

Длительный контроль распространенного почечно-клеточного рака с метастазами в головной мозг на фоне терапии пазопанибом (клинический случай и обзор литературы)

В.В. Чернова¹, Л.Н. Володина¹, А.В. Григорьев¹, А.И. Смирнов¹, Е.В. Шустова¹, О.П. Журавлева¹, М.П. Бубликова¹, В.В. Вижгородская¹, М.В. Шомова¹, М.Г. Матяш²

¹ ГБУ РО «Рязанский областной клинический онкологический диспансер»; Россия, 390047, Рязань, ул. Спортивная, 13

² Новартис; 125315, Москва, Ленинградский просп. 72, корп. 3

Контакты: Вера Васильевна Чернова zamvera@yandex.ru

Представлен клинический случай, демонстрирующий длительный контроль распространенного светлоклеточного почечно-клеточного рака с метастазами в головной мозг, легкие, печень, кости при применении пазопаниба. Показано, что эффект сохраняется в течение 4 лет; наблюдается полный ответ в отношении метастазов в головной мозг при стабилизации экстракраниального метастатического процесса. Как показывает обзор литературы, наше наблюдение является первым опубликованным описанием случая полного ответа со стороны метастазов в головной мозг при применении пазопаниба.

Ключевые слова: почечно-клеточный рак, светлоклеточный рак, метастазы в головной мозг, внутричерепные метастазы, висцеральные метастазы, метастазы в кости, таргетная терапия, ингибиторы тирозинкиназ, ингибиторы VEGFR, пазопаниб, длительная выживаемость, длительный ответ, полный ответ

DOI: 10.17650/1726-9776-2015-11-3-96-100

Long-term disease control in advanced renal cell cancer with brain metastases with pazopanib (case report and literature review)

V.V. Chernova¹, L.N. Volodina¹, A.V. Grigoriev¹, A.I. Smirnov¹, E.V. Shustova¹, O.P. Zhuravleva¹, M.P. Bublikova¹, V.V. Vizhgorodskaya¹, M.V. Shomova¹, M.G. Matyash²

¹ Ryazan Regional Clinical Oncological Dispensary; Russia, 390047, Ryazan, Sportivnaya St., 13

² Novartis; Novartis Pharma LLC; 3 bldg., 72 Leningradskiy prospect, Moscow, 125315

We report the case of advanced clear cell renal cell carcinoma with brain, pulmonary, hepatic and bone metastases treated with pazopanib. We observed the complete response in brain metastases and stable extracranial disease after 4 years of the treatment. According to the literature review this is the first reported case of complete response to pazopanib in brain metastases in renal cell carcinoma.

Key words: renal cell carcinoma, clear cell, brain metastases, intracranial metastases, visceral metastases, bone metastases, targeted therapy, tyrosine kinase inhibitors, VEGFR inhibitors, pazopanib, long term survival, long term response, complete response

Развитие таргетной терапии в течение последнего десятилетия кардинальным образом изменило течение распространенного почечно-клеточного рака (ПКР). Последовательное назначение нескольких линий терапии позволяет в течение длительного времени контролировать опухолевый процесс. Вместе с тем таргетная терапия эффективна только у 70 % больных с распространенным ПКР. Среди ответивших на терапию около 20 % пациентов имеют непродолжительный ответ (выживаемость без прогрессирования (ВБП) < 6 мес), а 50 % считаются длительно отвечающими на терапию (ВБП > 6 мес) [1]. Медиана ВБП при лечении препаратами 1-й линии составляет 10–11 мес. Клинические наблюдения с длительным ответом на терапию таргет-

ными препаратами, к сожалению, остаются редкими и, несомненно, нуждаются в дальнейшем анализе.

В настоящей публикации мы представляем историю болезни пациентки Б., 1946 г.р., находящуюся на лечении в Рязанском областном онкологическом диспансере с диагнозом: рак правой почки с множественными метастазами в легкие, IV стадия. Состояние после правосторонней нефрэктомии (30.01.2011). Спонтанная регрессия метастазов в легкие. Прогрессирование заболевания (июль 2011 г.): рецидив в ложе удаленной почки, метастазы в печень, кости, головной мозг.

Гистологическое заключение от 16.02.2011: картина низкодифференцированной почечно-клеточной карциномы почки, светлоклеточный вариант.

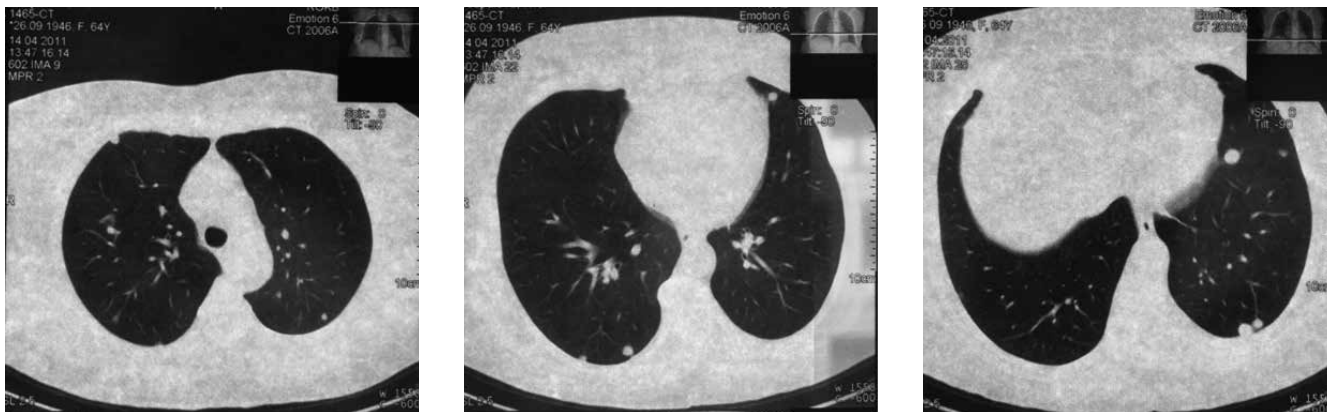


Рис. 1. Метастатическое поражение легких (исследование 14.04.2011)

Анамнез: в 2010 г. была выявлена опухоль правой почки, сопровождаемая тромбозом почечной вены. 30.01.2011 была выполнена радикальная нефрэктомия справа с резекцией нижней полой вены.

14.04.2011, через 2,5 мес после операции, рентгенологически были выявлены множественные метастазы в легкие (рентгенологическое исследование легких до операции не проводилось, так как больная оперировалась в учреждении общей лечебной сети) (рис. 1).

При ультразвуковом исследовании печени, выполненном в Рязанском онкологическом диспансере, были диагностированы также метастазы в печень (02.06.2011). Пациентке проведено углубленное клиническое обследование с целью определения распространенности процесса.

При проведении компьютерной томографии 20.07.2011 подтверждено наличие метастазов в печени, диагностирована рецидивная опухоль в ложе удаленной почки (6,3 × 4,9 × 3,8 см), патологический перелом L1 (картина компрессионно-литической деструкции) и остаточные метастазы в легких.

Интересен тот факт, что ранее определяемые метастазы в легких (12.04.2015) при контрольном рентгенологическом обследовании 04.07.2011 значительно уменьшились, что было нами расценено как спонтанная регрессия метастазов в легкие после удаления первичной опухоли почки.

При рентгеномтомографии головного мозга 21.07.2011: в проекции дна передней черепной ямки в наружных отделах имеется дополнительное образование, распространяющееся в верхние отделы орбиты, размером 4,3 × 2,6 × 2,5 см (рис. 2). Данное образование компримирует глазное яблоко и смещает его кпереди и немного книзу, также оттесняя книзу зрительный нерв. Верхняя прямая мышца истончена, также смещена книзу, местами не прослеживается, наружная прямая мышца в начальных отделах утолщена. Имеются фокусы деструкции орбитальной части лобной кости слева, частично большого и малого крыла основной кости слева. Общий размер фокуса деструкции 3,4 × 2,6 см.

Заключение: объемное образование передней черепной ямки слева и верхних отделов орбиты слева.

Данные магнитно-резонансной томографии (МРТ) головного мозга от 21.07.2011: в проекции дна передней черепной ямки слева и верхних отделов левой орбиты определяется образование изointенсивного сигнала на T1 и T2 взвешенных изображениях размером 4,2 × 2,2 × 4,1 см. Образование деформирует наружную глазодвигательную мышцу. Перивентрикулярно и субкортикально определяются очаги высокого и повышенного сигнала на T2 взвешенных изображениях максимальным диаметром 0,6 см. Срединные структуры головного мозга не смещены. Желудочки умеренно расширены, субарахноидальное пространство не изменено.

Заключение: объемное образование в проекции дна передней черепной ямки слева и верхней орбиты слева

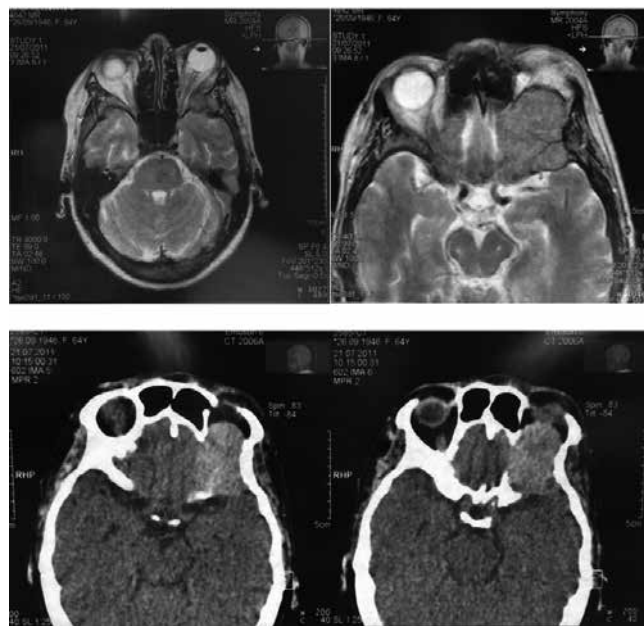


Рис. 2. Метастатическое поражение головного мозга (исследование 21.07.2011)



Рис. 3. Динамика метастатического поражения головного мозга

(с учетом анамнеза можно предполагать метастатический процесс).

В связи с распространенностью процесса пациентке было рекомендовано проведение таргетной терапии, и с 01.08.2011 пациентка начала прием пазопаниба в дозе 600 мг/сут (рекомендованную начальную дневную дозу 800 мг пациентка переносила плохо, хотя объяснить, в чем «плохо», она не могла). На фоне лечения было отмечено улучшение самочувствия, и с февраля 2012 г. по настоящее время (август 2015 г.) больная принимает препарат по 800 мг/сут.

Динамика объемного образования в головном мозге. При контрольной МРТ головного мозга 19.03.2012 (7,5 мес терапии пазопанибом) отмечено уменьшение размера образования до $2,7 \times 2,2 \times 0,7$ см (по данным МРТ от 21.07.2011 — $4,2 \times 2,2 \times 4,1$ см).

При контрольной МРТ головного мозга 29.05.2015 (3 года 10 мес терапии пазопанибом) объемное образование в проекции дна передней черепной ямки слева и верхней орбиты слева не определяется (рис. 3).

По данным регулярно проводимого объективного обследования: частичная регрессия метастатических образований в легких, печени, полная регрессия рецидивной опухоли (определяется с 12.11.2012). Изменения Л1 остаются стабильными.

Учитывая высокую эффективность пазопаниба, наблюдаемую в течение достаточно продолжительного периода времени (4 года), мы изучили доступную литературу, касающуюся длительной выживаемости больных распространенным ПКР, а также возможностей применения препаратов таргетной терапии при метастатическом поражении головного мозга.

До появления таргетной терапии развитие метастазов ПКР в головном мозге наблюдалось в 10–20 % случаев, т.е. у достаточно большой части больных с данной опухолью [2, 3]. При этом выживаемость пациентов с локализацией метастазов ПКР в центральной нервной системе (ЦНС) составляла, по данным разных авторов, 1–10 мес [4, 5] и 4–11 мес [6], несмотря на применение

хирургических резекций, полного облучения головного мозга, метода стереотаксической радиохирургии [6]. В частности, медиана общей выживаемости (ОВ) при проведении стереотаксического радиохирургического вмешательства составляла 11 мес от момента завершения облучения [7], а при проведении лучевой терапии методом «гамма-нож» — 9,5 мес [8]. Было показано, что выживаемость больных после проведения радиохирургического метода лечения метастазов в головной мозг зависит от присутствия у пациента экстрацеребральных метастазов. Так, в исследовании J.P. Sheehan и соавт. медиана ОВ больных при наличии активных экстрацеребральных метастазов составила 5 мес, в то время как при их отсутствии она была равна 13 мес [9].

Несмотря на определенные успехи при применении локальных методов лечения, возможностей для предупреждения метастазирования и системного лекарственного воздействия на уже существующие метастазы в ЦНС практически не было. В литературе описано лишь 2 наблюдения регрессии метастазов в головной мозг при применении цитокинов [10, 11], и авторами они упоминаются как исключительно редкие.

Появление препаратов для таргетной терапии изменило возможности системного воздействия на метастазы ПКР, в том числе в головной мозг. Опубликованные данные свидетельствуют о снижении риска развития метастазов в головной мозг при применении ингибиторов тирозинкиназ (ИТК) VEGFR. Так, в ретроспективном исследовании J. Verma и соавт. (2011) были проанализированы показатели выживаемости (медианы ВВП и ОВ) 338 пациентов с ПКР. Около половины (46 %) пациентов до появления метастазов в головной мозг получали ИТК, 54 % больных терапию не получали. При статистическом анализе не было выявлено достоверных различий между 2 группами пациентов по таким показателям, как возраст, гистология, наличие/отсутствие нефрэктомии в анамнезе, наличие метастазов иной локализации, кроме легких, критерии прогноза Memorial Sloan-Kettering Cancer

Center. Медиана ОВ была достоверно выше в группе больных, получавших ИТК (25 мес против 12,1 мес; $p < 0,0001$). У 44 (13 %) из 338 пациентов включая 29 (15,8 %) в группе без ИТК и 15 (9,7 %) в группе пациентов, получавших ИТК, отмечалось развитие метастазов в головной мозг. Таким образом, 5-летний актуарный уровень метастазов в головной мозг составил 40 % против 17 % соответственно ($p < 0,001$). Лечение ИТК VEGFR было ассоциировано со снижением уровня метастазирования в головной мозг согласно мультивариантному анализу Cox (отношение рисков (ОР) 0,39; 95 % доверительный интервал (ДИ) 0,21–0,73; $p = 0,003$). Кроме того, в данном исследовании было показано, что наличие метастазов в легкие увеличивает риск развития метастазов в головном мозге (ОР 9,61; 95 % ДИ 2,97–31,1; $p < 0,001$) [6].

В другом ретроспективном исследовании также было показано, что применение ИТК VEGFR увеличивает время до развития метастазов в головной мозг. Медиана времени до развития метастазов составила 28 (1–108) мес при терапии ИТК и 11,5 (0–64) мес у пациентов, не получающих ИТК. Диагностирование метастазов в головной мозг ежемесячно было выше в 1,6 раза у тех пациентов, которые не получали терапию ИТК, чем у больных, получающих данную терапию [12].

C. Massard и соавт. проанализировали данные 139 пациентов, принимавших участие в исследовании TARGET (сорафениб в сравнении с плацебо в 1-й линии терапии распространенного ПКР) и находившихся затем под наблюдением в 2 крупных онкологических центрах в Париже и Варшаве. Было установлено, что в подгруппе пациентов, получавших сорафениб, метастазы в головной мозг развились в 3 % случаев (у 2 из 70), а в группе плацебо – в 12 % случаев (у 8 из 69). Частота встречаемости метастазирования в головной мозг в подгруппе сорафениба была достоверно ниже после 1 года ($p = 0,0447$) и 2 лет ($p = 0,005$) наблюдения в сравнении с подгруппой плацебо [13].

В доклинических фармакокинетических исследованиях было показано, что мультитаргетные ИТК сорафениб и сунитиниб имеют лимитированную способность проникать в головной мозг через интактный гематоэнцефалический барьер [12]. Вместе с тем результаты вышеуказанных ретроспективных исследований доказывают, что применение ИТК значительно снижает вероятность развития метастазов в головной мозг и увеличивает период времени до их развития.

Что касается терапии уже развившихся метастазов, к сожалению, к настоящему времени накоплен весьма

незначительный опыт применения антиангиогенных агентов и других препаратов таргетной терапии. Это связано главным образом с тем фактом, что пациенты с метастатическим поражением ЦНС исключаются из участия в мультицентровых исследованиях, оценивающих эффективность и безопасность антиангиогенной терапии.

Исследования, касающиеся оценки эффективности и безопасности антиангиогенной терапии при метастазах ПКР в головной мозг в основном ретроспективные; они немногочисленны и, как правило, включают данные о небольшом числе пациентов.

В крупном международном исследовании расширенного доступа применения сунитиниба при распространенном ПКР были проанализированы данные 4371 пациента из 246 центров в 52 странах [14]. Медиана количества циклов терапии сунитинибом при наличии метастазов в головной мозг у 213 пациентов составила 3 (в интервале 1–25), в то время как в общей популяции, включающей 4371 пациента, она равнялась 5 (в интервале 1–25). Медиана продолжительности наблюдения для пациентов с метастазами в головной мозг и в общей популяции составила 7,3 и 11,6 мес соответственно. В группе пациентов с метастазами уровень ответов составил 12 %, а медианы ВВП и ОВ – 56 и 9,2 мес соответственно (в общей популяции – 17 %, 10,9 и 18,4 мес соответственно).

В литературе имеются единичные публикации с описанием клинических случаев, характеризующих эффективность применения ИТК VEGFR при метастазах ПКР в головной мозг [15–18]. Данные наблюдения, как правило, касаются успешного лечения метастазов ПКР в головной мозг при использовании мультимодального подхода, когда кроме таргетных агентов применялись также локальные методы лечения (хирургический и/или лучевой).

Интересен тот факт, что ИТК имеют различающуюся активность в отношении метастазов в головной мозг. Так, установлено, что сорафениб препятствует развитию метастазов в головной мозг, но в отличие от сунитиниба не уменьшает размеры уже развившихся метастатических очагов [19]. Клинических данных, оценивающих активность пазопаниба в отношении метастазов в головной мозг, практически нет. Возможно, это связано с более поздним внедрением пазопаниба в клиническую практику по сравнению с сунитинибом и сорафенибом. Наше наблюдение является первым, описывающим столь выраженный и длительный ответ на терапию пазопанибом при метастатическом поражении головного мозга.

Л И Т Е Р А Т У Р А

1. Procopio G., Sabbatini R., Porta C. et al. Optimizing further treatment choices in short- and long-term responders to first-line therapy for patients with advanced renal cell carcinoma. *Expert Rev Anticancer Ther* 2012;12(8):1089–96.
2. Posner J.B., Chernik N.L. Intracranial metastases from systemic cancer. *Adv Neurol* 1978;(19):579–92.
3. Saitoh H. Distant metastasis of renal adenocarcinoma. *Cancer* 1981;48(6):1487–91.
4. Harada Y., Nonomura N., Kondo M. et al. Clinical study of brain metastasis of renal cell carcinoma. *Eur Urol* 1999;36(3):230–5.
5. Shuch B., La Rochelle J.C., Klatte T. et al. Brain metastasis from renal cell carcinoma: presentation, recurrence, and survival. *Cancer* 2008;113(7):1641–8.
6. Verma J., Jonasch E., Allen P. et al. Impact of tyrosine kinase inhibitors on the incidence of brain metastasis in metastatic renal cell carcinoma. *Cancer* 2011;117(21):4958–65.
7. Mori Y., Kondziolka D., Flickinger J.C. et al. Stereotactic radiosurgery for brain metastasis from renal cell carcinoma. *Cancer* 1998;83(2):344–53.
8. Shuto T., Inomori S., Fujino H., Nagano H.J. Gamma knife surgery for metastatic brain tumors from renal cell carcinoma. *Neurosurg* 2006;105(4):555–60.
9. Sheehan J.P., Sun M.H., Kondziolka D. et al. Radiosurgery in patients with renal cell carcinoma metastasis to the brain: long-term outcomes and prognostic factors influencing survival and local tumor control. *J Neurosurg* 2003;98(2):342–9.
10. Murata J.I., Sawamura Y., Terasaka S. et al. Complete response of a large brain metastasis of renal cell cancer to interferon-alpha: case report. *Surg Neurol* 1999;51(3):289–91.
11. Takita T., Tanaka J., Murase T. et al. Remarkable responses of metastatic renal cell cancer in multiple organs treated with alpha-interferon. *J Urol* 1986;136(5):1061–2.
12. Dudek A.Z., Raza A., Chi M. et al. Brain metastases from renal cell carcinoma in the era of tyrosine kinase inhibitors. *Clin Genitourin Cancer* 2013;11(2):155–60.
13. Massard C., Zonierek J., Gross-Goupil M. et al. Incidence of brain metastases in renal cell carcinoma treated with sorafenib. *Ann Oncol* 2010;21(5):1027–31.
14. Gore M.E., Hariharan S., Porta C. et al. Sunitinib in metastatic renal cell carcinoma patients with brain metastases. *Cancer* 2011;(117):501–9.
15. Koutras A.K., Krikelis L., Alexandrou N. et al. Brain Metastasis in Renal Cell Cancer Responding to Sunitinib. *Anticancer Research* 2007;(27):4255–8.
16. Shah A.Y., Karam J.A., Lim Z.D. et al. Clinical and pathological complete remission in a patient with metastatic renal cell carcinoma (mRCC) treated with sunitinib: Is mRCC curable with targeted therapy? *Urol Case Rep* 2015;3(2):18–20.
17. Valcamonico F., Ferrari V., Amoroso V. et al. Long-lasting successful cerebral response with sorafenib in advanced renal cell carcinoma. *J Neurooncol* 2009;(91):47–50.
18. Walid M.S., Johnston K.W. Successful treatment of a brain-metastatic renal cell carcinoma. *Ger Med Sci* 2009;(1–2):7.
19. Hiles J.J., Kolesar J.M. Role of sunitinib and sorafenib in the treatment of metastatic renal cell carcinoma. *Am J Health Syst Pharm* 2008;65(2):123–31.