

Pacient s metastatickým karcinomem ledviny a idiopatickou trombocytopenickou purpurou léčený sunitinibem

Dagmar Brančíková, Zdeněk Mechl, Yvona Brychtová

Interní hematologická a onkologická klinika FN Brno – Bohunice

U 68letého pacienta s metastatickým nádorem ledviny, současně léčeného kortikoidy pro idiopatickou trombocytopenickou purpuru (ITP), bylo dosaženo podáním sunitinibu stabilizace stavu po dobu zatím 70 měsíců, bez nutnosti hospitalizace či ATB terapie, nebo krevních substitučních derivátů. Toxicita systémové léčby může být u pacientů s nádorem ledviny závažným a někdy i limitujícím problémem. U tohoto pacienta i při závažné komorbiditě podání sunitinibu vedlo k významnému klinickému účinku bez závažné toxicity.

Klíčová slova: sunitinib, metastatický karcinom ledviny, idiopatická trombocytopenická purpura.

Case report of a patient with metastatic renal cell carcinoma and idiopathic thrombocytopenic purpura treated with sunitinib

In a patient with metastatic renal cell carcinoma, concomitantly treated with corticoids because of idiopathic thrombocytopenic purpura (ITP), an unusually long survival of 70 months with minimal toxicity has been achieved using sunitinib. In patients with renal cell cancer toxicity of systemic therapy could be a serious and limiting factor. In this patient with serious comorbidity, therapy with sunitinib resulted in significant clinical result without any major toxicity.

Key words: sunitinib, metastatic renal cell carcinoma, idiopathic thrombocytopenic purpura.

Onkologie 2014; 8(5): 234–235

Úvod

V České republice je incidence karcinomu ledviny vysoká s trendem dalšího nárůstu. V roce 2010 byl výskyt 17/100 000 obyvatel, v roce 2012 již 22/100 000 obyvatel. Obecně je maximální výskyt mezi 60–70 rokem věku a ve stadiu IV je zachyceno 21 % případů (1, 2). Pacienti s nádorem ledviny bývají vzhledem k věku velmi často polymorbidní, proto může být toxicita systémové léčby závažným a limitujícím problémem. Vzhledem k předpokládané době přežití nemocného s pokročilým onemocněním je důležité zvolit sice maximální, ale ještě tolerovanou dávku systémové léčby pro docílení přežití při dobré kvalitě života.

Standardní léčba v současnosti je individualizována dle Modifikovaných MSKCC kritérií (3).

Se zvýšeným rizikem se pojí:

- LDH > 1,5 násobek horní hranice normy,
- hemoglobin < dolní hranice normy,
- korigované sérové kalcium > 2,5 mmol/l,
- Karnofsky index ≤ 70 %,
- 2 a více postižené orgány,
- interval < 1 rok od diagnózy do započetí systémové léčby.

Špatná prognóza znamená přítomnost 3 a více kritérií, intermediální 1–2 kritérií.

Dle těchto kritérií byl median overall survival 26,0 měsíců u pacientů s příznivou prognózou,

14,4 měsíce u intermediální a 7,3 měsíce u pacientů se špatnou prognózou ($p < 0,0001$) u pacientů léčených imunoterapií interferonem alfa a interleukiny nebo chemoterapií.

Algoritmus systémové léčby metastazujícího konvenčního karcinomu ledviny vychází z výsledků klinických studií. Při výběru léčby je kromě prognostické skupiny pacienta také nutné se řídit jeho celkovým stavem, věkem a přidruženými chorobami.

Výrazným pokrok nastal uvedením cílené léčby sunitinibu, což je inhibitor především kináz VEGFR (vascular endothelial growth factor receptor), PDGFR (platelet-derived growth factor) a dalších receptorů. Je indikován v léčbě metastatického karcinomu ledviny (mRCC) a gastrointestinálního stromálního tumoru (GIST) (4). Ve studiích fáze III byla ověřena účinnost v monoterapii v dávce 50 mg p.o. 1 × denně, den 1–28 se 14 denní pauzou (5). Procento závažných nežádoucích účinků je relativně nízké, nicméně úpravy dávek jsou uváděny u 32 % pacientů. Nejčastějšími nežádoucími účinky jsou průjemy, hand-foot syndrom, záněty sliznic, zvracení, hypertenze, leukopenie, neutropenie a trombocytopenie. Méně časté ale specifické pro sunitinib jsou kardiotoxicita a hypothyroidismus (4). Rizikovými faktory pro vznik leukopenie jsou horší celkový stav a pro vznik trombocytopenie věk nad 65 let.

Klinické zkušenosti s léčbou karcinomu ledviny inhibitory VEGFR byly porovnány v multicentrické studii (5). Analyzovaných 883 pacientů bylo léčeno sunitinibem, sorafenibem a bevacizumabem v první linii metastatického karcinomu ledviny. Pro nežádoucí účinky byly redukovány dávky u sunitinibu (55,1 %) a u sorafenibu (54,2 %) a o něco méně u bevacizumabu (50,0 %). Základním doporučením při vzniku trombocytopenie anebo neutropenie G3/4 je prodloužení pauzy o 5 dní s redukcí dávky v dalším cyklu o 1 stupeň.

Idiopatická trombocytopenická purpura (ITP) je autoimunitní onemocnění způsobené protilátky proti krevním destičkám, díky čemuž dochází k jejich zvýšené destrukci a zároveň je nedostatečná i jejich produkce v kostní dřeni (6). Onemocnění je charakterizované přechodným nebo trvalým poklesem počtu krevních destiček a z toho vyplývajícím zvýšeným rizikem krvácení v závislosti na stupni závažnosti. Pacienti léčení pro ITP jsou ohroženi krvácením a jsou celoživotně trvale nebo intermitentně pod imunosupresivní léčbou.

Kazuistika

Pacient 68 letý byl vyšetřen v lednu 2009 pro hematurii, trpěl nevolnostmi, zhoršující se hypertenzí, nehubnul, nebyl dušný. Klinicky nález bez ascitu a neurologicky s projevy smíšené pyramidové a extrapyramidové rigidity. Dle sonografie i dle CT bylo zjištěno postižení dolního pólu pra-

vé ledviny nádorem, postiženy byly i oba jaterní laloky. Jaterní biopsie prokázala světlebuněčný karcinom ledviny G3 s angioinvasí. Tři metastázy jaterní v obou lalocích, maximální velikosti 35 mm, dle CT na hranici operability. Pacient byl léčen dlouhodobě pro hypertenzi betalytiky a ACE inhibitory, pro idiopatickou trombocytopenickou purpurou se stálou hladinou trombocytů do 40×10^9 kortikoidy v dávce prednison 20 mg denně. Klinicky nález PS 1–2, který byl hraniční k podání systémové léčby.

Průběh onemocnění

Chirurgická léčba nebyla doporučena, neboť její rizika by převažovala nad možným profitem pacienta. Náročná premedikace (trombonáplavy, kortikoidy, plazma, hemostyptika), která byla nutná pro provedení jaterní biopsie v rámci diagnostiky, byla komplikována jaterním hematomem, zvládnutým konzervativně. Dle doporučení indikační komise byla zahájena léčba sunitinibem. V úvodu nebyla dávka redukována, režim byl stanoven na 50 mg/den, 1–28, interval mezi dávkami 14 dní. Po první sérii byl zaznamenán hand foot syndrom (HFS) G 2 na horních končetinách a G3 na dolních, neutropenie G 2 bez febrilií, další léčba byla pacientem odmítnuta. Po vzájemné domluvě jsme snížili dávky o 2 stupně, tedy na 25 mg na den 1–28 s intervalem 14 dní. Tento léčebný režim probíhal již bez závažných nežádoucích účinků a pokračuje 70 měsíců. Dle CT kontroly za 4 měsíce po prvním podání byla zjištěna regrese jaterních metastáz o 25 % a regrese primární léze na ledvině o 10 %. Při dalších kontrolách byl již nález beze změn. Účinek hodnotíme jako stabilizaci onemocnění a pokračujeme v zavedené léčbě. V léčbě ITP při terapii sunitinibem bylo indikováno jen sledování, kortikoterapie mohla být vysazena a klinické obtíže byly redukovány na občasnou epistaxi, vždy řešenou lokálně. Kromě dávek ACE inhibitorů v léčbě hypertenze nebylo nutno žádnou medikaci upravovat.

Diskuze

Pokud by pacient nebyl postižen komplikující trombocytopenií, byl by navrhován v první řadě chirurgický zákrok. Ve studii SWOG 8949, která se zabývala úlohou cytoreduktivní nefrektomie u diseminovaného karcinomu bylo randomizováno 246 pacientů pro interferon-alfa 2b + nefrektomie nebo interferon-alfa 2b samostatně, ukázala 3 měsíce trvající prodloužení v rameni

s operací (11,8 vs. 8,1 měs.) (7). Téměř současně probíhala studie EORTC 30947, randomizováno bylo 85 pacientů do ramen interferon-alfa 2b + operace versus interferon-alfa 2b samotný a prokázala dokonce 10měsíční benefit (17 vs. 7 měsíců) (8). Kombinovaná analýza obou trialů prokázala medián přežití 13,6 měsíců v rameni s nefrektomií versus 7,8 pro systémovou léčbou. Rozdíl 31% rizika úmrtí byl statisticky významný ($p = 0,002$). V retrospektivní studii na 566 pacientech s nefrektomií proti 110 jen se systémovou léčbou byly stanoveny rizikové faktory, které pacienty řadí do skupiny s horší prognózou a s kratším přežitím: vysoké LDH, nízký albumin, symptomatické metastázy jaterní, retroperitoneální lymfadenopatie, nadbraniční lymfadenopatie a stadium cT3c a vyšší (9). Pro pacienty s více než čtyřmi faktory nebyla nefrektomie přínosná. Náš pacient mezi skupinu s rizikovými faktory nepatřil.

V současné době probíhají 2 randomizované prospektivní trial (SURTIME trial – EORTC 300, a NCT 01099423), které plánují zařazení 458 pacientů do ramene s nefrektomií a následným podáním sunitinibu nebo sunitinib před nefrektomií, následovaný po operaci opět sunitinibem (10). Jinou možností je radiofrekvenční ablace (RFA), kdy se sonda umístí do hmoty nádoru perkutánní punkcí nebo laparoskopicky, termální energie je vedena do místa určení a destrukce nastává rozbitím buněčných membrán a organel (11,12). Nejdůležitějšími faktory pro vybrání vhodného pacienta jsou velikost tumoru, lokalizace, geometrie sondy. Pětileté přežití u nádorů pT1a bylo 69–98 %. Nejčastějšími komplikacemi bylo selhání ledvin, fistuly, poškození urogenitálního traktu a absces. U našeho pacienta vzhledem k ITP byl tento postup vyhodnocen jako velmi rizikový.

Další možností systémové léčby je sorafenib, a který je s profilem nežádoucích účinků velmi podobným sunitinibu (13). Bevacizumab v kombinaci s imunoterapií v první linii léčby metastatického karcinomu ledviny nebyl v době započetí léčby ještě schválen.

Závěr

Cílem této kazuistiky bylo upozornit na možnost dosažení léčebného výsledku u nemocného s diseminovaným karcinomem ledviny a závažnou komorbiditou podáním sunitinibu ve snížené dávce. Léčba sunitinibem i v redu-

kované dávce vedla ke stabilizaci onemocnění, zatím po dobu 70 měsíců, bez nutnosti hospitalizace či ATB terapie, nebo krevních substitucí derivátů a při dobré kvalitě života. Pacienti i vyššího věku, se závažnými komorbiditami mohou mít při úpravě dávky dlouhodobý prospěch ze systémové léčby.

Literatura

1. Dušek L, Májek O, Mužík J, et al. Vývoj epidemiologie zhoubných nádorů prsu u žen dle Nových dat Národního onkologického registru ČR a dalších datových zdrojů. *Praktická Gynekologie*. 2013; 17(1): 31–39.
2. Matoušková M, Abrahámová J, Drlík P, et al. Praktická urologie v kazuistikách. 2013: 232.
3. Mekhail TM, Abou-Jawde RM, Boumerhi G, et al. Validation and extension of the Memorial Sloan-Kettering prognostic factors model for survival in patients with previously untreated metastatic renal cell carcinoma. *J Clin Oncol* 2005; 23: 832.
4. Oh WK, McDermott D, Porta C, et al. Angiogenesis inhibitor therapies for advanced renal cell carcinoma: toxicity and treatments patterns in clinical practice from a global medical chart review. *Int J Oncol* 2014; 44(1): 5–16.
5. Motzer RJ, Hutson TE, Tomczak P, et al. Sunitinib versus interferon alfa in metastatic renal-cell carcinoma. *N Engl J Med*. 2007; 356(2): 115–124.
6. Červíněk L, Doubek M, Mayer J. Idiopathic thrombocytopenic purpura (ITP) – analysis of its prevalence, diagnostics and therapy in the South Moravian Region. *Acta Haematologica* 2009; 94(Suppl 2): 522.
7. Flanigan RC, Salmon SE, Blumenstein BA, et al. Nephrectomy followed by interferon alfa-2b compared with interferon alfa-2b alone for metastatic renal cell cancer. *N Engl J Med* 2001; 345: 1655–1659.
8. Richey SL, Culp SH, Jonasch E, Corn PG, Pagliaro LC, Tamboli P, et al. Outcome of patients with metastatic renal cell carcinoma treated with targeted therapy without cytoreductive nephrectomy. *Ann Oncol* 2011; 22: 1048–1053.
9. Culp SH, Tannir NM, Abel EJ, et al. Can we better select patients with metastatic renal cell Carcinoma for cytoreductive nephrectomy? *Cancer* 2010; 116: 3378–3388.
10. Singer A, Gopal NG, Sriniwasan R. Update on Targeted Therapies for Clear Cell Renal Cell Carcinoma *Curr Opin Oncol*. May 2011; 23(3): 283–289.
11. Zagoria RJ, Pettus JA, Rogers M, et al. Long-term outcomes after percutaneous radiofrequency ablation for renal cell carcinoma. *Urology*. 2011; 77: 1393–1397.
12. Ramirez D, Ma YB, Bedir S, et al. Laparoscopic radiofrequency ablation of small renal tumors: Long-term oncologic outcomes. *J Endourol*. 2014; 28: 330–334.
13. Bhojani N, Jeldres C., Patard JJ, et al. Toxicities Associated with the Administration of Sorafenib, Sunitinib, and Temsirolimus and Their Management in Patients with Metastatic Renal Cell Carcinoma *European Urology*, Volume 53, Issue 5, Pages 917–930.

Článek přijat redakcí: 7. 7. 2014

Článek přijat k publikaci: 26. 9. 2014

MUDr. Dagmar Brančíková

Interní hematologická a onkologická klinika
FN Brno, Bohunice
Jihlavská 20, 602 00 Brno
dagmar.brancikova@fnbrno.cz