

Tyrozínkinázový inhibítor sunitinib malát

MUDr. Patrick Palacka, PhD., MPH, MBA

II. onkologická klinika LF UK a NOÚ, Bratislava

Perorálne podávaný inhibítor tyrozínkináz (TKI) sunitinib malát je v súčasnosti indikovaný na liečbu pokročilého a/alebo metastatického karcinómu z obličkových buniek, neresekovateľného a/alebo metastatického malígneho gastrointestinálneho stromálneho tumoru po zlyhaní liečby imatinibom v dôsledku neznášanlivosti alebo rezistencie a progredujúceho neresekovateľného alebo metastatického dobre diferencovaného pankreatického neuroendokrinného tumoru. Väčšina nežiaducich účinkov liečby sunitinibom (únava, hnačka, nauzea, anorexia, hypertenzia, žlté sfarbenie kože, syndróm ruka-noha, stomatitída) je zvládnuteľná pomocou podpornej terapie, dočasným prerušením terapie alebo úpravou dávky lieku. Hypertenzia predstavuje u pacientov s metastatickým karcinómom obličky biomarker účinnosti liečby sunitinibom.

Kľúčové slová: sunitinib, karcinóm obličky, gastrointestinálny stromálny tumor, pankreatický neuroendokrinný tumor.

Tyrosine kinase inhibitor sunitinib malate

Perorally administered tyrosine kinase inhibitor (TKI) sunitinib malate is nowadays indicated in the treatment of advanced and/or metastatic kidney cancer carcinoma, unresectable and/or metastatic gastrointestinal stromal tumour after the failure of imatinib treatment as a result of intolerance or resistance and progression unresectable or metastatic well-differentiated pancreatic neuroendocrine tumour. The majority of sunitinib treatment side effects (fatigue, diarrhoea, nausea, anorexia, hypertension, yellow skin discoloration, hand-and-foot syndrome, stomatitis) are manageable by the supportive care, sunitinib treatment interruption or sunitinib dose-reduction. Hypertension is considered to be a biomarker of sunitinib treatment efficiency in patients with metastatic kidney cancer.

Key words: sunitinib, kidney cancer, gastrointestinal stromal tumour, pancreatic neuroendocrine tumour.

Úvod

Tyrozínkinázy predstavujú enzýmy, ktoré katalyzujú fosforyláciu aminokyseliny tyrozínu v proteínoch. Tým sa v bunkách spúšťa molekulová kaskáda, ktorou sa prenášajú signály z receptorov na povrchu bunkovej membrány dovnútra jadra. Dochádza k stimulácii rastu, proliferácii, migrácii nádorových buniek a angiogenézy. Tyrozínkinázy sú rovnako súčasťou receptorov pre rastové faktory ako napríklad VEGFR (receptor pre vaskulárny endotelový rastový faktor) a EGFR (receptor pre epidermálny rastový faktor). Do skupiny TKI zaraďujeme erlotinib, gefitinib a sunitinib (1). Zoznam v SR kategorizovaných TKI dopĺňajú imatinib, sorafenib, dasatinib, lapatinib a nilotinib.

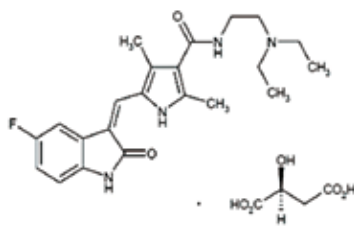
Sunitinib malát

Sunitinib malát predstavuje perorálne podávaný inhibítor tyrozínkináz (TKI), ku ktorým patria receptory pre VEGF a rastový faktor odvodený od trombocytov (PDGF) (2 – 4). Tie zohrávajú kľúčovú úlohu v patogenéze svetlobunkového karcinómu obličky cestou tumor-supresorového génu von Hippel-Lindau (VHL). Deléciou, mutáciou alebo metyláciou je VHL inaktívovaný do 80 % sporadických prípadov svetlobunkového karcinómu obličky. VHL kóduje proteín zapojený do regulácie tvorby VEGF, PDGF a iných hypoxiou indukovaných proteínov. Inaktivácia VHL spôsobuje nadmernú expresiu agonistov VEGFR a PDGFR, pričom pretrvávajúca stimulácia týchto receptorov stimuluje nádorovú angiogenézu, rast nádorov a tvorbu metastáz (5 – 8).

Chemická štruktúra sunitinib malátu

Sunitinib je chemicky N-[2-(dietylamino)etyl]-5-[[Z]-(5-fluoro-1,2-dihydro-2-oxo-3H-indol-3-ylidín)metyl]-2,4-dimetyl-1H-pyrol-3-karboxamid. Vyskytuje sa vo forme soli ako sunitinib malát (obrázok 1). Molekulový vzorec je C₂₂H₂₇FN₄O₂ · C₄H₆O₅, molekulová hmotnosť je 532,6 daltonov.

Obrázok 1. Chemický vzorec sunitinib malátu



Terapeutické indikácie sunitinib malátu

1. Lokálne pokročilý a metastatický karcinóm obličky

Sunitinib malát je v súčasnosti schválený na liečbu pokročilého alebo metastatického karcinómu z obličkových buniek. Svetlobunkový obličkový karcinóm predstavuje chemo- a rádiorezistentné ochorenie, ktoré bolo v období pred TKI liečené výlučne cytokinmi interferónom alfa (IFN- α) alebo interleukínom-2 s dosahovanými odpoveďami v intervale 5 – 20 %.

Vo fáze III registračnej štúdie stanovili u sunitinibom liečených pacientov signifikantne dlhší medián prežívania bez progresie (PFS) (11 mesiacov) oproti IFN- α (5 mesiacov) s pomerom rizika 0,42 (9).

Onkológia (Bratisl.), 2013; roč. 8(3): 192–194

Zo sekundárnych cieľov zaznamenali 28 % objektívnych odpovedí v sunitinibovom ramene oproti 5 % v ramene IFN- α , navyše kvalita života bola lepšia u chorých, liečených sunitinibom. Na kongrese ASCO 2008 bola prezentovaná aktualizácia výsledkov štúdie, ktorá potvrdila rozdiel v primárnom ciele mediáne PFS 11 mesiacov pre sunitinib oproti 5 mesiacom pri IFN- α ($p < 0,000001$). Objektívne odpovede hovorili rovnako v prospech sunitinibu (39 – 47 %) oproti 8 – 12 % pri liečbe IFN- α ($p < 0,000001$) (10,11). Terapia sunitinibom predĺžila celkové prežitie (OS) štatisticky nevýznamne. Medián OS bol 26 mesiacov v sunitinibovom ramene oproti 22 mesiacom v ramene IFN- α bez ohľadu na stratifikáciu (hodnoty p sa pohybovali od 0,051 do 0,0132 v závislosti od štatistickej analýzy).

Prvá analýza zahnovala 25 pacientov iniciálne randomizovaných do ramena IFN- α , ktorí neskôr prešli na liečbu sunitinibom. To, samozrejme, mohlo ovplyvniť výsledky, takže z exploračnej analýzy týchto pacientov vylúčili, čím sa rozdiely ešte viac zvýraznili (26 oproti 20 mesiacom, $p = 0,0081$). Pacientom bolo po progresii na štúdiovej liečbe umožnené dostávať ďalšie systémové terapie. Do čistej analýzy zahrnuli iba tých chorých, ktorí už po ukončení štúdie nedostávali žiadnu ďalšiu liečbu. Táto analýza ukázala najvýraznejší rozdiel v prospech sunitinibu (28 mesiacov oproti 14 mesiacom, $p = 0,0033$), avšak počet pacientov bol malý a takáto analýza nereflektovala aktuálnu klinickú prax, čiže nebola ani zmysluplná.

Percento pacientov, ktorí prerušili liečbu sunitinibom pre výskyt nežiaducich účinkov, dosiahlo

klinicky relevantných 19%. V čase publikovania išlo u pacientov so svetlobunkovým karcinómom obličky o najväčšiu komparatívnu štúdiu, pričom sunitinib malát predstavuje prvý liek, ktorý zlepšil OS.

2. Gastrointestinálny stromálny tumor (GIST)

Podobnosť medzi GIST-om a svetlobunkovým karcinómom obličky spočíva v rezistencii na štandardnú chemo- a rádioterapiu. Prvý liek schválený na liečbu metastatického GIST-u bol imatinib. Na liečbu imatinibom však neodpovedá približne 20 % chorých (včasná alebo primárna rezistencia) a spomedzi tých, ktorí odpovedajú iniciálne, u 50 % vznikne do dvoch rokov sekundárna rezistencia a ochorenie progreduje.

Vo fáze III registračnej štúdie (12) boli primárne alebo sekundárne na imatinib rezistentní pacienti, respektíve tí, ktorí imatinib netolerovali, randomizovaní do ramena sunitinib alebo placebo. Štúdia bola odslepená v čase prvej plánovanej analýzy pre evidentný benefit z liečby sunitinibom, kedy súčasne ponúkli chorým, liečeným placebo, zmenu terapie na sunitinib. Primárny cieľ štúdie medián času do progresie (TTP) bol štvornásobne dlhší pri liečbe sunitinibom (27 týždňov) oproti placebo (6 týždňov, $p < 0,0001$). Spomedzi sekundárnych cieľov bol rozdiel v prežívaní bez progresie (PFS) podobný rozdiel v TTP (24 týždňov oproti 6 týždňom, $p < 0,0001$). Objektívnu odpoveď dosiahlo 7 % pacientov liečených sunitinibom v porovnaní s 0 % v placebovom ramene ($p = 0,006$). Ďalších 58 % chorých liečených sunitinibom dosiahlo stabilizáciu ochorenia oproti 48 % pri liečbe placebo. Medián času trvania odpovede bol 10,4 týždňa. Sunitinib znížil relatívne riziko progresie ochorenia o 67 % a riziko úmrtia o 51 %.

3. Pankreatické neuroendokrinné tumory (pNET)

V novembri 2010 bol sunitinib v Európe schválený na liečbu progredujúcich neresekovateľných alebo metastatických dobre diferencovaných pankreatických neuroendokrinných tumorov (pNET). V máji 2011 schválila americká FDA sunitinib na liečbu pacientov s progredujúcimi neuroendokrinnými tumormi pankreasu, ktoré nemožno odstrániť chirurgicky, alebo ktoré sa metastaticky rozšírili.

Vo fáze III registračnej štúdie zlepšilo kontinuálne podávanie sunitinibu v dávke 37,5 mg denne *per os* medián PFS (11,4 mesiaca v sunitinibovom ramene oproti 5,5 mesiaca v placebovom ramene, pomer rizika pre progresiu alebo úmrtie 0,42; 95 % konfidenčný interval [CI], 0,26 – 0,66; $p < 0,001$), OS a dosiahnuté objektívne odpovede oproti placebo (9,3 % v sunitinibovom ramene oproti 0 % v placebovom ramene) u pacientov s pokročilými pNETmi (13).

Nežiaduce účinky a liekové interakcie

Tolerancia sunitinibu je vo všeobecnosti dobrá. Nežiaduce účinky sa považujú za manažovateľné, pričom ich výskyt je relatívne nízky (9, 12). Najčastejšie nežiaduce účinky spájané s terapiou sunitinibom sú únava, hnačka, nauzea, anorexia, hypertenzia, žlté sfarbenie kože, syndrómy ruka-noha a stomatitída (14). V placebom kontrolovanej fáze III GIST-ovej štúdie boli najčastejšie nežiaduce účinky liečby sunitinibom hnačka, anorexia, diskolorácia kože, mukozitída, stomatitída, asténia, porucha chuti a zápcha (12).

Zníženie dávky sunitinibu v dôsledku výskytu nežiaducich účinkov bolo potrebné u 50 % pacientov so svetlobunkovým karcinómom obličky. Závažné nežiaduce udalosti stupňa 3 a 4 sa vyskytli u ≤ 10 % chorých, pričom najčastejšie išlo o hypertenziu, únavu, asténiu, hnačky a liečbou indukovaný akútly erytém. Zvýšené hodnoty amyláz a lipáz predstavovali najčastejšie laboratórne abnormality. Pri liečbe sunitinibom sa vyskytovali aj hypotyreoidizmus a reverzibilná erytrocytóza (15). Väčšina nežiaducich účinkov je zvládnuteľná podpornou terapiou, dočasným prerušením liečby alebo znížením dávky sunitinibu (9, 12). Hypertenzia predstavuje u pacientov s metastatickým karcinómom obličky (mRCC) liečených sunitinibom biomarker účinnosti liečby (16). Pacienti s mRCC a súčasou sunitinibom-indukovanou hypertenziou mali lepšie liečebné výsledky oproti chorým bez hypertenzie (objektívne odpovede 54,8 % oproti 8,7 %; medián PFS 12,5 mesiaca, 95 % konfidenčný interval [CI] = 10,9 – 13,7 oproti 2,5 mesiaca, 95 % CI = 2,3 – 3,8 mesiaca; OS 30,9 mesiaca, 95 % CI = 27,9 – 33,7 oproti 7,2 mesiaca, 95 % CI = 5,6 – 10,7 mesiaca; $p < 0,001$ pre všetky) (17).

Silné inhibitory CYP3A4 ketokonazol, ritonavir, itrakonazol, erytromycín, klaritromycín a grapefruitová šťava zvyšujú koncentrácie sunitinibu v plazme, kým silné induktory CYP3A4 rifampicín, dexametazón, fenytoín, karbamazepín, fenobarbital a ľubovník bodkovaný plazmové koncentrácie sunitinibu znižujú (18).

Záver

TKI sunitinib je v súčasnosti indikovaný na liečbu pokročilého a/alebo metastatického karcinómu z obličkových buniek, ďalej na liečbu neresekovateľného a/alebo metastatického malígneho gastrointestinálneho stromálneho tumoru po zlyhaní liečby imatinibom v dôsledku neznášanlivosti alebo rezistencie. Tretiu indikáciu (zdravotnými poisťovňami zatiaľ v SR neuhrádzanú) v súčasnosti predstavuje progredujúci neresekovateľný alebo metastatický dobre diferencovaný pankreatický neuroendokrinný tumor (pNET). Väčšina nežiaducich účinkov liečby sunitinibom je zvládnuteľná po-

mocou podpornej terapie, dočasným prerušením liečby sunitinibom alebo úpravou dávky sunitinibu.

Literatúra

- Masárová L, Mego M. Využitie biologickej liečby v onkológii. *Via pract* 2011; 8(6): 265–269.
- Abrams TJ, Lee LB, Murray LJ, et al. SU11248 inhibits KIT and platelet-derived growth factor receptor beta in preclinical models of human small cell lung cancer. *Mol Cancer Ther* 2003; 2: 471–478.
- Mendel DB, Laird AD, Xin X, et al. In vivo antitumor activity of SU11248, a novel tyrosine kinase inhibitor targeting vascular endothelial growth factor and platelet derived growth factor receptors: determination of a pharmacokinetic/pharmacodynamic relationship. *Clin Cancer Res* 2003; 9: 327–337.
- O'Farrell AM, Abrams TJ, Yuen HA, et al. SU11248 is a novel FLT3 tyrosine kinase inhibitor with potent activity in vitro and in vivo. *Blood* 2003; 101: 3597–3605.
- Gnarra JR, Tory K, Weng Y, et al. Mutations of the VHL tumour suppressor gene in renal carcinoma. *Nat Genet* 1994; 7: 85–90.
- Iliopoulos O, Levy AP, Jiang C, et al. Negative regulation of hypoxia-inducible genes by the von Hippel-Lindau protein. *Proc Natl Acad Sci USA* 1996; 93: 10595–10599.
- Maxwell PH, Wiesener MS, Chang GW, et al. The tumour suppressor protein VHL targets hypoxia-inducible factors for oxygen-dependent proteolysis. *Nature* 1999; 399: 271–275.
- Na X, Wu G, Ryan CK, et al. Overproduction of vascular endothelial growth factor related to von Hippel-Lindau tumor suppressor gene mutations and hypoxia-inducible factor-1 alpha expression in renal cell carcinoma (mRCC). Abstract no. 5024. Presented at ASCO 2008. Available from: <http://www.asco.org/ASCO/Abstracts+%26+Virtual+Meeting/Abstracts?vm-view=abst_detail_view&confID=55&abstractID=32895>.
- Motzer RJ, Hutson TE, Tomczak P, et al. Overall survival and updated results for sunitinib compared with interferon alfa in patients with metastatic renal cell carcinoma. *J Clin Oncol* 2009; 27(22): 3584–3590.
- Demetri GD, van Oosterom AT, Garrett CR, et al. Efficacy and safety of sunitinib in patients with advanced gastrointestinal stromal tumour after failure of imatinib: a randomised controlled trial. *Lancet* 2006; 368(9544): 1329–1338.
- Raymond E, Dahan L, Raoul JL, et al. Sunitinib malate for the treatment of pancreatic neuroendocrine tumors. *N Engl J Med* 2011; 364: 501–13.
- Dasanu CA, Dutcher J, Alexandrescu DT. Yellow skin discoloration associated with sorafenib use for treatment of metastatic renal cell carcinoma. *South Med J* 2007; 100(3): 328–330.
- Alexandrescu DT, McClure R, Farzanmehr H, et al. Secondary erythrocytosis produced by the tyrosine kinase inhibitors sunitinib and sorafenib. *J Clin Oncol* 2008; 26(24): 4047–8.
- Szmit S, Langiewicz P, Złnierek J, et al. Hypertension as a predictive factor for survival outcomes in patients with metastatic renal cell carcinoma treated with sunitinib after progression on cytokines. *Kidney Blood Press Res* 2012; 35: 18–25.
- Rini BI, Cohen DP, Lu DR, et al. Hypertension as a biomarker of efficacy in patients with metastatic renal cell carcinoma treated with sunitinib. *Natl Cancer Inst* 2011; 103: 1–11.
- <http://www.adcc.sk/web/humanne-lieky/spc/sutent-spc-25555.html>.

MUDr. Patrick Palacka, PhD., MPH, MBA
II. onkologická klinika LF UK a NOÚ
Klenová 1, 833 10 Bratislava
pal_patrick@yahoo.com