



CZASOPISMO POLSKIEGO TOWARZYSTWA ONKOLOGII KLINICZNEJ



Onkologia

W PRAKTYCE KLINICZNEJ
— EDUKACJA

ISSN 2450-1646

2020, tom 6, suplement B



Rak nerki

Pod redakcją

Macieja Krzakowskiego

ONKOLOGIA W PRAKTYCE KLINICZNEJ — EDUKACJA

Dwumiesięcznik Polskiego Towarzystwa Onkologii Klinicznej

www.journals.viamedica.pl/onkologia_w_praktyce_klin_edu

Redaktor Naczelny

prof. dr hab. med. Maciej Krzakowski

Zastępcy Redaktora Naczelnego

prof. dr hab. med. Andrzej Kawecki
prof. dr hab. med. Piotr Potemski
prof. dr hab. med. Piotr Rutkowski
prof. dr hab. med. Krzysztof Składowski
prof. dr hab. med. Piotr Wysocki

Rada Naukowa

dr Edita Baltruskeviciene (Vilnius, Lithuania)
prof. Tomasz M. Beer (Portland, USA)
prof. Bartosz Chmielowski (Los Angeles, USA)
dr med. Joanna Didkowska
dr hab. med. Renata Duchnowska
dr Rick Haas (Leiden, The Netherlands)
dr med. Beata Jagielska
dr med. Jerzy Jarosz
prof. dr hab. med. Jacek Jassem
prof. dr hab. med. Arkadiusz Jezierski
prof. dr hab. med. Jan Kornafel
prof. dr hab. med. Jan Kulpa
prof. dr hab. med. Radziław Kordek

dr hab. med. Maria Litwiniuk
dr med. Aleksandra Łacko
prof. Ruggero De Maria (Rome, Italy)
dr Mario Mandala (Bergamo, Italy)
dr hab. med. Radosław Mądry
dr med. Janusz Meder
dr hab. med. Sergiusz Nawrocki
prof. dr hab. med. Włodzimierz Olszewski
prof. dr hab. med. Maria Podolak-Dawidziak
dr hab. med. Barbara Radecka
prof. dr hab. med. Tadeusz Robak
prof. dr hab. med. Kazimierz Roszkowski
prof. dr hab. med. Piotr Rutkowski
dr hab. med. Ewa Sierko
dr Silvia Stacchiotti (Milan, Italy)
dr Ryszard Szydło (London, UK)
prof. dr hab. med. Jerzy Walecki
prof. dr hab. med. Jan Walewski
prof. dr hab. med. Krzysztof Warzocha
prof. dr hab. med. Marek Wojtukiewicz
dr Agnieszka Wozniak (Leuven, Belgium)
prof. Christoph Zielinski (Vienna, Austria)

Redaktor Prowadzący

Izabela Hallmann

Opinie prezentowane w artykułach nie muszą być zgodne z opiniami Redakcji

Onkologia w Praktyce Klinicznej — Edukacja (ISSN 2450–1646) jest czasopismem wydawanym 6 razy w roku przez:

VM Media sp. z o.o. VM Group sp.k.
ul. Świętokrzyska 73, 80–180 Gdańsk
Tel.: (58) 320 94 94, faks: (58) 320 94 60
e-mail: redakcja@viamedica.pl,
<http://www.viamedica.pl>, wap.viamedica.pl



Adres Redakcji

Klinika Nowotworów Płuca i Klatki Piersiowej
Narodowy Instytut Onkologii im. Marii Skłodowskiej-Curie
— Państwowy Instytut Badawczy
ul. Roentgena 5, 02–781 Warszawa
Tel.: (22) 546 21 69
e-mail: sekretariat4@coi.waw.pl

Prenumerata

Cena prenumeraty dla odbiorców indywidualnych z Polski wynosi 75 zł za prenumeratę elektroniczną, 99 zł za prenumeratę papierową oraz 135 zł za prenumeratę papierową + elektroniczną. Dla instytucji z Polski wynosi 150 zł za prenumeratę elektroniczną, 198 zł za prenumeratę papierową oraz 250 zł za prenumeratę papierową + elektroniczną. Wpłaty, z czytelnym adresem, należy przysyłać na konto:

VM Media sp. z o.o. VM Group sp.k., Bank BGŻ BNP Paribas SA
24 1600 1303 0004 1007 1035 9150

Zamówienia drogą elektroniczną: www.journals.viamedica.pl/onkologia_w_praktyce_klin_edu

Reklamy: należy kontaktować się z wydawnictwem Via Medica, tel.: (058) 326 78 20; dsk@viamedica.pl

Redakcja nie ponosi odpowiedzialności za treść reklam.

Wszelkie prawa zastrzeżone, włącznie z tłumaczeniem na języki obce. Żaden fragment tego czasopisma zarówno tekstu, jak i grafiki nie może być wykorzystywany w jakiegokolwiek formie. W szczególności zabronione jest dokonywanie reprodukcji oraz przekładanie na język mechaniczny lub elektroniczny, a także utrwalanie w jakiegokolwiek postaci, przechowywanie w jakimkolwiek układzie pamięci oraz transmitowanie, czy to w formie elektronicznej, mechanicznej czy za pomocą fotokopii, mikrofilmu, nagrań, skanów bądź w jakiegokolwiek inny sposób, bez wcześniejszej pisemnej zgody wydawcy. Prawa wydawcy podlegają ochronie przez krajowe prawo autorskie oraz konwencje międzynarodowe, a ich naruszenie jest ściągane pod sankcją karną.

Nota prawna: <http://czasopisma.viamedica.pl/owpk/about/legalNote>

Zasady edycji i informacje dla autorów: wszelkie informacje dotyczące zakresu tematycznego pisma, zasad deponowania prac, przebiegu procesu recenzji i publikacji tekstów zamieszczono na stronie internetowej <http://czasopisma.viamedica.pl/owpk>



Copyright © 2020 Via Medica

ONKOLOGIA

W PRAKTYCE KLINICZNEJ

— EDUKACJA

Dwumiesięcznik Polskiego Towarzystwa Onkologii Klinicznej

www.journals.viamedica.pl/onkologia_w_praktyce_klin_edu

2020, tom 6, suplement B

WPROWADZENIE

Maciej Krzakowski B1

PRACE KAZUISTYCZNE (CASE REPORTS)

Pazopanib w długotrwałym leczeniu chorego na rozsialego 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?

Karina Wieczorska, Małgorzata Stolarek B3

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

Aneta Dobrzyńska-Rutkowska B11

Zastosowanie pazopanibu w leczeniu raka nerkowokomórkowego — opis przypadku

Pazopanib in advanced renal cell carcinoma — case report

Jolanta Błaszczyk-Mnich B14

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

Aleksandra Pałamarz-Żarczyńska B17

Wprowadzenie

Rak nerkowokomórkowy stanowi na świecie około 3–5% wszystkich nowotworów rozpoznawanych u osób dorosłych. Nowotwór występuje niemal 2-krotnie częściej u mężczyzn i głównie po 60. roku życia. W Polsce rak nerkowokomórkowy jest rozpoznawany rocznie u około 5000 osób, a zachorowalność stopniowo zwiększa się (w ciągu ostatniej dekady liczba zachorowań wzrosła z ok. 3800 do ok. 5000 rocznie). W chwili rozpoznania rak nerkowokomórkowy ma najczęściej (ok. 70% chorych) zaawansowanie miejscowe lub regionalne, ale u około 30% chorych pierwotnie występują przerzuty w odległych narządach. Niestety — u niemal połowy chorych z rozpoznaniem wczesnego raka nerkowokomórkowego, którzy są leczeni chirurgicznie z założeniem radykalnym, w ciągu dalszej obserwacji występują przerzuty (niekiedy po bardzo wielu latach, co uzasadnia potrzebę prawidłowej obserwacji). Wymieniony fakt jest przyczyną ogólnie niezadowalającego rokowania chorych na raka nerkowokomórkowego — w Polsce wskaźnik 5-letniego przeżycia ogółem (wszystkie stopnie zaawansowania pierwotnego) wynosi około 45% i jest o około 10% mniejszy od średniego dla Europy.

Możliwości uzyskania lepszego rokowania chorych na raka nerkowokomórkowego należy szukać w odpowiednio wczesnym wykrywaniu nowotworu, co oznacza rozpoznanie w stadium umożliwiającym radykalne postępowanie chirurgiczne. W przeszłości rak nerkowokomórkowy rozpoznawano na podstawie wystąpienia tak zwanej triady objawów (ból i wyczuwalny guz w okolicy lędźwiowej oraz krwiomocz), co zwykle było sygnałem znacznego zaawansowania nowotworu. Obecnie jest najczęściej (50–80% rozpoznań) wykrywany przypadkowo podczas badań ultrasonograficznych lub tomografii komputerowej jamy brzusznej, które są wykonywane z innych powodów. Częstsze wykonywanie badań ultrasonograficznych może zmniejszyć odsetek chorych z rozpoznaniem zaawansowanego raka nerkowokomórkowego.

Postępowanie w raku nerkowokomórkowym powinno polegać na współdziałaniu urologów i onkologów podczas planowania diagnostyki i leczenia. Podstawową metodą leczenia wczesnego raka nerkowokomórkowego jest resekcja nerki z nowotworem, przy czym — w zależności od sytuacji klinicznej — nefrektomia może być radykalna (wycięcie całej nerki) lub tak zwana oszczędzająca (wycięcie części nerki z guzem przy zachowaniu odpowiedniego marginesu). Wycięcie częściowe lub całkowite ma zastosowanie w leczeniu radykalnym oraz u chorych na uogólnione nowotwory.

Ewolucja możliwości leczenia chorych na raka nerkowokomórkowego jest ściśle związana z wprowadzeniem leków z grupy inhibitorów kinaz tyrozynowych hamujących tworzenie nowych naczyń krwionośnych (leczenie antyangiogenne) oraz nowoczesnej immunoterapii polegającej na blokowaniu tak zwanych punktów kontroli immunologicznej i zwiększających aktywność limfocytów T w zwalczaniu komórek nowotworu. Kwalifikowanie do leczenia antyangiogennego polega na wykorzystaniu tak zwanych kryteriów rokowniczych (3 grupy rokownicze). Obecnie w Polsce wymienione leki mogą być — zgodnie z zapisami programu — stosowane w dwóch liniach, ale naukowo uzasadnione byłoby stworzenie możliwości leczenia trzeciej linii w sekwencji.

Jednym z inhibitorów kinaz tyrozynowych jest pazopanib, który jest — obok sunitynibu — jednym z najczęściej stosowanych leków w postępowaniu pierwszej linii. Właściwe kwalifikowanie chorych oraz odpowiednie postępowanie podczas stosowania pazopanibu warunkuje uzyskanie oczekiwanych wyników. Opisy przypadków — przedstawione w obecnym suplemencie czasopisma „Onkologia W Praktyce Klinicznej” — powinny się przyczynić do lepszego wykorzystania leczenia pazopanibem chorych na zaawansowanego raka nerkowokomórkowego.

Prof. dr hab. n. med. Maciej Krzakowski
Narodowy Instytut Onkologii im. Marii Skłodowskiej-Curie
— Państwowy Instytut Badawczy w Warszawie

Karina Wieczorska, Małgorzata Stolarek

Oddział Onkologii, Mazowiecki Szpital Specjalistyczny w Radomiu

Pazopanib w długotrwałym leczeniu chorego na rozsialego 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 rozsialego, jasnokomórkowego raka nerki (ccRCC) 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 rozsialego 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). Obecnie w 2020 roku w Polsce istnieje możliwość leczenia w pierwszej linii chorych na rozsialego 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 COMPARE. 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 rozsialego 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 man, 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 nadowego migotania przedsionków, w styczniu 2017 roku zgłosił się do lekarza pierwszego kontaktu z 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 µg/dl (przy normie od 70 µg/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 podejrzane o charakter przerzutowy, o średnicy około 20 mm, oraz poszerzenie węzł płucnych. W badaniu ultrasonograficznym jamy brzusznej uwidocznił guz górnego bieguna nerki prawej o wymiarach 3,6 × 3,4 cm, wypuklający 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 34×36 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 38×36 mm, węzłów chłonnych po stronie prawej przy odnodze przepony o wielkości 16 mm i 17 mm, węzła chłonnego okołoaortalnego o wielkości 19×15 mm, podejrzanego o charakter przerzutowy guzka nadnercza prawego o wymiarach 9×12 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 9×12 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 KDIO 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 łóżu 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 odchyleń od normy w badaniach laboratoryjnych (wybrane wyniki badań chorego przedstawiono w tabeli 1).

Leczenie pazopanibem rozpoczęto w dniu 4.08.2017 roku w dawce należytnej 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./ μ l]; Ne — neutrofile [tys./ μ l]; Limf — limfocyty [tys./ μ l]; NRL (*neutrophil-to-lymphocyte ratio*) — stosunek liczby neutrofilów do limfocytów; HgB — hemoglobina [g/dl]; PLT — płytki krwi [tys./ μ 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 [μ 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 następowym zwiększeniem do 600 mg/d. W 5. tygodniu leczenia uzyskano normalizację stężeń aminotransferaz i ustąpienie biegunki. Nie stwierdzono żadnych odchyleń 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 łóża 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 następowym 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 przyszciennej 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 rozsiańego 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 rozsiańego 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.

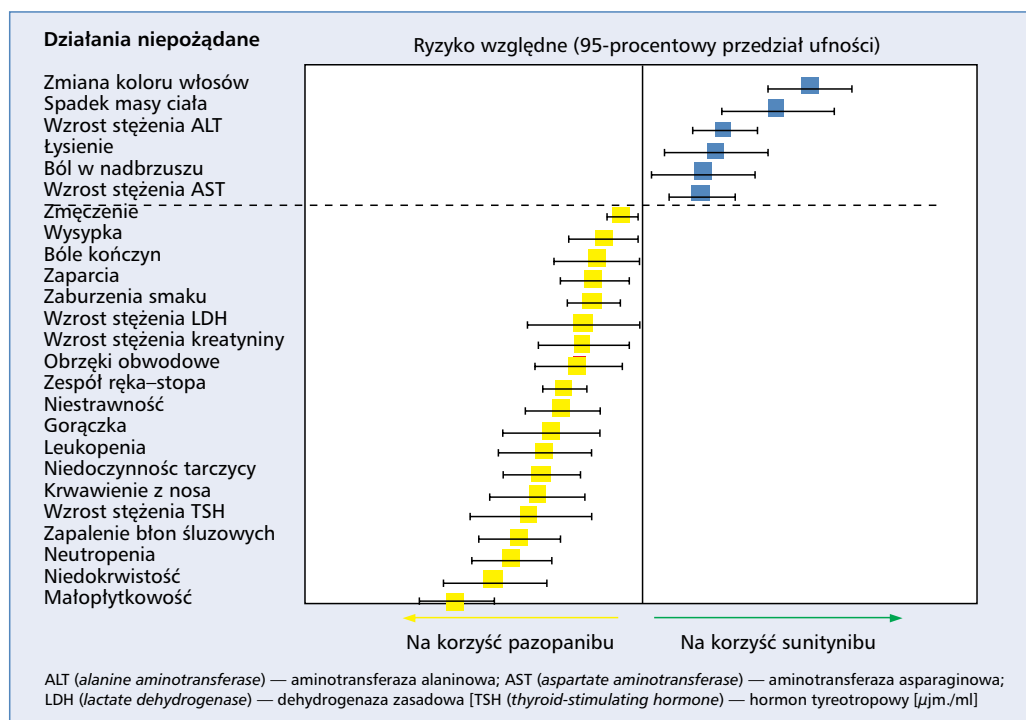
Pazopanib to doustny inhibitor angiogenezy, którego cel molekularny związany jest z receptorem naczyniowego czynnika wzrostu śródbłonka (VEGF, *vascular endothelial growth factor*), receptorem płytkopochodnego czynnika wzrostu (PDGF, *platelet-derived growth factor*) i receptorem c-KIT [6].

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.

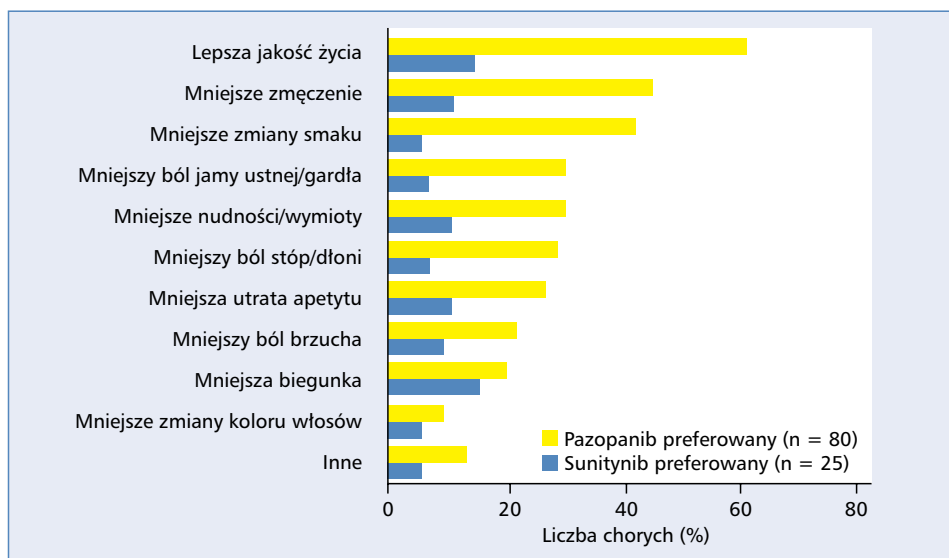
Ryzyko względne częstości występowania działań niepożądanych sunitynibu i pazopanibu oraz ich toksyczności przedstawiono na rycinie 1.

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.



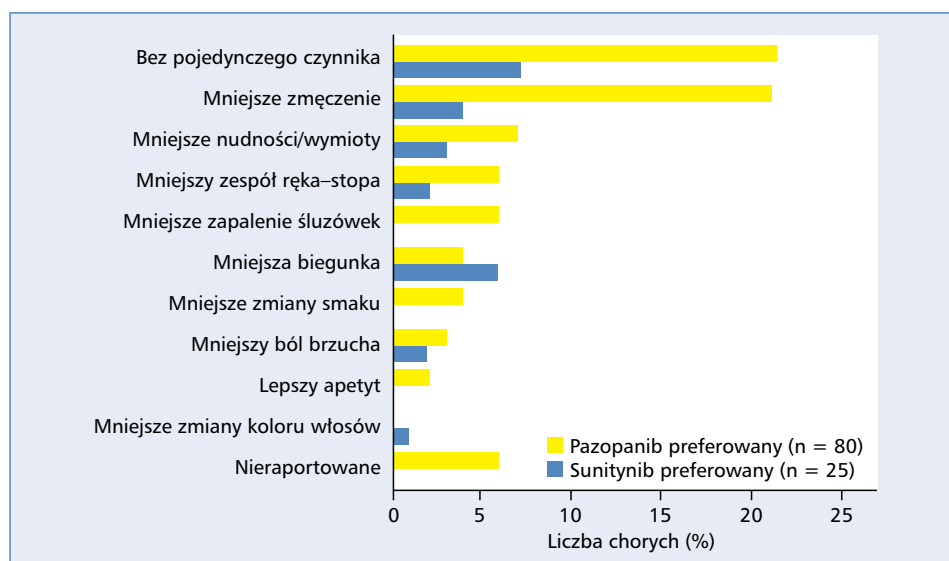
Rycina 1. Ryzyko względne częstości występowania działań niepożądanych sunitynibu i pazopanibu (na podstawie [4])



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

Terapia lekami ukierunkowanymi molekularnie jest sztuką balansowania między utrzymaniem należytej dawki 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.

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 (przeciwciała anty-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 przebył nefrektomię lewostronną w dniu 21 lutego 2014 roku z powodu guza nerki lewej — w rezonansie magnetycznym jamy brzusznej wykonanym przed zabiegiem opisano zmianę guzową 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 laminektomię 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 laminektomią w zakresie Th2-Th7. Osteolityczna przebudowa trzonów kręgów piersiowych Th4, Th5 i Th6, patologiczna masa wpukła się w obręb kanału kręgowego na wysokości Th4/Th5, Th5/Th6 z uciskiem struktur wewnątrzkanalowych. Destrukcja 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 kręgów 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 odchyłań od normy. Badania laboratoryjne: morfologia krwi bez odchyłań, nieznacznie podwyższone parametry nerkowe: kreatynina 1,8 mg/dl,

mocznik 56 mg/dl, poza tym bez innych odchyień 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. Cigarette 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.

Jolanta Błaszczuk-Mnich

Oddział Dzienny Chemioterapii, Specjalistyczny Szpital im. A. Sokołowskiego w Wałbrzychu

Zastosowanie pazopanibu w leczeniu raka nerkowokomórkowego — opis przypadku

Pazopanib in advanced renal cell carcinoma — case report

Adres do korespondencji:

Lek. Jolanta Błaszczuk-Mnich
Oddział Dzienny Chemioterapii
Specjalistyczny Szpital
im. A. Sokołowskiego w Wałbrzychu
ul. Sokołowskiego 4, 58–309 Wałbrzych
tel. 74 648 99 60
e-mail: jolanta.mnich@zdrowie.walbrzych.pl

Copyright © 2020 Via Medica

ISSN 2450–1646

STRESZCZENIE

Rak nerki stanowi około 3% wszystkich nowotworów złośliwych [1]. Rak nerkowokomórkowy jest najczęstszym nowotworem nerki. U około 30% chorych nowotwór jest diagnozowany w stadium uogólnienia. Wprowadzenie leków molekularnie ukierunkowanych poprawiło rokowanie chorych na zaawansowanego raka nerkowokomórkowego [2]. *European Society of Clinical Oncology* w pierwszej linii leczenia zaleca zastosowanie pazopanibu lub sunitynibu [3]. W poniższym artykule opisano pacjenta z zaawansowanym rakiem nerkowokomórkowym leczonego długotrwale pazopanibem z dobrą tolerancją.

Słowa kluczowe: rak nerkowokomórkowy, pazopanib, leczenie celowane

ABSTRACT

Renal cell cancer affects circa 3% of cancer patients diagnosed with malignant disease [1]. Renal cell carcinoma is the most common kidney cancer. About 30% of patient have metastases at the time of initial diagnosis. The introduction of targeted agents has significantly changed the prognosis in the treatment patients in advanced of renal cell carcinoma [2]. *European Society of Clinical Oncology* recommends pazopanib or sunitinib in the first-line treatment of renal cell carcinoma [3]. This article is case report of advanced renal cell carcinoma patient treated with pazopanib long term with good response.

Key words: renal cel carcinoma, pazopanib, targeted therapy

Wstęp

Rak nerki stanowi około 3% wszystkich nowotworów złośliwych [1]. Wprowadzenie leków ukierunkowanych molekularnie zdecydowanie poprawia skuteczność leczenia pacjentów z zaawansowanym rakiem nerkowokomórkowym. W Polsce leczenie jest prowadzone w ramach programu lekowego. W związku z powyższym decyzja wyboru odpowiedniego leku w ramach pierwszej i drugiej linii leczenia wymaga uważnego przemyślenia. Przeprowadzone badanie COMPARZ, porównujące bezpośrednio tolerancję kinaz tyrozynowych, powinno ułatwić podjęcie decyzji o wyborze leczenia systemowego [2].

Opis przypadku

Mężczyzna w wieku 63 lat, obciążony nadciśnieniem tętniczym i cukrzycą typu 2, został skierowany z Poradni Onkologicznej w Wałbrzychu do Oddziału Onkologicznego w styczniu 2018 roku z zaawansowanym rakiem nerki. W wykonanym 11.12.2017 roku badaniu pozytonowej tomografii emisyjnej stwierdzono istotne podejrzenie rozsiewu w płucach oraz w jamie brzusznej. Na podstawie wywiadu stwierdzono, że u chorego wykonano radykalną lewostronną nefrektomię w dniu 13.04.2017 roku. W badaniu histopatologicznym stwierdzono wówczas, że nerka lewa o wymiarach 17 × 11 × 9 cm miała liczne zlewające się ze sobą guzy o średnicy około

20 cm, zajmujące prawie cały narząd, naciekające miedniczkę nerkową, o charakterze raka nerkowokomórkowego z podtypem raka jasnokomórkowego. Naciek nowotworowy przekraczał brzegi resekcji, zajmował wnękę nerki, miedniczki. Ponadto występowało utkanie nowotworu w żyłę nerkowej i naczyniach wnęki nerki.

Przy przyjęciu na oddział stan ogólny pacjenta był dobry, sprawność WHO 0, nie występowały dolegliwości. W badaniach laboratoryjnych z odchylen stwierdzono nieznacznie podwyższony poziom kreatyniny (1,26 mg/dl) oraz mocznika (51,2 mg/dl). Ustalono pośrednie rokowanie według skali MSKCC (*Memorial Sloan Kettering Cancer Centre*).

W wykonanych badaniach tomograficznych klatki piersiowej, jamy brzusznej i miednicy opisano zmiany guzkowe w płucach średnicy maksymalnie do 1,5 cm, patologiczne węzły chłonne w prawej wnęcie średnicy do 2,5 cm, ognisko w wątrobie wzmacniające się w fazie tętnicznej wielkości $2 \times 3,4 \times 1,7$ cm oraz w obrębie lewego mięśnia lędźwiowego większego guz o charakterze wznowy procesu nowotworowego wielkości $6,9 \times 6 \times 7$ cm. Wybrano zmiany targetowe, których suma według RECIST 1.1 wynosiła 18 cm.

Pacjenta zakwalifikowano do leczenia pazopanibem w ramach programu lekowego. Dnia 12.01.2018 roku rozpoczęto pierwszy kurs terapii pazopanibem w dawce 800 mg raz na dobę. Dodatkowo na schorzenia przewlekłe chory przyjmował leki hipotensyjne i przeciwcukrzycowe, pozwalające na dobrą kontrolę glikemii i ciśnienia tętniczego.

Na drugi kurs terapii pacjent zgłosił się w wyznaczonym terminie, ale w trakcie terapii pazopanibem przebył zapalenie ucha środkowego i pobierał amoksycylinę z klawulanianem z dobrym efektem klinicznym. Jednak w kontrolnych badaniach biochemicznych stwierdzono 3-krotny wzrost poziomu transaminaz (toksyczność 2. stopnia), co wiązano z pobieranym jednocześnie antybiotykiem. Rozpoczęto drugi kurs pazopanibu bez modyfikacji dawki, ale przy stosowaniu leków hepatoprotekcyjnych oraz reżimu dietetycznego.

Na trzeci kurs terapii pazopanibem chory zgłosił się z prawie 1,5-miesięcznym opóźnieniem wynikającym z chirurgicznego leczenia ropnego nacieku na lewym pośladku. Stan chorego oraz sprawność utrzymywały się dobre, po ropniu na lewym pośladku pozostała sucha, pozaciągana blizna. Kontrolne badania biochemiczne, w tym transaminazy oraz kreatynina, były prawidłowe. Ze względu na długą przerwę wykonano kontrolne badania tomograficzne klatki piersiowej, jamy brzusznej i miednicy, stwierdzając stabilizację choroby nowotworowej. Pozwoliło to kontynuować trzeci kurs pazopanibu.

Po kolejnych dwóch kursach pazopanibu [4. i 5. kurs] stan pacjenta pozostawał dobry, bez dolegliwości. W kon-

trolnych badaniach biochemicznych utrzymywały się jednak podwyższone ponownie wartości transaminaz i kreatyniny na poziomie pierwszego stopnia toksyczności. Kontrolne badania obrazowe z oceną zmian targetowych potwierdzały stabilizację choroby nowotworowej.

Kolejne kursy pazopanibu (od 6. do 8. kursu) chory tolerował dobrze, terapia przebiegała bez komplikacji, ponownie uległy normalizacji podwyższone wcześniej transaminazy oraz kreatynina. W wykonanych przed dziewiątym kursem pazopanibu badaniach tomograficznych klatki piersiowej, jamy brzusznej oraz miednicy wykazano stabilizację choroby nowotworowej.

Podczas jedenastego kursu leczenia pazopanibem pojawiły się dolegliwości bólowe w okolicy lędźwiowej wymagające podawania leków przeciwbólowych (plastry buprenorfiny). W kontrolnym badaniu tomograficznym naciek nowotworowy w obrębie mięśnia lędźwiowego większego uległ progresji, przyśrodkowo penetrując do kanału kręgowego przez lewy otwór międzykręgowy L2/L3, uciskając lewy nerw L2, lewy korzeń L3, modelując worek oponowy. Pojawiło się nowe, drugie ognisko guzowate pozostające w łączności z lewym mięśniem lędźwiowym większym. Odstąpiono od kontynuacji leczenia pazopanibem. Chorego zakwalifikowano do paliatywnej radioterapii na obszar kręgosłupa lędźwiowego w obszarze L1-L3. Po zakończeniu radioterapii bóle okolicy lędźwiowej zmniejszyły się. Pacjenta włączono do leczenia drugiego rzutu aktywnym.

Wnioski

Leczenie pazopanibem może być skutecznie prowadzone u pacjentów obciążonych poważnymi schorzeniami — cukrzycą i nadciśnieniem tętniczym. Przyjmowanie leku nawet przy przejściowych zwyżkach transaminaz nie stanowi problemu.

Duży niepokój podczas monitorowania skuteczności leczenia w programie lekowym leczenia raka nerki budzi wykonywanie częstych badań tomograficznych z użyciem kontrastu u pacjentów z jedną nerką. Nie zaobserwowano wzrostu poziomu kreatyniny wraz z czasem trwania terapii. Zwyżki stężeń kreatyniny mogą wynikać z ograniczenia przyjmowania płynów w ciągu dnia lub w okresach wzmożonego zapotrzebowania, na przykład latem.

Pacjent przez 11 miesięcy dobrze tolerował terapię pazopanibem, nie odnotowano istotnego spadku sprawności oraz jakości życia. Krótkie pobyty na oddziale, zwykle 1-dniowe, wiązały się z wykonaniem niezbędnych badań monitorujących terapię.

Piśmiennictwo

1. Didkowska J., Wojciechowska U., Olasek P. Nowotwory złośliwe w Polsce w 2015 roku. Krajowy Rejestr Nowotworów, Warszawa 2017; <http://onkologia.org.pl/publikacje/> (z 15.05.2018 r., str. 11–18).
2. Szczylik C., Escudier B., Porta C. Rak nerki. Współczesna diagnostyka i terapia. Termedia, Poznań 2017.
3. 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): 58–68.
4. Escudier B., Porta C., Bono P. i wsp. Randomized, controlled, double-blind, cross-over trial assessing treatment preference for pazopanib versus sunitinib with metastatic renal cell carcinoma: PISCES Study. J Clin. Oncol. 2014; 32 (14): 1412–1418.
5. Motzer R.J., McCann L., Deen K. Pazopanib versus sunitinib in renal cancer. N. Engl. J. Med. 2013; 369 (8): 722–731.

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. Hirsztfelda 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 rozsiewu 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 lewotyrosyny) 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 jasnomórkową.

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 neutrofili 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 temsyrolimus.

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 neutrofili. 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 następową 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 biegunk. 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 (ALT) (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.

