

ZENITH meeting 2011 Berlín, 28.–29. ledna

Zdeněk Mechl

Interní hematoonkologická klinika LF MU, Brno Bohunice

Onkologie 2011; 5(2): 112–114

ZENITH Meeting je mezinárodní fórum kliniků a výzkumných pracovníků, kteří se věnují problematice kostního zdraví a postupům na podporu jeho zachování.

Před početnými účastníky z celé Evropy se skupina těchto odborníků sešla tentokrát v Berlíně. Nechyběly zde vedoucí světové osobnosti jako L. Costa (Lisabon), R. Coleman (Sheffield), M. Gnant (Vídeň), P. Clézardin (Lyon), P. Hadji (Marburg), F. Saad (Montreal), E. Terpos (Atény), B. Mehrotra (New York), P. Harper (Londýn), D. Santini (Řím), M. Jahanzeb (Miami), R. Aft (St. Louis), P. Mulders (Nijmegen) a další. Cíle setkání byly následující:

- prezentace nových informací o současném stavu účelného použití bisfosfonátů v léčbě kostních metastáz,
- diskuze o vědecké racionalitě použití bisfosfonátů (BP) k dosažení klinického účinku u pacientek s časným karcinomem prsu (zhodnocení protinádorového účinku BP),
- diskuze o možném protinádorovém účinku BP i u jiných malignit, včetně mnohočetného myelomu a různých solidních nádorů,
- role současné na kost cílené léčby („bone-targeted therapy“) v kontextu současných léčebných standardů,
- praktická doporučení pro bezpečné použití na kost cílené terapie, včetně prevence nežádoucích účinků a strategie k optimalizaci léčebné péče.

Nejsledovanější témata berlínského jednání byla:

- srovnání účinku zoledronátu a denosumabu,
- další průkazy protinádorového účinku zoledronátu.

Co přineslo jednání pro praxi:

- současný náhled na mechanismus diseminace kostních metastáz,
- možnost jejich likvidace z hlediska dnešních znalostí mechanismu účinku BP,
- potvrzení účinnosti protinádorového účinku zoledronové kyseliny,
- potvrzení oprávněnosti současných indikací BP u solidních nádorů.

Jednání bylo rozděleno do několika bloků:

- Cesta metastatické nádorové buňky (P. Clézardin)
- Výzkum potencionální protinádorové aktivity BP v klinice (M. Gnant)
- Zlepšení léčebných výsledků: nastal čas ke změně BP na inhibici RANKL?: pro a proti (R. Coleman, P. Hadji)
- Role BP jako protinádorového agens: pro a proti (L. Costa, P. Hadji)
- Současné perspektivy a směr dalšího vývoje (L. Costa)

Co víme o bisfosfonátech

Na základě více jak 10 let klinických zkušeností prokázaly bisfosfonáty výrazný účinek na redukcí rizika SRE (skeletal related events) za velmi dobré tolerability. BP mohou učinit z kostí méně vhodné prostředí pro kolonizaci nádorových buněk inhibicí růstových faktorů pocházejících z kosti během kostní resorpce. Mohou interferovat s funkcemi buněk pocházejících z kostní dřene (endoteliální progenitorové buňky, makrofágy), které mají při umožnění angiogeneze významnou roli při výběru vzdálených tkání pro nádorové metastázy. Mohou potenciálně zlepšit imunitu proti neoplazii stimulací cytotoxicity $\gamma\delta$ T buněk. Mohou mít přímý protinádorový účinek, zvláště při současném podání s cytostatiky. BP jsou proto jednoznačně standardem péče při výskytu kostních metastáz.

Indikace ověřené na základě randomizovaných, kontrolovaných studií jsou však pro jednotlivé BP odlišné, přičemž nejširší spektrum indikací bylo schváleno pro kyselinu zoledronovou (viz tabulka 1).

Nastal čas ke změně od BP k inhibici RANKL?

Debate byla vedena systémem pro a proti. Fakta pro změnu uváděli Mulder a Jahanzeb, fakta proti Hadji a Harper.

Denosumab je nová antiresorpční látka, inhibitor RANKL, která prokázala účinnost v prevenci SRE u pacientů s kostními metastázami solidních nádorů. Výhodou denosumabu je s.c. podání. Ve srovnání se zoledronátem bylo u denosumabu zaznamenáno 2–3x méně akutních reakcí a nižší počet ledvinových událostí (i když integrovaná analýza ze všech studií neprokázala statisticky významný rozdíl oproti kyselině zoledronové). Výskyt ONJ je stejný (1,8 % u denosumabu vs. 1,3 % u kyseliny zoledronové), naopak značným problémem je výskyt hypokalcemie. Denosumab zatím nemá stabilizovaný profil toxicity a dosud neznáme dlouhodobé účinky u větší populace.

Denosumab i zoledronová kyselina vykazují shodně účinek v léčbě kostních metastáz, vyjma myelomu, kde pro denosumab nebyl účinek prokázán. Pro zoledronát hovoří podstatně více studií a dlouhodobá zkušenost s jeho používáním, zatímco pro denosumab je značnou nevýhodou neznalost dlouhodobých nežádoucích účinků. Také cenové relace denosumabu zatím nejsou známy. Dle informací z USA jsou výrazně vyšší než pro zoledronát.

Byly publikovány 3 studie, které srovnávaly denosumab se zoledronovou kyselinou v léčbě pacientů s kostními metastázami.

Stopeck, a spol. uvedli studii fáze III s 2046 pacientkami s karcinomem prsu (JCO 2010). Celkové přežití a procento progresí bylo stejné.

Tabulka 1. Ověřené indikace pro antiresorpční látky v onkologii

Indikace: prevence SRE					
	HCM	myelom	BC	PC	ostatní
klodronát – orální	+	+	+		
pamidronát – i. v.	+	+	+		
zoledronát – i. v.	+	+	+	+	+
ibandronát (orální a i. v.)	+		+		
denosumab	-	Ne	+	+	+

BC – karcinom prsu; PC – karcinom prostaty; HCM – hyperkalcemie u malignity

Doba do výskytu první SRE byla prodloužena pro denosumab o 18 %.

Ve studii fáze III (Henry, a spol.) bylo zařazeno 1 776 pacientů se solidními nádory (kromě karcinomu prsu a prostaty) a s mnohočetným myelomem. Při hodnocení odkladu doby do první a další SRE prokázal denosumab stejnou účinnost jako zoledronová kyselina. Ve skupině pacientů s mnohočetným myelomem nebyla prokázána účinnost na ovlivnění SRE a byla zaznamenána signifikantně vyšší mortalita u denosumabu ve srovnání s kyselinou zoledronovou.

Fizazi, a spol. potvrdili v další studii fáze III s 1 901 zařazenými pacienty s karcinomem prostaty delší dobu do výskytu první SRE pro denosumab. Nebyly ale zjištěny rozdíly pro celkové přežití nebo progresi onemocnění.

- Pro podání denosumabu hovoří:
- vyšší účinnost u metastatického karcinomu mammy a prostaty,
 - s.c. podání, které je pohodlnější a bezpečnější.
- Naproti tomu:
- byl zaznamenán stejný účinek na odklad SRE a paliaci bolesti jako pro kyselinu zoledronovou u většiny dalších malignit,
 - nebyla zaznamenána účinnost u mnohočetného myelomu (naopak byla pozorována vyšší mortalita u denosumabu),
 - je dosud krátká doba sledování, bezpečnostní profil není přesně stanoven,
 - problémem je hypokalcemie.

- Pro zoledronovou kyselinu hovoří:
- procento celkového přežití a progresí je stejné pro oba přípravky,
 - stanoven jasný protinádorový potenciál (pro denosumab dosud nestanoven),

- bezpečnost je dobře definována,
- je dobře demonstrována účinnost a tolerabilita,
- léčeny miliony pacientů,
- 10 let klinických zkušeností,
- víme, co můžeme očekávat a jak se zoledronovou kyselinou zacházet.

Panelová diskuze přinesla následující závěry: Zoledronová kyselina představuje dobře zavedenou a účinnou terapii pro prevenci SRE u pacientů s kostními metastázami. Denosumab by mohl být účelný pro některé skupiny pacientů, jako např. pacientky s BC, dosud neléčené chemoterapií, pro pacienty léčené nefrotoxickým režimem jako platinou nebo pro starší pacienty se sníženou clearance kreatininu. Zůstává řada otázek, na které ještě bude třeba nalézt odpověď (například mohou být denosumab a BP podány současně nebo sekvenčně?).

Značná pozornost byla též věnována problematice **protinádorového účinku BP**.

- BP prokázaly v preklinice přímou protinádorovou aktivitu, zvláště v kombinaci s cytostatiky:
- inhibují nádorovou proliferaci, adhezi a invazivitu, inhibují angiogenezi,
 - vykazují synergismus s chemoterapií, indukují apoptózu nádorových buněk,
 - aktivují imunitní protinádorovou odpověď,
 - modifikují mikroprostředí kostní dřeně.

Výsledky velkých studií fáze III dokládají, že zoledronová kyselina může zlepšit léčebné výsledky při adjuvantním podání u časného karcinomu prsu (studie ABCSG-12, ZO-FAST).

Kyselina zoledronová zlepšuje též přežití u řady nádorových metastatických chorob – plíce, močový měchýř a mnohočetný myelom.

Klinická účinnost BP vede k redukci kostní morbidity a zlepšuje kvalitu života, a tím také compliance s protinádorovou léčbou.

BP mají význam v prevenci CTIBL u BC (studie ABCSG 12, Z/ZO-FAST, SABRE, IBIS) BP redukuje riziko BC u zdravých žen.

Na fóru byly diskutovány zejména výsledky studií s kyselinou zoledronovou v adjuvantním podání u časného karcinomu prsu.

Ve studiích ABCSG-12 (u premenopauzálních patientek s farmakologicky navozenou menopauzou) a ZO-FAST (u postmenopauzálních patientek) v kombinaci s endokrinní léčbou zoledronát významně prodloužoval DFS.

V nedávno publikované studii AZURE, které se účastnilo více než 3 000 pre- i postmenopauzálních patientek s časným karcinomem prsu, nebylo po 5 letech podávání zoledronátu zaznamenáno významné ovlivnění DFS a OS, ale byl zaznamenán pozitivní trend v ovlivnění celkového přežívání. U podskupiny patientek (postmenopauzální pacientky s menopauzou déle než 5 let) bylo pozorováno významné ovlivnění DFS a významné prodloužení celkového přežití (29 % snížení rizika úmrtí; p = 0,017).

Na základě výsledků studií fáze III lze shrnout, že byl demonstrován benefit kyseliny zoledronové na ovlivnění DFS a OS při adjuvantním podání u patientek s nízkou hladinou estrogenů. Není zcela zřejmé, proč byla účinnost zoledronátu doložena pouze u patientek s nízkou hladinou estrogenů. Tato otázka bude předmětem dalších výzkumů.

Nové poznatky o účinnosti adjuvantního podání BP (resp. kyseliny zoledronové) se nově promítly i do doporučení ESMO 2010:

- BP mohou zabránit kostní ztrátě u premenopauzálních žen s iatrogenní předčasnou

Tabulka 2. Denosumab vs. zoledronová kyselina: přehled účinnosti

	Stopeck		Henry		Fizazi	
	denosumab	zoledronát	denosumab	zoledronát	denosumab	zoledronát
N	1 026	1 020	886	890	950	951
pacienti s SRE, %	30,7	36,5	31,4	36,3	35,9	40,6
SRE %						
RT	8,0	11,7	13,4	16,2	18,6	21,3
patolog. fraktury	20,7	23,3	13,8	15,6	14,4	15,0
chirurgie	1,2	0,8	1,5	2,1	0,1	0,4
SCC	0,9	0,7	2,7	2,4	2,7	3,8
doba do SRE (medián), měs.	NR	26,4	20,5	16,3	20,7	17,1
HR	0,82		0,84		0,82	
P (non-inferiorita)	< 0,001		< 0,001		< 0,001	
P (superiorita)	0,010		0,060		0,008	
SCC – spinal cord compression; SRE – skeletal related events						

menopauzou a u postmenopauzálních žen užívajících inhibitory aromatázy (I, A),

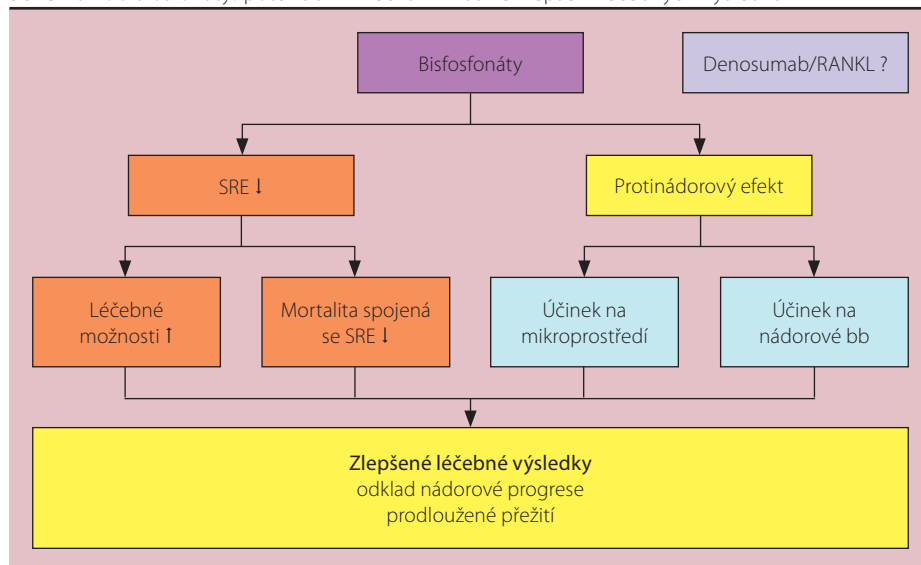
- adjuvantní podání zoledronátu může být oprávněno u premenopauzálních žen užívajících adjuvantní endokrinní terapii a postmenopauzálních žen užívajících inhibitory aromatáz (II, B).

Závěr

Metastatická kostní onemocnění a s ními spojené riziko kostních příhod (SRE) jsou významnou komplikací pokročilých maligních onemocnění.

SRE jsou spojeny se zvýšenou morbiditou a snížením kvality života, patologické fraktury snižují přežití pacientů. Kyselina zoledronová je zlatým standardem prevence vzniku kostních příhod. Informace předložené na jednání ZENITH potvrdily účinnost BP v prevenci SRE a přinesly nové údaje o protinádorovém účinku zoledronové kyseliny a účinnosti jejího podání v adjuvanci. Denosumab přináší nové klinické možnosti, nicméně je třeba ještě odpovědět

Schéma 1. Bisfosfonáty: potenciální mechanismus ke zlepšení léčebných výsledků



řadu otázek, jako je sekvence podání s BP, délka podávání, stanovení dlouhodobé toxicity a vhodné léčebné kombinace.

MUDr. Zdeněk Mechl, CSc.

Interní hematologická klinika LF MU, Brno Bohunice
Jihlavská 20, 639 00 Brno
zdenekmechl@atlas.cz