

ZOLEDRONSAV ÉS DAGANATELLENES AKTIVITÁS – BŐVÜLŐ EVIDENCIÁK

Tamási Lilla

Semmelweis Egyetem, Pulmonológiai Klinika, Budapest

A biszfoszfonátok a klinikai gyakorlatban rosszindulatú daganatos betegségek csontáttétei, valamint metabolikus csontbetegségek kezelésére használatosak. A daganatos betegségek különböző terápiás lehetőségeinek fejlődése, célzott kezelési formák hozzáférhetősége mentén az egyre hosszabb túlélés a szekunder elváltozások előfordulási gyakoriságának emelkedését is magával hozhatja, így a klinikus a mindennapi élet során egyre gyakrabban találkozhat a csontáttét kezelésének kérdésével. A jelen összefoglaló közlemény a zoledronsav *in vitro* és állatkísérletes modellben igazolt kedvező daganatellenes hatásait foglalja össze, illetve az ezek hátterében feltételezhető patomechanizmus kérdéskörét tárgyalja. A csontmetasztázissal járó szolid szervi daganatban szenvedő betegek zoledronsavval történő kezelése ismerten megnöveli túlélésüket, azonban emellett az aminobiszfoszfonátok csontáttét jelenlététől független, daganatellenes hatása is igazolódni látszik az *in vitro* és állatkísérletes eredmények, valamint a jelenleg még kisszámú klinikai vizsgálat alapján. A jövőben feltehetően számos, a harmadik generációs biszfoszfonátok daganatnövekedést gátló hatásának jobb megértését célzó, randomizált klinikai vizsgálat kerül majd közlésre. Magyar Onkológia 53: 269–271, 2009

Kulcsszavak: zoledronsav, daganatellenes aktivitás, tüdőrák, humán adatok

*Bisphosphonates are used for supportive treatment in bone metastases of malignant diseases. Advance in various therapeutic options, molecular targeted therapies of malignant diseases result in longer survival, and may bring a higher number of patients surviving until development of secondary lesions, e.g. bone metastases. This review summarizes the antitumor activity of the amino-bisphosphonate zoledronate, describing results of *in vitro* and animal model studies. Zoledronic acid treatment in patients with malignant solid tumors causing bone metastases prolongs their survival. According to the emerging, until now not too large amount of data, zoledronic acid may have a clinically significant and important direct antitumor activity which is resulted by many pathomechanical pathways summarized in this report. Randomized clinical trials are needed for evaluating real life antitumor activity of amino-bisphosphonates. Tamási L. Antitumor activity of zoledronic acid. Hungarian Oncology 53: 269–271, 2009*

Keywords: zoledronic acid, antitumor activity, lung cancer, human data

Közlésre érkezett:
2009. május 4.

Elfogadva:
2009. augusztus 11.

Levelezési cím:
Dr. Tamási Lilla
Semmelweis Egyetem
Pulmonológiai Klinika
1125 Budapest
Diós árok u. 1/C.
Telefon: (06-20) 920 9796
E-mail: tamasi@sterling-consulting.org

BEVEZETÉS

A hazánkban több mint 18 000 regisztrált beteget érintő tüdőrák (26) tekintetében az évente felfedezett új betegek száma mintegy 6000. Egy nemrégiben közzétett ország rákregiszterének adatait elemző tanulmány szerint tüdőrákban nőknél a legmagasabb átlagos öt éves túlélési arány Magyarországon tapasztalható, ezt követi Kanada, majd további csökkenő értékekkel Norvégia, Finnország és Olaszország következik. Férfiak esetében kisebb abszolút értékeket mutatva ugyan, de a legmagasabb öt éves túlélési arány szintén hazánkban tapasztalható, majd a sort Kanada, Olaszország, Norvégia és Finnország folytatja (22).

A primer hörgőcarcinoma esetében – a szövettani típust tekintve – megkülönböztethető a következő két fő csoport: kissejtes és nem kissejtes tüdőrák, azonban a komplex kezelés megtervezéséhez ma már ennél pontosabb tipizálás szükséges (13). E gyakori daganatos betegség esetében – bonctani adatok alapján – az ossealis érintettség előfordulási gyakorisága 15–21% (13). Nem kissejtes tüdőrákban a bizonyított csontáttétek aránya 10%, kissejtes tüdőrákban 30–40%-ot is elérhet (1). A különböző terápiás lehetőségek fejlődése, célzott kezelési formák hozzáférhetősége mentén az egyre hosszabb túlélés a szekunder elváltozások előfordulási gyakoriságának emelkedését is magával hozhatja. A klinikus tehát a mindennapi élet során gyakran találkozik a primer hörgőcarcinoma ossealis metasztázisa kezelésének kérdésével.

BISZFOSZFONÁTOK – ZOLEDRONSAV

A biszfoszfonátok a klinikai gyakorlatban rosszindulatú daganatos betegségek csontáttétei, valamint metabolikus csontbetegségek kezelésére használatosak. A nitrogéntartalmú aminobiszfoszfonátok gátolják az osteoclastok kialakulását a monocita-makrofág rendszerben, megakadályozzák az osteoclastok csontleépítő működését, illetve citokintermelését, majd elpusztítják őket az osteoblastok működésének fokozása révén (11). A csontáttétekre gyakorolt ismert jótékony hatás mellett a harmadik generációs nitrogéntartalmú biszfoszfonátoknak (pl. zoledronsav) tumorelles hatása is van. Az osteolysis mérséklése ugyanis a különböző növekedési faktorok csontból történő kiáramlásának csökkenésével jár együtt (IGF-1, TGF- α ; 16). Emellett a gyógyszerek gátolják a kis G-fehérjék (Ras, Rac, Rho) poszttranszlációs modifikációját, ami megakadályozza a szignáltranszdukciót (23). A zoledronsav gátolja a koleszterin-bioszintézis mevalonátképződési lépését, amely eredménye a tumorsejt-proliferáció és -migráció gátlásában mutatkozik meg (11).

Állatkísérletes munkák során a zoledronsav tumorelles hatását több esetben igazolták (5, 8, 10). Hazai kutatók mutáns, illetve vad típusú Ras-molekulát expesszáló humán nem-kissejtes tüdőrák (NSCLC) sejtvonalakon vizsgálták a zoledronsav (Zometa®; Novartis) tumorelles hatását. Proliferáció tekintetében a Ras-mutáns sejtvonal relatív zoledronsav-rezisztenciát mutatott a vad típusokhoz képest. A zoledronsav az összes vizsgált sejtvonal esetében tumorsejt-migrációt gátló szernek bizonyult (9, 12).

Az utóbbi időben a zoledronsavnak a kemoterápia daganatellenes hatását potenciózó effektusát igazolták állatkísérletes (emlődaganatos) modellben (18). A korábbiakban ismert proliferáció- és migrációgátló hatásmechanizmus mellett igazolást nyert az aminobiszfoszfonátok daganatsejt-apoptózist indukáló, illetve inváziót gátló hatása. In vivo és in vitro eredmények igazolják a magasabb zoledronsavdózis daganatrevaszkularizációt, angiogenezist gátló hatását, amely hátterében a VEGF (VEGF – vascular endothelial growth factor / vaszkuláris endothelialis növekedési faktor) expressziójának gátlása is szerepet játszik (4, 6). 26 szolid tumorban szenvedő, csontáttét miatt havonta több adagban, összesen 8 mg zoledronsav kezelést kapó beteg esetében Santini és mtsai vizsgálták a keringő VEGF szintjét. Az eredmények alapján a zoledronsav-terápia szignifikáns mértékben csökkentette a VEGF-szintet, már a kezelés első hetét követően, és ez a hatás tartósan fennmaradt a vizsgálat második szakaszában is, amikor a betegek már a rutin klinikai gyakorlat során megszokott havi egy 4 mg-os zoledronsav-infúziót kapták (19).

Összefoglalva, a zoledronsav in vitro és állatkísérletes modellben igazoltan gátolja az angiogenezist, a sejtközi mátrix daganatsejtek általi invázióját, a tumorsejtek csonthoz történő adhézióját, illetve apoptózist elősegítő effektussal rendelkezik (16). Az in vitro és állatmodel-

len történt vizsgálatok kedvező eredményei felvetik a biszfoszfonátok malignus betegségek terápiájában való széleskörű klinikai alkalmazásának lehetőségét (9).

A zoledronsav újabban leírt hatása, hogy serkenti a gamma/delta T-sejtek tumorelles hatását (2, 20, 21). Ismert, hogy a gamma/delta T-sejtek receptoraik segítségével a tumorsejtek felismerésére, és azokkal szemben sejtölő mechanizmusok kiváltására képesek. Ezt az immunológiai tumorelles fiziológias mechanizmust a zoledronsav fokozza.

Mutáns EGFR-t (EGFR – epithelial growth factor receptor / epithelialis növekedési faktor receptor) hordozó tüdőráksejtvonal állatmodelljében a zoledronsav szignifikáns mértékben fokozta a tirozinkináz-gátló gefitinib daganatellenes hatását (3). Hasonlóképpen, tüdőráksejtek esetében a zoledronsav a paclitaxel citosztatikus effektusát is potenciózta (15).

Az utóbbi időben humán vizsgálatok is történtek a zoledronsav in vivo daganatprogressziót gátló hatásának leírása céljából. A zoledronsav csontáttét kialakulását gátló hatása igazolt olyan betegek esetében, akiknél a vizsgálat indulásakor nem volt verifikált ossealis metasztázis (17). A randomizált, kettős-vak AZURE vizsgálat alcsoportelemzése során 206 emlőrákos beteg adatai kerültek elemzésre. A betegek mindegyike II–IIIBC stádiumú megbetegedésben szenvedett (a bevonási kritérium az alábbi volt: II. vagy III. stádium, ahol a $T \geq T_1$, tehát $T_{1-4}N_{1-3}M_0$), neoadjuváns kemoterápiát kaptak (antraciklin, taxan), zoledronsavval kiegészítve, vagy anélkül. Az elsődleges végpont a reziduális tumor mérete volt. Az eredmények alapján a zoledronsavat kapó karban szignifikánsan alacsonyabb volt a reziduális tumorméret (28,2 mm vs. 42,4 mm, $p=0,002$), illetve a teljes válaszadók aránya (10,9% vs. 5,8%, $p=0,033$). Az AZURE vizsgálat igazolta első alkalommal a Zometa® (Novartis) direkt tumorelles hatását a klinikumban (24, 25).

Gnant és munkatársai 1803 menopauza előtti, korai, hormonszenzitív emlőrákban szenvedő betegen vizsgálták a zoledronsav hatását a tumormentes-, progressziómentes túlélés, illetve teljes túlélés tekintetében, 1999 és 2006 között (7). A betegek kettős-vak, randomizált módon kerültek a következő terápiás karok egyikébe: goserelin és tamoxifen, zoledronsavval kiegészítve vagy nélküle; goserelin és anastrozol, zoledronsavval kiegészítve vagy nélküle. Az eredmények alapján a goserelin/tamoxifen és goserelin/anastrozol kar között a betegségmentes-, illetve progressziómentes, valamint teljes túlélés tekintetében nem volt különbség. A zoledronsav hozzáadása a két típusú hormonkezeléshez szignifikáns mértékben, 36%-kal csökkentette a betegség progressziójának valószínűségét ($p=0,01$). A teljes túlélés tekintetében nem volt különbség az egyes terápiás karok között, viszont a tumormentesen túlélő arányt a medián túlélés időpontjában a zoledronsavkezelés standard terápiához való hozzáadása szignifikánsan emelte (94% vs. 90,4%; $p<0,01$; zoledronsavat kapó kar vs. zoledronsavat nem kapó kar). E nagyszá-

mú, menopauza előtti, korai stádiumú emlődaganatban szenvedő beteg bevonásával történt vizsgálat következtetéseként a zoledronsav progressziómentes túlélést javító hatása vonható le hormonszenzitív emlőrákban.

Csontáttétet nem adó, már kezelt és remisszióban lévő nem kissejtes tüdőrákban jelenleg folyik egy multicentrikus, multinacionális, nyílt vizsgálat több hazai centrum bevonása mellett, amely célja a zoledronsav tüdőrák progresszióját megelőző feltételezett hatásának klinikai igazolása, az előzetes eredmények a jövő év közepére várhatók. Emellett a jövőben feltehetően több, a harmadik generációs biszfoszfonátok daganatnövekedést gátló hatásának jobb megértését célzó, randomizált klinikai vizsgálat kerül majd közlésre.

Összefoglalva, a csontmetasztázissal járó szolid szervi daganatban szenvedő betegek zoledronsavval történő kezelése megnöveli a progressziómentes túlélést (7, 14), azonban emellett az aminobiszfoszfonátok csontáttét jelenlététől független, daganatellenes hatása is igazolódni látszik az in vitro és állatkísérletes eredmények, valamint a jelenleg még kisszámú klinikai vizsgálat alapján. A jövőben feltehetően számos, a harmadik generációs biszfoszfonátok daganatnövekedést gátló hatásának jobb megértését célzó, randomizált klinikai vizsgálat kerül majd közlésre.

IRODALOM

1. Az Egészségügyi Minisztérium szakmai protokollja: A tüdő és a mellhártya elsődleges rosszindulatú megbetegedéseinek diagnosztikája és kezelése. Tüdőgyógyászati Szakmai Kollégium és Sugárterápiás és Onkológiai Szakmai Kollégium (www.eum.hu; elérés 2009.02.28.)
2. Caccamo N, Meraviglia S, Scarpa F, et al. Aminobisphosphonate-activated gammadelta T cells in immunotherapy of cancer: doubts no more. *Expert Opin Biol Ther* 8:875–883, 2008
3. Chang JW, Hsieh JJ, Shen YC, et al. Bisphosphonate zoledronic acid enhances the inhibitory effects of gefitinib on EGFR-mutated non-small cell lung carcinoma cells. *Cancer Lett* 278:17–26, 2009
4. Clézardin P. Anti-tumour activity of zoledronic acid. *Cancer Treat Rev* 31(Suppl 3):1–8, 2005
5. Corey E, Brown LG, Quinn JE, et al. Zoledronic acid exhibits inhibitory effects on osteoblastic and osteolytic metastases of prostate cancer. *Clin Cancer Res* 9:295–306, 2003. Erratum in: *Clin Cancer Res* 9:1574–1575, 2003
6. Fournier P, Boissier S, Filleur S, et al. Bisphosphonates inhibit angiogenesis in vitro and testosterone-stimulated vascular regrowth in the ventral prostate in castrated rats. *Cancer Res* 62:6538–6544, 2002
7. Gnant M, Mlineritsch B, Schippinger W, et al. Endocrine therapy plus zoledronic acid in premenopausal breast cancer. *N Engl J Med* 360:679–691, 2009
8. Green JR. Antitumor effects of bisphosphonates. *Cancer* 97(3 Suppl):840–847, 2003
9. Green JR. Bisphosphonates: preclinical review. *Oncologist* 9(Suppl 4):3–13, 2004
10. Hiraga T, Williams PJ, Ueda A, et al. Zoledronic acid inhibits visceral metastases in the 4T1/luc mouse breast cancer model. *Clin Cancer Res* 10:4559–4567, 2004
11. Jeney A, Kenessey I, Timár F, et al. A tumorok áttétképzését korlátozó hatóanyagok kutatása. *Magyar Onkológia* 50:93–100, 2006
12. Kenessey I, Kóí K, Horváth O, et al. Aminobiszfoszfonát hatása humán nem-kissejtes tüdőrák preklinikai modelljében. *Poszter #02, 67. Patológus Kongresszus*, 2008
13. Kovács G, Ostoros Gy, Szondy K. Tüdőrák a gyakorlatban és a mellhártya mesotheliomája. *Medicina*, Budapest, 2006
14. 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* 113:193–201, 2008
15. Lu S, Zhang J, Zhou Z, et al. Synergistic inhibitory activity of zoledronate and paclitaxel on bone metastasis in nude mice. *Oncol Rep* 20:581–587, 2008
16. Mundy GR. Metastasis to bone: causes, consequences and therapeutic opportunities. *Nat Rev Cancer* 2:584–593, 2002
17. Mystakidou K, Katsouda E, Parpa E, et al. Randomized, open label, prospective study on the effect of zoledronic acid on prevention of bone metastasis in patients with recurrent solid tumors that did not present bone metastasis at baseline. *Med Oncol* 22:195–201, 2005
18. Ottewill PD, Mönkkönen H, Jones M, et al. Antitumor effects of doxorubicin followed by zoledronic acid in a mouse model of breast cancer. *J Natl Cancer Inst* 100:1167–1178, 2008
19. Santini D, Vincenzi B, Galluzzo S, et al. Repeated intermittent low-dose therapy with zoledronic acid induces an early, sustained, and long-lasting decrease of peripheral vascular endothelial growth factor levels in cancer patients. *Clin Cancer Res* 13(15 Pt 1):4482–4486, 2007
20. Sato K, Kimura S, Segawa H, et al. Cytotoxic effects of $\gamma\delta$ T cells expanded ex vivo by a third generation bisphosphonate for cancer immunotherapy. *Int J Cancer* 116:94–99, 2005
21. Stresing V, Daubiné F, Benzaid I, et al. Bisphosphonates in cancer therapy. *Cancer Lett* 257:16–35, 2007
22. Tusnády G, Gaudi I, Rejtő L, et al. A magyar daganatos betegek túlélési esélye a nemzeti rákregiszter adatai alapján. *Magyar Onkológia* 52:339–349, 2008
23. Virtanen SS, Väänänen HK, Härkönen PL, Lakkakorpi PT. Alendronate inhibits invasion of PC-3 prostate cancer cells by affecting the mevalonate pathway. *Cancer Res* 62:2708–2714, 2002
24. Winter MC, Holen I, Coleman RE. Exploring the anti-tumour activity of bisphosphonates in early breast cancer. *Cancer Treat Rev* 34:453–475, 2008
25. Winter MC. AZURE: Synergistic Neo-adjuvant Effect CT + ZOL. *SABCS 2008*, abstr # 5101.
26. www.koranyi.hu (elérés: 2009. 02. 28.)