

В 8 случаях нами производилась интраоперационная коррекция трехмерных диагностических данных путем их масштабирования и в 7 случаях — с помощью коррекции одного из контуров почки, нижней полой вены или опухоли надпочечника. При этом мы стремились максимально точно определить не только направления, но и объем возможных перемещений. Так, масштабирование всегда производилось для всего трехмерного комплекса в целях сохранения основных геометрических пропорций (рис. 4).

Необходимость в коррекции общих размеров трехмерного комплекса иногда возникала в связи с накапливающейся погрешностью при определении абсолютных и относительных размеров опухоли надпочечника по диагностическим данным и дальнейшего масштабирования трехмерного комплекса при его формировании. Во всех случаях величина интраоперационного масштабирования трехмерного комплекса составила не более 12% от его наибольшего поперечного размера.

Выполнение интраоперационной коррекции отдельных контуров трехмерного комплекса, на наш взгляд, возможно только в случаях совпадения остальных контурных линий диагностических и инт-

раоперационных данных, что позволяет изменять линию одного контура без угрозы возникновения значительного несоответствия дооперационных и видеоэндохирургических данных.

Полученные результаты свидетельствуют о целесообразности использования данных трехмерной реконструкции на этапе планирования эндовидеохирургических вмешательств при опухолевидных образованиях надпочечников. Одним из наиболее значимых ограничений использованной методики являются трудности визуализации надпочечниковой артерии и невозможность определения места впадения правой надпочечниковой вены в нижнюю полую вену в связи с ее малой длиной. Однако в целом применение методов трехмерной реконструкции позволяет достоверно оценить наличие связи опухолевидных образований с окружающими органами. В свою очередь точное определение индивидуальных топографо-анатомических особенностей забрюшинного пространства способствует объективной оценке показаний и противопоказаний к выполнению лапароскопической адреналэктомии, выбору оптимального хирургического доступа, сокращению времени операции и уменьшению частоты осложнений.

Рекомендуемая литература

1. Бондарев А.А., Мясников А.Д., Работский И.А. Критерии оценки оперативных доступов в эндохирургии. Эндо-скоп хир 2003;(4):30—4.
2. Бондаренко В.О., Ермолов А.С., Коваленко Т.И., Кондратьев А.В. Хирургия опухолей надпочечников. Хирургия 2004;(5):30—6.
3. Борисов А.Е., Земляной В.П., Краснов Л.М., Кашенко В.А. Возможности внебрюшинного доступа при эндохирургических вмешательствах на надпочечниках. Эндо-скоп хир 1999;(2):11.
4. Борисов А.Е., Краснов А.М., Семенов В.А., Непомнящая С.Л. Выбор оперативного доступа при эндовидеохирургических вмешательствах на надпочечниках. Эндо-скоп хир 2004;(1):17.
5. Кадыров З.А. Лапароскопические операции в урологии. Дисс. ... докт. мед. наук. М., 1998.
6. Казарян А.М., Кузнецов Н.С., Шулутко А.М., Бельцевич Д.Г. Хирургический доступ к опухолям надпочечников. Хирургия 2003;(9):61—7.
7. Майстренко Н.А., Вавилов А.Г., Довганюк В.С., Ромашенко П.Н. Современные аспекты хирургии надпочечников. Хирургия 2000;(5):30—2.
8. Федоров В.Д., Кармазановский Г.Г., Цвиркун В.В. и др. Новые возможности спиральной компьютерной томографии — виртуальная хирургия. Мед визуал 2000;(2):15—8.
9. Федоров В.Д., Кармазановский Г.Г., Цвиркун В.В. и др. Виртуальные хирургические операции на основе использования спиральной компьютерной томографии. Хирургия 2003;(2):3—10.

Безопасность и переносимость сорафениба при лечении распространенного рака почки

В.А. Бирюков, О.Б. Карякин
ГУ МРПЦ, Обнинск

THE SAFETY AND TOLERABILITY OF SORAFENIB IN THE TREATMENT OF EXTENSIVE RENAL CANCER

V.A. Biryukov, O.B. Karyakin
Medical Radiology Research Center, Obninsk

The performed study compared the toxic effects caused by the administration of sorafenib with the manifestations that immediately accompanied extensive renal-cell carcinoma. There is evidence that Sorafenib that is a safe and well tolerable agent increases progression-free survival.

Сорафениб (Нексавар) — первый пероральный мультикиназный ингибитор, одобренный Управлением по контролю за продуктами и лекарствами США (FDA) для лечения метастатического рака почки (РП), после интерлейкина-2, прошедшего одобрение еще в 1992 г. Сорафениб является наиболее универсальным среди таргетных препаратов, он подавляет клеточную пролиферацию и ангиогенез путем воздействия на рецепторные тирозинкиназы и Raf-серин/треонинкиназы в опухолевых клетках и в клетках сосудов опухоли. Исследования I фазы по изучению переносимости сорафениба в режиме монотерапии при эскалации дозы продемонстрировали в целом неплохие результаты, был также подобран оптимальный режим дозирования — 400 мг 2 раза в сутки [1]. Эта дозировка была опробована в исследованиях II фазы и характеризовалась хорошей переносимостью и эффективностью [2]. Одним из последних крупных исследований III фазы является TARGET — многоцентровое рандомизированное двойное слепое плацебоконтролируемое исследование по изучению эффективности и переносимости сорафениба. Оценка общей выживаемости, безопасности и переносимости препарата проведена среди 903 пациентов с распространенным почечно-клеточным раком (ПКР).

Как и большинство других препаратов таргетной терапии, сорафениб в первую очередь вызывает стабилизацию заболевания и реже — полную регрессию опухоли. Это требует длительного и даже постоянного назначения препарата больным, положительно отвечающим на лечение [2, 3]. Симптомы заболевания и побочные эффекты терапии, как сами по себе, так и в совокупности, могут снижать физическое, социальное и эмоциональное благополучие пациентов, серьезно влияя на выполнение каждодневных функций. При длительном назначении безопасность и переносимость лекарственного средства имеют большое значение, и препарат выбора должен обладать ожидаемым и хорошо управляемым спектром побочных действий.

Профиль безопасности и побочные эффекты сорафениба изучались в I, II и III фазах клинических исследований среди более чем 1300 пациентов с распространенным раком [1–3]. Исследование TARGET дало возможность сравнить частоту специфических неблагоприятных явлений между сорафенибом и плацебо, позволив тем самым различить токсические эффекты, связанные с приемом сорафениба и возникающие в результате прогрессирования основного заболевания.

Безопасность оценивалась у 903 больных: 451 пациент получал сорафениб в дозе 400 мг 2 раза в су-

тки в среднем 23 нед и 452 принимали плацебо в среднем 12 нед. В обеих группах наблюдалась одинаковая частота прекращения лечения в связи с развитием побочных эффектов (10% против 8% соответственно). При этом прерывание лечения (21% против 6%) и снижение дозы препарата (13% против 3%) более часто встречались в группе лечения сорафенибом [3].

Общими побочными эффектами в обеих группах были кожные (ладонно-подошвенный синдром, сыпь или алопеция), желудочно-кишечные (диарея или тошнота) и конституциональные (слабость) симптомы. В основном они относились к I–II степени токсичности по шкале СТCAE (версия 3) и проявлялись в течение первых 2 циклов лечения. Не было получено доказательств аккумуляции токсического действия препарата. Большинство побочных эффектов III–IV степени встречались с одинаковой частотой в обеих группах.

Серьезные побочные эффекты отмечены в 34% случаев в группе лечения сорафенибом и в 24% — в группе плацебо ($p < 0,01$). Серьезные побочные эффекты, встречающиеся по крайней мере у 2% больных, включали в себя ишемию или инфаркт миокарда, другие конституциональные симптомы (2% в обеих группах), одышку (2% в обеих группах) и смерть в результате прогрессирования (2% в обеих группах). Наиболее распространенным серьезным проявлением лекарственной токсичности была артериальная гипертензия (АГ), зарегистрированная у 1% больных в группе сорафениба и ни в одном случае — в группе плацебо и наблюдавшаяся в основном в течение первого цикла. Кровотечение (в подавляющем большинстве I степени токсичности) чаще отмечалось в группе сорафениба (15%), чем в группе плацебо (8%). Эпизоды серьезного кровотечения были одинаковыми в обеих группах (2% при сорафенибе и 4% при плацебо). Гематологическая токсичность — анемия III–IV степени имела место в 2% случаев лечения сорафенибом и в 4% — в группе плацебо. Лимфопения III–IV степени токсичности отмечена у 13% больных. Фебрильная нейтропения или тромбоцитопения IV степени не зарегистрированы при лечении сорафенибом. Несмотря на то что проявления кардиотоксичности (ишемия, инфаркт) преобладали среди больных, получавших сорафениб, абсолютное число этих явлений оказалось довольно низким: 3% ($n=12$) против <1% ($n=2$) соответственно.

Кожные проявления токсичности

В целом явления кожной токсичности наблюдались более чем в 2 раза чаще в группе лечения сорафенибом (72% против 34%). Среди побочных

эффектов самыми распространенными были сыпь (в основном макулопапулярные эритематозные высыпания на волосистой коже головы, лице и туловище), ладонно-подошвенный синдром (определяемый как эритродизестезия кожи ладоней и стоп) и алоpecia, в большинстве своем представленные I—II степенью токсичности. При сравнении с группой плацебо кожные проявления токсичности сорафениба II степени встречались чаще: сыпь/десквамация (13% против 2%; $p < 0,0001$), ладонно-подошвенный синдром (12% против 1%, $p < 0,0001$), зуд (5% против 0,4%, $p < 0,0001$), алоpecia (4% против 0,4%, $p < 0,001$).

Ладонно-подошвенный синдром на фоне приема сорафениба отличался от такового при цитотоксической химиотерапии (капецитабин, кселода), являясь более локализованным и менее выраженным [4, 5]. В протоколе TARGET проявления ладонно-подошвенного синдрома зафиксированы на 2—3-й неделе приема сорафениба в виде таких ранних симптомов, как покалывание и онемение с легким покраснением. Точный механизм возникновения ладонно-подошвенного синдрома неизвестен. Возможно, этот эффект опосредован ингибированием рецепторов факторов роста эндотелия сосудов, что также встречается при лечении другим антиангиогенным препаратом — сунитинибом и проявляется в виде ладонно-подошвенного синдрома [6]. Умеренные проявления гиперкератоза могут служить ранними признаками ладонно-подошвенного синдрома, иногда являясь его единственным симптомом при лечении сорафенибом. Хотя ладонно-подошвенный синдром и является наиболее частым побочным эффектом сорафениба, ведущим к прерыванию лечения, только 3 из 451 пациента прекратили из-за него участие в исследовании TARGET.

Кожные явления токсичности сорафениба обычно встречаются в течение 6 нед приема, и их лечение зависит от степени клинического проявления. Так как степень токсичности этих проявлений является в основном слабой или умеренной, онкологи должны наблюдать пациента и обеспечить его необходимой симптоматической терапией. Большую роль играет индивидуальное обучение пациентов с рекомендациями по предупреждению и лечению побочных проявлений терапии сорафенибом. Так, рекомендуется избегать прямого солнечного света, использовать солнцезащитный крем, постоянно применять увлажняющие крема, пользоваться свободной одеждой и обувью. В случае проявления десквамации или сыпи I—II степени токсичности рекомендовано применение 1% крема с гидрокортизоном как минимум 4 раза в сутки. Преднизолон в дозе 25 мг дважды в сутки с по-

следующим переходом на 10 мг дважды в день в течение 1—2 нед показан при развитии кожной токсичности III степени.

В соответствии со степенью проявления токсического действия предложены **рекомендации по модификации дозы препарата**. При развитии токсичности I степени продолжают лечение без коррекции дозы, II степени — дозу сорафениба снижают до 400 мг/сут с последующим возвратом к обычной дозировке при восстановлении до 0—I степени. При отсутствии улучшения в течение 7 дней либо повторном или 3-м эпизоде токсичности доза сорафениба по возобновлении лечения остается на уровне 400 мг/сут. В случае если отмечен 4-й эпизод — препарат отменяется. При возникновении 1-го эпизода кожной токсичности III степени необходимо прервать лечение до восстановления состояния до 0—I степени. При возобновлении терапии снизить дозу до 400 мг/сут, а в последующем, через 28 дней, продолжить терапию в обычной дозировке. При повторном эпизоде токсичности III степени также необходимо прекратить прием препарата, а в случае восстановления до 0—I степени — перейти на дозу в 400 мг/сут. В случае очередного — 3-го эпизода — лечение прекращается.

Предупредить развитие ладонно-подошвенного синдрома можно, делая маникюр и педикюр до и во время лечения сорафенибом, уменьшая уровень ежедневной физической активности, используя специальные стельки для обуви. Применение кортикостероидов не дало эффекта в лечении данного осложнения. Лечение стоматитов и мукозитов, вызванных приемом сорафениба, проходит так же, как и при осложнениях химиотерапии: прием мягкой, не раздражающей слизистой пищи, гигиена полости рта, полоскания раствором соды и применение местных анестетиков, вяжущих и противогрибковых средств. Необходимо также воспользоваться помощью врача-дерматолога при ухудшении состояния, несмотря на симптоматическую терапию и снижение дозы препарата.

Проявления гастроинтестинальной токсичности

Побочные явления со стороны желудочно-кишечного тракта встречались в 69% случаев при лечении сорафенибом и в 44% — в группе плацебо. Токсическими эффектами, наиболее часто отмечающимися в группе сорафениба по сравнению с плацебо, являлись диарея (43% против 13%) и тошнота (23% против 19%). Подобно кожным проявлениям, тошнота и диарея I характеризовались в основном I и II степенями токсичности. Диарея (12% против 3%, $p < 0,0001$) и мукозиты полости рта (2% против 0,2%, $p < 0,05$) были единст-

венными проявлениями гастроинтестинальной токсичности II степени, встречающимися с большей частотой при терапии сорафенибом, чем в группе плацебо. Разница между группами в проявлениях энтеротоксичности III—IV степени была статистически незначимой. Применение противорвотных средств (гравол, стеметил, зофран), регулярное и дробное питание, прием достаточного количества жидкости — рекомендованы в случаях проявления тошноты и рвоты, так же как и при лечении химиопрепаратами. Для купирования диареи эффективно использование антидиарейных препаратов (лоперамид). В случае наличия признаков диспепсии показан прием антацидов (маалокс), блокаторов H_2 -рецепторов (фамотидин), ингибиторов протонной помпы (пантопрозол). Общие рекомендации: исключить кофе, алкоголь, шоколад, мяту, а также острые, жирные продукты из обычного пищевого рациона; значительно увеличить объем принимаемой жидкости, содержащей соль и сахар; избегать приема пищи перед сном.

Общие (конституциональные) проявления токсичности

Общие проявления токсичности встречаются у 53% больных, получавших сорафениб, и у 40% — в группе плацебо. Слабость — наиболее распространенное проявление этой категории побочных явлений — зарегистрирована у 37% пациентов в группе сорафениба и у 28% — в группе плацебо. В большинстве случаев это проявления I—II степени токсичности с отсутствием статистически значимой разницы по частоте возникновения в группах сорафениба и плацебо (12% против 9%). Проявления токсичности III—IV степени возни-

кали реже ($\leq 5\%$ в группе терапии сорафенибом), а разница между группами лечения также статистически незначима. Большую роль в купировании проявлений общей токсичности играет борьба с анемией (вплоть до гемотрансфузий), являющейся основной причиной общей слабости. Не исключена также и психоневрологическая помощь, в которой нуждается подавляющее число онкобольных.

Артериальная гипертензия

Явления АГ отмечены у 17% пациентов в группе лечения сорафенибом и лишь у 2% — в группе плацебо. В основном повышение артериального давления (АД) возникает в течение первых 2 циклов лечения. Большинство этих явлений относится ко II степени токсичности (10% против 1%, $p < 0,0001$). АГ III—IV степени встречалась в 4% случаев в группе сорафениба и в 0,4% — в группе плацебо ($p < 0,01$). Несмотря на это, только 1 пациент выбыл из исследования TARGET в связи с развитием гипертензии.

Для нормализации давления применяются различные группы гипотензивных препаратов (ингибиторы ангиотензинпревращающего фермента, β -блокаторы, блокаторы кальциевых каналов и диуретики) в соответствии с принятыми стандартами лечения АГ. Одним из требований к больным, принимающим сорафениб, является еженедельное наблюдение за АД на протяжении первых 6 нед лечения с последующим регулярным контролем в соответствии со стандартной медицинской практикой. При тяжелой или персистирующей АГ рекомендуется временное или длительное прекращение приема сорафениба, несмотря на начатую гипотензивную терапию. Больные

Частота основных побочных эффектов, связанных с применением антиангиогенных препаратов (сорафениб и сунитиниб) и интерферона α (данные 2 клинических исследований III фазы)

Побочное явление	Сорафениб (n=451)		Сунитиниб (n=375) Степень		Интерферон α (n=360)	
	все	III—IV	все	III—IV	все	III—IV
Диарея	195 (43)	11 (2)	199 (53)	19 (5)	43 (12)	0 (0)
Слабость	165 (37)	22 (5)	191 (51)	26 (7)	184 (51)	43 (12)
Тошнота	102 (23)	3 (<1)	165 (44)	11 (3)	119 (33)	4 (1)
Рвота	73 (16)	4 (1)	90 (24)	15 (4)	36 (10)	4 (1)
АГ	76 (17)	16 (4)	90 (24)	30 (8)	4 (1)	0 (0)
Ладонно-подошвенный синдром	134 (30)	25 (6)	75 (20)	19 (5)	4 (1)	0 (0)
Сыпь	180 (40)	4 (1)	71 (19)	8 (2)	22 (6)	4 (1)

Примечание. Для оценки включены только токсические эффекты, встречающиеся в обоих сравниваемых исследованиях [3, 6]. Представлено число больных (в скобках — процент).

должны быть предупреждены о вероятности развития АГ на фоне лечения сорафенибом, особенно в течение первых 6 нед, а также о необходимости регулярного мониторинга АД.

Токсические эффекты цитокинов и других антиангиогенных препаратов

При отсутствии стандартной терапии распространенного РП одним из основных факторов выбора препарата таргетной терапии для врача и пациента будет относительная безопасность и переносимость лекарства. На сегодняшний день нет доступных данных рандомизированных клинических исследований, в которых была бы проведена сравнительная оценка безопасности и переносимости препаратов таргетной терапии при лечении больных РП. В связи с этим можно привести лишь краткую сводную таблицу, сравнивающую 2 основных антиангиогенных препарата (сорафениб и сунитиниб) с цитокинами (интерферон α) и основанную на имеющихся опубликованных данных.

Заключение

Проведенное рандомизированное плацебо-контролируемое исследование III фазы среди пациентов с заболеванием почки (TARGET) дало возможность сравнить токсические эффекты, вызванные приемом сорафениба, с проявлениями, непосредственно сопровождающими распространенный ПКР. Данное исследование подтвердило, что сорафениб увеличивает беспрогрессивную выживаемость, являясь безопасным и хорошо переносимым препаратом. Безопасность и эффективность сорафениба, доказанные в исследовании TARGET, сформировали основу для одобрения сорафениба FDA для лечения распространенного РП. Большинство побочных явлений, наблюдавшихся среди пациентов, получавших сорафениб, в этом исследовании, были легкой и средней степени токсичности, достаточно быстро купировались и не обладали кумулирующим эффектом.

Литература

1. Strumberg D., Awada A., Hirte H. et al. Pooled safety analysis of BAY 43-9006 (sorafenib) monotherapy in patients with advanced solid tumours: is rash associated with treatment outcome? Eur J Cancer 2006;42:548—56.
2. Ratain M.J., Eisen T., Stadler W.M. et al. Phase II placebo-controlled randomized discontinuation trial of sorafenib in patients with metastatic renal cell carcinoma.

3. Escudier B., Eisen T., Sradler W.M. et al. Sorafenib in advanced clear-cell renal-cell carcinoma. N Engl J Med 2007;356:125—34.
4. Nagore E., Insa A., Sanmartin O. Antineoplastic therapy-induced palmar plantar erythrodysesthesia («hand-foot») syndrome. Incidence, recognition and management. Am J Clin Dermatol 2000;1:225—34.

5. Robert C., Soria J.C., Spatz A. et al. Cutaneous sides of kinase inhibitors and blocking antibodies. Lancet Oncol 2005;6:491—500.
6. Motzer R.J., Hutson T.E., Tomczak P. et al. Sunitinib versus interferon alfa in metastatic renal-cell carcinoma. N Engl J Med 2007;356:115—24.

Уважаемые читатели!

Напоминаем, что бесплатная рассылка журнала «Онкоурология» производится только по Российской Федерации. Чтобы сделать журнал доступным для всех специалистов на территории бывшего Союза, со второго полугодия 2009 г. предлагаем вариант платной подписки — через систему электронных платежей.

Ознакомиться с подробной информацией о подписке можно на сайте <http://urotoday.ru/>

Уважаемые коллеги!

Подписку на журнал «ОНКОУРОЛОГИЯ» на 2009 г. можно оформить в любом отделении связи.

Подписной индекс в каталоге «Почта России» — 12312

«Пресса России» — 42169