

# Sorafenib v cílené onkologické léčbě

**MUDr. Pavel Kostiuk, CSc.**  
**EdukaFarm, Praha**

*Intenzivní výzkum, který probíhá v posledních letech v oblasti onkologie, pomohl odhalit na molekulární úrovni řadu detailů vzniku, progresu a šíření jednotlivých typů nádorů. Na tyto poznatky navazuje vývoj inovativních léčiv, zaměřených na konkrétní složky patogenetického řetězce maligního procesu. Tyto protinádorové látky nové generace se označují (na rozdíl od nescificky působících tradičních chemoterapeutik) jako cílená onkologická léčiva.*

Tradiční cytostatika působí nescificky nejen na nádorové, ale i rychle proliferující zdravé buňky. Poškození proliferujících buněk zdravých tkání přináší řadu nežádoucích účinků. Naproti tomu cílená léčiva nové generace působí specificky na látky, které se vytvářejí výhradně či převážně v nádorové tkáni a hrají důležitou roli v růstu tumoru. V některých případech jsou tyto cílové molekuly specifické nejen pro určitý typ nádoru, ale vyskytují se jen u některých jedinců s tímto tumorem. Koncepce cílené léčby je založena na předpokladu větší účinnosti a nižší toxicity při specifickém ovlivnění struktury, která hraje roli v patogenezi tumoru.

## Podstata cílené terapie

K buněčným strukturám, na které je zaměřená cílená onkologická léčba, patří povrchové antigeny (např. CD20, CD33), molekulární komponenty signálních cest geneticky definovaných abnormalit (např. mutované onkogeny BCR-ABL, k-RAS), složky podílející se na angiogenezi (např. vaskulární endoteliální růstový faktor, VEGF), složky signálních cest stimulace buněčného růstu (např. epidermální růstový faktor, EGF), struktury, které se podílejí na apoptóze (proteazom S26), struktury, které se podílejí na syntéze bílkovin (mTOR). Mezi prvními vyvinutými cílenými onkologickými léčivy byly monoklonální protilátky proti povrchovým antigenům leukemických a lymfomových buněk. Inhibice abnormalit komponent signálních cest umožnila zlepšení vyhlídek pacientů s některými malignitami. Přínosem pro nemocné s řadou typů nádorů se ukázala být i inhibice angiogenezy - procesu, který má zásadní význam pro růst a metastázování nádorů. Velmi významná je možnost blokády receptorů pro epidermální růstový faktor (EGF), který je významný pro proliferaci a šíření nádorových buněk.

## Typy cílených léčiv

Současná cílená onkologická léčiva lze rozdělit na dvě skupiny: monoklonální protilátky a tzv. malé molekuly. **Monoklonální protilátky** působí

různými mechanismy, například cytotoxickým působením, stimulací protinádorového účinku imunitního systému či blokováním receptorů růstových faktorů. Protilátky mohou být chimérické, humanizované a identické s humánními. Příkladem monoklonálních protilátek je bevacizumab, užívaný např. k léčbě karcinomu tlustého střeva.

Druhou skupinou cílených léčiv jsou tzv. **malé molekuly (small-molecule anticancer agents)**. Mechanismem působení těchto látek je zásah do buněčného metabolismu vlivem na tyrozinkinázy, enzymy, které jsou součástí signální kaskády potřebné pro buněčný růst, proliferaci, migraci a také pro angiogenezi – novotvorbu cév vyživujících tumor. Tyrozinkinázy tvoří součást receptorů pro růstové faktory, např. pro EGF či vazoendoteliální růstový faktor (VEGF). Některé z malých molekul ovlivňují několik buněčných struktur současně. Příkladem tohoto typu léčiva je sorafenib, schválený nově pro terapii renálního karcinomu a hepatocelulárního karcinomu.

## Sorafenib Farmakodynamika

Sorafenib (Nexavar, Bayer Schering Pharma) je multikinázový inhibitor s účinkem cíleným na intracelulární pochody zodpovědné za růst nádorové buňky i na angiogenezi. Sorafenib je inhibitorem více typů proteinových kináz; inhibuje aktivitu cílových receptorů přítomných v nádorových buňkách (CRAF, BRAF, V600E BRAF, c-KIT, a FLT-3) a v cévním systému tumoru (CRAF, VEGFR-2, VEGFR-3 a PDGFR-beta).

Růst buněk významně ovlivňují růstové faktory, které působí prostřednictvím specifických receptorů. Nitrobuněčná část těchto receptorů je tvořena tyrosinkinázami. Signalizační přenos v buňce začíná aktivací tyrosinkinázové domény, která pak aktivuje protein v signalizační dráze. Předposledním článkem v dráze jsou serin/treoninové kinázy, působící na jaderný transkripční faktor, které způsobí expresi genu. Sorafenib inhibuje jak tyrosinkinázy, tak serin/treo-

ninové kinázy. Tím brání proliferaci nádorové buňky.

Pro nádorové buňky má zásadní význam angiogeneze, díky které jsou do nádoru přiváděny živiny a kyslík. Sorafenib svým působením na angiogenní faktory inhibuje cévní systém tumoru. Působením na cílové struktury tedy sorafenib ovlivňuje jak růst nádoru, tak s nádorem související angiogenezi.

## Klinické studie

Účinnost sorafenibu u **renálního karcinomu** byla prokázána např. ve studii TARGET, do které byli zařazováni pacienti s inoperabilním či metastázujícím renálním karcinomem, u nichž selhala systémová terapie, především podávání imunoterapie (interferon-alfa, interleukin-2). V době ukončení podávání placebo v kontrolní skupině a přechodu těchto pacientů na léčbu sorafenibem byl medián přežívání bez progresu ve skupině sorafenibu dvojnásobně dlouhý, významně delší byla i doba celkového přežívání. Ve skupině sorafenibu bylo dosaženo kompletní odpovědi u jednoho pacienta, částečné odpovědi u 43 pacientů, v porovnání s 8 pacienty ve skupině placebo. Ve studii SHARP bylo prokázáno, že sorafenib prodlužuje přežívání nemocných s pokročilým **hepatocelulárním karcinomem**. Medián doby celkového přežívání u pacientů léčených sorafenibem byl významně delší oproti placebo (10,7 vs. 7,9 měsíce). Sorafenib významně prodloužil čas do progresu onemocnění z 2,8 měsíce na 5,5 měsíce.

## Závěr

Cílená terapie rozšiřuje významně možnosti onkologické léčby. Sorafenib je cílené léčivo ze skupiny tzv. malých molekul (small-molecule anticancer agents) - perorálně podávaný multikinázový inhibitor, který inhibuje proliferaci nádorových buněk působením na růstové faktory a na angiogenezi. Léčba sorafenibem je v současnosti indikována u pacientů s hepatocelulárním karcinomem nebo u nemocných s karcinomem ledvin, u kterých imunoterapie nebyla úspěšná či je pro ně nevhodná.

## Literatura

Flaherty KT. Sorafenib in renal cell carcinoma. *Clin Cancer Res* 2007;13:747–52.

Imai K, Takaoka A. Comparing antibody and small-molecule therapies for cancer. *Nat Rev Cancer* 2006;6:714–727.

Línek F. Sorafenib v léčbě hepatocelulárního karcinomu. *Farmakoterapie* 2008;4:142–143.

Kane RC, Farrell AT, Hale S, et al. Sorafenib for the treatment of advanced renal cell carcinoma. *Clin Cancer Res* 2006;12:7271–80.

Mardiak J. Cílená léčba v onkologii. *Klin Farmakol Farm* 2008;22(2):64–67.

Petruželka L. Sorafenib. *Remedia* 2007;17:216–22.

Steehns N, Nortier JW, Gelderblom H. Small molecule tyrosine kinase inhibitors in the treatment of solid tumors: an update of recent developments. *Ann Surg Oncol* 2007;14:942–53.

**Další literatura u autora.**