

NEŽELJENA DEJSTVA SUNITINIBA MANIFESTOVANA NA KOŽI KOD BOLESNIKA SA KARCINOMOM BUBREGA: STUDIJA SLUČAJ-KONTROLA

Bojana Petrović¹, Siniša Radulović² i Slobodan Janković¹

Sunitinib je mali, lipofilni, sintetički molekul, inhibitor tirozin-kinaze, receptora za vaskularni faktor rasta. Sunitinib sprečava aktivaciju tirozin-kinaze nakon njenog vezivanja za vaskularni faktor rasta.

U „*in vitro*“ i „*in vivo*“ uslovima, sunitinib inhibiše angiogenezu i sprečava širenje metastaze, koja zavisi od novoformiranih krvnih sudova. Odobren je od strane FDA (Američka agencija za hranu i lekove) u januaru 2006. godine, za lečenje bolesnika sa uznapredovalim karcinomom bubrežnih ćelija (RCC) ili bolesnika sa gastrointestinalnim stromalnim tumorima (GIST) otpornim na imatinib.

Pored ostalih neželjenih dejstava, manifestovale su se promene na koži u vidu deskvamacije kože na prstima šaka i stopala, kao i depigmentacija kose, obrva, brade i brkova.

Naša studija je dizajnirana sa ciljem da dokaže povezanost između primene sunitiniba i neželjenih dejstava manifestovanih na koži.

Studija je sprovedena kod bolesnika sa metastatskim karcinomom bubrega lečenih na Institutu za onkologiju i radiologiju Srbije u Beogradu. Prvu grupu čini 12 bolesnika (prosečne starosti 53.3 ± 11.1 godina) koji su uzimali sunitinib 50 mg dnevno, 4 nedelje („slučajevi“). Kontrolna grupa je sačinjena od 14 bolesnika (prosečne starosti 54.6 ± 9.8 godina) na standardnoj terapiji (interferon alfa (6 I.J. tri puta nedeljno) i vinblastin (10 mg dva dana u ciklusu)). Kontrolna grupa i grupa „slučajeva“ bolesnika poređene su po starosti, polu, stadijumu karcinoma i nefrektomiji.

Kod bolesnika koji su uzimali sunitinib, kod njih 11 (92%) razvile su se deskvamacije kože na prstima šaka i stopala i depigmentacija kose, obrva, brade i brkova. Dok se kod bolesnika u kontrolnoj grupi nisu javila dermatološka neželjena dejstva (OR = 143). Prisutnost hipertenzije, srčanih oboljenja i dijabetes melitusa u grupama nisu pokazale statistički značajne razlike ($p > 0.05$).

Postoji veoma značajna povezanost između primene sunitiniba kod bolesnika sa metastatskim karcinomom bubrega i zapaženih neželjenih promena na koži. *Acta Medica Medianae* 2009;48(3):5-8.

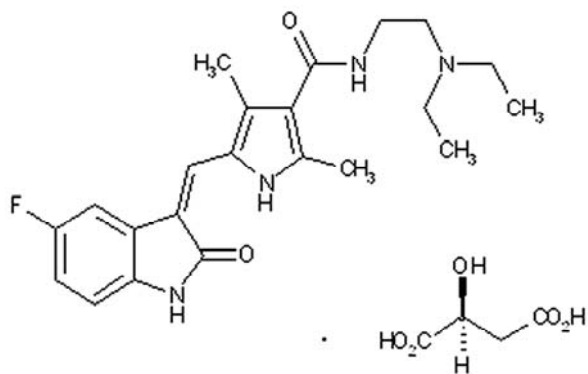
Ključne reči: sunitinib, deskvamacije kože, prsti, šaka, stopala, angiogeneza

Medicinski fakultet, Univerzitet u Kragujevcu, Srbija¹
Institut za onkologiju i radiologiju Srbije, Beograd, Srbija²

Kontakt: Bojana Petrović
Kestenova 1/8, 11000 Beograd
Tel.: 011/239-5922
E-mail:bojanapetrovich@yahoo.com

Uvod

Sunitinib je mali, lipofilni, sintetički molekul, inhibitor tirozin-kinaze, receptora za vaskularni faktor rasta. Sunitinib sprečava aktivaciju tirozin-kinaze nakon njenog vezivanja za vaskularni faktor rasta (1).



*Z)-N-[2-(dietilamino)etil]-5-[(5-fluoro-2-okso-1,2-dihidro-3H-indol-3-iliden)metil]-2,4-dimetil-1H-pirol-3-carboksamid(S)-2-hidroksisukcinat

Slika 1. Struktura sunitiniba

U „*in vitro*“ i „*in vivo*“ uslovima, sunitinib inhibiše angiogenezu i sprečava širenje metastaze, koja zavisi od novoformiranih krvnih sudova. Odobren je od strane FDA (Američka agencija za hranu i lekove) u januaru 2006. godine, za lečenje bolesnika sa uznapredovalim karcinomom bubrežnih ćelija (RCC) ili bolesnika sa gastrointestinalnim stromalnim tumorima (GIST) otpornim na imatinib (1). Primenjivan je u studijama širom sveta sa značajnom efikasnošću kod bolesnika sa pomenutim tumorima.

Generalno, sunitinib je veoma efikasan kod bolesnika sa pomenutim tumorima, ali sa neželjenim dejstvima koja su obično srednje ili umerene težine (2). Najčešća neželjena dejstva kod bolesnika na terapiji sunitinibom su mučnina, dijareja, depigmentacija, povraćanje (3). Međutim, postoje skoriji podaci o neželjenim dejstvima sunitiniba na koži, koja se manifestuju oštećenjem i deskvamacijom kože dlanova i/ili stopala kod bolesnika koji su bili izloženi većim dozama leka (≥ 75 mg na dan) (4,5).

Cilj

Cilj naše studije bio je da se istraži moguća povezanost između oštećenja i deskvamacije kože dlanova i/ili stopala i primene sunitiniba kod bolesnika sa metastatskim karcinomom bubrega.

Bolesnici i metode

Studijom su obuhvaćeni svi bolesnici sa metastatskim karcinomom bubrega lečeni na Institutu za onkologiju i radiologiju Srbije u Beogradu od 1. januara 2000. godine do 1. aprila 2007. godine. Ukupno je bilo 26 bolesnika. Prvu grupu čini 12 bolesnika koji su uzimali sunitinib (50 mg dnevno, 28 dana, zatim 14 dana pauza, 4 nedelje) („slučajevi“ u daljem tekstu). Kontrolna grupa je sačinjena od 14 bolesnika na standardnoj terapiji (interferon alfa (6 I.J. tri puta nedeljno, 4 nedelje) i vinblastin (10 mg dva dana u ciklusu)). U grupi „slučajeva“ bilo je 8 muškaraca i 4 žene (prosečne starosti 53.3 ± 11.1 godina), dok je u kontrolnoj grupi bilo 11 muškaraca i 3 žene (prosečne starosti 54.6 ± 9.8 godina).

Svi bolesnici su poređeni po starosti, polu, neželjenim dejstvima sunitiniba na koži, nefrektomiji, hroničnim oboljenjima (dijabetes melitus, hipertenzija, srčana oboljenja) i stadijumu karcinoma.

Statistika

U cilju određivanja rizika ispoljavanja neželjenih dejstava na koži u grupi bolesnika koji su uzimali sunitinib izračunali smo odds ratio (OR). Značajnost razlika između sunitiniba i kontrolne grupe u drugim karakteristikama bolesnika, testirana je Kolmogorov-Smirnov testom ili Studentovim t-testom za normalno distribuirane, neprekidne podatke (6). Pomoću višestruke logističke regresije (6) testirali smo međusobni uticaj godina i pola kod bolesnika koji su bili pod terapijom sunitiniba. Sva izračunavanja dobijena su pomoću SPSS statističkog softvera, verzija 10.

Rezultati

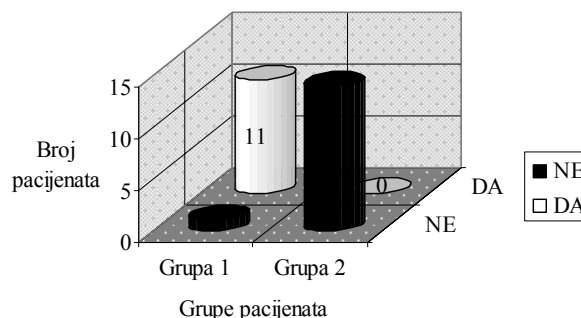
Tokom drugog od 3 ciklusa uzimanja sunitiniba, primećena su neželjena dejstva na koži kod 11 od 12 bolesnika. Pojave su se manifestovale tokom drugog ciklusa terapije, praćene oštećenjem i deskvamacijom kože dlanova i/ili stopala (Slika 2) i depigmentacijom kose, obrva, brade i brkova. Ove promene se nakon prestanka terapije smanjuju i povlače.



Slika 2. Oštećenje kože stopala uzrokovano sunitinibom

Dermatološki neželjena dejstva nisu se ispoljila kod bolesnika iz kontrolne grupe tokom, a ni posle terapije. Odds ratio za neželjena dejstva na koži povezana sa sunitinibom iznosi 143.0.

Grafički prikaz promena na koži



Grafik 1. Promene na koži

Razlike u grupama bolesnika u odnosu na starost, pol, nefrektomiju, dijabetes melitus, hipertenziju, srčana oboljenja i stadijum karcinoma nisu pokazale statistički značajne razlike između dve posmatrane grupe ($t=0.34$, $p=0.737$; $d=0.11$, $p=0.833$; $d=0.07$, $p=0.936$; 0.07 , $p=0.936$; $\chi^2=0.004$, $p=0.998$; $\chi^2=0.13$, $p=0.936$ i $d=0.21$, $p=0.552$) (Tabele 1,2,3,4).

Višestrukom logističkom regresijom dobijene su vrednosti $p=0.9256$ kod terapije sunitinibom, 0.9572 za pol i 0.9484 za starost > 50 godina, nepovoljan presek rezultata (β) vrednost je veoma mala (<0.0001) i nije se mogla upotrebiti za izračunavanje Odd ratio.

Tabela 1. Starost

	n	X	min	max	SD
grupa 1	12	53,25000	25,00000	65,00000	11,03816
grupa 2	14	54,64286	35,00000	71,00000	9,888666
Stude-ntov t test	t		p		
	0,3394		0,7372		

Tabela 2. Pol

parametri		grupa 1		grupa 2	
		n	%	n	%
Pol	muškarc	8	66,66	11	78,57
	žene	4	33,33	3	21,42
Kolmogorov-Smirnov test		d		p	
		0,11		0,8326	

Tabela 3. Stadijum karcinoma

parametri		grupa 1		grupa 2	
		n	%	n	%
stadijum karcinoma	C64	11	91,66	10	71,42
	C65	1	8,33	1	7,14
	C67			1	7,14
	C61			1	7,14
	C25			1	7,14
Kolmogorov-Smirnov test		d		p	
		0,21		0,5524	

Tabela 4. Ostale razlike između grupa

		grupa 1		grupa 2	
		n	%	n	%
nefrektomija	ne	0	0	1	7,14
	da	12	100	13	92,85
Kolmogorov-Smirnov test		d		p	
		0,07		0,9362	
		grupa 1		grupa 2	
		n	%	n	%
dijabetes melitus	ne	12	100	13	92,85
	da	0	0	1	7,14
Kolmogorov-Smirnov test		d		p	
		0,07		0,9362	
		grupa 1		grupa 2	
		n	%	n	%
hipertenzija	ne	7	58,33	8	57,14
	da	5	41,66	6	42,85
χ^2 test		χ^2		p	
		0,004		0,9982	
		grupa 1		grupa 2	
		n	%	n	%
srčana oboljenja	ne	6	50	8	57,14
	da	6	50	6	42,85
χ^2 test		χ^2		p	
		0,13		0,9362	

Diskusija

Tako je sunitinib relativno lišen hematoloških i gastrointestinalnih toksičnih efekata, tipičnih za klasične neoplastične činioce, čak kod 20% bolesnika ispoljila su se oštećenja na koži dlanova i/ili stopala (7). Ovaj sindrom, takođe, prati i klasične neoplastične činioce, kao što su fluorouracil ili doksorubicin, ali je i klinički upečatljivija reakcija kože stopala i dlanova koja se pojavljuje sa sunitinibom. Uobičajeni činioci uzrokuju pojavu rasprostranjenog crvenila i otoka, praćeni bolom na dlanovima i stopalima. U prethodnim kliničkim studijama, sunitinib je povezan sa osipom i deskvamacijom kože koja postaje podložna krvarenju (8,9).

Kod naših bolesnika se javilo fokusirano oštećenje kože, pretežno na njihovim stopalima, koje je jednoliko praćeno deskvamacijom. Lezije nisu stvarale mnogo bola bolesnicima i nisu uzrokovale diskontinuitet terapije. Depigmentacija kose je takođe bila fokusirana, srednjeg ili umerenog stepena.

U dostupnoj literaturi nisu nađeni publikovani izveštaji sa histološkim promenama kožnih lezija nakon uzimanja sunitiniba. Međutim, iz "in vitro" eksperimenata i „in vivo“ modela znamo da sunitinib sprečava migraciju endotelnih ćelija i primetno slabi tubularnu formaciju kapilara (10). Razmatrajući frekvenciju kožnih neželjenih pojava na dlanovima i stopalima (>10%) (11), čini se da su ove pojave uzrokovane samim mehanizmom dejstva sunitiniba, uobičajen kada sprečava metastaze ćelija karcinoma bubrega: inhibicijom rasta kapilara. Verovatno je obnova kapilara stopala i dlanova, izloženih visokim mehaničkim pritiskom tokom dnevnih aktivnosti, blokirana sunitinibom, navodeći na proliferaciju epidermisa i njegovu posledičnu deskvamaciju.

Lezije na dlanovima i stopalima zahtevaju samo pažljivu higijenu kože i ponekada blaže keratolitično sredstvo. Bolesnici bi trebalo da izbegavaju duge periode stajanja i hodanja, u cilju smanjenja trenja na iritiranim površinama (9).

Zaključak

Postoji veoma značajna povezanost između primene sunitiniba kod bolesnika sa metastatskim karcinomom bubrega i zapaženih neželjenih promena na koži.

U suprotnosti sa činjenicom da su uočeni neželjeni dermatološki efekti sunitiniba blaže prirode, dalje istraživanje njegove patofiziologije je neophodno kao preduslov za razvoj korisnih strategija za prevenciju ili redukciju njegovog intenziteta.

Literatura

1. Motzer RJ, Hutson TE, Tomczak P, Michaelson MD, Bukowski RM, Rixe O et al. Sunitinib versus interferon alfa in metastatic renal-cell carcinoma. *N Engl J Med* 2007;356(2):115-24.
2. Zarin D, Keselman A. Writing tip: registering a clinical trial in ClinicalTrials.gov. *Chest* 2007; 131(3):909-12.
3. Lam JS, Leppert JT, Belldegrun AS, Figlin RA. Novel approaches in the therapy of metastatic renal cell carcinoma. *World J Urol* 2005;23(3):202-12.
4. Motzer RJ, Bander NH, Nanus DM. Renal-cell carcinoma. *N Engl J Med* 1996;335(12):865-75.
5. Janzen NK, Kim HL, Figlin RA, Belldegrun AS. Surveillance after radical or partial nephrectomy for localized renal cell carcinoma and management of recurrent disease. *Urol Clin North Am* 2003;30(4): 843-52.
6. Fisher RI, Rosenberg SA, Fyfe G. Longterm survival update for high-dose recombinant interleukin-2 in patients with renal cell carcinoma. *Cancer J Sci Am* 2000;6:Suppl 1:S55-S7.
7. McDermott DF, Regan MM, Clark JI, Flaherty LE, Weiss GR, Logan TF, et al. Randomized phase III trial of highdose interleukin-2 versus subcutaneous interleukin-2 and interferon in patients with metastatic renal cell carcinoma. *J Clin Oncol* 2005;23(1):133-41.
8. Motzer RJ, Murphy BA, Bacik J, Schwartz LH, Nanus DM, Mariani T, et al. Phase III trial of interferon alfa-2a with or without 13-cis-retinoic acid for patients with advanced renal cell carcinoma. *J Clin Oncol* 2000;18(16):2972-80.
9. Motzer RJ, Michaelson MD, Redman BG, Hudes GR, Wilding G, Figlin RA, 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, Rini BI, Bukowski RM, Curti BD, George DJ, Hudes GR, et al. Sunitinib in patients with metastatic renal cell carcinoma. *JAMA* 2006(21); 295: 2516-24.
11. Motzer RJ, Bacik J, Murphy BA, Russo P, Mazumdar M. Interferon-alfa as a comparative treatment for clinical trials of new therapies against advanced renal cell carcinoma. *J Clin Oncol* 2002;20(1):289-96.

DERMATOLOGICAL ADVERSE EFFECTS OF SUNITINIB IN PATIENTS WITH RENAL CELL CARCINOMA: CASE-CONTROL STUDY

Bojana Petrović, Sinisa Radulović and Slobodan Janković

Sunitinib is small, lipophilic, synthetic molecule that interferes with tyrosine-kinase domain of vascular endothelial growth factor receptor, and prevents its activation after binding the vascular endothelial growth factor. Both *in vitro* and *in vivo*, sunitinib inhibits angiogenesis and suppresses growth of metastases, which depends on newly formed blood vessels. It was already approved by FDA (U.S. Food and Drug Administration) in January 2006 for treatment of advanced renal-cell cancer and imatinib-resistant gastrointestinal stromal tumours.

Among adverse effects, it causes skin desquamation on fingers and toes, whitening of hair, eyebrows, mustache and beard.

The aim of our study was to prove the causal relationship between sunitinib administration and skin adverse effects.

The study involved the patients with metastasized renal cell carcinoma treated at the Institute for Radiology and Oncology of Serbia, in Belgrade. There were twelve patients (mean age 53.3 ± 11.1 years) who took sunitinib 50 mg daily, for 4 weeks ("cases"). Control group was composed of fourteen patients (mean age 54.6 ± 9.8 years) on standard therapy with interferon alpha (6 MJ three times weekly) and vinblastine 10 mg, two days per cycle. The control patients were matched with "cases" by age, sex, phase of the disease and nephrectomy.

Out of patients who received sunitinib, eleven (92%) developed desquamation on fingers and toes, whitening of hair, eyebrows, mustache and beard, while none of the skin adverse effects was observed in the control group (OR=143). The distribution of hypertension, heart diseases and diabetes mellitus in the groups was not significantly different ($p > 0.05$).

There is a strong association between administration of sunitinib in patients with renal cell carcinoma and observed skin adverse effects. *Acta Medica Medianae* 2009;48(3):5-8.

Key words: sunitinib, hand-foot syndrome, angiogenesis