

Сорафениб у больных старческого возраста, страдающих почечно-клеточным раком: анализ подгруппы рандомизированного исследования

Т. Эйзен, С. Оудард, С. Сжулик, Г. Гравис, Х. Хейнзер,
Р. Миддлтон, Ф. Сихон, С. Андерсон, С. Шах, Р. Буковски
(TARGET Study Group)

SORAFENIB FOR OLDER PATIENTS WITH RENAL CELL CARCINOMA: SUBSET ANALYSIS FROM A RANDOMIZED TRIAL

T. Eisen, S. Oudard, C. Szczylik, G. Gravis, H. Heinzer, R. Middleton, F. Cihon,
S. Anderson, S. Shah, R. Bukowski, B. Escudier for the TARGET Study Group
J Natl Cancer Inst 2008;100:1454-63

Background. The perception that older cancer patients may be at higher risk than younger patients of toxic effects from cancer therapy but may obtain less clinical benefit from it may be based on the underrepresentation of older patients in clinical trials and the known toxic effects of cytotoxic chemotherapy. It is not known how older patients respond to targeted therapy.

Methods. This retrospective subgroup analysis of data from the phase 3, randomized Treatment Approach in Renal Cancer Global Evaluation Trial examined the safety and efficacy of sorafenib in older (age ≥ 70 years, $n = 115$) and younger patients (age < 70 years, $n = 787$) who received treatment for advanced renal cell carcinoma. Patient demographics and progression-free survival were recorded. Best tumor response, clinical benefit rate (defined as complete response plus partial response plus stable disease), time to self-reported health status deterioration, and toxic effects were assessed by descriptive statistics. Health-related quality of life was assessed with a Cox proportional hazards model. Kaplan - Meier analyses were used to summarize time-to-event data.

Results. Median progression-free survival was similar in sorafenib-treated younger patients (23.9 weeks; hazard ratio [HR] for progression compared with placebo = 0.55, 95% confidence interval [CI] = 0.47 to 0.66) and older patients (26.3 weeks; HR = 0.43, 95% CI = 0.26 to 0.69). Clinical benefit rates among younger and older sorafenib-treated patients were also similar (83.5% and 84.3%, respectively) and were superior to those of younger and older placebo-treated patients (53.8% and 62.2%, respectively). Adverse events were predictable and manageable regardless of age. Sorafenib treatment delayed the time to self-reported health status deterioration among both older patients (121 days with sorafenib vs 85 days with placebo; HR = 0.66, 95% CI = 0.43 to 1.03) and younger patients (90 days with sorafenib vs 52 days with placebo; HR = 0.69, 95% CI = 0.59 to 0.81) and improved quality of life over that time.

Conclusions. Among patients with advanced renal cell carcinoma receiving sorafenib treatment, outcomes of older (≥ 70 years) and younger (< 70 years) patients were similar.

Key words: renal cell cancer, elderly patients, sorafenib, quality of life

Сорафениб (Нексавар, «Bayer Health Care Pharmaceuticals», Монтвиль, Нью-Джерси) — новый мультикиназный ингибитор с антиангиогенной и проапоптотической активностью. Сорафениб блокирует такие тирозинкиназы, как рецепторы сосудистого эндотелиального фактора роста 1, 2 и 3-го типов, рецептор тромбоцитарного фактора роста, c-Kit и Flt-3 [1]. Сорафениб — пероральный агент — был утвержден в США как препарат для лечения рака почки (РП) в декабре 2005 г. на основании исследования III фазы Treatment Approach in Renal Cancer Global Evaluation Trial (TARGET), наибольшего современного рандомизированного плацебоконтролируемого исследования, посвященного РП. Последний независимый анализ, проведенный в январе 2005 г. [2], выявил статистически достоверное удвоение беспрогрессивной выживаемости (БПВ) с 2,8 до 5,5 мес ($p < 0,001$) и клинически значимую тенден-

цию к увеличению медианы общей выживаемости (ОВ) с 14,7 мес до недостигнутой в группе, получавшей сорафениб, по сравнению с плацебо. Отношение рисков (ОР) смерти от любой причины составило 0,72 ($p = 0,018$). Из-за статистически значимого увеличения БПВ, тенденции к улучшению ОВ на фоне управляемого профиля токсичности исследование было преждевременно остановлено, а пациенты из группы плацебо переведены на терапию сорафенибом. Окончательный анализ БПВ подтвердил высокую эффективность сорафениба как первого агента, утвержденного в качестве препарата для системной терапии РП в течение последних 10 лет.

В данном ретроспективном анализе данных, полученных до перевода пациентов из группы плацебо на терапию сорафенибом, мы изучили связь возраста с результатами лечения сорафенибом у больных распространенным почечно-клеточным

раком (ПКР) путем сравнения исходов больных <70 лет и пациентов ≥70 лет, включенных в исследование TARGET.

Материалы и методы

Критерии включения. Популяция, вошедшая в TARGET, представлена пациентами не моложе 18 лет с гистологически подтвержденным диссеминированным РП. В исследовании приняли участие больные с прогрессированием заболевания после как минимум 1 линии терапии метастатического ПКР в течение предшествующих 8 мес. Другие критерии включения в протокол были следующими: соматический статус Eastern Cooperative Oncology Group (ECOG) 0–1, промежуточный или хороший прогноз согласно прогностической классификации Memorial Sloan-Kettering Cancer Center (MSKCC), адекватная функция костного мозга, печени, поджелудочной железы и почек. Пациенты с метастазами в головной мозг в протокол не вошли. Все больные предоставляли подписанное информированное согласие на участие в исследовании.

Дизайн исследования. Исследование представляет собой ретроспективный анализ исходов лечения у пациентов <70 и ≥70 лет, являющийся частью пилотного двойного слепого международного рандомизированного исследования III фазы TARGET, сравнивавшего сорафениб и плацебо во 2-й линии терапии при распространенном РП. Детали дизайна исследования TARGET опубликованы ранее [2]. В период с 24 ноября 2003 г. по 31 марта 2005 г. в протокол включены 903 больных, рандомизированных на терапию сорафенибом ($n=451$) или плацебо ($n=452$). Исходные характеристики заболевания изучали в клинике на момент включения в исследование и регистрировали в соответствующей документации вместе с данными рандомизации. Больных стратифицировали в соответствии со страной, группой риска по классификации MSKCC, после чего рандомизировали на группу терапии сорафенибом (400 мг дважды в сутки перорально) или плацебо (6-недельные циклы в течение 24 нед, 8-недельные циклы после 24 нед) до прогрессирования заболевания или неприемлемых проявлений токсичности. Так как 115 больных, вошедших в данный протокол, были старше 70 лет, это предоставило редкую возможность оценить эффективность и токсичность у пациентов старческого (≥70 лет) возраста. Единственный плановый независимый анализ БПВ, проведенный в январе 2005 г., продемонстрировал, что терапия сорафенибом ассоциирована с достоверным увеличением данного показателя (ОР прогрессирования заболевания — 0,44, 95% доверительный интервал — ДИ 0,35–0,55, $p<0,001$, при медиане БПВ в группе сорафениба 24 нед, в группе плацебо — 12 нед). Перевод больных из

группы плацебо на терапию сорафенибом состоялся в мае 2005 г. Данная публикация основана на анализе БПВ, выполненном в мае 2005 г., когда включение в протокол было завершено, а перевод пациентов в другую группу еще не состоялся.

Анализируемые результаты. В настоящем исследовании ретроспективному анализу подвергнуты БПВ, наиболее благоприятный ответ опухоли на лечение, частота клинических эффектов и качество жизни. Полным эффектом считали исчезновение всех целевых очагов, частичным — уменьшение суммы наибольших диаметров целевых очагов на 30%, стабилизацией — небольшие изменения очагов, не соответствующие критериям полного, частичного ответов или прогрессирования заболевания. Продолжительность жизни без прогрессирования определялась как время от рандомизации до прогрессирования (по радиологическим или клиническим данным, по наиболее ранним сведениям) или смерти (если она наступила до прогрессирования). Опухоль оценивали с помощью компьютерной или магнитно-резонансной томографии груди, живота и таза до начала лечения, в 1-й день 2-го цикла и в течение каждого последующего цикла до окончания терапии. Ответ на лечение определяли по критериям Response Evaluation Criteria in Solid Tumors — RECIST [3]. Частота клинических эффектов рассчитывалась как доля пациентов с полным, частичным ответами и стабилизацией заболевания. Качество жизни определяли путем анкетирования с использованием Functional Assessment of Cancer Therapy — Kidney Symptom Index (FKSI) и the Physical Well-Being (PWB) частей Functional Assessment of Cancer Therapy — General version (FACT-G) [4, 5]. С помощью данных анкет пациент оценивает симптомы РП (FKSI) и качество медицинского обслуживания (PWB). Чем больше число баллов, тем выше качество жизни. Опросники заполнялись в 1-й день каждого цикла и в конце лечения. При анализе безопасности лечения выявлены побочные эффекты, ассоциированные с проводившейся терапией и не связанные с лечением. Классификацию побочных эффектов проводили по критериям Common Terminology Criteria for Adverse Events from the National Cancer Institute. Данные, касающиеся качества жизни, собирали в течение первых 5 циклов терапии.

Результаты

В период с 24 ноября 2003 г. по 31 марта 2005 г. 903 больных были рандомизированы на терапию сорафенибом ($n=451$) или плацебо ($n=452$). Из всех пациентов 902 получали лечение согласно протоколу и были включены в данный анализ. Из 115 больных ≥70 лет 70 были рандомизированы на терапию сорафенибом и 45 — плацебо. Из 788

пациентов <70 лет 381 вошел в группу сорафениба, 407 — плацебо. Значимых различий исходных характеристик пациентов разных возрастных когорт в подгруппах сорафениба не выявлено, за исключением того, что среди больных старческого возраста выше была доля женщин, лиц с соматическим статусом ECOG 1–2 и больных группы промежуточного риска MSKCC. На момент включения в исследование больные группы сорафениба в возрасте ≥70 лет имели более высокую частоту развития артериальной гипертензии (66 и 36%), сахарного диабета (20 и 11%), ишемической болезни сердца (7 и 6%), анемии (14 и 7%), нарушений дыхания (16 и 9%), чем пациенты <70 лет.

Эффективность. Наиболее благоприятный ответ опухоли на лечение оценивали в зависимости от возраста и вида терапии (табл. 1). Из 381 больного <70 лет, рандомизированного на терапию сорафенибом, частичный эффект зарегистрирован у 33 (8,7%), стабилизация — у 285 (74%). Среди пациентов в возрасте <70 лет, вошедших в группу плацебо, частичный эффект отмечен у 6 (1,5%), стабилизация — у 213 (52%). Из больных ≥70 лет, получавших сорафениб, полный эффект зарегистрирован у 1 (1,4%), частичный — у 10 (14%), стабилизация — у 48 (69%). Тест Кохрана — Мантеля — Хензеля продемонстрировал меньшую разницу частоты объективных ответов (сумма полных и частичных ответов) между лечебными группами в когорте пациентов <70 лет (8,7% в группе сорафениба и 1,5% — плацебо; разница — 7,2%, 95% ДИ 4,3–11), чем среди больных ≥70 лет (15,7% в группе сорафениба и 4,4% — плацебо; разница — 11,3%, 95% ДИ 10,5–17). Среди

пациентов старческого возраста, рандомизированных на плацебо, частичный ответ зарегистрирован у 2 (4,4%), стабилизация — у 26 (58%). Частота клинических эффектов (сумма полных, частичных эффектов и стабилизаций) у больных ≥70 лет и <70 лет, получавших сорафениб (84,3 и 83,5% соответственно), оказалась выше, чем в соответствующих подгруппах группы плацебо (62,2 и 53,8%).

БПВ в группе, получавшей сорафениб, была приблизительно в 2 раза больше, чем в группе плацебо, и не зависела от возраста. Среди больных ≥70 лет, принимавших сорафениб и плацебо, медиана БПВ составила 26,3 и 13,9 нед соответственно (ОР прогрессирования 0,43; 95% ДИ 0,26–0,69). У пациентов <70 лет, получавших сорафениб и плацебо, медиана БПВ составила 23,9 и 11,9 нед соответственно (ОР 0,55, 95% ДИ 0,47–0,66). БПВ больных старческого возраста, принимавших сорафениб, соответствовала таковой в группе пациентов <70 лет и популяции, включенной в протокол TARGET в целом [2]. Преимущество БПВ может быть оценено путем сравнения длительности терапии в группах, рассчитанной от момента начала до окончания лечения по протоколу. У больных <70 лет медиана длительности терапии сорафенибом составила 25,6, плацебо — 15,7 нед (разница — 9,9 нед; 95% ДИ 9,83–9,97). Среди пациентов ≥70 лет медиана длительности терапии сорафенибом была равна 24,1 нед, плацебо — 18,8 (разница — 5,3 нед; 95% ДИ 4,77–5,83).

Токсичность. Анализ токсичности проводился в возрастных и лечебных группах. Среди больных, получавших сорафениб, общая частота побочных

Таблица 1. Лучший ответ опухоли на лечение

Лучший ответ	Возраст больных			
	<70 лет		≥70 лет	
	Сорафениб (n=381)	Плацебо (n=407)	Сорафениб (n=70)	Плацебо (n=45)
Полный ответ				
n	0	0	1	0
частота, % (95% ДИ)	0,0 (0,0–1,0)	0,0 (0,0–0,9)	1,4 (0,0–7,7)	(0,0–7,9)
Частичный ответ				
n	33	6	10	2
частота, % (95% ДИ)	8,7 (6,0–11,9)	1,5 (0,5–3,2)	14,3 (7,1–24,7)	4,4 (0,5–15,1)
Стабилизация				
n	285	213	48	26
частота, % (95% ДИ)	74,8 (70,1–79,1)	52,3 (47,4–57,3)	68,6 (56,4–79,1)	57,8 (42,2–72,3)
Прогрессирование				
n	48	152	8	15
частота, % (95% ДИ)	12,6 (9,4–16,4)	37,3 (32,6–42,2)	11,4 (5,1–21,3)	33,3 (20,0–49,9)
Клинический эффект (полный ответ + частичный ответ + стабилизация), %	83,5	53,8	84,3	62,2

эффектов всех степеней составила 94,2% в когорте пациентов <70 лет и 98,6% — ≥70 лет; среди группы плацебо — 85,7% в подгруппе <70 лет и 86,7% — ≥70 лет. Практически половина (47,7%) побочных эффектов в обеих возрастных когортах группы сорафениба имела I и II степень выраженности. Частота токсичности III и IV степени тяжести была несколько выше среди больных старческого возраста, чем у пациентов <70 лет, принимавших сорафениб (III степени — 40,0 и 29,4%, IV степени — 5,7 и 7,3% соответственно). Наиболее распространенные побочные эффекты сорафениба, встречающиеся не менее чем в 10% наблюдений, перечислены в табл. 2. У больных ≥70 лет несколько чаще регистрировались гастроинтестинальные осложнения, чем в когорте более молодых пациентов. В возрасте <70 лет, напротив, чаще развивались связанные с приемом сорафениба гипертензия, сенсорная нейропатия, кожный зуд. Больные старческого возраста чаще, чем пациенты <70 лет, предъявляли жалобы на слабость. Наиболее распространенными побочными эффектами сорафениба в возрасте ≥70 лет являлись сыпь или десквамация эпителия, диарея, алоpecia, слабость, ладонно-подошвенный синдром и анорексия. Данные проявления токсичности имели в основном I–II степень тяжести и подвергались медикаментозной коррекции. Все побочные эффекты сорафениба у пожилых были ожидаемыми. Кардиологические побочные эффекты, в частности, у пациентов ≥70 лет, получавших антиангио-

генные препараты, в группах больных старческого возраста, которым назначали терапию сорафенибом и плацебо, были следующими: ишемия миокарда IV степени/инфаркт миокарда (1 и 0 больных соответственно), ишемия миокарда V степени/инфаркт миокарда (2 и 0), систолическая дисфункция III степени (1 и 0). В группе сорафениба преждевременно прервали лечение 31 (8,1%) пациент <70 лет и 15 (21,4%) больных ≥70 лет, перенесли предусмотренную протоколом терапию 350 (91,8%) и 55 (78,6%) пациентов в возрастных когортах соответственно. Причиной преждевременного прекращения терапии в возрасте <70 лет чаще всего являлись проявления легочной токсичности и симптомы поражения верхних дыхательных путей ($n=8$; 2,1%), конституциональные расстройства — слабость, лихорадка ($n=5$, 1,3%). Пациенты старческого возраста преждевременно прекращали прием сорафениба преимущественно из-за проявлений гастроинтестинальной токсичности ($n=4$; 5,7%) и дерматологических осложнений ($n=3$; 4,3%). Редукция дозы потребовалась в 43 (11,3%) наблюдениях в когорте <70 лет и в 15 (21,4%) — среди пациентов ≥70 лет, получавших сорафениб. Наиболее распространенными причинами снижения дозы препарата являлась дерматологическая токсичность (чаще всего ладонно-подошвенный синдром) — 25 (6,6%) больных <70 лет и 6 (8,6%) пациентов ≥70 лет, гастроинтестинальные побочные эффекты (обычно диарея) — 11 (2,9%) и 4 (5,7%) больных соответственно, общие

Таблица 2. Побочные эффекты лечения, развившиеся как минимум у 10% больных, в зависимости от возраста

Побочные эффекты	Возраст <70 лет		p^{**}	Возраст ≥70 лет		p
	Сорафениб ($n=381$)	Плацебо ($n=406^*$)		Сорафениб ($n=70$)	Плацебо ($n=45$)	
Конституциональные						
слабость	138 (36,2)	109 (26,8)	0,006	27 (38,6)	16 (35,6)	0,844
потеря веса	39 (10,2)	25 (6,2)	0,38	7 (10,0)	0 (0,0)	0,041
Дерматологические						
алопеция	101 (26,5)	11 (2,7)	<0,001	21 (30,0)	4 (8,9)	0,010
сухость кожи	42 (11,0)	17 (4,2)	<0,001	8 (11,4)	1 (2,2)	0,088
ладонно-подошвенный синдром	118 (31,0)	26 (6,4)	<0,001	16 (22,9)	4 (8,9)	0,077
зуд	77 (22,0)	25 (6,2)	<0,001	8 (11,4)	4 (8,9)	0,763
сыпь/десквамация	149 (39,1)	62 (15,3)	<0,001	31 (44,3)	8 (17,8)	0,005
Гастроинтестинальные						
анорексия	54 (14,2)	49 (12,1)	0,399	19 (27,1)	8 (17,8)	0,270
запоры	54 (14,2)	43 (10,6)	0,130	14 (20,0)	6 (13,3)	0,453
диарея	165 (43,3)	51 (12,6)	<0,001	30 (42,9)	7 (15,6)	0,002
рвота	84 (22,0)	78 (19,2)	0,333	18 (25,7)	9 (20,0)	0,509
Другие						
гипертензия	69 (18,1)	8 (2,0)	<0,001	7 (10,0)	0 (0,0)	0,041
сенсорная нейропатия	57 (15,0)	26 (6,4)	<0,001	2 (2,9)	3 (6,7)	0,378

Примечание. Представлено число больных (в скобках — процент). *Один из 407 больных выбыл, осталось 406; ** разница достоверна при $p<0,05$.

кардиологические симптомы (в основном артериальная гипертензия) — 4 (1,0%) и 3 (4,3%). Гематологическая токсичность сорафениба регистрировалась редко (<5%), за исключением анемии ($n=8$; 11,4% в когорте ≥ 70 лет и $n=26$; 6,8% — <70 лет).

Качество жизни. У пациентов <70 лет медиана времени до ухудшения состояния здоровья, оцененного с помощью анкеты FKSI-15, составила 90 дней в группе, получавшей сорафениб, и 52 дня — у больных, рандомизированных на плацебо (ОР 0,69, 95% ДИ 0,59—0,81). При оценке состояния здоровья с применением анкеты PWB данные показатели были равны 93 и 73 дням соответственно (ОР 0,69, 95% ДИ 0,58—0,81). Среди больных старческого возраста, получавших сорафениб, также отмечено увеличение времени до ухудшения состояния здоровья по сравнению с пациентами, рандомизированными в группу плацебо (анкета FKSI-15: 121 и 85 дней соответственно, ОР 0,66, 95% ДИ 0,43—1,03; анкета PWB: 126 и 84 дня, ОР 0,65, 95% ДИ 0,42—1,01); различие результатов между группами не достигло статистической значимости. В течение 2-го и 3-го лечебных циклов частота больных с улучшением, стабилизацией и ухудшением состояния относительно исходного, оцененного по критерию изменений суммы баллов по анкетам FKSI-15 и PWB на 4 пункта, не различалась в лечебных и возрастных группах. К 4-му лечебному циклу в когорте пациентов <70 лет доля больных, у которых зарегистрированы улучшение или стабилизация состояния, оказалась выше в группе, получающей сорафениб, по сравнению с группой плацебо (анкета FKSI-15: 54,7 и 31,8%; анкета PWB: 56 и 36,4%). Аналогично в когорте больных старческого возраста к 4-му циклу улучшение и стабилизация чаще имели место на фоне терапии сорафенибом, чем плацебо (анкета FKSI-15: 57,8 и 40,7%; анкета PWB: 63,3 и 42,4%). Подобная тенденция к улучшению или стабилизации состояния по шкалам FKSI и PWB независимо от возраста также наблюдалась к 5-му лечебному циклу.

Обсуждение

В ретроспективном анализе подгрупп больных, включенных в исследование TARGET, продемонстрировано улучшение результатов лечения распространенного РП при использовании сорафениба независимо от возраста заболевших. Анализ данных, полученных до перевода пациентов из группы плацебо на терапию антиангиогенным агентом, показал, что как в старческом, так и в молодом возрасте применение сорафениба приводит к удвоению медианы БПВ по сравнению с плацебо. Увеличение частоты объективных ответов на лечение оказалось практически одинаковым в воз-

растных группах <70 и ≥ 70 лет. Проявления токсичности были ожидаемыми, имели умеренную степень выраженности и легко поддавались коррекции. Не зарегистрировано значимой разницы частоты и степени тяжести побочных эффектов между возрастными группами.

Сорафениб — мультикиназный ингибитор, замедляющий опухолевый рост путем ингибирования пути внутриклеточной передачи сигнала Ras — Raf и блокады рецепторов тирозинкиназ, вовлеченных в опухолевый ангиогенез [6]. TARGET — наибольшее рандомизированное плацебо-контролируемое исследование, направленное на изучение РП. Его результаты подтвердили эффективность сорафениба в лечение почечно-клеточных опухолей. Больные старческого возраста (≥ 70 лет) составляли 12,7% всей популяции протокола TARGET. Настоящий анализ подгрупп исследования TARGET продемонстрировал сравнимое улучшение результатов лечения распространенного РП у пациентов старческого и молодого возраста при использовании сорафениба, проявляющееся в удвоении медианы БПВ по сравнению с плацебо. Представляет интерес тот факт, что выраженность преимуществ результатов таргетной терапии была выше среди больных ≥ 70 лет (26,3 и 13,9 нед соответственно), чем в более молодом (<70 лет) возрасте (23,9 и 11,9 нед). Это различие может быть объяснено характером васкуляризации у пожилых, делающим их более чувствительными к ингибированию агентами — блокаторами рецепторов тирозинкиназ. Препринциальные исследования выявили увеличение числа и уменьшение диаметра сосудов у старых животных по сравнению с молодыми [7]. Кроме того, отмечен более выраженный противоопухолевый эффект ингибиторов ангиогенеза, выражающийся в увеличении выживаемости, у старых мышей по сравнению с молодыми [8].

До введения в клиническую практику сорафениба наиболее распространенным методом консервативного лечения РП являлась иммунотерапия (ИТ) интерфероном- α или интерлейкином-2. Медианы БПВ и ОВ больных ≥ 65 лет, получавших ИТ, больше, чем у пациентов <65 лет (8 и 4 мес, 23 и 20 мес соответственно) [9]. Несмотря на преимущество выживаемости, предоставляемое ИТ больным старческого возраста по сравнению с молодыми пациентами, ограниченная эффективность и выраженная токсичность делают применение интерферонов и интерлейкина менее привлекательным, чем таргетной терапии сорафенибом [10]. Данная концепция нашла свое подтверждение в настоящем субанализе, продемонстрировавшем эффективность сорафениба у больных РП ≥ 70 лет.

Наиболее распространенными проявлениями токсичности сорафениба в старческом возрасте являлись сыпь или десквамация эпителия, диарея, алопеция, слабость, ладонно-подошвенный синдром и анорексия. Данные побочные эффекты чаще всего имели I и II степень тяжести и легко корригировались медикаментозно. У больных ≥ 70 лет неожиданные осложнения не зарегистрированы. Обычно особое беспокойство в отношении пациентов старческого возраста, получающих антиангиогенное или цитотоксическое лечение, вызывает возможность развития сердечных осложнений. В данном исследовании ишемия/инфаркт миокарда на фоне терапии сорафенибом регистрировались нечасто: у 10 (2,6%) пациентов < 70 лет и у 3 (4,3%) больных ≥ 70 лет; дисфункция левого желудочка отмечена в 3 случаях в молодом и только в 1 — в старческом возрасте.

Несмотря на обоснованное предположение, что пожилые могут хуже переносить цитотоксическую терапию или ИТ, в настоящем исследовании, так же как и в когорте < 70 лет, около 79% больных перенесли терапию сорафенибом. Медиана длительности лечения составила 25 нед независимо от возраста. Наиболее распространенными побочными эффектами являлись гастроинтестинальные (прежде всего диарея и тошнота) и дерматологические (чаще ладонно-подошвенный синдром и алопеция). Некоторые проявления токсичности имели III и IV степени тяжести. Эти данные являются свидетельством того, что проведение профилактики и/или поддерживающего лечения, направленного на контроль гастроинтестинальных и дерматологических сим-

птомов, может увеличить долю больных старческого возраста, которые способны перенести терапию сорафенибом, до уровня, наблюдающегося в когорте пациентов < 70 лет (92%). Следует подчеркнуть низкую частоту развития сердечных осложнений в возрасте ≥ 70 лет.

Качество жизни (оценивавшееся по анкетам FCSI и FACT-G) на фоне плацебо ухудшалось быстрее, чем при назначении сорафениба, независимо от возраста. Кроме того, в группе больных, получающих сорафениб, наблюдались стабилизация или улучшение качества жизни к более поздним фазам лечения, чем у пациентов, рандомизированных на плацебо. Таким образом, терапия сорафенибом приводит к сохранению или улучшению качества жизни.

Данный анализ предоставляет информативные результаты, которые могут помочь клиницистам избрать таргетную терапию, а также способствовать формированию дизайна последующих исследований с использованием таргетных агентов. Несмотря на эксплоративный характер, данный анализ подгрупп протокола TARGET продемонстрировал, что сорафениб предоставляет статистически значимое преимущество БПВ и частоты объективных ответов на лечение без ухудшения качества жизни больных распространенным РП независимо от возраста. Эффективность сорафениба сохраняется у больных ≥ 70 лет. Этот факт в сочетании с приемлемой токсичностью у пациентов < 70 и ≥ 70 лет подтверждает возможность применения сорафениба для лечения распространенного РП во всех возрастных группах.

Литература

1. Ahmad T., Eisen T. Kinase inhibition with BAY 43-9006 in renal cell carcinoma. Clin Cancer Res 2004;10(18): 6388—92.
2. Escudier B., Eisen T., Stadler W.M. et al. Sorafenib in advanced clear-cell renal-cell carcinoma. N Engl J Med 2007;356(2):125—34.
3. Therasse P., Arbuuck S.G., Eisenhauer E.A. et al. New guidelines to evaluate the response to treatment in solid tumors. European Organization for Research and Treatment of Cancer, National Cancer Institute of the United States, National Cancer Institute of Canada. J Natl Cancer Inst 2000;92(3):205—16.
4. Cella D.F., Yount S., Du H. et al. Development and validation of the Functional Assessment of Cancer Therapy-Kidney Symptom Index (FKSI). J Support Oncol 2006;4(4):191—9.
5. Cella D.F., Tulsy D.S., Gray G. et al. The Functional Assessment of Cancer Therapy scale: development and validation of the general measure. J Clin Oncol 1993;11(3):570—9.
6. Wilhelm S.M., Carter C., Tang L. et al. BAY 43-9006 exhibits broad spectrum oral antitumor activity and targets the RAF/MEK/ERK pathway and receptor tyrosine kinases involved in tumor progression and angiogenesis. Cancer Res 2004;64(19):7099—109.
7. Pili R., Guo Y., Chang J. et al. Altered angiogenesis underlying age-dependent changes in tumor growth. J Natl Cancer Inst 1994;86(17):1303—14.
8. Kaptzan T., Skutelsky E., Itzhaki O. et al. Efficiency of anti-angiogenic treatment of tumors in old versus young mice. Mech Ageing Dev 2006;127(4):398—409.
9. Atzpodien J., Wandert T., Reitz M. Age does not impair the efficiency of immunochemotherapy in patients with metastatic renal carcinoma. Crit Rev Oncol Hematol 2005;55(3):193—9.
10. Schoffski P., Dumez H., Clement P. et al. Emerging role of tyrosine kinase inhibitors in the treatment of advanced renal cell cancer: a review. Ann Oncol 2006;17(8): 1185—96.