

Лечебные эффекты пазопаниба у больных метастатическим раком почки в реальной клинической практике

П.Г. Березин¹, В.В. Милованов¹, А.А. Иванников¹, Н.А. Огнерубов^{1, 2}

¹ГБУЗ «Тамбовский областной онкологический клинический диспансер»; Россия, 392000 Тамбов, ул. Московская, 29В;

²ФГБОУ ВО «Тамбовский государственный университет им. Г.Р. Державина»; Россия, 392000 Тамбов, ул. Интернациональная, 33

Контакты: Петр Георгиевич Березин berezinpetr@yandex.ru

В настоящее время стандартом лечения пациентов, страдающих метастатическим раком почки, является таргетная терапия, а выбор препарата 1-й линии — сложная задача для врача-онколога в реальной клинической практике. В статье представлен анализ данных 15 пролеченных больных. Показана клиническая эффективность таргетного препарата пазопаниб в 1-й линии терапии у пациентов с метастатическим раком почки при различных локализациях метастатических очагов. Препарат показал убедительный ответ на лечение, особенно при наличии метастатических очагов в легких и надпочечниках.

Ключевые слова: метастатический рак почки, таргетная терапия, пазопаниб, эффективность

Для цитирования: Березин П.Г., Милованов В.В., Иванников А.А., Огнерубов Н.А. Лечебные эффекты пазопаниба у больных метастатическим раком почки в реальной клинической практике. Онкоурология 2018;14(4):37–47.

DOI: 10.17650/1726-9776-2018-14-4-37-47

Therapeutic effects of pazopanib treatment in patients with metastatic kidney cancer in real clinical practice

P.G. Berezin¹, V.V. Milovanov¹, A.A. Ivannikov¹, N.A. Ognerubov^{1, 2}

¹Tambov Regional Clinical Oncology Dispensary; 29V Moskovskaya St., Tambov 392000, Russia;

²Derzhavin Tambov State University; 33 Internatsional'naya St., Tambov 392000, Russia

The current standard of treatment for patients with metastatic kidney cancer is targeted therapy, and the choice of a first-line drug is a difficult task for an oncologist in actual clinical practice. The article offers the data analysis, including information on 15 treated patients, and presents clinical efficacy of the targeted drug pazopanib as the first-line therapy in patients with metastatic kidney cancer with various sites of metastatic foci. The drug showed evidence of a convincing response to treatment, especially for metastatic foci in the lungs and adrenal glands.

Key words: metastatic kidney cancer, targeted therapy, pazopanib, efficiency

For citation: Berezin P.G., Milovanov V.V., Ivannikov A.A., Ognerubov N.A. Therapeutic effects of pazopanib treatment in patients with metastatic kidney cancer in real clinical practice. Onkourologiya = Cancer Urology 2018;14(4):37–47.

Введение

Ежегодно в мире регистрируют более 300 тыс. первичных больных почечно-клеточным раком (ПКР) и более 140 тыс. летальных исходов от этого заболевания [1]. В России в 2016 г. выявлены 23 908 больных со злокачественными образованиями почки. Стандартизированный показатель заболеваемости населения России злокачественными опухолями почки в 2016 г. составил 10,09 на 100 тыс. населения. При первичном обращении 50–60 % пациентов имеют локализованную стадию ПКР, у 25–30 % выявляются отдаленные метастазы, а у трети пациентов, перенесших радикальное хирургическое лечение, прогнозируется прогрес-

сирование опухолевого процесса с появлением отдаленных метастазов [2]. Из этого следует, что более 50 % пациентов в процессе развития заболевания будут нуждаться в системном лечении.

В настоящее время стандартом лечения пациентов с метастатическим раком почки является таргетная терапия [3], а выбор лечения зависит от гистологического строения опухоли и группы прогноза. Светлоклеточный вариант ПКР имеют 75–80 % пациентов, несветлоклеточный — 20–25 % [4].

Улучшение результатов лекарственного лечения больных метастатическим раком почки связано с внедрением в практику таргетных препаратов [5].

Таблица 1. Прогностические критерии (Memorial Sloan Kettering Cancer Center и Heng), используемые для определения прогноза и выживаемости пациентов с метастатическим почечно-клеточным раком (адаптировано из [7, 8])

Table 1. Prognostic criteria (Memorial Sloan Kettering Cancer Center and Heng) used for determination of prognosis and survival of patients with metastatic renal cell carcinoma (adapted from [7, 8])

Фактор риска Risk factor	Пороговое значение фактора Threshold value	
	Критерии Memorial Sloan Kettering Cancer Center Memorial Sloan Kettering Cancer Center criteria	Критерии Heng Heng criteria
Статус по шкале Карновского, % Karnofsky status, %	<80	<80
Время постановки диагноза до начала терапии, мес Time from diagnosis to systemic treatment, months	<12	<12
Уровень гемоглобина Hemoglobin level	Менее нижней границы нормы, установленной для данной лаборатории Lower than the lower limit of normal for this lab	Менее нижней границы нормы, установленной для данной лаборатории Lower than the lower limit of normal for this lab
Уровень лактатдегидрогеназы Lactate dehydrogenase level	>1,5 раза выше верхней границы нормы, установленной для данной лаборатории More than 1,5 times higher than the upper limit of normal for this lab	—
Скорректированный кальций сыворотки крови Corrected calcium	>10 мг/дл (2,4 ммоль/л) >10 mg/dL (2,4 mmol/L)	>10 мг/дл (2,4 ммоль/л) >10 mg/dL (2,4 mmol/L)
Уровень нейтрофилов Neutrophils level	—	Более верхней границы нормы, установленной для данной лаборатории Higher than the upper limit of normal for this lab
Уровень тромбоцитов Platelets level	—	Более верхней границы нормы, установленной для данной лаборатории Higher than the upper limit of normal for this lab

Примечание. При отсутствии факторов риска – благоприятный прогноз, при наличии 1–2 факторов риска – промежуточный, >3 факторов риска – неблагоприятный.

Note. If the factors are absent, then prognosis is favorable; 1–2 risk factors correspond to moderate prognosis; >3 risk factors mean poor prognosis.

Нарушение активности гена *VHL* и контролируемых им сигнальных путей внутри клетки является ключом в канцерогенезе светлоклеточного ПКР, а распознавание данных нарушений привело к созданию препаратов (ингибиторы VEGF/VEGFR и mTOR) с целенаправленным (таргетным) механизмом действия и внедрению их в повседневную практику [6], что в конечном итоге позволяет перевести ПКР в хроническое заболевание. Согласно рекомендациям Европейской ассоциации урологов (2017) 1-я линия метастатического рака почки определена гистологической структурой и прогнозом по критериям MSKCC (Memorial Sloan Kettering Cancer Center) (табл. 1) [7, 8].

При светлоклеточном раке с благоприятным или промежуточным прогнозом возможны 3 вари-

анта лекарственного лечения: сунитиниб, пазопаниб, бевацизумаб в комбинации с интерфероном α (ИФН- α).

Больным с неблагоприятным прогнозом следует назначать темсиrolimus [9]. В табл. 2 показана эффективность таргетной терапии у больных метастатическим раком почки [10–12].

Сунитиниб показал преимущество в показателях выживаемости без прогрессирования по сравнению с ИФН- α у первичных больных с метастатическим ПКР – 11 мес против 5 мес [10]. В исследовании AVOREN сравнивались 2 группы лечения: бевацизумаб + ИФН- α и ИФН- α + плацебо. При использовании комбинации бевацизумаб + ИФН- α достигнута медиана безрецидивной выживаемости (БРВ) 10,2 мес против 5,4 мес в группе ИФН- α [11].

Таблица 2. Эффективность 1-й линии таргетной терапии у больных метастатическим почечно-клеточным раком (адаптировано из [10–12])
Table 2. Effectiveness of the first-line targeted therapy in patients with metastatic renal cell carcinoma (adapted from [10–12])

Показатель Parameter	Сунитиниб Sunitinib	Бевацизумб + интерферон α Bevacizumab + interferon α	Пазопаниб Pazopanib
Выживаемость без прогрессирования, мес Progression-free survival, months	11,0	10,2	11,1
Общая выживаемость, мес Overall survival, months	26,4	23,3	22,9

Показатели БРВ в отношении пазопаниба изучались в работе С. N. Stemberg и соавт., в которой проводилось сравнение групп первичных пациентов без иммунолечения и после неудачных результатов терапии иммунопрепаратами. Результаты исследования показали, что БРВ была в 2 раза выше в группе пазопаниба (9,2 мес против 4,2 мес), а среди первичных больных она составила 11,1 мес [12]. Следует отметить, что ни в одном из вышеуказанных исследований не получено статистически достоверных различий медианы общей выживаемости (ОВ) [13–15].

В рандомизированном исследовании III фазы COMPARZ изучались показатели ОВ и БРВ. Сравнивали 1-ю линию терапии пазопанибом и сунитинибом. Было показано, что результаты значительно не различались: БРВ и ОВ в группе пазопаниба составили 8,4 и 28,4 мес, в группе сунитиниба – 9,5 и 29,3 мес соответственно [16].

В 2012 г. В. J. Escudier и соавт. представили результаты исследования PIESCES, целью которого было сравнение препаратов пазопаниб и сунитиниб. В исследование были включены как пациенты, так и практикующие врачи, занимающиеся проведением данной терапии у больных метастатическим раком почки. Установлено, что 70 % пациентов и 61 % врачей предпочли продолжать терапию пазопанибом, 75 % больных отметили улучшение качества жизни на фоне проводимой терапии пазопанибом [17–19]. В настоящее время благодаря разработке и внедрению новых таргетных агентов появилась возможность увеличения эффективности лечения пациентов с метастатическим раком почки. С появлением очередных результатов многочисленных рандомизированных исследований обновляются и клинические рекомендации терапии у данной категории больных. Так, в 2018 г. согласно рекомендациям Европейской ассоциации урологов (EAU) в 1-й линии терапии при благоприятном прогнозе заболевания по критериям IMDC (International mRCC Database Consortium) пациентам со светлоклеточным раком почки следует назначать сунитиниб и пазопаниб, при промежуточном прогнозе – комбинацию ипилимумаба и ниволумаба или как опцию сунитиниб и пазопаниб, при плохом прогнозе – ком-

бинацию ипилимумаба и ниволумаба или как опцию сунитиниб [20].

Наиболее частыми локализациями метастатических очагов являются легкие (55,0 %), лимфатические узлы (34,0 %), кости (32,0 %), печень (32,0 %), надпочечники (19,0 %), контралатеральная почка (11,0 %), головной мозг (5,7 %) [21].

Цель исследования – изучить эффективность таргетного препарата пазопаниба с определением воздействия на метастатические очаги различных локализаций.

Материалы и методы

В исследование включены 15 пациентов с метастатическим раком почки. Из них у 6 зарегистрированы метастазы в легких, у 1 – в легких и головном мозге, у 2 – в легких и надпочечниках, у 1 – в надпочечниках и единственной почке, у 1 – в надпочечнике, у 1 – в поджелудочной железе и единственной почке, у 1 – в головном мозге, у 1 – в лимфатических узлах шеи и надключичной области, у 1 – в костях таза и правом бедре. Соотношение мужчин и женщин – 10:5. Средний возраст пациентов составил 61,2 года (51–74 года).

Операционное лечение в виде нефрэктомии получили 13 пациентов, 2 больных остались без хирургического вмешательства (1 – с билатеральным раком, 1 – по причине отказа от хирургического лечения). У 13 пациентов установлен светлоклеточный вариант ПКР. Распределение пациентов по степени дифференцировки опухоли было следующим: высокодифференцированная опухоль – 3, умеренно дифференцированная – 6, низкодифференцированная – 4, степень не установлена – 2 (табл. 3).

Показаниями для включения пациентов в исследование явились метастатический рак почки благоприятного или промежуточного прогноза по шкале Motzer, статус по шкале ECOG 0–2.

Оценку частоты объективных ответов проводили в соответствии с критериями RECIST по визуальным результатам компьютерной томографии грудной клетки, брюшной полости, костей таза, магнитно-резонансной томографии головного мозга. Все пациенты

Таблица 3. Характеристика пациентов, включенных в исследование (n = 15)

Table 3. Characteristics of patients included in the study (n=15)

Показатель Parameter	n (%)
Статус по шкале ECOG: Status on the scale ECOG:	
0	8 (48,0)
1	4 (26,4)
2	3 (19,8)
Локализация метастазов: Localization of metastases:	
лимфатические узлы шеи и надключичная область lymph nodes of the neck and supraclavicular part	1 (6,6)
головной мозг cerebrum	1 (6,6)
поджелудочная железа и единственная почка pancreas and sole kidney	1 (6,6)
легкие lungs	6 (39,6)
легкие и головной мозг lungs and cerebrum	1 (6,6)
кости таза и правое бедро pelvic bones and right throat	1 (6,6)
легкие и надпочечники lungs and adrenals	2 (13,2)
надпочечник и единственная почка adrenal and sole kidney	1 (6,6)
надпочечники adrenals	1 (6,6)
Гистологический вариант: Histological variant:	
светлоклеточный рак clear cell carcinoma	13 (85,8)
несветлоклеточный рак unclear cell carcinoma	—
не установлен not installed	2 (13,2)
Степень дифференцировки опухоли: Degree of tumor differentiation:	
G ₁	3 (19,8)
G ₂	6 (39,6)
G ₃	4 (26,4)
не установлена not installed	2 (13,2)
Риск по критериям MSKCC: Risk by MSKCC criteria:	
благоприятный favorable	14 (92,4)
промежуточный intermediate	1 (6,6)
неблагоприятный adverse	—
Предшествующее лечение: Prior treatment:	
нефрэктомия nephrectomy	13 (85,8)
цитокинотерапия citokinothrapy	2 (13,2)

получили 3 и более курса терапии пазопанибом в суточной дозе 800 мг.

Клинические наблюдения

У пациента, 64 лет, при плановой флюорографии легких выявлены метастазы в легких. Установлен диагноз: рак почки, множественные метастазы в легких с наибольшим размером очага 3 см. Пациенту 13.07.2017 выполнена нефрэктомия слева. Гистологическое заключение: светлоклеточный рак почки, степень дифференцировки G₂. С 26.10.2017 больному начата таргетная терапия 1-й линии препаратом пазопаниб (Вотриент) в дозе 800 мг/сут (рис. 1).

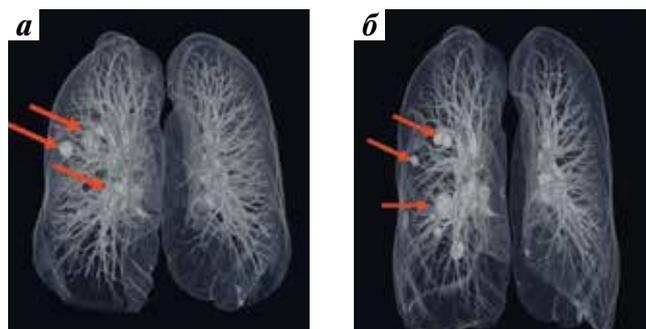


Рис. 1. Компьютерная томография легких: а — до лечения: отмечаются множественные метастазы в легких (стрелки); б — после проведения 3 курсов лечения пазопанибом: стабилизация процесса — отсутствие роста метастатических очагов (стрелки)

Fig. 1. Computed tomography of the lungs: а — before treatment: multiple metastases in the lungs (arrows); б — after 3 courses of treatment with pazopanib: stabilization of the process — no growth of metastatic foci (arrows)

Пациенту, 57 лет, с метастатическим раком почки с множественными метастазами в легких выполнена нефрэктомия слева (15.02.2017). Гистологическое заключение: светлоклеточный рак почки, степень дифференцировки G₂. С мая по сентябрь 2017 г. больному проведен курс иммунотерапии, с октября 2017 г. — таргетное лечение пазопанибом в дозе 800 мг/сут (рис. 2).

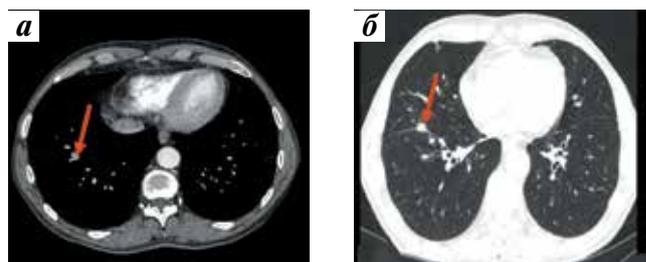


Рис. 2. Компьютерная томография легких: а — до лечения: выявлено метастатическое поражение легких (стрелка); б — после проведения 3 курсов лечения пазопанибом: частичный ответ — уменьшение размера наибольшего метастатического очага (стрелка)

Fig. 2. Computed tomography of the lungs: а — before treatment: revealed metastases to the lungs (arrow); б — after 3 courses of treatment with pazopanib: partial response — reducing the size of the largest metastatic focus (arrow)

Пациенту, 66 лет, установлен диагноз: рак левой почки T3bN0M0, тромб почечной вены. Была выполнена нефрэктомия слева, тромбэктомия (12.11.2015). Гистологическое заключение (19.11.2015): светлоклеточный рак почки, степень дифференцировки G₂. Через 3 мес после нефрэктомии (март 2016 г.) у больного зарегистрировано прогрессирование — метастазы в обоих легких: справа в количестве 3 размером до 2 см, слева — одиночный метастаз. В октябре 2017 г. пациенту назначена терапия 1-й линии пазопанибом в дозе 800 мг/сут (рис. 3).

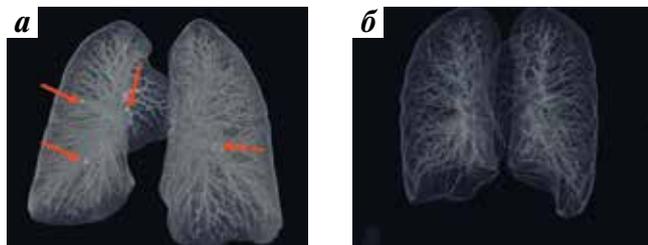


Рис. 3. Компьютерная томография легких: а — через 3 мес после нефрэктомии: метастатическое поражение легких (стрелки); б — после проведения 6 курсов лечения пазопанибом: полный ответ — метастатические очаги не определяются

Fig. 3. Computed tomography of the lungs: а — 3 months after nephrectomy: metastatic lung disease (arrows); б — after 6 courses of treatment with pazopanib: full response — metastatic foci are not determined

Пациенту, 56 лет, установлен диагноз: рак правой почки, множественные метастазы в легких. В МНИОИ им. П. А. Герцена выполнена нефрэктомия справа (06.09.2017). Гистологическое заключение: светлоклеточный рак почки, степень дифференцировки G₃. Суммарный диаметр очагов метастатического поражения в легких справа 45 мм, слева 12 мм. С октября 2017 г. пациенту назначено таргетное лечение пазопанибом в дозе 800 мг/сут (рис. 4).

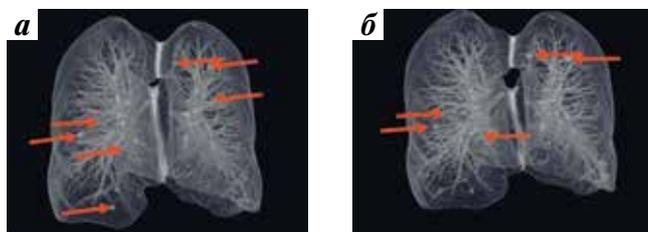


Рис. 4. Компьютерная томография легких: а — до лечения: выявляется множественное метастатическое поражение легких с обеих сторон (стрелки); б — после проведения 5 курсов лечения пазопанибом: отмечаются частичный ответ в правом легком, стабилизация процесса в левом легком (стрелки)

Fig. 4. Computed tomography of the lungs: а — before treatment: multiple metastatic lung disease on both sides (arrows); б — after 5 courses of treatment with pazopanib: partial response in the right lung, stabilization in the left lung (arrows)

Пациенту, 70 лет, в 2011 г. выполнена нефрэктомия слева по поводу светлоклеточного рака почки. В декабре 2015 г. отмечено прогрессирование — одиночный

метастаз в правом легком размером 22 × 14 × 25 мм. Пациенту назначено таргетное лечение пазопанибом в дозе 800 мг/сут в течение 6 мес (рис. 5).

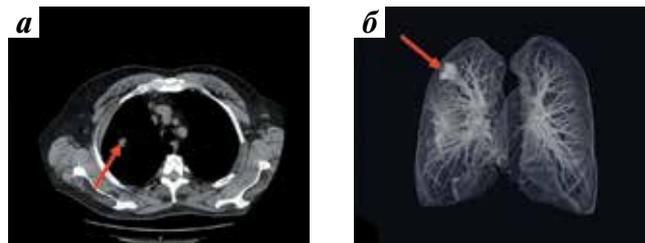


Рис. 5. Компьютерная томография легких: а — до лечения: выявляется одиночный метастаз (стрелка); б — после проведения 6 курсов лечения пазопанибом: стабилизация процесса — отсутствие роста метастатического очага (стрелка)

Fig. 5. Computed tomography of the lungs: а — before treatment: single metastasis (arrow); б — after 6 courses of treatment with pazopanib: stabilization of the process — no growth of metastatic focus (arrow)

Пациенту, 54 лет, установлен диагноз: рак левой почки, множественное метастатическое поражение легких размером от милиарных до 2,8 × 3,1 × 2,5 см, суммарную площадь которых сосчитать невозможно. Больному была выполнена нефрэктомия слева (16.08.2017). Гистологическое заключение: светлоклеточный рак почки, степень дифференцировки G₃. В октябре 2017 г. пациенту назначена таргетная терапия 1-й линии пазопанибом в дозе 800 мг/сут (рис. 6).

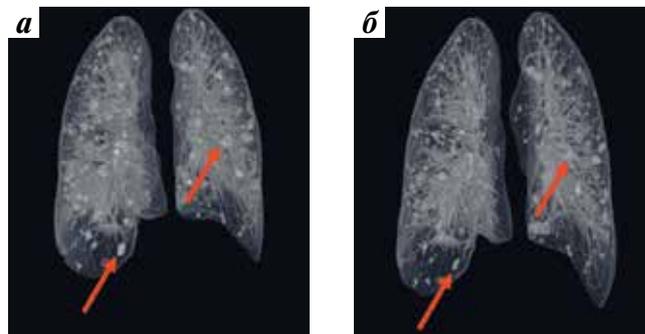


Рис. 6. Компьютерная томография легких: а — до лечения: отмечается множественное метастатическое поражение легких (стрелки); б — после проведения 3 курсов лечения пазопанибом: частичный ответ по максимальному метастатическому очагу и стабилизация процесса в остальных очагах (стрелки)

Fig. 6. Computed tomography of the lungs: а — before treatment: multiple metastases in the lungs (arrows); б — after 3 courses of treatment with pazopanib: partial response to the maximum metastatic focus and stabilization of the process in the remaining foci (arrows)

Пациенту, 51 года, установлен диагноз: рак почки, метастаз в головном мозге, множественные метастазы в легких наибольшим диаметром 1,5 см. Выполнено удаление метастатического очага в головном мозге (10.06.2016). Пациенту проведена нефрэктомия слева (26.08.2016). Гистологическое заключение: светлоклеточный рак почки. Степень дифференцировки G₂.

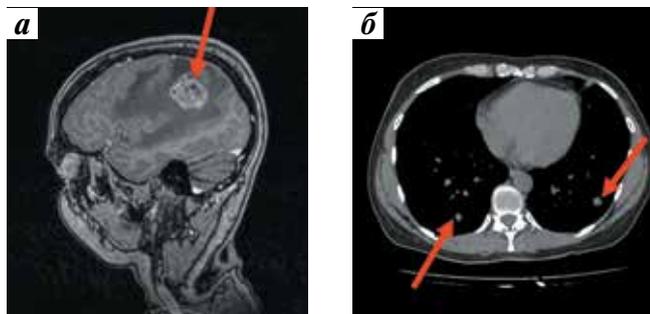


Рис. 7. Магнитно-резонансная томография головного мозга до лечения (а): метастаз рака почки в головном мозге (стрелка); компьютерная томография легких до лечения (б): метастазы рака почки в легких (стрелки)

Fig. 7. Magnetic resonance imaging brain before treatment (a): metastasis of kidney cancer in the brain (arrow); computed tomography of the lungs before treatment (b): metastases of kidney cancer to the lungs (arrows)

Было отмечено прогрессирувание (10.11.2016) — метастазы различных диаметров в легких справа и слева (рис. 7).

С августа 2017 г. больному начато таргетное лечение пазопанибом. В январе 2018 г. отмечено прогрессирувание заболевания — рецидив метастатической опухоли в головном мозге размером $2 \times 3,5 \times 3$ см (рис. 8).

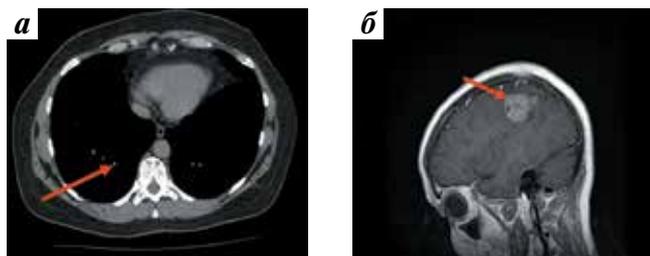


Рис. 8. Компьютерная томография легких после проведения 6 курсов лечения пазопанибом (а): стабилизация процесса в легких — отсутствие роста метастатических очагов (стрелка); магнитно-резонансная томография головного мозга через 18 мес после первичного удаления метастатического очага (б): отмечен рецидив метастатической опухоли (стрелка)

Fig. 8. Computed tomography of the lungs after 6 courses of treatment with pazopanib (a): stabilization of the process — no growth of metastatic foci (arrow); magnetic resonance imaging brain through 18 months after the initial removal of the metastatic focus (b): recurrent metastatic tumor (arrow)

Больному проведено повторное удаление метастатического очага. Гистологическое заключение: ПКР. Пациенту выполнена лучевая терапия в дозе 30 Гр. Пациент продолжает получать таргетное лечение пазопанибом без признаков прогрессирувания процесса (рис. 9).

Пациенту, 66 лет, в декабре 2016 г. установлен диагноз: рак левой почки, метастазы в правом легком (2 очага размерами 1,3 и 0,5 см) и левом надпочечнике размером 30×56 мм. Верификации нет. Степень дифференцировки опухоли не установлена в связи с отказом от хирургического лечения (рис. 10).

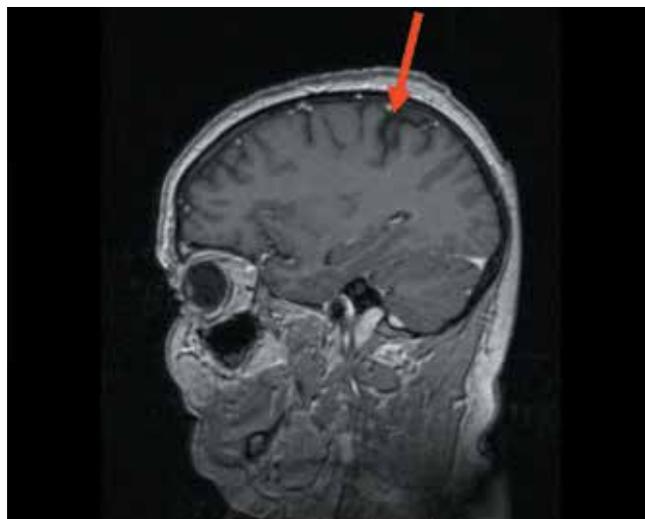


Рис. 9. Контрольная магнитно-резонансная томография головного мозга (май 2018 г.): отсутствие рецидива (стрелка)

Fig. 9. Control magnetic resonance imaging of the brain (May 2018): no relapse (arrow)

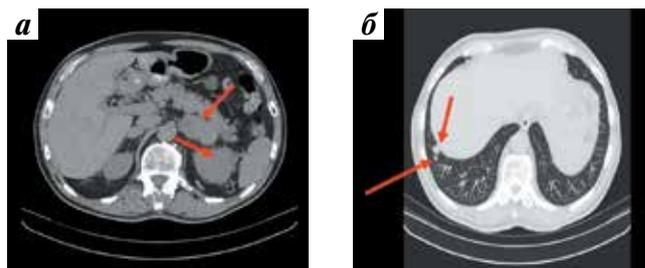


Рис. 10. Компьютерная томография органов брюшной полости (а): опухоль левой почки и метастаз в левом надпочечнике (стрелки); компьютерная томография легких (б): метастазы в правом легком (стрелки)

Fig. 10. Computed tomography of the abdominal cavity (a): tumor of the left kidney and metastasis in the left adrenal gland (arrows); computed tomography of the lungs (b): metastases in the right lung (arrows)

Больному было проведено 3 курса терапии пазопанибом в дозе 800 мг/сут. По результатам лечения рост метастатических очагов в надпочечниках не выявлен. Отмечено изменение солидного компонента опухоли на кистозное содержимое в виде появления полостей различных диаметров. В легких отмечен частичный ответ в виде уменьшения размера максимального очага до 0,64 см (рис. 11).

Пациенту, 54 лет, установлен диагноз: билатеральный рак почек, множественные метастазы в легких с максимальным размером до 2,5 см справа, метастазы в обоих надпочечниках (справа размером 5×4 см, слева 4×3 см). Верификации нет. Степень дифференцировки опухоли не установлена в связи с отказом пациента от операции. В октябре 2017 г. больному начата 1-я линия терапии пазопанибом в дозе 800 мг/сут (рис. 12).

У пациентки, 73 лет, установлен диагноз: рак левой почки, светлоклеточный вариант, степень дифференцировки G_2 . В 2007 г. больной выполнена нефрэктомия

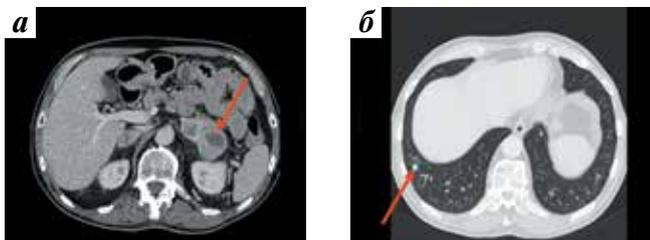


Рис. 11. После проведения 3 курсов лечения пазопанибом: а – компьютерная томография органов брюшной полости: стабилизация процесса – отсутствие роста метастатического очага (стрелка); б – компьютерная томография легких: частичный ответ – уменьшение размера метастатического очага наибольшего размера (стрелка)

Fig. 11. After 3 courses of treatment with pazopanib: a – computed tomography of the abdominal cavity: stabilization of the process – no growth of metastatic focus (arrow); б – computed tomography of the lungs: partial response – reduction the size of the metastatic focus (arrow)

слева. В 2016 г. отмечено прогрессирование – метастаз в правом надпочечнике размером 65 × 53 × 98 мм, метастаз в левом надпочечнике размером 70 × 60 × 80 мм с очагами распада метастатической опухоли. Пациентке было назначено таргетное лечение 1-й линии пазопанибом в дозе 800 мг/сут (рис. 13).

Пациентке, 62 лет, установлен диагноз: рак правой почки. В 2012 г. больной была выполнена нефрэктомия справа. Гистологическое заключение: светлоклеточный рак почки, степень дифференцировки G₁. В сентябре 2017 г. у пациентки отмечено прогрессирование – метастаз в левом надпочечнике размером 55 × 37 × 50 мм. После проведения 3 курсов лечения пазопанибом в дозе 800 мг/сут зарегистрирован частичный ответ – уменьшение размера метастатического очага до 40 × 50 мм (рис. 14).

Пациентке, 74 лет, в 2013 г. выполнена нефрэктомия справа по поводу рака почки, светлоклеточный вариант. Степень дифференцировки G₁. В августе 2017 г.

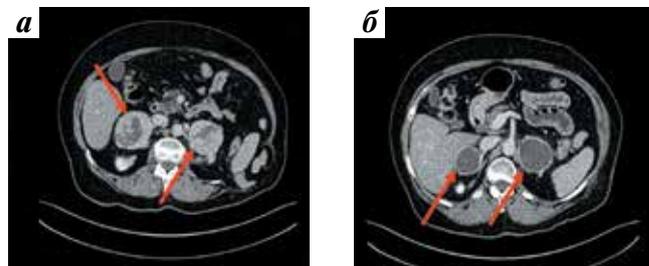


Рис. 13. Компьютерная томография органов брюшной полости: а – до лечения: метастазы в надпочечниках (стрелки); б – после проведения 6 курсов лечения пазопанибом: положительная динамика в виде уменьшения размеров метастатических очагов (стрелки), изменение метаболизма опухолей в сторону кистообразования

Fig. 13. Computed tomography of the abdominal cavity: a – before treatment: adrenal metastases (arrows); б – after 6 courses of treatment with pazopanib: positive dynamics in the form of a decrease in the size of metastatic foci (arrows), change in the metabolism of tumor in the direction of cystic formation

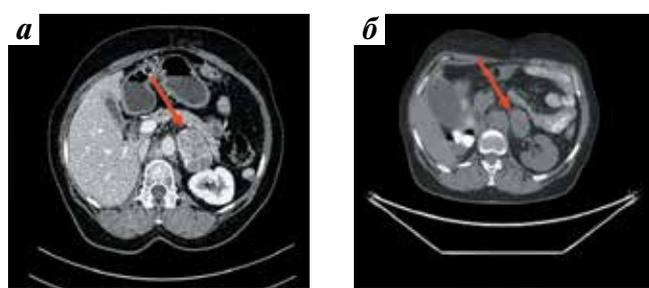


Рис. 14. Компьютерная томография органов брюшной полости до лечения (а): метастаз в левом надпочечнике (стрелка); позитронно-эмиссионная томография с компьютерной томографией органов брюшной полости после проведения 3 курсов лечения пазопанибом (б): уменьшение размера метастатического очага (стрелка)

Fig. 14. Computed tomography of the abdominal cavity before treatment (a): metastasis in the left adrenal gland (arrow); positron emission tomography with computed tomography of the abdominal cavity after 3 courses of treatment with pazopanib (б): reduction the size of the metastatic focus (arrow)

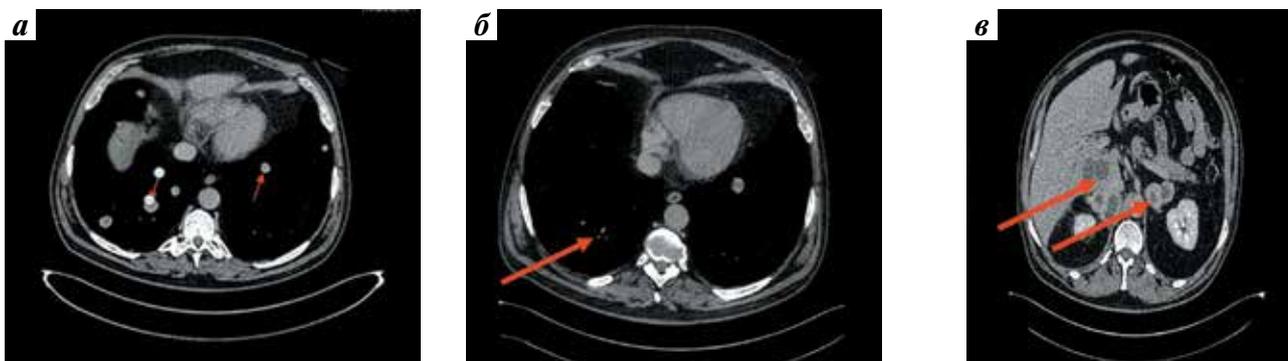


Рис. 12. Компьютерная томография легких до лечения (а): отмечаются множественные метастазы в легких (стрелки); компьютерная томография легких после проведения 3 курсов лечения пазопанибом (б): полный ответ со стороны правого легкого и частичный ответ со стороны метастатических очагов левого легкого (стрелка); компьютерная томография органов брюшной полости после проведения 3 курсов лечения пазопанибом (в): отсутствие роста метастатических очагов (стрелки), изменение метаболизма опухоли в сторону кистообразования

Fig. 12. Computed tomography of the lungs before treatment (a): multiple metastases in the lungs (arrows); computed tomography of the lungs after 3 courses of treatment with pazopanib (б): full response from the right lung and partial response from the metastatic foci of the left lung (arrow); computed tomography of the abdominal cavity after 3 courses of treatment with pazopanib (в): lack of growth of metastatic foci (arrows), change in the metabolism of tumor in the direction of cystic formation

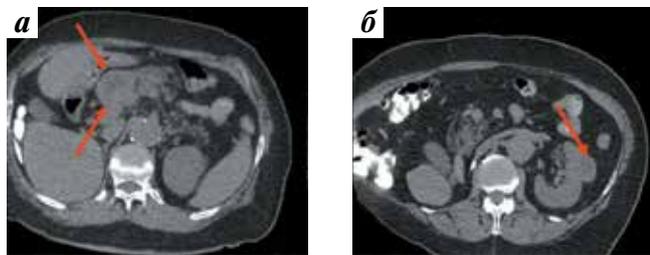


Рис. 15. Позитронно-эмиссионная томография с компьютерной томографией органов брюшной полости до лечения: а – метастаз в поджелудочной железе (стрелки); б – метастаз в единственной почке (стрелка)

Fig. 15. Positron emission tomography with computed tomography of the abdominal cavity before treatment: a – metastasis to the pancreas (arrows); б – metastasis to a single kidney (arrow)

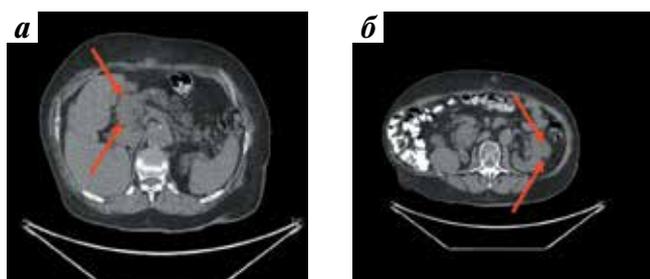


Рис. 16. Позитронно-эмиссионная томография с компьютерной томографией органов брюшной полости после проведения 6 курсов лечения пазопанибом: а – отсутствие роста метастатического очага в поджелудочной железе (стрелки); б – отсутствие роста метастатического очага в единственной почке (стрелки)

Fig. 16. Positron emission tomography with computed tomography of the abdominal cavity after 6 courses of treatment with pazopanib: a – no growth of metastatic focus in the pancreas gland (arrows); б – no growth of metastatic focus in a single kidney (arrows)

было отмечено прогрессирование – метастаз в поджелудочной железе размером $3 \times 5,5$ см, метастаз в единственной левой почке размером 3×4 см (рис. 15). В октябре 2017 г. больной начата таргетная терапия 1-й линии пазопанибом (рис. 16).

Пациенту, 63 лет, в 2014 г. выполнены нефрэктомия и лимфаденэктомия справа по поводу светлоклеточного рака почки с метастазами в параортальных лимфатических узлах. Степень дифференцировки G_3 . В марте 2017 г. у больного отмечено прогрессирование – метастаз в головном мозге (левая лобная область) (рис. 17). В июне 2017 г. в МНИОИ им. П.А. Герцена проведено удаление метастатического очага. Пациенту назначена таргетная терапия пазопанибом. Через 8 мес после лечения выявлено прогрессирование заболевания в виде локального рецидива в головном мозге (см. рис. 17). Больному было проведено повторное удаление метастатического очага (рис. 18). В настоящее время пациент продолжает получать пазопаниб.

Пациенту, 1950 года рождения, в 2008 г. выполнена нефрэктомия справа по поводу рака почки, светлоклеточный вариант. Степень дифференцировки G_1 . Через

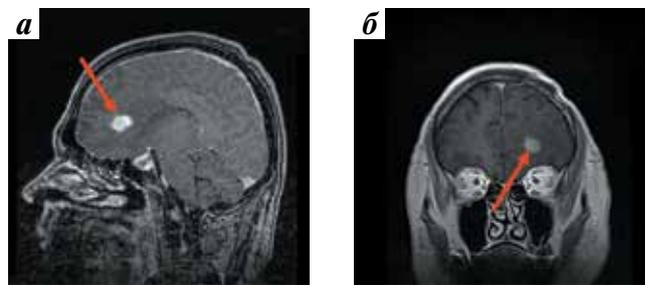


Рис. 17. Магнитно-резонансная томография головного мозга: а – до лечения: метастаз рака почки (стрелка); б – через 8 мес после лечения пазопанибом: рецидив (стрелка)

Fig. 17. Magnetic resonance imaging of the brain: a – before treatment: metastasis of kidney cancer (arrow); б – after 8 months of treatment with pazopanib: relapse (arrow)

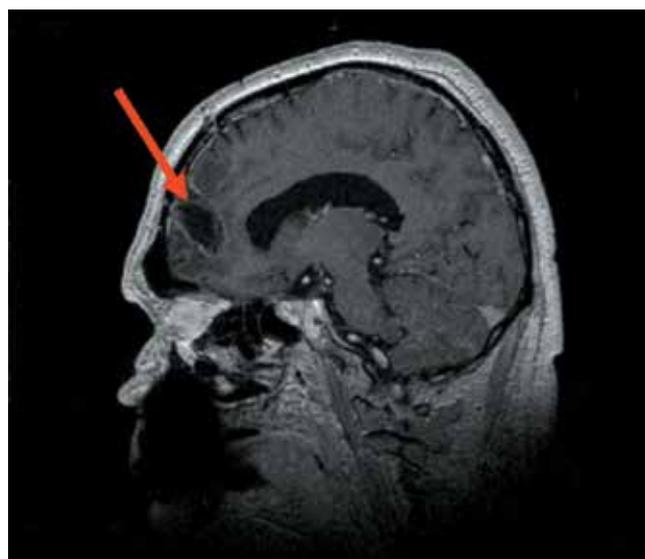


Рис. 18. Контрольная магнитно-резонансная томография головного мозга (май 2018 г.): отсутствие рецидива (стрелка)

Fig. 18. Control magnetic resonance imaging of the brain (May 2018): no relapse (arrow)



Рис. 19. Компьютерная томография костей таза до лечения: а – метастаз в верхней трети правого бедра (стрелки); б – метастаз в левой седалищной кости (стрелка)

Fig. 19. Computed tomography of the pelvic bones before treatment: a – metastasis in the upper third of the right thigh (arrows); б – metastasis in the left ischium (arrow)

9 лет (июнь 2017 г.) было отмечено прогрессирование заболевания – метастазы в верхней трети правой бедренной кости и левой седалищной кости слева

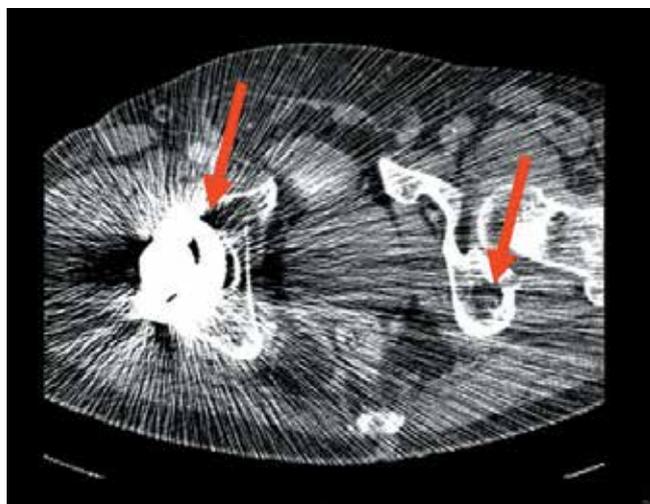


Рис. 20. Компьютерная томография костей таза через 4 мес лечения pazопанибом: стабилизация процесса (стрелки)
Fig. 20. Computed tomography of the pelvic bones after 4 months of treatment with pazopanib: stabilization of the process (arrows)

размерами 6,5 × 7,5 × 10,7 и 2,2 × 2,0 × 3,0 см соответственно (рис. 19). Больному было проведено эндопротезирование тазобедренного сустава с резекцией проксимального отдела бедренной кости, а также назначено таргетное лечение pazопанибом (рис. 20).

Пациенту, 51 года, в мае 2013 г. выполнена нефрэктомия. Гистологическое заключение: светлоклеточный рак почки с метастазами в парааортальных лимфатических узлах. Степень дифференцировки G₃. Через 7 мес

Таблица 4. Непосредственная эффективность лечения pazопанибом по критериям RECIST (n = 15)
Table 4. Immediate efficacy of pazopanib treatment according to RECIST criteria (n = 15)

Локализация метастазов Localization of metastases	Ответ на лечение, n (%) Treatment response, n (%)				
	объективный objective	полный full	частичный partial	стабилизация stabilization	прогрессирование progression
Легкие (n = 6) Lungs (n = 6)	Да	1 (6,6)	—	5 (33,0)	—
Надпочечники (n = 4) Adrenal glands (n = 4)	Да	—	4 (26,4)	—	—
Поджелудочная железа (n = 1) Pancreas (n = 1)	Да	—	—	1 (6,6)	—
Периферические лимфатические узлы (n = 1) Peripheral lymph nodes (n = 1)	Да	—	1 (6,6)	—	—
Кости (n = 1) Bones (n = 1)	Да	—	—	1 (6,6)	—
Головной мозг (n = 2) Brain (n = 2)	Да	—	—	—	2 (13,2)



Рис. 21. Фотография пациента: а — до лечения: метастазы в надключичных и шейных лимфатических узлах слева (некротический компонент указан стрелкой); б — после лечения pazопанибом: частичный ответ — уменьшение опухолевой массы, купирование некротического компонента опухоли (стрелка)
Fig. 21. Patient photo: a — before treatment: metastases to the supraclavicular cervical lymph nodes on the left (necrotic component shown by an arrow); б — after treatment with pazopanib: partial response — reduction of the tumor mass, arresting the necrotic component of the tumor (arrow)

(декабрь 2013 г.) после нефрэктомии отмечено прогрессирование заболевания — метастазы в надключичных и шейных лимфатических узлах слева. Больному было проведено 2 курса лечения pazопанибом с положительной динамикой (рис. 21).

Результаты и обсуждение

Период наблюдения составил 12 мес. Результаты исследования представлены в табл. 4.

Как при всех видах метастатического рака, первичной целью лечения рака почки с метастазами являются стабилизация процесса и улучшение качества жизни пациентов, т. е. перевод агрессивного течения заболевания в хроническое — стадию ремиссии. Результаты частичного или полного ответа на проводимое таргетное лечение полностью зависят от характеристики рака, топического расположения метастазов, их количества и размеров. В связи с ростом интереса к клиническому применению таргетных препаратов в рутинной клинической практике у больных метастатическим ПКР мы представили результаты оценки эффективности лечения препаратом пазопаниб в 1-й линии и его воздействия на конкретные метастатические очаги у набранной группы пациентов в соответствии с критериями RECIST и рекомендациями онкологических ассоциаций (EAU, NCCN, ESMO).

У всех 15 пациентов мы получили объективный ответ на лечение: полный ответ — у 1 пациента, имеющего метастазы в легких, частичный ответ — в 5 случаях, стабилизацию процесса — в 7. В 2 случаях отмечено прогрессирование в виде развития рецидива метастатического очага в головном мозге, что потребовало повторного хирургического лечения. Из них в 1 случае

время до прогрессирования составило 18 мес, в другом — 8 мес. Время полного ответа — 6 мес, время стабилизации — 3 мес. Частичный ответ достигнут в период от 3 до 6 мес. В настоящее время все больные живы, случаев летальных исходов и неприемлемой токсичности не зарегистрировано.

Заключение

В рутинной клинической практике пазопаниб является препаратом выбора в таргетной терапии 1-й линии больных метастатическим раком почки. Препарат хорошо переносится и удобен в приеме в рамках амбулаторного режима. Пазопаниб показал высокую эффективность лечения метастатических очагов у всех пациентов, особенно при локализациях в надпочечниках, легких, лимфатических узлах шейной и надключичной областей. С учетом выраженного положительного воздействия на одиночные метастазы открывается возможность хирургического лечения пациентов с метастатическим раком почки, а имеющееся прогрессирование у больных с метастатическим поражением головного мозга связано с недостаточностью концентрации препарата в центральной нервной системе для обеспечения оптимального терапевтического эффекта.

ЛИТЕРАТУРА / REFERENCES

- International Agency for Research on Cancer. The GLOBOCAN project: cancer incidence and mortality worldwide in 2012. Available at: http://globocan.iarc.fr/Pages/fact_sheets_population.aspx.
- Злокачественные новообразования России в 2016 году (заболеваемость и смертность). Под ред. А.Д. Каприна, В.В. Старинского, Г.В. Петровой. М.: МНИОИ им. П.А. Герцена — филиал ФГБУ «НМИЦ радиологии» Минздрава России, 2018. 250 с. [Malignant tumors in Russia in 2016 (morbidity and mortality). Eds.: A.D. Kaprin, V.V. Starinskiy, G.V. Petrova. Moscow: MNIOI im. P.A. Gertsena — filial FGBU "NMIRTS" Minzdrava Rossii, 2018. 250 p. (In Russ.)].
- Ljungberg B., Cowan A., Hanbury D.C. et al. Guidelines on Renal Cell Carcinoma. European Association of Urology 2012. Pp. 36–39.
- Михайленко Д.С., Алексеев Б.Я., Ефремов Г.Д., Каприн А.Д. Генетические особенности нечеткоклеточного рака почки. Онкоурология 2016;12(3):14–21. DOI: 10.17650/1726-9776-2016-12-3-14-21. [Mikhaylenko D.S., Alekseev B.Ya., Efremov G.D., Kaprin A.D. Genetic characteristics of the non-clear cell renal cancer. Onkourologiya = Cancer Urology 2016;12(3):14–21. (In Russ.)].
- Ljungberg B., Handury D.C., Kuczyk M.A. et al. Guidelines on Renal Cell Cancer. European Association of Urology 2013.
- Lonser R.R., Glenn C.M., Waltber M. et al. Von Hippel–Linday disease. Lancet 2003;361:2059–67.
- Heng D. Y., Xie W., Regan M.M., et al. Prognostic factors for overall survival in patients with metastatic renal cell carcinoma treated with vascular endothelial growth factor-targeted agents: results from a large, multicenter study. J Clin Oncol 2009;27(34):5794–9. DOI: 10.1200/JCO.2008.21.4809. PMID: 19826129.
- Motzer R.J., Bacik J., Schwartz L.H. et al. Prognostic factors for survival on previously treated patients with metastatic renal cell carcinoma. J Clin Oncol 2004;22(3):454–63. DOI: 10.1200/JCO.2004.06.132. PMID: 25210086.
- Escudier B., Porta C., Schiminger M. et al. Renal cell carcinoma: ESMO Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up. Ann Oncol 2016;(Suppl 5):58–68. DOI: 10.1093/annonc/mdw328. PMID: 27664262.
- Motzer R.J., Hutson T.E., Tomczak P. et al. Sunitinib versus interferon alfa in metastatic renal cell carcinoma. N Engl J Med 2007;356(2):115–24. DOI: 10.1056/NEJMoa065044. PMID: 17215529.
- Escudier B., Pluzanska A., Koralewski P. et al. Bevacizumab plus interferon alfa-2a for treatment of metastatic renal cell carcinoma: a randomized, double-blind phase III trial. Lancet 2007;370(9605):2103–11. DOI:10.1016/S0140-6736(07)61904-7. PMID:18156031.
- Stemberg C.N., Davis I.D., Mardiak J. et al. Pazopanib in locally advanced or metastatic renal cell carcinoma: results of a randomized phase III trial. J Clin Oncol 2010;28(6):1061–8. DOI: 10.1200/JCO.2009.23.9764. PMID: 20100962.
- Motzer R.J., Hutson T.E., Tomczak P. et al. Overall survival and updated results for sunitinib compared with interferon-alfa in patients with metastatic renal cell carcinoma. J Clin Oncol 2009;27(22):3584–90. DOI: 10.1200/JCO.2008.20.1293. PMID: 19487381.
- Escudier B., Bellmunt J., Negries S. et al. Phase III trial bevacizumab plus interferon alfa in patients with metastatic renal cell carcinoma (AVOREN): final results of overall survival. J Clin Oncol 2010;28(13):2144–50. DOI: 10.1200/JCO.2009.26.7849. PMID: 20368553.
- Stemberg C.N., Hawkins R.E., Wagstaff J. et al. 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(6):1287–96. DOI: 10.1016/j.ejca.2012.12.010. PMID: 23321547.

16. Motzer R.J., Hutson T.E., McCann L. et al. Overall survival in renal cell carcinoma with pazopanib versus sunitinib. *N Engl J Med* 2014;70(18):1769–70. DOI: 10.1056/NEJM1400731. PMID: 24785224.
17. Escudier B.J., Porta C., Bono P. et al. Abstract and oral presentation at the American Society of Clinical Oncology Annual Congress 2012. *J Clin Oncol* 2012; 30(18 suppl):abstr. CRA4502.
18. Вотриент. Инструкция по применению. [Votrient. Summary of product characteristics (In Russ.)].
19. Hawkins R., Hodge R., Chen M. et al. Abstract and poster at Joint ECCO ESMO Congress, September 2009. *Eur J Cancer Suppl* 2009;7(3):abstr. 7119, poster 132.
20. Ljungberg B., Bensalah K., Bex A. et al. Volpe Guidelines on Renal Cell Carcinoma. European Association of Urology, 2018. Available at: <http://www.uroweb.org/>.
21. Волкова М.И., Климов А.В., Черняев В.А. Паллиативная нефрэктомия: все ли больные нуждаются в операции? Злокачественные опухоли 2016;(4, спецвыпуск 1):115–8. [Volkova M.I., Klimov A.V., Chernyev V.A. Palliative nephrectomy: do all patients require the surgery? Zlokachestvennye opukholi = Malignant Tumors 2016;(4, special issue 1):115–8. (In Russ)].

Вклад авторов

П.Г. Березин: разработка дизайна исследования, получение данных для анализа, анализ полученных данных, написание текста статьи;
 В.В. Милованов: общее руководство исследованием, разработка дизайна исследования;
 А.А. Иванников: организация диагностических исследований в целях оценки результатов лечения;
 Н.А. Огнерубов: анализ полученных данных.

Authors' contributions

P.G. Berezin: developing the research design, obtaining data for analysis, analysis of the obtained data, article writing;
 V.V. Milovanov: general study leadership, developing the research design;
 A.A. Ivannikov: organization of diagnostic studies to evaluate the results of treatment;
 N.A. Ognerubov: analysis of the obtained data.

ORCID авторов/ORCID of authors

П.Г. Березин/P.G. Berezin: <https://orcid.org/0000-0002-3229-6884>

Конфликт интересов. Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Conflict of interest. The authors declare no conflict of interest.

Финансирование. Исследование проведено без спонсорской поддержки.

Financing. The study was performed without external funding.

Информированное согласие. Все пациенты подписали информированное согласие на участие в исследовании.

Informed consent. All patients gave written informed consent to participate in the study.

Статья поступила: 19.10.2018. Принята к публикации: 24.12.2018.

Article received: 19.10.2018. Accepted for publication: 24.12.2018.