

Aleksandra Pałamarz-Żarczyńska

Oddział Onkologii Klinicznej, Dolnośląskie Centrum Onkologii we Wrocławiu

Zaawansowany rak nerkowokomórkowy z pośrednim rokowaniem — opis przypadku — spersonalizowane podjęcie decyzji terapeutycznych

Advanced renal cell carcinoma with intermediate prognosis — a case report — personalized therapeutic decision making

Adres do korespondencji:

Lek. Aleksandra Pałamarz-Żarczyńska
 Oddział Onkologii Klinicznej,
 Dolnośląskie Centrum Onkologii
 we Wrocławiu
 pl. Hirszfelda 12, 53–413 Wrocław
 e-mail: ola.97@neostrada.pl

Copyright © 2020 Via Medica
 ISSN 2450–1646

STRESZCZENIE

Nowotwory złośliwe nerki stanowią około 3% wszystkich nowotworów złośliwych w Polsce. Rak nerkowokomórkowy wywodzący się z komórek kory nerkowej jest najczęściej występującym nowotworem nerki (ok. 80% wszystkich złośliwych guzów nowotworowych nerki) — głównie z komponentą jasnokomórkową.

Opisano przypadek 55-letniego chorego z rozpoznaniem rozsiewem raka jasnokomórkowego nerki do płuc, trzonu L1 i węzłów okołoaortalnych, leczonego w pierwszej linii pazopanibem. U pacjenta przez cały obserwowany 20-miesięczny okres terapii, poza dwoma bezobjawowymi incydentami neutropenii, jednorazowym wzrostem poziomu TSH (uregulowanym suplementacją lewotyroksyny) i nieistotnie metabolicznie pojawiającymi się okresowo luźnymi stolcami, nie odnotowano pogorszenia stanu ogólnego i symptomów zespołu zmęczenia.

Ze względu na brak molekularnych czynników predykcyjnych dla leków stosowanych w leczeniu zaawansowanego raka nerki, wybór terapii musi się opierać na profilu toksyczności danego leku z uwzględnieniem wieku chorego, stanu jego sprawności ogólnej, współistnienia chorób towarzyszących i dynamiki schorzenia nowotworowego.

Słowa kluczowe: rak nerkowokomórkowy, pazopanib, spersonalizowana terapia

ABSTRACT

Malignant neoplasms in kidneys represent about 3% of all malignant neoplasms in Poland. Renal cell carcinoma originating from renal cortical cells is the most common kidney cancer (about 80% of all malignant neoplasms of the kidney) — mainly with a clear cell component.

The case of a 55 years old patient diagnosed with dissemination of renal clear cell carcinoma to the lungs, L1 vertebra and para-aortic nodes treated with pazopanib as first line treatment was described. The patient was observed during the 20 months treatment period — except for two asymptomatic neutropenia incidents, a one-off increase in TSH level (regulated levothyroxine supplementation) and metabolic insignificant loose stools which temporarily occurred- deterioration of general condition nor fatigue syndrome had not been observed.

Due to a lack of molecular predictive factors for drugs that can be used in the treatment of advanced kidney cancer, the choice of therapy must be based on the given drug toxicity profile, patient's age, general condition, coexistence of concomitant diseases and the disease progression.

Key words: renal cell carcinoma, pazopanib, personalized therapy

Wstęp

Nowotwory złośliwe nerki stanowią około 3% wszystkich nowotworów złośliwych w Polsce. Rak nerkowokomórkowy wywodzący się z komórek kory nerkowej jest najczęściej występującym nowotworem nerki (ok. 80% wszystkich złośliwych guzów nowotworowych nerki) — głównie z komponentą jasnokomórkową.

W 2016 roku w Polsce zanotowano około 2,5% u kobiet i 3,8% u mężczyzn nowych zachorowań na raka nerki spośród wszystkich nowotworów złośliwych. Zachorowalność wzrasta wraz z wiekiem. Większość zachorowań (80%) obserwuje się po 55 roku życia — szczyt przypada na 8. dekadę życia. Mężczyźni chorują dwukrotnie częściej niż kobiety [1, 2].

Poprawa w dostępności do badań diagnostycznych doprowadziła do zwiększenia odsetka wykrywanych zmian w młodszych grupach wiekowych i w niższym stopniu zaawansowania. U około 30% chorych rak nerkowokomórkowy jest wykrywany już w stadium pierwotnego uogólnienia. Ryzyko wystąpienia przerzutów metachronicznych wynosi około 30–40%. Przerzuty te pojawiają się nawet po wielu latach od radykalnego leczenia operacyjnego [2, 3].

W ocenie rokowania stosuje się kilka modeli prognostycznych. Jedną z nich jest skala MSKCC (*The Memorial Sloan Kettering Cancer Centre*), inaczej zwana skalą Motzera, oraz jej nowsza modyfikacja — skala IMDC (*International Metastatic Renal Cell Carcinoma Database Consortium*), która obejmuje ocenę 6 parametrów: stan ogólnej sprawności chorego, poziom hemoglobiny, czas, jaki upłynął od rozpoznania choroby do wystąpienia przerzutów, skorygowane stężenie wapnia w surowicy krwi, liczbę płytek oraz liczbę neutrofilów w krwi obwodowej. Na podstawie tych modeli pacjenci są klasyfikowani do poszczególnych grup rokowniczych o korzystnym, pośrednim bądź niekorzystnym rokowaniu [4].

W leczeniu systemowym rozsianego raka nerki o korzystnym lub pośrednim rokowaniu w pierwszej linii zarejestrowano cytokiny oraz leki ukierunkowane molekularnie: sunitynib, pazopanib, bewacyzumab z interferonem alfa oraz sorafenib. W przypadku niekorzystnego rokowania w standardowym leczeniu w pierwszej linii jest stosowany temsrolimus.

Jednak, mając na uwadze dane dotyczące skuteczności i profilu bezpieczeństwa ocenione na podstawie badań klinicznych III fazy w pierwszej linii leczenia uogólnionego raka nerki u pacjentów z grupy o korzystnym i pośrednim rokowaniu według zaleceń ESMO (*European Society of Medical Oncology*) oraz uwzględniając aktualne możliwości finansowania w onkologii w Polsce (programy lekowe), istnieje możliwość wyboru w zastosowaniu pomiędzy pazopanibem i sunitynibem, które są inhibitorami kinaz tyrozynowych (TKI, *tyrosine kinase inhibitors*).

Opis przypadku

Mężczyzna w wieku 55 lat, po przebytej w sierpniu 2012 roku nefrektomii radykalnej prawej (*carcinoma clarocellulare G1*) oraz po usunięciu guza węzłowego przestrzeni zaotrzewnowej okolicy żyły nerkowej lewej (14.11.2017 r.) — badanie histopatologiczne: *metastases carcinomatosae in lymphonodulos (3/3)* — *clear cell renal carcinoma*, zgłosił się do Poradni Onkologii Klinicznej w Dolnośląskim Centrum Onkologii z opisami wykonanych pooperacyjnie badań tomografii komputerowej, na podstawie których rozpoznano rozsiew raka nerki do płuc, trzonu L1 oraz węzłów okołoaortalnych.

Ze względu na opisywaną destrukcję trzonu L1 oraz towarzyszące bóle u chorego zastosowano radioterapię stereotaktyczną — w lutym 2018 roku otrzymał dawkę 30 Gy w 5 frakcjach na obszar zmiany węzłowej i naciek w trzonie L1.

Pacjent został zakwalifikowany do grupy o pośrednim rokowaniu według skali Motzera i po spełnieniu wszystkich kryteriów programu lekowego dotyczącego leczenia pierwszego rzutu w przypadku zaawansowanego raka nerki z wykorzystaniem pazopanibu, w dniu 29.03.2018 roku rozpoczął 1. kurs.

W dniu 27.04.2018 roku pacjent zgłosił się w terminie 2. kursu — tolerancja leczenia dobra. Ze względu na utrzymujące się dolegliwości związane z destrukcją trzonu L1 został zakwalifikowany do zabiegu neurochirurgicznego stabilizującego ten odcinek kręgosłupa, który wykonano 21.05.2018 roku.

W dniu 30.05.2018 roku pacjent rozpoczął 3. kurs pazopanibu — tolerancja leczenia dobra. W badaniach laboratoryjnych: prawidłowe parametry morfotyczne krwi, aktywność transaminaz, poziom TSH oraz wykładniki wydolności nerek w granicach normy. Po 4. kursie obserwowano bezobjawową neutropenię (0,78 tys./ μ l), dlatego 5. kurs podano z tygodniowym opóźnieniem, po normalizacji liczby neutrofilów. W czerwcu 2018 roku w kontrolnym badaniu obrazowym wykazano znaczącą regresję pakietu węzłowego w przestrzeni zaotrzewnowej i stabilizację w płucach oraz w obrębie trzonu L1. Kolejne kursy chory przyjmował bez objawów ubocznych, w dobrym samopoczuciu, a kontrolne parametry laboratoryjne krwi były w zakresie normy.

W grudniu 2018 roku po 8. kursie zaobserwowano wzrost poziomu TSH (7,06 μ IU/ml). Chorego konsultowano endokrynologicznie — otrzymał lewotyroksynę w suplementacji z następną normalizacją poziomu TSH przy kolejnych kontrolach. Przy 12. kursie chory zgłosił okresowo pojawiające się nudności oraz luźne stolce (do 3/dobę), które regulował loperamidem. Po 14. kursie w dniu 05.06.2019 roku obserwowano ponownie incydent bezobjawowej neutropenii (0,75 tys./ μ l; WBC 2,22 tys./ μ l).

Kolejne kontrole obrazowe w listopadzie 2018 roku, lutym 2019 roku i w maju 2019 roku wykazały niewielką

regresję zmian w płucach oraz stabilizację w przestrzeni zaotrzewnowej i nacieku w trzonie L1, a w wykonanych kontrolnych badaniach tomografii komputerowej w lipcu 2019 roku i w październiku 2019 roku — stabilizację po obu stronach przepony.

Pacjent do czasu ukończenia artykułu (11.2019 r.) kontynuował program lekowy z pazopanibem.

Przez cały obserwowany okres terapii (20 mies.) pacjent nie zgłaszał istotnego pogorszenia stanu ogólnego, nie przejawiał symptomów zmęczenia. Jedynymi obserwowanymi objawami ubocznymi dotychczasowego leczenia były dwa incydenty bezobjawowej neutropenii, podwyższenie poziomu TSH po 8. kursie, który uregulowano suplementacją lewotyroksyny, oraz nieistotne metabolicznie okresowo pojawiające się luźne stolce, które ustępowały po doraźnym zastosowaniu loperamidu. W trakcie stosowanego leczenia uzyskano początkowo regresję z następową stabilizacją zmian metastycznych w płucach i w przestrzeni zaotrzewnowej oraz utrzymano stabilizację nacieków w trzonie L1. Parametry biochemiczne w badaniach laboratoryjnych wydolności wątroby i nerek były przez cały czas prawidłowe.

Podsumowanie

Z powodu braku molekularnych czynników predykcyjnych dla leków stosowanych w leczeniu raka nerki wybór terapii opiera się przede wszystkim na profilu toksyczności danego leku, który dobiera się, uwzględniając wiek chorego, stan jego sprawności ogólnej, współistnienie chorób towarzyszących i dynamikę schorzenia nowotworowego.

W opisywanym przypadku wobec przypisanego pośredniego stopnia ryzyka według skali MSKCC u pacjenta zastosowano pazopanib w pierwszym rzucie leczenia, kierując się wynikami prospektywnego badania PISCES i badania COMPARZ. W pierwszym z tych badań porównywano preferencje pacjenta oraz jakość życia i bezpieczeństwo terapii pazopanibem i sunitynibem w przerzutowym raku nerkowokomórkowym. Pazopanib wybrało 70% pacjentów, sunitynib — 22% pacjentów, a 8% pacjentów nie miało zdania. Pacjenci, wybierając pazopanib, zgłaszali mniej nasilone uczucie zmęczenia, astenii, rzadsze występowanie zespołu ręka–stopa, rzadziej zgłaszali bolesność w jamie ustnej i gardle oraz lepszą jakość życia. Natomiast pacjenci, którzy wskazali sunitynib, zgłaszali mniejszą częstotliwość biegunek. Preferencje lekarzy w większości były również zgodne z ich pacjentami — 61% wybrało pazopanib i 22% — sunitynib [5].

W drugim badaniu — COMPARZ — porównywano pazopanib i sunitynib wykazując, że pazopanib nie jest gorszym lekiem od sunitynibu w zakresie osiągnięcia czasu przeżycia wolnego od progresji (PFS, *progression-free*

survival) (8,4 vs. 9,5 mies.) i czasu przeżycia całkowitego (OS, *overall survival*) (28,4 vs. 29,3 mies., $p = 0,28$), oraz odnotowano wyższy odsetek obiektywnych odpowiedzi (ORR, *objective response rate*) w grupie przyjmującej pazopanib (31% vs. 25%, $p = 0,03$). Uwzględniając działania niepożądane, sunitynib w porównaniu z pazopanibem różnił się częstością występowania zmęczenia (63% vs. 55%), zespołu ręka–stopa (50% vs. 29%), trombocytopenii (78% vs. 41%), leukopenii (78% vs. 43%), anemii (60% vs. 31%), niedoczynności tarczycy (24% vs. 12%) czy zaburzeń żołądkowo-jelitowych (24% vs. 14%). Nie stwierdzono różnicy w zakresie występowania częstości symptomów kardiotoxyczności (13% vs. 11%). Charakterystycznym dla pazopanibu działaniem niepożądanym była hepatotoksyczność — obserwowano wzrost aktywności aminotransferazy alaninowej (AIAT) (60% vs. 43%) oraz wzrost poziomu bilirubiny (36% vs. 27%). Śmiertelne powikłania stanowiły 2% w grupie stosującej pazopanib i 3% w grupie z terapią sunitynibem. Ocena jakości życia, tak jak w badaniu PISCES, była korzystniejsza dla pazopanibu [6].

Wybierając lek w pierwszej linii terapii, należy brać pod uwagę profil bezpieczeństwa dla pacjenta. Korzystniejszy profil działań niepożądanych w przypadku pazopanibu przemawia za tym, że jest on dobrą opcją terapeutyczną dla pacjentów z gorszą sprawnością ogólną, ze współistnieniem schorzeń hematologicznych. Mając na względzie udokumentowaną porównywalną skuteczność obu leków, u pacjentów z uszkodzoną wątrobą należy rozważyć włączenie sunitynibu.

Pazopanib i sunitynib, będąc opcją terapeutyczną w pierwszej linii dla pacjentów z uogólnionym rakiem nerki z korzystnym i pośrednim rokowaniem, mają podobną skuteczność, ale różnią się profilem toksyczności. Lekarz jest zobowiązany do oceny szczegółowej stanu zdrowia pacjenta i po przedyskutowaniu z nim możliwości terapeutycznych, powinien podjąć spersonalizowane decyzje o wyborze leku.

Piśmiennictwo

1. 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/\(15.05.2018\)](http://onkologia.org.pl/raporty/(15.05.2018)).
2. Chmielowiec M., Kwaśniewska D., Stec R. The use of tyrosine kinase inhibitors in the treatment of patients with renal cell carcinoma — how to make the right choice? *Personalized Oncology 2019*, numer specjalny, 1–3.
3. Jassem J., Krzakowski M. Nowotwory układu moczowo-płciowego. *Via Medica*, Gdańsk 2013: 4, 14–59.
4. Escudier B., Porta C., Schmidinger M. i wsp. ESMO Guidelines Committee. Renal cell carcinoma. *ESMO Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up*. *Ann. Oncol.* 2016; 27 (supl. 5): v58–v68. doi: 10.1093/annonc/mdw328, indexed in Pubmed:27664262.
5. Escudier B., Porta C., Bono P. 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 (14): 1412–1418.
6. 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.

