

## VII. Streszczenie

Sunitynib jest inhibitorem licznych kinaz tyrozynowych o działaniu antyangiogennym i przeciwnowotworowym, stosowanym w pierwszej linii leczenia zaawansowanego raka nerkowokomórkowego (ang. *metastatic renal cell carcinoma*, mRCC). Z uwagi na wykazany w licznych badaniach wpływ rytmów okołodobowych na farmakokinetykę i efekty farmakodynamiczne leków przeciwnowotworowych, obserwuje się rosnącą potrzebę poznania wpływu pory podania na skuteczność oraz toksyczność nowych leków przeciwnowotworowych z grupy inhibitorów kinaz tyrozynowych (ang. *tyrosine kinase inhibitors*, TKIs), w tym sunitynibu. Ponadto, ze względu na zasadniczo niewielkie przenikanie leków do ośrodkowego układu nerwowego (ang. *central nervous system*, CNS) oraz do wnętrza gałki ocznej, istotne wydaje się zbadanie czy pora podania leku zwiększy jego dostępność ośrodkową i wewnątrzgałkową.

Celem niniejszej pracy była ocena wpływu pory podania leku na penetrację sunitynibu przez barierę krew-płyn mózgowo-rdzeniowy (ang. *blood-cerebrospinal fluid barrier*, BCSFB) i krew-ciecz wodnista oka (ang. *blood-aqueous humour barrier*, BAHB) u królików oraz na skuteczność i bezpieczeństwo sunitynibu u chorych z zaawansowanym rakiem nerki (ang. *metastatic renal cell carcinoma*, mRCC).

W pierwszej części badań oceniano wpływ pory podania sunitynibu na jego przenikanie przez BCSFB oraz BAHB w modelu zwierzęcym. Króliki (n=44) podzielono na 2 grupy: grupę I – otrzymującą sunitynib rano o godz. 8:00 (n=22), oraz grupę II – otrzymującą sunitynib wieczorem o godz. 20:00 (n=22). Sunitynib (Sutent<sup>®</sup>) podawano doustnie (*p.o.*) w jednorazowej dawce 25 mg. Stężenie sunitynibu w osoczu krwi, CSF oraz AH oraz jego aktywnego metabolitu (N-dezetylosunitynibu, SU12662) w osoczu krwi, oznaczono zwalidowaną metodą wysokosprawnej chromatografii cieczowej (ang. *high performance liquid chromatography*, HPLC) z detekcją UV-VIS. Po podaniu sunitynibu wieczorem o godzinie 20:00, wykazano wyższe stężenia maksymalne ( $C_{max}$ ) zarówno związku macierzystego, jak i SU12662 oraz większą całkowitą ekspozycję na lek we krwi. U zwierząt z grupy II odnotowano także wyższe stężenia sunitynibu w CSF i AH oraz ekspozycję na lek w badanych tkankach. Niemniej jednak stopień penetracji do CSF i AH był niewielki (<5%) i porównywalny w obydwu grupach [4,8% vs. 2,3% (CSF), 2,2% vs. 2,4% (AH)].

Celem drugiej części przeprowadzonych badań była ocena wpływu pory przyjmowania sunitynibu na jego skuteczność oraz bezpieczeństwo u chorych z mRCC.

Analizę odpowiedzi na leczenie oraz działań niepożądanych (ang. *adverse drug reactions*, ADRs,) sunitynibu przeprowadzono u chorych z mRCC, leczonych w Poradni i na Oddziale Chemioterapii Szpitala Klinicznego Przemienienia Pańskiego w Poznaniu. Do badania włączono 60 pacjentów, którzy przyjmowali sunitynib w dawkach 25-50 mg/dobę. Analizowani pacjenci ukończyli od 2 do 63 cykli terapii, z których każdy obejmował 4-tygodniowy okres aktywnego leczenia oraz następującą 2-tygodniową przerwę. Pacjentów (n=60) podzielono na 3 grupy: przyjmujących lek rano, w godzinach 8:00-11:00 (grupa R, n=14), po południu w godzinach 12:00-18:00 (grupa P, n=20) oraz wieczorem, w godzinach 19:00-22:00 (grupa W, n=26).

Analiza zależności między porą przyjmowania leku a odpowiedzią na leczenie wykazała, że im później lek był przyjmowany w ciągu dnia, tym obserwowana odpowiedź była lepsza ( $p=0,036$ ). Dodatkowo wyższy poziom odpowiedzi wykazano u osób młodszych ( $p=0,010$ ). Natomiast wzrost, masa ciała oraz BMI nie wpływały istotnie na skuteczność sunitynibu. Nie stwierdzono znamiennej zależności między przyjmowaną dawką leku oraz długością terapii a odpowiedzią na leczenie. Podobnie, nie zaobserwowano wpływu liczby ADRs na skuteczność leczenia.

Pora podania leku na wpływała na całkowitą liczbę ADRs obserwowanych u analizowanych pacjentów. Jedynie leukopenia i neutropenia występowały częściej w grupie chorych przyjmujących lek wieczorem niż po południu ( $p=0,035$ ;  $p=0,034$ ), a hiperglikemia występowała istotnie częściej u pacjentów przyjmujących lek rano niż wieczorem ( $p=0,036$ ). Wykazano natomiast, że wzrostowi średnioważonej dawki towarzyszy spadek ilości ADRs ( $p=0,042$ ). Zaobserwowano ponadto, że im dłuższy czas trwania terapii w miesiącach oraz im więcej ukończonych cykli leczenia, tym ilość ADRs jest większa ( $p<0,001$ ;  $p=0,029$ ). Dodatkowo wykazano, że kobiety charakteryzowały się istotnie większą liczbą ADRs niż mężczyźni ( $p=0,046$ ).

Przeprowadzone badania potwierdzają istotny wpływ pory przyjmowania sunitynibu na jego skuteczność, jednak potrzeba dalszych badań, które pozwolą określić czas podania leku zapewniający uzyskanie najlepszych wyników leczenia.

04. 04. 2018 r. 