

## СОВРЕМЕННЫЕ НАПРАВЛЕНИЯ ПАТОГЕНЕТИЧЕСКИ-ОРИЕНТИРОВАННОГО ЛЕЧЕНИЯ НЕПРОЛИФЕРАТИВНОЙ ДИАБЕТИЧЕСКОЙ РЕТИНОПАТИИ

*О.П.Кучук, Е.А.Боданюк, И.Н.Макаровская, Н.М.Шкільнюк*

**Резюме.** В обзоре литературы приведены современные данные в отношении патогенетически-ориентированного лечения непролиферативной диабетической ретинопатии, которая является проявлением универсальной диабетической микроангиопатии и основной причиной слепоты больных сахарным диабетом.

**Ключевые слова:** сахарный диабет, глаз, непролиферативная диабетическая ретинопатия.

## MODERN TRENDS OF PATHOGENETICALLY ORIENTED TREATMENT OF NONPROLIFERATIVE DIABETIC RETINOPATHY

*O.P.Kuchuk, O.A.Bodaniuk, I.N.Makarovs'ka, N.M.Shkil'niuk*

**Abstract.** A bibliographical review presents modern data, dealing with a pathogenetically oriented cure of nonproliferative diabetic retinopathy which is a manifestation of universal diabetic microangiopathy and a principal cause of blindness of patients with diabetes mellitus.

**Key words:** diabetes mellitus, eye, nonproliferative diabetic retinopathy.

Bukovinian State Medical University (Chernivtsi)

Рецензент – проф. О.І.Волошин

Buk. Med. Herald. – 2008. – Vol. 12, № 3.–P.95-100

Надійшла до редакції 22.05.2008 року

УДК 616.61-006.6-08

*Т.Б.Качмар<sup>1</sup>, Я.В.Шпарик<sup>1</sup>, Н.І.Кіцера<sup>2</sup>, Ю.П.Мілян<sup>1</sup>*

## СОРАФЕНІБ ПРИ ЛІКУВАННІ МЕТАСТАТИЧНОГО РАКУ НИРКИ

<sup>1</sup> – Львівський онкологічний держаний регіонально-діагностичний центр,

<sup>2</sup> – Державна установа "Інститут спадкової патології АМН України"

**Резюме.** На протипагу іншим злоякісним новоутворам рак нирки практично нечутливий до хіміотерапії та гормонотерапії. Застосування інтерферону та інтерлейкіну не покращує суттєво ситуації. Сорафеніб (BAU 43-9006) – це бі-арил сечовина, перший із класу дрібномолекулярних інгібіторів, який включений у клінічні дослідження. Він є інгібітором як Raf-кінази, так і тирозинкінази рецепторів чинника росту ендотеліоцитів.

Серед пацієнтів із метастатичним раком нирки, яким застосовували сорафеніб як другу лінію терапії,

досягнуто 10-14,7 % часткової регресії та 72-74 % стабілізації. Медіана безрецидивного виживання становила приблизно 5,5-7,5 місяця. Найчастіші ускладнення: шкірна реакція на руках і ногах, алопеція, втома, нудота, висипка та діарея. Ефективність першої лінії терапії сорафенібу в поєднанні з інтерфероном: 19-33 % загальної регресії, медіана виживання до прогресування 7-10 міс.

**Ключові слова:** рак нирки, хіміотерапія, сорафеніб.

### Вступ. Метастатичний рак нирки, статистика та лікування.

За даними національного канцер-реєстру України [2], рак нирки є дев'ятим серед найпоширеніших раків у чоловіків. У 2004 році виявлено 4466 нових випадків цього захворювання. Четверта частина з них на момент встановлення діагнозу мала IV стадію захворювання, у цьому ж році померло від названого раку 2359 осіб. Медіана виживання названих пацієнтів не перевищує 13 місяців [6].

На протипагу іншим злоякісним новоутворам рак нирки практично нечутливий до хіміотерапії та гормонотерапії [4]. Cohen H.T., McGovern F.J. [6] та Jonasch E., Haluska F.G. [7] повідомляють про те, що монотерапія інтерфероном метастатичного раку нирки апробовувалась у більш, ніж 50 клінічних дослідженнях. Ступінь регресії ко-

ливався від 0 % до 50 % із середніми значеннями 15 % для інтерферону-альфа та 10 % для інтерферону-гамма. Медіана часу до прогресування становила шість місяців і рідко перевищувала два роки. Через те, що ускладнення від такого лікування не є дуже тяжкими, інтерферон є добрим кандидатом для поєднання з іншими медикаментами під час експериментального вивчення нових лікувальних підходів. Високі дози інтерлейкіну-2 є стандартом для лікування розповсюдженого раку нирки [11]. Проте багато пацієнтів із метастатичним раком нирки не можуть його отримувати через капілярні ускладнення та відсутність даного лікарства в численних лікувальних центрах. При застосуванні високих доз інтерлейкіну-2 вчені досягали 21 % загальних регресій, при низьких – 13 %. Незважаючи на численні дослідження дослідникам не вдалося досягти продов-

ження загального виживання серед пацієнтів із метастатичним раком нирки, які отримували комбінацію інтерлейкіну з інтерфероном [11,16]. У частини пацієнтів за наявності віддалених метастазів можна виконати нефроектомію. Поєднання інтерферону-альфа з нефроектомією покращує виживання на 3-10 місяців при порівнянні з лише інтерфероном-альфа [8,10].

#### **Біологічні особливості нормальної та злоякісної клітини**

Для проліферації нормальної клітини необхідне здійснення ряду послідовних етапів: зв'язування чинників росту з їхніми специфічними рецепторами на клітинній мембрані; активація специфічного рецептора, який активує білки, розташовані на внутрішній поверхні плазматичної мембрани; передача сигналу від вищезазначених мембранних білків крізь цитоплазму до ядра через систему спеціалізованих білків (нисхідний шлях передачі сигналів); індукція й активація ядерних регуляторних чинників, які ініціюють транскрипцію ДНК або клітинний поділ [1]. Функціонування названих рецепторів та білків здійснюється через специфічні ефектори – кінази. Ідентифіковано близько 500 кіназ, яких поділяють за структурою на 20 основних груп [5].

За даними Ahmad T., Eisen T. [3], внутрішньоклітинні шляхи передачі сигналів відомі здатністю контролювати специфічні функції клітини такі, як проліферація, диференціація та апоптоз. Одним із прикладів є RAS/RAF/ERK шлях передачі сигналів. Активація RAS-білків на поверхні мембрани клітини призводить до нисхідної активації білків RAF, MEK та ERK, що формує внутрішньоклітинну каскадну схему і призводить до змін у транскрипції, метаболізмі та будові цитоскелета. Цей шлях є важливим медіатором проліферації та ангіогенезу. Патологічна його активація, наприклад, внаслідок активації або мутації названих білків, є відомою ознакою злоякісного фенотипу численних злоякісних новоутворів. Зокрема це широко проявляється при раку нирки, що визначає конкретну мету специфічного лікування.

Rini V.I. в оглядовій статті звертає увагу на чинник росту ендотеліоцитів, який належить до групи чинників росту тромбоцитарного походження [13]. Він здійснює біологічну місію через взаємодію з відповідним рецепторами, розташованими на мембрані клітини. Ці трансмембранні рецептори тирозинкінази виявляють у клітинах ендотелію судин та лімфатичних проток. Після приєднання чинника росту ендотеліоцитів до відповідного рецептора відбувається його активація, що призводить до запуску внутрішньоклітинних сигнальних шляхів, через які регулюється ангіогенез (підвищення мікроваскулярної проникливості білків плазми, індукція поділу та міграції клітин ендотелію судин, протекція їх від апоптозу, сповільнення процесу старіння клітини). При світлоклітинному раку нирки підвищена експресія чинника росту ендотеліоцитів викликана специфічними генетичними змінами (інакти-

вація фон Гіппель-Ліндау (von Hippel-Lindau) супресорного гена), що визначає чинник росту ендотеліоцитів як критичний компонент ангіогенезу раку нирки. Пригнічення його активності стає важливою мішенню для терапевтичного впливу.

За даними Beeram M. із співаторами [5] та Rini V.I. [13], вченим вдалося розробити новий клас медикаментів, так звані дрібномолекулярні інгібітори тирозинкіназ. Основним механізмом лікувального впливу яких є пригнічення активності тирозинкіназ і тим самим пригнічення функціонування білків, які відповідають за проліферацію злоякісної клітини та ангіогенез.

#### **Загальна характеристика сорафенібу**

Сорафеніб (BAU 43-9006) – це бі-арил сечовина, перший з класу дрібномолекулярних інгібіторів, який включений до клінічних досліджень. Він є інгібітором як Raf-кінази (білок внутрішньоклітинного шляху передачі сигналів), так і тирозинкінази рецепторів чинника росту ендотеліоцитів [5].

#### **Сорафеніб як друга лінія лікування (дослідження другої фази)**

Ratain M.J. із співавт. [12] повідомив про результати дослідження другої фази застосування сорафенібу у 202 пацієнтів із світлоклітинним метастатичним раком нирки, рефрактерних до лікування. Очікуючи, що сорафеніб може сповільнити або зупинити ріст злоякісної пухлини (стабілізація хвороби, а не регресія, як при цитостатичній терапії) дослідники застосували рандомізоване припинення лікування. Усі пацієнти отримували монотерапію сорафенібом по 400 мг двічі на день упродовж 12 тижнів. Після цього було проведено контроль ефективності лікування за допомогою комп'ютерної томографії. Пацієнти з частковою регресією (73 особи) продовжували отримувати назване лікування, особи із збільшенням пухлини понад 25 % (51 пацієнт) вибували з дослідження. Хворих, у яких була досягнута стабілізація пухлини (65 пацієнтів), рандомізували на дві групи: плацебо (33 особи) або сорафеніб 400 мг двічі на день (32 особи). Цей етап лікування тривав 24 тижні. Після наступного радіологічного контролю виявилось, що не мали ознак прогресування 6 пацієнтів з групи плацебо (18 %) та 16 пацієнтів з групи лікованої сорафенібом (50 %). Медіана до прогресування після рандомізації становила 6 та 24 тижні відповідно. З групи плацебо 28 пацієнтів почали отримувати сорафеніб. Медіана до прогресування становить 24 тижні, 13 пацієнтів продовжують лікування. Основні ускладнення: висипка (62 %), шкірна реакція на руках і ногах (61 %), втома (56 %). Ускладнення 3/4 ступеня спостерігали в 47 % пацієнтів, найчастіше, це гіпертензія (24 %), шкірна реакція на руках і ногах (13 %) та втома (5 %).

Радіологічна оцінка ефективності засвідчила поступову регресію новоутворів, хоча відмічали і швидку регресію. Остання та ущільнення пухлини тривали часом більше шести місяців. Деякі

пухлини демонстрували кістозну дегенерацію та збільшення величини з розвитком розрідження в центральній зоні. Цікаво, що названий феномен можна було спостерігати при лікуванні імагінібом стромальних гастроінтестинальних пухлин. Враховуючи цю обставину, оцінюючи ефективність лікування, за даними комп'ютерної томографії, треба з особливою увагою, бо збільшення розміру пухлини може не відображати прогресування хвороби [3].

Akaza H. із співавт. [9] повідомили результати ефективності сорафенібу серед японців, які спрогресували після нефректомії в поєднанні з однією або більше лініями цитокінів. Серед 129 пацієнтів досягнуто 14,7 % часткової регресії та 72 % стабілізації. Медіана безрецидивного виживання становила приблизно 7,5 місяця. Найчастішими ускладненнями були: підвищення рівня ліпази (56 %), шкірна реакція на руках і ногах (55 %), алопеція (39 %), підвищення рівня амілази (38 %), висипка (37 %) та діарея (34 %).

#### **Сорафеніб як друга лінія лікування (дослідження третьої фази)**

У 2007 році Escudier B. із співавт. [14] продемонстрував результати лікування 903 пацієнтів із світлоклітинним раком нирки, які резистентні до першої лінії системного лікування. Вчені рандомізували хворих на дві групи: а) сорафеніб, 400 мг двічі на день, б) плацебо, у комбінації із найкращим симптоматичним лікуванням. Медіана безрецидивного виживання становила 5,5 місяця для сорафенібу та 2,8 місяця для плацебо ( $p < 0,01$ ). У травні 2005 року на момент переходу пацієнтів з групи плацебо на отримання сорафенібу медіана загального виживання в них становила 14,7 місяця, а в групі сорафенібу такої медіани не досягнуто. Часткової регресії вдалося досягнути в 10 % пацієнтів, які приймали сорафеніб проти 2 % у групі плацебо, стабілізації 74% та 53 % відповідно ( $p < 0,001$ ). Основні ускладнення (сорафеніб : плацебо): висипка (40 % : 16 %), діарея (43 % : 13 %), шкірна реакція на руках і ногах (30 % : 7 %), втома (37 % : 28 %), нудота (23 % : 19 %) та алопеція (27 % : 3 %). Ускладнення  $\frac{3}{4}$  ступеня спостерігались у 30 % пацієнтів із сорафенібом та 22 % пацієнтів із плацебо. На базі цих попередніх результатів автори дійшли висновку про те, що сорафеніб статистично достовірно продовжує тривалість безрецидивного виживання при порівнянні з плацебо, проте вартістю суттєвої токсичності.

#### **Сорафеніб як перша лінія лікування (дослідження другої фази)**

Дві групи дослідників під керівництвом Ryan C.W. та Gollob J.A. рандомізували 62 та 40 пацієнтів для оцінки ефективності та токсичності першої лінії лікування пацієнтів із метастатичним раком нирки [15,17]. В обох дослідженнях застосовано аналогічну схему – сорафеніб 400 мг щоденно по та інтерферон альфа 2b у дозі 10 мільйонів одиниць підшкірно тричі на тиждень. Ефективність терапії – 19 % (Ryan C.W.) та 33% (Gollob J.A.) загальної регресії, медіана виживан-

ня до прогресування 7 міс. [15] та 10 міс. [17]. Токсичність лікування призвела до редукції дози в 65 % пацієнтів в одному із досліджень [17]. Загальний висновок такий: безпосередня ефективність поєднання сорафенібу та інтерферону альфа 2b є вищою, ніж у кожного з названих медикаментів, зокрема, токсичність інтерферону є домінуючою, що обмежує майбутнє застосування такої схеми терапії.

#### **Висновок**

Досягнуто значний прогрес в експериментальній частині розробки препаратів нового покоління (так звана цільова терапія) для лікуванні раку нирки. Для впровадження в клінічну практику необхідно провести ще ряд підтверджуючих мультицентричних рандомізованих клінічних досліджень.

#### **Література**

1. Онкологія: Підручник. Видання третє, доповнене і перероблене / За ред. проф. Білинського Б.Т. – К.: Здоров'я, 2004. – 528 с.
2. РАК В УКРАЇНІ, 2003-2004. Захворюваність, смертність, показники діяльності онкологічної служби / С.О.Шалімов, З.П.Федоренко, Л.О.Гулак [та ін.] // Бюлетень національного канцерреєстру України. – Видання № 6. – К., 2005.
3. Ahmad T. Kinase Inhibition with BAY 43-9006 in renal cell carcinoma / T.Ahmad, T.Eisen // Clinical Cancer Research. – 2004. – V. 10. – P. 6388-6392.
4. Amato R.J. Renal cell carcinoma: review of novel single-agent therapeutics and combination regimens / R.J.Amato // An. of Oncology. – 2005. – V. 1, № 16. – P. 7-15.
5. Beeram M. Raf: a strategic target for therapeutic development against cancer / M.Beeram, A.Patnaik, E.K.Rowinsky // J. Clin. Oncol. – 2005. – V. 20. – P. 6771-6790.
6. Cohen H.T. Renal-Cell Carcinoma / H.T.Cohen, F.J.McGovern // NEJM. – 2005. – V. 352, № 23. – P. 2477-2490.
7. Jonasch E. Interferon in Oncological Practice: Review of Interferon biology, clinical applications, and toxicities / E.Jonasch, F.G.Haluska // The Oncologist. – 2001. – V. 6, № 1. – P. 34-55.
8. Nephrectomy Followed by Interferon Alfa-2b Compared with Interferon Alfa-2b Alone for Metastatic Renal-Cell Cancer / R.C.Flanigan, S.E.Salmon, B.A.Blumenstein [et al.] // NEJM. – 2001. – V. 345, № 23. – P. 1655-1659.
9. Phase II study to investigate the efficacy, safety, and pharmacokinetics of sorafenib in Japanese patients with advanced renal cell carcinoma / H.Akaza, T.Tsukamoto, M.Murai [et al.] // Jpn. J. Clin. Oncol. – 2007. – V. 37, № 10. – P. 755-762.
10. Radical nephrectomy plus interferon-alfa-based immunotherapy compared with interferon alfa alone in metastatic renal-cell carcinoma: a randomised trial / G.H.Mickisch, A.Garin, H. van Poppel [et al.] // Lancet. – 2001. – V. 358. – P. 966-970.
11. Randomized Phase III Trial of High-Dose Interleukin-2 Versus Subcutaneous Interleukin-2 and Interferon in

- Patients With Metastatic Renal Cell Carcinoma / D.F.Dermott, M.Regan, J.I.Clark [et al.] // J. of Clin. Oncol. – 2005. – V. 23, № 1. – P. 133-141.
12. Ratain M.J. Phase II placebo-controlled randomized discontinuation trial of sorafenib in patients with metastatic renal cell carcinoma / M.J.Ratain, K.T.Flaherty, W.M.Stadler // J. Clin. Oncol. – 2006. – V. 24. – P. 2505-2512.
  13. Rini B.I. VEGF-targeted therapy in metastatic renal cell carcinoma / B.I.Rini // The Oncologist. – 2005. – V. 10, № 3. – P. 191-197.
  14. Sorafenib in advanced clear-cell renal-cell carcinoma / B.Escudier, T.Eisen, W.M.Stadler [et al.] // NEJM. – 2007. – V. 356, № 2. – P. 125-154.
  15. Sorafenib with interferon alfa-2b as first-line treatment of advanced renal carcinoma: a phase II study of the Southwest Oncology Group / C.W.Ryan, B.H.Goldman, P.N.Lara [et al.] // J. Clin. Oncol. – 2007. – V. 25, № 22. – P. 3296-3301.
  16. Subcutaneous Interleukin-2 and Interferon Alfa Administration in Patients With Metastatic Renal Cell Carcinoma: Final Results of SCAPP III, a Large, Multicenter, Phase II, Nonrandomized Study With Sequential Analysis Design – The Subcutaneous Administration Propeukin Program Cooperative Group / J.-M.Tourani, C.Pfister, N.Tubiana [et al.] // J. of Clin. Oncol. – 2003. – V. 21, № 21. – P. 3987-3994.
  17. Phase II trial of sorafenib plus interferon alfa-2b as first- or second-line therapy in patients with metastatic renal cell cancer / J.A.Gollob, W.K.Rathmell, T.M.Richmond [et al.] // J. Clin. Oncol. – 2007. – V. 25, № 22. – P. 3288-3295.

## СОРАФЕНИБ ПРИ ЛЕЧЕНИИ МЕТАСТАТИЧЕСКОГО РАКА ПОЧКИ

*Т.Б.Качмарь, Я.В.Шпарык, Н.И.Кицера, Ю.П.Мылян*

**Резюме.** В отличие от других злокачественных образований рак почки практически нечувствителен к химиотерапии и гормонотерапии. Применение интерферона и интерлейкина существенно не меняет ситуацию. Сорафениб (BAY 43-9006) – это би-арил мочевины, первый из класса маломолекулярных ингибиторов, который был включен в клинические исследования. Он является ингибитором как Raf-киназы так и тирозинкиназы рецепторов фактора роста эндотелиоцитов.

Среди пациентов с метастатическим раком почки, которым применяли сорафениб как вторую линию терапии, была достигнута частичная регрессия в 10-14,7 % и стабилизация в 72-74 %. Медиана безрецидивующего выживания составляла приблизительно 5,5-7,5 месяцев. Самыми частыми осложнениями были: кожные высыпания на руках и ногах, алопеция, утомляемость, тошнота и диарея. Эффективность первой линии терапии сорафениба в сочетании с интерфероном составляла 19-33 % для общей регрессии, медиана выживания до начала прогрессирования – 7-10 месяцев.

**Ключевые слова:** рак почки, химиотерапия, сорафениб.

## SORAFENIB IN THE TREATMENT OF METATSTATIC RENAL CELL CARCINOMA

*T.B.Kachmar, Y.V.Shparyk, N.I.Kitsera, Y.P.Mylian*

**Abstract.** In contrast to other malignant neoplasms renal cell carcinoma is not practically susceptible to chemotherapy and hormone therapy. The use of interferon and interleukin does not essentially improve the situation. Sorafenib (BAY 43-9006) is bi-aryl urea, the first of a class of small-molecular inhibitors which was included into clinical trials. It is a potent inhibitor of both Raf-kinase and tyrosine kinase – the receptors of the endotheliocyte growth factor. 10-14,7 % of partial regression and 72-74 % of stabilization were achieved among patients with metastatic renal cell carcinoma who were administered sorafenib as second line therapy. The median of recurrence-free survival made up approximately 5,5-7,5 months. The most frequent complications were: a skin reaction on the hands and feet, alopecia, fatigue, nausea, rash and diarrhea. The efficacy of the first line of sorafenib therapy combined with interferon made up 19-33 % of overall regression and the median of survival until the start of progression – 7-10 months.

**Key words:** renal cell carcinoma, chemotherapy, sorafenib.

Oncological State Regional-Diagnostic Centre (L'viv)  
State Institution – “Institute of Hereditary Pathology of Ukraine’s AMS” (Kyiv)

Рецензент – проф. В.І.Зайцев

Buk. Med. Herald. – 2008. – Vol.12, №3.–P.100-103

Надійшла до редакції 30.05.2008 року