

Pokroky ve farmakoterapii kostních sarkomů

Peter Múdry, Lucia Kútníková, Danica Zapletalová

Klinika dětské onkologie LF MU a FN Brno, Dětská nemocnice, Brno

I přes radikální chirurgické výkony historicky dlouhodobě přežívalo pouze 15–20 % pacientů s primárním kostním sarkomem. Zásadní zlepšení v prognóze onemocnění přineslo zařazení systémové chemoterapie v sedmdesátých a osmdesátých letech, kdy se již dařilo dosahovat dlouhodobých remisí u 60–70 % pacientů s lokalizovaným onemocněním. V posledních dvaceti letech se však naděje nemocných na vyléčení příliš nezvýšila. Cílená terapie, event. metronomická léčba, jsou jednou z možných cest, kterou lze dát šanci na přežití pacientům s relapsy nebo rezistentními nádory, anebo 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. Samostatně je pojednáno o léčbě obrovskobuněčného kostního nádoru.

Klíčová slova: sarkom, cílená terapie, angiogeneze, obrovskobuněčný kostní nádor, metronomická terapie.

Recent advances in treatment of bone sarcomas

At present, therapy success in bone sarcoma is significantly better compared to historical cohorts, with 60–70 % overall survival. Unfortunately, no sufficient progress in better survival of patients with relapsed and refractory bone sarcomas during last twenty years has been observed. Here we review targeted therapeutics in bone sarcomas being under investigation that may bring chance to patients suffering from relapsed and chemoresistant bone sarcomas. A majority of the targeted drugs are given as part of phase 1 or 2 studies. Separately, recent successful findings of efficacy of denosumab in treatment of giant bone cell tumor are described.

Key words: sarcoma, targeted therapy, angiogenesis, giant bone cell tumor, metronomic therapy.

Onkologie 2012; 6(4): 205–207

Úvod

Kostní sarkomy jsou nádory vysokého stupně malignity, maximum výskytu je ve druhé dekádě života. Od šedesátých let se datují první snahy tyto nemoci ovlivnit systémovou konvenční chemoterapií. Bez systémové léčby dosáhlo dlouhodobého přežití 15–20 % pacientů. Pomocí multimodální léčby se zařazenou systémovou chemoterapií je od konce osmdesátých let možné trvale vyléčit 60–70 % pacientů s lokalizovaným sarkomem. Posledních dvacet let nebylo zaznamenáno zvýšení přežití. Nové léčebné postupy se donedávna omezovaly na variace dosavadních léčebných režimů. Zvláště u pacientů s relapsy nebo primárně metastatickým onemocněním jsou nové léčebné postupy nutné, konvenční terapie je u většiny z nich pouze paliativní.

U hematologických malignit je milníkem v léčbě cílená terapie ve formě inhibitorů tyrozinových kináz. Stejně tak jsou i u sarkomů postupně objevovány patofyziologické procesy řízené definovanými receptory nebo kaskádami na buněčné úrovni. Terapeutické úspěchy jsou zde ovšem zatím omezené a přímo úměrně souvisí jednak s nízkou četností pacientů, kteří by byli v prospektivních studiích hodnoceni, a za druhé 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). Jen malá část z nich je v současnosti připravována ke klinickému zkoušení u dětí i mladistvých v Evropě.

Modifikace angiogeneze

Poznání, že neovaskularizace je jedním z klíčových prvků v růstu nádoru, vedlo k vývoji a zkoušení řady látek a postupů, 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.

V principu lze nádorovou angiogenezi ovlivňovat metronomickou terapií, event. cílenou léčbou, která si klade za cíl negativně ovlivnit nádorovou angiogenezi pomocí cílených zásahu do složité kaskády několika desítek antiangiogenních a proangiogenních faktorů.

Při maligním růstu dochází uvnitř nádoru k ischemii, která vyvolá indukci transkripčních faktorů zvaných „hypoxia inducible factors“ (HIF) kaskádu reakcí, na jejichž konci je novotvorba cév. Proces, při němž se tvoří cévní zásobením z již existujících cév v okolí mikroskopického ložiska nádoru, se nazývá angiogeneze. Novotvorba cév z endoteliálních progenitorů bez návaznosti

na již existující cévní řečiště se nazývá neovaskularizace. Na angiogenezi závisí nejenom přežití samotného nádoru, ale také jeho schopnost tvořit metastázy. Obecně lze říci, že patologická angiogeneze vzniká nepoměrem mezi proangiogenními a antiangiogenními stimuly. Tedy mezi stimulatory angiogeneze, jako jsou růstové faktory (např. VEGF, bFGF, angiopoietin-1, G-CSF) a inhibitory angiogeneze (trombospondin-1, endostatin, angiostatin, interferon alfa).

Metronomická léčba je založená na dlouhodobém, systematickém podávání nízkých dávek cytostatik ve vyšší frekvenci, např. denně bez prolongovaných pauz, jako je tomu u standardní chemoterapie. Na rozdíl od chemoterapie založené na maximálních tolerovaných dávkách má minimální toxicitu a umožňuje převážně ambulantní léčbu (1). Mechanismus účinku je předmětem výzkumu, předpokládá se kombinace inhibice angiogeneze, stimulace imunitního systému a přímého cytotoxického efektu na nádorové buňky.

Vascular endothelial growth factor (VEGF) stimuluje angiogenezi vazbou na receptory blízko již existující cévní novotvorbě. V současné době probíhají klinické studie, které zkoumají potenciál cílené léčby u sarkomů. Některé z látek mají nadějný potenciál, nízkou toxicitu a aditivní nebo i synergistický účinek s konvenčními chemoterapeutiky.

Níže jsou uvedeny jednotlivé léčebné látky působící převážně angiogenezi modifikujícím efektem.

Bevacizumab

U významného 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 (2). 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 15mg/m² jednou za tři týdny konkomitantně s chemoterapií vinkristin + topotekan + cyklofosamid versus chemoterapie samotná.

Lenalidomid

Inhibitor angiogeneze ve srovnání s talidomidem 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 (3). Z nežádoucích účinků je nejvýznamnější myelosuprese. Dávkován je denně po dobu 3–4 týdnů s následnými 1–2týdenními 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 synovialosarkomů (protokolární, nepublikovaná data). VEGF Trap nezvyšuje toxicitu konvenční chemoterapie a zdá se, že v kombinaci s některými chemoterapeutiky (taxany, 5-fluorouracil) a radioterapií působí synergicky (4). Dosud nebyla pozorována tvorba protilátek proti VEGF Trap. U pediatrických paci-

entů s epitelálním sarkomem byla pozorována nekróza nádoru a následná nekróza měkkých tkání a porucha hojení, což je zatím limitující faktor pro podávání VEGF Trap (5).

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 jsou 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 přeruší vazbu ligandu 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 (15). 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, PDGFR, 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 (1).

Pazopanib

Vedle sorafenibu a sunitinibu jde o další z řady tyrozin-kinázových inhibitorů působících na více cílových receptorů VEGFR a PDGFR, které se s vysokou četností vyskytují u osteosarkomů a Ewingových sarkomů, synovialosarkomů a rabdomyosarkomů. Velkou výhodou je perorální suspenze, která je zvláště vhodná pro děti, s příznivou farmakokinetikou – dávkování stačí 1x 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 (8). 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, vyzrání centrosomu a cytokinezi. Jsou přítomny ve všech dělících 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 (9). 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 (10). 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 přestavbou/**rearrangementem** ALK genu (11).

Dysregulace apoptózy

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

Obatoclax

Jde o inhibitor Bcl-2 rodiny proteinů. Dysregulace apoptózy s vyšší koncentrací proteinů rodiny Bcl-2 je hlavním mechanismus získané rezistence proti chemoterapeutikům. Obatoclax 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 rhabdomyosarkomů (12). 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

Signální dráha Notch 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 (13). 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 (14). Nejčastější nežádoucí účinky byly anémie, hypofosfatémie 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 fází G1 buněčného cyklu, u preklinických modelů vede inhibice mTOR k omezení metastatického potenciálu osteosarkomů (15). 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 (16).

Reoviry

Reoviry jsou viry vyskytující se na celém světě, způsobují většinou nezávažné a lehké respirační a gastrointestinální příznaky (únava, rýma, kašel, faryngitida, bolesti hlavy, řídní 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 tyrozin kináz – 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 nebo radioterapií (17). Probíhá studie fáze 2 (REO 014) u pacientů s rekurentními nebo refrakterními metastatickými sarkomy. Intravenózně podávaný lék Reolysin® je dobře tolerován bez signifikantních nežádoucích účinků. Stabilní onemocnění je po této terapii popisováno u 42 % pacientů po 4 měsících (18). Zkouší se i intratumorální podání a v kombinaci s radioterapií nebo chemoterapií.

Vorinostat a bortezomib

Vorinostat je inhibitor histon deacetyláz (HDAC). Dysregulace acetylace histonů je jedním z popsanych 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 (19). Podrobnější data o účinnosti této kombinace u kostních sarkomů zatím nejsou známa.

Denosumab u obrovskobuněčného kostního nádoru (OBN)

RANK (*angl., receptor activator of nuclear factor kappa-B*) je membránový protein aktivovaný ligandem RANKL. Tato signální dráha je efektem osteoklastické kostní resorpce. Jde o klíčovou dráhu regulující kostní remodelaci a také reguluje komunikaci mezi T-lymfocyty a dendritickými buňkami. Osteoklastům podobné buňky a jejich prekursorů exprimují RANK. Denosumab je monoklonální protilátka, která inhibuje RANKL. Publikovaná studie fáze 2 prokázala účinnost denosumabu u 86 % pacientů (30 z 35) s primárně neresekabilním nebo rekurentním OBN, kteří byli předléčeni chemoterapií, radioterapií, bisfosfonáty nebo interferonem. Podáván byl podkožní injekcí v dávce 120 mg každé 4 týdny s nasycovací dávkou den 8 a 15 prvního měsíce. Jako nežádoucí účinky byly

popisovány bolesti končetin, zad nebo hlavy. Doba podávání byla od 6 měsíců do 2 let (20).

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 podtrhují nutnost podrobnějšího porozumění nádorovému růstu a všem komplexním 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 α -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, a tím nabídnout pacientům nejlepší dostupnou léčbu. V dětské onkologii je takový postup standardem zvyšujícím šanci na vyléčení.

Práce byla podpořena Evropským fondem pro regionální rozvoj a státním rozpočtem České republiky OP VaVpI – RECAMO, CZ.1.05/2.1.00/03.0101

Literatura

1. Zapletalova D, André N, Deak L, et al. Metronomic chemotherapy with the COMBAT regimen in advanced pediatric malignancies: a multicenter experience. *Oncology* 2012; 82: 249–260.
2. 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: 1344–1353.
3. Payvandi F, Wu L, Haley M, et al. Immunomodulatory drugs inhibit expression of cyclooxygenase-2 from TNF- α , IL-1 β , and LPS-stimulated human PBMC in a partially IL-10-dependent manner. *Cell Immunol.* 2004; 230: 81–88.
4. 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: 1526–1537.
5. 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.
6. 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 fac

tor type 1 receptor (IGF-1R), in advanced solid tumors. J Clin Oncol 2007; 25 abstrakt: 3002.

7. 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: 839–844.

8. 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(Suppl 18): 10031.

9. 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.

10. 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.

11. Butrynski JE, D'Adamo DR, Hornick JL, et al. Crizotinib in ALK-rearranged inflammatory myofibroblastic tumor. N Engl J Med 2010; 363: 1727–1733.

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

13. Zhang P, Yang Y, Zweidler-McKay PA, et al. Critical role of notch signaling in osteosarcoma invasion and metastasis. Clin Cancer Res 2008; 14: 2962–2969.

14. Tolcher AW, Mikulski SM, Messersmith WA. 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(Suppl 15): 2502.

15. Wan X, Mendoza A, Khanna C, Helman LJ. Rapamycin inhibits ezrin-mediated metastatic behavior in a murine model of osteosarcoma. Cancer Res 2005; 65: 2406–2411.

16. 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: 1297–1307.

17. 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; 117: 1764–1774.

18. 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 me-

tastatic to the lung. In: Connective Tissue Oncology Society Annual Meeting, Miami 5. 11. 2009.

19. 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; 25: 3573.

20. Thomas D, Henshaw R, Skubitz K, et al. Denosumab in patients with giant-cell tumour of bone: an open-label, phase 2 study. Lancet Oncol 2010; 11: 275–280.

Článek přijat redakcí: 2. 8. 2012

Článek přijat k publikaci: 15. 8. 2012

MUDr. Peter Múdry, Ph.D.

Klinika dětské onkologie LF MU a FN Brno

Dětská nemocnice

Černopolská 9, 625 00 Brno

pmudry@seznam.cz
