowej od 10 lat. W wywiadzie onkologicznym ustalono, że chory przeżył nefrektomię lewostronną w dniu 21 lutego 2014 roku z powodu guza nerki lewej — w rezonansie magnetycznym jamy brzusznej wykonanym przed zabiegiem opisano zmianę guzowatą nerki lewej wielkości około 7 cm o wyglądzie typowym dla raka jasnokomórkowego. Na

podstawie wyniku badania histopatologicznego stwierdzono raka jasnokomórkowego nerki (*clear cell renal cell carcinoma G2*). W badaniu tomograficznym klatki piersiowej, jamy brzusznej i miednicy małej wykonanym po zabiegu nefrektomii nie stwierdzono zmian metastatycznych. Ustalono stopień zaawansowania schorzenia na pT2N0M0, stadium II. Chory pozostawał pod opieką Poradni Onkologicznej i Urologicznej Centrum Onkologii Ziemi Lubelskiej im. Świętego Jana z Dukli.

W maju 2016 roku w badaniu tomograficznym stwierdzono obecność zmiany przerzutowej w zakresie kręgosłupa piersiowego na poziomie Th4-Th6. Z powodu objawów neurologicznych spowodowanych uciskiem rdzenia kręgowego na wyżej wymienionym poziomie, w dniu 10 czerwca 2016 roku wykonano pilną laminectomię Th2-Th7 z odbarczeniem rdzenia kręgowego w Oddziale Ortopedii Centrum Onkologii Ziemi Lubelskiej im. Świętego Jana z Dukli. Na podstawie badania histopatologicznego stwierdzono przerzut raka jasnokomórkowego. W dniu 5 lipca 2016 roku wykonano badanie tomograficzne kręgosłupa piersiowego, w opisie badania: „Stan po usunięciu guza Th4-Th6 z powodu zmiany przerzutowej z laminectomią w zakresie Th2-Th7. Osteolityczna przebudowa trzonów kręgowych Th4, Th5 i Th6, patologiczna masa wpukła się w obręb kanału kręgowego na wysokości Th4/Th5, Th5/Th6 z uciskiem struktur wewnątrzkanalowych. Destrukcyjność wyrostków poprzecznych i nasad łuków strony lewej wymienionych trzonów. Naciek obejmuje tylny odcinek żebra V strony lewej, staw głowy żebra oraz odcinkowo żebro IV i V po stronie lewej oraz w niewielkim stopniu śródpiersie tylne. Wielopoziomowa stabilizacja kręgow od Th2 do Th7. Widoczne liczne drobne węzły chłonne szyjne oraz węzły chłonne przytchawicze prawe do 9 mm w osi krótkiej”. W dniach 8–22 lipca 2016 roku przeprowadzono paliatywną radioterapię kręgosłupa piersiowego. Podano dawkę 30 Gy/g. Leczenie przeprowadzono bez istotnych powikłań. W dniu 24 sierpnia 2016 roku wykonano dodatkowo rezonans magnetyczny odcinka Th3-L5 kręgosłupa, w badaniu stwierdzono przebudowę trzonów Th5, Th6, Th7 z patologicznym naciekiem, który obejmował lewe VI żebro i przylegające mięśnie głębokie grzbietu z uciskiem i przemieszczeniem worka oponowego na stronę prawą. Wielkość nacieku: 29 × 56 mm. Dodatkowo opisywano złamanie trzonu Th6 z obniżeniem wysokości kręgu o około 40% w porównaniu z kręgami sąsiednimi. Morfologia rdzenia kręgowego była prawidłowa. W dniu 14 września 2016 roku wykonano dodatkowo badanie tomograficzne klatki piersiowej, jamy brzusznej i miednicy małej: poza znaną klinicznie zmianą w zakresie kręgosłupa piersiowego — płuca bez zmian patologicznych, jama brzuszna i miednica mała bez istotnych odchyleń od normy. Badania laboratoryjne: morfologia krwi bez odchyleń, nieznacznie podwyższone parametry nerkowe: kreatynina 1,8 mg/dl,

mocznik 56 mg/dl, poza tym bez innych odchyłań w badaniach biochemicznych. W klasyfikacji *Memorial Sloan Kettering Cancer Center* (MSKCC) uzyskano 1 pkt i ustalono rokowanie jako pośrednie. Pacjent został zakwalifikowany do programu lekowego Ministerstwa Zdrowia: pazopanib w pierwszej linii leczenia rozsianego raka nerki. W dniu 28 września 2016 roku podano pierwszy kurs pazopanibu w dawce należnej 800 mg na dobę. Kontrolny rezonans magnetyczny kręgosłupa Th3-L5 wykonano po podaniu 3 kursów pazopanibu: przebudowa trzonu Th5, Th6 i Th7, naciek obejmujący lewe żebro 29 x 56 mm — wymiary porównywalne z badaniem poprzednim. W badaniu tomograficznym klatki piersiowej, jamy brzusznej i miednicy małej wykonanym po 3 kursach leczenia nie stwierdzono obecności nowych zmian metastatycznych. Pozostałe zmiany według kryteriów Recist 1.1 oceniono jako stabilne (SD, stabilizacja schorzenia). Pacjenta zakwalifikowano do kontynuacji leczenia pazopanibem. W kolejnych badaniach obrazowych wykonywanych co 12 tygodni terapii utrzymywała się stabilizacja schorzenia według kryteriów Recist 1.1. W dniu 11 czerwca 2018 roku w wykonanej tomografii komputerowej jamy brzusznej i miednicy małej w wątrobie pojawiły się drobne zmiany hipodensyjne w segmencie 8. — wielkości 5 mm, w segmencie 4/8 — wielkości 5 mm. Wykonano rezonans magnetyczny jamy brzusznej i stwierdzono obecność łagodnych torbieli w wątrobie — brak zmian przerzutowych. Dodatkowo z uwagi na wzrost transaminaz: AST-170, ALT-157 (ponad 3-krotność normy, toksyczność wątrobową w st. II) włączono leczenie hepatoprotekcyjne między innymi ornityną i preparatami zawierającymi fosfolipidy. Kontynuowano leczenie pazopanibem w dawce należnej według charakterystyki produktu leczniczego. Po 7 dniach wykonano kontrolne badania laboratoryjne: AST — 89, ALT — 75. Aktualnie chory jest w trakcie 37. kursu pazopanibu — przyjmuje lek w dawce 1 × 800 mg/dobę. Stan ogólny pacjenta pozostaje dobry, ECOG-1, nie zgłasza żadnych dolegliwości. Badania laboratoryjne są w granicach normy (poza utrzymującymi się podwyższonymi parametrami nerkowymi, ale na stabilnym poziomie, parametry wątrobowe uległy

normalizacji). Ostatnia ocena skuteczności terapii pazopanibem — tomografia komputerowa klatki piersiowej, jamy brzusznej i miednicy małej została wykonana dnia 26 listopada 2019 roku — nadal utrzymuje się stabilizacja schorzenia według kryteriów Recist 1.1. Następną oceną skuteczności leczenia jest zaplanowana na koniec lutego 2020 roku.

Podsumowanie

Terapia lekami ukierunkowanymi molekularnie jest niezaprzeczalnie „przełomem” w leczeniu przerzutowego raka nerki. Bardzo istotna jest współpraca lekarz–pacjent w celu zminimalizowania wystąpienia działań niepożądanych i utrzymania należnej dawki stosowanych leków. Opisany pacjent odnosi korzyści z terapii pazopanibem zarówno w zakresie czasu wolnego od progresji, jak i poprawy jakości życia związanej z brakiem postępu choroby. Leczenie jest prowadzone od 37 miesięcy i poza epizodem toksyczności wątrobowej w stopniu 2., nie zaobserwowano istotnych działań niepożądanych w przebiegu tej terapii. Chory czuje się dobrze, nie zgłasza żadnych dolegliwości, neguje dolegliwości bólowe. W badaniach obrazowych uzyskano stabilizację schorzenia według kryteriów Recist 1.1 utrzymującą się w kolejnych badaniach obrazowych oceniających skuteczność leczenia.

Piśmiennictwo

1. Eble J.N., Sauter G., Epstein J.I., Sesterhenn I.A. Pathology and genetics of tumours of the urinary system and male genital organs. Lyon: IARC Press 2004: 9–88.
2. Wojciechowska U., Didkowska J., Tarkowski W. i wsp. Nowotwory złośliwe w Polsce w 2004 roku. Warszawa, Centrum-Instytut, Warszawa 2006.
3. Jemal A., Siegel R., Xu J., Ward E. Cancer statistics. C.A. Cancer. J. Clin. 2010; 60: 277.
4. Yu M.C., Mack T.M., Hanisch R. i wsp. Ciga-rette smoking, obesity, diuretic use, and coffee consumption as risk factors for renal cell carcinoma. J. Natl. Cancer Inst. 1986; 77: 351–356.
5. Whittemore A.S., Paffenbarger R.S., Anderson K., Lee J.E. Early precursors of urogenital cancers in former college men. J. Urol. 1984; 132: 1256–1261.