

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

# Сорафениб у больных старшего возраста, страдающих почечно-клеточным раком: анализ подгрупп рандомизированного исследования



**Сорафениб (Нексавар, Bayer Health Care Pharmaceuticals) – новый мультикиназный ингибитор с антиангиогенной и проапоптотической активностью.**

Сорафениб 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), крупнейшего современного рандомизированного плацебо контролируемого исследования, посвященного РП. Последний независимый анализ, проведенный в январе 2005 г., выявил статистически достоверное удвоение выживаемости без прогрессирования (ВБП) с 2,8 до 5,5 мес ( $p < 0,001$ ) и клинически значимую тенденцию к увеличению медианы общей выживаемости (ОВ) с 14,7 мес до недостигнутой в группе, получавшей сорафениб, по сравнению с плацебо. Относительный риск (ОР) смерти от любой причины составило 0,72 ( $p = 0,018$ ). Из-за статистически значимого увеличения ВБП, тенденции к улучшению ОВ на фоне управляемого профиля токсичности исследование было преждевременно остановлено, а пациенты из группы плацебо переведены на терапию сорафенибом. Окончательный анализ ВБП 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.

## Результаты исследования TARGET

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 была выше 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%) и нарушений дыхания (16 и 9%), чем пациенты <70 лет.

## Эффективность

Наиболее благоприятный ответ опухоли на лечение оценивали в зависимости от возраста и вида терапии. Из 381 больного <70 лет, рандомизированных 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%). Среди пациентов старческого возраста, рандомизированных на плацебо, частичный эффект зарегистрирован у 2 (4,4%), стабилизация – у 26 (58%). Частота клинических эффектов (сумма полных, частичных эффектов и стабилизации) 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%).

**ВБП 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 ВБП составила 26,3 и 13,9 нед соответственно (ОР прогрессирования 0,43). У пациентов <70 лет, получавших сорафениб и плацебо, медиана ВБП составила 23,9 и 11,9 нед соответственно (ОР 0,55). ВБП больных старческого возраста, принимавших сорафениб, соответствовала таковой в группе пациентов <70 лет и популяции, включенной в протокол TARGET в целом.

## Токсичность

Анализ токсичности проводился в возрастных и лечебных группах. Среди больных, получавших сорафениб, общая частота побочных 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 ст. выраженности. Частота токсичности III и IV ст. тяжести была несколько выше среди больных старческого возраста, чем у пациентов <70 лет, принимавших сорафениб (III ст. – 40,0 и 29,4%, IV ст. – 5,7 и 7,3% соответственно).

## 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). При оценке состояния здоровья с применением анкеты PWB данные показатели были равны 93 и 73 дням соответственно (ОР 0,69). 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; анкета PWB: 126 и 84 дня, ОР 0,65); 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 препаратом, показал, что как в старческом, так и в более молодом возрасте применение сорафениба приводит к удвоению медианы ВБП по сравнению с плацебо. Увеличение частоты объективных ответов на лечение оказалось практически одинаковым в возрастных 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. 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 более молодого возраста при использовании сорафениба, проявляющееся в удвоении медианы ВБП 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 действию ингибиторов рецепторов тирозинкиназы.

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

Наиболее распространенными проявлениями токсичности сорафениба в старческом возрасте являлись сыпь и десквамация эпителия, диарея, алопеция, слабость, ладонно-подошвенный синдром и анорексия. Данные побочные эффекты чаще всего имели I и II ст. 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 более 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 ст. тяжести. Эти данные являются свидетельством того, что проведенные профилактики и/или поддерживающего лечения, направленного на контроль гастроинтестинальных и дерматологических симптомов, 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 FKSI и FACT-G, на фоне плацебо ухудшалось быстрее, чем при назначении сорафениба, независимо от возраста. Кроме того, в группе больных, получавших 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 выбрать таргетную терапию, а также будут 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 ВБП 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.

Статья печатается в сокращении.

Список литературы находится в редакции.  
Онкоурология, 2009, № 2.  
ООО «ИД АБВ-пресс».