

Léky cílené proti cévám

Jan Novotný

Onkologická klinika VFN a 1. LF UK, Praha

Institut onkologie a rehabilitace Na Pleši, s. r. o., Praha

V klinické praxi máme celou řadu přípravků, které zasahují na úrovni novotvorby cév. Jde o tzv. antiangiogenní léky. V tomto článku se však budeme zabývat léky cílenými proti cévám, vascular disrupting drugs (VDD). Úkolem těchto léčiv je provést rychlou destrukci již existujících cév, způsobit prudký pokles perfuze nádoru a vyvolat tak nádorovou nekrózu. Zatímco mnoho antiangiogenních léků již prošlo klinickými studiemi třetí fáze a jsou rutinně používány, léky druhé skupiny jsou teprve na samém počátku klinických zkoušek a jen jeden z nich postoupil do testů druhé fáze.

Klíčová slova: angiogeneze, vadimezan, fosfretabulin, vascular disrupting agent.

Vascular disrupting (targeting) drugs

In clinical practice, we have many products intervening on the level of blood vessel formation. It the so-called anti-angiogenic drugs. In this article, we deal with drugs targeted against the blood vessels, vascular disrupting drugs (EAD). The aim of these drugs is to make rapid destruction of existing blood vessels, causing a sharp drop in tumor perfusion and thus induce tumor necrosis. While many anti-angiogenic drug delivery has undergone clinical phase III study, and are routinely used drugs before the second group are at the very beginning of clinical trials and only one of them advanced to the second phase of tests.

Key words: angiogenesis, vadimezan, fosfretabulin, vascular disrupting agent.

Klin Farmakol Farm 2010; 24(3): 135–137

Úvod

Konvenční léčebné postupy zaměřené na destrukci nádorových buněk již pravděpodobně dosáhly svého maxima, a tak v posledních letech nepřicházejí do praxe téměř žádná nová cytostatika. Zlepšování léčebných výsledků je tak dáno především klinickým uplatněním poznání molekulárních mechanismů, které způsobují nádorový růst.

Neovaskularizace je jedním z nich. Je zodpovědná za přežívání nádorových buněk, jejich růst i šíření. Značně tedy přispívá k selhání onkologické léčby. Je proto pochopitelné, že postupy, které neovaskularizaci ovlivňují, jsou široce testovány. Buď samostatně, nebo v kombinaci se standardními protinádorovými léky a radiací.

V klinické praxi máme celou řadu přípravků, které zasahují na úrovni novotvorby cév. Jde o tzv. antiangiogenní léky. Neoangiogeneze, kterou mají snižovat, je indukována nádorem. V tomto článku se však budeme zabývat jinou lékovou skupinou, tzv. lékům cíleným proti cévám. V anglosaské literatuře je pro ně vyhrazen pojem "vascular disrupting drugs" (VDD). Úkolem těchto léčiv je provést rychlou destrukci již existujících cév, způsobit prudký pokles perfuze nádoru a vyvolat tak nádorovou nekrózu.

Zatímco mnoho antiangiogenních léků již prošlo klinickými studiemi třetí fáze a jsou rutinně používány, léky druhé skupiny jsou teprve na samém počátku klinických zkoušek a jen jeden z nich postoupil do testů druhé fáze.

Klasifikace léků poškozujících cévy

V současné době jsou testovány dvě velké skupiny sloučenin, které mají potenciál stát se VDD (1). První skupinou jsou vysokomolekulární ligandy proti specifickým epitopům na povrchu buněk tvořících novotvořené cévy, které jsou konjugované s cytotoxickými látkami, prokoagulanty, toxiny nebo proapoptotickými látkami.

Druhou pak nízkomolekulární látky, obvykle inhibitory polymerace mikrotubulů, které využívají rozdílů mezi fyziologickou a nádorovou cévou k zajištění selektivity svého účinku.

VDD léky ze skupiny ligand – konjugát

Poslední roky přinesly zjištění, že mechanismem účinku běžně používaných klasických modulatorů biologické odpovědi, jako jsou interleukin 2, interferon alfa nebo TNF alfa, je poškození cév uvnitř nádorů. Jejich využití v onkologii je natolik známé, že se těmto přípravkům nebudeme v tomto přehledu věnovat.

Dalšími VDD jsou vysokomolekulární léky, které obsahují struktury schopné specifické vazby s antigenními determinantami na povrchu novotvořených cév, a dále vlastní léčivý přípravek. Tím je zajištěna specifita terapeutického účinku.

Tyto antigenní determinanty, které lze použít jako cíl biologické terapie, zahrnují endoglin, receptory pro vaskulární epiteliální růstové faktory, alfav-integriny, fibronektinovou doménu EDB či prostatický specifický membránový antigen.

Konjugátem pak může být vinka alkaloid, oxid arzenitý, antracyklinová cytostatika, taxany, botulotoxin a řada dalších.

K vazbě léčiva na antigen se využívá buď monoklonálních protilátek nebo lipozomů (2).

Tento typ VDD dosud nedospěl do fáze klinických zkoušek. Nejbližší klinického využití jsou cílené lipozomy, které obsahují paklitaxel nebo doxorubicin (3).

Nízkomolekulární VDD

Nízkomolekulární VDD můžeme podle mechanismu protinádorového účinku rozdělit do dvou podskupin.

První podskupina zahrnuje syntetický flavonoid FAA a jeho derivát DMXAA. Tyto léky indukují tvorbu endogenního TNFalfa, který je zodpovědný za následně vzniklou hemoragickou nekrózu tumoru (4).

DMXAA

DMXAA (5,6-dimethylxanthenon-4 octová kyselina, vadimezan) je aktivním derivátem kyseliny flavonové, který způsobuje poškození DNA. Jeho protivaskulární aktivita je založena na zvýšení exprese jaderného transkripčního faktoru NFkappa B, který následně způsobuje produkci TNFalfa, oxidu dusného, serotoninu a dalších efektorových cytokinů. Dávku limitující toxicitou je močová inkontinence, která se vyskytuje při dávce 3 700 mg/m². Dvě randomizované studie fáze II s vadimezanem podávaným v dávce 1 200 mg/m² společně s karboplatinou

a paklitaxelem u pacientek s karcinomem ovarií a u pacientů s nemalobuněčným karcinomem plic prokázaly dobrou toleranci trojkombinace a trend ke zlepšení léčebných výsledků u pacientů léčených vadimezanem (5).

Druhá podskupina nízkomolekulárních VDD je rozsáhlejší. Patří sem léky, které způsobují depolymerizaci beta podjednotky endoteliálního tubulinu – kombretastatin A4 a jeho deriváty, ZD6126, AVE8062, MN029 a další. Tyto léky aktivují cadherinovou signalizační kaskádu a pravděpodobně též kaskádu Rho – kináz, Rho – GTPáz a MAPK kináz (6). Takto aktivované transdukční kaskády vedou k remodelaci cytoskeletu endotelových buněk a k porušení mezi-buněčných spojení (7).

Všechny typy VDD působí během několika minut po podání. Délka trvání poklesu perfuze nádoru závisí především na dávce podaného léku a trvá obvykle 24–48 hodin. Účinnost léčby těmito přípravky je na preklinických *in vivo* modelech ověřována pomocí MRI nebo PET. Ve všech takto prováděných pokusech byl nalezen shodný rys této terapie – po léčbě přežívají na vnějším okraji nádoru viabilní nádorové buňky, zatímco střed nádoru je nekroticky změněný (8). Tento jev je dán skutečností, že výživa vně uložených nádorových buněk je zajištěna z běžného cévního zásobení okolní tkáně, která nepodléhá vlivu VDD.

Z preklinických poznatků s monoterapií VDD je možné vytvořit racionální návrhy pro kombinaci těchto léků s již existujícími způsoby léčby (9). V případě kombinace VDD s chemoterapií lze doporučit použití cytostatika před VDD, aby nedošlo k nežádoucímu efektu nedopravení cytostatika do nádoru v důsledku minimální perfuze nádoru. Opatrnosti je třeba při podání mikrotubuly stabilizujících látek, např. taxanů, které mohou potenciálně antagonizovat účinek alespoň těch VDD, které působí depolymeraci tubulů. Radioterapii je také vhodnější plánovat před VDD. Ta zlepší oxygenaci nádoru proto, že alespoň část buněk je zničena ionizujícím zářením. Tím dojde k uvolnění do té doby komprimovaných cév a ty mohou být následně atakovány VDD. Racionální se zdá být také kombinace VDD a antiangiogenních látek. Zatímco chronicky podávané antiangiogenní přípravky mohou snižovat metastazování, pulzně podávané VDD budou poškozovat již existující nádorovou masu.

Otázkou je, jak zajistit selektivitu VDD tak, aby nekrózou byly postiženy pouze cévy v nádoru. Naštěstí se nádorové cévy výrazně liší od těch fyziologických. Nemají bazální membránu, rychle se dělí, větví se po delším

Tabulka 1. Klinické studie fáze I s nízkomolekulárními léky destruuujícími cévní zásobení nádorů

Lék	Dávku limitující toxicita	citace
Kombretastatin A4	Ischemie střevní, bolest nádoru, vagální synkopy, motorická neuropatie, reverzibilní ataxie, srdeční ischemie	(8)
AVE8062	Srdeční ischemie, hypotenze	(11)
ZD6126	Infarkt myokardu, plicní embolie, pokles ejekční frakce levé komory, únava	(12)
ABT751	Ileus, zácpa, bolesti břicha, únava, neuropatie	(13)
MN029	Srdeční ischemie	(14)
TZT1027	Ileus, únava, neuropatie	(15)

průběhu než je obvyklé a tak zvyšují odpor v cévách a přispívají k hypoxii nádoru. Pericyty se v novotvořených cévách objevují jen zřídka. A pokud jsou již přítomny, jejich kontakty s okolními endoteliálními buňkami jsou nesprávné, což dále zhoršuje stabilitu cév. Klinické zkoušky první fáze prokázaly, že toxicita nízkomolekulárních VDD je velmi mírná a používané terapeutické dávky jsou přibližně 10x nižší než dávky toxické (1).

Klinický vývoj nízkomolekulárních léků poškozujících cévy

Kombretastatin A4

Kombretastatin A4 (fosfretabulin, zybrestat®) je ve vodě rozpustný prolék, který se po podání rychle váže na tubulin, do oblasti vazebného místa pro kolchicin. Ve třech dosud publikovaných studiích fáze I byla jako dávku limitující toxicita pozorována ischemie tlustého střeva, hypertenze nebo hypotenze a bolest v oblasti nádoru (tabulka 1) (10). Uvedené klinické studie prokázaly nutnost obezřetného použití těchto látek u pacientů s kardiální anamnézou, neboť u dvou léčených nemocných se objevila srdeční ischemie. Příjemným překvapením této fáze klinických zkoušek bylo pozorování tři léčebných odpovědí – částečných u pacienta se sarkomem a u pacienta s nádorem kůry nadledviny a jedné kompletní u pacientky s anaplastickým karcinomem štítné žlázy.

V tuto chvíli probíhají další klinické zkoušky fáze I, během nichž se kombinuje kombrestatin s různými cytostatiky. Na základě pozorování odpovědi u pacientky s karcinomem štítné žlázy byla provedena studie fáze II u 35 nemocných s tímto nádorem. Bohužel, nebylo dosaženo ani zlepšeného přežívání pacientů, ani léčebných odpovědí. V tuto chvíli probíhá u stejného histologického typu další studie kombinující kombretastatin s karboplatinou a paklitaxelem.

AVE8062

Jedná se o novější analog kombretastatinu. Zatím bylo ve fázi I léčeno pouze 9 pacientů.

Stejně jako u výše uvedeného hodnocení kombretastatinu byla i zde jako dávku limitující toxicita nalezena toxicita kardiovaskulární (hypotenze).

ZD6126

Tento VDD byl testován v režimu podání 3x týdně nebo 1x týdně. Zatím nebyly zaznamenány žádné léčebné odpovědi. U dvou pacientů se vyskytl infarkt myokardu, u dalšího reverzibilní srdeční ischemie.

ABT751

Na rozdíl od výše uvedených je ABT 751 perorální derivát sulfonamidů. Jako dávku limitující toxicitou se jeví zácpa, bolesti břicha a ileózní stavy.

MN029

Tento lék vstupuje do klinických zkoušek fáze I poté, co v preklinických studiích byla prokázána jeho velmi dobrá účinnost proti experimentálním modelům sarkomů. Jako je u této lékové skupiny pravidlem, srdeční ischemie je hlavním nežádoucím účinkem MN029.

TZT1027

TZT1027 je syntetický derivát dolastatinu 10 s cytotoxickou i VDD aktivitou. Proto je profil nežádoucích účinků bližší konvenčním cytostatikům – lék způsobuje neutropenie, neuropatie, únavu, anorexii a alopecii. Částečné léčebné odpovědi ve fázi jedna byly pozorovány u pacienta s nádorem slinivky břišní a u pacienta s liposarkomem.

Plinabulin (NPI-2358)

Plinabulin (NPI-2358) je VDD, který destabilizuje mezibuněčné spoje mezi endotelovými buňkami nádorových cév. V preklinických studiích byla prokázána synergie s docetaxelem, která vedla až k realizaci randomizované studie fáze II (ADVANCE). Její předběžné výsledky jsou velmi povzbudivé. Zatímco ve větvi plinabulin + docetaxel byl pozorován 22% počet léčebných odpovědí, u pacientů léčených pouze doceta-

xelem to bylo jen pět procent. Plinabulin snižuje v kombinaci s docetaxelem riziko jeho hematologické toxicity, gastrointestinální nežádoucí účinky jsou však naopak vyšší (17).

Závěr

Nepřímý způsob léčby nádorů cestou destrukce jeho cévního zásobení se jeví jako perspektivní možnost doplňující další modalitu protinádorové léčby. Lze předpokládat, že v následujících letech bude poměrně velké množství molekul testováno ve velkých, randomizovaných studiích. Doufejme, že řada z nich dopadne příznivě ve prospěch našich pacientů.

*Práce byla vytvořena za podpory
výzkumného záměru MŠMT 0021620808.*

Literatura

1. Siemann DW, Horsman MR. Vascular targeted therapies in oncology. *Cell Tissue Res.* 2009; 335: 241–248.
2. Siemann DW, Chaplin DJ, Horsman MR. Vascular-targeting therapies for treatment of malignant disease. *Cancer* 2004; 100: 2491–2499.
3. Strieth S, Eichhorn ME, Sauer B, Schulze B, Teifel M, Michaelis U, Dellian M. Neovascular targeting chemotherapy: Encapsulation of paclitaxel in cationic liposomes impairs functional tumor vasculature. *Int J Cancer* 2004; 110: 117–124.
4. Baguley BC, Ching LM. DMXAA: an antivascular agent with multiple host responses. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2002; 54: 1503–1511.
5. Rustin GJ, Galbraith SM, Anderson H, Stratford M, Folkes LK, Sena L, Gumbrell L, Price PM. Phase I clinical trial of weekly combretastatin A4 phosphate: clinical and pharmacokinetic results. *J Clin Oncol* 2003; 21: 2815–2822.
6. Kanthou C, Tozer GM. Tumour targeting by microtubule-depolymerizing vascular disrupting agents. *Expert Opin. Ther. Targets* 2007; 11: 1443–1457.
7. Chaplin DJ, Horsman MR, Siemann DW. Current development of small molecule disrupting agents. *Curr. Opin Invest Drugs* 2006; 7: 522–528.
8. Tozer GM, Kanthou C, Baguley BC. Disrupting tumour blood vessels. *Nat Rev Cancer* 2005; 5: 423–435.
9. Horsman MR, Siemann DW. Pathophysiologic effects of vascular-targeting agents and the implications for combination with conventional therapies. *Cancer Res* 2006; 66: 11520–11539.
10. Rustin GJS, Bradley C, Galbraith S, Stratford M, Loadman P, Waller S, Bellenger K, Gumbrell L, Folkes L, Halbert G. 5,6-dimethylxanthone-4-acetic acid (DMXAA), a novel antivascular agent: phase I clinical and pharmacokinetic study. *Br J Cancer* 2003; 88: 1160–1167.
11. Tolcher AW, Forero L, Celio P, Hammond LA, Patnaik A, Hill M, Verat-Follet C, Haacke M, Besenval M, Rowinsky EK. Phase I, pharmacokinetic, and DCE-MRI correlative study of AVE8062A, an antivascular combretastatin analogue, administered weekly for 3 weeks every 28 days. *J Clin Oncol* 2003; 22(Suppl): 208 (Abstract 834).
12. Beerepoot LV, Radema SA, Witteveen EO, Thomas T, Wheeler C, Kempin S, Voest E. Phase I clinical evaluation of weekly administration of the novel vascular-targeting agent, ZD6126, in patients with solid tumors. *J Clin Oncol* 2006; 24: 1491–1498.
13. Hande KR, Hagey A, Berlin J, Cai Y, Meek K, Kobayashi H, Lockhart AC, Medina D, Sosman J, Gordon GB, Rothenberg ML. The pharmacokinetics and safety of ABT-751, a novel orally bioavailable sulfonamide antimitotic agent: results of a phase I study. *Clin Cancer Res* 2006; 9: 2834–2840.
14. Ricart AD, Cooney M, Sarantopoulos J, Brell J, Locke KW, Gammans RE, Medina G, Zambito A, Tolcher W, Remick SC. A phase I pharmacokinetic (PK) and pharmacodynamic (PD) study of MN-029, a novel vascular disrupting agent (VDA), in patients with advanced solid tumors. *J Clin Oncol* 2006; 24 (Suppl): 144 (Abstract 3096).
15. Greystoke A, Blagden S, Thomas AL, Scott E, Attard G, Molife R, Vidal L, Pacey S, Sarkar D, Jenner A, De-Bono JS, Steward W. A phase I study of intravenous TZT-1027 administered on day 1 and day 8 of a three-weekly cycle in combination with carboplatin given on day 1 alone in patients with advanced solid tumours. *Ann Oncol* 2006; 8: 1309–1313.
16. Mooney CJ, Nagaiah G, Fu P, et al. A phase II trial of fosbretabulin in advanced anaplastic thyroid carcinoma and correlation of baseline serum-soluble intracellular adhesion molecule-1 with outcome. *Thyroid* 2009; 19: 233–240.
17. Mita AC, Heist RS, Aren O, et al. Phase II study of docetaxel with or without plinabulin (NPI-2358) in patients with non-small cell lung cancer (NSCLC). *J Clin Oncol* 2010; 28(Suppl.): 7592. *J Clin Oncol* 2010; 28: 15(suppl; abstr 7592).

MUDr. Jan Novotný, Ph.D.

Onkologická klinika VFN a 1. LF UK
U Nemocnice 2, 128 08 Praha 2
onkologie@seznam.cz