

ZENITH Meeting 2010

Zdeněk Mechl, Lenka Ostřížková

Interní hemato-onkologická klinika, LF Brno

Meeting ZENITH 2010, konaný pod patronací CME v lednu ve Vídni, uvedl jak didaktické přednášky, tak diskuze o jednotlivých tématech a rozboru pacientů, léčených bisfosfonáty. Cílem setkání bylo hovořit o vědeckých podkladech použití bisfosfonátů a jejich protinádorovém účinku u pacientek s časnými formami karcinomu prsu, zvážit, zda tento účinek může být rozšířen i na jiné formy karcinomů. Diskutovat v rámci současných léčebných standardů o možnostech cílené léčby na kost. Jednání bylo příležitostí pro setkání a výměnu názorů s předními světovými odborníky.

Klíčová slova: bisfosfonáty, protinádorový účinek, kostní zdraví.

Zenith Meeting 2010

CME-certified 2010 ZENITH Meeting in Vienna effective balanced didactic presentations with many opportunities for participation through interactive, case-study-based workshops and panel discussions. The objectives of the meeting were to discuss the scientific rationale for the use of bisphosphonates to achieve clinical anticancer benefits in patients with early breast cancer and discuss, if these benefits cancer be extended to patients with other cancer types and other topics. Discuss the role of current and emerging bone-targeted treatment options in the context of current standard of care for patients with cancer. This meeting was an opportunity to meet and discuss this topic with a wide variety of faculty and colleagues from around the world.

Key words: bisphosphonates, anticancer activity, bone health.

Onkologie 2010; 4(1): 53–55

Pod patronací CME (Continual Medical Education) se konalo v lednu 2010 ve Vídni setkání mezinárodního fóra kliniků a výzkumných pracovníků, které se nazývá ZENITH, s cílem přehlédnout současnou situaci léčby kostního zdraví.

Program byl zaměřen na:

- otázky o účelnosti použití bisfosfonátů u nemocných s časným karcinomem prsu,
- důkazy pro možnosti rozšíření léčby bisfosfonátů i pro jiné typy nádorů,
- zhodnocení dosažených výsledků léčby zaměřené na kost, v kontextu stávajících léčebných postupů pro maligní onemocnění,
- předložení praktických doporučení pro bezpečné použití této léčby, včetně prevence vedlejších projevů a strategie pro optimalizaci léčebné péče.

Kosti jsou častým místem metastáz u nemocných s pokročilými solidními nádory a myelomem, které způsobují bolestivé, debilitující, život omezující kostní události ve spojitosti se ztrátou kostní hmoty. Kostními událostmi mohou být postiženi také pacienti, kteří jsou léčeni adjuvantní hormonální terapií při léčbě karcinomu prsu nebo prostaty. Bisfosfonáty jsou dnes integrální komponentou léčby pro zachování zdravé kosti během celé léčby nemocných s karcinomem prsu a prostaty. Vedle protektivního účinku na kosti, bisfosfonáty hrají významnou

roli v oddálení progresu onemocnění a inhibici metastáz do kostí. Preklinické a časně klinické důkazy dokládají, že bisfosfonáty mají jak přímý, tak nepřímý protinádorový účinek v kostech i mimo ně. Bisfosfonáty prokázaly účinnost pro zachování kostní minerální denzity pacientů, kteří dostávají hormonální léčbu, v léčbě karcinomu prsu a prostaty.

Fakulta letošního setkání se sestávala z předních odborníků. Coleman, Clézardin, Costa, Saad, Harper, Aapro, Gnant, Hadji, Jahanzeb, Santini a další ve svých sděleních přehlédli současný stav a možnosti léčby kostních metastáz. Nutno uvést, že většina prezentací nepřinesla nové přelomové informace, ale spíše rozšíření a potvrzení stávajících. Nejvíce pozornosti bylo věnováno dalším důkazům o protinádorovém účinku bisfosfonátů a jejich podání v adjuvantní léčbě. Z přednesených sdělení nejvíce zaujaly následující.

Clézardin hovořil o současném stavu názorů na mechanismus účinku bisfosfonátů.

Různé faktory produkované kostním mikroprostředím nutí nádorové buňky k metastazování do kostí. Bylo prokázáno, že nádorové buňky napodobují některé z vlastností normálních kostních buněk a exprimují osteoblastické a osteoplastické geny, aby se adaptovaly a přežily v kostním mikroprostředí. Už v r. 1999 Koenenman uvedl, že mikrometastázy se musí ve snaze přežít adaptovat na kostní mikroprostředí a získat schopnost růst jako klinicky detekovatelné kostní

metastázy. Tento proces se nazývá osteomimetismus a je jednou z klíčových událostí, která kontroluje osud mikrometastáz v kostní dřeni. Nádorové buňky indukují formaci osteoblastických lézí stimulací osteoblastické aktivity a inhibicí osteoklastů. Kostní tkáň napomáhá formaci metastáz uvolňováním faktorů, které jsou mitogenní pro nádorové buňky.

Těmito procesy interakcí mezi nádorovými buňkami a kostí dochází k bludnému kruhu nádorového růstu a kostní destrukce.

Bisfosfonáty (BP) jsou třídou látek, které mohou inhibovat kostní resorpci. Nová generace N-BP jsou vysoce účinné látky, které jsou dnes nedílnou součástí léčby nemocných s maligním kostním postižením v léčbě a prevenci kostních metastáz. N-BP blokují metabolickou cestu mevalonátu inhibicí farnesyl-difosfát syntézy. Tím dochází k prenylaci signálních bílkovin, vyžadovaných pro bujné funkce a jejich přežití. Starší BP jako kloronát neúčinkují stejnou cestou jako N-BP, ale mají stejné, i když méně výrazné výsledky. Ovlivněním buněčné resorpcce N-BP redukuje vylučování růstového faktoru kostí z resorbované kosti a nepřímo inhibují kostní růst. Je stále více důkazů z prekliniky, že N-BP mají také přímý vliv na nádorové buňky. Inhibiční účinek na invazi a adhezi nádorových buněk, blokáda signální transdukce, inhibice proliferace a indukce apoptózy – všechny doložené in vitro ukazují, že použitím N-BP v časném stadiu karcinomu

prsu by mohlo zabránit vývoji nebo redukovat metastázy. Vedle toho N-BP mají také nepřímý vliv na inhibici angiogeneze a synergistickou cytotoxickou aktivitu v kombinaci s cytostatiky.

V souhrnu, preklinické výsledky prokazují protinádorové účinky N-BP a vedou ke stimulaci dalšího výzkumu. Klinickou implikací preklinických studií je skutečnost, že pacienti s časným karcinomem prsu by mohli mít z přidání BP ke standardní léčbě výrazný prospěch.

Tématem **Colemanova** sdělení byla protinádorová aktivita BP v klinice. Údaje z prekliniky jasně dokazují protinádorovou aktivitu BP. Vztah mezi nádorem a kostí rezultuje v uvolnění faktorů, které stimulují růst a vývoj kostních metastáz. Během remise nádorového onemocnění mohou kosti fungovat jako úložiště spících nádorových buněk, které většinou nejsou na cytostatickou a hormonální léčbu citlivé. Zjištění diseminovaných nádorových buněk (DTC) v kostní dřeni koreluje s možností recidivy. Ovlivnění těchto nádorových buněk může zabránit jejich usídlení na vzdálená místa. Proto potenciální účinek BP a jejich inhibice osteolýzy může mít za následek klinicky hodnotitelný odklad progresse onemocnění.

První údaje o BP jako protinádorové látce pochází ze tří klinických studií časně generace. Podáním kloronátu v adjuvanci u karcinomu prsu prokázal Powles význačnou redukci procenta metastáz do kosti. Studie Diela a spol. referovala o zlepšeném přežití ve studii, ve které byl srovnáván kloronát s placebem. Třetí studie Saartové přinesla výsledky negativní jak pro přežití, tak pro DFS a dokumentovala zvýšené riziko extraskeletálních metastáz. Ve studii orálního pamidronátu Kristensen neprokázal zlepšení přežití nebo redukci procenta vzdálených metastáz.

V preklinických modelových systémech N-BP prokázaly účinný antiangiogenní efekt a aktivovaly imunní odpověď. U nemocných s kostními metastázami různých solidních nádorů pamidronát a zoledronát prokázaly rychlou redukci cirkulujícího vaskulárního endoteliálního růstového faktoru (VEGF). V sedmi klinických studiích s více jak 4000 pacienty bylo prokázáno, že protinádorový účinek pozorovaný v preklinických studiích se přenáší i do klinických.

Costa se věnoval ve své přednášce úloze markerů v predikci. Kostní markery, i když stále investigativní, mohou identifikovat podskupinu pacientů, kteří by mohli mít prospěch z BP, ve smyslu prevence kostních událostí. Mezi pacienty s vysokou hladinou NTX (N – telopeptid) je podání zoledronátu spojeno s delším přežitím. Je třeba dalších studií k objasnění, jak dalece

tento efekt souvisí přímo s poklesem kostních markerů nebo zda se jedná o protinádorový účinek mimo kost. Dále je nutné studovat roli kostních markerů v monitoraci odpovědi léčby cílené na kost.

Několik sdělení se zabývalo problematikou účinnosti BP v prevenci kostních událostí u dalších solidních nádorů, především plic a prostaty.

Hirshová a Harper hovořili o použití BP u nádorů plic. Výskyt kostních metastáz u karcinomu plic je 30–40 %. Se zlepšeným přežitím je stále více pacientů s karcinomem plic postiženo kostními metastázami. Dnešní léčba prodloužila přežití nemocných s pokročilým karcinomem plic v průměru na jeden rok, tedy dostatečně dlouho, aby došlo k manifestaci kostních metastáz. Medián přežití od diagnózy kostních metastáz je 10,3 měsíce a od diagnózy karcinomu plic 12,3 měsíce. 50 % pacientů s kostními metastázami bude bez cílené terapie postiženo nejméně jednou kostní událostí (SRE). Zoledronát je prvním a jediným BP, který prokázal v randomizovaných studiích u pacientů s kostními metastázami účinnost, prodloužení doby do první SRE, snížení výskytu SRE a snížení rizika vývoje SRE.

European Expert Panel pro nádory plic doporučuje:

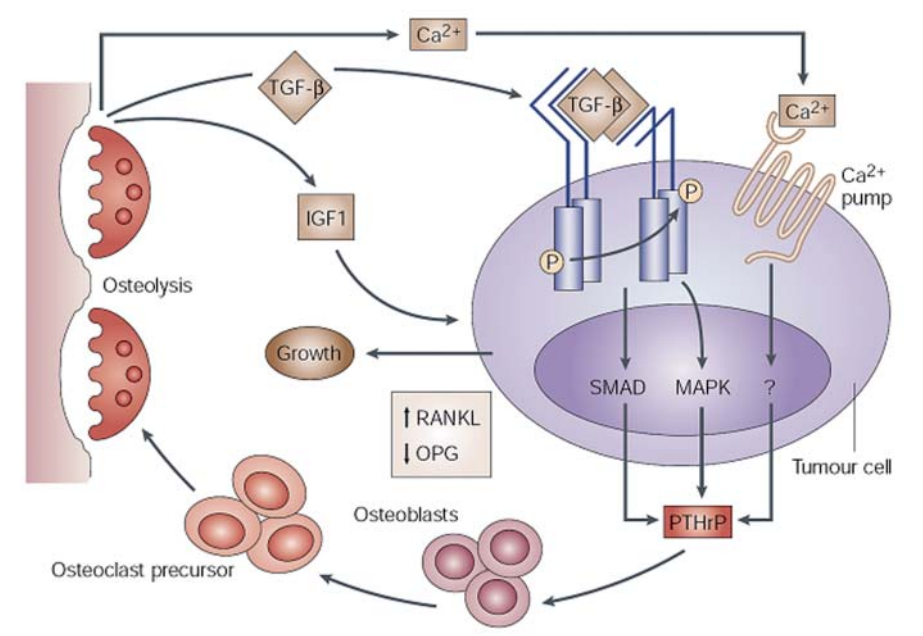
Provádět screening pro kostní metastázy již při počátečním vyšetření k ověření symptomatických kostních metastáz. Umožňuje to přesnou monitoraci progresse kostního postižení a zahájení specifické léčby. Doporučuje se PET (pokud je dostupné), PET-CT nebo kostní sken. U pacientů s NSCLC nebo SCLC, u kterých již došlo k vývoji kostních metastáz, podání bisfosfonátů musí být považováno za nedílnou součást léčby k prevenci a oddálení výskytu dalších kostních metastáz, SRE a úlevě bolestí.

Léčba BP má trvat tak dlouho, jak je možné při absenci vedlejších účinků.

Další sdělení **Costy** přineslo informace o dvou nových zajímavých přípravcích – denosumabu a saracatinibu.

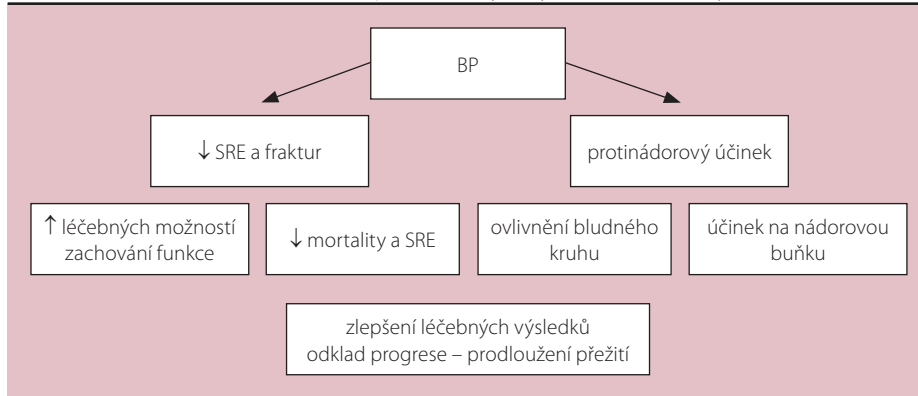
Denosumab je monoklonální protilátka isotypu IgG2 s velkou afinitou pro RANKL. V současné době běží studie fáze III u pacientů s kostním postižením karcinomu prsu, prostaty a myelomu. Příští rok se čekávají výsledky, které by mohly vést ke schválení tohoto přípravku. V současné analýze, účinnost denosumabu ve všech klinicky relevantních hodnoceních není nižší než zoledronátu a v některých bodech v léčbě karcinomu prsu je i něco vyšší. Ledvinné vedlejší projevy jsou u nemocných léčených denosumabem

Obrázek 1. Teorie bludného kruhu osteolytických metastáz (Mundy G. M. Nat Rev Cancer 2002; 2: 584)



Tabulka 1. Účinnost BP v léčbě kostních metastáz plicních nádorů

Rosen 2004	zoledronát	773 pac.	snížení rizika SRE, prodloužení mediánu do doby první SRE a patologické fraktury
Piga 1998	kloronát p.o.	17 pac.	trend k lepšímu PS, menší bolesti
Kiagia 2006	ibandronát	32 pac.	65% snížení potřeby analgetik, snížení ALP
Rankovic 2002	pamidronát	20 pac.	60% snížení bolesti

Graf 1. Potenciální mechanismus ke zlepšení léčebných výsledků bisfosfonáty

méně časté. Výskyt ONJ je stejný pro denosumab i zoledronát.

Saracatinib je inhibitor src kinázy. Dle současných studií non-receptor tyrosin kináza src hraje význačnou roli v aktivaci osteoklastů mediovaných RANKLem. Jeho úloha je pro funkci osteoklastů a pro přežití nádorových buněk v kostním mikroprostředí zásadní. Studie fáze I a II dokladují u pacientů s kostními metastázami zajímavé výsledky redukce markerů kostní resorpce.

Holen se věnoval důkazům o protinádorové účinnosti BP. U řady nádorových onemocnění BP redukuje nádorovou nálož v kosti. Výsledkem přímého a nepřímého účinku BP je ovlivnění nádoru a kostního mikroprostředí. Otázkou je, mohou mít vliv BP na růst nádoru i mimo kost?

Inhibice osteolýzy BP je spojená s redukcí nádorové nálože v kosti, ale je bez účinku na nádorovou infiltraci v měkkých tkáních. Značné rozdíly v experimentálních studiích jsou způsobeny různorodostí použitých látek a jejich

dávek, doby expozice a charakterem protokolu (preventivní nebo terapeutický). Vzniká tak řada otázek:

- Mají BP přímý efekt na nádorové buňky v kosti?
- Jaký je efekt dlouhodobého podání nízkých dávek BP?
- Jaký je efekt na imunní systém?
- Mohou nádory růst i mimo kost, když je inhibována resorpce?
- Mohou BP modifikovat migraci buněčných prekursorů z kostní dřeně?

Ve studii s myším mamárním karcinomem uvádí Coscia, při srovnání s kontrolní skupinou, podání zoledronátu vedlo k menšímu výskytu mamárních nádorů, redukcí počtu plicních metastáz a delšímu přežití. V nádoru byla zjištěna redukce vaskularizace. Účinek byl hodnocen jako jednoznačný efekt BP mimo kost.

Ve všech studiích byla kombinační terapie účinnější než monoterapie, například:

karcinom prostaty zoledronát + paclitaxel,
Ewing zoledronát + paclitaxel,
karcinom prostaty zoledronát + gefinitib,
karcinom mammy risendronát + docetaxel,
osteosarkom zoledronát + ifosfamid.

Dnes je již dostatečně důkazů z celé řady experimentálních modelů, že BP redukuje nádorový růst v kostech. Přibývá faktů, že BP mohou ovlivnit také nádorový růst mimo kost (při dostatečně vysokém dávkování). Při použití v kombinaci s cytostatiky. BP mají podstatný protinádorový účinek.

Závěrem

Ověřený protinádorový účinek BP:

- snižují proliferaci a životnost nádorových buněk,
- zvyšují apoptózu nádorových buněk,
- zvyšují účinnost ostatních protinádorových terapií,
- snižují nádorovou angiogenezi,
- zvyšují obranný buněčný mechanismus.

BP se staly součástí standardní terapie existujících kostních metastáz solidních nádorů. Pozornost a další výzkum se nyní zaměřuje na jejich použití v adjuvanci, v prevenci, v kombinaci s cytostatiky a je zvažován jejich účinek mimo kost.

MUDr. Zdeněk Mechl, CSc.

Interní hemato-onkologická klinika, LF Brno
Jihlavská 20, 625 00 Brno
zdenekmechl@atlas.cz