

Nintedanib (BIBF 1120) a szolid daganatok kezelésében: biológia és klinikai tapasztalatok áttekintése

Török Szilvia,¹ Cserepes T. Mihály,¹ Rényi-Vámos Ferenc,² Döme Balázs¹

¹Országos Korányi TBC és Pulmonológiai Intézet, Tumorbiológiai Osztály, ²Országos Onkológiai Intézet, Mellkassebészeti Osztály, Budapest

Az angiogenezis a daganatok növekedésének és áttétképzésének elengedhetetlen jelensége. A folyamat leglényegesebb regulátora a VEGF-, PDGF- és FGF-szignalizáció. Ezen útvonalak együttes gátlása potenciális terápiás haszonnal jár egyéb patológiai állapotok mellett a daganatos megbetegedésekben is. A jelen tanulmány a multi-target TKI-k egyikéről, a nintedanibról (BIBF 1120) kapott kísérletes és klinikai eredményeket foglalja össze. A vizsgálatok tanúsága szerint a nintedanib hatékonyan akadályozza a VEGFR-, PDGFR- és FGFR-jelátvitelt és az e receptorokat nagy mennyiségben expresszáló endothel- és simaizomsejtek, valamint pericyták osztódását és túlélését. Az in vitro kutatások és az in vivo xenograft kísérletek is ígéretes adatokat szolgáltatottak. A klinikai alkalmazásban a BIBF 1120 hatékonyan és jól tolerálhatónak tűnik különböző tumortípusokban, így tüdőrákban, nőgyógyászati tumorokban, prosztatákban, kolorektális tumorban és hepatocelluláris karcinómában. A legjellemzőbb mellékhatások a gasztrointesztinális tünetek és a májfunkciók reverzibilis változása. A nintedanib kombinációban alkalmazhatónak tűnik különböző tumortípusokban carboplatin, paclitaxellel, pemetrexeddel valamint docetaxellel. Jelenleg is számos klinikai vizsgálat teszteli a BIBF 1120 hatékonyságát. Magyar Onkológia 56:199-208, 2012

Kulcsszavak: angiogenezis, tirozinkináz-inhibitorok, BIBF 1120, szolid daganatok

Angiogenesis is essential for tumor growth and metastasis. The main regulators of the process are the signaling cascades of VEGF-, PDGF- and FGF receptors. Inhibition of these pathways holds potential therapeutic benefit not only for cancer patients, but also for the treatment of other diseases. This paper summarizes the experimental and clinical results of studies available so far on the multi-target tyrosine kinase inhibitor nintedanib (BIBF 1120). According to these studies, nintedanib effectively inhibits VEGFR-, PDGFR- and FGFR signalization and thus the proliferation and survival of cell types which highly express these receptors (i.e. endothelial and smooth muscle cells and pericytes). In vitro studies and in vivo xenograft experiments have provided promising results. In the clinical setting, BIBF 1120 seems to be effective and well tolerated in various tumor types, such as lung, prostate, colorectal and hepatocellular carcinoma, as well as in gynecological tumors. The main adverse events are gastrointestinal toxicities and the reversible elevation of liver enzyme levels. Nintedanib might also be combined with paclitaxel, carboplatin, pemetrexed and docetaxel. There are several ongoing clinical trials testing the efficacy of BIBF 1120.

Török S, Cserepes MT, Döme B. Nintedanib (BIBF 1120) in the treatment of solid cancers: an overview of biological and clinical aspects. Hungarian Oncology 56:199-208, 2012

Keywords: angiogenesis, receptor tyrosine kinase inhibitors, BIBF 1120, solid tumors

Levelezési cím: Dr. Török Szilvia, Országos Korányi TBC és Pulmonológiai Intézet, Tumorbiológiai Osztály, 1121 Budapest, Pihenő u. 1.
Telefon/Fax: (06-1) 391-3310, E-mail: szilvia.torok@koranyi.hu

Közlésre érkezett: 2012. július 23. • Elfogadva: 2012. augusztus 1.

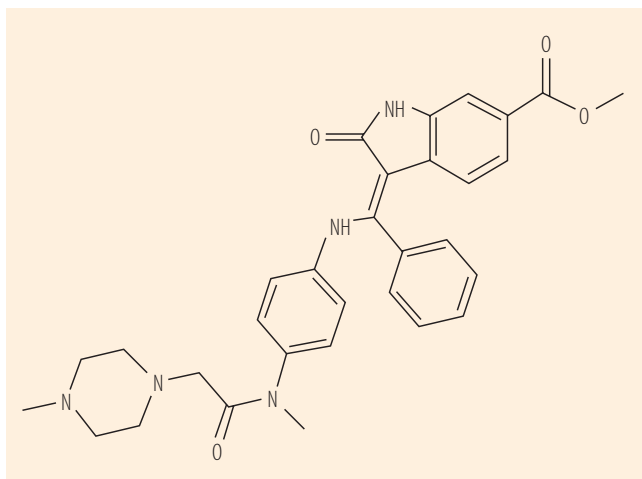
A tanulmány elkészítését a Boehringer Ingelheim RCV GmbH & Co KG Magyarországi Fióktelepe támogatta.

BEVEZETÉS

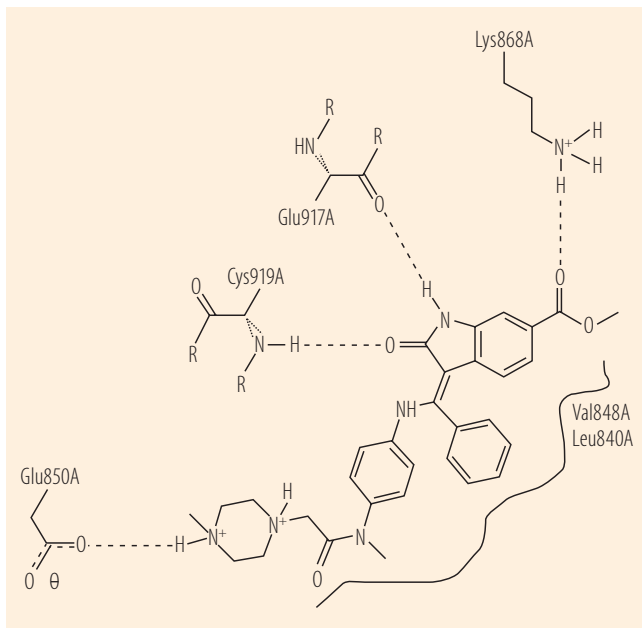
A nintedanib egy 6-metoxikarbonil-szubsztituált oxindol-származék (9), melyet a tirozinkináz affinitással rendelkező proangiogén receptorok gátlására fejlesztettek ki (1. ábra).

A kináz domén ATP-kötőhelyének terminális NH₂- és COOH-csoportjai közé ékelődik be, és azokkal hidrogénkötést létesít, ezzel akadályozva a receptorok foszforilációját (2. ábra). Így in vitro a BIBF 1120 hatéko-

1. ábra. A BIBF 1120 szerkezete



2. ábra. A BIBF 1120 kötődése a VEGFR-2 receptorhoz



nyan gátolja a VEGFR-1,-2,-3, a PDGFR- α és - β , az FGFR-1-4 receptorok kináz aktivitását, továbbá az FLT-3-t, valamint az Src család tagjait (1. táblázat) (6).

1. táblázat. A BIBF 1120 in vitro kinázgátló hatása

Kináz	IC50 (nMol/L)	Kináz	IC50 (nMol/L)
VEGFR-1	34±15	EGFR	>50000
VEGFR-2	21±13	HER2	>50000
VEGFR-2 (egér)	13±4	CDK1	>10000
VEGFR-3	13±10	CDK2	>10000
PDGFR α	59±71	CDK4	>10000
PDGFR β	65±7	Flt-3	26
FGFR-1	69±70	Lck	16±16
FGFR-2	37±2	Lyn	195±12
FGFR-3	108±41	Src	156±40
FGFR-4	610±117	InsR	>4000
IGF1R	>1000		

A NINTEDANIB IN VITRO HATÁSA KÜLÖNBÖZŐ SEJTVONALAKON

A BIBF 1120 által történő VEGFR-2-gátlás hosszútávú hatását NIH3T3 sejteken vizsgálták. Egy órás kezelés 50 nmol/L BIBF 1120-szal a VEGFR-2-foszforiláció legalább 32 órán át tartó gátlását eredményezte (6).

A különböző növekedési faktorokkal stimulált endothel-, simaizom- és pericyta-sejtvonalak proliferációját és túlélését szintén befolyásolja a nintedanib. Hilberg és munkatársai szerint a VEGF-függő endothelsejteken az angiokináz-inhibitor EC₅₀ <10 nmol/L mértékű növekedésgátlást és apoptózist eredményezett, mely hatás a MAPK és az Akt foszforilációs szintjének dóziszfüggő módosításával történt. A hasított kaszpáz-3, mint apoptózismarker szintje ugyancsak dóziszfüggően változott a vizsgálatok során. A bFGF-stimulált HUVEC sejtek esetében mind a MAPK és Akt foszforilációjának dóziszfüggő gátlása, mind a kaszpáz-3-szint koncentrációfüggő változása megfigyelhető volt, de a növekedésgátlás és az apoptózis csak egy nagyobb drogkoncentráció alkalmazása esetén jelentkezett. A MAPK és az Akt foszforilációját tekintve azonos hatás volt megfigyelhető a PDGF-BB-dependens pericyta- és simaizom-sejtvonalakon is, melyek EC <100 nmol/L növekedésgátlást mutattak, a pericyták esetében ugyanakkor nem jelentkezett kaszpáz-3-szint változás (2. táblázat) (6).

2. táblázat. A BIBF 1120 növekedésifaktor-függő proliferációgátlása

Sejtvonal	Sejttípus	Növekedési faktor	Növekedésgátlás EC50 (nMol/L)
Humán köldökzsinórvénából származó endothelsejt (HUVEC)	endothelsejt	VEGF bFGF	9±13 290±160
Humán bőr kapillárisából származó endothelsejt (HSMEC)	endothelsejt	VEGF	7±5
Szarvasmarha retinális pericyta (BRP)	pericyta	PDGF-BB	79±21
Humán izomból származó simaizomsejt (HUASMC)	simaizomsejt	PDGF-BB	69±29

Kulimova és munkatársai 14 különböző myeloid sejtvonalat vizsgáltak, és azt tapasztalták, hogy a BIBF 1120 dóziszfüggő módon gátolta a sejtvonalak kolóniaképzését. A nintedanib a legerőteljesebb hatást a Kasumi-1 myeloid leukémia sejtvonalon érte el (IC50=8 nmol/L), de erősen gátolta a Mono-Mac-1 és az NB-4 sejtvonalat is (IC50=40 és 100 nmol/L). A szer az érzékeny sejtvonalakon apoptózist is indukált (8).

Egy japán kutatócsoport hepatocelluláris karcinóma sejtvonalakon vizsgálta a szer növekedésgátló hatását, mely tapasztalataik szerint HLE, HLF, HepG2 és Huh7 sejtvonalakon mérsékelt (IC50: 2–5 µmol/L) volt (7).

IN VIVO TUMORMODELLEK

Hilberg és munkatársai fej-nyaki laphámrák (FaDu), vese-sejtes karcinóma (Caki-1), kolorektális (HT-29), petefészek (SKOV-3), nem-kissejtes tüdőrák (Calu-6), nagysejtes tüdőrák (H460) és prosztatata (PAC-120) tumorxenograftok nőstény egerekbe, valamint GS-9L sejtek F344 Fischer patkányba injektálását követően különböző dózisos alkalmazásával vizsgálták a BIBF 1120 hatását. A drog jól tolerálható volt, tumornövekedés-gátlást tapasztaltak a szer hatására a vese-sejtes karcinóma-, a kolorektális tumor-, a petefészekrák-, a nem kissejtes tüdőrák-, a prosztatarák- és a fej-nyaki laphámrákos xenograft modellekben. Ez utóbbi vizsgálati csoportban 27 és 11%-os kezelt/kontroll (T/C) rátát tapasztaltak az 50 illetve a 100 mg/kg dózis hatására. A patkány-tumor-modellben 50, 25 és 10 mg/kg gyógyszer mennyiség alkalmazása 30%, 45% és 74% T/C értéket eredményezett (6). A tumor perfúziójára és az érpermeabilitásra gyakorolt hatást fej-nyaki laphámrákos (FaDu) sejtek nude egerbe való injektálásával vizsgálták. 72 órás napi egy adag orálisan alkalmazott BIBF 1120 100 mg/kg dózisban szignifikáns különbséget eredményezett mind a tumor perfúziójában, mind a permeabilitásban a nem kezelt kontrollal, valamint a kezelés előtti állapottal összevetve is. Ugyanilyen vizsgálati protokoll szerint öt napig kezelt állatok ér-sűrűsége 76%-kal kevesebb volt a kontrollhoz viszonyítva.

A PDGFR-β-pozitív fali sejtek mennyisége 64%-kal redukálódott a kezelés hatására (6).

Kudo és munkatársai HepG2 hepatocelluláris karcinóma xenograftokon napi 50 illetve 100 mg/kg BIBF 1120 kezelés hatását vizsgálták a tumorméretre és az angiogenezisre. Két hetes kezelést követően azt tapasztalták, hogy mindkét dózis szignifikánsan csökkentette a tumorméretet, a T/C érték 36% és 42% volt 50 illetve 100 mg/kg BIBF 1120 alkalmazása esetén (7).

FARMAKOKINETIKA

A nintedanib farmakokinetikai karakterisztikáját, metabolizmusát, kiválasztását és tömegegyensúlyát radioaktívan jelölt 100 mg egyszeri dózisu nintedanib alkalmazásával vizsgálták nyolc egészséges férfin. A kísérlet öt résztvevőjénél jelentkezett bármilyen mellékhatás, melyek mind visszafordíthatóak voltak. A jelentkező toxicitások közül mindössze kettőt (hányinger és gyengeség) tulajdonítottak a kutatók a vizsgált gyógyszernek. A szer felszívódása gyors volt, 15 perccel a beadás után már detektálható koncentrációban volt jelen a plazmában, míg a maximális plazmakoncentrációt (10,5 ng/mL) átlagosan 1,3 óra után érte el. Az átlagos féleletidő 13,7 óra volt. A szer teljes testre számított clearance-e 16300 mL/min. A szer magas látszólagos eloszlási térfogattal rendelkezett (19300 L a terminális fázisban), mely magas szöveti gyógyszereloszlást feltételez. Ezeket az adatokat némi elővigyázatossággal kell kezelni, mivel a BIBF 1120-nak mindmáig pontosan ismeretlen a teljes biológiai hozzáférhetősége a humán szervezetben. A gyógyszer beadása utáni első 12 órában tapasztalt görbe alatti területe 61,3 ng × h/mL volt. A szer metabolizmusának leggyakoribb útja a metilészter hasítása, melynek eredményeként a BIBF 1120 a bélfalban BIBF 1202-vé alakul át, majd ez egy glükuronsavhoz konjugálva 1-O-acilglükuroniddá alakul. Az átalakulás egyéb útjai során a nintedaniból N-demetilációval BIBF 1053 képződik, vagy a piperazin rész oxidálódik, majd konjugálódik. Az orálisan alkalmazott nintedanib főként a széklettel ürül a szervezetből. A kí-

3. táblázat. Monoterápiaként alkalmazott BIBF 1120 dozírozása fázis I vizsgálatokban

Tumortípus	Alkalmazott dózisek (mg)	Maximálisan tolerálható dózis (mg)	Referencia
Előrehaladott szolid tumor	1x100, 1x200, 1x300, 1x400, 1x450 2x250	1x400 2x250	10
Előrehaladott szolid tumor	1x50, 1x100, 1x150, 1x200, 1x250, 1x300, 1x450 2x150, 150+200, 2x200, 2x250, 2x300	1x250 2x250	11
Előrehaladott szolid tumor	2x150, 2x200, 2x250	2x200	12
Előrehaladott hepatocelluláris karcinóma	2x100, 2x150, 2x200	2x200	14

sérletben beadott anyag kevesebb, mint 0,2%-a választódott ki a vizelettel az első 72 óra alatt. A tömegegyensúly-vizsgálat tanúsága szerint a gyógyszer 94,7%-a választódott ki 168 órával a beadást követően, de mivel a jelzett anyag 92,4%-át 96 óra alatt visszanyerték a vizelettel és a széklettel, így a tömegegyensúlyt 96 óra alatt teljesnek találták (17).

Az egészséges jelentkezőkön végzett kutatás mellett Stopfer és munkatársai 124, különböző fázis I vizsgálatokban szereplő betegen is elvégezték a BIBF 1120 farmakokinetikai analízisét. A páciensek eltérő dózisu és sémájú kezelést kaptak, ezért az eredmények közt igen nagy a variabilitás. Mindent összevetve a szer felszívódására vonatkozó medián t_{max} érték 1 és 4 óra közé esett. A maximális plazmakoncentráció illetve a szer felvétele dózisfüggően változott egyszeri dózis alkalmazásánál, és rendkívül variabilis volt minden koncentrációban a napi kétszeri kezelést kapók között. A nintedanib terminális féleletideje 7 és 19 óra közt változott. A terminális fázisban 8000–25000 L lát-szólagos eloszlási térfogattal rendelkezett a szer, mely magas szöveti gyógyszereloszlást feltételez. A BIBF 1120 teljes testre számított clearance-e magas volt, 8000–23000 mL/min. A steady-state állapotot az első gyógyszeradás utáni 9 napon belül érte el a szer (18).

DOZÍROZÁS

Egy fázis I vizsgálatban előrehaladott, kiújult szolid tumorral rendelkező japán betegek között napi kétszeri alkalmazásban 150–250 mg dózisban tesztelték a nintedanib hatását. Mivel a napi kétszer 200 mg-ot kapó páciensek negyedénél, míg a 250 mg-os csoport felénél dózislimitáló grade 3–4 AST-, ALT- és γ -glutamil-transzpeptidáz szint emelkedés volt megfigyelhető, a naponta kétszer 200 mg gyógyszer mennyiséget határozták meg maximálisan tolerálható dózisként (12). Egy másik, előrehaladott szolid tumoros betegek körében végzett vizsgálat bebizonyította, hogy napi kétszeri gyógyszeradagolás dózisemelést tesz lehetővé, de napi 2x250 mg maximálisan tolerálható dózis

mellett is a napi 2x200 mg BIBF 1120 adagolás tűnik az ideálisan alkalmazott gyógyszer mennyiségnek (11). Egy hasonló betegpopuláción készült felmérés a maximálisan tolerálható gyógyszer mennyiséget a napi egyszeri 400 mg vagy a kétszer alkalmazott 250 mg dózisban határozta meg (10). Egy hepatocelluláris karcinómás betegek körében végzett kísérletben a betegetek májenzim szintjük, valamint Child Pugh stádiumuk szerint osztották csoportokba és kezelték elsövonalon napi kétszeri 100/150/200 mg nintedanibbal. A vizsgálat bebizonyította, hogy azon betegek körében, akiknek az ALT-, AST-értéke nem magasabb, mint a normális szint felsö határának kétszerese, és az A típusú Child Pugh csoportba tartoznak, 2x200 mg nintedanib alkalmazása biztonságos és jól tolerálható (14) (3. táblázat).

Mivel a nintedanib metabolizációja során csak az átalakulások 5%-a zajlott citokróm P450-függő módon, valamint az egyéb fő gyógyszermetabolizáló enzimek működésével (mint pl. a CYP3A4 vagy a CYP2D6) sem mutat összefüggést, így valószínűtlen, hogy kombinációban alkalmazva gyógyszerkölcsonhatás lépne fel a különböző szerek közt. Ezt bizonyítják azok a fázis I vizsgálatok, melyek szerint a nintedanib biztonságosan alkalmazható paclitaxellel és carboplatinval előrehaladott nőgyógyászati tumorok és NSCLC kezelésére, másodvonalon pemetrexeddal NSCLC terápiájaként, előrehaladott hormonrefrakter prosztatarák esetében pedig docetaxellel és prednizolonnal kombinálva. Paclitaxellel+carboplatinval és pemetrexeddal a napi 2x200 mg a legmagasabb alkalmazható dózismennyiség, míg a prosztatarákos betegek körében docetaxellel és prednizolonnal kombinálva 2x250 mg (2, 4, 5, 10), (4. táblázat).

MELLÉKHATÁSOK

A nintedanib alkalmazását a betegek többségénél mérsékelt formában jelentkező és az esetek többségében könnyen kezelhető mellékhatásprofil jellemzi. A gyógyszer alkalmazásával járó toxicitások többsége gasztrointesztinális

4. táblázat. Kombinációban alkalmazott BIBF 1120 dozírozása fázis I vizsgálatokban

Tumortípus	Alkalmazott dózisok (mg)	Kombinált szer	Maximálisan tolerálható dózis (mg)	Referencia
Előrehaladott, terápia-naív NSCLC	2x50, 2x100, 2x150, 2x200 (2–21. nap)	paclitaxel 200 mg/m ² + carboplatin AUC=6 (1. nap)	2x200	3
Platina-bázisú kemoterápián átesett NSCLC	2x100, 2x150, 2x200, 2x250 (2–21. nap)	pemetrexed 500 mg/m ² (1. nap)	2x200	4
Előrehaladott nőgyógyászati tumor	1x100, 2x150, 2x200, 2x250 (2–21. nap)	paclitaxel 175 mg/m ² + carboplatin 5 min x mg/ml (1. nap)	2x200	5
Előrehaladott kemo-naív HRPC	2x100, 2x150, 2x200, 2x250 (2–21. nap)	docetaxel 75 mg/m ² (1. nap) + prednizolon 2x5 mg/nap (folyamatos)	2x250	15

tünetek formájában jelentkeznek, melyek nagyrészt grade 1–2 súlyosságúak. Emellett jellemző a májenzimek szintjének (AST, ALT, GGT) reverzibilis emelkedése, melyek a dózislimitáló toxicitások jelentős részét teszik ki. Magasabb dózisú gyógyszer alkalmazása több grade 3–4 szintű mellékhatást eredményez. A nintedanib toxicitási profilját a többi angiogenezis-inhibitorral összevetve elmondható,

5. táblázat. A BIBF 1120 leggyakoribb mellékhatásai fázis I vizsgálatokban (grade 1-4 toxicitás előfordulása a betegpopulációban %-ban / grade 3-4 toxicitás a betegpopulációban %-ban)

Hasmenés	62/10	35/4	100/27	44/2	33/0	58/0
Hányinger	43/0	62/4	67/0	69/3	38/0	33/0
Hányás	24/0	35/4	53/0	46/2	57/0	33/0
Anorexia	29/0	54/8	20/0	3/0	52/0	
Felső hasi fájdalom	19/0				19/0	8/0
Hajhullás	19/0		87/0			8/0
Emelkedett ALT-szint	19/10	27/12	27/27	7/5	62/29	
Emelkedett AST-szint	14/10	19/0	20/20		57/14	17/8
Emelkedett GGT-szint	14/10		13/13	7/5	57/29	
Fejfájás	10/0	15/0	27/0	7/0		
Dyspepsia	10/0	15/0		7/0		8/0
Rash	10/0	39/0	27/0		14/0	
Fáradtság		65/23	60/7	20/0	52/5	17/0
Hasi fájdalom		23/8	40/0	3/0	14/0	8/0
Referencia	2	4	5	11	12	14

hogy a nintedanib alkalmazása esetén kevesebb esetben lép fel magas vérnyomás, hematológiai toxicitás, vérzés vagy bőrelváltozás. A nintedanib alkalmazásának tulajdonítható halálos mellékhatás a fázis I vizsgálatok alatt nem lépett fel (2, 4, 5, 11, 12, 14) (5. táblázat).

A NINTEDANIB HATÉKONYSÁGA AZ EGYES TUMORTÍPUSOKBAN

Tüdőrák

A BIBF 1120 hatékonyságát pemetrexeddel kombinálva egy fázis I vizsgálatban kutatták korábbi kezelésen már átesett NSCLC-s betegek körében. A kezelési séma szerint az 1. nap intravénásan 500 mg/m² pemetrexedet és a 2–21. nap BIBF 1120-at kaptak a betegek. Napi 2×100 mg volt a nintedanib kezdődóisa, melyet (2×) 50 mg-onként emeltek, amennyiben nem lépett fel dózislimitáló toxicitás. A tervezett minimálisan négy ciklus kezelés után, akiknél ez hatékonynak bizonyult, tovább folytathatták a BIBF 1120 kúrát, immár monoterápiaként. A 26 páciensből 9 kapta meg a négy ciklus kezelést és 7 folytatta a BIBF monoterápiát, egyikük több mint három éven át. Az 500 mg/m² pemetrexed standard dózis mellett 2×200 mg BIBF 1120 volt a maximálisan tolerálható mennyiség. A 26 betegből egy páciens a 2×100 mg BIBF 1120-at kapó csoportban teljes regressziót ért el a vizsgálat kezdetétől számított 44. napra, amely eredmény több mint három évvel a terápia kezdete után változatlanul fennállt. A páciensek felénél stabilizálódott a betegség a kezelés hatására, míg nyolc betegnél progresszió volt észlelhető. A medián progressziómentes túlélés 5,4 hónap volt. Dózislimitáló toxicitásként emelkedett ALT/AST-szint és gasztrointesztinális mellékhatások voltak jellemzőek. Az emelkedett májenzimszint minden esetben korrigálható volt. A mellékhatások általában grade 1–2 szintűek voltak, de a betegek majdnem fele

tapasztalt grade 3 toxicitást, mely ebben a vizsgálatban a legsúlyosabbnak bizonyult. A leggyakoribb komoly mellékhatás a pneumónia volt. A gyógyszer hatására fellépő vérzések mérsékeltek és kezelhetőek voltak, és egyikük sem laphámrákos betegnél történt. Egyetlen páciensnél lépett fel magas vérnyomás (4). Egy másik fázis I vizsgálatban korábban terápiát még nem kapott, előrehaladott NSCLC-s betegeket kezeltek 200 mg/m² carboplatinnal és paclitaxellel (AUC=6) valamint különböző dózisú BIBF 1120-szal. Az előre tervezett 6 ciklust követően 10 beteg kapott nintedanibot monoterápiaként. A kezelés végeztével 17 páciensből 7-nél tapasztaltak részleges választ, 10-nél pedig betegségstabilizációt. Az első kezelési fázisban öt esetben dózislimitáló toxicitást tapasztaltak, két esetben májenzimszint-emelkedést, egy-egy esetben pedig trombocitopéniát, hasi fájdalmat és rash-t (3).

Egy lokálisan előrehaladott vagy metasztatikus, korábban platina-bázisú kezelésen átesett NSCLC-s betegek körében végzett fázis II vizsgálat a nintedanib-monoterápia hatékonyságát hasonlította össze napi kétszeri 150 vagy 250 mg dózisban. A medián progressziómentes túlélés szempontjából nem mutatkozott különbség a két kar között (48 vs. 53 nap), de ECOG státusz szerint osztályozva a 0–1 csoport 11,6 hetes PFS-sel rendelkezett szemben az ECOG 2 csoport 6 hetes progressziómentes túlélésével ($p=0,0002$). Nem mutatkozott különbség a PFS-ben a laphámrákos, illetve az egyéb hisztológiájú páciensek között. Szignifikáns különbséget nem tapasztaltak a teljes túlélés tekintetében sem a két különböző dózist kapó kar között (20,6 vs. 29,7 hét), de az ECOG 0–1 csoport medián teljes túlélése jóval átlag feletti, 37,7 hét volt. A halás végkimenetel szignifikánsan összefüggött a kezdeti tumormérettel, az ECOG státusszal és a májmetasztázisok számával. Betegségstabilizációt, részleges vagy teljes választ a betegek 46%-ánál tapasztaltak, ez az arány az ECOG 0–1 csoportban 59% volt, de nem mutatkozott különbség a dózisokat figyelembe véve. Minden beteg tapasztalt mellékhatást a szer alkalmazásának következtében, ezek főként grade 1–2 szintű gasztrointesztinális történések, valamint emelkedett ALT-, AST-szintek voltak. A magasabb dózis alkalmazása több grade 3–4 szintű toxicitást eredményezett, és ebben a koncentrációban jelentkezett az AST/ALT-szintemelkedés is, amely minden esetben visszafordítható volt. A planocelluláris és az egyéb NSCLC-s páciensek mellékhatásprofiljában megmutatkozó különbség a laphámrákos betegek magasabb arányú grade 3–4 toxicitási rátájában mutatkozott meg. Grade 2-nél erősebb magas vérnyomás, hematológiai toxicitás és bőrelváltozás nem lépett fel. A betegek kevesebb, mint 20%-ánál a kezelés szüneteltetése vagy befejezése volt szükséges a fellépő mellékhatások miatt (16).

Jelenleg is számos tanulmány vizsgálja a nintedanib hatékonyságát tüdőrákban. Ezek közül kettő (NCT00979576, NCT00876460) előrehaladott stádiumú japán betegek körében kutatja a szer hatását pemetrexeddel vagy docetaxellel kombinálva. A LUME-Lung kísérletsorozat első tagja (NCT00805194) a BIBF 1120+docetaxel kombinációt vizsgálja a csupán docetaxelt kapó csoporthoz képest. A LUME-Lung 2 (NCT00806819) a pemetrexed-monoterápiát veti össze a pemetrexed BIBF 1120-szal való kombinálásával. Ez utóbbi vizsgálat zajlik hazánkban. A LUME-Lung 3 vizsgálat (NCT01346540) gemcitabin- és ciszplatin-kezelés mellett teszteli a szert. A nintedanib SCLC-re gyakorolt hatását szintén klinikai vizsgálat kutatja (NCT01441297) (19).

Nőgyógyászati tumorok

Egy fázis I vizsgálatban különböző nőgyógyászati tumorokon (epiteliális petefészekrák, endometriális karcinóma, kevert mezenhimális tumor, méhnyakrák) tesztelték a nintedanib hatását. Az 1. napon a páciensek paclitaxelt (175 mg/m²) és carboplatint (AUC 5 min mg/ml) kaptak, a 2–21. napon pedig napi kétszeri 100/150/200/250 mg dózisban nintedanibot. Hat ciklus kombinált kezelés után a progressziómentes betegek további 4×28 napi BIBF 1120-monoterápiában részesülhettek. A maximálisan tolerálható dózis napi kétszeri 200 mg nintedanib volt a vizsgált kemoterápiás szerekkel alkalmazva. Az első terápia alatt három páciens észlelt dózislimitáló toxicitást, ketten a 250 mg nintedanibot kapó csoportban emelkedett AST-, ALT-szinteket, egy beteg pedig a 200 mg-os karban hasmenést. A további kezelési időszakban még 6 DLT történt, 2 emelkedett májenzimszint illetve trombocitopénia, egy-egy pedig neutropénia, illetve lázas neutropénia formájában. Az egész vizsgálat folyamán a betegek 32%-ánál lépett fel kórházi kezelést igénylő toxicitás. A leggyakoribb mellékhatásként gasztrointesztinális tüneteket tapasztaltak, főként grade 1–2 formában, emellett izomfájdalom és hajhullás jelentkezett. Ugyanakkor a monoterápiás időszakban tapasztalt mellékhatások különböztek a kombinált kezelés alatt észleltektől, előbbiben kevesebb gasztrointesztinális történést és szöveti károsodás fordult elő. A májenzimek szintjében bekövetkezett emelkedés mértékétől eltekintve nem volt számottevő különbség a toxicitásokat tekintve a különböző nintedanib-dózist kapó csoportok között. Az egész vizsgálatban egyetlen esetben lépett fel magas vérnyomás mellékhatásként a 2×200 mg dózisú csoportban, grade 2-es toxicitás formájában (5).

Egy fázis II vizsgálatban 84, kemoterápián átesett és arra reagáló petefészekrákos pácienszt vizsgáltak. A betegeket két karba osztották, az egyikben napi kétszeri 250 mg BIBF 1120-, a másikban placebo-terápiát kaptak. A placebo karban 12 hét után több beteg kényszerült a kezelés befejezésére,

6. táblázat. A fő antiangiogén receptor-tirozinkináz-inhibitorok összehasonlítása

RTKI	A szer főbb célpontjai és a hozzájuk tartozó IC50 (nM)	Fejlesztés fázisa a főbb tumortípusokban	Fejlesztő cég
Axitinib	VEGFR-1: 0,1 VEGFR-2: 0,2 PDGFR- α : 5 PDGFR- β : 1,6 c-KIT: 1,7	fázis 1: gyomorrák fázis 2: kolorektális karcinóma, hepatocelluláris karcinóma, NSCLC, emlőrák, malignus mezotelióma, melanóma, prosztatarák, glioblasztóma, fej-nyaki daganatok, pajzsmirigyrák fázis 3: vesesejtes karcinóma, hasnyálmirigy-tumor	Pfizer
Cediranib	VEGFR-1: 5 VEGFR-2: <1 VEGFR-3: <3 PDGFR- α : 36 PDGFR- β : 5 FGFR-1: 26 c-KIT: 2 EGFR: 1600 c-Src: 130	fázis 1: gyomorrák, központi idegrendszer tumorai, fej-nyaki daganatok fázis 2: emlőtumor, vesetumor, prosztatarák, GIST, májtumor, malignus mezotelióma, pajzsmirigyrák, melanóma, nőgyógyászati tumorok fázis 3: kolorektális karcinóma, NSCLC, glioblasztóma, ováriumtumor, epeút tumorai	AstraZeneca
Nintedanib	VEGFR-1: 34 VEGFR-2: 21 VEGFR-3: 13 PDGFR- α : 59 PDGFR- β : 65 FGFR-1: 69 FGFR-2: 37 FGFR-3: 108 FLT-3: 26 Lck: 16 Lyn: 195 c-Src: 156	fázis 2: kolorektális karcinóma, emlőrák, prosztatatumor, AML, hepatocelluláris karcinóma, SCLC, glióma, glioblasztóma, endometriális karcinóma fázis 3: NSCLC, ováriumtumor, epeút tumorai	Boehringer Ingelheim
Motasenib	VEGFR-1: 2 VEGFR-2: 3 VEGFR-3: 6 PDGFR- β : 84 c-KIT: 8 RET: 59	fázis 1: limfóma, kolorektális karcinóma fázis 2: NSCLC, emlőrák, neuroendokrin tumorok, GIST, pajzsmirigyrák, nőgyógyászati tumorok	Amgen
Pazopanib	VEGFR-1: 10 VEGFR-2: 30 VEGFR-3: 47 PDGFR- α : 71 PDGFR- β : 84 FGFR-1: 140 FGFR-3: 130 c-KIT: 74 c-Fms: 146	fázis 1: hepatocelluláris karcinóma, kolorektális karcinóma fázis 2: neuroendokrin tumorok, fej-nyaki daganatok, gyomorrák, hasnyálmirigyrák, GIST, pajzsmirigyrák, myeloma multiplex, glióma, AML, mezotelióma, melanóma, prosztatarák, emlőtumor, cervixtumor, húgyúti tumorok fázis 3: ovárium- és petevezető-tumorok, NSCLC fázis 4: vesesejtes karcinóma FDA által engedélyezve előrehaladott vesesejtes karcinómában	GlaxoSmith-Kline

6. táblázat. A fő antiangiogén receptor-tirozinkináz-inhibitorok összehasonlítása (folytatás)

RTKI	A szer főbb célpontjai és a hozzájuk tartozó IC50 (nM)	Fejlesztés fázisa a főbb tumortípusokban	Fejlesztő cég
Sorafenib	VEGFR-2: 15 VEGFR-3: 20 PDGFR-β: 57 FGFR-1: 580 B-Raf: 22 C-Raf: 6 c-KIT: 68 FLT-3: 58	fázis 1: hasnyálmirigyrák fázis 2: gyomorrák, fej-nyaki daganatok, emlőtumor, leukémia, glióma, glioblasztóma, mezotelióma, neuroendokrin tumorok, prosztatarák, GIST, kolorektális karcinóma, cervix- és ováriumtumorok fázis 3: NSCLC, melanóma, pajzsmirigyrák fázis 4: vesesejtes karcinóma, hepatocelluláris karcinóma FDA által engedélyezett előrehaladott vesesejtes karcinómában és irreszekábilis hepatocelluláris karcinómában.	Bayer
Sunitinib	VEGFR-2: 9 PDGFR-β: 8 FGFR-1: 830 RET: 224	fázis 2: fej-nyaki daganatok, neuroendokrin tumorok, glioblasztóma, húgyúti tumorok, SCLC, nyelőcsőrák, melanóma, myeloma multiplex, mezotelióma, gyomorrák, cervix-, ovárium- és petevezető-tumorok, AML, ALL fázis 3: emlőtumor, hepatocelluláris karcinóma, prosztatarák, hasnyálmirigyrák, kolorektális karcinóma fázis 4: vesesejtes tumor, GIST, NSCLC, PNET FDA által engedélyezve progrediáló vagy imatinib-rezisztens GIST-ben, előrehaladott vesesejtes karcinómában és irreszekábilis, lokálisan előrehaladott vagy metasztatikus jól differenciált PNET esetében.	Pfizer
Vandetanib	VEGFR-1: 1600 VEGFR-2: 40 VEGFR-3: 110 PDGFR-β: 1100 FGFR-1: 3600 EGFR: 500	fázis 2: glioblasztóma, gliosarkóma, epeúti tumorok, hepatocelluláris karcinóma, kolorektális karcinóma, fej-nyaki daganatok, myeloma multiplex, emlőtumor, ováriumdaganatok, prosztatarák, vesesejtes karcinóma, húgyúti daganatok, mezotelióma fázis 3: NSCLC fázis 4: pajzsmirigyrák FDA által engedélyezve irreszekábilis, lokálisan előrehaladott vagy metasztatikus medulláris pajzsmirigyrákban.	AstraZeneca
Vatalanib	VEGFR-1: 77 VEGFR-2: 37 VEGFR-3: 660 PDGFR-β: 580 c-KIT: 730 c-Fms: 1400	fázis 2: neuroendokrin tumorok, AML, CML, limfóma, myeloma multiplex, központi idegrendszeri tumorok, prosztatarák, NSCLC, mezotelióma, melanóma, hasnyálmirigy-tumor, emlőtumor fázis 3: kolorektális karcinóma	Novartis

főként progresszió miatt, míg az aktív szert kapó csoportban 15 beteg dóziscsökkentésre szorult. 150 mg nintedanib napi kétszer már tolerálhatónak bizonyult azok között a páciensek között is, akik hepatotoxicitás (11/15), hasmenés (2/15) vagy hasmenés és hányinger egyidejű fennállása (2/15) miatt dóziscsökkentésre szorultak. A vizsgálat 36 hete után 5 beteg a nintedanib-terápiát kapók közül progressziómentes maradt és jól tolerálta a terápiát, közülük négy folytatta a kezelést az aktív szerrel. A 36. hét utáni analízis azt mutatta, hogy a nintedanib kar 16,3%-a, míg a placebo csoport 5%-a maradt progressziómentes ezen időszakban. A grade

3 mellékhatások aránya 34,9% volt a nintedanib- és 27,5% a placebo karban, míg grade 4-es toxicitás nem lépett fel a vizsgálatban. Az aktív szert kapó csoportban több hasmenés, hányinger és hányás fordult elő, valamint szignifikánsan több páciens tapasztalt májenzimszint (AST, ALT, GGT) emelkedést az aktív szerrel kezelték közt (51,2% vs. 7,5%). Egyik csoportban sem jelentkezett halálos mellékhatás (9).

Jelenleg két, pácienseket toborzó fázis I vizsgálat zajlik platinaszenzitív, relapszuson átesett petefészekrákos, petevezető- vagy primer peritoneális tumorra rendelkező betegek körében (NCT01329549 és NCT01314105). Ezekben

a carboplatin és PLD (pegilált liposzomális doxorubicin) kombinált kezelés nintedanibbal való kiegészítésének hatását vizsgálják. Egy másik kutatás (NCT01015118) előrehaladott petefészekrákos betegek körében paclitaxel és carboplatin kombinációban teszteli a szert (19).

Prosztatarák

Egy fázis I vizsgálatban docetaxellel és prednizolonnal kombinálva vizsgálták a nintedanib hatását metasztatikus, kemoterápiát nem kapott, hormonrefrakter prosztatarákos betegek körében. A kiértékelhető betegek 73,7%-a reagált a kezelésre, a betegek 68,4%-ában több mint 50%-os csökkenés következett be a PSA-szintben. A hat mérhető tumorral rendelkező páciens közül egy részleges választ produkált a kezelésre a RECIST kritériumok alapján. A 21 vizsgálati személyből 6–6 betegnél alakult ki grade 1–2, ötnél grade 3 szintű és háromnál grade 4-es toxicitás. A fő mellékhatások a hasmenés, gyengeség, hányás, hányinger és a hajhullás voltak. Dózislimitáló toxicitásként a májenzimek szintjének emelkedése volt jellemző (2).

Egy docetaxel-kezelés után progrediáló hormonrefrakter prosztatarákos betegek körében végzett fázis II vizsgálatban a pácienseket két karba osztották és napi kétszer 150 vagy 250 mg nintedanibot kaptak. A 81 vizsgált beteg közül 6-nál 20%-os csökkenés mutatkozott a PSA-szintben. A 2×250 mg-os dózist kapó páciensek közül négy válaszolt a kezelésre, akik közül kettő több mint 50%-os PSA-szintcsökkenést produkált. A PSA-szint emelkedése szignifikánsan lelassult a magasabb dózist kapó karban folyamatos kezelés hatására. A progressziómentes túlélés tekintetében nem volt különbség a két csoport között. A magasabb dózissal kezelt betegek közül egynél részleges válasz alakult ki. A BIBF 1120 alkalmazása miatt fellépő fő mellékhatások gasztrointesztinális tünetek és gyengeség formájában jelentkeztek. Összesen 16 betegnél tapasztaltak grade 2–3 intenzitású reverzibilis májenzimszint-emelkedést (13).

Kolorektális tumor

Egy metasztatikus kolorektális adenokarcinómás, korábban oxaliplatin- és irinotecan-kezelésen már átesett betegeken végzett vizsgálatban váltakozó monoterápiával kezelték a betegeket alapséma szerint 7 napig 2×250 mg nintedanib-, majd 7 napig 1×70 mg afatinib protokollal. A terápia hatására objektív választ nem tapasztaltak. A betegek 43,5%-ánál stabilizáció lépett fel, 39,1%-uknál progrediált a betegség, ráadásul 17,4%-nál a progresszió rendkívül korán jelentkezett. A kezelés 16. hetén regisztrált progressziómentes túlélés 15,2%, a medián PFS 1,9 hónap, a medián teljes túlélés pedig 5,5 hónap volt. Fő gyógyszerfüggő mellékhatásként gasztrointesztinális tünetek, bőrelváltozások, gyengeség és májenzimszint-emelkedés lépett fel (1).

Jelenleg egy fázis II vizsgálat folyik (NCT00904839), amelyben FOLFOX terápiával adva vetik össze a nintedanib hatékonyságát a bevacizumab azonos kombinációban való alkalmazásával elsővonalbeli metasztatikus kolorektális tumoros páciensek közt (19).

Hepatocelluláris karcinóma

Egy hepatocelluláris karcinómás betegek körében végzett tanulmányban a betegeket AST-, ALT-szintjük, valamint Child Pugh stádiumuk szerint osztották csoportokba és kezelték elsővonalban napi kétszeri 100/150/200 mg nintedanibbal. A jobb májfunkcióval rendelkező csoport eredményeinek kiértékelése azt mutatta, hogy a BIBF 1120 biztonságos és jól alkalmazható szer e betegeknél. A kezelést a radiológiai progresszió mellett is folytatták négy betegnél, mivel a szer alkalmazása egyéb klinikai haszonnal járt. A leggyakrabban előforduló mellékhatások gasztrointesztinális tünetek voltak. Az első kezelési periódusban nem lépett fel dózislimitáló toxicitás, később ezek emelkedett bilirubin- és AST-szint formájában jelentkeztek (14).

Veserák

Egy hazánkban is végzett kísérletsorozat (NCT01024920) vetette össze a BIBF 1120 hatását a sunitinibével. A nintedanibot 2×200 mg dózisban folyamatosan alkalmazták, míg a sunitinib-terápia 4 hétig zajlott napi 50 mg dózisban, majd 2 hét szünet következett. A vizsgálat eredményei a közeljövőben várhatóak (19).

KÖVETKEZTETÉSEK

A nintedanib hatékonyan gátolja a VEGFR-, PDGFR- és FGFR-jelátvitelt, így az ezeket a receptorokat nagy mennyiségben expresszáló endothel- és simaizomsejtek, valamint pericyták proliferációját és túlélését. Mind az in vitro kutatások, mind az in vivo xenograft vizsgálatok biztató eredményeket hoztak. A klinikai alkalmazást tekintve a BIBF 1120 hatékonyan és jól tolerálhatónak tűnik különböző tumortípusokban. Legfőbb toxicitásként gasztrointesztinális tünetek és a májfunkciók reverzibilis változása jellemző. In vivo vizsgálatokban kombinációban alkalmazható volt carboplatin- és paclitaxel-kezeléssel NSCLC-ben és nőgyógyászati tumorokban, pemetrexeddel NSCLC-ben, valamint docetaxellel prosztatarákos betegek körében. Jelenleg számos klinikai vizsgálat teszteli a szer hatékonyságát (6. táblázat). A multi-target TKI-k alkalmazása azonban számos kérdést felvet. Az eddigi eredmények főként előrehaladott stádiumú betegek vizsgálatából származnak, hatás pedig leginkább betegségstabilizációban, illetve progressziómentes túlélés tekintetében mutatkozik, így lehetséges, hogy az antiangiogén szerek alkalmazása csak

átmeneti javulást eredményez a betegek életében. Sőt, mivel a PDGFR- és FGFR-szignalizáció nemcsak angiogenezist generáló hatású, hanem elengedhetetlen az érfal simaizom- és pericyta-borításának kialakításához, azaz stabilizációjához, ezért bizonytalan, hogy az e receptorokat célzó TKI-k érnormálizáló hatással rendelkeznek-e, vagy éppen gátolják a szerrel párhuzamosan alkalmazott kemoterápia hatását. E kérdések megválaszolása mellett a jövőbeli kutatások fő feladata a terápiára leginkább fogékony betegpopuláció kiválasztása és a megfelelő biomarkerek azonosítása.

IRODALOM

1. Bouche O, Maindrault-Goebel F, Ducreux M, et al. Phase II trial of weekly alternating sequential BIBF 1120 and afatinib for advanced colorectal cancer. *Anticancer Res* 31: 2271–2282, 2011
2. Bousquet G, Alexandre J, Le Tourneau C, et al. Phase I study of BIBF 1120 with docetaxel and prednisone in metastatic chemo-naïve hormone-refractory prostate cancer patients. *Br J Cancer* 105:1640–1645, 2011
3. Camidge DR, Conkling P, Stephenson J, et al. A Phase I open label study of continuous oral treatment with BIBF 1120 together with carboplatin and paclitaxel treated patients with non-small cell lung cancer (NSCLC). *J Thorac Oncol* 2:S738, 2007
4. Ellis PM, Kaiser R, Zhao Y, et al. Phase I open-label study of continuous treatment with BIBF 1120, a triple angiokinase inhibitor, and pemetrexed in pretreated non small cell lung cancer patients. *Clin Cancer Res* 16:2881–2889, 2010
5. Du Bois A, Huober J, Stopfer P, et al. A phase I open-label dose-escalation study of oral BIBF 1120 combined with standard paclitaxel and carboplatin in patients with advanced gynecological malignancies. *Ann Oncol* 21:370–375, 2010
6. Hilberg F, Roth GJ, Krssak M, et al. BIBF 1120: triple angiokinase inhibitor with sustained receptor blockade and good antitumor efficacy. *Cancer Res* 68:4774–4782, 2008
7. Kudo K, Arai T, Tanaka K, et al. Antitumor activity of BIBF 1120, a triple angiokinase inhibitor, and use of VEGFR2+pTyr+ peripheral blood leukocytes as a pharmacodynamic biomarker in vivo. *Clin Cancer Res* 17:1373–1381, 2011
8. Kulimova E, Oelmann E, Bisping G, et al. Growth inhibition and induction of apoptosis in acute myeloid leukemia cells by new indolinone derivatives targeting fibroblast growth factor, platelet-derived growth factor, and vascular endothelial growth factor receptors. *Mol Cancer Ther* 5:3105–3112, 2006
9. Ledermann JA, Hackshaw A, Kaye S, et al. Randomized phase II placebo-controlled trial of maintenance therapy using the oral triple angiokinase inhibitor BIBF 1120 after chemotherapy for relapsed ovarian cancer. *J Clin Oncol* 29:3798–3804, 2011
10. Lee CP, Taylor NJ, Attard G, et al. A phase I study of BIBF 1120, an orally active triple angiokinase inhibitor (VEGFR, PDGFR, FGFR) given continuously to patients with advanced solid tumours, incorporating dynamic contrast enhanced magnetic resonance imaging (DCE-MRI). *J Clin Oncol* 24(18S):3015, 2006
11. Mross K, Stefanic M, Gmehling D, et al. Phase I study of the angiogenesis inhibitor BIBF 1120 in patients with advanced solid tumors. *Clin Cancer Res* 16:311–319, 2010
12. Okamoto I, Kaneda H, Satoh T, et al. Phase I safety, pharmacokinetic, and biomarker study of BIBF 1120, an oral triple tyrosine kinase inhibitor in patients with advanced solid tumors. *Mol Cancer Ther* 9:2825–2833, 2010
13. Oudard S, Chevreau C, Fl'echon A, et al. An open label randomized Phase II study of oral triple angiokinase inhibitor BIBF 1120 in hormone refractory prostate cancer (HRPC) patients who progressed after docetaxel. *ECCO 14 – The European Cancer Conference*, 2007
14. Palmer D, Bienvenu Loembé A, Studeny M, et al. A multicentre, open label, Phase I/randomized Phase II study to evaluate the safety, pharmacokinetics and efficacy of BIBF 1120 in comparison with sorafenib for advanced hepatocellular carcinoma patients: preliminary data of the dose escalation Phase I part. *International Liver Cancer Association Fifth Annual Conference*, 2011
15. Raymond E, Goldwasser F, Bousquet G, et al. A phase I dose escalation and pharmacokinetic study of BIBF 1120, a novel tyrosine kinase inhibitor against VEGFR, PDGFR and FGFR, in combination with docetaxel in advanced chemo-naïve hormone refractory prostate cancer patients (HRPC). *ECCO 14 – The European Cancer Conference*, 2007
16. Reck M, Kaiser R, Eschbach C, et al. A phase II double-blind study to investigate efficacy and safety of two doses of the triple angiokinase inhibitor BIBF 1120 in patients with relapsed advanced non-small-cell lung cancer. *Ann Oncol* 22:1374–1384, 2011
17. Stopfer P, Rathgen K, Bischoff D, et al. Pharmacokinetics and metabolism of BIBF 1120 after oral dosing to healthy male volunteers. *Xenobiotica* 41:297–311, 2011
18. Stopfer P, Roth W, Mross K, et al. Pharmacokinetic characterization of BIBF 1120, an orally active triple angiokinase inhibitor (VEGFR, PDGFR, FGFR) in advanced cancer patients. *Eur J Cancer* 4(Suppl):26, 2006
19. <http://www.clinicaltrials.gov/>