

PATIRTIS GYDANT METASTAZAVUSĮ IR PROGRESUOJANTĮ INKSTŲ LAŠTELIŲ VĖŽĮ SUNITINIBU KLAIPĖDOS UNIVERSITETINĖJE LIGONINĖJE NUO 2008.04 MĖN. IKI 2011.04 MĖNESIO

ALVYDAS ČESAS, VAIDA GEDAMINIENĖ
Klaipėdos universitetinė ligoninė

Raktažodžiai: *imunoterapija, ECOG (Eastern Cooperative Oncology Group), inkstų ląstelių vėžys, TKI (tirozino kinazės inhibitorius).*

Santrauka

Inkstų ląstelių (t. p. šviesiųjų ląstelių) karcinoma yra dažniausiai diagnozuojama inkstų vėžio rūšis. Remiantis Lietuvos vėžio registro duomenimis, kasmet diagnozuojama apie 600-700 naujų inkstų vėžio atvejų. Sunitinibas yra naujausias peroralinis tirozinkinazės inhibitorius, kuris yra skiriamas metastazavusio inkstų vėžio gydymui. Klaipėdos universitetinėje ligoninėje tiriamuoju laiku šiuo vaistu buvo gydyti 47 pacientai. Gauti duomenys buvo lyginti su ankstesniu, istoriniu gydymu Interferonu alfa. Gydant interferonu (istoriniai duomenys) ir sunitinib gautas geresnis naviko atsakas ir išgyvenamumo be ligos rodikliai 5 mėnesiai ir 10 mėnesių sunitinib naudai. Sunitinib yra gerai toleruojamas, nepageidaujami reiškiniai valdomi ir nuspėjami. Pacientai nurodė geresnę gyvenimo kokybę.

IVADAS

Kasmet Europos šalyse diagnozuojama per 120000 naujų inkstų vėžio atvejų. Dauguma iš jų – šviesiųjų ląstelių karcinomos. Ligonių, sergančių inkstų vėžio IV stadija, penkerių metų išgyvenamumas 10-20 proc. Trečdaliui ligonių iš karto diagnozuojama IV ligos stadija. Po nefrektomijos liga progresuoja dar 23-30 proc. ligonių [1,2].

Remiantis Lietuvos vėžio registro duomenimis, kasmet diagnozuojama apie 600-700 naujų inkstų vėžio atvejų.

Amžiaus vidurkis ligonių, sergančių inkstų vėžiu, yra 60 metų. Pagrindiniai etiologiniai veiksniai yra rūkymas, nutukimas, hipertenzija, asbestas, hemodializės procedūros. Tik 5 proc. inkstų vėžio atvejų yra paveldimi [3].

Inkstų vėžio išsivystymui turi įtakos von Hippel-Lindau (VHL) naviką slopinantis genas, kuris yra 3-iojoje chromosomoje. Jis veikia HIF-1 α (hipoksiją indukuojantį geną) ir reguliuoja deguonies koncentracijos pusiausvyrą inkstų ląstelėse. Dėl hipoksijos ar kitų priešasčių VHL

genas nefunkcionuoja, HIF-1 α kiekis didėja, progresuoja hipoksija ląstelėse. Susidarius šioms sąlygoms, didėja kitų faktorių kiekis: kraujagyslių endotelio augimo faktorius (VEGF), trombocitų išskiriamas augimo faktorius (PDGF) ir kt. Jie stimuliuoja naviko angiogenezę, skatina naviko augimą [3,4].

Anksčiau inkstų vėžio gydymui buvo taikoma imunoterapija – interleukinas-2 ir interferonas.

Atliktų tyrimų duomenimis, nustatyta, kad gydymo atsakas tik 12%, laikas iki ligos progresavimo gydant interferonu – 5 mėnesiai. Skiriant imunoterapiją pasireiškia nemažai nepageidaujamų reiškinių. Ligonius vargina šaltkrėtis, aukšta kūno temperatūra, galvos, nugaros, raumenų, sąnarių skausmas. Kartais pacientai jaučia bendrą silpnumą, pykinimą, praranda apetitą. Dabar yra sukurti naujos kartos vaistai, priklausantys biologinės taikinių terapijos vaistų grupei, inkstų vėžiui gydyti. Šie medikamentai blokuoja tam tikrus specifinius fermentus proteinkinazes, kurie padeda vėžinėms ląstelėms augti ir plisti. Blokuojant vaistais minėtus fermentus, sustabdomas inkstų vėžio ląstelių dalijimasis bei angiogenezė – sutrinka naviko mityba. Sunitinibas yra naujausias peroralinis tirozinkinazės inhibitorius, kuris pasižymi priešnavikiniu poveikiu ir yra skiriamas metastazavusio inkstų vėžio gydymui.

Sunitinibo malatas slopina daugialypius tirozino kinazės receptorius (TKR), nuo kurių priklauso auglio augimas, pataloginė angiogenezė ir vėžio metastazių progresavimas. Sunitinibas slopina iš trombocitų kilusio augimo faktoriaus receptorius (TKAFR alfa ir TKAFR beta), kraujagyslių endotelio augimo faktoriaus receptorius (KEAFR 1, KEAFR 2 ir KEAFR 3), kamieninių ląstelių faktoriaus (KLF) receptorius, į Fms panašių tirozino kinazę 3 (FPT 3), kolonijas stimuliuojančio faktoriaus receptorius (KSF-1R) ir iš paraminio nervinio audinio ląstelių kilusio neurotrofinio faktoriaus receptorius (RET). Biocheminiais ir ląstelių tyrimais nustatyta, kad svarbiausiojo metabolito savybės panašios į sunitinibo [6,7]. Schemose pavaizduotas vaisto veikimo mechanizmas.

Tirozinkinazės inhibitoriai skiriami gydyti metastazavusį inkstų vėžį remiantis klinikinių tyrimų duomenimis. Buvo atliktas klinikinis III fazės tyrimas, kuriame buvo lygintas sunitinibas ir IFN- α veiksmingumas, skiriant juos kaip pirmos eilės terapiją. Tyrime iš viso dalyvavo 750 pacientų, sergančių inkstų šviesiųjų ląstelių karcinoma. Dalis pacientų (n=375) vartojo sunitinibą per os po 50 mg per dieną pasikartojančiais ciklais (4 savaičių gydymas, paskui einanti 2 savaičių gydymo pertrauka); kita dalis pacientų (n=375) vartojo IFN- α , vaisto buvo leidžiama tris kartus per savaitę, skiriant 3 milijonus veikimo vienetų pirmą savaitę, 6 milijonus veikimo vienetų – antrą savaitę ir 9 milijonus veikimo vienetų – visas likusias savaites. Tyrimo metu vertintas išgyvenamumas be ligos progresavimo, objektyvus atsakas į gydymą, bendras išgyvenamumas ir preparato saugumas. Gydymo sunitinibu rezultatai parodė geresnį, palyginti su IFN- α , išgyvenamumą be ligos progresavimo, objektyvų atsaką į gydymą. Vidutinis išgyvenamumas be ligos progresavimo pacientams, vartojusiems sunitinibą, buvo 11 mėnesių, o pacientams, vartojusiems IFN- α , – 5 mėnesiai (HR=0,42, 95% PI 0,32-0,54, p<0,001). Tyrimo rezultatai parodė statistiškai reikšmingai veiksmingesnį gydymą sunitinibu, palyginti su IFN- α vertinant išgyvenamumą be ligos progresavimo [11].

Įvertinus šiuos studijų duomenis nustatyta, kad sunitinibas pasižymėjo didesniu veiksmingumu, palyginti su IFN- α . NCCN (Clinical Practice guidelines in Oncology) ir EAU (European Association of Urology) gydymo metodikose jį rekomenduojama skirti kaip pirmos eilės terapiją esant metastazavusiai inkstų ląstelių karcinomai (1A kategorijos rekomendacija).

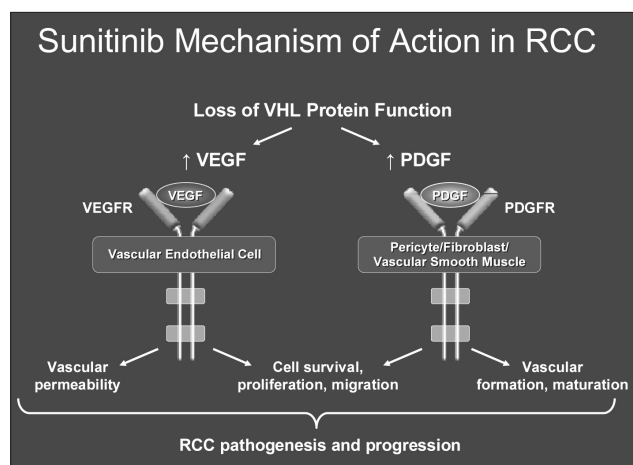
Sunitinibas yra gerai toleruojamas vaistas. Nepa-

geidaujami reiškiniai, vertinant pagal Nacionalinio vėžio instituto bendrus toksiškumo kriterijus, neviršija 2 laipsnio ir yra grįžtami sumažinus dozę ar nutraukus vaisto vartojimą. Dažniausi nepageidaujami reiškiniai yra nuovargis, viduriavimas, pykinimas, stomatitas, hipertenzija, delnų – pėdų sindromas, leukocitopenija ir trombocitopenija [8-11]. Taip pat aprašomi pažinimo ir elgesio funkcijų pakitimai gydant sunitinibu vyresnio amžiaus pacientus. Neurologinė simptomatika išnyksta nutraukus gydymą. Daliai pacientų gali sutrikti skydliaukės funkcija, kas gali turėti įtakos anksčiau minėtam nuovargiui išsivystyti. Skydliaukės disfunkcija nelemia vaisto dozės korekcijos ir pacientai sėkmingai gali būti gydomi skydliaukės hormonų pakaitine terapija [20], kuris sąlygoja greitą klinikinį pagerėjimą ir TTH koncentracijos susinormalizavimą. Šį vaistą atsargiai skirti ligoniams, kurie anamnezėje sirgo širdies ligomis. Gydymas nutraukiamas, jei atsiranda širdies nepakankamumo požymiai, kairiojo skilvelio išmetimo frakcija mažiau 50% arba ji sumažėja daugiau kaip 20% taikant gydymą. Sunkiai koreguojamos hipertenzijos atveju, rekomenduojamas laikinas papildomų antihipertenzinių vaistų skyrimas, kol bus koreguotas kraujospūdis.

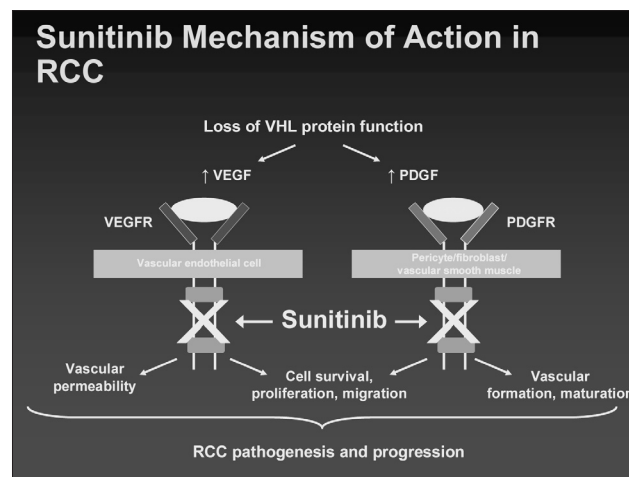
Tikslas: įvertinti sunitinibu malato gydymo efektyvumą, saugumą pacientams, sergantiems metastazavusiu inkstų ląstelių vėžiu.

DARBO APIMTIS IR METODAS

Įtraukti visi KUL gydyti pacientai, kuriems buvo skirtas sunitinibas pirmos eilės inkstų ląstelių vėžio (ILV) gydymui (anksčiau negydytas ILV). Vaistas skirtas tik geros ir vidutinės prognozės pacientams, vertinant prognozę pagal Motzer RJ kriterijus. Ne daugiau kaip 2 išvardinti



New challenges in kidney cancer therapy : Sunitinib. Olivier Rixe MD, PhD. ASCO, 2006.



New challenges in kidney cancer therapy : Sunitinib. Olivier Rixe MD, PhD. ASCO, 2006.

rizikos kriterijai: lignonio būklė pagal ECOG ≥ 2 , LDH kiekis kraujyje $\geq 1,5 \times$ VNR (viršutinė normos riba), laikas nuo diagnozės nustatymo ≤ 1 metai, hemoglobino kiekis kraujyje \leq ANR (apatinė normos riba), bendras kalcio kiekis kraujyje ≥ 10 mg/dl (2,495 mmol/l). Be diagnozuotų metastazių smegenyse, nekontroliuojamos hipertenzijos, per paskutinius 12 mėn. nebuvo kardiovaskulinių įvykių.

Pradinis gydymas – keturi šešių savaičių gydymo kursai. Jei yra teigiamas efektas, gydymą tęsti papildomai keturis šešių savaičių gydymo kursus arba iki ligos progresavimo. Vaistas dozuojamas po 50 mg per os po 1 kapsulę dienai (skiriamas 4 savaites/2 savaičių pertrauka), atsižvelgiant į individualų toleravimą dozė gali būti koreguojama po 12,5 mg. Kas 3 mėnesius gydymo efektyvumas vertinamas pagal RECIST kriterijus.

Klaipėdos universitetinėje ligininėje nuo 2008 metų buvo gydyti 47 pacientai. Iš jų šešios moterys ir 41 vyras. Amžiaus vidurkis 61,6 metai (nuo 44-80 metų). Gydymo trukmė nuo 1 iki 36 mėnesių. Dažniausios metastazių lokalizacijos: plaučiai, kepenys ir kaulai.

REZULTATAI

Iš esamų įtrauktų į analizę pacientų, tik 5 liga progresavo, todėl vidutinio laiko iki ligos progresavimo nustatyti negalima. Laikas iki ligos progresavimo svyruoja nuo 5 mėnesių iki 36 mėnesių, tačiau daugelis pacientų yra be ligos progresavimo labai ilgą laiką. Remiantis III fazės klinikinių studijų duomenimis, vartojusiems sunitinibą – vidutinis laikas iki progresavimo yra 11 mėnesių ir vartojusiems IFN- α ,- tik 5 mėnesiai. Stebėjimo analizėje gydomiems sunitinibu pacientams vaisto dozės koreguotos tik dviem dėl atsiradusių nepageidaujamų reiškinių. Dažniausi iš jų buvo hematologiniai pakitimai (trombocitopenija I-III^o (15 pacientų), anemija I-II^o (8 pacientai), neutropenija I-III^o (5 pacientai) ir nehematologiniai reiškiniai: bendras silpnumas, padidėjęs prakaitavimas, anoreksija, viduriavimas. Pašaliniai reiškiniai buvo koreguojami vaisto dozę sumažinus 25%, kol rodikliai ar reiškiniai grįžta į normos reikšmes. Vienam liginui gydymas buvo nutrauktas dėl didelio bendro silpnumo. Grėsmingiausia komplikacija buvo masyvi plaučių tromboembolija.

Analizėje stebėta, kad pacientai, sergantys ILV su metastazėmis kauluose, turi prastesnę prognozę, lyginant su tais pacientais, kurie kaulų metastazių neturi.

IŠVADOS

Gydymas sunitinibu metastazavusiai ir progresuojančiai inkstų lastelių karcinomai gydyti yra efektyvus, gerai toleruojamas ir saugus. Visi pašaliniai reiškiniai gerai valdomi. Pirminiai analizės rezultatai rodo, kad

sunitinibo malatas yra ženkliai efektyvesnis nei senasis istorinis gydymas IFN- α . Ligos progresavimas stebėtas po du kartus ilgesnio laikotarpio. Toliau bus analizuojami visi gydomi pacientai, o vidutines išgyvenamumo iki ligos progresijos reikšmes galima bus nustatyti tik po to, kai daugiau kaip pusė liginų su metastazavusių inkstų lastelių vėžiu liga progresuos.

Literatūra

1. Escudier B, Pluzanska A, Koralewski P, Ravaud A et al. Bevacizumab plus interferon alfa-2a for treatment of metastatic renal cell carcinoma: a randomised, double-blind phase III trial. *Lancet* 2007; 370:2103-11.
2. Ferlay J, Autier P, Boniol M et al. Estimates of the cancer incidence and mortality in Europe in 2006. *Ann Oncol* 2007; 18:581-92.
3. Wagstaff J. New horizon in the treatment of renal cell cancer. *Annals of oncology* 2006;17:19-x22.
4. Banks RE, Tirukonda P, Taylor c et al. Genetic analysis of von Hippel-Lindau (VHL) gene alterations and relationship with clinical variables in sporadic renal cancer. *Cancer Research* 2006; 66:2000-2011.
5. Motzer R et al. Presented at: 2006 Annual Meeting of the American Society of Clinical Oncology.
6. 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. *Mal. Cancer Ther* 2003; 18(10):1753-1756.
7. 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(1):327-337.
8. Motzer RJ, Rini BI, Bukowski RM et al. Sunitinib in patients with metastatic renal cell carcinoma. *JAMA* 2006; 295(21):2516-2524.
9. Motzer RJ, Michaelson MD, Redman BG et al. Activity of SU11248, a multitargeted inhibitor of vascular endothelial growth factor receptor and platelet-derived growth factor receptor in patients with metastatic renal cell carcinoma. *J Clin Oncol* 2006; 24(1):16-24.
10. Motzer RJ, Hutson TE, Tomczak P et al. Sunitinib versus interferon alfa in metastatic renal-cell carcinoma. *N Engl J Med* 2007; 356(2):115-124.
11. Demeri GD, van Oosteren AT, Garrett CR et al. Efficacy and safety of sunitinib in patients with advanced gastrointestinal stromal tumor after failure of imatinib: a randomised controlled trial. *Lancet* 2006; 368(9544):1329-1338.

EXPERIENCE IN THE TREATMENT OF METASTATIC AND PROGRESSIVE RENAL CELL CANCER WITH SUNITINIB IN KLAIPEDA UNIVERSITY HOSPITAL FROM 2008.04 TILL 2011.04.

Alydas Česas, Vaida Gedaminienė

Summary

Key words: imotherapy, ECOG (East Cooperative Oncology Group), renal-cell carcinoma, TKI (tyrosine kinase inhibitors).

Renal-cell carcinoma is the most common cancer of the kidney. Every year about 120000 new kidney cancer cases are diagnosed, in Lithuania 600-700 new cases. Sunitinib is a novel multi-tyrosine kinase inhibitor. In Klaipėda university hospital were treated 47 patients with sunitinib malate. Our data was compared to historic treatment with interferon alfa. Sunitinib treatment was associated with a higher objective response rate. Health-related quality of life was significantly better. Only a few patients had progressive disease, so we can not represent objective data of progression free survival yet.

Correspondence to: rugile@takas.lt