

## ПРИМЕНЕНИЕ ПРЕПАРАТА НЕКСАВАР (СОРАФЕНИБ) ДЛЯ ЛЕЧЕНИЯ ГЕПАТОЦЕЛЛЮЛЯРНОГО РАКА

**И.С. Базин**

**Российский онкологический научный центр им. Н.Н. Блохина РАМН**

Базин Игорь Сергеевич, старший научный сотрудник отделения  
клинической фармакологии и химиотерапии  
РОНЦ им. Н.Н. Блохина, д-р мед. наук,  
115478, Россия, г. Москва, Каширское шоссе, д. 23,  
тел. 8 (495) 324-98-64,  
e-mail: bazin\_onk@mail.ru

Первичный рак печени (ПРП) занимает 6-е место среди всех регистрируемых случаев рака, а в структуре онкологических смертей ПРП находится на 3-м месте. Около 90% случаев ПРП приходится на гепатоцеллюлярный рак (ГЦР). Лечение распространенного ГЦР традиционными методами малоэффективно. Современная терапия ГЦР предусматривает применение т.н. таргетных препаратов, в частности сорафениба (Нексавар). Установлено, что использование сорафениба при ГЦР удлиняет продолжительность жизни больных (в среднем на 3 месяца), несмотря на низкий объективный эффект (2,2–3,3%). Важным практическим аспектом является контроль над токсическими явлениями, вызываемыми сорафенибом. Предупреждение и адекватное лечение токсических явлений позволяют проводить лечение без потери эффективности.

**Ключевые слова:** первичный рак печени, гепатоцеллюлярный рак, сорафениб, побочные явления, лечение токсичности.

## APPLICATION OF NECSAVARA(SORAFENIB) FOR MALIGNANT HEPATOMA TREATMENT

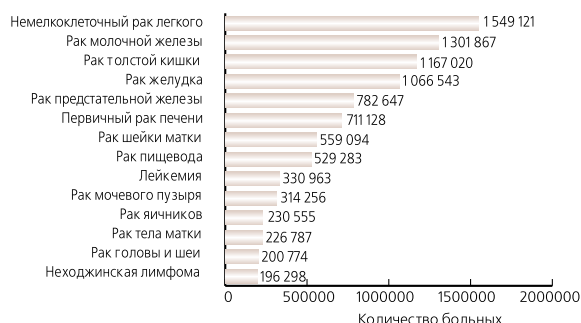
**I.S. Bazin**

**N.N.Blokhin Russian Oncology Scientific Center of Russian Academy of Medical Sciences**

*The primary liver cancer ranks No. 6 among all registered cases of cancer and No. 3 in the structure of oncology fatal cases. About 90 % of primary liver cancer cases accounts for malignant hepatoma. The traditional treatment of an advanced malignant hepatoma is inefficient. The modern therapy of malignant hepatomas call for the application of target specimens such as Sorafenib (Necsar). The application of Sorafenib to treat malignant hepatomas proved to lengthen patient's lives (3 months average) in spite of its low objective effect (2,2-3,3%). The control over the Sorafenib treatment-related toxicity is a very important practical aspect. The toxicity adequate prevention and treatment let treat keeping the treatment efficiency.*

**The key words:** primary liver cancer, malignant hepatoma, sorafenib, by-effects, toxicity treatment.

По данным 2007 г., в мире зарегистрировано более 700 тыс. новых случаев первичного рака печени (ПРП). В структуре онкологической заболеваемости ПРП занимает шестое место (5,7%), в т. ч. у мужчин — пятое (7,6%), а у женщин — восьмое (3,6%), (рис. 1).



**Рис. 1. Первичный рак печени в структуре онкологической заболеваемости**

Наибольшая заболеваемость ПРП отмечена в странах Юго-Восточной Азии — Китае (55% всех мировых случаев), Японии, а также в Африке (в Мозамбике на долю ПРП приходится 65% всех опухолей у мужчин и 31% — у женщин).

ПРП — смертельное заболевание. В 2007 г. от этой опухоли умерли почти 680 тыс. больных, в структуре онкологических смертей ПРП находится на 3-м месте (10,9% — у мужчин и 6,2% — у женщин). По смертности от ПРП Россия занимает 9-е место в Европе и 31-е — в мире. На долю ПРП в структуре смертности в России приходится 2,9% у мужчин и 2,8% — у женщин.

Заболеваемость ПРП практически равна смертности, соотношение числа умерших больных ко вновь регистрируемым пациентам равно 0,95 в мире. В России абсолютные показатели ежегодной смертности от ПРП превышают число вновь регистрируемых случаев. Вероятным объяснением этого является включение в когорту умерших от ПРП всех больных с билиарными опухолями [3].

До 90% случаев ПРП приходится на гепатоцеллюлярный рак (ГЦР), занимающий ведущее место среди злокачественных опухолей печени у взрослых.

Факторы риска развития ГЦР можно разделить на три большие группы. Это болезни печени — гепатиты В и С, алкогольный цирроз, наследственный гемохроматоз, неалкогольная жировая дистрофия печени, первичный билиарный цирроз, аутоим-

мунный гепатит; факторы, связанные с организмом больного, такие, как пожилой возраст, пол (мужчины болеют чаще), ожирение, сахарный диабет; факторы окружающей среды — афлатоксины (микотоксины, продуцируемые грибами *Asperillus flavus* и *Asperillus parasiticus*), табак, алкоголь [16]. Главенствующую роль в этиологии ГЦР играют вирусные факторы: до 80% больных этой формой рака являются вирусоносителями.

ГЦР — это болезнь генов; использование микроаррей-технологии позволило охарактеризовать молекулярные изменения в раковых клетках. Многочисленные хромосомные aberrации, обнаруженные в них, являются доказательством геномной нестабильности и геномной деградации. Амплификация обнаружена в 57% случаев в 1q, в 46,6% — в 8q, в 22% — в 6p и в 22,2% — в 17q. Делеция зарегистрирована в 38% случаев в 8p, в 5,9% — в 16q, в 33% — в 4q, в 32,1% — в 17p и в 13,2% — в 13q. Делеции в основном связаны с инфицированием вирусами гепатита В. Хромосомные aberrации чаще возникают в месте экспрессии MYC и RB1 генов.

Вирус гепатита С влияет на сигнальный путь гена MAPK, изменяя темпы пролиферации клеток. При этой инфекции часто мутированы гены P53 и PIK3A [12-14].

Также при ГЦР установлена повышенная экспрессия таких ростовых факторов, как IGF-1, IGF-2, TGF-α и TGF-β, EGFR и VEGF. Эти факторы усиливают клеточную пролиферацию и предотвращают апоптоз.

Особенно злокачественный фенотип ГЦР имеет место при экспрессии стволовыми опухолевыми клетками цитокератинов 7-го и 19-го типов. Для больных с такими опухолями характерны высокий уровень α-фетопротеина в крови, частое рецидивирование болезни [15].

За 17 лет в США 5-летняя выживаемость больных ПРП увеличилась с 5 до 8%. Это связывают с более ранней диагностикой ГЦР, что стало возможным после внедрения в практику скрининговых программ в группах риска. Если в 1980-1990 гг. больных с ранним раком было 5-10%, то в 1990-2010 гг. их число достигло 30-40%, а к 2020 г. таковых будет уже 40-60% [4]. Только пациенты с ранним ГЦР могут быть излечены современными методами. Больным с неоперабельным и распространенным опухолевым процессом показана паллиативная локальная и/или системная терапия; медиана выживаемости этих пациентов колеблется в диапазоне 6-16 месяцев (рис. 2) [5].

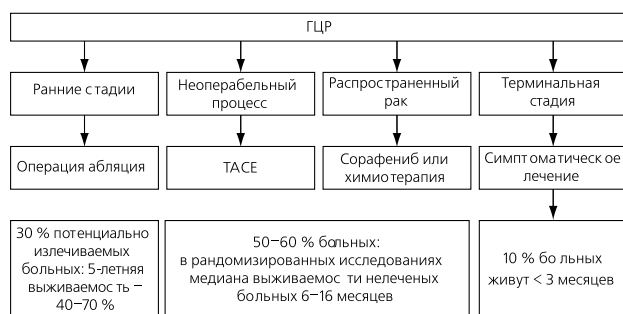


Рис. 2. Стратегия лечения ГЦР

ГЦР малочувствителен к химиотерапии. Объясняют это гиперэкспрессией гена множественной лекарственной устойчивости в гепатоцитах. В режиме системной монотерапии непосредственный эффект для доксорубина, эпирубина, митоксантиона, цисплатина, этопозиды и фторурацила не превышает 20 % с медианой выживаемости 3-4 месяца.

Из современных химиотерапевтических агентов аналогичной эффективностью обладает только гемцитабин - 17,8% (медиана выживаемости - 34 недели) [6].

С 2002 г. в качестве средств лечения ГЦР изучались сеокальцион (витамин D, ассоциированный с антипролиферативной молекулой), нолатресед (ингибитор тимидилатсинтетазы), тулярик (ингибитор тубулина). Все эти исследования принесли отрицательные результаты.

Комбинированная химиотерапия позволяет несколько увеличить частоту объективного ответа при ГЦР, не обеспечивая при этом существенного увеличения медианы выживаемости.

В рандомизированном исследовании при сравнении популярной комбинации PIAF (цисплатин, интерферон, доксорубин, фторурацил) и монотерапии доксорубином объективный ответ у больных ГЦР был получен в 20,9 и 10,5% случаев соответственно; выживаемость составила 8,67 и 6,83 месяца [7]. В недавних исследованиях по системной полихимиотерапии ГЦР показана эффективность комбинаций до 20-30% при медиане выживаемости до года (таблица 1).

Таблица 1  
Системная комбинированная химиотерапия распространенного ГЦР

| Автор, год            | Схема                                   | n  | Эффект, % | Медиана выживаемости |
|-----------------------|-----------------------------------------|----|-----------|----------------------|
| Taieb, 2003           | GEMOX (гемцитабин)                      | 21 | 19        | Нет данных           |
| Ikeda и соавт., 2005  | Фторурацил + митоксантион + цисплатин   | 51 | 27        | 11,6 месяца          |
| Kim и соавт., 2006    | Эпирубин + цисплатин + УФТ + лейковорин | 53 | 17        | 24,6 недели          |
| Tanaka и соавт., 2007 | Эпирубин эмульгированный в липоидоле    | 20 | 5         | 12,4 месяца          |

Примечание. Обзор Raoul J-L. (2008)

Таким образом, как мы видим из представленных выше данных, проблема лечения распространенного ГЦР требует активного изучения. Основные надежды в этой области связаны с применением препаратов таргетной (целевой) терапии. Более десятка подобных средств изучаются в клинических исследованиях в различных научных центрах по всему миру, но из их числа лишь сорафениб был одобрен для лечения ГЦР в рутинной практике (таблица 2).

Таблица 2  
Таргетные препараты, изучаемые при ГЦР и их мишени

| Препарат    | Антиангиогенные цели | Антипролиферативные цели |
|-------------|----------------------|--------------------------|
|             | VEGF VEGFR PDGFR     | EGFR Raf mTOR            |
| Бевацизумаб | +                    |                          |
| BMS-582664  | +                    |                          |
| Цедираниб • |                      |                          |
| Эрлотиниб   |                      | +                        |
| Гефитиниб   |                      | +                        |
| Лапатиниб   |                      | +                        |
| RAD001      |                      | +                        |
| Сорафениб   | +                    | +                        |
| Сунитиниб   | +                    |                          |
| Талидомид   | +                    |                          |
| TSU-68      | +                    |                          |

Источник: Trial Trove, ClinicalTrials.gov (NCI), Evaluate Pharma, IMS Knowledge Link, Espicom, IDdB3, BioPharm Insight, MedTrack

Сорафениб (Нексавар) — новый мультикиназный ингибитор, обладающий активностью против нескольких тирозинкиназ (VEGFR2, PDGFR, c-KIT и сиринтреонинкиназ (b-Raf, p38). Действие этого препарата направлено на два главных патологических пути, участвующих в гепатоканцерогенезе. Сорафениб блокирует ангиогенез (VEGFR2 и PDGFR) и клеточную пролиферацию: за счет ингибирования пути Raf/MEK/ERK происходит усиление апоптоза в опухоли и снижение пролиферативной активности [8].

В 2006 г. опубликованы результаты II фазы исследования сорафениба, применявшегося у 137 больных диссеминированным ГЦР. По данным независимой экспертной оценки, в результате применения сорафениба в дозе 800 мг/сут (в два приема по 400 мг) частичный регресс был достигнут у 2,2% пациентов, еще у 35% больных наблюдалась стабилизация болезни более 4 месяцев; медиана времени до прогрессирования составила 5,5 мес., медиана выживаемости — 9,2 месяца [9].

Опубликованные в 2007 г. результаты двойного слепого плацебо-контролируемого рандомизированного исследования SHARP подтвердили полученные ранее данные. В исследование включали пациентов с запущенным ГЦР (статус ECOG PS 0-2, Child-Pugh-класс A), не получавших системной терапии. Из их числа 299 пациентов использовали со-

сорафениб по 400 мг дважды в день и 303 больных — плацебо. Главной целью исследования была оценка выживаемости (при использовании сорафениба необходимо было добиться увеличения медианы выживаемости на 3 месяца по сравнению с плацебо) и времени до симптоматического прогрессирования.

Главная цель была достигнута: в группе сорафениба медиана общей выживаемости составила 10,7 против 7,9 месяца в группе плацебо; на 44% возросла общая выживаемость (отношение рисков - 0,69;  $p = 0,00058$ ). При этом медиана времени до прогрессирования увеличилась до 5,5 против 2,8 месяца в группе плацебо, т. е. на 73% (отношение рисков - 0,58;  $p = 0,000007$ ). В результате лечения объективный эффект был достигнут у 2,3 и 0,7% больных в группах сорафениба и плацебо соответственно, стабилизация болезни - у 71 и 67% [10].

В 2008 г. были опубликованы предварительные данные об эффективности комбинации сорафениба с доксорубицином в сравнении с монотерапией доксорубицином. Время до прогрессирования для комбинации составило 8,6 мес., для монотерапии — 4,8 месяца [11].

Таким образом, во всех проведенных исследованиях по применению сорафениба при ГЦР отмечается удлинение сроков жизни в сравнении с контрольными группами, несмотря на низкий объективный эффект. Именно на показатели выживаемости должны ориентироваться практикующие онкологи, используя этот таргетный препарат. Лечение следует продолжать до регистрации прогрессирования, оцененного с помощью критериев RECIST.

Важным практическим аспектом является контроль над токсическими явлениями, вызываемыми сорафенибом. По разным данным, частота побочных эффектов препаратов варьируется от < 1 до 72%. Нежелательные явления III–IV степеней отмечаются реже — с частотой от 1 до 13%. В исследованиях II–III фаз только диарея (8%), слабость (4%), дерматологическая токсичность (ладонно-подошвенный синдром; 8%) II–IV степеней встречались более чем в 1–2% случаев. Очень важно своевременно распознавать побочные эффекты сорафениба и проводить их профилактику. Это позволяет избежать нежелательного снижения дозы, грозящего ослаблением эффективности лечения.

При этом не следует бояться токсичности сорафениба. Лечение слабости - симптоматическое. При слабости III–IV степеней требуются перерывы в лечении или коррекция дозы.

Сорафениб вызывает анемию, которая может служить причиной слабости. Поэтому обязателен общий анализ крови, который следует проводить во время визитов к врачу на 1-й, 2-й и 4-й неделях терапии, затем каждые 4 недели или в зависимости от наличия симптомов.

Переливание крови показано при развитии симптомов анемии или падении концентрации гемоглобина ниже 9 г/дл. Причиной анемии могут быть кровотечения из первичной опухоли или метастазов; для их остановки может потребоваться

эмболизация или хирургическое вмешательство. Однако чаще всего встречается анемия, связанная с хроническими заболеваниями. При показаниях к хирургическому лечению рекомендуется прекратить введение препарата за 2–4 недели до операции и возобновить его не ранее 1–2 недель после нее.

Терминальная стадия онкологического заболевания в 13–26% случаев сопровождается депрессией, которая тоже может послужить причиной слабости. При подозрении на депрессию необходима консультация психиатра. Для лечения обычно применяют селективные ингибиторы обратного захвата серотонина, такие, как пароксетин (начальная доза — 20,0 мг 1 раз в сутки) или венлафаксин (начальная доза — 37,5 мг 2 раза в сутки), которые переносятся лучше, чем трициклические антидепрессанты.

У больных, получавших сорафениб, отмечена повышенная летальность, связанная с кровоизлиянием в головной мозг. Они были зарегистрированы у трех пациентов, принимавших препарат (двое больных до начала лечения страдали артериальной гипертензией). Это говорит о важности контроля артериальной гипертензии до начала лечения, а также мониторинга артериального давления.

Для борьбы с диареей применяют лоперамид или дифеноксилат. Также требуется коррекция диеты и регидратация. Выраженность диареи может уменьшаться под действием холестирамина — препарата, снижающего уровень холестерина, который ослабляет моторику кишечника и увеличивает обратное всасывание. Холестирамин принимают внутрь за 30 минут до введения сорафениба.

Тошноту и рвоту уменьшает дименгидринат (50–100 мг внутрь каждые 6 часов). Альтернативой служат прохлорперазин и ондасетрон, но из-за высокой стоимости их применяют реже.

При диспепсии исключают продукты, усиливающие рефлюкс желудочного содержимого. Помимо этого, назначают суспензию гидроксидов алюминия и магния по 30 мл каждые 4–6 часов (может вызывать диарею), фамотидин по 20 мг 2 раза в сутки, пантопразол или их комбинацию. Для повышения аппетита используют гестагены, например, мегестрола ацетат - 160–800 мг 1 раз в сутки или дексаметазон 4 мг 1 раз в сутки.

Дерматологические побочные эффекты, скорее всего, возникают вследствие ингибирования кожных рецепторов эпидермального фактора роста (EGFR) через киназы Raf. Для предупреждения зуда, сыпи и шелушения рекомендуется избегать прямого солнечного света, использовать кремы для защиты от солнца и на протяжении суток регулярно наносить увлажняющие кремы. Риск развития, а также тяжесть зуда и шелушения снижают болтушка из толокна, мягкое мыло и специальные шампуни. На участки шелушения можно наносить 1%-ный гидрокортизоновый крем не менее 4 раз в сутки. Препаратами выбора для борьбы с зудом служат дифенгидрамин местно или внутрь и гидроксизин внутрь. При зуде III степени к терапии добавляют преднизолон (начальная доза - 25 мг внутрь 2 раза

в сутки в течение 2 дней, затем - по 10 мг 1 раз в сутки). При упорном зуде необходимо прекратить введение ингибитора киназ, снизить его дозу или направить больного к дерматологу.

Для профилактики ладонно-подошвенного синдрома рекомендуется регулярно делать маникюр и педикюр, следует избегать чрезмерного давления на костные выступы. Эти меры должны дополняться уходом за кожей. Небольшие подногтевые кровоизлияния при терапии сорафенибом лечения не требуют.

Для профилактики стоматита следует тщательно соблюдать гигиену полости рта, полоскать рот растворами соли и пищевой соды, употреблять мягкую пищу. При стоматите I степени применяется смесь препаратов, обволакивающих слизистую оболочку, и местных анестетиков. Для лечения кандидоза полости рта применяются пастилки с клотримазолом (10 мг 5 раз в сутки) или таблетки флуконазола (200 мг в течение 7-14 дней). Кетоконазол противопоказан, поскольку он может повышать концентрацию лекарственных средств в крови. При мукозите или стоматите III степени необходимо снижать дозу ингибитора киназ или прерывать лечение.

Наиболее тяжелое гематологическое осложнение — фебрильная нейтропения, которая может привести к летальному исходу и всегда требует немедленной отмены препарата. Возобновить лечение сорафенибом в сниженной дозе можно после ослабления фебрильной нейтропении до II степени и ниже. В следующем цикле химиотерапии дозу сорафениба необходимо снизить.

Если изначальная доза сорафениба составляла 400 мг дважды в сутки, ее рекомендуется снижать до 200 мг дважды в сутки или даже до 200 мг 1 раз в сутки. Также возможен альтернативный режим дозирования - 400/200 мг.

Повышение дозы сорафениба до 600 мг дважды в сутки и до 800 мг дважды в сутки оказалось перспективным у пациентов с прогрессированием заболевания, регулярно получавших этот препарат в дозе 400 мг дважды в сутки.

#### Список литературы

1. Гарин А.М., Базин И.С. Первичный рак печени // Десять наиболее распространенных злокачественных опухолей. - М., 2006. - С. 197-220.
2. Abou-Alfa G.K., Schwartz L., Ricci S. et al. Phase II study of sorafenib in patients with advanced hepatocellular carcinoma // J Clin Oncol. - 2006. - Vol. 24. - P. 4293-4300.
3. Amato R.J., Harris P., Dalton M. et al. A phase II trial of inpatient 34. dose-escalated sorafenib in patients with metastatic renal cell cancer [abstract] // Am Soc Clin Oncol Meet. - 2007. - Vol. 5026. - P. 34.
4. Bhojani N., Jeldres C., Patard J.J. et al. Toxicities associated with the administration of sorafenib, sunitinib, and temsirolimus and their management in patients with metastatic renal cell carcinoma // Eur Urol. - 2008. - Vol. 53. - P. 917-930.
5. Garcia M, et al. American Cancer Society. - 2007. www.cancer.org.
6. <http://www.who.int/mediacentre/factsheets/fs297/en/index.html>.
7. Iizuka N., Oka M., Yamada-Okabe H. et al. Oligonucleotide microarray for prediction of early intrahepatic recurrence of hepatocellular carcinoma after curative resection // Lancet. - 2003. - Vol. 361. - P. 923-929.
8. Lemmer E., Friedman S., Llovet J.M. Molecular diagnosis of chronic liver disease and hepatocellular carcinoma: the potential of gene expression profiling // Semin Liver Dis. - 2006. - Vol. 26. - P. 373-384.
9. Llovet J.M., Bruix J. Novel advancements in the management of hepatocellular carcinoma in 2008. - J Hepatol. - 2008. - Vol. 48. - P. 20-37.
10. Marrero J.A., Lok A.S. Newer markers for hepatocellular carcinoma // Gastroenterology. - 2004. - Vol. 127. - P. 113-119.
11. Villanueva A., Newell P., Chiang D.Y. et al. Genomics and signaling pathways in hepatocellular carcinoma // Semin Liver Dis. - 2007. - Vol. 27. - P. 55-76.
12. Wilhelm S., Carter C., Lynch M. et al. Discovery and development of sorafenib: a multikinase inhibitor for treating cancer // Nat Rev Drug Discov. - 2006. - Vol. 5. - P. 835-844.
13. Yang T.S., Lin Y.C., Chen J.S. et al. Phase II study of gemcitabine in patients with advanced hepatocellular carcinoma // Cancer. - 2000. - Vol. 89. - P. 750-756.
14. Yeo W., Mok T.S., Zee B. et al. A randomized phase III study of doxorubicin versus dsplatin/interferon alpha-2b/doxorubicin/fluorouracil (PIAF) combination chemotherapy for unresectable hepatocellular carcinoma // J Natl Cancer Inst. - 2005. - Vol. 97. - P. 1532-1538.
15. Ye Q.H., Qin L.X., Forgues M. et al. Predicting hepatitis B virus-positive metastatic hepatocellular carcinomas using gene expression profiling and supervised machine learning // Nat Med. - 2003. - Vol. 9. - P. 416-423.