

## Сорафениб в клинической практике: актуальные вопросы лечения больных почечно-клеточным раком

30 сентября 2009 г. в преддверии III Конгресса Российского общества онкоурологов (РООУ) компания «Байер Шеринг Фарма» провела экспертный семинар, посвященный различным аспектам применения препарата Нексавар в терапии метастатического почечно-клеточного рака (мПКР). Основные этапы патогенеза и подходы к лечению мПКР были представлены ведущим научным сотрудником отдела клинической фармакологии и химиотерапии ГУ РОНЦ им. Н.Н. Блохина РАМН Д.А. Носовым в вводном докладе «мПКР: обзор клинических исследований и состояние проблемы». Как известно, в 30% случаев рак почки (РП) диагностируется уже в диссеминированной стадии, причем 5-летняя выживаемость больных с метастазами составляет < 5%. Применяемая в 1970—80-х годах гормоно- и химиотерапия мПКР существенного успеха не имела. Несколько большую эффективность — у ограниченного числа больных, принадлежащих к группе хорошего прогноза — продемонстрировала иммунотерапия (ИТ) препаратами интерферона- $\alpha$  и/или интерлейкина-2. Начало XXI в. ознаменовалось прогрессом в понимании патофизиологических основ развития РП. Выяснилось, что разнообразные гистологические варианты ПКР обусловлены различными молекулярно-генетическими нарушениями. Так, в 50—70% случаев светлоклеточного ПКР (сПКР) имеет место дефект гена VHL, что приводит к накоплению HIF (фактор индуцируемого гипоксией) в клетке и индукции синтеза ростовых факторов (фактор роста сосудистого эндотелия — VEGF, тромбоцитарный — PDGF и др.). Знание этих процессов привело к созданию так называемых таргетных препаратов, селективно блокирующих упомянутые выше сигнальные пути. Однако таргетная терапия таит в себе множество нерешенных вопросов: какой препарат выбрать, на основании каких критериев рекомендовать тот или иной вид лечения, как сохранить качество жизни пациентов? В докладах, представленных на семинаре, были предприняты попытки дать ответы на эти и другие актуальные вопросы.

**Д.А. Носов.**

**«Эффективность сорафениба при резистентности к ИТ: результаты клинического исследования TARGET»**

Сорафениб (Нексавар®) является низкомолекулярным тирозинкиназным ингибитором, свободно проникающим через клеточную мембрану и блокирующим внутриклеточные тирозинкиназные домены рецепторов (VEGF-2, VEGF-3, PDGF), а также других тирозинкиназ (FLT-3, c-KIT, Raf-киназы). Сорафениб стал первым таргетным препаратом, одобренным в 2005 г. Управлением по контролю за продуктами и лекарствами США (FDA) для лечения мПКР на основании результатов исследования TARGET, а в 2007 г. он был одобрен и в России. В исследовании TARGET были включены больные сПКР с хоро-

шим/промежуточным прогнозом, хорошим соматическим статусом, не ответившие на 1-ю линию терапии (ИТ) в 80% случаев. Пациенты были рандомизированы на 2 группы: 1-я группа получала сорафениб, 2-я — плацебо. В результате лечения частичная регрессия была достигнута у 10% больных, контроль над болезнью (стабилизация/частичная регрессия длительностью > 2 мес) — у 62%, что достоверно превышало аналогичные показатели в группе плацебо (2 и 37% соответственно). Медиана времени до прогрессирования в группе сорафениба превысила таковую в группе плацебо практически в 2 раза (24 и 12 нед соответственно). При вторичном анализе выживаемости, с учетом того что часть больных перешла из группы плацебо в группу сорафениба, было показано достоверное увеличение выживаемости больных, получавших сорафениб, по сравнению с группой плацебо (17,8 и 14,3 мес соответственно). Кроме того, улучшение показателей выживаемости наблюдалось как в группе с хорошим, так и в группе с промежуточным прогнозом вне зависимости от ранее проведенной терапии и локализации метастазов.

Таким образом, по результатам исследования TARGET были сделаны следующие выводы: 1) эффективность сорафениба у ранее леченных больных достигает 60%, а частота регрессий — 10%; 2) сорафениб достоверно увеличивает время до прогрессирования по сравнению с плацебо; 3) лечение сорафенибом способствует увеличению общей выживаемости больных; 4) сорафениб должен рассматриваться как современный стандарт лечения мПКР, прогрессирующего после цитотоксической терапии.

**В.Б. Матвеев**

**«Дифференцированный подход к лечению пациентов с мПКР»**

Как известно, ни один таргетный препарат не является универсальным, поэтому важно проводить индивидуальную оценку клинической ситуации каждого конкретного больного для выбора оптимального лечебного подхода. Относительно недавно была предложена схема оценки факторов, влияющих на эффективность лечения, включающая 3 основные позиции — характеристики заболевания, больного и проводимого лечения.

Основным фактором заболевания является группа риска по классификации MSKCC. Как известно, иммунотерапия эффективна только у больных с хорошим прогнозом, в то же время по результатам исследования TARGET Нексавар доказал свою эффективность у пациентов как с хорошим, так и с промежуточным прогнозом. Следует также учитывать гистологическую структуру опухоли и локализацию метастазов: по результатам проводимых в Европе и США исследований широкого доступа (ИШД), Нексавар оказался эффективен у больных с несветлоклеточным ПКР (нсПКР), включая саркоматоидный тип, и при

любой локализации метастазов. Одним из наиболее важных факторов пациента является возраст — чем больной старше, тем более он подвержен токсическому влиянию препарата и тем хуже переносимость лечения. В исследовании TARGET было показано, что эффективность и переносимость Нексавара у пожилых пациентов не только не ниже, но даже и превышает таковую у больных молодого возраста. Что касается сопутствующей патологии, следует отметить, что кроме наличия тяжелой сердечной недостаточности других противопоказаний к назначению Нексавара нет.

Третья группа факторов связана с самим лечением — и, в первую очередь, с наличием либо отсутствием предшествующей терапии. Несмотря на то что Нексавар первоначально был зарегистрирован как препарат 2-й линии терапии мПКР (в России без указания линии), в ИШД была показана эффективность Нексавара в качестве 1-й линии терапии, причем общий ответ на лечение практически не отличался в группах больных, где Нексавар использовался в качестве 1-й или 2-й линии терапии.

В целом можно заключить, что Нексавар высокоэффективен и безопасен в качестве 1-й и 2-й линии терапии мПКР. Доказана эффективность сорафениба у больных со всеми гистологическими вариантами РП, метастазами в головной мозг, у пациентов, получавших терапию другими таргетными препаратами, а также в подгруппе больных в возрасте старше 65 лет.

**Д.А. Носов.**

**«Перекрестная резистентность  
и эффективность таргетных препаратов  
при различных гистологических вариантах опухоли»**

ПКР подразделяется на различные гистологические варианты, для каждого из которых характерны свои молекулярно-генетические нарушения и различный прогноз (медиана выживаемости колеблется от 25 мес при хромофобном раке до 5 — при папиллярном). Известно, что ИТ малоэффективна при нсПКР, в то время как данные об эффективности таргетного подхода при нсПКР противоречивы. Если рассматривать сорафениб, то по результатам ИШД оказалось, что его эффективность при нсПКР сопоставима с таковой при сПКР (за исключением рака из собирательных трубочек). По данным других исследований, эффективность сорафениба варьирует при хромофобном варианте от 6 до 25%, эффективность сунитиниба также колеблется в районе 5%. Разброс в показателях эффективности препаратов свидетельствует о наличии дополнительных прогностических факторов, которые трудно выявить в связи с малым числом пациентов с нсПКР. Саркоматоидный компонент является плохим прогностическим признаком, но, тем не менее, таргетные препараты сохраняют свою активность в отношении данного гистологического варианта. Однако степень выраженности эффекта зависит от доли саркоматоидного компонента в опухоли — если он преобладает, то таргетная терапия практически неэффективна.

Несмотря на то что сорафениб и сунитиниб покрывают примерно один и тот же спектр мишеней, между ни-

ми не существует перекрестной резистентности. В исследовании, изучавшем эффективность последовательного назначения сорафениба после прогрессии на сунитиниб, не отмечено зависимости эффекта лечения сорафенибом от эффективности предшествующей терапии сунитинибом, при этом у ответивших на лечение сорафенибом медиана выживаемости достигала 1 года.

Таким образом, данные клинических исследований свидетельствуют о большей эффективности таргетной терапии при нсПКР по сравнению с ИТ, однако в связи с отсутствием рандомизированных исследований отдать предпочтение какому-либо из препаратов очень сложно. При этом хотелось бы отметить еще раз, что сорафениб показал свою эффективность как при папиллярном, так и при хромофобном вариантах ПКР.

**В.Б. Матвеев.**

**«Нексавар — токсичность,  
побочные эффекты и безопасность»**

По результатам исследования TARGET, к наиболее частым токсическим эффектам при применении Нексавара относили диарею, кожные реакции (в том числе ладонно-подошвенный синдром), выраженную астению и артериальную гипертензию. Тем не менее только в 3% случаев токсичность достигала III—IV степени. Кроме того, некоторые токсические эффекты (анорексия, ладонно-подошвенный синдром, зуд) были менее выражены у больных старше 70 лет по сравнению с более молодыми пациентами, а показатели качества жизни оставались сопоставимыми у пациентов обеих возрастных групп. Похожие результаты были получены и в ИШД: частота выраженной токсичности была очень невелика и не зависела от возраста пациентов. В 2008 г. в журнале «European Urology» Bhojani и соавт. была опубликована статья, в которой сравнивали побочные эффекты при применении сорафениба, сунитиниба и темсиrolимуса. Авторы пришли к заключению о том, что сунитиниб вызывает наибольшее, а сорафениб — наименьшее число случаев возникновения токсичности III—IV степени.

Применение Нексавара относительно безопасно у больных с риском развития осложнений со стороны сердечно-сосудистой системы: в исследовании TARGET артериальная гипертензия привела к полному прекращению лечения менее чем в 1% случаев, а ишемия миокарда была отмечена в 3% наблюдений из всего числа пациентов с риском развития кардиологических осложнений, получавших Нексавар. У больных с почечной недостаточностью применение Нексавара возможно не только при компенсированной и субкомпенсированной формах, но даже в ряде случаев и при выраженной степени почечной недостаточности.

Таким образом, на основании исследования TARGET и ИШД можно заключить, что побочные эффекты при применении Нексавара в большинстве случаев слабо или умеренно выражены, причем большинство из них хорошо поддается профилактике и лечению.

*Е. Иванова*