

**М.В. Терзийский**Городская больница № 3,  
Николаев, Украина**Ключевые слова:**распространенный  
почечно-клеточный рак,  
метастазы, сорафениб  
(Нексавар), эффективность,  
переносимость.**ОПЫТ ПРИМЕНЕНИЯ  
СОРАФЕНИБА У БОЛЬНЫХ  
РАСПРОСТРАНЕННЫМ РАКОМ  
ПОЧКИ****Резюме.** Приведены данные о результатах применения сорафениба (Нексавара) при лечении 8 больных распространенным почечно-клеточным раком. У 7 из них отмечена положительная динамика на фоне приема этого препарата: уменьшение метастатических очагов (особенно в течение первых 3 мес) или стабилизация процесса. Сроки лечения сорафенибом от 1 до 20 мес, срок наблюдения — от 5 до 65 мес (в среднем 24,3 мес).

Несмотря на то что в диагностике и лечении почечно-клеточного рака (ПКР) в течение последних 20 лет достигнуты значительные успехи, прогноз при развитии его метастазов крайне неблагоприятный. Даже после операции период без прогрессирования заболевания составляет без специфического лечения в среднем 3 мес, средняя продолжительность жизни соответственно 12–15 мес [1–3]. ПКР резистентен к лучевой (ЛТ) и химиотерапии (ХТ); при совокупном анализе результатов 83 клинических исследований (более 4 тыс. больных) общая эффективность ХТ составила лишь 6%, ЛТ применяют в 2 клинических ситуациях — при метастазах в мозг и для уменьшения боли при костных или абдоминальных метастазах [3, 4]. Устойчивость ПКР к системной ХТ обусловлена гиперпродукцией gP170 — продукта гена *MDR1*, который обеспечивает выведение цитотоксических агентов и их метаболитов из клетки. Начиная с 80-х годов XX ст. единственным методом медикаментозного лечения при распространенном ПКР была иммунотерапия (ИТ). Были исследованы следующие иммунотерапевтические подходы: неспецифическая ИТ с применением цитокинов (интерферона альфа, интерлейкина 2 и других модификаторов биологических реакций); адоптивная ИТ с использованием аутолимфоцитов (АТЛ), лимфокинактированных киллеров (ЛАК), туморинфильтрирующих лимфоцитов (ТИЛ); специфическая ИТ (противоопухолевые вакцины, МкАТ); генная терапия; миниаллогенная трансплантация стволовых клеток. В настоящее время ИТ при метастатическом ПКР в основном ограничена применением интерферона  $\alpha$ -2b или интерлейкина 2. Эти препараты часто используют в комбинации с антиметаболитами (фторпиримидинами). Такое лечение предпочтительно при легочных метастазах конвенционного ПКР, при метастазах других локализаций оно малоэффективно. Суммарный ответ на ИТ у больных колеблется от 10 до 20%. Длительность ремиссии у большинства пациентов невелика и составляет 6–12 мес; только у 5–7% с полным ответом на лечение, в частности при метастазах в легких, возможно достижение длительной ремиссии [5–8].

В последнее время для оценки прогноза ПКР у клиницистов есть возможность пользоваться номограммами, что в значительной степени облегчает выбор тактики и метода лечения больных, способствует выбору индивидуальной тактики лечения. В номограммы включены факторы, характеризующие процесс и пациента. Учитывая наличие прогностических факторов, выделяют группы низкого (отсутствие факторов) и высокого (3–4 или 5 неблагоприятных факторов прогноза) риска прогрессирования заболевания.

После 2004 г. появились первые сообщения о результатах клинических испытаний у больных ПКР препаратов целенаправленной терапии молекулярного действия, которые изменили существовавшие до того времени представления об эффективности медикаментозной терапии при этом заболевании. В настоящее время в клинической практике уже представлена панель препаратов целенаправленного молекулярного действия (ингибиторы тирозинкиназы, МкАТ) для лечения при распространенном ПКР. Наиболее широким спектром действия среди ингибиторов тирозинкиназы обладает сорафениб (Нексавар, «Vaeu»), который блокирует киназные домены рецепторов VEGFR и PDGFR, а также белка Raf1. Применение таргетных препаратов, в частности сорафениба, явилось прорывом в лечении при ПКР, особенно больных с метастатическим ПКР. Значительно увеличивалась эффективность лечения после оперативного вмешательства. К сожалению, при длительном применении этих препаратов возникает резистентность и к ним [4, 9, 10].

Целью этого сообщения является описание опыта применения сорафениба у 8 больных ПКР, которые получали лечение и находились под наблюдением онкоуролога в городской больнице № 3 г. Николаева.

Оперативное лечение в виде расширенной нефрэктомии проведено 6 больным (с местно-распространенным процессом и с метастатическим ПКР). У 3 из них (со множественными метастазами — в легком, печени, кости, поджелудочной железе, брыжейке) были проведены комбинированные

операции. 2 больным оперативное лечение не проводили из-за тяжелого соматического состояния на момент установления диагноза. После оперативного лечения, получения гистологического заключения и уточнения диагноза у всех больных установлена IV стадия опухолевого процесса. Средний возраст пациентов — 47 лет (от 35 до 59 лет), сроки наблюдения — в среднем 24,2 мес (от 5 до 65 мес). Длительность лечения сорафенибом (Нексаваром) — от 1 до 20 мес. Ниже приводим описание некоторых клинических случаев.

**Больные, не получившие оперативного лечения.** Больной **Д.** получал Нексавар на протяжении 1 года (400 мг дважды в день). В течение 3 мес от начала лечения отмечено значительное улучшение общего состояния и уменьшение опухолевых очагов. Стабилизация процесса на фоне приема Нексавара — последующие 6 мес, хотя в этот период наблюдали выраженную анемию, стоматит, диарею (больной был несколько раз госпитализирован для лечения осложнений). Через 3 мес после прекращения лечения сорафенибом пациент умер. Больной **К.** только начал лечение — 2-й месяц приема Нексавара по стандартной схеме.

**Больные после комбинированного оперативного лечения.** У 3 больных, перенесших комбинированные операции (нефрэктомия, резекцию поджелудочной железы, удаление селезенки, резекцию диафрагмы, тромбэктомия), рецидив болезни наступил через 3 (больной **М.**), 29 (больной **П.**) и 41 (больная **Н.**) мес. Через 3 мес появились метастазы в ложе удаленной почки, печени, костях; через 29 мес — единичный метастаз в головном мозге; через 41 мес — метастазы в левом легком. Больной **М.** с метастатической болезнью, наступившей через 3 мес, не был оперирован повторно из-за агрессивности процесса: получал Нексавар (400 мг дважды в день) в течение 3 мес. Эффект лечения не выявлен, состояние прогрессивно ухудшалось, лечение было прекращено. У больного **П.** с единичным метастазом в головном мозге (до 2 см в диаметре) отмечен хороший объективный ответ на лечение сорафенибом. После редукции метастаза проведено лечение с использованием «гамма-ножа». Срок наблюдения — 9 мес; без последующего приема каких-либо лекарственных препаратов рецидив заболевания отсутствует. Больной **Н.** в сентябре 2009 г. проведена операция по поводу метастатического поражения легкого (удаление верхней доли легкого и клиновидная резекция нижней доли); получает сорафениб (400 мг 2 раза в день) более 20 мес. Редукцию дозы не проводили, несмотря на проявление таких осложнений, как стоматит, диарея, гипертония, выраженный ладонно-подошвенный синдром. Удастся снизить выраженность осложнений, назначая симптоматическую терапию и гепатопротекторы. Каждые 3 мес больной выполняют ЭКГ, УЗИ, клинические и биохимические анализы; КТ — 1 раз в год.

Показатели анализов (общий анализ крови, общий анализ мочи, уровень в крови мочевины, креатинина, щелочной фосфатазы, АСТ, АЛТ, ЛДГ, Са<sup>++</sup>) оставались в пределах нормы либо изредка были повышены, легко восстанавливаясь. Изменение артериального давления и ЭКГ (снижение вольтажа, тахикардия) корректировали приемом биспролола, тивертина, милдроната, витаминов. В настоящее время больная продолжает лечение сорафенибом, однако доза препарата уменьшена до 400 мг в сут из-за выраженных стоматологических и кардиальных осложнений.

**Больные после расширенной нефрэктомии.** У всех больных отмечена положительная динамика во время приема сорафениба в виде уменьшения объема метастатических очагов (в легкие или в печень), особенно в течение первых 3 мес, или стабилизации процесса. 2 больных с метастазами в легких получили по 2 курса Нексавара. На фоне приема препарата у больного **З.** размеры метастазов уменьшились за 3 мес в 2 раза (по данным КТ); по материальным соображениям он был переведен на лечение рекомбинантным интерфероном и Кселодой (постоянно). В течение 3 лет наблюдали стабилизацию процесса, на последнем контрольном обследовании (КТ, 1 мес тому) отмечено прогрессирование болезни в виде увеличения лимфатических узлов средостения и очагов в легких. Больной **А.** (с метастазами в легких) наблюдается 7-й месяц после операции и начала лечения Нексаваром: процесс стабилизировался (очаги в легких не уменьшились, но и не увеличились через 3 и 6 мес, по данным КТ). В настоящее время больная продолжает прием препарата (400 мг дважды в день), наблюдаются незначительные осложнения в виде стоматита и ладонно-подошвенного синдрома, не требующие редуцирования дозы и постоянного сопутствующего лечения. Хороший ответ на лечение сорафенибом (стойкая стабилизация процесса) наблюдали и у больного **Ш.** с метастазом в печени.

Таким образом, наши наблюдения подтверждают эффективность и целесообразность приема Нексавара, особенно в послеоперационный период, у больных с местно-распространенным и метастатическим ПКР. Результаты лечения пациентов с местно-распространенным ПКР или единичными метастазами лучше, чем у больных со множественными метастазами различных локализаций, несмотря на выполнение комбинированного оперативного лечения. К сожалению, часть больных принимают препарат не стабильно, в зависимости от поступления средств и наличия препарата.

#### ЛИТЕРАТУРА

1. Микич Д. Рациональный отбор контрольной группы для рандомизированных исследований при диссеминированном почечно-клеточном раке. Онкоурология 2005; **1**: 15–24.
2. Mickisch GHJ. Cytoreductive tumor nephrectomy followed by intron alpha dased immunotherapy alone in metastatic renal cell carcinoma: a European organization for research and treatment of

cancer gu croup randomized phase III trial. University Hospital Rotterdam, The Neverlands. 2001. EORTC 30947.

3. Garcia JA, Rini BI. Recent progress in the management of advanced renal cell carcinoma. CA Cancer J Clin 2007; **57**: 112–25.

4. Шпарик ЯВ. Рак нирки: останні досягнення медикаментозного лікування. Онкологія 2008; **10** (4): 436–42.

5. Motzer RJ, Bacik J, Murphy BA, et al. Interferon-alfa as a comparative treatment for clinical trials of new therapies against advanced renal cell carcinoma. J Clin Oncol 2002; **20**: 289–96.

6. Wagstaff J. Renal cell cancer: is immunotherapy dead? Ann Oncol 2007; **18** (Suppl 9): ix94–ix7.

7. McDermott DF. Update on the application of interleukin-2 in the treatment of renal cell carcinoma. Clin Cancer Res 2007; **13** (2 Suppl): 716s–20s.

8. Терзійський МВ, Клименко Ю, Григоренко ВМ та ін. Протипухлинна аутовакцина в лікуванні хворих на нирково-клітинний рак. Онкологія 2007; **8** (4): 372–4.

9. Motzer RJ, Bukowski RM. Targeted therapy for metastatic renal cell carcinoma. J Clin Oncol 2006; **24**: 5601–8.

10. Escudier B, Eisen T, Stadler WM, et al. Sorafenib in advanced clear-cell renal-cell carcinoma. N Engl J Med 2007; **356**: 125–34.

#### TRIAL OF SORAFENIB APPLICATION IN PATIENTS WITH EXTENSIVE KIDNEY CANCER

M. V. Terzysky

**Summary.** The data of sorafenib (Nexavar) application in treatment of 8 patients with extensive kidney-cell cancer are presented. In 7 patients the positive dynamics was observed against the background of application of this medicine: decreasing of metastasis lesions (especially during first 3 months) or process stabilization. Period of treatment with sorafenib from 1 to 20 months, observation time — from 5 to 65 month (at the average 24,3 months).

**Key Words:** extensive kidney-cell cancer, metastasis, sorafenib (Nexavar), efficacy, tolerance.

#### Адрес для переписки:

Терзійський М.В.  
54030, Николаев, ул. Космонавтов, 97  
Городская больница № 3  
(главный врач — А.П. Чеботарев)