

## Efekt sorafenibu v druhé linii biologické léčby u metastazujícího světlobuněčného karcinomu ledviny – kasuistika.

Matějů M.<sup>1</sup>, Zemanová M.<sup>1</sup>, Vondráčková M.<sup>2</sup>

1) *Onkologická klinika 1. LF UK a VFN, Praha*

2) *Radiodiagnostická klinika 1. LF UK a VFN, Praha*

### Úvod

U nemocných s metastazujícím karcinomem ledviny (MRCC) je standardním léčebným postupem imunoterapie cytokiny, která podle posledních dat má příznivý vliv na prodloužení přežití jen u nemocných v dobré prognostické skupině dle MSKCC (6). U pacientů střední a špatné prognostické skupiny nepřináší léčba cytokiny zřejmě žádný prospěch [1].

V posledních letech se klinický výzkum zaměřuje na cílenou biologickou léčbu MRCC na podkladě zjištění, že zejména proliferace nádorů se světlobuněčnou histologií, převažující v 75%, je spojena s patologickou vaskularizací na trase: mutovaný tumorsupresorový gen von Hippel-Lindau – hypoxií indukovaný faktor 1-alfa – vaskulární endoteliální růstový faktor (VEGF) – z destiček odvozený růstový faktor (PDGF) [2].

Randomizovaná studie porovnávající nízkomolekulární perorální inhibitor tyrosinkináz pro VEGF/PDGF sunitinib s interferonem alfa u pacientů střední prognostické skupiny prokázala zdvojnásobení přežití bez progresu na 0,000001 hladině významnosti a vedla k doporučení zařadit sunitinib do standardní léčby 1. linie [3]. Podobně si vedl u nemocných ve skupině se špatnou prognózou inhibitor mTOR – temsirolimus [4]. Léčba rovněž tabletovým sorafenibem, u něhož je kromě tyrosinkináz VEGF a PDGF inhibována také serin/threonin kináza RAF-1, vedla k významně delšímu přežití bez progresu proti placebo v 2. linii ( $p < 0,00001$ ) [5], a tento preparát již byl v této indikaci registrován v USA a EU. Dále jsou ve vývoji např. AG-013736 (četnost odpovědí 46%) nebo sunitinibu velmi podobný pazopanib. Na základě dostupných dat je těžké rozhodnout, která z těchto látek je lepší, jsou zde také rozdíly v profilu nežádoucích účinků, nevíme, zda bude dosaženo trvalých remisí.

Otázkou zůstává, zda tyto biologické látky mají zkříženou resistenci, či zda bude léčebný efekt dosažen také při jejich sekvencním podání po selhání jednoho z nich. Zajímavou klinickou zkušenost podává tato kasuistika.

## NÁDORY LEDVIN

**Anamnéza**

33letá žena, nekuřačka, bezdětná, bez rodinné zátěže zhoubných nádorů, nikdy vážněji nestonala. Obtíže od 4/2006, kdy si všimla bulky v pravém nadklíčku, ve stejnou dobu se objevily bolesti v pravé kyčli. Na CT hrudníku a břicha byla nalezena mnohočetná plicní ložiska pravděpodobně metastatického původu, mediastinální lymfadenopatie a expanze na pravé ledvině s prorůstáním do jater. Další vyšetření později zjistila také metastázy ve skeletu s postižením pravé kyčelní oblasti, pravého sakroiliakálního skloubení a levého kolene. V oblasti pravé poloviny pánve a pravého stehna se rozsáhlá nádorová infiltrace šířila ze skeletu do okolních měkkých tkání. Pro patologickou frakturu krčku pravého femoru bylo indikováno chirurgické řešení a 27.6.06 byla provedena osteosyntéza bez odběru materiálu na histologii. S ohledem na celkový stav (kachexie, anemie, rozsah metastáz) nebyla doporučena nefrektomie. 19.7.2006 byla pro morfologickou verifikaci provedena excise podkožního ložiska vlevo v lumbální krajině, histologie potvrzuje diagnózu světlobuněčného karcinomu.

**Léčba**

Podle MSKCC prognostických kritérií [6] byla pacientka klasifikována do skupiny se špatnou prognózou, léčba cytokiny byla kontraindikována. Byla zahájena terapie bisfosfonáty, která pokračuje stále. Po podpisu informovaného souhlasu a splnění vstupních kritérií byla zařazena do klinické studie s duálním inhibitorem tyrosinkináz VEGF/PDGF. Byla v celkovém stavu dle WHO PS 2, anemická (hgb 97), s hypoproteinémií a počínajícími příznaky syndromu horní duté žíly s otékáním obličeje a rozšířením žilní pleteně na hrudníku. Analgeticky užívala transdermální fentanyl 25 µg/h, meloxicam 15 mg denně, nimesulid dle potřeby. V den zahájení terapie 16.8.06 měla pacientka tento nález na CT: paket infiltrovaných uzlin v mediastinu 53 mm, uzliny prorůstající do horní duté žíly a z větší části obturují lumen, uzliny v pravém plicním hilu 24 a 22mm, uzlina dorsálně od bronchus intermedius 18 mm. Uzliny v levém plicním hilu 19 mm a 23 mm. V pravém střední plicním laloku ložiska 13 a 18 mm, dále v pravém plicním křídle 4 ložiska do 10 mm, vlevo jedno ložisko do 10 mm. Pravostranný fluidothorax, dorsobasálně 33 mm. Objemný tumor pravé ledviny, prorůstající do pravého laloku jaterního, s centrální nekrosou, velikost 100 mm. Samostatný shluk metastas v dolním cípu pravého laloku jaterního 60 mm. Neměřitelné metastasy v křížové kosti vpravo a v horním konci pravého femoru s částečnou infiltrací svalů stehna.

Tolerance této tabletové terapie byla dobrá, zcela bez nežádoucích účinků. Po krátkém ústupu některých symptomů, zejména projevů syndromu horní duté žíly, a normalizaci hemoglobinu a celkové bílkoviny po 4 týdnech podávání, byla po 8 týdnech podávání preparátu zjištěna progresse, zejména v oblasti pravé dolní končetiny (PDK) a pánve (kontrolováno CT). Následně byla indikována paliativní radioterapie (24Gy/4frakce/2týdny, do 13.11.07) na oblast maxima postižení v oblasti PDK a pravé poloviny pánve, kde byla rozsáhlá nádorová infiltrace skeletu i měkkých tkání. Došlo k mírnému ústupu bolesti a rozsahu infiltrace, pacientka však byla PS 3, kachektická, anemická (hgb 88), se spotřebou opioidů: transdermální buprenorfin 140 µg/h + morfin p.o. 3-4x 20 mg denně, trvale upoutána na lůžko.

Od 24. 11. byla zahájena terapie sorafenibem 800 mg denně p.o. Již po 3 týdnech užívání došlo k významnému ústupu bolesti a infiltrace PDK. Nežádoucí účinky byly minimální – elevace transamináz do 1,5 násobku normy, vzestup TK normalizovaný po nasazení ramiprilu 2,5 mg denně. Na kontrolním CT po 10 týdnech užívání byla zjištěna parciální remise všech lokalizací: Infiltrované uzliny v nadklíčkové oblasti vpravo, v mediastinu a hilové uzliny změnilly strukturu, jsou výrazně hypodensní s jemným hyperdensním lemem. Všechny uzliny se o poznání zmenšily. Některá ložiska v plicním parenchymu zcela vymizela, jiná změnila charakter, nejsou ostře ohraničená, mají spíše charakter drobných infiltrátů. Tekutinu v pleurálních dutinách neprokazujeme. Objemný tumor pravé ledviny, prorůstající do pravého laloku jaterního, celý výrazně hypodensní struktury s jemným lemem a septy, v průměru 10 cm. Samostatný shluk metastas v dolním cípu pravého laloku jaterního opět hypodensní struktury. Kostní metastasy jsou též hypodensní struktury s jemným lemem, v oblasti křížové kosti se o poznání zmenšily, výrazně se zmenšily v úrovni horní poloviny stehna, proti předchozímu vyšetření je nové ložisko při mediadorsální straně femoru v měkkých tkáních na rozhraní střední a distální třetiny, dosahuje v průměru 40 mm, je hypodensní s lemem. Proti předchozímu vyšetření se podstatně zmenšila masa v oblasti acetabula, postavení hlavice stehenní kosti se vrací k normě. Došlo k normalizaci KO a sérové hladiny albuminu, snížení dávky opioidů na cca 30% maximální užívané dávky a vzestupu celkové kondice na PS 1.

**Závěr**

Tato kasuistika prokazuje, že různé multikinázové inhibitory mohou mít účinek v sekvenčním podání, a že selhání jednoho neznamená resistenci na jiný cílený preparát. V tomto případě je zřejmě rozhodující rozdíl v rozsahu inhibice signálních tras, u sorafenibu je inhibována kromě tyrosinkináz VEGF a PDGF navíc ještě serin/threonin kináza RAF-1. Optimální způsob kombinace cílených léků u MRCC musí být ověřen v klinických studiích.

**Literatura**

1. Negrier S for the Groupe Francais d'Immunotherapie: Cytokines in metastatic renal cell carcinoma: conclusions from the French Percy program. *Ann Oncology* 2006, 17: suppl 9, ix32-33
2. Motzer RJ: Targeted therapy for metastatic renal cell cancer. *J Clin Oncol* 24:5601-5608.
3. Motzer RJ, Hutson TE, Tomczak P, et al: Sunitinib versus Interferon Alfa in Metastatic Renal-Cell Carcinoma. *N Engl J Med* 2007;356:115-24.

**NÁDORY LEDVIN**

4. Hudes G, Carducci M, Tomczak P et al. A phase 3, randomized, 3-arm study of temsirolimus (TEMSR) or interferon-alpha (IFN) or the combination of TEMSR + INF in the treatment of first-line, poor-risk patients with advanced renal cell carcinoma. J Clin Oncol 2006, 24: 18S, part II: 930 s
5. Escudier B, Eisen T, Stadlert W: Sorafenib in Advanced Clear-Cell Renal-Cell Carcinoma. N Engl J Med 2007;356: 125 -34
6. Motzer RJ, Bacik J, Mazumdar M Prognostic factors for survival of patients with stage IV renal cell carcinoma: Memorial Sloan-Kettering Cancer Center experience. Clin Cancer Res 2004, 10:6302s-6303s.