

# Olaratumab – liečba pre pacientov s pokročilým sarkómom mäkkých tkanív nevhodných na chirurgickú liečbu alebo rádioterapiu

**MUDr. Peter Zuzák**

Interná onkologická klinika VŠZaP a Onkologický ústav sv. Alžbety, s. r. o., Bratislava

**Sarkómy mäkkých tkanív predstavujú raritné, histologicky heterogénne a prognosticky nepriaznivé malígne ochorenie. Už desaťročia sú antracyklíny pokladané za zlatý štandard liečby pokročilých sarkómov mäkkých tkanív. Monoklonová protilátka olaratumab v kombinácii s chemoterapiou doxorubicínom ako historicky prvá biologická liečba preukázala na základe výsledkov registračnej štúdie fázy II účinnosť v zmysle dosiahnutia signifikantného predĺženia mediánu celkového prežívania takmer o jeden rok oproti štandardnej liečbe doxorubicínom v monoterapii.**

**Kľúčové slová:** liečba sarkómov mäkkých tkanív, olaratumab

## Olaratumab – treatment in patients with locally advanced soft tissue sarcoma unsuitable for surgery or radiotherapy

**Soft tissue sarcomas represent rare and histologically heterogeneous malignancy which has a very poor prognosis. Anthracyclines are the gold standard in treatment of advanced soft tissue sarcomas until recently. Monoclonal antibody olaratumab combined with cytotoxic drug doxorubicin has shown historical survival benefit in terms of significant prolongation of overall survival by nearly one year compared to standard treatment represented doxorubicin.**

**Key words:** treatment of soft tissue sarcomas, olaratumab

Onkológia (Bratisl.), 2018;13(3):212-214

### Základné charakteristiky sarkómov mäkkých tkanív

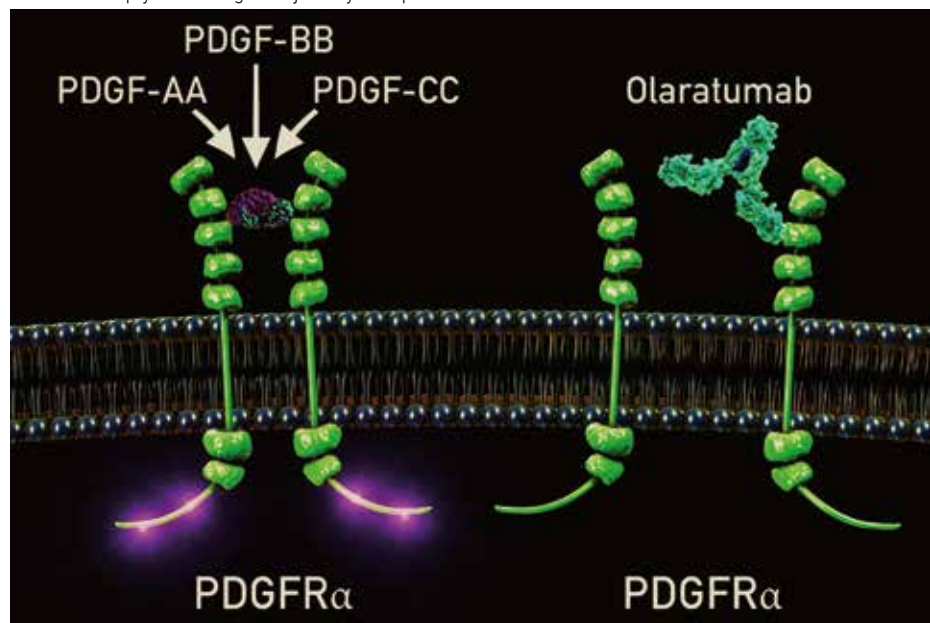
Sarkómy mäkkých tkanív (soft tissue sarcomas, STS) možno charakterizovať ako raritné malígne ochorenie pôvodu z mezenchýmového tkaniva. Do tejto výrazne heterogénnej skupiny patrí viac než 50 rôznych histologických podtypov STS (1). Incidencia STS v Európskej únii je približne 4 – 5 na 100 000 obyvateľov, čo predstavuje približne 23 500 novodiagnostikovaných prípadov ročne (2). Podľa posledných dostupných údajov bolo v roku 2010 v Slovenskej republike novodiagnostikovaných 231 pacientov s STS (3). Približne u 15 % pacientov je prítomné metastatické ochorenie už v čase diagnózy s päťročným prežívaním na úrovni 16 %. Celkovo približne 50 % pacientov dospeje k metastatickému ochoreniu do 5 rokov od začiatku ochorenia (4). Pri pokročilých STS ide o inkurabilné malígne ochorenie s nepriaznivou prognózou, medián celkového prežitia sa pohybuje v rozmedzí 12 – 18 mesiacov. Základným kameňom systémovej liečby pokročilých STS sú desiatky rokov antracyklíny – doxorubicín, resp. epirubicín (5). Kombinované chemoterapeutické reži-

my v liečbe pokročilých STS v porovnaní s monoterapiou antracyklínmi donedávna nepreukázali predĺženie celkového prežívania, len zvýšenie objektívnych odpovedí a prežívania bez progresie za cenu nárastu toxicity liečby (6). Táto situácia sa môže zmeniť príchodom monoklonovej protilátky olaratumab.

### Ovplyvnenie signálnej dráhy receptora PDGFR $\alpha$

Signálna dráha alfa receptora rastového faktora odvodeného od trombocytov (PDGFR $\alpha$ ) má dôležitý význam v regulácii fyziologických procesov v spojivovom tkanive vrátane vplyvu na proliferáčnne a diferenciačné procesy

**Obrázok.** Ovplyvnenie signálnej dráhy receptora PDGFR $\alpha$



(zdroj: autor)

kmeňových mezenchýmových buniek a angiogenézu. Narušenie signálnej dráhy PDGF – PDGFR vedie k zmenám v tumoróznom mikroprostredí, takisto však ovplyvňuje nádorový rast aj metastatický potenciál tumoru. Olaratumab je humánna IgG1 monoklonová protilátka pôsobiaca cez PDGFR $\alpha$  tým, že bráni naviazaniu ligand na tento receptor, čím špecificky inhibuje aktiváciu PDGFR $\alpha$ , a tým aj následnú aktiváciu tejto bunkovej signálnej dráhy (obrázok) (7).

### Olaratumab v klinickej štúdií

Olaratumab bol skúšaný v klinickej štúdií fázy Ib/II, kde bolo zaradených 133 dospelých pacientov v dobrom výkonnostnom stave podľa škály Eastern Cooperative Oncology Group (ECOG) 0 – 2 s pokročilým STS nevhodným na radikálnu chirurgickú liečbu, resp. rádioterapiu, pričom mohli byť predliečení akýmkoľvek druhom systémovej liečby s výnimkou antracyklínov, exkludovaní boli aj pacienti s Kaposiho sarkómom a GIST-om. Podmienkou zaradenia bola dostupnosť nádorového tkaniva na analýzu PDGFR $\alpha$ . Stratifikácia bola realizovaná podľa imunohistochemických výsledkov hodnotenia PDGFR $\alpha$ , počtu predchádzajúcich línii systémovej liečby, výkonnostného stavu ECOG a histologického podtypu STS. Po randomizácii 1 : 1 bolo 66 pacientov zaradených do experimentálneho ramena s olaratumabom (v dávke 15 mg/kg intravenózne v deň 1. a 8. v kombinácii s doxorubicínom v dávke 75 mg/m<sup>2</sup> v deň 1. s podávaním každé tri týždne) a 67 pacientov do kontrolného ramena s monoterapiou doxorubicínom (v identickom dávkovacom režime). Pre obidve ramená bolo v pláne 8 cyklov liečby, pričom od 5. cyklu bolo pacientom aplikované kardioprotektívum dexrazoxan. Pacienti v experimentálnom ramene, u ktorých nedošlo k progresii ochorenia pri zachovaní dobrej tolerancie liečby, mohli po 8 cykloch kombinovanej liečby pokračovať v monoterapii olaratumabom do progresie ochorenia, resp. výskytu netolerovateľnej toxicity. Pacienti v kontrolnom ramene mohli po progresii ochorenia prejsť na monoterapiu olaratumabom za rovnakých podmienok. Primárnym cieľom tejto štúdie bolo prežívanie bez progresie (PFS), sekundárnymi cieľmi bolo celkové prežívanie (OS), prežívanie bez progresie

v troch mesiacoch a podiel objektívnych odpovedí (ORR). Na základe demografických charakteristík išlo o dobre vyvážené klinické štúdiu. Medián veku pacientov bol v experimentálnom ramene 58,5 roka a kontrolnom ramene 58 rokov. V kombinovanom ramene prevažovali viac ženy (61 % verzus 51 %), pričom v oboch ramenách išlo prevažne o kaukazskú rasu pacientov. Výkonnostný stav bol vo väčšine prípadov 0 – 1 (podľa ECOG) a v oboch ramenách bol jeho výskyt vyrovnaný (94 %). Z histologických podtypov boli najčastejšie zahrnuté leiomyosarkómy (36 % v kombinovanom ramene, 40 % pri monoterapii doxorubicínom), liposarkóm (12 %, resp. 22 %) a pleomorfný sarkóm (15 %, resp. 21 %). V prvej línii sa liečba podávala u 41 % pacientov v experimentálnom, resp. 46 % v kontrolnom ramene, zvyšok pacientov dostávalo štúdióvu liečbu v druhej, resp. vyššej línii liečby pokročilého STS. V prípade kombinovanej liečby bol medián počtu podaných cyklov liečby 7 a medián kumulatívnej dávky doxorubicínu bol 487,6 mg/m<sup>2</sup>. V kontrolnom ramene bol medián podaných cyklov liečby 4 a medián kumulatívnej dávky doxorubicínu bol 299,6 mg/m<sup>2</sup>. Po 8 cykloch liečby pokračovalo v monoterapii olaratumabom za určených podmienok v experimentálnom režime 34 pacientov s mediánom počtu cyklov 4, 5, resp. v kontrolnom ramene 30 pacientov s mediánom dvoch cyklov. Ďalšími líniami systémovej liečby bolo liečených v experimentálnom ramene 67 % pacientov oproti 49 % pacientov v kontrolnom ramene. Táto klinická štúdia dosiahla primárny cieľ, keďže PFS v kombinovanom ramene oproti kontrolnému ramenu bolo podľa protokolom určeného cieľa signifikantne predĺžené o 2,5 mesiaca (6,6 mesiaca oproti 4,1 mesiacu, HR 0,67, p = 0,0615). Čo sa týka celkového prežívania ako sekundárneho cieľa tejto štúdie, v kombinovanom ramene oproti monoterapii došlo k výraznému a štatisticky signifikantnému predĺženiu celkového prežívania takmer o 12 mesiacov, čím bol dosiahnutý medián celkového prežívania presahujúci dva roky (26,5 mesiaca vs. 14,7 mesiaca; HR 0,46; p = 0,0003). Za zmienku stojí, že predĺženie celkového prežívania bolo dosiahnuté vo všetkých podskupinách pacientov (expresia PDGFR $\alpha$ , histologický podtyp, počet predchádzajúcich línii liečby, výkonnostný stav). V prípade kombino-

vanej liečby bola dosiahnutá aj vyššia miera objektívnych odpovedí, ale tento výsledok nebol štatisticky signifikantný (18,2 % vs. 11,9 %; p = 0,3421). Čo sa týka toxicity liečby, v kombinovanom ramene bol vyšší výskyt hematologickej toxicity vrátane neutropénie stupňa 3 – 4 (53 % oproti 23 %), čo sa však neprejavilo vyšším výskytom febrilnej neutropénie (12,6 % vs. 14 %), resp. infekčných komplikácií (8 % vs. 11 %). Z nehematologickej toxicity došlo k nárastu niektorých nežiaducich účinkov stupňa 1 – 2, ako sú mukozitída, nauzea a vracanie, muskuloskeletálna bolesť a výskyt reakcií súvisiacich s infúznou liečbou. V otázke hodnotenia kardiotoxicity ako obávaného nežiaduceho účinku, pridanie olaratumabu k doxorubicínu nespôsobilo signifikantný nárast výskytu kardiálnej dysfunkcie napriek vyššej kumulatívnej dávky antracyklínu a predĺženiu jeho expozície za súčasného podávania kardioprotektíva dexrazoxan od 5. cyklu liečby (8 % verzus 6 %) v kombinovanom ramene. Celkovo došlo k prerušeniu liečby v experimentálnom ramene zriedkavejšie ako v kontrolnom ramene (13 % oproti 18 %), pričom hlavnou príčinou bola pri kombinovanej liečbe reakcia súvisiaca s infúznou liečbou (u 3 % pacientov) a v ramene s monoterapiou doxorubicín zasa (u 5 % pacientov) zníženie ejekčnej frakcie ľavej komory (7). Podľa súhrnu charakteristických vlastností lieku (SPC) je olaratumab v kombinácii s doxorubicínom určený na liečbu dospelých pacientov s pokročilým sarkómom mäkkých tkanív, ktorí nie sú vhodní na kuratívnu chirurgickú liečbu alebo rádioterapiu a ktorí v minulosti neboli liečení doxorubicínom. Jedinou kontraindikáciou podávania tejto liečby je alergia na liečivo, resp. ktorúkoľvek z pomocných látok. Odporúčaná dávka olaratumabu je 15 mg/kg podávaná intravenóznou infúziou v 1. a 8. deň každého trojtýždňového cyklu až do progresie ochorenia alebo do neakceptovateľnej toxicity. Olaratumab sa podáva v kombinácii s doxorubicínom najdlhšie počas 8 cyklov liečby, u pacientov bez progresie ochorenia je možné pokračovať ďalej monoterapiou olaratumab. Doxorubicín sa podáva v 1. deň každého cyklu po infúzii olaratumabu. Ako premedikácia sa v rámci 1. cyklu (1. a 8. deň) odporúča intravenózne podanie antagonistu histamínových H1

receptorov a dexametazónu 30 – 60 minút pred podaním olaratumabu, od 2. cyklu je postačujúce podávanie H1 antagonistu. Po zriedení v infúznom 0,9 % roztoku chloridu sodného sa olaratumab podáva ako intravenózna infúzia v trvaní približne 60 minút, a to maximálnou rýchlosťou 25 mg/min. Zhodnotenie možnosti podávania antracyklínov ako potenciálne kardiotoxické liečby aj ďalší monitoring kardiotoxicity sa realizuje podľa odporúčaní uvedených v SPC doxorubicínu (8). V Slovenskej republike v súčasnosti patrí olaratumab medzi registrované nekategorizované liečivá.

### Záver

Olaratumab je v liečbe pokročilého, resp. metastatického STS za posledné štyri desaťročia prvý liek, ktorý preukázal oproti monoterapii antracyklínmi štatisticky významné predĺženie celkového prežitia. Vzhľadom na fakt,

že ide o výsledky klinickej štúdie fázy II, veľké nádeje sa vkladajú do výsledkov v súčasnosti prebiehajúcej klinickej štúdie fázy III ANNOUNCE (9). V prípade potvrdenia benefitu olaratumabu v tejto klinickej štúdii bude kombinácia olaratumabu a doxorubicínu s veľkou pravdepodobnosťou predstavovať liečbu voľby v prvej línii liečby pokročilého, resp. metastatického STS.

### Literatúra

1. Fletcher CDM, et al. Soft tissue tumours: Epidemiology, clinical features, histopathological typing and grading. In: Fletcher CDM, et al. eds. World Health Organization Classification of Tumours. Pathology and Genetics of Tumours of Soft Tissue and Bone. Lyon: IARC Press, 2002. 12-18 p.
2. Stiller CA, Trama A, Serraino D, et al, for the RARECARE Working Group. Descriptive epidemiology of sarcomas in Europe: report from the RARECARE project. Eur J Cancer. 2013;49(3):684-695.
3. Incidencia zhubných nádorov v Slovenskej republike v roku 2010. NOR a NCZI. Dostupné na: <[http://www.nczisk.sk/Documents/publikacie/analyticke/incidencia\\_zhubnych\\_nadorov\\_2010.pdf](http://www.nczisk.sk/Documents/publikacie/analyticke/incidencia_zhubnych_nadorov_2010.pdf)>.

4. Italiano A, et al. Trends in survival for patients with metastatic soft-tissue sarcoma. Cancer. 2011;117(5):1049-1054.
5. Gino K, et al. Treatment of advanced, metastatic soft tissue sarcoma: latest evidence and clinical considerations. Ther Adv Med Oncol. 2017;9(8):533-550.
6. Ravi V, Patel S, Benjamin RS. Chemotherapy for Soft-Tissue Sarcomas. Oncology (Williston Park). 2015;29(1):43-50.
7. Tap WD, Jones RL, Van Tine BA, et al. Olaratumab and doxorubicin versus doxorubicin alone for treatment of soft-tissue sarcoma: an open-label phase 1b and randomised phase 2 trial. Lancet. 2016;338(10043):488-497.
8. <https://www.adc.sk/databazy/produkty/spc/lartruvo-10-mg-ml-infuzny-koncentrat-494911.html>
9. <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT02451943>

### MUDr. Peter Zuzák

Interná onkologická klinika, VŠZaP a OÚSA  
Heydukova 10, 812 50 Bratislava  
peter.zuzak@ousa.sk