

文章编号: 1672-3384 (2009) -01-0048-05

多靶点抗肿瘤药物舒尼替尼研究进展

【作者】 周爱萍 冯奉仪*

中国医学科学院肿瘤医院药剂科 (北京 100021)

【中图分类号】 R979.1

【文献标识码】 B

舒尼替尼是目前已知的作用靶点最多的靶向抗肿瘤药物之一, 具有广谱的抗肿瘤活性。2006年1月美国食品药品监督管理局(FDA)批准舒尼替尼用于治疗转移性肾细胞癌和不能耐受或伊马替尼治疗失败的转移性胃肠道间质瘤, 2008年5月在我国上市。本文就舒尼替尼的作用机理和临床研究进展作一综述。

1 作用机理

舒尼替尼是一种小分子的吡唑酮化合物, 临床研究所用的是L-苹果酸盐。舒尼替尼对多个受体的酪氨酸激酶(receptor tyrosine kinases, RTKs)活性有抑制作用, 包括血管内皮生长因子受体(VEGFR)1、2、3, 血小板生长因子受体(PDGFR) α 、 β , KIT, FLT3和RET。这些RTKs均为跨膜蛋白, 属于III和V类裂解激酶域家族成员。它们的功能异常与多种实体瘤和造血系统恶性肿瘤的发生和发展相关。舒尼替尼对这些RTKs的抑制作用十分强烈, 对I型成纤维细胞生长因子受体(FGFR-1)亦有竞争性抑制作用, 但有效性较低^[2]。

临床前研究表明, 舒尼替尼显示出广谱的抗肿瘤活性, 包括小细胞肺癌、乳腺癌、结肠癌、黑色素瘤、神经胶质瘤、肾细胞癌、表皮样癌和急性髓系白血病。乳腺癌中与多西紫杉醇、氟尿嘧啶和蒽环类药物联合、在小细胞肺癌中与顺铂联合以及在结直肠癌中与伊立替康联合可以增强抗肿瘤效应。

2 临床研究

2.1 I期临床研究

2.1.1 药代动力学研究 舒尼替尼口服后吸收缓慢, 但不受食物影响, 达峰时间约8h。在50~75mg的剂量时, 药代动力学呈线性二室开放模型特点, 母药和活性代谢产物SU012662(N-脱乙酰舒尼替尼)的半衰期分别为40~60h和80~110h。舒尼替尼主要在肝脏的微粒体经细胞色素同工酶P450-3A4(CYP3A4)代谢, 经N-去乙酰化作用生成代谢产物SU012662。SU012662和舒尼替尼具有相似的生物学活性。舒尼替尼主要经粪便排泄占61%, 尿液排泄占16%^[1]。

药代动力学受肝肾功能的影响很小。舒尼替尼和SU012662在肾功能严重损害(肌酐清除率 $<30\text{mL} \cdot \text{min}^{-1}$, 但不需要透析)和正常的受试者中的药代动力学特点相似, 在肝功能轻、中度损害(Child Pugh A和B)和健康受试者之间, 舒尼替尼和其活性代谢产物的生物利用度(AUC)和峰浓度(C_{max})没有显著差异。舒尼替尼的药代动力学受到性别、体重、种族、ECOG行为状态评分和肿瘤类型的影响。不同状况下, AUC和C_{max}的最大差异可达45%。亚洲人对舒尼替尼和SU012662的表观清除率较白种人分别低13%和12%, 因此, 舒尼替尼的AUC和C_{max}在亚裔人群预计较白种人增加15%。其次是性别, 女性对舒尼替尼的表观清除率较男性减少17%~31%, AUC增加10%^[3]。虽然药代参数上存在这些差异, 但抗肿瘤效应的差别不显著。

CYP3A4的抑制剂和诱导剂对舒尼替尼的药

* 通讯作者: 冯奉仪, E-mail: ffy43210@yahoo.com.cn

代动力学可产生显著的影响。同时应用 CYP3A4 的抑制剂如酮康唑,可以使舒尼替尼的 C_{max} 和 AUC 分别增加 1.6 和 1.7 倍;相反, CYP3A4 的诱导剂利福平可使舒尼替尼的血浆暴露降低 4 倍。因此,临床应用时应避免和强效的 CYP3A4 诱导剂或抑制剂同时服用^[4,5]。

2.1.2 给药方案研究 在实体瘤的 I 期临床试验中,考察了舒尼替尼不同给药方案的药代动力学及其耐受性,包括连用 2 周休 1 周 (2/1)、连用 2 周休 2 周 (2/2) 和连用 4 周休 2 周 (4/2) 的方案。每种给药方案中又同时对每日和隔日给药方法进行了评估。

在 4/2 方案中,舒尼替尼的剂量范围 50 ~ 100mg · d⁻¹。结果发现舒尼替尼和其活性代谢产物 SU012662 的血药浓度达稳态时间分别为 7 ~ 10d 和 10 ~ 13d。每天给药的 4/2 方式,在第 14 天时舒尼替尼和 SU012662 的血浆浓度分别较治疗初增加 3.0 ~ 5.5 和 7 ~ 15 倍,显示出血浆药物的累积作用,但在第 28 天时血浆浓度未再明显增加,这表明随着给药时间进一步延长,药物浓度不再进一步积聚。在休息 14d 后药物的血浆浓度下降到治疗前水平。每日 50mg 的剂量产生的血药浓度足以超过抑制 PDGFR 和 VEGFR 活性所需的 50ng · mL⁻¹ 浓度^[11]。在每日剂量为 75mg 的所有给药方案中均出现了剂量限制性毒性,因此推荐 II 期给药剂量为每日 50mg。

I 期临床研究中,在多种实体瘤中发现了有效病例,这些有效病例均发生在 4/2 给药方案中,因此 II/III 期临床试验多采用 4/2 方案。

2.2 II 和 III 期临床试验

2.2.1 肾细胞癌 肾透明细胞癌是最富血管生成的恶性肿瘤之一。舒尼替尼在转移性肾细胞癌的一线 and 二线治疗中均取得了突破传统治疗的疗效。

舒尼替尼二线治疗转移性肾细胞癌的两个单臂 II 期临床研究虽然样本量较小,但均取得了突出的临床疗效。研究中采用每日 50mg 连 4 周休 2 周的给药方案。第一个研究共入组 63 例经免疫治疗失

败的转移性肾癌患者,其中透明细胞癌占 87%。客观有效率 44%,中位无进展生存时间 8.7 个月,中位缓解时间 12.5 个月,中位总生存时间 16.4 个月^[7]。第二个试验共入组患者 104 例,均为肾透明细胞癌,客观有效率为 40%,中位无进展生存时间 8.7 个月,中位生存时间尚未报告^[8]。

传统上,转移性肾细胞癌一线免疫治疗失败后缺乏有效的二线治疗,中位无进展生存时间 2.5 ~ 3 个月,中位生存时间 12 个月左右。正是基于这两个 II 期临床试验突出的疗效,美国 FDA 于 2006 年 1 月 20 日快速批准了舒尼替尼治疗晚期肾细胞癌的适应证。

2008 年的美国临床肿瘤学年会上报告了舒尼替尼与 IFN α 比较一线治疗转移性肾细胞癌的 III 期随机对照临床试验的最终生存数据,这一结果全面奠定了舒尼替尼在转移性肾细胞癌治疗中的地位。试验组 750 例初治的转移性肾细胞癌,随机分组接受舒尼替尼或 IFN α 治疗。IFN α 的用法为皮下注射,每周 3 次,第一周 300 万 IU,第三周递增至 900 万 IU。舒尼替尼的有效率 (31% vs 6%, $P < 0.001$, 独立数据委员会判断) 和中位无进展生存时间 (11 个月 vs 5 个月, $P < 0.001$) 均显著优于 IFN α 组。在中期分析后,IFN α 组进展的患者可交叉接受舒尼替尼治疗。虽然交叉治疗影响了两组总生存的比较,但舒尼替尼组的总生存仍优于 IFN α 组,分别为 26.4 和 20.0 个月 ($P = 0.0362$),而两组中未接受交叉治疗患者的总生存分别为 28.1 和 14.1 个月 ($P = 0.0033$)^[9]。

舒尼替尼作为肾癌术后辅助治疗的两项随机对照临床研究正在进行之中,入组对象为局部晚期的高危患者,我们期待其研究结果。

2.2.2 胃肠道间质瘤 胃肠道间质瘤 (GIST) 是一种对传统的化放疗高度抗拒的肿瘤。转移性 GIST 的中位肿瘤进展时间 3 ~ 4 个月,中位生存时间 15 个月左右。GIST 有明确的分子病因学,85% 的患者有 KIT 基因的突变,主要发生在外显子 9、11 和 13,5% 的患者有 PDGFR- α 的突变。

伊马替尼的问世使转移性 GIST 的疗效获得了重大的提高, 客观有效率高达 68%, 中位生存期延长至 58 个月。但近 11% 的患者对伊马替尼原发性耐药, 7% 的患者不能耐受伊马替尼治疗, 且有效的患者在治疗 20 ~ 24 个月左右最终会出现肿瘤进展。临床研究证实舒尼替尼对伊马替尼失败或不能耐受的 GIST 有显著的疗效。

在一项以安慰剂为对照的 III 期随机双盲临床试验中, 312 例不能耐受伊马替尼治疗或失败的 GIST 患者以 2 : 1 随机分入舒尼替尼和安慰剂组, 舒尼替尼的给药方法为每日 50mg, 4/2 方案。中期分析发现, 舒尼替尼组的无进展生存时间明显优于安慰剂组, 分别为 27.3 和 6.4 周 ($P < 0.0001$), 客观有效率分别为 7% 和 0 ($P = 0.006$), 因此对试验进行了开盲, 允许安慰剂组患者接受舒尼替尼治疗。该试验尚未报告总生存结果。尽管安慰剂组中已有 59 例患者进展后交叉接受舒尼替尼治疗, 但预计舒尼替尼组的总生存仍然显著优于安慰剂组, 总生存的风险比为 0.491 ($P = 0.007$)。亚组分析表明, 不论性别、年龄、种族、伊马替尼治疗时间 >6 或 <6 个月以及既往伊马替尼剂量大小 ($\leq 400\text{mg}$ 、 $> 400\text{mg}$ 、600 或 800mg), 舒尼替尼组的无进展生存时间均优于安慰剂组。其中 13 例不能耐受伊马替尼治疗的患者中 9 例随机入舒尼替尼组, 4 (44.4%) 例获得 PR, 这一结果显示不能耐受伊马替尼治疗的患者的有效率似乎比伊马替尼耐药者高^[10]。

在全球范围内开展的扩大临床试验进一步证实了这一 III 期临床研究的结果。截止 2007 年 4 月, 共入组 1097 例患者, 中位肿瘤进展时间和总生存时间分别为 37 周和 73 周。其中, 104 例不能耐受伊马替尼治疗的患者中位生存时间为 122 周, 明显优于伊马替尼耐药的患者的^[11]。

舒尼替尼治疗 GIST 的 I/II 期临床试验结果表明, KIT 基因型可以预示舒尼替尼的疗效。KIT 基因野生型和外显子 9 突变的患者中位 TTP 明显优于外显子 11 突变者, 分别为 14.3、13.8 和 5.1 个月。外显子 9 和 11 突变患者的客观有效率分别为 37%

和 5%。这种疗效上的显著差异可能与 KIT 基因的获得性突变有关。外显子 11 突变的患者在治疗过程中 62% 发生了继发的外显子突变, 而外显子 9 突变的患者只有 16% 发生了继发性突变, 野生型的患者几乎检测不到继发性外显子突变^[12]。

在 II 期临床研究中, 观察到 4/2 给药方案在第 4 周末时血清可溶性 VEGFR2 水平显著下降, 但 VEGF 水平上升可高达 3 倍。由于药物的抑制作用消失, 在间歇期末 VEGFR2 水平又逐渐上升。从这一现象推测, 采用间歇给药方案时, 肿瘤有可能在间歇期重新生长。而临床研究中在一些肿瘤增殖快速的患者身上也观察到了这样的现象。因此, 有必要探索采用连续不间断给药方法以进一步提高疗效。而 I 期试验中 4/2 给药方案的药代动力学研究结果表明, 血药浓度达稳态后, 并不随着给药时间的延长而继续积聚, 这为探索连续不间断给药方法提供了理论支持。

在 GIST 已经开展的一项比较连续给药和间断给药的 II 期研究结果表明, 每日 37.4mg 的连续给药方法是可行的, 而且疗效与 50mg、4/2 方案至少相当。这一研究共入组 60 例伊马替尼治疗失败的 GIST 患者, 舒尼替尼每日 37.5mg, 连续给药。结果, 总的临床受益率 55%, 7 例 PR (12%), 中位无肿瘤进展生存时间 32 周, 中位生存时间 88 周。不良反应发生率总体上较 50mg、4/2 方案高一些。14 例 (23%) 需要减量到 25mg。药代动力学结果显示, 连续给药方法的舒尼替尼血药浓度稳定, 避免了 4/2 给药方案在间歇期血药浓度的大幅下降, 重要的是这样的给药方法中并未出现药物的蓄积。24 例患者已持续治疗超过 1 年^[13]。

Srinivas 等报告了舒尼替尼 37.5mg 连续给药治疗 108 例细胞因子失败的转移性肾癌的结果。47 (44%) 例患者需减量至 25mg, 但也有 29 (27%) 例患者剂量递增到了 50mg。与上述的 50mg、4/2 方案的 III 期临床结果比较, 这一研究的客观有效率 (19%) 较低, 但稳定 ≥ 6 个月的患者占 40%, 中位无进展生存时间 (8.3 个月) 相似^[14]。

2.2.3 其他肿瘤

在 I 和 II 期临床试验中, 舒尼替尼还显示出对乳腺癌、结直肠癌、神经内分泌肿瘤、前列腺癌、甲状腺癌及 GIST 以外的软组织肉瘤的抗肿瘤活性。

一项 II 期临床试验评估了舒尼替尼治疗 107 例无法手术切除的类癌或胰岛细胞瘤的疗效。结果, 66 例胰岛细胞瘤患者中有 11 例 (17%) 完全缓解 (PR), 56% 的患者疾病稳定 ≥ 6 个月; 41 例类癌患者种 1 例 (2%) PR, 56% 的患者稳定 ≥ 6 个月^[15]。Cohen 等报告, 舒尼替尼治疗难治性甲状腺乳头状癌、滤泡状癌和 Hurthle 细胞瘤的有效率 13% (4/31)^[16]。

舒尼替尼治疗晚期乳腺癌的疗效令人鼓舞。II 期临床试验中, 舒尼替尼单药治疗蒽环或紫杉类药物治疗中或治疗后 12 个月内失败的晚期乳腺癌有效率 11% (7/64), 临床受益率 (CR + PR + SD > 6 个月) 19% (12/64); 而舒尼替尼联合多西紫杉醇一线治疗 HER2 阴性的晚期乳腺癌, 有效率达到 72.2% (13/17)^[17]。

A6181003 研究评估了舒尼替尼单药治疗化疗失败的结直肠癌的疗效和安全性。结果显示既往未接受过贝伐单抗治疗患者的中位总生存时间为 10.2 (95% CI, 5.4-12) 个月^[18]。与历史对照比较, 这一结果令人鼓舞。目前已完成了舒尼替尼联合 FOLFIRI 一线治疗转移性结直肠癌的 I 期临床试验。

对 GIST 以外的软组织肉瘤, 舒尼替尼治疗有较高的疾病稳定率。Vigil 等报告舒尼替尼单药治疗 36 例 GIST 以外的软组织肉瘤, 包括横纹肌肉瘤、脂肪肉瘤和恶性纤维组织细胞增生症。结果 1 例 PR, 29 (80.6%) 例稳定。这一结果提示值得在 GIST 以外的软组织肉瘤中进一步评价舒尼替尼的疗效^[19]。

舒尼替尼联合多西紫杉醇和泼尼松治疗激素抗拒的前列腺癌的初步结果表明, 前列腺特异性抗原 (PSA) 有效率 50% (9/18), 13 例有可测量病灶者, 5 (39%) 例达到部分缓解^[20]。

3 不良反应

舒尼替尼的不良反应既有靶向药物以及抗血管

生成药物特有的不良反应, 也具有与化疗药物类似的血液学毒性和消化道反应。I 期临床试验中的剂量限制性毒性为疲乏、虚弱和血小板减少^[21]。

舒尼替尼一般的不良反应包括乏力、虚弱、发热和肌肉疼痛等, 其中乏力是最常见的不良反应, 3/4 度占 8% ~ 12%, 往往在治疗的第 2 周开始出现, 在间歇期末消失。皮肤毒性表现为手足综合征、皮疹和皮肤干燥。手足综合征的发生率 20%, 3/4 度占 5%。舒尼替尼可以引起毛发脱色, 这与其抑制色素细胞的 KIT 功能有关。消化道反应包括腹泻、恶心、呕吐和黏膜炎等。在肾癌的 III 期临床研究中, 腹泻发生率 53%, 3/4 度占 5%, 口腔黏膜炎的发生率 25%。血液学毒性常见, 中性粒细胞减少、贫血和血小板减少的发生率分别高达 72%、71% 和 65%, 其中 3/4 度分别占 12%、9% 和 8%。因此, 舒尼替尼治疗过程中应常规监测血常规。

此外, 高血压、出血、血栓栓塞性事件是舒尼替尼作为抗血管生成药物特有的不良反应。高血压发生率 20% 左右, 3/4 度占 8%。舒尼替尼可以引起左心室射血分数的下降, 发生率 10% 左右, 3/4 度占 2%。回顾性分析表明, 既往充血性心力衰竭病史、冠心病和低体重指数是发生左心室射血分数下降的危险因素。对心脏的影响还表现在可以引起 QT 间期的延长, 但发生率很低。QT 间期延长可以增加室性心律失常的风险, 包括扭转型室性心动过速 (发生率 $< 0.1\%$)。因此, 舒尼替尼应慎用于已知有 QT 间期延长、服用抗心律失常药物、心动过缓和电解质紊乱的患者。

舒尼替尼治疗过程中可出现淀粉酶、脂肪酶的升高和低磷血症, 但往往无临床相关的症状。甲状腺功能减低是舒尼替尼特有的不良反应, 发生率 3% ~ 4%, 几乎均为 1/2 度。引起甲状腺功能减低的原因不明, 可能与甲状腺局部的淋巴细胞浸润、碘摄取障碍和甲状腺过氧化酶活性被抑制有关。

4 总结和展望

舒尼替尼可以堪称是多靶点分子靶向药物的代表, 多靶向性以及对其靶点的强烈抑制作用决定

了其广谱的抗肿瘤活性,为一些对常规手段抗拒的肿瘤提供了新的治疗选择。舒尼替尼的抗肿瘤疗效值得在除了转移性肾细胞癌和 GIST 以外的多种肿瘤中继续深入研究。临床进一步的研究方向包括探索更合理和有效的给药方法、与化疗药物联合或与其他靶向药物的序贯应用。舒尼替尼的不良反应广泛,在治疗过程中应充分重视。

【参考文献】

- [1] 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
- [2] Chow LQ, Eckhardt SG. Sunitinib: from rational design to clinical efficacy. *J Clin Oncol*, 2007, 25 (7) 884-896
- [3] M. A. Amantea, B. E. Houk, C. Bello, et al. Population pharmacokinetics of sunitinib in Japanese and Western healthy volunteers, solid tumor, metastatic renal cell carcinoma (mRCC) and imatinib - resistant or - intolerant gastrointestinal stromal tumors (GIST) patients. *J Clin Oncol*, 2008, 26S: abstr 2522
- [4] Washington C, Eli M, Bello C, et al. The effect of ketoconazole (KETO), a potent CYP3A4 inhibitor, on SU011248 pharmacokinetics (PK) in Caucasian and Asian healthy subjects. *Proc Am Soc Clin Oncol*, 2003, 22 (138): abstr 553
- [5] Bello C, Houk B, Sherman S, et al. Effect of rifampin on the pharmacokinetics of SU011248 in healthy volunteers. *J Clin Oncol*, 2005, 23S: abstr 3078
- [6] Faivre S, Delbaldo C, Vera K, et al. Safety, pharmacokinetic, and antitumor activity of SU11248, a novel oral multitarget tyrosine kinase inhibitor, in patients with cancer. *J Clin Oncol*, 2006, 24 (1): 25-35
- [7] 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
- [8] Motzer RJ, Rini BI, Bukowski RM, et al. Sunitinib in patients with metastatic renal cell carcinoma. *JAMA*, 2006, 295 (21): 2516-2524
- [9] Figlin R. A, Hutson T. E, Tomczak P, et al. Overall survival with sunitinib versus interferon (IFN) - α as first - line treatment of metastatic renal cell carcinoma (mRCC). *J Clin Oncol*, 2008, 26S: abstr 5024
- [10] 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
- [11] Reichardt P, Kang Y, Ruka W, et al. Detailed analysis of survival and safety with sunitinib (SU) in a worldwide treatment - use trial of patients with advanced GIST. *J Clin Oncol*, 2008, 26S: abstr 10548
- [12] Heinrich M. C, Maki R. G, Corless C. L, et al. Sunitinib (SU) response in imatinib - resistant (IM - R) GIST correlates with KIT and PDGFRA mutation status. *J Clin Oncol*, 2006, 24, (18S): abstr 9502
- [13] George S, Blay J. Y, et al. Continuous daily dosing (CDD) of sunitinib (SU) in pts with advanced GIST: Updated efficacy, safety, PK and pharmacodynamic analysis. *J Clin Oncol*, 2008, 26S: abstr 10554
- [14] Srinivas S, Roigas J, Gillessen S, et al. Continuous daily administration of sunitinib in patients (pts) with cytokine - refractory metastatic renal cell carcinoma (mRCC): Updated results. *J Clin Oncol*, 2007, 25 (18S): abstr 5040
- [15] Kulke MH, Lenz HJ, Meropol NJ, et al. Activity of sunitinib in patients with advanced neuroendocrine tumors. *J Clin Oncol*, 2008, 26 (20): 3403-3410
- [16] Cohen E. E, Needles B. M, Cullen K. Jet al. Phase 2 study of sunitinib in refractory thyroid cancer. *J Clin Oncol*, 2008, 26S: abstr 6025
- [17] Mariani G, Cardoso F, Besse - Hammer T, et al. Sequential administration of sunitinib (SU) and docetaxel (D) in women with advanced breast cancer (ABC): an exploratory evaluation. *J Clin Oncol*, 2008, 26S: abstr 14534
- [18] Saltz LB, Rosen IS, Marshall JL, et al. Phase II trial of sunitinib in patients with metastatic colorectal cancer after failure of standard therapy. *J Clin Oncol*, 2008, 26 (3): 514
- [19] Vigil C. E, Chiappori A. A, Williams C. A, et al. Phase II study of sunitinib malate (SM) in subjects with metastatic and/or surgically unresectable non - GIST soft tissue sarcomas. *J Clin Oncol*, 26: 2008, 20 S: abstr 10535
- [20] George D. J, Liu G, Wilding G, et al. Sunitinib in combination with docetaxel and prednisone in patients with metastatic hormone - refractory prostate cancer (mHRPC) - preliminary results. *J Clin Oncol*, 26: 2008, 20 S: abstr 5131
- [21] Grünwald V, Heinzer H, Fiedler W. Managing side effects of angiogenesis inhibitors in renal cell carcinoma. *Onkologie*, 2007, 30 (10): 519-524