

Guzy lite, poza nielicznymi wyjątkami, charakteryzuje znaczna oporność na leczenie farmakologiczne. Oporność tę określa się jako bezwzględna – gdy szanse reakcji choroby na leczenie chemiczne są żadne, lub względna – w przypadku, gdy chemioterapia jest w stanie zahamować postęp choroby nowotworowej lub nawet wprowadzić chorego w remisję i przedłużyć mu życie. Dzieje się tak do czasu, gdy w procesie selekcji, jaki dokonuje się w czasie leczenia, dominować zaczynają kłony komórek zupełnie niewrażliwych na zastosowane cytostatyki. Dlatego metodą radykalnego leczenia z wyboru jest operacja. Problem polega na tym, że może być ono zastosowane w przypadku choroby ograniczonej i tylko u chorego w odpowiednio dobrym stanie ogólnym. Nierozwiązanym problemem pozostają zatem przypadki nieoperacyjne, choroby z gruntu uznawane za systemowe lub te, które nie poddały się leczeniu pierwszorazowemu.

Klasycznym przykładem nowotworu opornego na konwencjonalne metody leczenia jest rak nerki. Z tego powodu od lat trwają poszukiwania nowych leków, które oferowałyby wyższą skuteczność przy jednocześnie mniejszej toksyczności w porównaniu z preparatami dziś stosowanymi. Dzięki zastosowaniu technik biologii molekularnej odkryto, że dużą rolę w powstawaniu nowotworów, ich wzroście, proliferacji i tworzeniu przerzutów odgrywają receptory błonowe dla czynników wzrostu, a w szczególności składowe kompleksu o aktywności kinaz tyrozynowych. Białka te stały się nowym celem terapeutycznym, a nakłady na konstruowanie leków skierowanych przeciwko nim rosną z roku na rok. Przedstawicielem grupy jest SU 11248. Praca jest krótkim przeglądem literatury dotyczącej tego preparatu ze szczególnym uwzględnieniem opublikowanych doświadczeń klinicznych.

**Słowa kluczowe:** rak nerki, GIST, terapia celowana, kinaza tyrozynowa, inhibitor kinazy tyrozynowej.

## SU 11248 jako nowy lek stosowany w onkologii

*SU 11248 as a novel agent for cancer treatment*

Jakub Żotnierek

Klinika Onkologii CSK MON, WIM w Warszawie

### Wstęp

Rak nerki jest nowotworem opornym na konwencjonalne metody leczenia. Jediną metodą terapii przerzutowego raka nerki przynoszącą jakiegokolwiek korzyści kliniczne pozostaje immunoterapia lub chemioimmunoterapia. Najpowszechniejszą formą immunoterapii jest użycie cytokin. Pomimo długoletniej praktyki ich stosowania, rola tych substancji w terapii raka nerki jest wciąż dyskutowana, głównie ze względu na niezadowolające wyniki i brak ewidentnego wpływu na przeżycie chorych poddanych leczeniu. Nie bez znaczenia jest również określona toksyczność i relatywnie wysokie koszty terapii. W tej sytuacji można mówić o luce terapeutycznej w leczeniu chorych z przerzutowym rakiem nerki, a jedynym sposobem jej zapełnienia jest poszukiwanie nowych leków.

### Progres

Dzięki osiągnięciom biologii molekularnej poznano mechanizmy odpowiedzialne za powstawanie komórek nowotworowych, ich proliferację i ekspansję. Stwierdzono, że znaczna część z tych zjawisk jest efektem zaburzonej aktywności specyficznych receptorowych białek błonowych i kaskady uruchamianych przez nie przemian, nad którymi naturalne mechanizmy obronne utraciły kontrolę [1–14 (dzięki uprzejmości firmy Pfizer)]. Trwają poszukiwania leków wpływających ilościowo i jakościowo na te nieprawidłowe reakcje. Ich efektem są tzw. małe molekuly – związki wiążące się mniej lub bardziej specyficznie z niewrażliwą częścią kompleksu receptorowego jakim są kinazy tyrozynowe.

Kinazy tyrozynowe są transbłonowymi białkami, które cechuje złożona budowa. Ich domena zewnątrzkomórkowa pełni rolę receptorową i w sposób swoisty wiąże się z właściwym dla siebie ligandem (np. czynnikami wzrostu: VEGF, PDGF itp.). Część wewnątrzkomórkowa ma aktywność katalityczną. Najważniejszymi kinazami tyrozynowymi związanymi z patomechanizmem rozwoju nowotworów są te związane z receptorami: PDGFR alfa i beta, VEGFR (FLT-1 i KDR), KIT, FLT-3 i RET. Ich aktywacja może następować na drodze mutacji trwale modyfikujących budowę i funkcję białka lub na zasadzie pobudzających pętli autokrynnego sprzężenia zwrotnego. Efektem końcowym jest powstanie fenotypu komórki nowotworowej, jej wzrost, zdolność do przeżycia, inwazji i tworzenia przerzutów, wreszcie neoangiogeneza. To ostatnie zjawisko wydaje się pełnić bardzo ważną funkcję w patomechanizmie rozwoju raka nerki i jest ważnym celem dla nowych terapii, opartych o małe molekuly.

Lekiem, którego potencjał wiąże się ze zdolnością do blokowania tych nieprawidłowych przemian jest SU 11248 [10, 15–17].

### Budowa, działanie

**Budowa.** SU 11248 jest dobrze przyswajalnym z przewodu pokarmowego związkiem drobnocząsteczkowym, którego wchłanianie pozostaje niezaburzo-

Solid tumors can be characterized by their resistance to pharmacological treatment. The resistance is absolute when there is no chance for chemotherapeutic agents to induce any clinical response. On the other hand it is relative if chemotherapy can delay progression, induce objective response or even prolong survival. It can be observed till clonal selection leads to domination of malignant cells that are completely resistant to agents being administered. This is why surgery is the treatment of choice where cancer eradication is considered. But only patients with locally advanced neoplasms and in adequate performance status can undergo operation. The problem remains in case of unresectable tumors, systemic neoplasms or patients who failed to benefit from first line treatment.

Renal cell carcinoma represents tumors that are resistant to conventional treatment modalities. This is why the search for new active agents is being continued. Introduction of techniques of molecular biology helped to discover the potent role of membrane receptors for growth factors, especially its component with activity of tyrosine kinases in growth, proliferation, invasion and forming of metastatic lesions. These molecules became therapeutic targets. Efforts and budget for research regarding such targeted therapy grow continuously. The representative of that group is SU11248. The article is a report about the agent and short review of literature with special attention paid to published clinical data.

**Key words:** renal cell cancer, GIST, targeted therapy, tyrosine kinase, inhibitor of tyrosine kinase.

ne przez przyjmowane pokarmy. Lek podawany doustnie w powtarzanych dawkach osiąga stałe stężenie w surowicy krwi osób leczonych. Jego najczęstszym i aktywnym metabolitem powstającym w mikrosomalnym kompleksie cytochromu P450 (CYP3A4) jest SU 12662. Lek nie wykazuje interakcji z innymi lekami metabolizowanymi w wątrobie, zagrażających życiu i zdrowiu osób leczonych.

**Aktywność.** Lek jest skutecznym inhibitorem kinaz związanych w receptorami VEGF, PDGF, *stem cell factor* (KIT), FLT-3 i RET. Zdolność hamowania aktywności poszczególnych receptorów jest zależna od stężenia leku, jakie uda się uzyskać w płynie tkankowym. W warunkach naturalnych stężenie leku hamujące wymienione molekuly jest możliwe do osiągnięcia w zakresie bezpiecznego dawkowania preparatu. Z badań na zwierzętach wynika, że właściwy efekt terapeutyczny SU 11248 może zostać osiągnięty już po 12-godzinnej inhibicji ww. kinaz przy 24-godzinnym cyklu dawkowania leku.

**Doświadczenie kliniczne.** Bezpieczeństwo i efektywność SU 11248 testowano na ponad 400 osobach w ramach 17 badań klinicznych. 12 spośród nich to badania I fazy, z czego 4 to badania z zastosowaniem pojedynczej dawki, pozostałe to ocena bezpieczeństwa podań wielokrotnych sprawdzanych ponadto w badaniach kolejnych faz. Na zjeździe ASCO w roku 2003 ukazały się 2 doniesienia dotyczące oceny bezpieczeństwa preparatu. Pierwsze przeprowadzone w francuskim Instytucie Gustawa Roussy na 28 pacjentach z guzami litymi testowało tolerancję dawki eskalowanej od 30 mg/m<sup>2</sup>, poprzez 42 mg/m<sup>2</sup> do 59 mg/m<sup>2</sup> [15]. Leczenie spowodowało ponadtrzykrotny wzrost stężenia VEGF w surowicy krwi 70 proc. leczonych pacjentów, sugerując skuteczne hamowanie szlaku pobudzenia angiogenezy od etapu receptora błonowego. Ustalono, że objawami limitującymi dawkę są osłabienie ogólne i nadciśnienie tętnicze, a dawką bezpieczną jest 50 mg/dobę. U 6 spośród 23 chorych obserwowano odpowiedzi na prowadzone leczenie, które często kojarzyły się ze zmniejszeniem unaczynienia guzów nowotworowych i centralną martwicą w ich obrębie. Drugie spośród cytowanych badanie I fazy na chorych z nowotworami litymi przeprowadzono w Stanach Zjednoczonych [16]. W momencie ukazywania się publikacji do badania zrekrutowano 33 osoby, u których eskalowane dawki SU 11248 podawane były codziennie w dwóch różnych schematach: przez 2 tyg. z następową 2-tygodniową przerwą oraz przez 4-tygodniową fazę aktywnego leczenia z 2-tygodniową przerwą. Potwierdzono, że terapeutyczne stężenie leku tj.  $\geq 50$  ng/mL można osiągnąć po zastosowaniu 50-miligramowej dawki dobowej. W pracy nie pojawiła się rekomendacja co do preferowanego schematu podawania leku. Najczęstszymi działaniami ubocznymi leczenia było osłabienie, zaburzenia żołądkowo-jelitowe w postaci nudności, wymiotów i biegunek oraz zaburzenia hematologiczne, tj. neutropenie i trombocytopenie. Wstępnie poinformowano o jednej częściowej remisji u chorego z rakiem tarczycy i 12 stabilizacjach, osiągniętych u chorych z różnymi rozpoznaniem histopatologicznymi.

Rok później, na tym samym zjeździe, opublikowano wyniki badania fazy II, przeprowadzonego w USA na 63 chorych z przerzutowym rakiem nerki [17]. Preparat stosowano w rekomendowanej w wynikach badań fazy I dawce 50 mg na dobę w 6-tygodniowych cyklach z 4-tygodniową fazą aktywnego leczenia i 2 tyg. przerwy. Do badania włączono osoby w dobrym stanie ogólnym i właściwą wydolnością narządową, którzy nie odnieśli korzyści z leczenia immunoterapią opartą o cytokiny. Większość chorych (92 proc.) poddana została wcześniejszej nefrektomii. U 15 osób (24 proc.) uzyskano częściową remisję zmian nowotworowych, u kolejnych 29 (46 proc.) stabilizację choroby. W niezakończonej obserwacji odpowiedzi trwały ponad 6 mies. Toksyczność leczenia była zwykle nieduża. Dominowało osłabienie (78 proc.) i zaburzenia ze strony przewodu pokarmowego (ok. 50 proc. chorych leczonych). Toksyczność 3. i 4. stopnia wg CTC to limfopenia (30 proc. przypadków), elewacja amylazy i lipazy w surowicy krwi bez ewidentnych cech zapalenia trzustki oraz

osłabienie ogólne (8 proc. przypadków). W 2 przypadkach zaistniała konieczność wycofania chorych z badania z powodu spadku frakcji wyrzutowej serca poniżej 20 proc. Generalnie SU11248 uznano za obiecujący lek w leczeniu drugiego rzutu uogólnionego raka nerki.

Pod koniec roku 2004 firma Pfizer rozpoczęła wielośrodowe, randomizowane badanie III fazy, porównujące terapię SU 11248 z interferonem-alfa, stosowanymi w pierwszej linii leczenia systemowego u chorych z przerzutowym rakiem nerki. Celem pierwszoplanowym jest porównanie czasu do progresji choroby (*time to tumor progression* – TTP) w przypadku stosowania preparatu SU 11248 w porównaniu z TTP dla chorych otrzymujących IFN- $\alpha$ . Za cele drugoplanowe uznano porównanie wskaźnika obiektywnych odpowiedzi (*objective response rate* – ORR), całkowitego czasu przeżycia (*overall survival* – OS) oraz czasu przeżycia bez progresji choroby (*progression-free survival* – PFS) w przypadku stosowania preparatu SU 11248 z analogicznymi wskaźnikami odpowiedzi w przypadku stosowania IFN- $\alpha$ ; ocenę profilu działań ubocznych obserwowanych w dwóch powyższych grupach i ocenę bezpieczeństwa preparatu SU 11248 i jego tolerancji. Ocenie poddana zostanie strona ekonomiczna stosowania SU 11248 w porównaniu z IFN- $\alpha$ , jako leczenia pierwszego rzutu u pacjentów z przerzutowym rakiem nerki. Pacjenci kwalifikowani do badania muszą spełniać następujące kryteria włączenia: 1) histologicznie potwierdzony rak nerki z przerzutami z komponentą utkania raka jasnokomórkowego, 2) obecność zmian mierzalnych, 3) wiek  $\leq 18$ . roku życia, 4) stan ogólny w skali ECOG: 0 lub 1; 5) ustąpienie wszystkich ostrych efektów toksycznych uprzednio stosowanej radioterapii lub leczenia chirurgicznego do stopnia  $\leq 1$ . wg NCI-CTC AE Wersja 3.0., 6) adekwatna wydolność naczyniowa. Sponsor planuje zakończyć rekrutację we wrześniu 2005 r. Z niecierpliwością będziemy oczekiwać wyników.

### Ponadto

Drugim potencjalnym wskazaniem do zastosowania SU 11248 mogą okazać się odporne na leczenie preparatem Glivec mezenchymalne guzy zrębu przewodu pokarmowego (GIST, *gastrointestinal stromal tumours*) [18]. W trakcie badań nad mechanizmem oporności na imatinib ustalono, że progresja choroby, nawet po wstępnych sukcesach zastosowanej terapii I rzutu, może zależeć od wtórnych mutacji genów dla KIT lub kinazy tyrozynowej PDGFR. Następnym zmianom konformacyjnym syntezowanych białek doprowadzają do uruchomienia alternatywnych dróg przesyłu sygnału pobudzającego komórki – w efekcie do progresji choroby. Na podstawie danych zgromadzonych w ramach badania II fazy ustalono, że SU 11248 podawany doustnie w dawce 50 mg na dobę w 6-tygodniowych cyklach z 4-tygodniowym okresem aktywnego leczenia, jest w stanie hamować postęp choroby (przynajmniej stabilizacja choroby u połowy z 48-osobowej grupy chorych), a w niektórych przypadkach indukować obiektywne odpowiedzi – w przypadku cytowanego badania częściowe remisje choroby nowotworowej u 6 spośród 48 chorych. Optymistyczne wyniki fazy II usprawiedliwiają weryfikację danych w ramach randomizowanego badania III fazy.

### Piśmiennictwo

- Beghini A, Larizza L, Cairoli R, et al. C-Kit activating mutations and mast cell proliferation in human leukemia. *Blood* 1998; 92: 701-3.
- Cherrington JM, Strawn LM, Shawver LK. New paradigms for treatment of cancer: the role of anti-angiogenesis agents. *Adv Cancer Res* 2000; 79: 1-38.
- Ferrara N. Molecular and biological properties of vascular endothelial growth factor. *J Molec Med* 1999; 77: 527-43.
- Fukumura D, Xavier R, Sugiura T, et al. Tumor induction of VEGF promoter activity in stromal cells. *Cell* 1998; 94: 715-25.
- Gale NW, Yancopoulos GD. Growth factors acting via endothelial cell-specific receptor tyrosine kinases: VEGFs, angiopoietins, and ephrins in vascular development. *Genes Dev* 1999; 13: 1055-66.
- Gilliand DG, Giffin JD. Role of FLT3 in leukemia. *Curr Opin Hematol* 2002; 9: 274-81.
- Hanahan D, Weinberg RA. The hallmarks of cancer. *Cell* 2000; 100: 57-70.
- Heinrich MC, Blanke CD, Druker BJ, et al. Inhibition of KIT tyrosine kinase activity: A novel molecular approach to the treatment of KIT-positive malignancies. *J Clin Oncol* 2002; 20: 1692-703.
- Heinrich MC, Corless CL, Duensing A, et al. PDGFR activating mutations in gastrointestinal stromal tumors. *Science* 2003; 299: 708-10.
- Laird AD, Christensen JG, Li G, et al. SU6668 inhibits FLK-1/KDR and PDGFRbeta in vivo, resulting in rapid apoptosis of tumor vasculature and tumor regression in mice. *FASEB J* 2002; 16: 681-90.
- Plate KH, Breier G, Farrel CL, et al. Platelet-derived growth factor receptor beta is induced during tumor development and upregulated during tumor progression in endothelial cells in human gliomas. *Lab Invest* 1992; 67: 529-34.
- Reilly JT. Class III receptor tyrosine kinases: Role in leukaemogenesis. *Br J Haematol* 2002; 116: 744-57.
- Schlessinger J, Ullrich A. Growth factor signaling by receptor tyrosine kinases. *Neuron* 1992; 9: 383-91.
- Shimizu A, O'Brien KP, Sjoblom T, et al. The dermatofibrosarcoma protuberans-associated collagen type I alpha 1/plated-derived growth factor (PDGF) B-chain fusion gene generates a transforming protein that is processed to functional PDGF-BB. *Cancer Res* 1999; 59: 3719-23.
- Raymond E, Faivre S, Vera K, et al. Final results of phase I and pharmacokinetic study of SU11248, a novel multi-target tyrosine kinase inhibitor, in patients with advanced cancers. *Proc Am Soc Clin Oncol* 2003; 22: 192 (Abstract 769).
- Rosen L, Mulay M, Long J, et al. Phase I trial of SU 11248, a novel tyrosine kinase inhibitor in advanced solid tumors. *Proc Am Soc Clin Oncol* 2003; 22: 191 (Abstract 765).
- Motzer RJ, Rini BI, Michaelson MD, et al. SU11248, a novel tyrosine kinase inhibitor, shows antitumor activity in second-line therapy for patients with metastatic renal cell carcinoma: Results of phase 2 trial. 2004 ASCO Annual Meeting Proceedings (Post-Meeting Edition). 2004; Vol 22, No 14S: 4500.
- Demetri GD, Desai J, Fletcher JA, et al. SU11248, a multi-targeted tyrosine kinase inhibitor, can overcome imatinib (IM) resistance caused by diverse genomic mechanisms in patients with metastatic gastrointestinal stromal tumor (GIST). 2004 ASCO Annual Meeting Proceedings (Post-Meeting Edition). Vol 22, No 14S (July 15 Supplement), 2004: 3001.

### Adres do korespondencji

lek. Jakub Żotnierek

Klinika Onkologii  
CSK MON, WIM  
ul. Szaserów 128  
00-909 Warszawa