

Protinádorová aktivita bisfosfonátů

Katarína Petráková

Klinika komplexní onkologické péče, Masarykův onkologický ústav, Brno

Bisfosfonáty jsou látky dnes běžně používané k léčbě kostních metastáz a k prevenci ztráty kostní denzity v adjuvantní léčbě. Preklinické studie prokázaly přímý i nepřímý vliv bisfosfonátů na proliferaci nádorových buněk a metastazování. Klinické studie záhy ukázaly přínos adjuvantní léčby zoledronátem u postmenopauzálních pacientek s pozitivními estrogenovými receptory v parametru prodloužení přežívání bez známek nemoci. Ve studii ABCSG-12 přidání zoledronátu v intervalu 6 měsíců signifikantně zlepšilo přežívání bez známek nemoci u premenopauzálních pacientek léčených ovariální supresí. Podobné výsledky byly pozorovány u postmenopauzálních pacientek léčených inhibitorem aromatázy ve studii ZO-FAST a ve studii AZURE.

Klíčová slova: bisfosfonáty, protinádorový účinek, adjuvantní léčba zoledronátem.

Anticancer activity of bisphosphonates

Bisphosphonates are commonly used in patients with breast cancer to reduce skeletal-related events in metastatic disease and to mitigate bone loss associated with adjuvant therapy. Preclinical studies have shown that bisphosphonates may directly inhibit breast cancer cell proliferation and metastasis. Subsequently, trials of zoledronic acid have demonstrated prolonged disease-free survival in postmenopausal or otherwise estrogen-depleted women with early breast cancer. In the ABCSG-12 trial, the addition of twice-yearly zoledronic acid (4 mg IV) to adjuvant endocrine therapy improved disease-free survival in premenopausal women undergoing ovarian suppression. Similar results were observed in postmenopausal women receiving aromatase inhibitors in the ZO-FAST trial, and in women who were at least 5 years past menopause in the AZURE trial.

Key words: bisphosphonates, anticancer effect, adjuvant zoledronat.

Onkologie 2013; 7(1): 10–12

Úvod

Bisfosfonáty jsou látky, které inhibují resorpci kosti osteoklasty a které se v současnosti užívají k léčbě kostních metastáz. Cílem léčby bisfosfonáty je hlavně oddálení vzniku první kostní události a následných událostí a kontrola bolesti v důsledku kostních metastáz.

Mechanismus účinku

Bisfosfonáty, které obsahují dusík, mají vyšší účinnost v preklinických ale i klinických studiích. Bezdušíkaté bisfosfonáty zasahují do metabolismu cesty adenosintrifosfátu (ATP). Jsou metabolizovány do analogů ATP, které se potom akumulují intracelulárně a inhibují esenciální metabolické enzymy, které vedou k apoptóze osteoklastů (1). Na rozdíl od nich bisfosfonáty, které obsahují dusík, způsobují apoptózu osteoklastů tím, že inhibují signální dráhu mevalonátu (2). Kromě antiresorpčního účinku prokázaly bisfosfonáty v preklinických ale i klinických studiích i protinádorový účinek, zejména bisfosfonáty obsahující dusíkatou skupinu. Nejúčinnějším z nich se zdá být zoledronát.

Zoledronát zasahuje do více procesů, které se podílí na metastazování nádorových buněk, jako je migrace, adheze, růst nádorových buněk, angiogeneze a stimulace imunitního systému. Zdá se, že nejdůležitější cestou je irreverzibilní inhibice farnesyl pyrofosfát syntázy, která je klí-

čovým enzymem v signální dráze mevalonátu. Tato dráha je zodpovědná za syntézu cholesterolu a isoprenoidu. Isopren je nenasycený uhlovodík, který se tvoří během syntézy cholesterolu. Mezi důležité izoprenoidy patří farnesyl difosfát (FPP) a genarylgenaryl difosfát (GGPP), které hrají důležitou roli v procesu posttranslační prenylace (modifikace proteinů, která je nezbytná k jejich připojení k cytoplazmatické membráně). K prenylovaným substrátům patří i proteiny Ras, Rho a Rac (3).

Mezi další možné nepřímé mechanismy protinádorového účinku patří i inhibice růstových faktorů IGF-1, IGF-II, FGF a EGF (4). K přímým mechanismům patří inhibice invaze. Boissier prokázal v preklinických modelech, že bisfosfonáty inhibují invazi nádorových buněk karcinomu prsu MDA-MD-231 (5). Nejnovější práce prokázaly, že zoledronát inhibuje faktory, které se podílí na angiogenezi, jako například VEGF. U celkem 24 pacientů byla během léčby zoledronátem ve standardním dávkování sledována hladina cirkulujících VEGF a byla srovnávána s výchozími hladinami VEGF. Zoledronát signifikantně snížil hladinu VEGF u pacientů a nižší hladina přetrvávala během celé terapie ($p = 0,038$) (6).

Ukazuje se, že účinek zoledronátu je závislý na jeho koncentraci v tkáni. Při nižší koncentraci účinkuje cestou dráhy mevalonátu a při vyšší

koncentraci inhibuje aktivitu matrix metaloproteinázy, skupinu proteolytických enzymů, které degradují proteiny extracelulární matrix, které mají vliv na migraci a invazi nádorových buněk (4).

Klinické studie u metastatického onemocnění

První informace o protinádorové aktivitě bisfosfonátů pochází z retrospektivních klinických studií. Většina studií má malý počet pacientů. Údaje z větších souborů pacientů publikoval Lipton. Ve své retrospektivní analýze hodnotil celkem 1 669 pacientů s karcinomem prsu, prostaty a nemalobuněčným karcinomem plic. Pacienti léčení zoledronátem měli signifikantní pokles markerů kostní resorpce NTX (N-telopeptid kolagén typu I) ve srovnání s pacienty léčenými placebem nebo pamidronátem. Normalizace hladin NTX korelovala s delším celkovým přežíváním pacientů (5). Lipton pozoroval ve své retrospektivní práci u 74 pacientů s renálním karcinomem prodloužení doby do vzniku kostních metastáz ($p = 0,014$) (6).

Publikované byly i výsledky prospektivních klinických studií. Zarogoulidis sledoval ve své prospektivní studii u 144 pacientů s metastatickým nemalobuněčným karcinomem plic přínos léčby zoledronátem. Léčba zoledronátem signifikantně prodloužila celkové přežívání pacientů ($p < 0,01$) (7). Ostatní studie měly nízký počet pacientů.

Klinické studie u pacientů v adjuvanci

Přínos bisfosfonátů v adjuvantním podání řeší řada klinických studií už po mnoho let. První klinické studie hledaly přínos léčby bezdusíkatými bisfosfonáty v adjuvantním podání u karcinomu prsu. K nejznámějším patří Diehlova studie, ve které byly pacientky léčené kloronátem v dávce 1600 mg denně minimálně jeden rok. Adjuvantní podání kloronátu snížilo riziko vzniku kostních metastáz v době sledování 5 let ($p = 0,044$) (8). V Powlesově studii byl přínos adjuvantního kloronátu omezen pouze na dobu dvouletého podávání. Při delším sledování se rozdíl vyrovnaly (9). Saartova studie byla zcela negativní, nebyl prokázán žádný přínos adjuvantního podání kloronátu (10).

Některé klinické studie prokázaly souvislost mezi vyšším počtem cirkulujících nádorových buněk a rizikem relapsu onemocnění u pacientek s časným karcinomem prsu. Snížení počtu cirkulujících nádorových buněk by tedy mohlo zlepšit prognózu pacientek a prodloužit jejich přežívání.

Účinek zoledronátu na cirkulující nádorové buňky zkoumala studie II. fáze, ve které byly pacientky s karcinomem prsu klinického stadia II-III (T2 a víc a/nebo N1) léčené 4 cykly neo-adjuvantní chemoterapie (epirubicin 75 mg/m² plus docetaxel 75 mg/m²) a dvěma cykly stejné adjuvantní chemoterapie s přidáním zoledronátu v dávce 4 mg každé 3 týdny ($n = 60$) nebo bez zoledronátu ($n = 60$). U pacientek byl proveden odběr kostní dřeně před zahájením léčby a po 3 měsících léčby. Primárním cílem studie bylo vyhodnotit přítomnost cirkulujících nádorových buněk před léčbou a po 3 měsících léčby. Cirkulující nádorové buňky byly zjištěny u 30 % pacientek léčených zoledronátem a 47 % pacientek bez zoledronátu ($p = 0,054$) (11). K podobnému závěru dospěla další klinická studie u pacientek s časným karcinomem prsu. Pacientky léčené zoledronátem měly nižší záchyt cirkulujících nádorových buněk v kostní dřeni (13 % vs. 27 %; $p = 0,099$) (12).

Na základě příznivých výsledků těchto pilotních klinických studií byly navrženy velké randomizované klinické studie, jejichž cílem je prokázat, zda adjuvantní léčba zoledronátem u pacientek s časným karcinomem prsu může zlepšit léčebné výsledky.

Asi nejvíce diskutovanou klinickou studií v současné době je klinická studie rakouských autorů ABCSG-12, která má celkem odvážně navrženou léčebnou strategii ve srovnávacích ramenech. Do studie bylo zařazeno celkem 1 803 premenopauzálních pacientek s časným

karcinomem prsu (stadium I a II) s pozitivními estrogenovými receptory. Studie srovnává účinnost adjuvantní hormonální léčby goserelinem 3,6 mg každých 28 dní plus tamoxifen nebo anastrozol bez anebo se zoledronátem v dávce 4 mg každých 6 měsíců po dobu 3 let. Primárním cílem studie je přežití bez známek nemoci. V době sledování 62 měsíců snížil zoledronát riziko vzniku recidivy či úmrtí o 32 % (HR 0,68, 95 % CI 0,51–0,91; $p = 0,009$). S ohledem na to, že se nejednalo pouze o pacientky s nízkým rizikem relapsu (skoro třetina pacientek měla pozitivní axilární uzliny) bylo překvapivým i excelentním celkové přežívání těchto pacientek léčených hormonální léčbou. Celkové přežívání ve třech letech sledování bylo 99,1 %, v pěti letech 97,5 % a v sedmi letech 95,5 % (13). Ve světle těchto příznivých výsledků byla v některých zemích u premenopauzálních pacientek s vyšším rizikem relapsu doporučována adjuvantní léčba zoledronátem.

Po úspěších klinické studie ABCSG-12 byly celkem zklamáním výsledky klinické studie III. fáze AZURE. Celkem 3360 postmenopauzálních pacientek bylo léčeno standardní adjuvantní léčbou samotnou nebo v kombinaci se zoledronátem v dávce 4 mg každé 3–4 týdny celkem 6krát, následně 4 mg každé 3 měsíce 8krát a 4 mg každých 6 měsíců 5krát. Adjuvantní léčba byla navržena ošetřujícím lékařem dle běžné praxe. Adjuvantní podání zoledronátu nezlepšilo léčebné výsledky. Celkové přežívání pacientek v době sledování 59 měsíců bylo 85,4 % vs. 83,1 %. Lepší celkové přežívání měla pouze podskupina pacientek, která byla aspoň 5 let před zahájením studie postmenopauzální (HR = 0,71; $p = 0,017$) (14).

Třetí velkou randomizovanou klinickou studií s přidáním zoledronátu v adjuvanci k hormonální léčbě postmenopauzálních pacientek je klinická studie ZO-FAST. Celkem 1 065 postmenopauzálních pacientek s časným karcinomem prsu bylo v adjuvanci léčeno letrozolem. Pacientky byly randomizované do dvou ramen. V prvním byly pacientky léčené zoledronátem v dávce 4 mg každých 6 měsíců po dobu 5 let bez ohledu na kostní denzitu, v druhém rameni byl zoledronát přidán k léčbě až v případě zlomenin na podkladě porózy nebo hrozících zlomenin. Pacientky léčené zoledronátem od počátku měly v době sledování 36 měsíců zachovanou kostní denzitu. Zoledronát navíc redukoval riziko vzniku recidivy či úmrtí u této skupiny pacientek o 41 % ($p = 0,0314$) (15).

Závěr

Výsledky třech velkých klinických studií III. fáze (ABCSG-12, ZO-FAST a AZURE) prokázaly přínos adjuvantní léčby zoledronátem u pacientek s časným karcinomem prsu s pozitivními estrogenovými receptory v parametru přežívání bez známek nemoci v určité skupině pacientek. I když v klinické studii AZURE zoledronát neprokázal redukcí rizika relapsu onemocnění v celé populaci, podskupina pacientek, která byla postmenopauzální už při zahájení léčby, měla při léčbě zoledronátem delší přežívání bez známek nemoci. V podobném duchu vyzněly i výsledky studie ABCSG-12, kde největší přínos z léčby měly pacientky starší 40 let, tedy pacientky, které teoreticky dosáhly kompletní ovariální blokády. Na základě těchto výsledků lze předpokládat, že endokrinní prostředí může

Tabulka 1. Probíhající klinické studie s adjuvantním podáním bisfosfonátů

název	počet pacientů	léčba	primární cíl
SUCCESS	3 754, karcinom prsu st. I, II, III	FEC + DOC → HT+ZOL 3 nebo 5 let; FEC+DOC + GEM → HT + ZOL 3 nebo 5 let	DFS v 5 letech
SWOG 0307	4 500, karcinom prsu st. I, II, III	ZOL a 3 měsíce; Clodronat 1 600 mg/den; Ibandronat 50 mg/den	DFS ve 3 letech
NATAN	654, karcinom prsu st. II, III	Standardní léčba ± ZOL	EFS v 5 letech
ZEUS	1 434 karcinom prostaty bez metastáz	ZOL vs bez ZOL	% pacientů s kostními metastázami ve 4 letech
RADAR	1 071		
Karcinom prostaty	Krátkodobá androgenní deprivace ± léčba ± ZOL vs. středně dlouhá androgenní deprivace ± ZOL	RFS v 5 letech	
2 419 study	446 karcinom plic		
St. III	ZOL vs. bez ZOL	Doba do vzniku kostních metastáz ve 2 letech	
ZOL – zoledronát; FEC – fluorouracil; epirubicin, cyklofosfamid; DOC – docetaxel; HT – hormonální léčba; DFS (disease free survival) – přežívání bez známek nemoci; EFS (event. free survival) – přežívání bez sledované události; RFS (relaps free survival) – přežívání bez relapsu			

ovlivnit protinádorový potenciál zoledronátu, který je účinnější při nižších hladinách estradiolu. Dosavadní výsledky klinických studií nejsou konzistentní. Není přesně definovaná skupina pacientek, která má prospěch z adjuvantní léčby bisfosfonáty, a proto bisfosfonáty nejsou dnes standardně doporučené v adjuvantní léčbě karcinomu prsu. Doufejme, že výsledky probíhajících klinických studií vnesou víc světla do této problematiky (tabulka 1).

Literatura

1. Rogers MJ, Gordon S, Benford HL, et al. Cellular and molecular mechanism of action of bisphosphonates. *Cancer* 200; 88: 2961–2978.
2. Benford HL, McGowan NW, Helfrich MH, et al. Visualization of bisphosphonate-induced caspase-3 activity in apoptotic osteoclasts in vitro. *Bone* 2001; 28: 465–473.
3. Luckman SP, Hughes DE, Coxon FP, et al. Nitrogen-containing bisphosphonates inhibit the mevalonate pathway and prevent post-translational prenylation of GTP-binding proteins, including Ras. *J Bone Miner Res* 1998; 13: 581–589.
4. Denoyelle C, Hong L, Vannier JP, et al. New insights into the actions of bisphosphonate zoledronic acid in breast cancer cells by dual RhoA-dependent and -independent effects. *Br J Cancer* 2003; 88: 1631–1640.
5. Lipton A, Cook R, Saad F, et al. Normalization of bone markers is associated with improved survival in patients with bone metastases from solid tumors and elevated bone resorption receiving zoledronic acid. *Cancer* 2008; 113: 193–201.
6. Lipton A, Zheng M, Seaman J, et al. Zoledronic acid delays the onset of skeletal-related events and progression of skeletal disease in patients with advanced renal cell carcinoma. *Cancer* 2003; 98: 962–969.
7. Zarogoulidis K, Boutsikou E, Zaragoulidis P, et al. The impact of zoledronic acid therapy in survival of lung cancer patients with bone metastasis. *Int J Cancer* 2009; 125: 1705–1709.
8. Diel I, Solomayer E, Costa S, et al. Reduction in new metastases in breast cancer with adjuvant clodronate treatment. *N. Engl. J. Med* 1998; 339: 357–363.
9. Powles T, Peterson S, Kanis J, et al. Randomized placebo controlled trial of clodronate patients with operable breast cancer. *J. Clin. Oncol.* 2002; 20: 3219–3224.
10. Saarto T, Blomquist C, Virkkunen, et al. Adjuvant clodronate treatment does not reduce frequency of skeletal metastases in node positive breast cancer. *J Clin Oncol.* 2001; 19: 10–17.
11. Aft R, Naughton M, Trinkaus K, et al. Effect of zoledronic acid on disseminated tumor cells in woman with locally advanced breast cancer: an open label randomised, phase 2 trial. *Lancet Oncol* 2010; 11: 421–428.
12. Rack B, Juckstock J, Genes EM, et al. Effect of zoledronate on persisting isolated tumour cells in patients with early breast cancer. *Anticancer Res* 2010; 30: 1807–1813.
13. Gnant M, Mlineritsch B, Schippinger W, et al. Adjuvant endocrine therapy plus zoledronic acid in premenopausal women with early-stage breast cancer: 62-month follow-up from the ABCSG-12 randomised trial. *Lancet Oncol.* 2011; 7: 631–641.
14. Coleman RE, Marshall H, Cameron D, et al. Breast-cancer adjuvant therapy with zoledronic acid. *N Engl J Med* 2011; 365(15): 1396–405.
15. Eidtmann H, de Boer R, Bundred N, et al. Efficacy of zoledronic acid in postmenopausal women with early breast cancer receiving adjuvant letrozole: 36-month results of the ZO-FAST study. *Ann Oncol* 2010; 21: 2188–2194.
16. Boissier S, Ferreras M, Peyruchaud, et al. Bisphosphonates inhibit breast and prostate carcinoma cell invasion, an early event in the formation of bone metastases. *Cancer Res* 2000; 60: 2949–2954.

Článek přijat redakcí: 10. 12. 2012

Článek přijat k publikaci: 28. 1. 2013

MUDr. Katarína Petráková

Klinika komplexní onkologické péče, MOÚ

Žlutý kopec 7, 656 53 Brno

petrakova@mou.cz