

Je ten istý tyrozín-kinázový inhibítor efektívny aj po vzniku mozgových metastáz? Kazuistika

Is the Same Tyrosine Kinase Inhibitor Still Effective After Development of Brain Metastases? A Case Report

Obertová J., Mego M., Palacka P., Rajec J., Chovanec M., Mardiak J.

II. onkologická klinika LF UK a Národný onkologický ústav, Bratislava

Súhrn

Od uvedenia nových biologických cieľných liekov (tyrozín-kinázových inhibítorov a mammalian target of rapamycin (mTOR) inhibítorov) do liečby renálneho karcinómu sme svedkami éry nových liečebných možností. U pacientov so vznikom mozgových metastáz pretrváva dilema ohľadne ďalšieho optimálneho liečebného postupu špeciálne u podskupiny pacientov bez progresie mimo centrálného nervového systému. Cieľom prezentovanej kazuistiky je poukázať, že je možné pokračovať v tej istej liečbe cieľným liekom u pacienta po vzniku mozgových metastáz, ktorému bola aplikovaná lokálna rádioterapia na mozgové metastázy, s dosiahnutím zmysluplného celkového prežívania.

Kľúčové slová

renálny karcinóm – mozgové metastázy – cieľná liečba – sunitinib

Summary

There is a new era of treatment options since introduction of new biological targeted therapies (tyrosine kinase inhibitors (TKIs) and mammalian target of rapamycin (mTOR) inhibitors) in renal cell cancer. However, in patients who developed brain metastases, there is still treatment dilemma about an optimal therapeutic scenario, particularly in the subgroup of patients without disease progression outside the central nervous system. The objective of this case report is to present that it is possible to continue the same targeted therapy after development of brain metastasis after application of local whole brain irradiation with meaningful overall survival.

Key words

renal cell cancer – brain metastases – targeted therapy – sunitinib

Autoři deklarují, že v souvislosti s předmětem studie nemají žádné komerční zájmy.

The authors declare they have no potential conflicts of interest concerning drugs, products, or services used in the study.

Redakční rada potvrzuje, že rukopis práce splnil ICMJE kritéria pro publikace zasílané do biomedicínských časopisů.

The Editorial Board declares that the manuscript met the ICMJE "uniform requirements" for biomedical papers.



MUDr. Jana Obertová

II. onkologická klinika LF UK
Národný onkologický ústav
Klenová 1

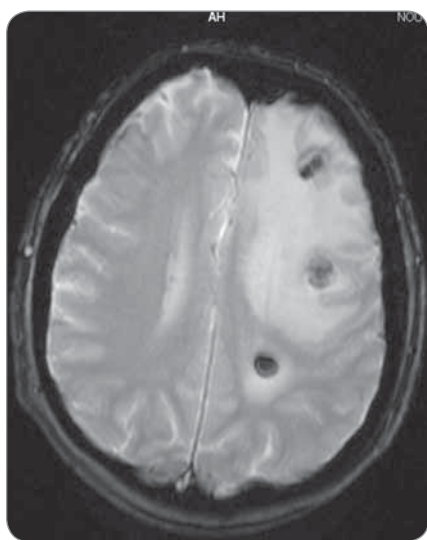
833 10 Bratislava
Slovenská republika
e-mail: jobert878@gmail.com

Obdrženo/Submitted: 3. 4. 2013

Přijato/Accepted: 23. 4. 2013

Úvod

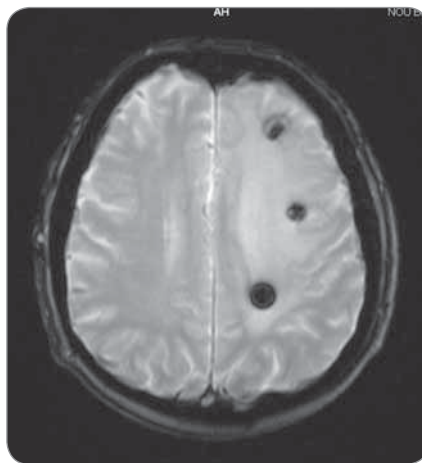
Od roku 2006 po uvedení na trh prvých tyrozín-kinázových inhibítorov nastalo významné zlepšenie liečebných výsledkov u pacientov s lokálne pokročilým alebo metastatickým renálnym karcinómom. U pacienta liečeného tyrozín-kinázovým inhibítorom, u ktorého dôjde k vzniku mozgových metastáz bez progresie mimo centrálného nervového systému, zostáva dilema ohľadne ďalšieho optimálneho liečebného postupu.



Obr. 1. Magnetická rezonancia mozgu 13. 6. 2008.

Kazuistika

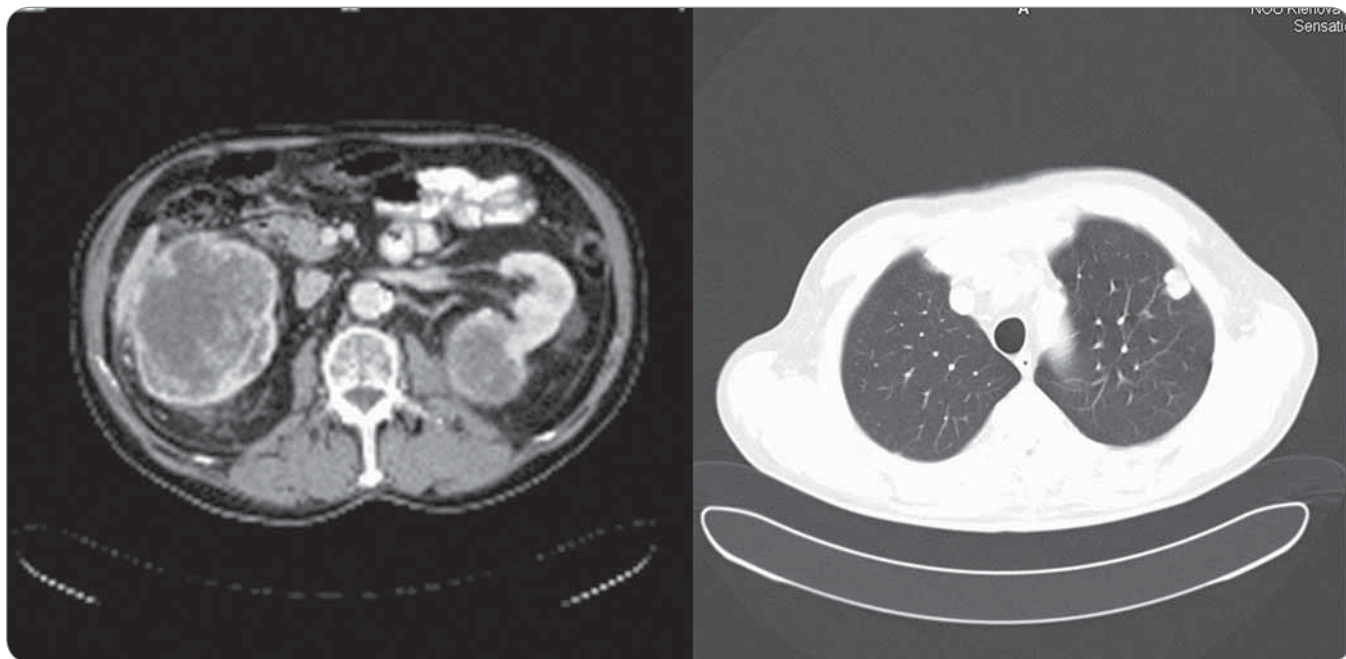
Cieľom kazuistiky je prezentácia prípadu 70-ročného muža s anamnézou dobre kontrolovanej arteriálnej hypertenzie na liečbe nitrendipinom, ktorému vo februári 2007 bol zistený bilaterálny nádor obličiek. Podľa vstupného CT vyšetrenia u pacienta boli prítomné rozsiahle tumory na obidvoch obličkách (veľkosti 80 a 120 mm) a mnohopočetné pľúcne metastázy (do 25 mm). Biopsia najväčšieho tumoru na ľavej obličke potvrdila diagnózu svetlobunkového renálneho karcinómu so stredným stupňom diferenciácie (stupeň 2). Pacient bol vo vý-



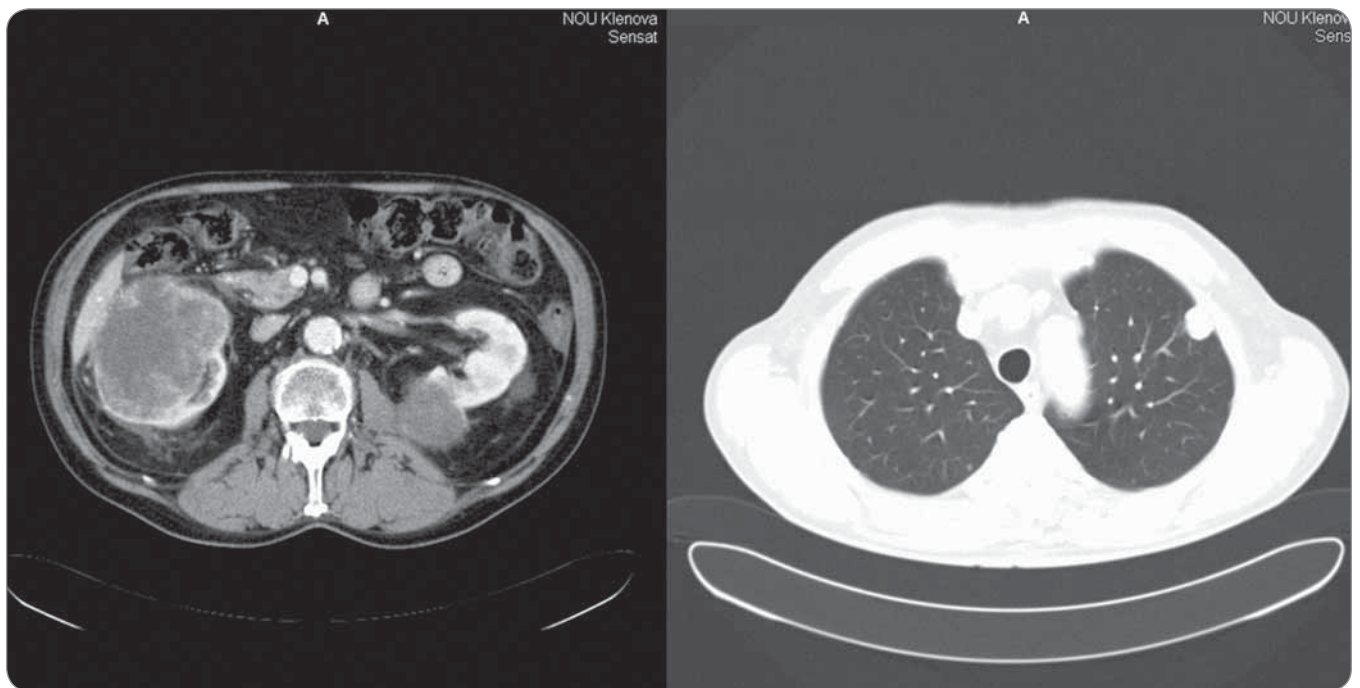
Obr. 2. Magnetická rezonancia mozgu 3. 9. 2008.

bornom výkonnostnom stave a podľa Memorial Sloan-Kettering Cancer Center (MSKCC) prognostických kritérií patril do strednej prognostickej rizikovej skupiny [1]. U pacienta nebola realizovaná nefrektómia a v čase stanovenia diagnózy mal metastatické štádium ochorenia.

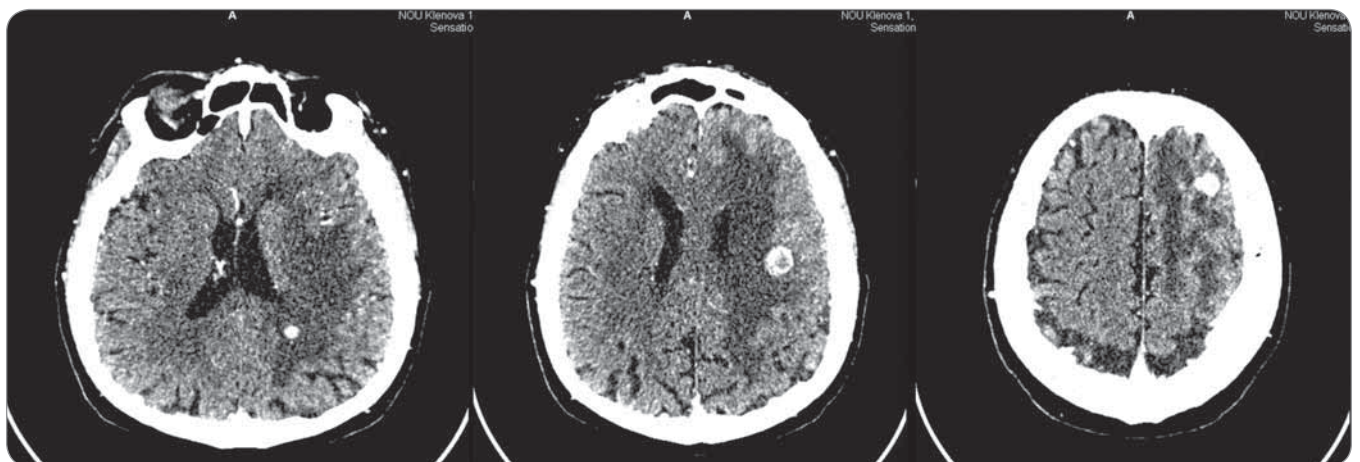
Od marca do mája 2007 bol u pacienta podávaný interferón α v klasickom dávkovaní 9 MIU s.c. 3-krát týždenne, nakoľko v tom čase tyrozín-kinázový inhibítor na Slovensku nebol dostupný. Táto liečba nebola účinná a u pacienta došlo k progresii pľúcnych metastáz aj tumorov na obidvoch obličkách. V júli 2007 bola zahájená liečba sunitinibom v štandardnom dávkovacom režime 50 mg denne počas štyroch týždňov s 2-týždňovou pauzou. Najlepšia dosiahnutá odpoveď bola parciálna remisia zaznamenaná po jednom roku liečby sunitinibom s výrazným zmenšením počtu a veľkosti pľúcnych metastáz a so zmenšením a zmenou vzhľadu na výrazne hypodenzné obličkové metastázy. Liečba bola dobre tolerovaná, dominujúcou toxicitou bolo zhoršenie hypertenzie na stupeň 3 podľa hodnotiacich kritérií nežiadúcich účinkov verzia 4.0 s potrebou pridania druhého antihypertenzíva (ramipril) a subklinická hypotyreóza bez nutnosti substitučnej liečby [2].



Obr. 3. CT vyšetrenie hrudníka a abdomenu 4. 2. 2009.



Obr. 4. CT vyšetrenie hrudníka a abdomenu 16. 4. 2009.



Obr. 5. CT vyšetrenie mozgu 12. 7. 2009.

Začiatkom júna 2008 u pacienta vznikla expresívna afázia s miernou pravostrannou hemiparézou. CT vyšetrenie mozgu a následne vyšetrenie magnetickou rezonanciou (13. 6. 2008) potvrdilo nález mnohopočetných mozgových metastáz so známkami zakrvácania a rozsiahlym peritumorálnym edémom (obr. 1). U pacienta bola zahájená antiedematózna liečba dexametazónom, liečba sunitinibom bola prerušená a bola aplikovaná celomozgová externá rádioterapia v celkovej dávke 30 Gy počas 10 frakcií. U pacienta došlo ku kompletnej úprave expresívnej afá-

zie a pravostrannej hemiparézy, avšak vzhľadom na pretrvávajúci peritumorálny edém okolo reziduálnych mozgových metastáz (kontrolná magnetická rezonancia mozgu 3. 9. 2008) (obr. 2) bola liečba dexametazónom podávaná až do konca októbra 2008 s veľmi pozvoľným znižovaním dávky.

U pacienta vzhľadom na pretrvávanie dobrej kontroly ochorenia mimo centrálného systému (trvanie parciálnej remisie v pľúcach a obličkách) sme sa rozhodli po aplikovaní lokálnej rádioterapie pokračovať v liečbe sunitinibom. Od novembra 2008 do júla 2009 nepotrebo-

val žiadnu antiedémovú liečbu, bol vo výbornom výkonnostnom stave a bol schopný aktívne pracovať ako profesor na univerzite vrátane prednášok. Tolerancia liečby sunitinibom bola naďalej veľmi dobrá a nelíšila sa od obdobia pred vznikom mozgových metastáz. Opakované kontrolné CT vyšetrenia hrudníka a abdomenu potvrdilo pretrvávajúcu dobrú kontrolu ochorenia mimo centrálného nervového systému (obr. 3, 4).

12. 7. 2009 u pacienta došlo k recidíve pôvodných neurologických ťažkostí: objavila sa expresívna afázia a mierna pravostranná hemiparéza. CT vyšetrenie

mozgu preukázalo progresiu pôvodných reziduálnych mozgových metastáz so známami zakrvácania a výrazným peritumorálnym edémom v kombinácii s postiradiačnými zmenami (obr. 5). Pacientovi bola započatá antiedematózna terapia s dexametazónom. Po troch dňoch došlo k úprave expresívnej afázie, ale u pacienta stále pretrvávala mierna pravostranná hemiparéza a celková slabosť. 20. 8. 2009 sa jeho zdravotný stav dramaticky zhoršil, bol hospitalizovaný s poruchou vedomia. Stav sa napriek symptomatickej liečbe a eskalovanej antiedematóznej liečbe už nepodarilo ovplyvniť a 27. 8. 2009 pacient zomrel za príznakov centrálneho zlyhania podmieneného kombináciou progresie mozgových metastáz a postiradiačnej leukoencefalopatie. Celkové prežívanie od stanovenia diagnózy dosiahlo 30,8 mesiaca, liečba sunitinibom trvala 25,8 mesiaca a pacient žil od zistenia mozgových metastáz 14,7 mesiaca. Až do smrti u pacienta pretrvávala parciálna remisia extrakraniálnej choroby na pľúcach a obličkách.

Diskusia

Renálny karcinóm patrí medzi nádory s častým výskytom mozgových metastáz [3,4]. Medián celkového prežívania dosahuje 3–6 mesiacov po vzniku mozgových metastáz [5], aj keď anekdoticky bol publikovaný aj dlhší medián celkového prežívania [6]. Kumulatívna incidencia mozgových metastáz počas liečby sunitinibom podľa údajov zo zväčša malých retrospektívnych súborov a kazuistík varíruje medzi 7 a 10 % [7,8].

Retrospektívna analýza všetkých hodnotiteľných pacientov liečených v ére biologickej cielenej liečby od novembra 2007 do novembra 2012 na II. onkologickej klinike LF UK a Národného onkologického ústavu v Bratislave preukázala 10,6% (20 pacientov z 189) kumulatívnu incidencia počas liečby sunitinibom. Naše dáta v zhode s publikovanými dátami naznačujú, že sunitinib výraznejšie neznižuje incidencia mozgových metastáz.

Je len málo dát o prenikaní sunitinibu a iných tyrozín-kinázových inhibítorov cez hemato-encefalickú bariéru do mozgu. Štúdie na zvieratách naznačujú, že sunitinib v určitom rozsahu pre-

niká cez hemato-encefalickú bariéru [9]. Z publikovaných dát sa zdá, že sunitinib aj u ľudí dokáže udržať pod kontrolou mozgové metastázy. Publikované kazuistiky naznačujú, že solitárne alebo len v malom počte prítomné mozgové metastázy môžu dobre odpovedať na liečbu sunitinibom s dosiahnutím parciálnej až kompletnej remisie bez predchádzajúcej aplikácie lokálnej liečby na mozgové metastázy (rádioterapie alebo operácie) [10,11]. Dosiaľ najväčší publikovaný súbor pacientov s mozgovými metastázami liečených sunitinibom pochádza z rozšíreného prístupového programu [12]. Do štúdie bolo zaradených 4 371 pacientov, z ktorých 321 pacientov (7,3 %) malo mozgové metastázy. U 213 pacientov s mozgovými metastázami sa dala hodnotiť efektívnosť liečby. Pri liečbe sunitinibom 12 % pacientov s mozgovými metastázami dosiahlo objektívnu odpoveď a 52 % stabilizáciu v trvaní viac ako tri mesiace. Medián prežívania bez progresie u tejto podskupiny pacientov bol 5,6 mesiaca a celkové prežívanie bolo 9,2 mesiaca. Na porovnanie, hodnotiteľných 3 251 pacientov bez mozgových metastáz malo 19 % odpovedí, 59 % stabilizácií, medián prežívania bez progresie 11,1 mesiaca a medián celkového prežívania 19,1 mesiaca. Z publikovanej štúdie nie je jasné, či pacienti s mozgovými metastázami pred zahájením sunitinibovej liečby mali aplikovaný nejaký typ lokálnej liečby.

Dáta z jednej malej retrospektívnej štúdie naznačujú, že sunitinib môže mať antiedematózne účinky [13], a tak maskovať preexistujúce mozgové metastázy. Tento fenomén bol tiež pozorovaný aj v práci Helgasona et al [7]. U väčšiny pacientov so vznikom mozgových metastáz počas liečby sunitinibom sa neurologické príznaky prejavili a boli diagnostikované počas dvojtýždňovej pauzy v sunitinibovej liečbe. U nášho pacienta sme pozorovali podobný úkaz, rozvoj neurologických ťažkostí nastal v druhom týždni pauzy v sunitinibovej liečbe.

Naša skúsenosť naznačuje, že je bezpečné pokračovať v liečbe sunitinibom u pacienta so vznikom mozgových metastáz v prípade dobrej kontroly extrakraniálnej systémovej choroby a sunitinib si môže zachovať efektívnosť aj po

vzniku mozgových metastáz. Náš pacient žil od diagnostikovania mozgových metastáz 14,7 mesiaca so zachovanou stabilizáciou choroby, čo môže naznačovať aktivitu sunitinibu v centrálnom nervovom systéme. Liečba sunitinibom trvala 25,8 mesiaca a celkové prežívanie dosiahlo 30,8 mesiaca.

Dosiaľ publikované dáta naznačujú, že je bezpečnejšie liečbu sunitinibom počas externej rádioterapie mozgu pozastaviť a v liečbe pokračovať až po ukončení lokálnej liečby. Fenomén pseudoprogresie ako následku toxicity z kombinovanej liečby sunitinibom alebo sorafenibom spolu s rádioterapiou mozgu je charakterizovaný intrakraniálnou symptomatológiou, peritumorálnym edémom s reverzibilným nárastom kontrastného sytenia pri vyšetrení magnetickou rezonanciou [14], čím imituje progresiu. U nášho pacienta sme liečbu sunitinibom počas externej rádioterapie mozgu prerušili a v liečbe sme znovu pokračovali až po ukončení lokálnej liečby a fenomén pseudoprogresie sme nepozorovali.

Záver

Mozgové metastázy patria k obzvlášť devastujúcim vzdialeným metastázam s výrazne negatívnym vplyvom na celkové prežívanie. Výber liečby po vzniku mozgových metastáz predstavuje liečebnú dilemu ohľadne ďalšieho optimálneho liečebného postupu. Naša kazuistika podporuje liečebnú možnosť pokračovať v terapii tým istým cieľovým liekom, ak nie sú známky extrakraniálnej progresie.

Literatúra

1. Motzer RJ, Bacik J, Murphy BA et al. Interferon-alfa as a comparative treatment for clinical trials of new therapies against advanced renal cell carcinoma. *J Clin Oncol* 2002; 20(1): 289–296.
2. Cancer.gov [homepage on the Internet]. National Cancer Institute Common Terminology Criteria for adverse events, version 4.0. U.S. Department of health and human services. Published: May 28, 2009. Available from: http://ctep.cancer.gov/protocolDevelopment/electronic_applications/ctc.htm#ctc_4.0.
3. Schouten LJ, Rutten J, Huvener HA et al. Incidence of brain metastasis in a cohort of patients with carcinoma of the breast, colon, kidney, and lung and melanoma. *Cancer* 2002; 94(10): 2698–2705.
4. Remon J, Lianes P, Martínez S. Brain metastases from renal cell carcinoma. Should we change the current standard? *Cancer Treat Rev* 2012; 38(4): 249–257.
5. Wróński M, Maor MH, Davis BJ et al. External radiation of brain metastases from renal carcinoma: A retrospective

study of 119 patients from the M. D. Anderson Cancer Center. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 1997; 37(4): 753–759.

6. Sheehan JP, Sun MH, 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): 342–349.

7. Helgason HH, Mallo HA, Droogendijk H et al. Brain metastases in patients with renal cell cancer receiving new targeted treatment. *J Clin Oncol* 2008; 26(1): 152–154.

8. Larkin JM, Hess V, Pickering LM et al. Symptomatic brain metastases from renal cell carcinoma during treatment

with sunitinib or sorafenib. *J Clin Oncol* 2010; 28 (Suppl 15): abstr. e15023.

9. Patyna S, Peng G. Distribution of sunitinib and its active metabolite in brain and spinal cord tissue following oral or intravenous administration in rodents and monkeys. *Eur J Cancer* 2006; 4: 21–22.

10. Koutras AK, Krikelis D, Alexandrou N et al. Brain metastasis in renal cell cancer responding to sunitinib. *Anti-cancer Res* 2007; 27(6C): 4255–4257.

11. Zeng H, Li X, Yao J et al. Multifocal brain metastases in clear cell renal cell carcinoma with complete response to sunitinib. *Urol Int* 2009; 83(4): 482–485.

12. Gore ME, Hariharan S, Porta C et al. Sunitinib in metastatic renal cell carcinoma patients with brain metastases. *Cancer* 2011; 117(3): 501–509.

13. Batchelor TT, Sorensen AG, di Tomaso E et al. AZD2171, a pan-VEGF receptor tyrosine kinase inhibitor, normalizes tumor vasculature and alleviates edema in glioblastoma patients. *Cancer Cell* 2007; 11(1): 83–95.

14. Kelly PJ, Weiss SE, Sher DJ et al. Sunitinib-Induced pseudoprogression after whole-brain radiotherapy for metastatic renal cell carcinoma. *J Clin Oncol* 2010; 28(25): e433–e435.