

*Л.Ю. Владимирова, И.Л. Попова***Мультикиназный ингибитор тирозинкиназ – сорафениб: опыт применения при раке почки с поражением легких**

ФГБУ «Ростовский научно-исследовательский онкологический институт» Минздрава России, Ростов-на-Дону

Проведен ретроспективный анализ лечения и выживаемости 23 пациентов распространенного и метастатического рака почки с метастазами в легкие с применением мультикиназного ингибитора тирозинкиназ-сорафениба. Установлено, что сорафениб является перспективным препаратом в лечении метастатического почечно-клеточного рака с поражением легких, при отсутствии неблагоприятных факторов прогноза.

Ключевые слова: рак почки, сорафениб, ингибиторы тирозинкиназ

В структуре онкологической заболеваемости у взрослых рак почки составляет не более 2-3%. Почти у 30% больных диагноз устанавливается на поздних стадиях заболевания с наличием отдаленных метастазов, при которых 5-летняя выживаемость не превышает 5-10% (3,8). Отдаленные метастазы чаще всего наблюдаются в легких (30%), головном мозге (8%), костях (15%) и печени (5%) (8). В лекарственной терапии нуждается около 50% пациентов раком почки. По количеству зарегистрированных для лечения таргетных препаратов рак почки оказался лидером среди всех солидных злокачественных опухолей у взрослых [1,2,11].

В среднем медиана времени до прогрессирования и медиана общей продолжительности жизни больных метастатическими формами ПКР (мПКР) после внедрения таргетных препаратов в клиническую практику выросли с 7 до 12 мес. и с 12 до 24 мес. соответственно [6-8].

Сорафениб был первым тирозинкиназным ингибитором, внедренным в клиническую практику в лечении больных диссеминированным раком почки [1,2]. Он доказал свою эффективность как при местнораспространенном, так и при метастатическом раке почки у пациентов с хорошим и промежуточным прогнозом, согласно классификации MSKSS [1,2,4,6,7].

Целью нашего исследования явилась оценка эффективности препарата сорафениб при лечении рака почки с метастазами в легкие и связанной с ним токсичности, анализ общей и бесслучайной выживаемости.

Материалы и методы

В исследование вошли 23 пациента с метастазами в легкие рака почки с хорошим 11 (47,8%) и промежуточным прогнозом 12 (52,2%) согласно классификации MSKSS, находившихся на лечении в РНИОИ с 2010 по 2014 г., в возрасте от 40 до 73 лет.

Таблица 1.
Распределение больных раком почки по возрасту

40-49 лет	50-59 лет	60-69 лет	70 лет и старше	Итого
5 (21,7%)	1 (4,3 %)	13 (56,5%)	4 (17,4%)	23 (100%)

Самой многочисленной была группа больных в возрасте 60–69 лет -13 (56,5%). Мужчины в данной возрастной категории составили более половины — 8 (61,5%) человек.

У всех пациентов диагноз был подтвержден гистологически. Распределение больных по гистологическому строению опухоли было следующим: преобладал светлоклеточный вариант – 92%, остальные гистологические типы были представлены смешанно-клеточным (папиллярным, хромофобным) раком. Первично-генерализованный процесс был у 73,9% (17), метастатический рак почки 26,1% (6). Все больные метастатическим раком почки исходно имели различные стадии заболевания, которые представлены в табл. 2.

Таблица 2.
Исходно установленная степень распространения метастатического рака почки

Стадии	T1N0M0	T2N0M0	T2N1M0	ИТОГО
Количество пациентов	1 (16,7%)	2 (33,3%)	3 (13,0%)	6 (100%)

Независимо от исходной стадии болезни, к началу терапии у всех пациентов был метастатический распространенный опухолевый процесс с поражением легких. Минимальное время от окончания ранее проведенного лечения до прогрессирования в исследуемой группе было 14 месяцев, максимальное – 8 лет. Изолированное метастатическое поражение легких выявлено у 7(30,4%) больных, у 16 (69,6%) – сочетанное поражение легких и костей скелета. Необходимо отметить, что сорафениб применялся в качестве 1-й и 2-й линий лечения рака почки (при прогрессировании заболевания на интерферонах). Препарат назначался в стандартной дозе 800 мг 2 раза в сутки, в течение 28 дней. Проводили от 4 до 8 курсов, терапию продолжали до достижения максимального эффекта или прогрессирования.

Таким образом, 18 больным проведено 6-8 курсов; в связи с прогрессированием 5 больным – 3 курса.

Результаты и обсуждение

В результате проведенного лечения нами были получены следующие данные, представленные на рис. 1.

Таким образом, в процессе лечения общий эффект составил 78,2% (18): 17,4% (4) — полная ремиссия, 30,4 % (7) — частичная ремиссия, в 30,4 % (7) — стабилизация. Прогрессирование отмечено в 21,7% (5) случаев. Необходимо отметить, что все больные с прогрессированием процесса имели первично-генерализованный рак и промежуточный прогноз.

Наиболее частыми побочными эффектами являются астения, артериальная гипертензия, ладонно-подошвенный синдром, нейтропения [3,4]. Гематологическая токсичность была представлена лейкопенией у 8 (34,8%) больных, преимущественно I и II степени (табл. 3). Аналогичные изменения наблюдались с нейтрофилами, главным образом за счет нейтропении I и II степени. Лечение гематологической токсичности проводилось общепринятыми методами. Тромбоцитопения I степени отмечена у 6 пациентов (26%)

Таблица 3.
Гематологические осложнения терапии

Побочные эффекты	абс. (%)	Степень выраженности (по ВОЗ)	абс. число	%
Лейкопения	8 (34,8)	Всего	8	100
		I	5	62,5
		II	3	37,5
		III	-	-
		IV	-	-
Нейтропения	8(34,8)	Всего	8	100
		I	5	62,5
		II	3	37,5
		III	-	-
		IV	-	-
Тромбоцитопения	6(26)	I	6	100

Негематологические осложнения представлены в табл. 4. Из негематологических осложнений преобладала астения – 100 %, 1 и 2 степени. Проявления ладонно-подошвенного синдрома имели место 1 и 2 степени – 65,2%, артериальная гипертензия у 43,5% 1–2 степени, что не противоречит имеющимся данным литературы. [1-4,9-11]

Таблица 4.
Негематологические осложнения химиотерапии

Вид осложнений	Частота (абс.)	1 -2 ст Частота, (%)	3-4 ст
Астения	23	100	-
Ладонно-подошвенный синдром	15	65,2	-
Артериальная гипертензия	10	43,5	-

В результате проведенных исследований, было выявлено, что средняя продолжительность жизни пациентов на момент написания статьи составила 12,6 мес., медиана бессобытийной выживаемости составила 10 мес. (рис. 2). 17 пациентов (73,9%) живы на момент написания статьи, судьба одного пациента неизвестна.

Полученные нами данные по бессобытийной и общей выживаемости подтверждают мнение многих исследований об эффективности применения препарата сорафениб (нексавар) в группе больных, ранее получавших лечение интерферонами, а продолжительность изучаемых показателей соответствует данным литературы [6-11].

Таким образом, проведенный нами анализ применения препарата сорафениб (нексавар) показал, что препарат обладает хорошей переносимостью, минимальными токсическими проявлениями, высоким ответом в процессе лечения пациенток (78,2%). Исходя из этого, сорафениб является перспективным методом лечения мета-

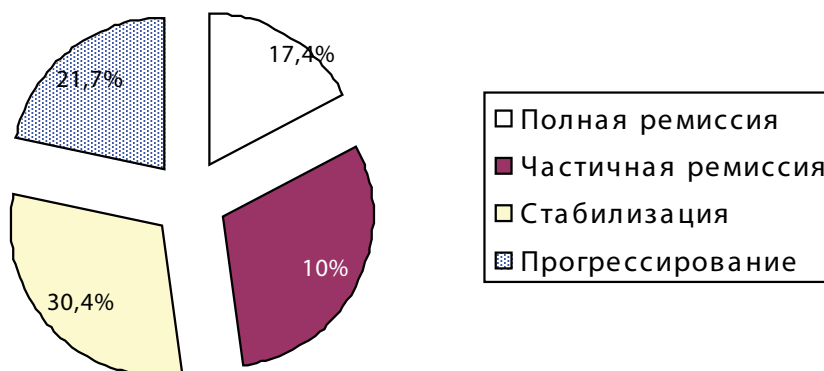


Рис. 1 Непосредственные результаты терапии препаратом сорафениб у больных раком почки с метастазами в легкие.

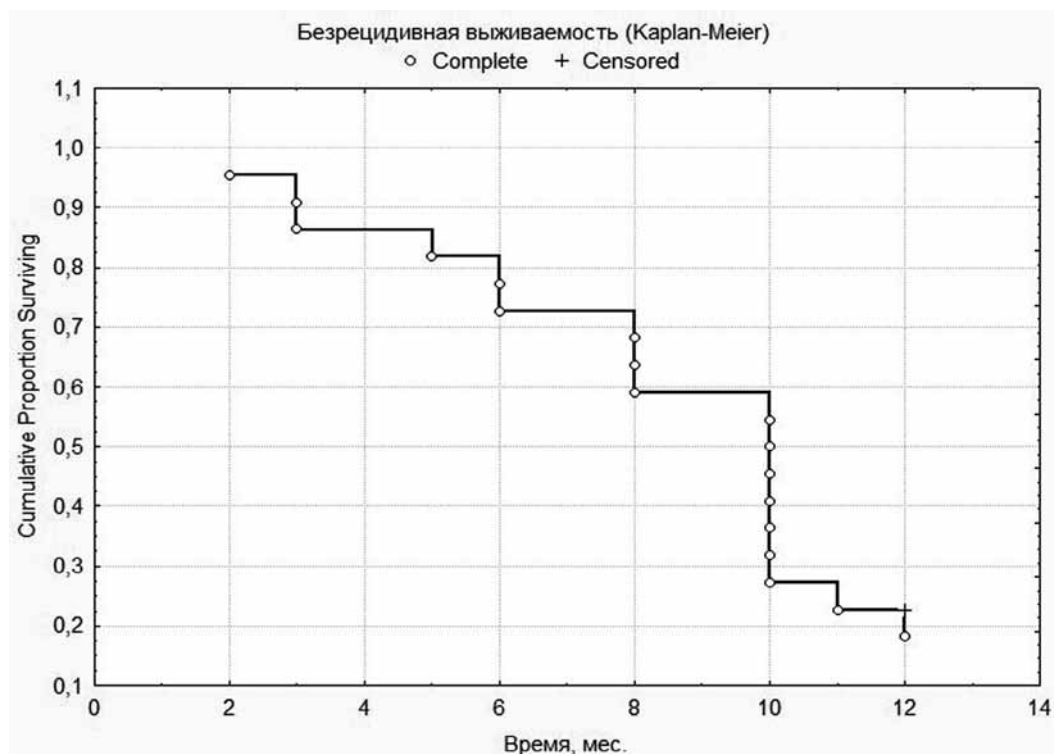


Рис. 2 Бессобытийная выживаемость пациентов раком почки с метастазами в легкие

статического почечно-клеточного рака с поражением легких у больных с благоприятными и промежуточными факторами прогноза.

ЛИТЕРАТУРА

1. Алексеев Б.Я., Калпинский А.С. Сорафениб в последовательной терапии метастатического рака почки // Медицинский совет. – 2013. -№ 5-6. –С. 86-91.
2. Алексеев Б.Я., Калпинский А.С., Андрианов А.Н. и др. Сорафениб в лечении метастатического рака почки // Эффективная фармакотерапия. – 2012. — № 35. — С. 16-22.
3. Владимирова Л.Ю., Попова И.Л. Оценка эффективности и токсичности препарата сорафениб VII съезд онкологов и радиологов стран СНГ, Казахстан, № 908. – С. 4305.
4. Владимирова Л.Ю., Попова И.Л., Шевченко А.Н. Опыт применения препарата сорафениб в лечении генерализованных форм рака Тезисы VIII Всероссийского съезда онкологов – СПб. — 2013.- Т. 59 – II. — С. 839.
5. Давыдов М.И., Аксель Е.М.. Статистика злокачественных новообразований в России и странах СНГ в 2012г. ИГ РОНЦ. – 2014. — 62 с.
6. Носов Д.А. Таргетная терапия при диссеминированном раке почки: успехи и перспективы // Практик. онкол. — 2010. – Т. 11. — №3 (43). — С.171-181.
7. Носов Д.А. Диссеминированный рак почки: современные возможности лекарственного лечения // Практик. онкол. – 2012. -Т.13. -№ 3. — С.185-194. Носов Д.А.
8. Переводчикова Н.И. Руководство по химиотерапии опухолевых заболеваний // Практик. медицина — 2015. — С. 294-295.
9. Bukowski RM, Eisen T, Szczylik C, et al. : Final results of the randomized phase III trial of sorafenib in advanced renal cell carcinoma: Survival and biomarker analysis // J Clin Oncol (Meeting Abstracts). – 2007. – Vol. 25. — Abstract 5023.
10. Escudier B, Eisen T, Stadler WM, et al. Sorafenib in advanced clear-cell renal-cell carcinoma // N Engl J Med. – 2007. – Vol. 356. – P. 125-134.
11. Szczylik C, Demkow T, Staehler M. et al. Randomized phase II trial of first-line treatment with sorafenib versus interferon in patients with advanced renal cell carcinoma: Final results // J Clin Oncol (Meeting Abstracts). – 2007. – Vol. 25. — Abstract 5025.

Поступила в редакцию 19.01.2015 г.

L.Yu.Vladimirova., I.L.Popova

Multi-targeted tyrosine kinase inhibitor sorafenib. Application experience in kidney cancer with lung metastases

Rostov Research Institute of Oncology
Rostov-on-Don, Russia

Treatment and survival of 23 advanced and metastatic kidney cancer patients with lung metastases using multikinase inhibitor sorafenib were analyzed. Sorafenib was shown to be a promising method of treatment for metastatic renal cell carcinoma with lung metastases in the absence of adverse prognostic factors.

Key words: kidney cancer, sorafenib, tyrosine kinase inhibitor