



Сорафениб в первой линии терапии распространенного рака почки

Появление на фармацевтическом рынке современных лекарственных противоопухолевых средств с молекулярно-направленным действием позволило значительно увеличить продолжительность и качество жизни больных раком почки.

В Москве 1–2 октября 2015 г. состоялся X Юбилейный конгресс Российского общества онкоурологов, в работе которого приняли участие урологи, онкоурологи, хирурги, химиотерапевты из России, стран СНГ, Европы и США. Отечественные специалисты обсудили алгоритм ведения больных метастатическим почечно-клеточным раком, последовательность назначения препаратов, оптимизацию доз и режимов лечения в том числе у больных пожилого возраста и пациентов с сопутствующими заболеваниями. Участники симпозиума пришли к единодушному мнению, что ингибитор тирозинкиназных рецепторов сорафениб – один из наиболее эффективных и малотоксичных вариантов лечения больных метастатическим почечно-клеточным раком.



Д.м.н.
М.И. Волкова

Открывая симпозиум, Мария Игоревна ВОЛКОВА, д.м.н., старший научный сотрудник отделения урологии Российского онкологического научного центра им. Н.Н. Блохина Минздрава России, ученый секретарь Российского общества онкоурологов, отметила важность индивидуального подхода к выбору препарата первой линии терапии распространенного рака почки. Она напомнила, что рак почки – это разнородная группа опухолей с различными альтерациями. Выделяют не-

Индивидуальный подход к выбору препарата для первой линии терапии распространенного рака почки

сколько основных гистологических вариантов, для каждого из которых характерны определенные молекулярно-генетические нарушения. Основную часть всех новообразований почечной паренхимы составляет светлоклеточный вариант опухоли, для которого в большинстве случаев свойственны мутации гена VHL. Неудивительно, что именно светлоклеточные опухоли стали мишенью для разработанных в настоящее время лекарственных препаратов, зарегистрированных для лечения рака почки. Различают также папиллярный и хромофобный гистологические варианты рака почки.

Рак почки является разнородной группой опухолей и по прогностическим признакам. Факторами риска прогрессирования заболевания и смерти считаются низкий соматический статус пациента, высокий уровень нейтрофилов, тромбоцитов, скорректированный по сывороточному альбумину уровень кальция,

анемия, период менее года от постановки диагноза до начала лечения¹.

В зависимости от наличия или отсутствия факторов риска у больных раком почки выделяют группы хорошего, промежуточного и плохого прогноза. Между ними уровень общей выживаемости достоверно различен.

Согласно рекомендациям Национальной всеобщей онкологической сети (National Comprehensive Cancer Network), сегодня в арсенале практических врачей семь агентов, относящихся к группе антиангиогенных препаратов, разрешенных к применению при раке почки. Первая группа – хорошо известные ингибиторы тирозинкиназы (ИТК) – сунитиниб, pazopanib, акситиниб и сорафениб, а также антитело к сосудисто-эндотелиальному фактору роста – бевацизумаб. Вторая группа – ингибиторы мишени рапамицина млекопитающих (mTOR) – эверолимус и темсиролимус.

¹ 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. Vol. 27. № 34. P. 5794–5799.



Сателлитный симпозиум компании «Байер»

В первой линии терапии светлоклеточных опухолей у больных, ранее не получавших лечения, применяют сунитиниб, бевацизумаб (в комбинации с интерфероном альфа), пазопаниб, а также темсиrolimus в группе плохого прогноза. Допустимо использование цитокинов и акситиниба. У отобранных больных возможно назначение сорафениба.

М.И. Волкова рассмотрела эффективность сорафениба на примере двух клинических случаев.

Пациент в возрасте 65 лет обратился с жалобами на гематурию. При обследовании у него был выявлен рак левой почки (T3aN0M0). Среди сопутствующих заболеваний обращало на себя внимание сочетание тяжелой артериальной гипертензии, хронической обструктивной болезни легких, хронического гепатита В в стадии ремиссии, приведшего к развитию умеренной печеночной дисфункции. Несмотря на высокий операционный риск, больному была выполнена нефрэктомия с лимфодиссекцией. Верифицирован светлоклеточный вариант почечно-клеточного рака (pT3aN0G2). Через два года после хирургического вмешательства у пациента появились множественные мелкие метастазы в легких и метастаз в правом надпочечнике. Больной относился к группе хорошего прогноза. Это означало, что в данном случае можно было применить весь спектр рекомендаций. Тем не менее была начата таргетная терапия сорафенибом (Нексавар®) в стандартной дозе 800 мг/сут. Пациент хорошо переносил лечение. Практически единственным нежелательным явлением была кожная токсичность. У больного развились ладонно-подошвенный синдром и сыпь, регрессировавшая примерно с третьего-четвертого курса терапии. Пациент получал терапию в течение 12 месяцев. Максимальный эффект от терапии смешанный. Через четыре месяца после инициации лечения отмечалась полная регрессия метастазов в легких. Однако на 12-м месяце терапии увеличились метастазы в надпочечнике и появился опухолевый узел в единственной правой почке.

Таким образом, пациент являлся кандидатом на проведение второй линии таргетной терапии. Ему назначили ингибитор mTOR эверолимус в дозе 10 мг/сут. Несмотря на достижение некоторой стабилизации опухолевого процесса, на фоне хронической обструктивной болезни легких на восьмой неделе терапии у пациента развился пневмонит 3-й степени тяжести с выраженными клиническими проявлениями.

Вместо эверолимуса больному назначили терапию альтернативным ИТК акситинибом в дозе 10 мг/сут. Акситиниб – препарат, который по механизму действия принципиально не отличается от сорафениба, поскольку также ингибирует ИТК-домены рецепторов ростовых факторов. К сожалению, эффективность препарата оценить не удалось: у пациента развилась тяжелая артериальная гипертензия и потребовался перерыв в лечении.

После перерыва была предпринята попытка вернуться к применению препарата акситиниб в сниженной дозе (4 мг/сут), но из-за вновь развившейся тяжелой артериальной гипертензии препарат был отменен.

Следует обратить внимание, что пациент с небольшим суммарным объемом опухоли без особенных негативных реакций перенес 12-месячную терапию сорафенибом, но при использовании других видов лечения у него развились специфичные нежелательные явления.

Единственным вариантом лечения оставалось хирургическое вмешательство. Больному были выполнены адреналэктомия и резекция правой почки. Обнаруженные в ходе оперативного вмешательства выраженный склероз тканей и расширение aberrантных артериальных сосудов, идущих к опухолевому узлу, не повлияли на функциональный результат. При гистологическом исследовании выявлены метастазы светлоклеточного почечно-клеточного рака без признаков лечебного патоморфоза. Больной находится под динамическим наблюдением в течение 11 месяцев после хирургического вмешательства и спустя

14 месяцев после окончания таргетной терапии без рецидива.

Данный клинический случай демонстрирует, что сорафениб, отличающийся от других альтернативных таргетных агентов благоприятным профилем токсичности, эффективен в первой линии терапии. Нестандартные подходы к лечению больных диссеминированным раком почки, в том числе использование комбинированного лечения, в ряде случаев позволяют добиваться прекрасных результатов.

Больной 79 лет обратился с жалобами на боль в правой ноге и отек правого бедра. При обследовании выявлена массивная опухоль левой почки (T3aN2V1) с метастазами в забрюшинные лимфоузлы, правую подвздошную кость, легкие, которые не влияли на дыхательную функцию. Среди сопутствующих заболеваний у пациента отмечались артериальная гипертензия, ишемическая болезнь сердца, хронический бронхит. Низкий соматический статус больного был обусловлен клиническими проявлениями опухолевого процесса.

Пациенту выполнили паллиативную нефрэктомию с расширенной забрюшинной лимфаденэктомией слева и паллиативный остеосинтез проксимального отдела правой бедренной кости гамма-гвоздем. Верифицирован светлоклеточный рак G2.

Исходя из повышенных показателей скорректированного сывороточного кальция, малого времени от постановки диагноза до начала лечения пациент был отнесен к группе промежуточного прогноза.

Послеоперационный период протекал ровно. Через две недели после операции больному назначили сорафениб (Нексавар®) в стандартной дозе 800 мг/сут.

Пациент хорошо переносил терапию. Единственным зарегистрированным нежелательным явлением был ладонно-подошвенный синдром. На этапе индукции Нексаваром больного беспокоила диарея, которая в последствии регрессировала. Максимальный достигнутый эффект – частичный, через восемь месяцев после операции. Существенно уменьши-

Онкология



X Юбилейный конгресс Российского общества онкоурологов

лись метастазы в легких, а также мягкотканый компонент костного метастаза. Спустя 24 месяца после начала терапии сохраняется стабилизация опухолевого процесса.

В заключение М.И. Волкова отметила, что сорафениб характеризуется благоприятным профилем безопасности, в силу чего признан препаратом выбора для терапии первой линии

у всех групп больных распространенным раком почки, включая больных пожилого возраста, пациентов с метастазами в головном мозге и тяжелыми сопутствующими заболеваниями.



К.м.н.
В.А. Черняев

Врач-онколог отделения урологии Российского онкологического научного центра им. Н.Н. Блохина, к.м.н. Виталий Александрович ЧЕРНЯЕВ привел новые данные об эффективности сорафениба. По словам докладчика, сравнивая эффективность сорафениба с эффективностью других таргетных агентов – сунитиниба или пазопаниба, нетрудно заметить, что эти препараты в первой линии терапии демонстрируют близкие показатели выживаемости без прогрессирования (ВБП)². При этом показатели медианы общей выживаемости в исследованиях сорафениба, сунитиниба и пазопаниба, используемых в первой линии терапии, были сравнимы независимо от показателей ВБП. Особенность сорафениба заключается в большем влиянии на показатели общей выживаемости при аналогичной или меньшей ВБП. Одним из первых прямых сравни-

Первая линия таргетной терапии распространенного рака почки: эффективен ли сорафениб?

тельных исследований эффективности двух таргетных препаратов в качестве первой линии лечения больных метастатическим почечно-клеточным раком стало исследование TIVO-1³. В нем сравнивали эффективность сорафениба и тивозаниба в первой линии терапии распространенного рака почки после терапии цитокинами. В исследовании участвовали пациенты со светлоклеточным раком почки после нефрэктомии. Первичной конечной точкой исследования была ВБП. Пациентов рандомизировали на группы сорафениба и тивозаниба. После прогрессирования больные получали тивозаниб в рамках отдельного исследования.

В ходе исследования установлено, что ВБП в группе сорафениба была почти на три месяца ниже, чем в группе тивозаниба. Однако общая выживаемость в группе сорафениба оказалась на 25% выше, чем в группе тивозаниба.

Недавно были опубликованы сравнительные данные анализа эффективности сорафениба и акситиниба в первой линии терапии⁴. В многоцентровом исследовании фазы III пациенты были рандомизированы в группу акситиниба 5 мг два раза в день и группу сорафениба 400 мг два раза в день. В общей когорте больных ВБП при использовании акситиниба составила чуть более

десяти месяцев, на фоне применения сорафениба – 6,5 месяца. Если пациентов стратифицировать по соматическому статусу, получится, что пациенты со статусом 0 по шкале ECOG имели практически в два раза большее преимущество от терапии акситинибом. Однако в реальной клинической практике чаще встречаются пациенты со статусом 1 по шкале ECOG. В этой группе больных не было достоверных различий в группах сорафениба и акситиниба. В то же время такие побочные реакции, как диарея, артериальная гипертензия, потеря веса и тошнота, достоверно чаще наблюдались в группе акситиниба.

В исследовании SWITCH фазы III изучали эффективность терапии в зависимости от последовательности назначения препаратов сорафениба и сунитиниба⁵. В исследовании участвовали 365 пациентов с распространенным почечно-клеточным раком, которым не показано лечение цитокинами до системной терапии. Целью исследования стала проверка гипотезы о том, что ВБП после двух линий терапии при последовательности «сорафениб → сунитиниб» выше, чем при последовательности «сунитиниб → сорафениб». Больных рандомизировали на группы, сопоставимые по возрасту и основным характеристикам. Однако в группе пациентов, лечение которых начи-

² Motzer R.J., Hutson T.E., Tomczak P. et al. Sunitinib versus interferon alfa in metastatic renal-cell carcinoma // N. Engl. J. Med. 2007. Vol. 356. № 2. P. 115–124.

³ Motzer R.J., Nosov D., Eisen T.B. et al. Tivozanib versus sorafenib as initial targeted therapy for patients with metastatic renal cell carcinoma: results from a phase III trial // J. Clin. Oncol. 2013. Vol. 31. № 30. P. 3791–3799.

⁴ Hutson T.E., Lesovoy V., Al-Shukri S. et al. Axitinib versus sorafenib as first-line therapy in patients with metastatic renal-cell carcinoma: a randomised open-label phase 3 trial // Lancet Oncol. 2013. Vol. 14. № 13. P. 1287–1294.

⁵ Michel M.S., Verenne W., de Santis M. et al. SWITCH: a randomized sequential open-label study to evaluate efficacy and safety of sorafenib (SO)/sunitinib (SU) versus SU/SO in the treatment of metastatic renal cell cancer (mRCC) // J. Clin. Oncol. 2014. Vol. 32. Suppl. 4. Abstr. 393.



Сателлитный симпозиум компании «Байер»

налось с сорафениба, чаще встречался светлоклеточный вариант почечно-клеточного рака. В одной группе назначали сорафениб 400 мг два раза в сутки, далее сунитиниб в дозе 50 мг в режиме 4/2. В другой группе назначали те же препараты в обратной последовательности.

Суммарную ВБП рассчитывали по времени от момента рандомизации до прогрессирования или смерти на фоне второй линии терапии. Результаты показали, что ВБП на фоне применения сорафениба в первой линии терапии на 2,5 месяца ниже по сравнению с таковой на фоне приема сунитиниба. Между тем суммарная ВБП после двух линий терапии сорафенибом и сунитинибом не отличалась. Общая выживаемость также была идентичной независимо от того, какой препарат – сорафениб или сунитиниб назначали в первой линии терапии. После приема сорафениба в качестве первой линии терапии, несмотря на прогрессирование, заболевание характеризовалось менее агрессивным течением. Терапию второй и последующих линий в группе сорафениба получили 64% пациентов, а после сунитиниба – 55%. Контроль над заболеванием (объективный ответ или стабилизация) зарегистрирован в 49% случаев при использовании сорафениба в первой линии и лишь в 32% – при применении сунитиниба. При дальнейшем анализе группы были сравнимы по числу больных, получавших терапию третьей и последующих линий.

Таким образом, отсутствие различий в общей выживаемости можно объяснить менее агрессивным течением заболевания после прогрессирования на фоне приема сорафениба.

Данные исследования RECORD-1 продемонстрировали, что медиана ВБП на фоне последующей терапии эверолимусом выше после сорафениба, чем после сунитиниба⁶.

Далее докладчик остановился на проблеме побочных эффектов при использовании препаратов таргетной терапии. Он отметил, что общие нежелательные явления – слабость, артериальная гипертензия, диарея. В то же время для терапии ИТК характерны такие побочные эффекты, как сыпь, ладонно-подошвенный синдром, мукозит, нейтропения, анемия. Перфорация желудочно-кишечного тракта, кровотечения, тромбоэмболические осложнения, анорексия, протеинурия – типичные нежелательные эффекты при лечении комбинацией бевацизумаба и интерферона.

На фоне применения ингибиторов mTOR (темсиролимус) наблюдаются гипергликемия, гиперхолестеринемия, гиперлипидемия. При этом нежелательные явления, включая астению, анемию, миелотоксичность, в 54% случаев имеют 3–4-ю степень тяжести⁷.

При использовании эверолимуса наблюдаются пневмониты, стоматиты и инфекционные осложнения.

Профиль токсичности пазопаниба отличается от такового сунитиниба. После его приема слабость у пациентов проявляется меньше, но более выражена печеночная токсичность.

Согласно данным исследования SWITCH, сунитиниб отменяли из-за проявлений токсичности чаще, чем сорафениб, как в первой, так и во второй линии терапии: на фоне первой линии терапии при использовании сорафениба в 8% случаев, сунитиниба – в 13%, на фоне второй линии – в 4 и 7% соответственно. Не-

желательные явления 3–4-й степени тяжести распределились следующим образом. Диарея и ладонно-подошвенный синдром чаще наблюдались при приеме сорафениба, слабость, артериальная гипертензия, тромбоцитопения, стоматит – при использовании сунитиниба.

Результаты крупного исследования COMPARZ показали, что в группе пазопаниба лечение полностью прекращали из-за непереносимости препарата чаще, чем в группе сунитиниба⁸.

Сорафениб в исследовании TARGET из-за нежелательных явлений отменяли с частотой, сравнимой с частотой отмены плацебо⁹.

Пазопаниб в исследовании VEG105192 отменяли значительно чаще, чем плацебо¹⁰.

В этом году были опубликованы результаты проспективного неинтервенционного исследования PREDICT, в котором сорафениб применяли в качестве терапии первой линии у больных метастатическим почечно-клеточным раком в клинической практике 18 стран, в том числе России. Проанализированы данные 2855 пациентов. В окончательный анализ вошли данные 2311 пациентов¹¹.

Анализ характеристики больных почечно-клеточным раком, участвовавших в исследовании PREDICT, показал преобладание в широкой клинической практике пациентов старше 70 лет. Из 2311 больных 83% имели светлоклеточный вариант рака почки. Только 20% пациентов имели статус 0 по шкале ECOG, 51 больной – статус 1, 23% – статус 2. В исследовании участвовали 113 пациентов с метастазами в головном мозге. В 11% случаев зарегис-

⁶ Motzer R.J., Escudier B., Oudard S. et al. Phase 3 trial of everolimus for metastatic renal cell carcinoma: final results and analysis of prognostic factors // *Cancer*. 2010. Vol. 116. № 18. P. 4256–4265.

⁷ Négrier S. Temsirolimus in metastatic renal cell carcinoma // *Ann. Oncol.* 2008. Vol. 19. № 8. P. 1369–1370.

⁸ Motzer R.J., Hutson T.E., Cella D. et al. Pazopanib versus sunitinib in metastatic renal-cell carcinoma // *N. Engl. J. Med.* 2013. Vol. 369. № 8. P. 722–731.

⁹ Escudier B., Eisen T., Stadler W.M. et al. Sorafenib in advanced clear-cell renal-cell carcinoma // *N. Engl. J. Med.* 2007. Vol. 356. № 2. P. 125–134.

¹⁰ Sternberg 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. Vol. 28. № 6. P. 1061–1068.

¹¹ Jäger D., Ma J.H., Mardiak J. et al. Sorafenib treatment of advanced renal cell carcinoma patients in daily practice: the large international PREDICT study // *Genitourin. Cancer*. 2015. Vol. 13. № 2. P. 156–164.



X Юбилейный конгресс Российского общества онкоурологов

трирована группа высокого риска по прогностической шкале MSKCC.

В исследовании PREDICT средняя продолжительность лечения сорафенибом составила 7,3 месяца. При этом некоторые пациенты получали сорафениб около года. При использовании препарата не получено различий среди мужчин и женщин. Показано, что у пациентов со светлоклеточным вариантом рака почки достоверно лучшие показатели ВБП. Наиболее частыми нежелательны-

ми явлениями на фоне терапии сорафенибом были слабость, диарея и ладонно-подошвенный синдром. Однако частота нежелательных явлений 3–4-й степени тяжести на фоне применения сорафениба редко превышала 1% и только для слабости составляла 4%.

Таким образом, первичными целями противоопухолевой терапии являются максимальное увеличение продолжительности жизни пациентов и обеспечение высокого качества

жизни. При этом увеличение ВБП не всегда транслируется в соответствующее увеличение общей выживаемости. Сорафениб удовлетворяет основным целям противоопухолевой терапии. Несмотря на меньшую ВБП, общая выживаемость во всех исследованиях была идентична или превышала таковую в группе препарата сравнения. Частота непереносимости сорафениба была ниже частоты непереносимости таких препаратов, как сунитиниб и пазопаниб.



Профессор
Б.Я. Алексеев

При выборе препарата для таргетной терапии необходимо учитывать такой важный фактор, как переносимость лечения, обусловленную токсичностью препарата и способностью пациента выдерживать лечение. О первой линии терапии больных метастатическим почечно-клеточным раком старшей возрастной группы рассказал заместитель генерального директора по науке Национального медицинского исследовательского радиологического центра Минздрава России, д.м.н., профессор Борис Яковлевич АЛЕКСЕЕВ. Согласно статистике, более половины больных в Российской Федерации, у которых выявлен почечно-клеточный рак, старше 60 лет¹². Таким образом, в клинической практике врачи имеют дело обычно

Применение сорафениба в терапии первой линии метастатического рака почки у отдельных групп больных

с пациентами пожилого и старческого возраста. У пациентов старшей возрастной группы, как правило, более низкий соматический статус, они хуже переносят лечение, имеют сопутствующую патологию. Именно поэтому при проведении терапии у пациентов пожилого возраста с почечно-клеточным раком необходимо учитывать ряд важных факторов.

Эффективности и переносимости препаратов для таргетной терапии у больных пожилого и старческого возраста посвящен ряд исследований. В исследовании SWITCH участвовали 159 больных старше 65 лет. Сорафениб (Нексавар®) в первой линии терапии продемонстрировал лучшие показатели общей выживаемости у пожилых больных метастатическим почечно-клеточным раком. В отличие от группы более молодых пациентов у больных пожилого возраста отмечались лучшая переносимость и меньшая частота отмены терапии¹³.

Результаты другого исследования подтвердили эффективность сорафениба в лечении больных пожилого возраста. В исследовании участвовали 48 больных метастатическим почечно-клеточным раком старше

70 лет, получавших в первой линии сорафениб (24 пациента) и сунитиниб (24 пациента) с последующей сменой препарата. В обеих группах зарегистрированы схожие частота объективных ответов и стабилизация процесса (79 против 71%). Исследователи отметили, что с увеличением возраста пациентов (после 60 лет) эффективность препарата сорафениб не снижается. Кроме того, по данным наблюдений, при аналогичной эффективности профиль токсичности и безопасности сорафениба в группе больных пожилого возраста благоприятнее, чем профиль безопасности других препаратов, в частности сунитиниба. Из группы сорафениба только 50% больным потребовалось снижение дозы препарата, перерывы в лечении, прекращение лечения первой линии. В группе пациентов, получавших в первой линии терапии сунитиниб, снижение дозы или отмена препарата потребовались 75% больных¹⁴.

В исследовании расширенного доступа NA-ARCCS сорафениб продемонстрировал аналогичные показатели выживаемости во всех возрастных группах. Медиана ВБП у пациентов старше 70 лет была даже

¹² Злокачественные новообразования в России в 2013 году (заболеваемость и смертность) / под ред. А.Д. Каприна, В.В. Старинского, Г.В. Петровой. М.: МНИОИ им. П.А. Герцена – филиал ФГБУ «ФМИЦ им. П.А. Герцена» Минздрава России, 2015.

¹³ Eichelberg C., Vervenne W.L., De Santis M. et al. SWITCH: A randomised, sequential, open-label study to evaluate the efficacy and safety of sorafenib-sunitinib versus sunitinib-sorafenib in the treatment of metastatic renal cell cancer // Eur. Urol. 2015. Vol. 68. № 5. P. 837–847.

¹⁴ Derbel Miled O., Dionne C., Terret C. et al. Sorafenib and sunitinib for elderly patients with renal cell carcinoma // J. Geriatr. Oncol. 2013. Vol. 4. № 3. P. 255–261.



Сателлитный симпозиум компании «Байер»

больше, чем у более молодых пациентов, – 42 против 35 недель. Частота и тяжесть развития нежелательных явлений на фоне приема сорафениба не зависели от возраста пациентов¹⁵. «Нексавар® характеризуется меньшей токсичностью по сравнению с другими таргетными препаратами. С учетом достаточно большой популяции пожилых больных с метастатическим почечно-клеточным раком, требующих особого внимания к сопутствующим заболеваниям, когнитивной функции, функциональному статусу, Нексавар® может стать препаратом выбора в терапии первой линии», – подчеркнул докладчик.

Данные исследования TARGET продемонстрировали, что терапия сорафенибом, которую пациенты получали после цитокинов, независимо от возраста повышала показатели ВБП в два раза по сравнению с плацебо¹⁶. Показателем переносимости препарата является частота отмен, связанных с токсичностью, развитием нежелательных явлений. Оценивая результаты многочисленных исследований, можно отметить, что частота отмены терапии, редукции дозы из-за проявлений токсичности сорафениба при назначении в первой линии значительно ниже, чем при использовании других таргетных препаратов¹⁷. Например, в исследовании SWITCH сорафениб реже других таргетных агентов приводил к развитию токсичности различного спектра 3–4-й степени, за исключением ладонно-подошвенного синдрома. Этот нежелательный побочный эффект характерен для сорафениба, однако его можно успешно профилактировать с помощью гигиены ногтей, специальных кремов, ортопедической обуви. Артериальная гипертензия при терапии сорафенибом развивается реже, чем при применении сунитиниба или акситиниба. При анализе числа больных с лабораторными отклонениями

3-й степени тяжести и более на фоне проведения таргетной терапии показано, что сорафениб обладает низкой миелосупрессией. Нексавар® практически никогда не вызывает нейтропению, тромбоцитопению, очень редко – лейкопению, несколько чаще – анемию.

В клинических исследованиях тяжелых видов печеночной токсичности не наблюдалось. У больных, получавших сорафениб, зарегистрировано повышение частоты артериальной гипертензии. Однако важно оценивать влияние препарата на сердечно-сосудистую систему в целом, особенно у пожилых больных, с инфарктом, мерцательной аритмией в анамнезе. В открытом проспективном исследовании оценивали влияние длительного приема сорафениба на сердечно-сосудистую систему. В исследование включили 53 пациента с метастатическим почечно-клеточным раком, которые получали сорафениб в дозе 400 мг два раза в сутки в течение одного – четырех месяцев. Эффект препарата на изменение интервала QT/QTc, а также фракцию выброса левого желудочка, уровень артериального давления и частоту сердечных сокращений у пациентов был незначителен и клинически незначим.

Применение сорафениба (Нексавара) в первой линии терапии метастатического почечно-клеточного рака приводит к достоверному улучшению показателей ВБП, общей выживаемости и позволяет увеличить долю больных, которые получают последующую терапию.

В заключение Б.Я. Алексеев отметил, что сорафениб присутствует в рекомендациях ведущих российских медицинских сообществ, таких как Ассоциация онкологов России, Российское общество клинической онкологии. Вследствие сопоставимой общей выживаемости и низкой частоты непереносимости сорафениба по сравнению с другими препаратами

ИТК его применение возможно у отдельных категорий больных.

Заключение

Стандартом лекарственного лечения распространенного рака почки остается таргетная терапия. Как и любой вид онкологического лечения, лекарственная терапия рака почки ассоциирована с широким спектром нежелательных явлений, которые нередко пересекаются с сопутствующими заболеваниями. Выбор препарата для первой линии терапии определяется не только ожидаемой эффективностью, но и безопасностью.

В ряде исследований показано, что у больных с высоким риском непереносимости терапии первой линии, пациентов пожилого и старческого возраста, с тяжелыми сопутствующими заболеваниями препаратом выбора является сорафениб. Он характеризуется благоприятным профилем безопасности без ущерба общей выживаемости.

Противоопухольевый препарат Нексавар® (компания-производитель «Байер») является мультикиназным ингибитором. Нексавар® (сорафениб) обладает низкой токсичностью и существенным противоопухольевым эффектом. Он может быть эффективен в первой, второй и даже третьей линии лечения многих злокачественных опухолей.

Доказано, что сорафениб подавляет рост опухоли не только при почечно-клеточном раке, но и при почечно-клеточном раке, дифференцированном раке щитовидной железы.

Применение сорафениба в терапии больных метастатическим почечно-клеточным раком позволяет увеличить показатели общей выживаемости и обеспечить длительный контроль над болезнью. ☺

Онкология

¹⁵ Bukowski R.M., Stadler W.M., McDermott D.F. et al. Safety and efficacy of sorafenib in elderly patients treated in the North American advanced renal cell carcinoma sorafenib expanded access program // Oncology. 2010. Vol. 78. № 5–6. P. 340–347.

¹⁶ Eisen T., Oudard S., Szczylik C. et al. Sorafenib for older patients with renal cell carcinoma: subset analysis from a randomized trial // J. Natl. Cancer Inst. 2008. Vol. 100. № 20. P. 1454–1463.

¹⁷ Rini B.I., Escudier B., Tomczak P. et al. Comparative effectiveness of axitinib versus sorafenib in advanced renal cell carcinoma (AXIS): a randomised phase 3 trial // Lancet. 2011. Vol. 378. № 9807. P. 1931–1939.