

СОРАФЕНИБ В ЛЕЧЕНИИ БОЛЬНЫХ РАСПРОСТРАНЕННЫМ ГЕПАТОЦЕЛЛЮЛЯРНЫМ РАКОМ

М. Федянин, кандидат медицинских наук,
С. Тюлядин, доктор медицинских наук, профессор,
РОНЦ им. Н.Н. Блохина РАМН, Москва
E-mail: fedianinmu@mail.ru

В РФ гепатоцеллюлярный рак занимает 14-е место в структуре онкологической заболеваемости и характеризуется неблагоприятным прогнозом. Системная терапия таких больных сорафенибом позволяет статистически значимо увеличить продолжительность их жизни по сравнению с таковой при использовании плацебо, особенно в группе пациентов с удовлетворительным функциональным состоянием печени.

Ключевые слова: гепатоцеллюлярный рак, сорафениб, печеночная недостаточность.

В 2007 г. гепатоцеллюлярный рак в РФ был диагностирован у 6298 человек и занял 14-е место в структуре онкологической заболеваемости. При этом умерли в 2007 г. от гепатоцеллюлярного рака 4555 больных, что определило 10-е место этого вида патологии в структуре смертности от злокачественных опухолей [1]. Приведенные показатели

свидетельствуют о неблагоприятном прогнозе при данном виде рака. При его диагностировании почти 40% больных неоперабельны (местно-распространенная опухоль или отдаленные метастазы), что обуславливает необходимость проведения системной терапии. До внедрения в лечебную практику сорафениба результаты системной терапии больных гепатоцеллюлярным раком были неутешительными — медиана продолжительности жизни пациентов составляла 6–7 мес (табл. 1).

Изучение молекулярных механизмов патогенеза гепатоцеллюлярного рака позволило выявить вероятные «мишени» для нового препарата. Сорафениб — мульти-таргетный препарат, ингибитор рецепторных и нерепре-торных тирозинкиназ, ответственных за передачу клетке различных сигналов, включая и стимулы к пролиферации. Представляется, что противоопухолевый эффект сорафениба реализуется главным образом путем ингибирующего действия на тирозинкиназы белков семейства Raf, что приводит к прекращению передачи сигнала по пути MEK/ERK. Кроме этого, сорафениб блокирует передачу сигнала с рецепторов сосудисто-эндотелиального фактора роста, фактора роста тромбоцитов и c-kit [16]. В результате мульти-таргетного действия сорафениба не только подавляется пролиферативная активность опухолевых клеток, но и нарушается ангиогенез в опухолевой ткани, активируется апоптоз.

Эффективность терапии сорафенибом оценивалась в 2 рандомизированных исследованиях III фазы (табл. 2). Оба исследования — рандомизированные, двойные слепые, плацебоконтролируемые, многоцентровые. Исследование SHARP проводилось на территории Европы; в него было включено 602 пациента с удовлетворительной функцией печени, рандомизированных в группы сорафениба (по 400 мг 2 раза в день внутрь постоянно) и плацебо. Основными критериями включения в исследование являлись: статус по ECOG — не менее 2; функциональный статус печени класса A по системе Child-Pugh (CP); отсутствие предшествующего лечения. Главной целью исследования явилось сравнение общей выживаемости в группах. При проведении 2-го промежуточного анализа было выявлено статистически значимое увеличение медианы продолжительности жизни в группе сорафениба по сравнению с группой плацебо с 7,9 до 10,7 мес. Сорафениб также статистически значимо по сравнению с плацебо увеличивал медиану времени до прогрессирования заболевания. Однако медианы времени до появления клинических симптомов прогрессирования не различались, что, по-видимому, было связано с тем, что на момент начала терапии у большинства больных отсутствовали какие-либо жалобы, связанные

Таблица 1

Результаты системной терапии гепатоцеллюлярного рака до внедрения сорафениба

Препарат*	Продолжительность жизни, нед
Доксорубицин	14–32
5-фторурацил	6
Цисплатин	14
Митоксантрон	14
Тамоксифен	19–36
Интерферон	8,3–14,5
Антиандрогены	16–25
Октреотид	7

* Ни один из препаратов как в режиме монотерапии, так и в сочетании с другими препаратами не продемонстрировал эффективности в сравнении с плацебо [10, 15].

Таблица 2

Результаты рандомизированных исследований III фазы по оценке системной терапии гепатоцеллюлярного рака сорафенибом

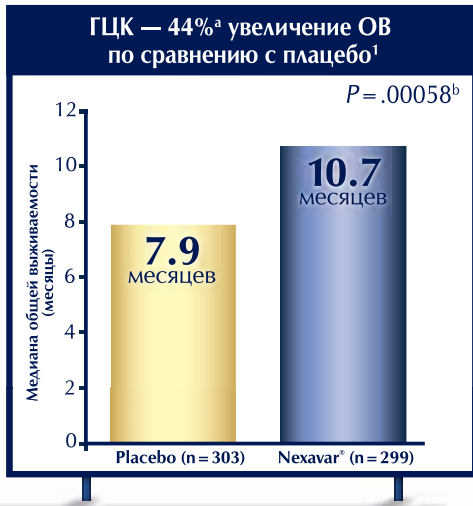
Показатель	Исследование SHARP			p	Азиатско-Тихоокеанское исследование			p
	сорафениб	плацебо	ОР (95% ДИ)		сорафениб	плацебо	ОР (95% ДИ)	
Медиана ПЖ, мес	10,7	7,9	0,69 (0,55–0,87)	<0,001	6,5	4,2	0,68 (0,5–0,93)	0,014
Медиана ВДП, мес	5,5	2,8	0,58 (0,45–0,74)	<0,001	2,8	1,4	0,57 (0,4–0,79)	<0,001
ОЭ, %	2	1		>0,05	3,3	1,3		>0,05

Примечание. ПЖ — продолжительность жизни; ВДП — время до прогрессирования; ОЭ — объективный эффект; ОР — отношение рисков; ДИ — доверительный интервал.

Доказанная эффективность в терапии двух трудно поддающихся лечению опухолей: ГЦК и мПЖР*

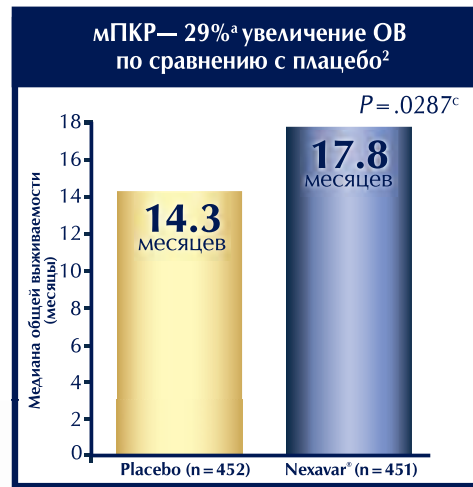


Bayer HealthCare
Bayer Schering Pharma



^a Формула: $(1.0/ОР-1) \times 100\%$

^b Статистически значимо, т.к. значение P ниже преопределенной границы О'Брайн-Флеминга .0077



^c Статистически значимо, т.к. значение α ниже преопределенной границы О'Брайн-Флеминга .037 До запланированного плацебо-цензурированного анализа.

Продлевая жизнь

➤ Хорошая общая переносимость

У пациентов, получающих Нексавар®, в большинстве случаев побочными эффектами были диарея, сыпь, алопеция и ЛПЖР



***Нексавар® показан для лечения:**

- Пациентов, страдающих печеночно-клеточным раком или гепатоцеллюлярной карциномой (ГЦК)
- Пациентов, страдающих метастатическим почечно-клеточным раком (мПЖР)

Нексавар (Nexavar)

Международное непатентованное название: сорafenиб (sorafenib)

Лекарственная форма:

таблетки покрытые пленочной оболочкой. 1 таблетка содержит: сорafenиба тозилат – 274 мг (эквивалентно 200 мг сорafenиба основания)

Показания:

метастатический почечно-клеточный рак, печеночно-клеточный рак.

Противопоказания:

повышенная чувствительность к сорafenибу или к любому другому компоненту препарата. Беременность и период кормления грудью. Детский возраст (эффективность и безопасность применения не установлены).

С осторожностью:

при кожных заболеваниях, при артериальной гипертензии, при повышенной кровоточивости или кровотечениях в анамнезе, при нестабильной стенокардии, перенесенном инфаркте миокарда, при терапии совместно с иринотеканом и доцетакселом.

Способ применения и дозы:

рекомендуемая суточная доза сорafenиба составляет 800 мг (4 таблетки по 200 мг). Суточная доза назначается в два приема (2 таблетки 2 раза в сутки), либо в промежутках между приемами пищи, либо вместе с пищей, содержащей низкое или умеренное количество жира. Таблетки проглатывают, запивая стаканом воды. Лечение продолжают до тех пор, пока сохраняется клиническая эффективность препарата или до появления его непереносимого токсического действия.

Побочное действие:

очень часто (> 1/10): лимфопения, кровотечения (включая кровотечения из желудочно-кишечного тракта, дыхательных путей и кровоизлияния в головной мозг), повышение артериального давления, кожная сыпь, алопеция, ладонно-подошвенная эритродизестезия, эритема, кожный зуд, диарея, тошнота, рвота, боли в животе, гипофосфатемия, увеличение уровня липазы и амилазы, повышенная утомляемость, болевой синдром газичной локализации (в том числе боль в ротовой полости, боль в животе, боль в области опухоли, головная боль, боль в конечностях).

Регистрационный номер:

№ АСР-000093. Актуальная версия инструкции от 14.08.2009. Отпускается по рецепту врача.

Подробная информация содержится в инструкции по применению препарата.

Ссылки: 1. Ulvet J, et al. for the SHARP Investigators Study Group. Presentation at ASCO Ann Meet 2007, Chicago, IL. (Abstr LBA11) www.asco.org. Accessed April 15, 2008. 2. Bukowski RM, et al. Presentation at ASCO Ann Meet 2007, Chicago, IL. (Abstr 3023) www.asco.org. Accessed April 15, 2008.

ЗАО «БАЙЕР»

Москва,

ул. 3-я Рыбинская, д. 18, стр. 2

Тел. (495) 231 12 00

www.bayerscheringpharma.ru

Нексавар®
(сорafenиб) таблетки

СБАЛАНСИРОВАННАЯ ТЕРАПИЯ

с болезнью [9]. Была также выявлена низкая частота объективных ответов на терапию сорафенибом – 2%. У большинства пациентов достигалась стабилизация процесса, что, скорее всего, было обусловлено антипролиферативным, а не цитотоксическим действием препарата.

Таблица 3

Различия клинических характеристик пациентов в исследованиях III фазы по изучению эффективности сорафениба

Признак	Исследование SHARP	Азиатско-Тихоокеанское исследование
Медиана возраста, годы	67	51
Статус ECOG – 1 и 2, %	46	74
Распространенная форма болезни*, %	82	96
Отдаленные метастазы вне печени, %	51	69
Антигены к вирусу гепатита В, %	18	73

* В соответствии с системой стадирования гепатоцеллюлярного рака клиники Барселоны (BCLC).

Анализировали также зависимость эффективности сорафениба от статуса ECOG, наличия макроскопической инвазии в сосуды и распространенности опухолевого процесса. Сорафениб продемонстрировал свою эффективность вне зависимости от перечисленных факторов.

Среди побочных явлений при приеме сорафениба преобладали: ладонно-подошвенный синдром; диарея; снижение массы тела; алопеция; анорексия; изменение голоса, причем ладонно-подошвенный синдром и диарея III степени развивались у 8% больных. Редукция дозы препарата в связи с токсичностью потребовалась 26% пациентам.

Во 2-м исследовании – Азиатско-Тихоокеанском – пациентов рандомизировали в группы сорафениба и плацебо соответственно в отношении 2:1. Однако больные, включенные в названные исследования, существенно различались по клиническим характеристикам (табл. 3). Так, в Азиатско-Тихоокеанском исследовании преобладали больные (73%), инфицированные вирусом гепатита В, что может менять экспрессию белка Raf – основной мишени для сорафениба. Этот фактор, возможно, играет ключевую роль в объяснении более низких показателей выживаемости в обеих группах Азиатско-Тихоокеанского исследования [6]. Тем не менее в этом исследовании также подтвердилась эффективность сорафениба в отношении медианы продолжительности жизни и медианы времени до прогрессирования.

Токсичность сорафениба в исследованиях не различалась.

Несмотря на более тяжелый контингент больных в исследовании Азиатско-Тихоокеанского региона, в него также включали пациентов и с адекватным функциональным статусом печени (класс А по системе СР – табл. 4), чтобы избежать влияния других причин смерти (цирроз печени – ЦП) на общую выживаемость при назначении сорафениба. Поэтому по результатам названных исследований трудно сказать о роли сорафениба в лечении больных гепатоцеллюлярным раком с разной степенью нарушения функционального состояния печени. Известно, что более чем в 85% случаев гепатоцеллюлярный рак развивается на фоне уже имеющегося ЦП и в подавляющем большинстве случаев у больных с распространенным гепатоцеллюлярным раком снижены функциональные резервы печени, что может ограничить применение сорафениба у таких больных.

В более раннем исследовании II фазы можно найти данные, касающиеся назначения сорафениба больным с функциональным статусом класса В по системе СР. Среди больных, включенных в исследование (n=137), с функциональным статусом СР В было 38 (28%). По результатам исследования больные классов А и В по СР не различались по основным фармакокинетическим пара-

Таблица 4

Классификация по СР [2]

Показатель	Баллы		
	1	2	3
Билирубин в сыворотке крови, мкмоль/л	<34	34–51	>51
Альбумин в сыворотке крови, г/л	>35	28–35	<28
Протромбиновое время (протромбиновый индекс, %)	1–4 (>60)	4–6 (40–60)	>6 (<40)
Асцит	Нет	Мягкий, легко поддается лечению	Напряженный, плохо поддается лечению
Энцефалопатия	Нет	Легкая (I–II)	Тяжелая (III–IV)
Питание	Хорошее	Среднее	Сниженное
Класс	А	В	С
Сумма баллов	5–6	7–9	10–15

Таблица 5

Комбинации сорафениба с другими препаратами при гепатоцеллюлярном раке

Схема	n	ОЗ, %	МВДП, мес	МПЖ, мес	Ссылка
Сорафениб – 400 мг 1 раз в день 28 дней (1 нед перерыва) Октреатид – 40 мг 1 раз в 28 дней	29	0	–	–	[7]
Сорафениб – 400 мг 2 раза в день 5-фторурацил – по 200 мг/м ² в 1–14-й дни 21-дневного курса	46	2	7,6	12,2	[12]
Сорафениб – 400 мг 2 раза в день Тегасур/урацил (UFT) – 125 мг/м ² 1 раз в день	53	4	3,7	7,4	[14]

Примечание. МВДП – медиана времени до прогрессирования; МПЖ – медиана продолжительности жизни.

метрам при назначении сорафениба [3]. Однако при функциональном статусе СР В частота побочных явлений была несколько выше. Так, чаще отмечались повышение уровня билирубина в крови, увеличение асцита и усиление энцефалопатии. Медиана продолжительности жизни составила 9,2 мес в группе с СР А против 5,5 мес в группе В по СР.

В другом исследовании (n=59) также было продемонстрировано, что сорафениб хорошо переносится вне зависимости от функционального статуса больных с гепатоцеллюлярным раком, но эффективность терапии также зависит от этого фактора. Пациентов с функциональным статусом печени СР А, В и С было соответственно 26, 23 и 10. Медиана продолжительности жизни в 1-й группе не была достигнута, во 2-й составила 4,3 мес, при СР С – 1,5 мес (различия достоверны) [17]. При этом частота и тяжесть осложнений терапии в группах различалась незначимо (III–IV степень токсичности выявлена соответственно у 15, 26 и 20% больных).

В 2010 г., основываясь на вышеприведенных данных, группа исследователей из различных европейских стран пришла к консенсусу, что сорафениб можно назначать больным с функциональным состоянием печени СР А или В, но это нецелесообразно для СР С [11].

Таким образом, показания к назначению сорафениба основываются не только на распространенном характере опухолевого процесса, но и на функциональном состоянии печени [12]. Что касается ЦП, то при функциональном статусе СР А ЦП находится в стадии компенсации, а при СР С – в стадии декомпенсации. В группу же больных с СР В входят пациенты как с компенсированным, так и с декомпенсированным ЦП. Итак, назначать сорафениб пациентам с СР В можно при компенсированном ЦП [4]. Статус ECOG >2 ассоциирован с неблагоприятным прогнозом, когда медиана продолжительности жизни составляет 3 мес. Поэтому назначение сорафениба больным со статусом ECOG >2 признано нецелесообразным.

Следующим этапом в изучении роли сорафениба при терапии больных гепатоцеллюлярным раком стало исследование комбинаций сорафениба с другими препаратами. Так, в 2009 г. в журнале EJC были опубликованы результаты исследования I фазы по оценке терапии больных гепатоцеллюлярным раком комбинацией сорафениба и доксорубина. Восемь пациентам проводили терапию по схеме: доксорубин – по 60 мг/м² 1 раз в 3 нед; сорафениб – с 4-го дня терапии в дозе 400 мг 2 раза в день. Семи больным проведено 6 курсов терапии. Наиболее частыми токсическими эффектами III–IV степени были: нейтропения (у 61% больных), диарея (у 17%) [13]. В исследовании II фазы комбинация доксорубина и сорафениба способствовала увеличению медианы времени до прогрессирования до 6,9 мес, а медианы продолжительности жизни – до 13,7 мес. Объективный ответ составил 4%. Более чем у 50% больных развилась нейтропения III–IV степени [5]. Данный режим назначения сорафениба и доксорубина, по-видимому, является перспективным, но необходимо подтверждение его преимуществ перед монотерапией сорафенибом в рандомизированных исследованиях III фазы. Комбинации сорафениба с другими препаратами представлены в табл. 5.

В заключение следует сказать, что с момента публикации в 2008 г. в журнале «The New England Journal of Medicine» результатов исследования SHARP начался новый этап в развитии системной терапии гепатоцеллюлярного

рака, но пока остаются открытыми следующие вопросы: эффективен ли сорафениб в адьювантном режиме? какова роль сорафениба в предоперационной терапии? возможно ли сочетание сорафениба с локальными интервенционными мероприятиями на печени? как назначать сорафениб пожилым пациентам?

Видимо, дальнейшее изучение патогенетических механизмов гепатоцеллюлярного рака будет способствовать прогрессу в лечении этой сложной группы пациентов.

Литература

1. Давыдов М.И., Аксель Е.М. Статистика злокачественных новообразований в России и странах СНГ в 2006 г. // Вестн. онкологического научного центра им. Н.Н.Блохина РАМН. – 2009; 20 (3), приложение 2.
2. Садовникова И.И. Циррозы печени. Вопросы этиологии, патогенеза, клиники, диагностики, лечения // РМЖ. – 2003; 5 (2): 37–42.
3. Abou-Alfa G., Schwartz L., Ricci S. et al. Phase II study of sorafenib in patients with advanced hepatocellular carcinoma // J. Clin. Oncol. – 2006; 24: 4293–4300.
4. Abou-Alfa G., Amadori D., Santoro A. et al. Is sorafenib (S) safe and effective in patients (pts) with hepatocellular carcinoma (HCC) and Child-Pugh B (CPB) cirrhosis? // J. Clin. Oncol. – 2008; 26 (15): 217.
5. Abou-Alfa G., Johnson P., Knox J. et al. Final results from a phase II (PhII), randomized, double-blind study of sorafenib plus doxorubicin (S+D) versus placebo plus doxorubicin (P+D) in patients (pts) with advanced hepatocellular carcinoma (AHCC) // 2008 Gastrointestinal Cancers Symposium Abstract: №128.
6. Cheng A.L., Kang Y.K., Chen Z. et al. Efficacy and safety of sorafenib in patients in the Asia-Pacific region with advanced hepatocellular carcinoma: A phase III randomised, double-blind, placebo-controlled trial // Lancet Oncol. – 2009; 10: 25–34.
7. Del Prete S., Montella L., Addeo R. et al. Sorafenib plus long-acting octreotide in advanced hepatocellular carcinoma. Preliminary results of a multicenter ongoing study // J. Clin. Oncol. – 2008; 26 (May 20 suppl; abstr 15624).
8. Huitzil-Melendez F., Saltz L., Song J. et al. Retrospective analysis of outcome in hepatocellular carcinoma (HCC) patients (pts) with hepatitis C (C+) versus B (B+) treated with sorafenib (S) // 2007 Gastrointestinal Cancers Symposium Abstract № 173.
9. Llovet J., Ricci S., Mazzaferro V. et al. Sorafenib in advanced hepatocellular carcinoma // N. Engl. J. Med. – 2008; 359: 378–390.
10. Nowak A., Chow P., Findlay M. Systemic therapy for advanced hepatocellular carcinoma: a review // Europ. J. of Cancer. – 2004; 40: 1474–1484.
11. Peck-Radosavljevic M., Greten T., Lammer J. et al. Consensus current use of sorafenib for the treatment of hepatocellular carcinoma // Eur. J. Gastroenterol. and Hepatol. – 2010, 00: 000–000.
12. Petrini I., Lencioni M., Ricasoli M. et al. A phase II (PhII) trial of sorafenib (S) in combination with 5-fluorouracil (5FU) continuous infusion (c.i.) in patients (pts) with advanced hepatocellular carcinoma (HCC): Preliminary data // J. Clin. Oncol. – 2009; 27: 15 (suppl; abstr 4592).
13. Richly H., Schultheis B., Adamietz I. et al. Combination of sorafenib and doxorubicin in patients with advanced hepatocellular carcinoma: Results from a phase I extension trial // EJC. – 2009; 45: 579–558.
14. Shen Y., Hsu C., Hsu C. et al. A phase II study of sorafenib in combination with tegafur/uracil (UFT) for Asian patients with advanced hepatocellular carcinoma (HCC) // J. Clin. Oncol. – 2009; 27: 15 (suppl; abstr 4589).
15. Simonetti R., Liberati A., Angiolini C. et al. Treatment of hepatocellular carcinoma: A systematic review of randomized controlled trials // Ann. Oncology – 1997; 8: 117–136.
16. Wilhelm S., 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: 7099–7109.
17. Yau T., Chan P., Ng K. et al. Efficacy and tolerability of single agent sorafenib in poor risk advanced hepatocellular carcinoma patients // J. Clin. Oncol. – 2008; 26 (15 suppl): 656.

SORAFENIB IN PATIENTS WITH ADVANCED HEPATOCELLULAR CARCINOMA.

M. Fedyanin, Candidate of Medical Sciences; Professor **S.Tjulandin**, MD N.N. Blokhin Russian Cancer Center, Russian Academy of Medical Sciences, Moscow

In the Russian Federation, hepatocellular carcinoma ranks fourteenth in the pattern of cancer morbidity and shows a poor prognosis. Systemic therapy with sorafenib in these patients enables their longevity to be statistically significantly increased as compared to the use of placebo, particularly in a group of patients with satisfactory hepatic function.

Key words: hepatocellular carcinoma, sorafenib, hepatic failure.