

Cílená terapie u kostních sarkomů

MUDr. Peter Múdry, Ph.D.

Klinika dětské onkologie Lékařské fakulty Masarykovy univerzity a Fakultní nemocnice, Brno

Konvenční léčba sarkomů skeletu je relativně úspěšná, trvalého vyléčení dosáhne 60 – 70 % pacientů. Přes tyto úspěchy (historicky přežívalo 15 – 20 % pacientů) není posledních dvacet let znatelný principiální posun v léčbě. Cílená terapie je jednou z možných cest, kterou lze dát šanci na přežití pacientům s relapsy nebo rezistentními nádory, nebo snížit toxicitu konvenční léčby. V článku je souhrnně popsán stav výzkumu nových léčebných možností u sarkomů skeletu. Většina léků je ve fázi 1. a 2. klinického zkoušení.

Klíčová slova: sarkom skeletu, cílená terapie, angiogeneze, inhibitor proteinkinázy.

Targeted therapeutics for bone sarcomas

Therapy success in bone sarcoma is significantly better compared to history cohorts with 60 – 70 % overall survival to date. Unfortunately, there is yet no shift and movement in better survival of patients with relapsed and refractory bone sarcomas during last twenty years. This article reviews targeted therapeutics for bone sarcomas which are under investigation and which could give chance to patients suffering from relapsed and chemoresistant bone sarcomas. Majority of the targeted drugs are given as part of phase 1 or 2 studies.

Key words: bone sarcoma, targeted therapy, angiogenesis, proteinkinase inhibitor.

Úvod

Kostní sarkomy vysokého stupně malignity jsou většinou nádory dobře reagující na konvenční chemoterapii. Bez systémové léčby, pomocí lokálních léčebných metod chirurgických a radioterapie, bylo i dříve dlouhodobé přežití dosaženo nejvýše u 20 % pacientů. Pomocí multimodální léčby se zařazenou systémovou chemoterapií je možné trvale vyléčit 60 – 70 % pacientů s lokalizovaným sarkomem. Posledních dvacet let ovšem nebylo dosaženo žádného významného úspěchu v léčbě pacientů, kteří po léčbě první linie přichází s relapsem sarkomu. Závažná je prognóza u pacientů se sarkomy skeletu, kteří na chemoterapii první linie reagují omezeně, prakticky hodnoceno procentem nekrotéz po neoadjuvantní chemoterapii pod 10 %.

U hematologických malignit je milníkem v léčbě cílená terapie ve formě inhibitorů tyrosinkináz, stejně tak jsou i u sarkomů postupně objevovány patofyziologické procesy řízené definovanými receptory nebo kaskádami na buněčné úrovni. Terapeutické úspěchy jsou ovšem zatím omezené a přímo úměrně souvisí jednak s nízkou četností pacientů, kteří by byli v prospektivních studiích hodnoceni, a zadruhé s komplikovanými a zatím omezeně poznávanými procesy na úrovni nádorové tkáně a mikroprostředí, ve kterém karcinogeneze („sarkomogeneze“) a růst nádoru probíhají.

Níže uvedená léčiva jsou výčtem možností cílené terapie, kterou dává pacientům se sarkomy skeletu severoamerická Children's Oncology Group (COG).

Modifikace angiogeneze

Poznání, že neovaskularizace je jedním z klíčových prvků v růstu nádoru, vedlo k vývoji a zkoušení více látek, které angiogenezi ovlivňují. Proces nádorové angiogeneze může být ovlivněn na více úrovních: inhibice růstu endotelií a jejich migrace, inhibice tvorby bazální membrány endotelií a blokáda pro-angiogenních procesů. *Vascular endothelial growth factor* (VEGF) stimuluje angiogenezi vazbou na receptory blízko již existující cévní novotvorbě. V současné době probíhají klinické studie fáze 1 – 3, které zkoumají potenciál cílené léčby u sarkomů. Některé z látek mají nadějný potenciál, nízkou toxicitu a aditivní nebo i synergistický účinek s konvenčními chemoterapeutiky.

Bevacizumab

U velkého procenta Ewingových sarkomů je přítomna vysoká exprese VEGF. Prognosticky jde o nepříznivý znak. Fúzní protein EWS-ETS, přítomný u některých Ewingových sarkomů, zvyšuje expresi (*up-regulaci*) VEGF (1). Použití avastinu, rekombinantní protilátky proti solubilnímu VEGF, je proto atraktivním léčebným přístupem. V současnosti probíhá studie fáze 3, randomizovaná léčba u prvního relapsu Ewingova sarkomu, kdy je podáván bevacizumab v dávce 15 mg/m² jednou za tři týdny konkomitantně s chemoterapií vinkristin + topotecan + cyklofosamid versus chemoterapie samostatná.

Lenalidomid

Inhibitor angiogeneze, ve srovnání s thalidomidem je 50 – 200krát účinnější v inhibici produkce prozánětlivých a ve zvýšení produkce

protizánětlivých cytokinů a indukující proliferaci T-lymfocytů. Přesný mechanismus protinádorového účinku není znám, pravděpodobně velmi podstatná je blokáda produkce cyklooxygenázy-2 (2). Z nežádoucích účinků je nejvýznamnější myelosuprese. Dávkován je denně po dobu 3 – 4 týdnů s následnými 1 – 2 týdenními pauzami.

VEGF Trap

Jde o rekombinantně vytvořený fúzní protein sestávající z extracelulárních domén VEGFR 1 a 2 a imunoglobulinu G1, výsledná molekula je dimerický glykoprotein. Mechanismem účinku je vazba proangiogenně působících ligandů VEGF, VEGF-B a PlGF (*placental growth factor*). Výsledkem je blokáda nádorové angiogeneze a snížení v nádoru přirozeně vyšší cévní permeability. Tento efekt byl experimentálně histologicky potvrzen s nálezem nekrotického a avaskulárního nádoru. Z nežádoucích účinků VEGF Trap jsou nejčastější dyspnoe, hypertenze, proteinurie a únava, méně trombózy. Odpovědi ve formě stabilního onemocnění trvající 2,5 – 12 měsíců byly pozorovány u některých karcinomů, ve fázi 1. klinického zkoušení byly zaznamenány i parciální remise u pokročilého leiomyosarkomu a synoviosarkomu (protokolární, nepublikovaná data). VEGF Trap nezvyšuje toxicitu konvenční chemoterapie a zdá se, že v kombinaci s některými chemoterapeutiky (taxany, 5-fluoruracil) a radioterapií působí synergicky (3). Dosud nebyla pozorována tvorba protilátek proti VEGF Trap. U pediatrických pacientů s epiteliálním sarkomem byla pozorována nekróza nádoru a následná nekróza měkkých tkání a porucha hojení, což je limitující faktor pro podávání VEGF Trap (4).

Onkológia (Bratisl.), 2011; roč. 6 (2): 89–91

Inhibitory proteinkináz

Jde většinou o „malé molekuly“, které se podávají perorálně ve formě tablet nebo roztoků, mají relativně dobrou biologickou dostupnost. Mechanismus jejich působení je blokáda tyrozin-kinázových nebo jiných kaskád, které zprostředkují aktivitu receptorů pro růstové faktory, mitogenní signály, buněčný růst, migraci a invazivitu nádorových i endoteliálních buněk apod. Většina z ovlivňovaných procesů je pro nádorové buňky k přežití a inhibici apoptózy klíčová. Nejvíce dat o účinnosti je u protilátky anti IGF 1 receptoru, toto léčivo je součástí randomizovaných studií fáze II u rabdomyosarkomů a prospektivních nerandomizovaných studií u osteosarkomů i Ewingových sarkomů.

IMC-A12 (anti IGF1 receptor monoklonální protilátka)

Receptor IGF-1 je transmembránová tyrozin-kináza. Jeho efekt je stimulace růstu buňky tím, že aktivace vazbou IGF1 a IGF2 spustí kaskádu reakcí končící proliferací a inhibicí apoptózy. Expres IGF-1R je regulována mnoha tumor supresorovými geny, jako např. WT1, BRCA1 a p53. Signální cesta IGF-1R aktivuje růst a přežití u osteosarkomů. Cílené protilátky proti IGF-1R přerušují vazbu ligandy na receptor i jeho povrchovou expresi, nemají afinitu k receptoru pro inzulin. Vysokou expresi receptoru mají osteosarkomy i Ewingovy sarkomy. Hyperglykemie je nejčastější nežádoucí účinek. Z dosud známých klinických dat jsou potvrzeny kompletní a parciální remise u refrakterních velmi předlžených Ewingových sarkomů (5). Podstatnou diagnostickou metodou je funkční vyšetření 18-fluorodeoxyglukóza-pozitronovou emisní tomografií (18FDG-PET), pokles standardizované aktivity o více než 40 % (SUV, *standardized uptake value*) je prognosticky příznivý.

Dasatinib

Kompetitivní inhibitor ATP vazebného místa proteinkinázových receptorů včetně c-kit, PDGFb, BCR-ABL, SRC a dalších 16 tyrozin-kináz a serin/threonin kináz. Leukopenie je nejčastější, zřídka se vyskytly nauzea, průjem, prodloužení QTc intervalu na EKG. Podává se perorálně, absorpci snižují H₂ blokátory nebo inhibitory protonové pumpy. Zdá se, že aktivita je vyšší u leukemií než u solidních tumorů; z 5 osteosarkomů ve studii fáze 1 nebylo dosaženo ani stabilního onemocnění (6).

Pazopanib

Vedle sorafenibu a sunitinibu jde o další z řady tyrozin-kinázových inhibitorů působící na více cílových receptorů VEGFR a PDGFR, které se s vysokou

četností vyskytují u osteosarkomů a Ewingových sarkomů, synoviosarkomů a rabdomyosarkomů. Velkou výhodou je perorální suspenze, která je zvláště vhodná pro děti, s příznivou farmakokinetikou – dávkování stačí 1 x denně, a definovanou účinností závislou na dávce (vč. toxicity, zvláště hypertenze). Nežádoucí účinky jsou průjem, únava, nevolnost, hypertenze a zvýšení jaterních enzymů ALT a AST. Přežití bez progresu po dobu 12 týdnů bylo po podávání pazopanibu publikováno u 16 ze 41 sarkomů měkkých tkání (7). Data o účinnosti u sarkomů skeletu zatím nejsou známa.

MLN 8237 – selektivní inhibitor aurora A kinázy

Rodina proteinů aurora kináz je nezbytná k postupu mitózy, vyvržení centrosomu a cytokinezi. Jsou přítomny ve všech dělicích se buňkách, v nádorech jsou vysoce exprimovány. Inhibitory aurora kináz způsobí poruchu mitózy. Objektívni odpovědi byly pozorovány i u xenograftů modelů osteosarkomu a Ewingova sarkomu (8). Přechodná myelosuprese a gastrointestinální toxicita, únava, anorexie a nespavost jsou nejčastější nežádoucí účinky, u dětí byla navíc pozorována kožní toxicita s erytémem rukou a nohou. Podává se perorálně.

PF-02341066 – crizotinib

Jde o inhibitor ALK a c-MET kináz, ze kterých především c-MET/HGFR je podstatná pro regulaci buněčného růstu, migrace a invazivitu nádorových i endoteliálních buněk (9). Inhibice těchto kináz vede v preklinických modelech k cytoreduktivní protinádorové aktivitě.

U pacientů se sarkomy skeletu zatím nejsou popsána data o odpovědích, parciální remise byla pozorována u inflamatorního myofibroblastického tumoru s *rearrangementem* ALK genu (10).

JAK inhibitor INCB 018424

Pediatrickí pacienti s progredujícími nebo relabovanými sarkomy mohou být zařazeni do studie s tímto inhibitorem. Více dat je o účinnosti u hematologických malignit. Jsou zde uvedeny pro úplnost.

Dysregulace apoptózy

Apoptóza je komplexní děj programované smrti buňky, který je spuštěn poškozením klíčových buněčných struktur. Nádorové buňky mají většinu buněčných procesů dysregulovány ve prospěch antiapoptotických dějů. Cílená léčiva jsou zaměřena na ovlivnění těchto patologických procesů.

Obatoclox

Jde o inhibitor Bcl-2 rodiny proteinů. Dysregulace apoptózy s vyšší koncentrací proteinů rodiny Bcl-2 je hlavní mechanismus získané rezistence proti chemoterapeutikům. Obatoclox tak může potencovat účinek chemoterapie tím, že umožní aktivaci dysregulované apoptózy u malignit. Zvláště vysoká koncentrace Bcl-2 je v buňkách relapsů akutních lymfoblastických leukemií s přestavbou MLL genu, časté u kojenců. Bcl-2 rodina proteinů je pravděpodobně cílovou strukturou transkriptu fúzního genu PAX3-FKHR, který je obvyklý u alveolárních rabdomyosarkomů (11). Nežádoucí účinky jsou zvláště somnolence, únava nebo změny nálady při krátkých infuzích, při kontinuální infuzi během dvou dnů jsou méně vyjádřeny. Data o účinnosti u solidních tumorů zatím nejsou k dispozici.

RO4929097, perorální inhibitor gamasekretázy

Notch signální dráha je klíčová pro vývoj mnoha typů tkání a buněčných typů, rozhoduje o osudu buněk, proliferaci kmenových buněk, diferenciaci, přežití a proliferaci. V závislosti na kontextu je výsledkem efekt onkogenní nebo nádorově supresorový. Gama sekretáza je jedním z enzymů, které aktivují Notch peptidy intracelulárně po předchozí vazbě ligandu na Notch receptor. Aktivní Notch se v jádře váže na transkripční represor, čímž aktivuje Notch cílové geny. Změněná signální dráha Notch byla pozorována u mnoha osteosarkomů, jeden z cílových genů HES1 je u nich spojen s větší invazivitou a metastatickým potenciálem (12). Pacienti se sarkomy byli léčeni tímto inhibitorem ve studii fáze 1 a byla u nich zaznamenána stabilní onemocnění; zdá se, že nižší předléčebné hladiny interleukinů 6 a 8 jsou spojeny s vyšší účinností léčby (13). Nejčastější nežádoucí účinky byly anémie, hypofosfatemie a pruritus. Jako vhodná diagnostická metoda k určení odpovědi je 18FDG-PET, spíše než klasická kritéria odpovědi dle CT vyšetření, a to zvláště u kostních nádorů.

Temisrolimus

Inhibice mTOR dráhy vede ke snížení proliferace buněčných linií Ewingových sarkomů a jejich zastavení ve fázi G1 buněčného cyklu, u preklinických modelů vede inhibice mTOR k omezení metastatického potenciálu osteosarkomů (14). Dávku limitující toxicita je hematologická a anorexie. Zkouší se v kombinaci s irinotecanem a temozolomidem na základě faktů, že bylo popsáno synergické působení staršího mTOR inhibitoru rapamycinu s irinotecanem (15).

Reoviry

Reoviry jsou viry vyskytující se na celém světě, způsobují většinou nezávažné a lehké respirační a gastrointestinální příznaky (únava, rýma, kašel, faryngitida, bolesti hlavy, řídká stolice), prevalence protilátek u lidí kolísá mezi 50 – 100 %. Pouze v transformovaných buňkách s aktivovanou drahou Ras onkogenu, ta může být aktivována i mitogenními signály např. z receptorových tyrozinkináz, dochází k replikaci viru a následné lýze buňky, což je velmi atraktivní model protinádorové terapie. *In vitro* i na xenograftech je prokázána senzitivita Ewingových sarkomů k léčbě reoviry samostatně nebo v kombinaci s cisplatinou či radioterapií (16). Probíhá studie fáze 2 (REO 014) u pacientů s rekurentními nebo refrakterními metastatickými sarkomy. Intravenózně podávaný lék reovirů Reolysin® je dobře tolerován bez signifikantních nežádoucích účinků. Stablní onemocnění je po této terapii popisováno u 42 % pacientů po 4 měsících (17). Zkouší se i intratumorózní podání a v kombinaci s radioterapií nebo chemoterapií.

Vorinostat a bortezomib

Vorinostat je inhibitor histondeacetyláz (HDAC). Dysregulace acetylace histonů je jedním z popsáných dějů při karcinogenezi. Inhibitory HDAC by měly umožnit reaktivaci exprese genů, které jsou při karcinogenezi abnormálně suprimovány, a tím zahájí proces diferenciaci nebo apoptózy. Bortezomib je inhibitor proteasomu, snižuje proliferaci. Kombinace těchto dvou léků působí synergisticky. Byla pozorována parciální remise předléčeného sarkomu měkkých tkání (18). Podrobnější data o účinnosti této kombinace u kostních sarkomů zatím nejsou známa.

Závěr

Klinické zkoušení nových léků pod moderním názvem cílená terapie je logickým, nezbytným a žádoucím krokem i na poli léčby sarkomů skeletu. Dosavadní rozpačité výsledky uvedených studií jen potvrzují nutnost podrobnějšího porozumění nádorovému růstu a všem kom-

plexním procesům, které na úrovni nádorové tkáně probíhají.

Vzhledem ke vzácnému výskytu sarkomů skeletu je nezbytnou podmínkou pro úspěšné testy dostatečný nábor pacientů. V Severní Americe probíhají podobné výzkumy nejvíce u dětí pod organizací Children's Oncology Group, která sdružuje prakticky všechna centra dětské onkologie na kontinentě. V Evropě existuje podobná snaha ve formě mezinárodních prospektivních studií – např. *Euramos* nebo *EuroEwing*. Ty ovšem představují snahu zdokonalit současné léčebné postupy novými skladbami terapie a používají již licencované a na trhu zavedené léky, byť v nových indikacích, viz *interferon a-2b* u osteosarkomů nebo *zoledronát* u Ewingových sarkomů/PNET. Cílena terapie sarkomů probíhá v Evropě více na úrovni firemních studií nebo firmou podporovaných studií s omezeným počtem zúčastněných center. I přes legislativní nesnáze je nutné tyto studie podpořit a pokud možno se jich účastnit. Jedině tak lze pacientům nabídnout nejlepší možnou dostupnou léčbu, což by mělo být cílem každého akademického pracoviště, na kterém jsou sarkomy skeletu léčeny.

Literatura

- Fuchs B, Inwards CY, Janknecht R. Vascular endothelial growth factor expression is up-regulated by EWS-ETS oncoproteins and Sp1 and may represent an independent predictor of survival in Ewing's sarcoma. *Clin Cancer Res* 2004; 10: 1344-53.
- Pavandi F, Wu L, Haley M, et al. Thalidomide analogs inhibit expression of cyclooxygenase-2 in multiple myeloma cell line and LPS stimulated PBMCs. *In: Am Soc Hematol, Orlando* 2001; FL: a2689.
- Wachsberger PR, Burd R, Cardi C, et al. VEGF trap in combination with radiotherapy improves tumor control in u87 glioblastoma. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2007; 67: 1526-37.
- Bender JL, Adamson PC, Reid JM, et al. Phase I trial and pharmacokinetic study of bevacizumab in pediatric patients with refractory solid tumors: a Children's Oncology Group Study. *J Clin Oncol* 2008; 26: 399-405.
- Tolcher AW, Rothenberg ML, Rodon J, et al. A phase I pharmacokinetic and pharmacodynamic study of AMG 479, a fully human monoclonal antibody against insulin-like growth factor type 1 receptor (IGF-1R), in advanced solid tumors. *J Clin Oncol* 2007; 25: abstrakt 3002.
- Aplenc R, Blaney SM, Strauss LC, et al. Pediatric Phase I Trial and Pharmacokinetic Study of Dasatinib: A Report From the

Children's Oncology Group Phase I Consortium. *J Clin Oncol*. 2011; 29: 839-44.

7. Sleijfer S, Papai Z, Cesne AL, et al. Phase II study of pazopanib (GW786034) in patients with relapsed or refractory soft tissue sarcoma (STS). *J Clin Oncol*. 2007; 25(18S): abstrakt 10031.

8. Houghton P, Morton C, Maris J, et al. Pediatric preclinical testing program (PPTP) evaluation of the Aurora A kinase inhibitor MLN8237. Proceedings of the 99th Annual Meeting of the American Association for Cancer Research 2008.

9. Christensen JG, Burrows J, Salgia R. c-Met as a target for human cancer and characterization of inhibitors for therapeutic intervention. *Cancer Lett* 2005; 225:1-26.

10. Butrynski JE, D'Adamo DR, Hornick JL, et al. Crizotinib in ALK-rearranged inflammatory myofibroblastic tumor. *N Engl J Med* 2010; 363: 1727-33.

11. Xia SJ, Pressey JG, Barr FG. Molecular pathogenesis of rhabdomyosarcoma. *Cancer Biol Ther* 2002; 1: 97-104.

12. Zhang P, Yang Y, Zweidler-McKay PA, et al. Critical role of notch signaling in osteosarcoma invasion and metastasis. *Clin Cancer Res* 2008; 14: 2962-9.

13. A phase I study of RO4929097, a novel gamma secretase inhibitor, in patients with advanced solid tumors. 2010 ASCO Annual Meeting. *J Clin Oncol* 2010; 28(15S): abstr 2502.

14. Wan X, Mendoza A, Khanna C, Helman LJ. Rapamycin inhibits ezrin-mediated metastatic behavior in a murine model of osteosarcoma. *Cancer Res* 2005; 65: 2406-11.

15. Pencreach E, Guerin E, Nicolet C, et al. Marked activity of irinotecan and rapamycin combination toward colon cancer cells in vivo and in vitro is mediated through cooperative modulation of the mammalian target of rapamycin/hypoxia-inducible factor-1alpha axis. *Clin Cancer Res* 2009; 15: 297-307.

16. Hingorani P, Zhang W, Lin J, Liu L, Guha C, Kolb EA. Systemic administration of reovirus (Reolysin) inhibits growth of human sarcoma xenografts. *Cancer* 2010; Nov 8 [Epub ahead of print].

17. Mita AC, Sankhala K, Sarantopoulos J, et al. A phase II study of intravenous REOLYSIN (wild-type reovirus) in the treatment of patients with bone and soft tissue sarcomas metastatic to the lung. In: Connective Tissue Oncology Society Annual Meeting, Miami, 5.11.2009, abstrakt.

18. Schelman WR, Kolesar J, Schell K, et al. A phase I study of vorinostat in combination with bortezomib in refractory solid tumors. *Journal of Clinical Oncology* 2007; ASCO Annual Meeting Proceedings Part I, Vol 25: 3573.

MUDr. Peter Múdry, Ph.D.
Klinika dětské onkologie LF MU
a Fakultní nemocnice Brno
– Dětská nemocnice
Černoplní 9, Brno 625 00
pmudry@seznam.cz



Jitka Abrahámová, pořadatelka :

VYBRANÉ OTÁZKY – ONKOLOGIE XIV.

Sborník vydaný k příležitosti konání 18. onkologicko-urologického symposia a 14. mamologického symposia, pořádaných v Praze ve dnech 24. – 26. listopadu 2010, obsahuje příspěvky týkající se nových poznatků v diagnostice a léčbě onkologických onemocnění močového měchýře, prostaty, ledvin a prsu.

Galén, 2010, 184 s., 1. vydání, ISBN 978-80-7262-708-0



Objednávejte na: Galén, spol. s r.o., Na Bělidle 34, 150 00 Praha 5, tel. 257 326 178, fax 257 326 170, e-mail: objednavky@galen.cz

www.galen.cz