



# ***PRINCIPY CÍLENÉ LÉČBY V ONKOLOGII***

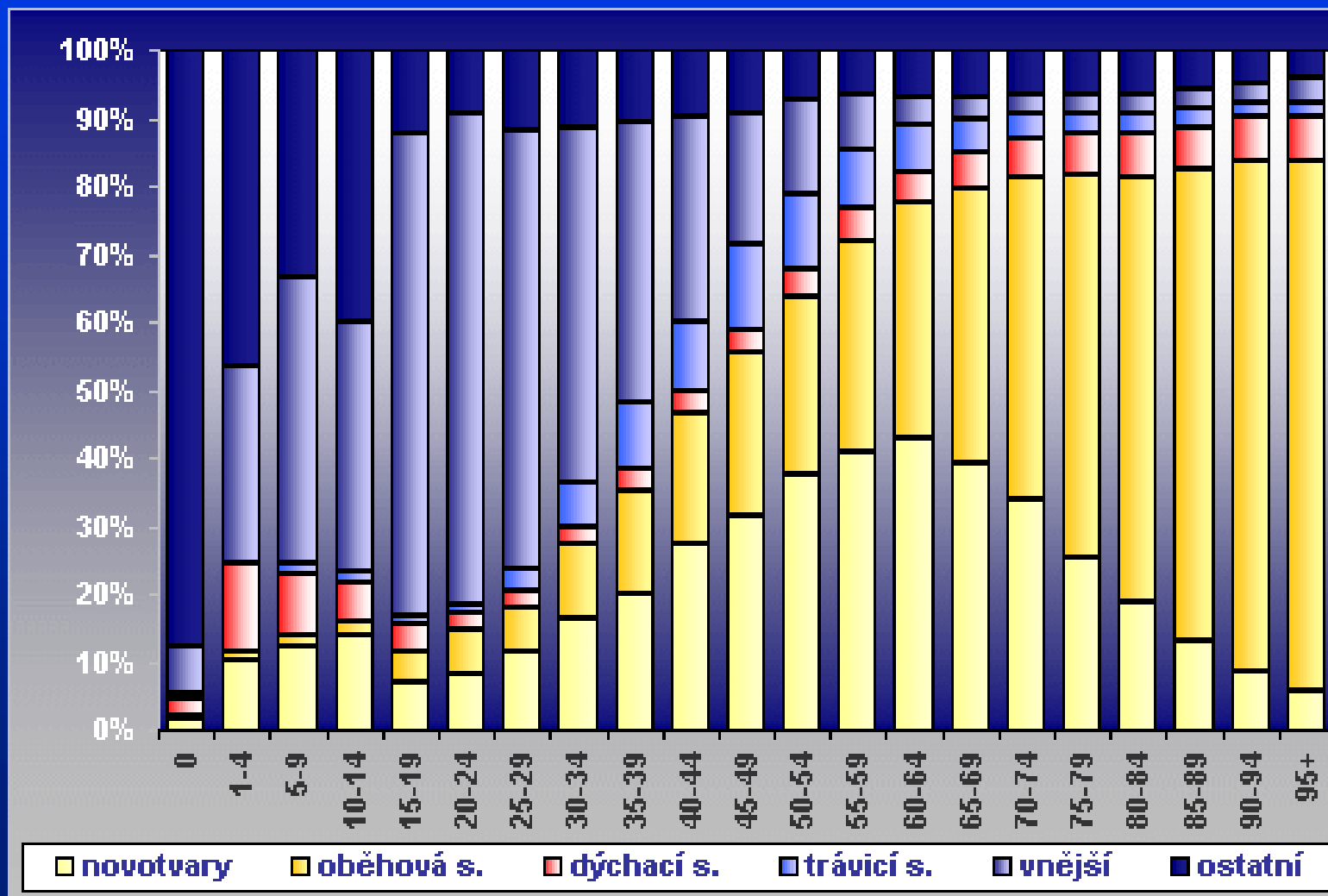
MUDr. Regina Demlová, Ph.D.

# EPIDEMIOLOGIE NÁDORŮ

## ✓ ČR

- počet obyvatel 10 266 646 (2006)
  - střední délka života: muži 73,45 / ženy 79,67 let
  - mortalita – celkem 107 938 (2005)
- ✓ Téměř **každý třetí** občan ČR v průběhu svého života onemocní některým z nádorových onemocnění
- Incidence - 521,3 / 100 000 (2004)**
- ✓ Téměř **každý čtvrtý** občan ČR zemře v důsledku nádorového onemocnění

# EPIDEMIOLOGIE NÁDORŮ



Zemřelí podle vybraných skupin příčin smrti a věku, ČR, 2005

# ***EPIDEMIOLOGIE NÁDORŮ***

## **Nejčastější solidní nádory u českých mužů –**

- **1. nádory prostaty (4 846)**
- **2. nádory tlustého střeva a rekta (4 746)**
- **3. plicní nádory (4 632)**
- 4. nádory močového měchýře (1 827)
- 5. nádory ledvin (1 742)
- 6. nádory žaludku
- 7. nádory slinivky
- 8. melanomy (typ nádorů kůže)
- 9. nádory hrtanu
- 10. nádory jater

# ***EPIDEMIOLOGIE NÁDORŮ***

## **Nejčastější solidní nádory u českých žen**

- **1. nádory prsu (5 533 / 5 790 + TIS)**
- **2. nádory tlustého střeva a rekta (3 236)**
- **3. nádory těla děložního (1 782)**
- 4. plicní nádory (1 617)
- 5. nádory vaječníků (1 276)
- 6. nádory hrdla děložního
- 7. nádory žaludku
- 8. nádory ledvin
- 9. nádory žlučníku
- 10. melanomy (typ nádorů kůže)



***JAK VZNIKÁ ZHOUBNÝ  
NÁDOR ?***

# Kancerogeneze

- ✓ **Kancerogeneze** = proces vzniku a vývoje zhoubného nádoru
- ✓ Na začátku tohoto procesu dochází ke vzniku genetické poruchy (**mutace**), ke které se postupně přidávají další změny, jenž vedou k poruše funkce buňky a k jejímu „osamostatnění se“ od regulačních signálů organismu.
- ✓ **Život nádorové buňky se následně soustředí na dva základní pochody:**

# *Kancerogeneze*

1. ZÍSKAT ENERGII

2. MNOŽIT SE



# Kancerogeneze

- KANCEROGENY → MUTACE → KANCEROGENEZE
  - FYZIKÁLNÍ, CHEMICKÉ, BIOLOGICKÉ
- FYZIKÁLNÍ FAKTORY
  - IONIZUJÍCÍ A UV ZÁŘENÍ
    - ionizující záření /první RTG pracoviště, uranové doly, jaderné katastrofy/
    - ultrafialové záření /UVB 290-320 nm/
    - poškození /zlomy/ DNA
  - OSTATNÍ /azbest, lokální tepelné změny, chronické dráždění/

# Kancerogeneze

- **CHEMICKÉ FAKTORY**

- 1775 Percival Pott popsal zvýšený výskyt karcinomů skrota u kominíků

- **ZEVNÍ PROSTŘEDÍ**

- aromatické uhlovodíky (benzen, toluen, benzpyren)
- aromatické aminy a azosloučeniny (naftylamin)
- nitrosloučeniny (nitrosaminy)
- různé léky (alkylační cytostatika)
- **přírodní látky (aflatoxin B)**
- anorganické látky (sloučeniny arsenu, chromu)

- **VNITŘNÍ PROSTŘEDÍ**

- některé steroidní hormony jsou kokarcinogeny (nemají mutagenní účinek, potencují kancerogenezi)
  - estrogeny, androgeny

# Kancerogeneze

- **BIOLOGICKÉ FAKTORY / VIRY**

Skupina	Virus	Typ nádoru	Nenádorové onemocnění
<b>RNA viry</b>			
Retro	HTLV-I HTLV-II HIV-I, HIV-II	T-leukémie dospělých T-trichocelulární leukémie Kaposiho sarkom imunoblastický sarkom	AIDS
Pesti	HCV	hepatocelulární karcinom	hepatitis C
<b>DNA viry</b>			
Papova	HPV	karcinom čípku (HPV 16,18) spinalom (HPV 3)	condylomata accuminata (HPV 6,11)
Herpes	EB virus HH-8	Burkittův nádor imunoblastický lymfom Hodgkinova choroba? nazofaryngeální karcinom Kaposiho sarkom	infekční mononukleóza
Hepadna	HBV	hepatocelulární karcinom	hepatitis B

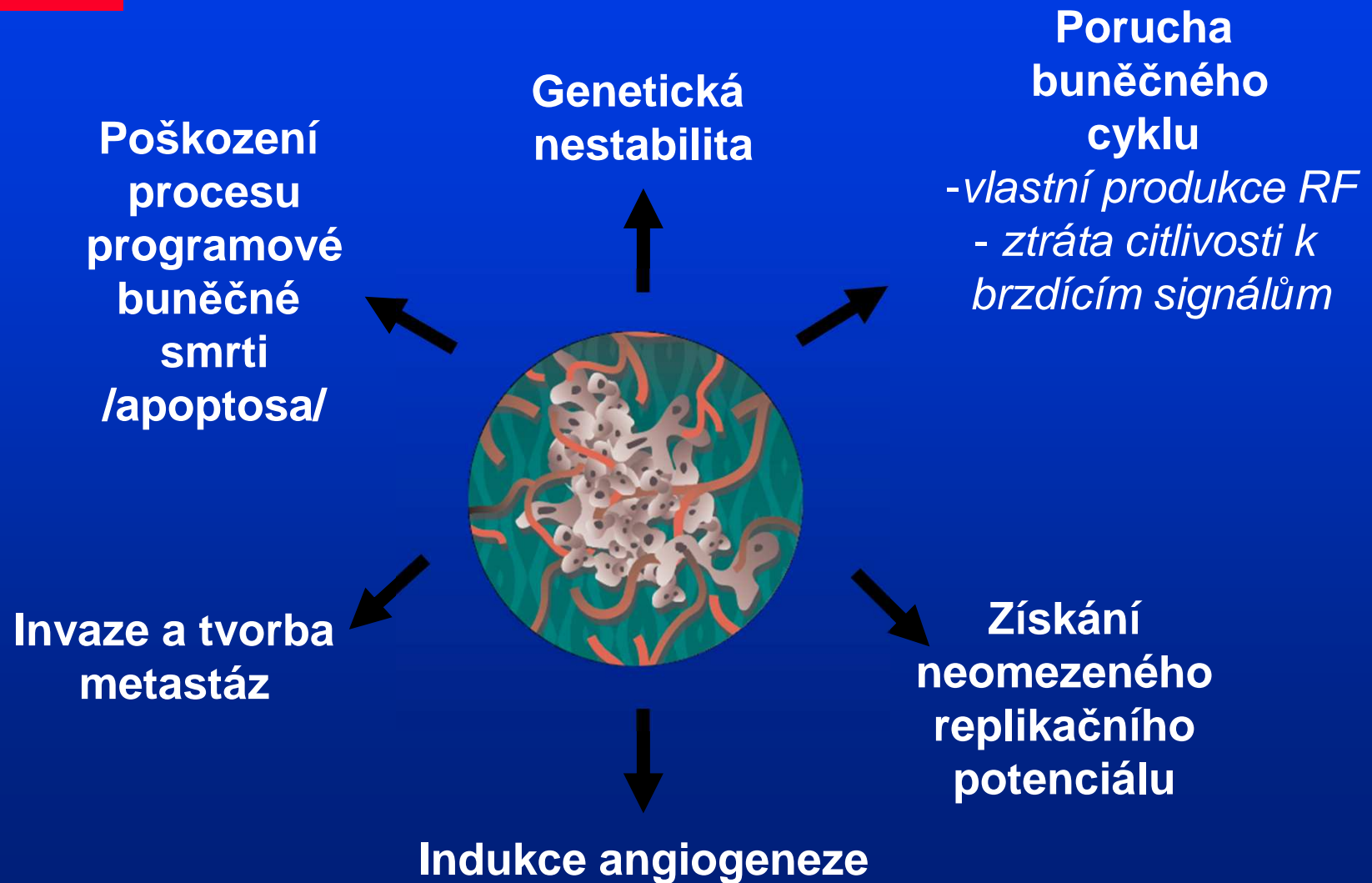
(\*)

# Kancerogeneze

## DĚDIČNÉ FAKTORY

- přibližně **5-10 % nádorů vzniká na základě vrozených predispozic** (tj. přenosu mutovaného genu z rodičů na potomky)
- karcinom prsu – 13% **BRCA1 a BRCA2 mutace**
- syndromy mnohočetných polypóz tlustého střeva (FAP syndrom) → kolorektální karcinom - 5%
- syndrom dysplastických névů
- Li-Fraumeniho syndrom
- nádory žaludku a další

# NÁDOROVÁ BUŇKA



# *PROTINÁDOROVÁ LÉČBA*

**BOJ S NÁDOROVOU BUŇKOU JE CÍLENÝ  
ZEJMÉNA NA:**

- 1) ZAMEZENÍ JEJÍHO DALŠÍHO MNOŽENÍ**
  - x buněčnému cyklu
  - x **růstovým faktorům a jejich receptorům**
- 2) ZAMEZENÍ PŘÍSUNU POTŘEBNÝCH ŽIVIN**
  - x **angiogenezi**
  - x vzniku nukleových kyselin v buňce a tvorbě DNA

# Cílená léčba

*Zvýšení efektivity*

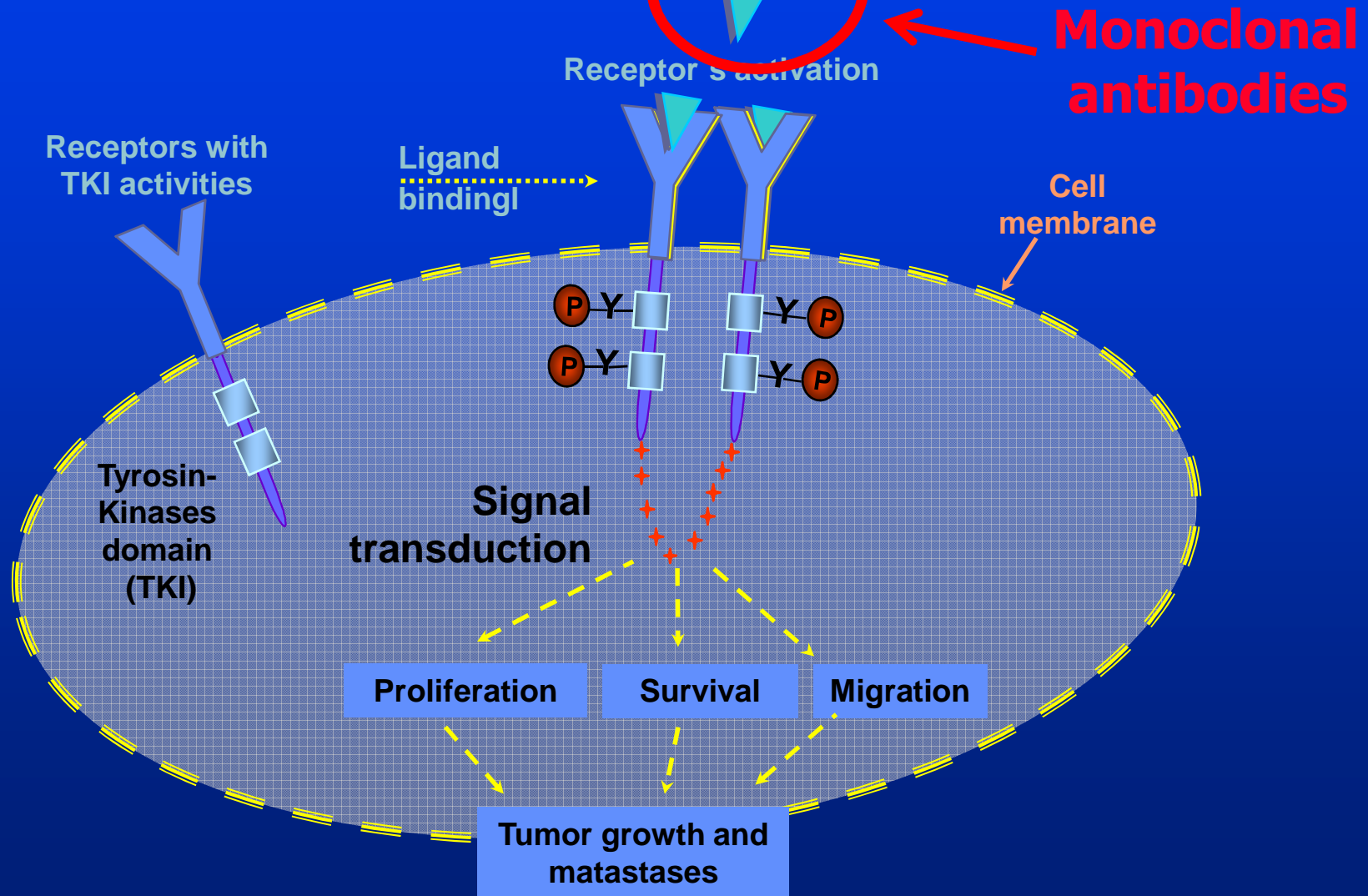


# *Principy fungování cílené léčby*

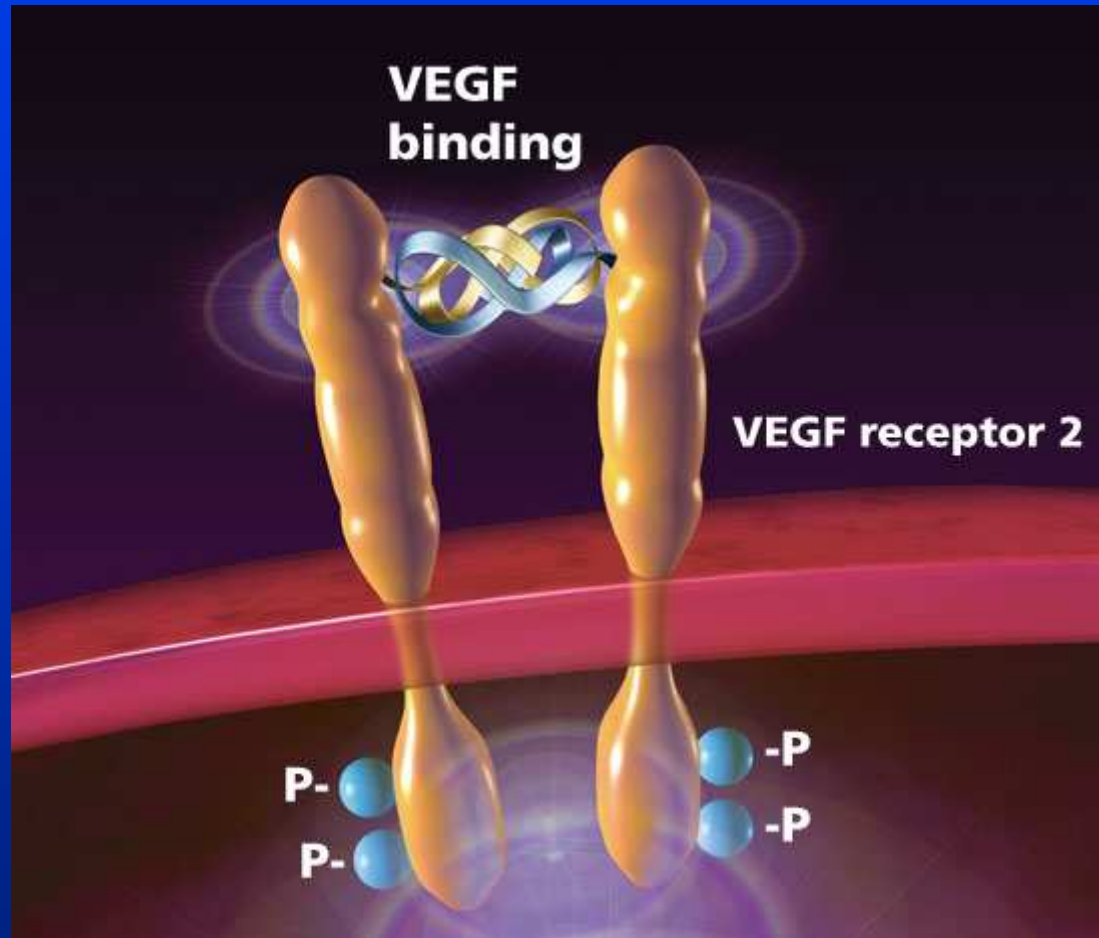
1. **Zneškodnění signálu před navázáním na receptor** (např. bevacizumab)



# Targeted therapy – receptor signaling pathways



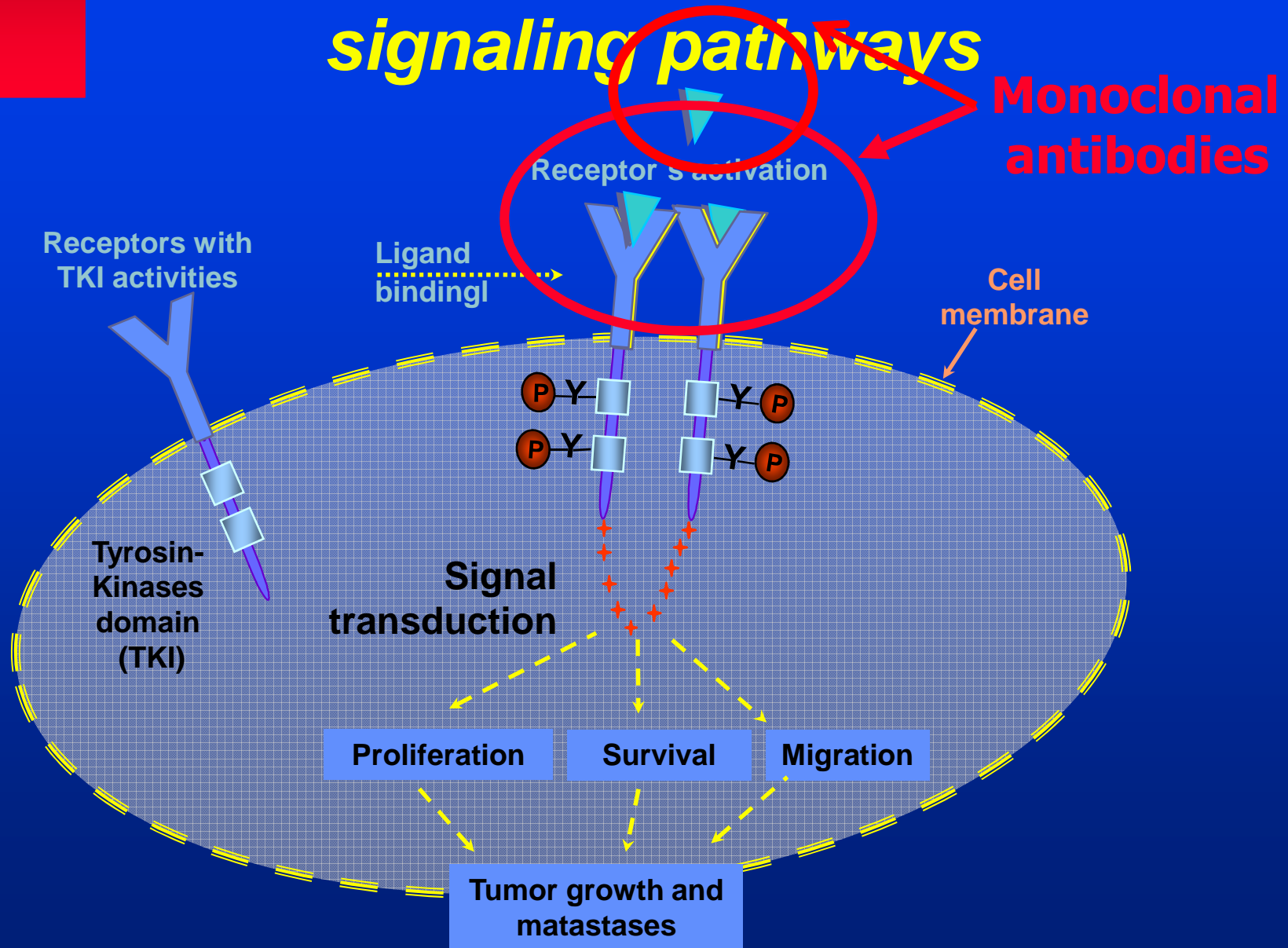
# VEGF



# *Principy fungování cílené léčby*

1. *Zneškodnění signálu před navázáním na receptor (např. bevacizumab)*
2. **Vytěsnění signálu z receptoru protilátkou** (např. cetuximab)

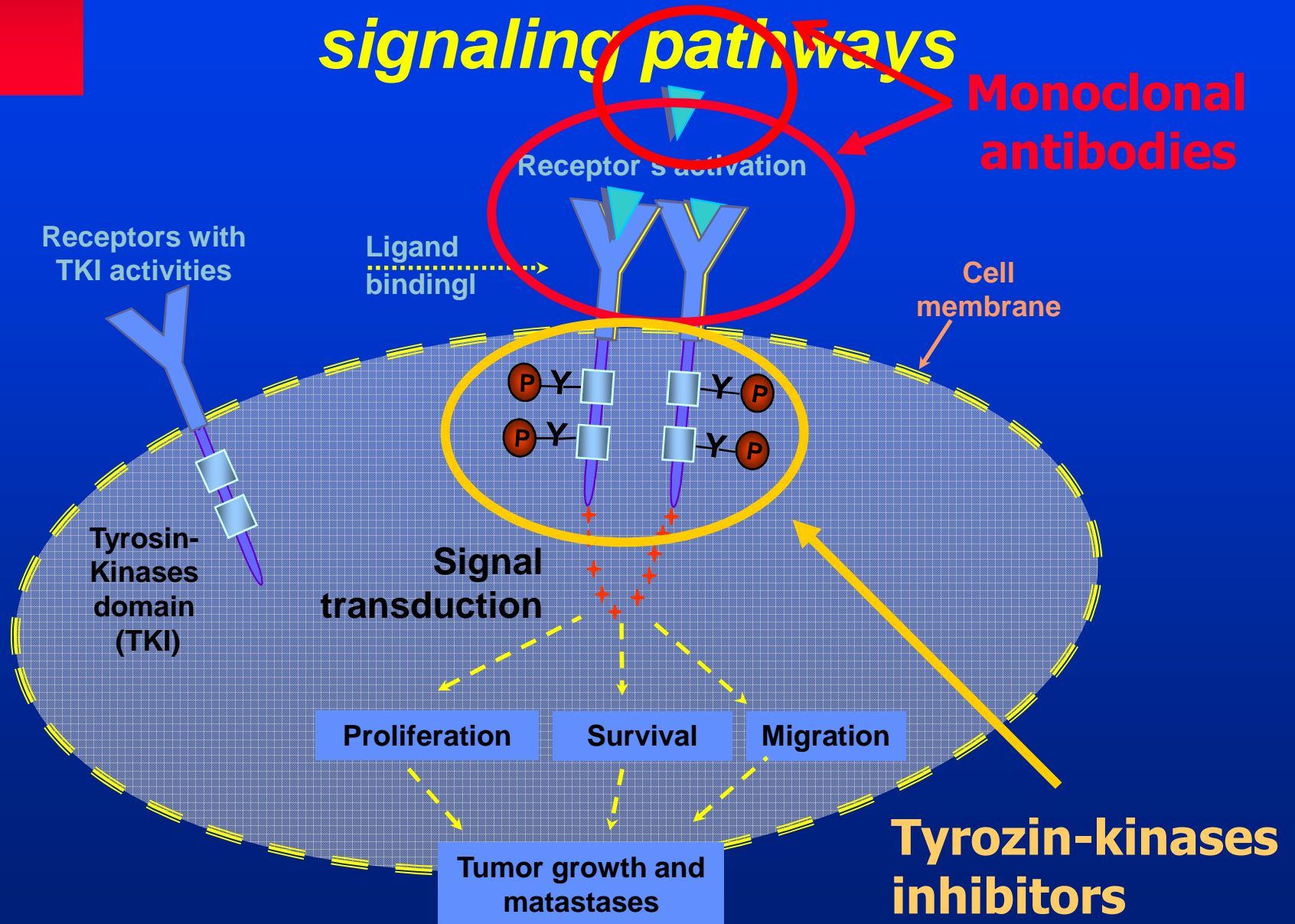
# Targeted therapy – receptor signaling pathways

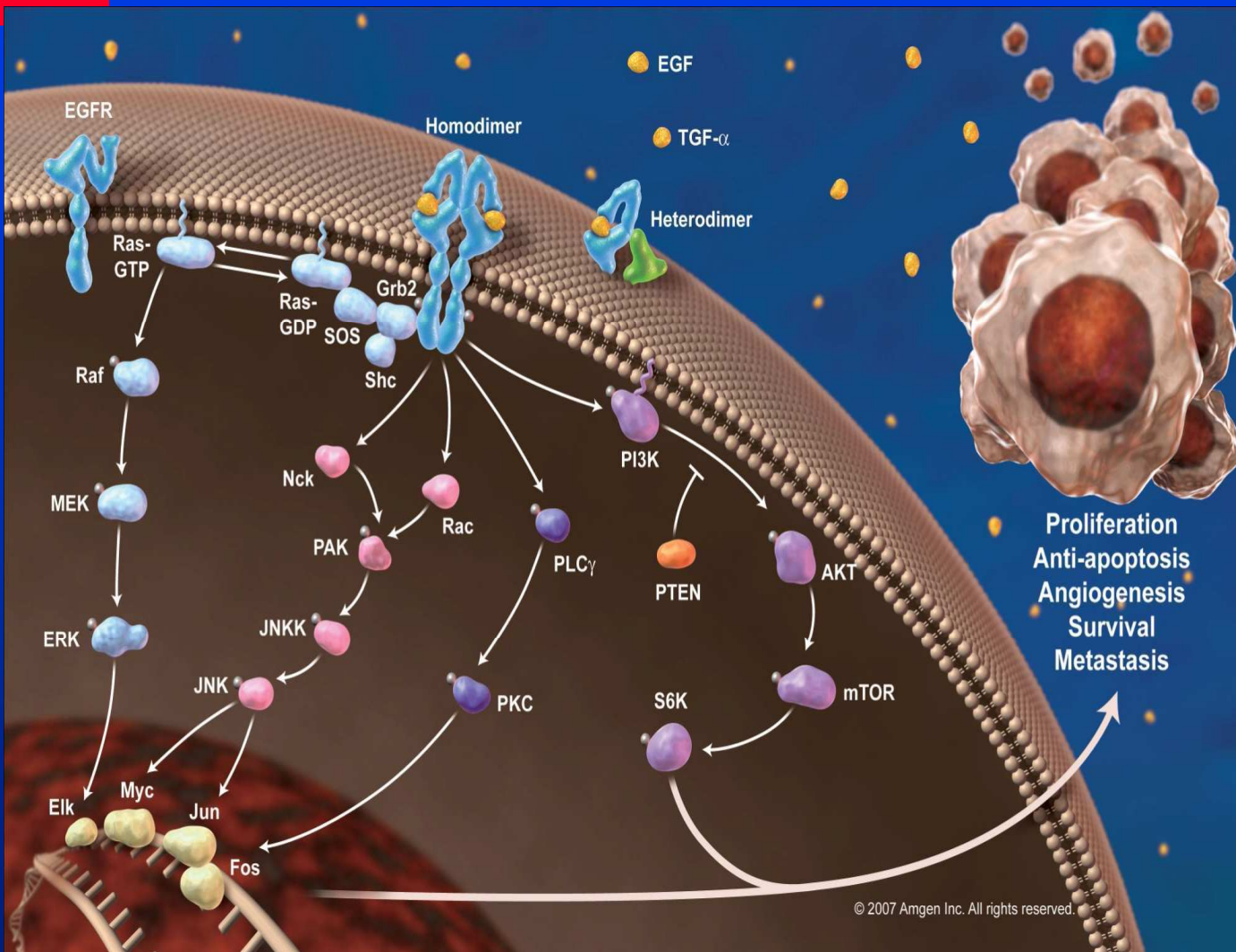


# Principy fungování cílené léčby

1. *Zneškodnění signálu před navázáním na receptor (např. bevacizumab)*
2. *Vytěsnění signálu z receptoru protilátkou (např. cetuximab)*
3. **Zneškodnění vnitrobuněčného přenosu signálu** (např. lapatinib, sunitinib, sorafenib...)

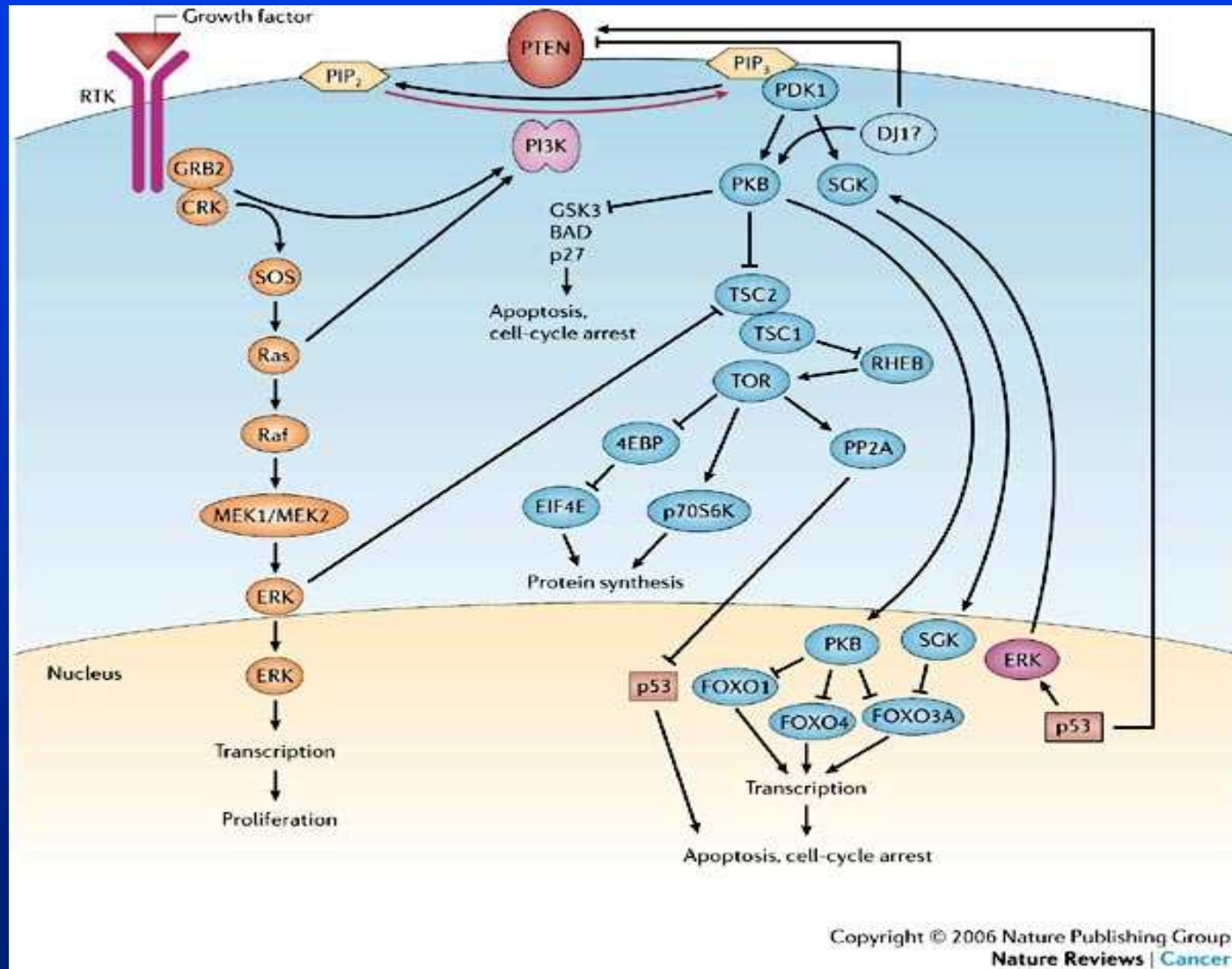
# Targeted therapy – receptor signaling pathways







# Signaling pathway – PI3K, mTOR..





## *PI3K, mTOR inhibitor*

- Everolimus (AINITOR) –  
nádory ledvin, pNET, nádory prsu
- Temsirolimus (TORISEL) –  
nádory ledvin

# *Ras, Raf, MEK-2 inhibitory*

- vemurafenib (Zelboraf®)
- dabrafenib (Tafinlar®)

FDA approval – květen 2013 :  
indikace maligní melanom

# Základní terminologie

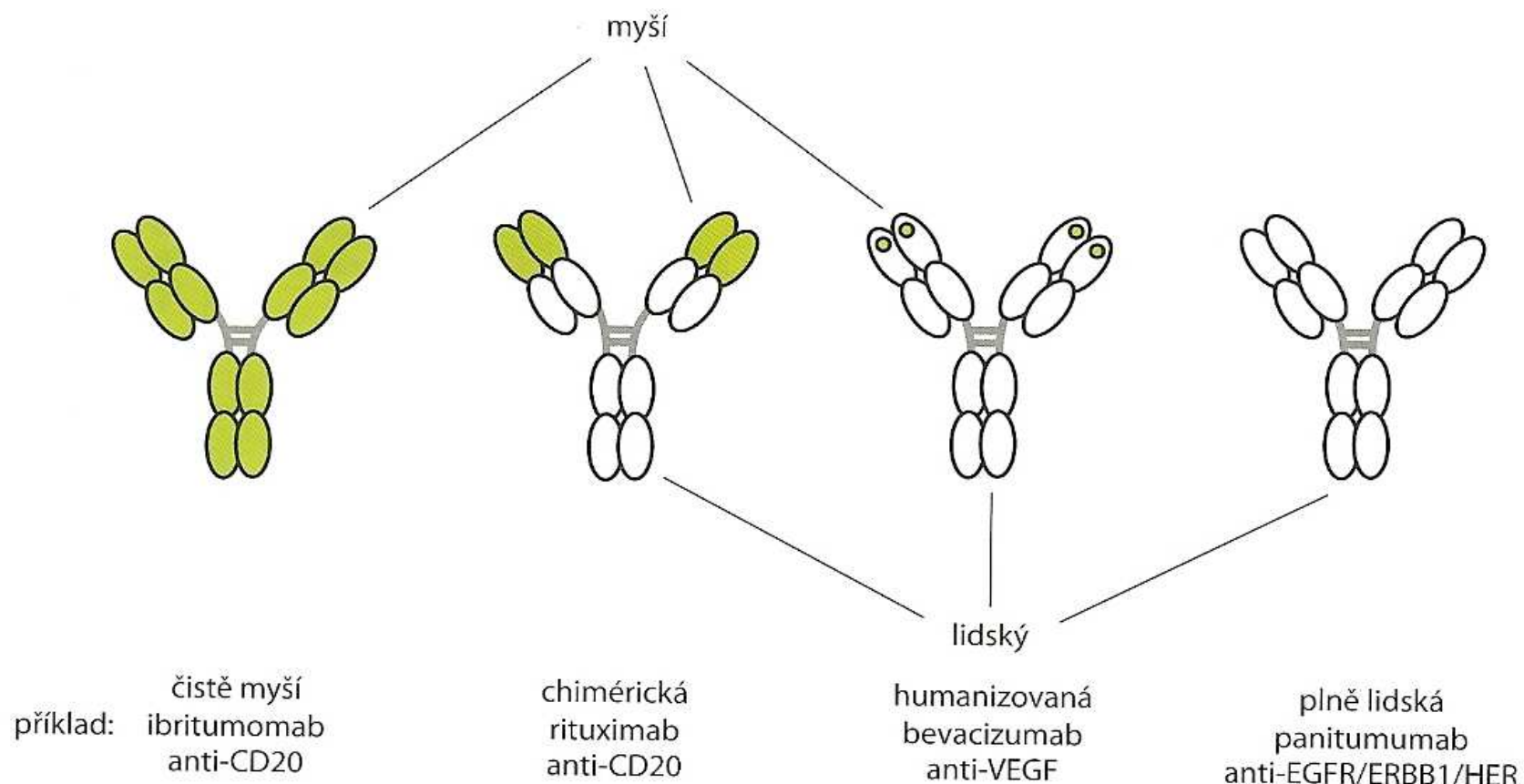
- ✓ Monoklonální protilátky mají příponu „**mab**“  
(př. cetuximab, trastuzumab)
  
- ✓ Inhibitory intracelulární tyrozinkinázy (Tki)  
mají příponu „**nib**“  
(př. imatinib, erlotinib)

# *Názvosloví monoklonálních protilátek*

Označení a identifikace monoklonálních protilátek podle původu je zabezpečena vsunutím příslušného písmene:

- o myší (-omab)
- a potkaní (-amab)
- e křeččí (-emab)
- i z primátů (-imab)
- mu humánní (-mumab)
- zu humanizovaná (-zumab)
- xi chimerická (-ximab)

# MONOKLONÁLNÍ PROTILÁTKY



# Názvosloví Tki – co znamená přípona „nib“ ?

- ✓ „nibs“ jsou farmakologicky inhibitory intracelulární domény receptoru
  - ✓ Písmeno před “nib” značí typ receptoru, který je inhibován
- 
- a-nib – angiogenesis inhibitor                      pazopanib
  - ti-nib – tyrosine kinase inhibitor                      lapatinib
  - rafe-nib – raf kinase inhibitor                      sorafenib

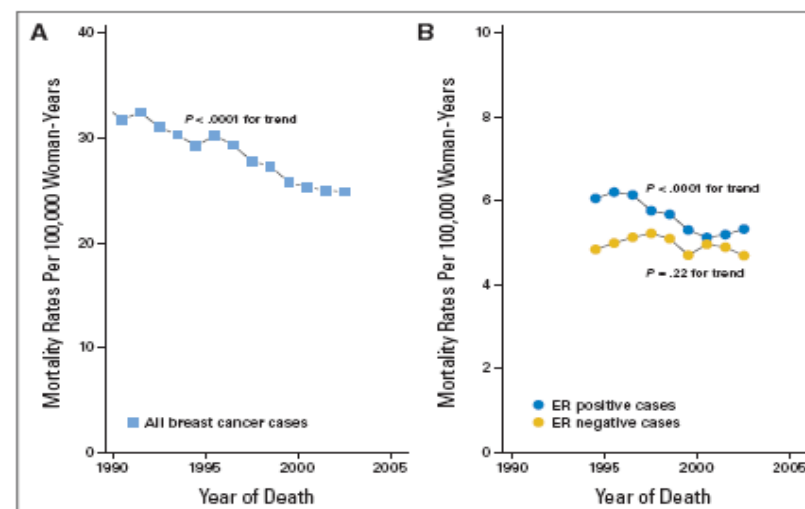
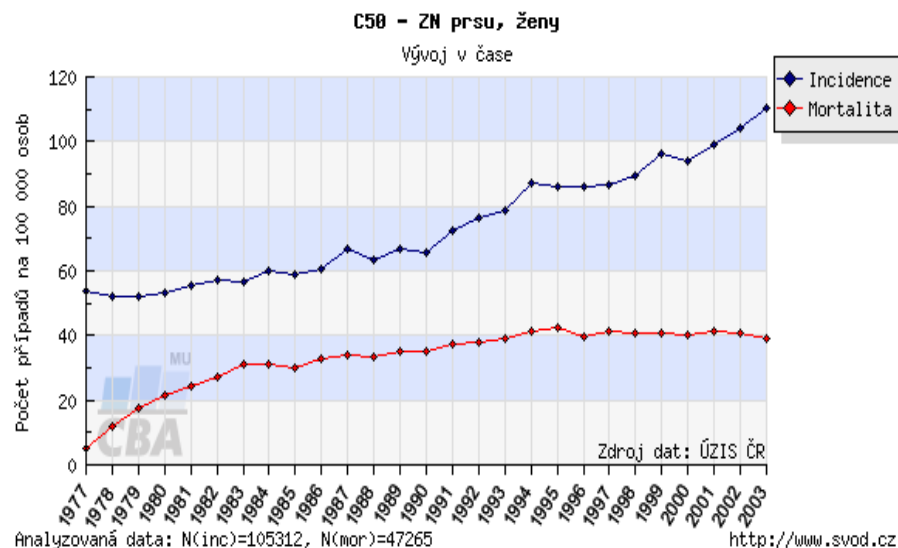
# CÍLENÁ LÉČBA – PŘÍKLAD KARCINOM PRSU

## KARCINOM PRSU

- nejčastější zhoubný novotvar u žen (mimo nádory kůže)
- vysoká mortalita

## POKLES MORTALITY

- ČR od roku 1994, 1994-2003 o 19,5%
- USA od roku 1989, 1989-2003 o 25%
- 50% včasný záchyt / 50% efektivnější léčba
- markantněji u ER+ karcinomů a žen < 70let ( pokles o 38%)



Reference: 1 [www.SVOD.cz](http://www.SVOD.cz), 2 Jatoi I., et al. JCO 2007;25(12)

# HER-2 POZITIVNÍ KARCINOMY PRSU

1985 – průkaz lidského genu  
Her-2/neu genu

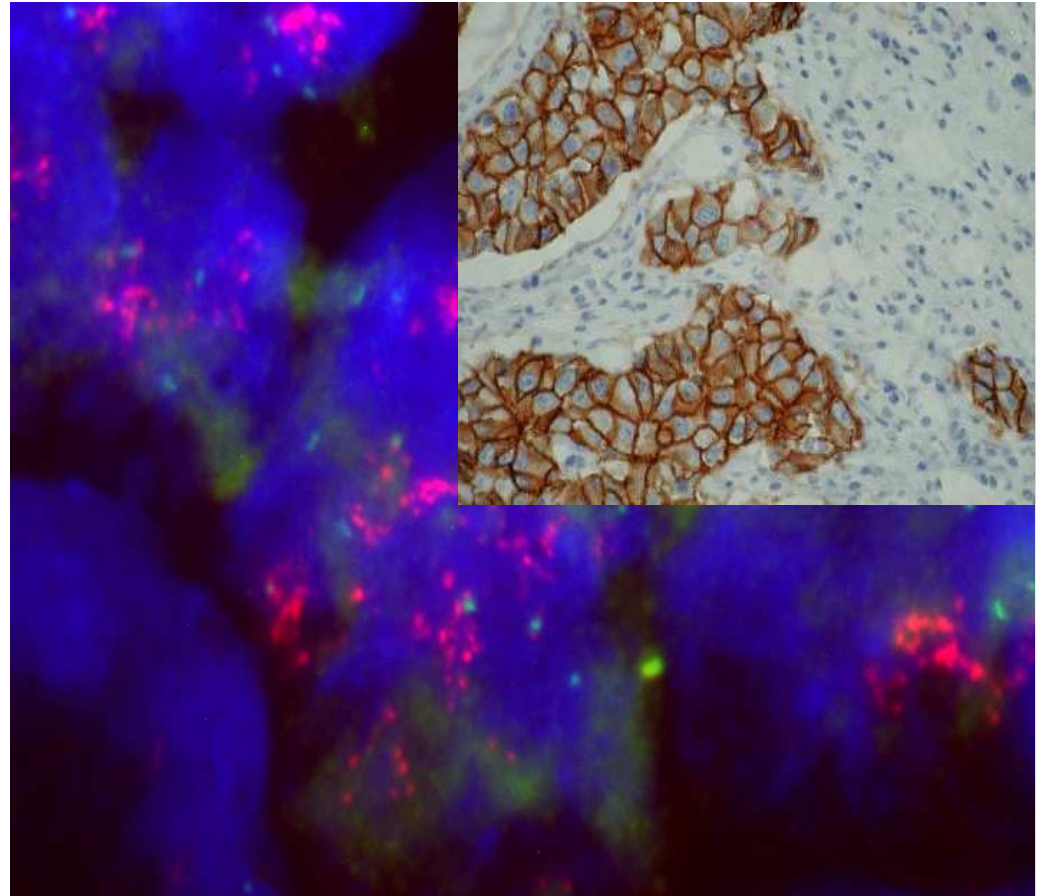
1987 – negativní prognostický  
význam u karcinomu  
prsu

Karcinomy s prokázanou  
nadměrnou expresí HER-2  
receptoru, případně amplifikací  
HER-2/neu genu

- IHC: exprese proteinu +3  
(Herceptest)
- FISH: průkaz amplifikace  
genu

## Incidence

- celosvětová: 10-25%
- evropská: 17%
- **česká: 14,2% (ročně cca 700-800 pacientek)**

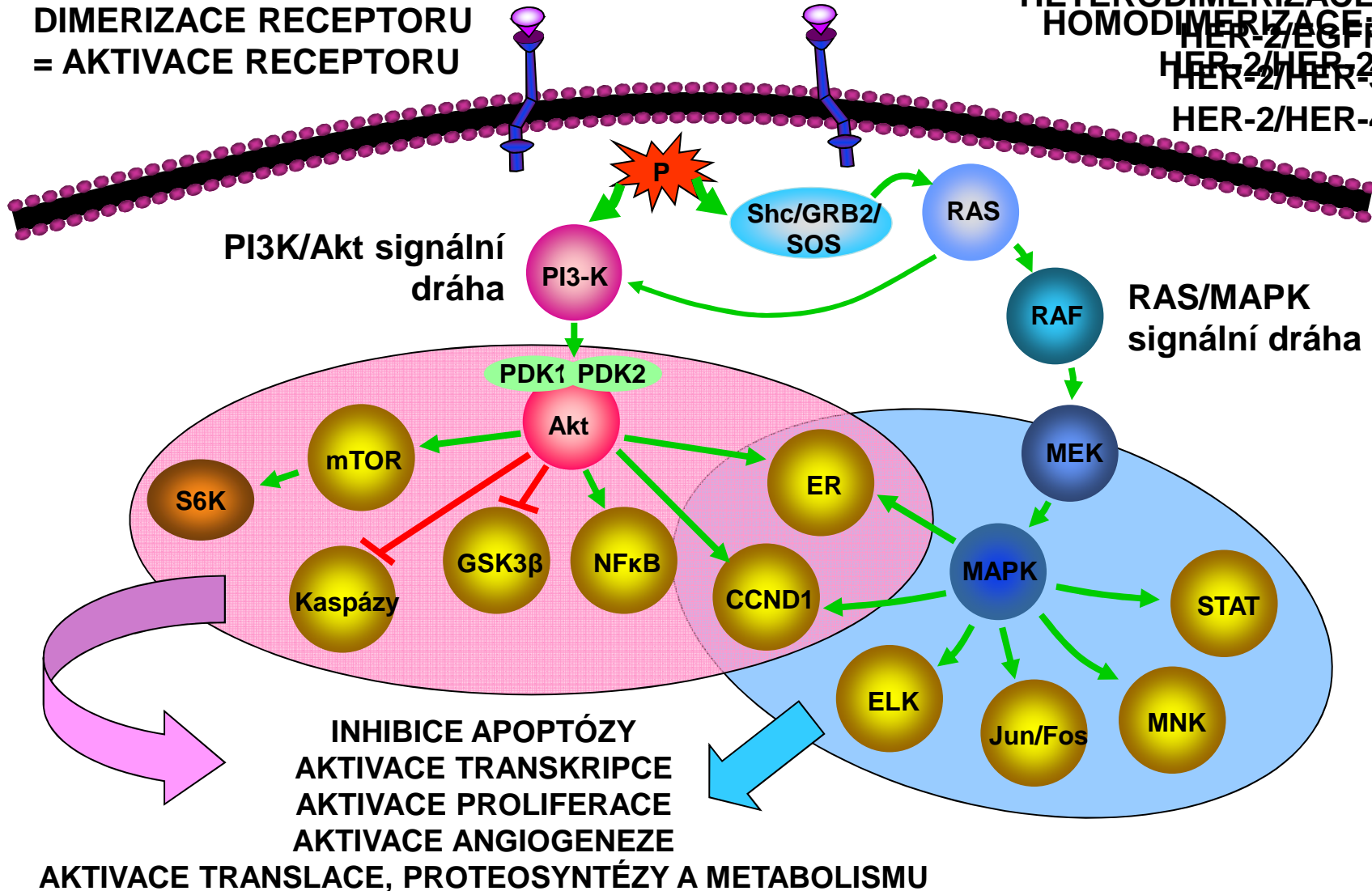




# HER-2 SIGNÁLNÍ DRÁHA

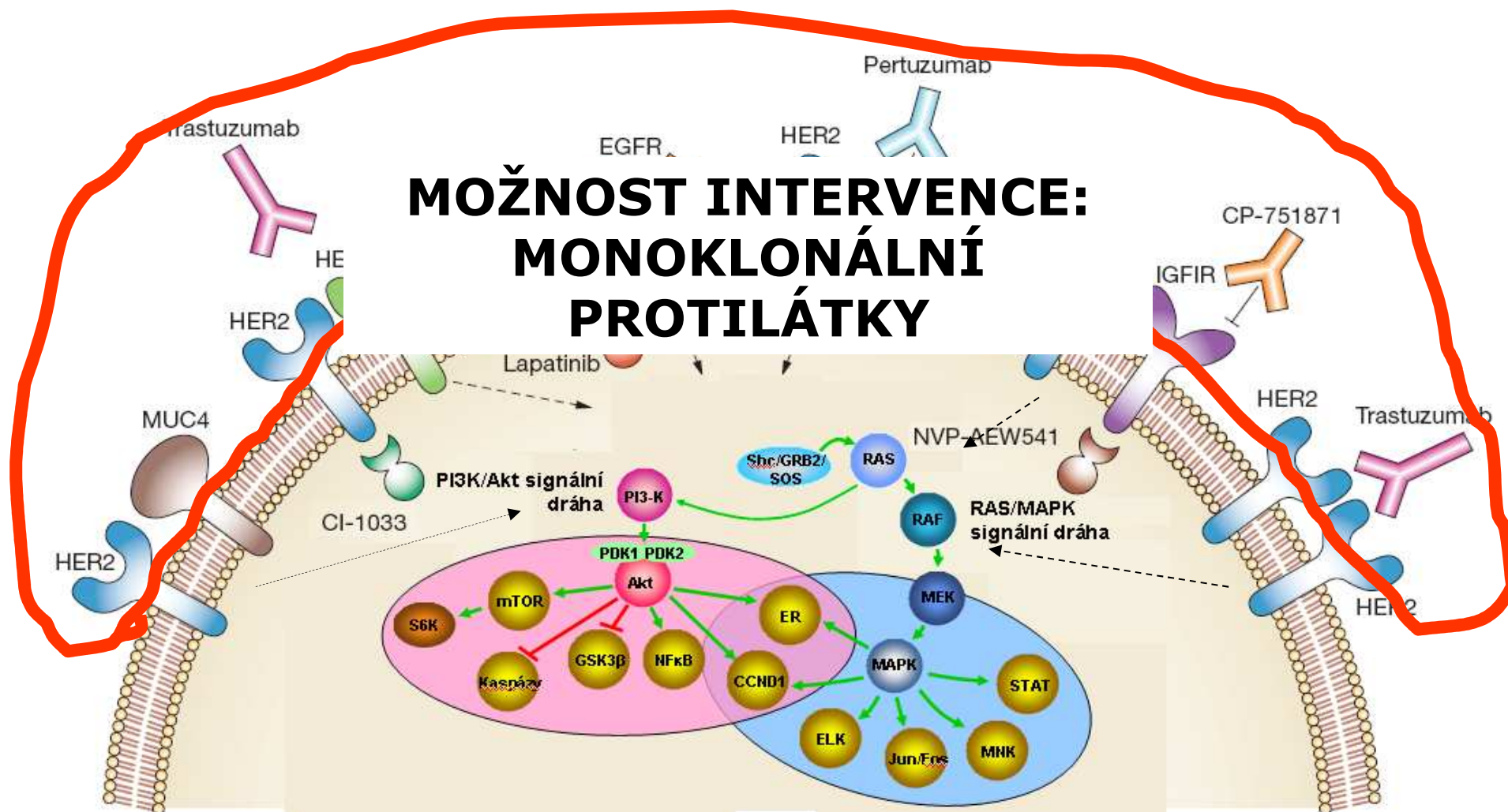
DIMERIZACE RECEPTORU  
= AKTIVACE RECEPTORU

HETERODIMERIZACE:  
HER-2/EGFR  
HER-2/HER-3  
HER-2/HER-4



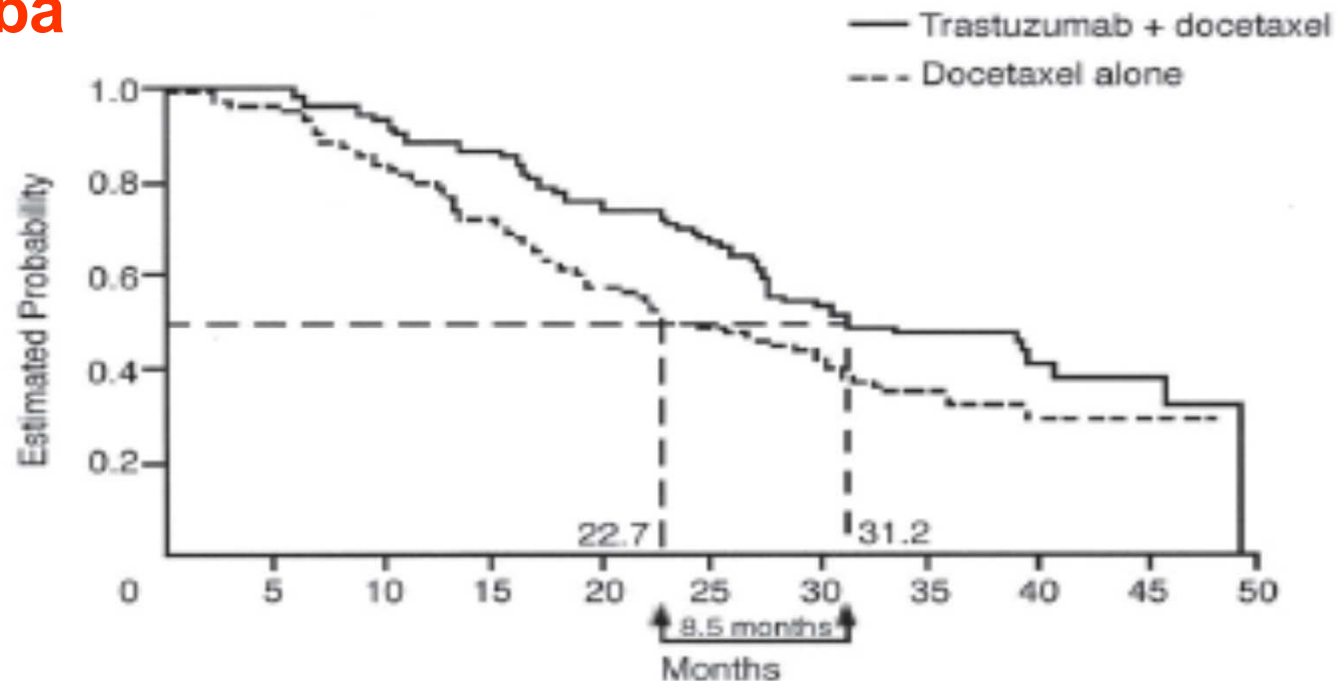
# OVLIVNĚNÍ HER-2 SIGNÁLNÍ DRÁHY

## AKTIVACE SIGNÁLNÍCH DRAH JINÝMI RECEPTORY



# TRASTUZUMAB – monoklonální protilátka

## Trastuzumab – 1. linie mts onemocnění – kombinovaná léčba



Outcome	Trastuzumab + Docetaxel (n = 92)	Docetaxel Alone (n = 94)	P
ORR, %	61	34	.0002
CR, %	7	2	
PR, %	54	32	
TTP, median, months	11.7	6.1	.0001
OS, median, months*	31.2	22.7	.0325

## **TRASTUZUMAB (Herceptin®)**

### **INDIKACE:**

- **léčba časného, lokálně pokročilého a metastatického HER-2 pozitivního karcinomu prsu**

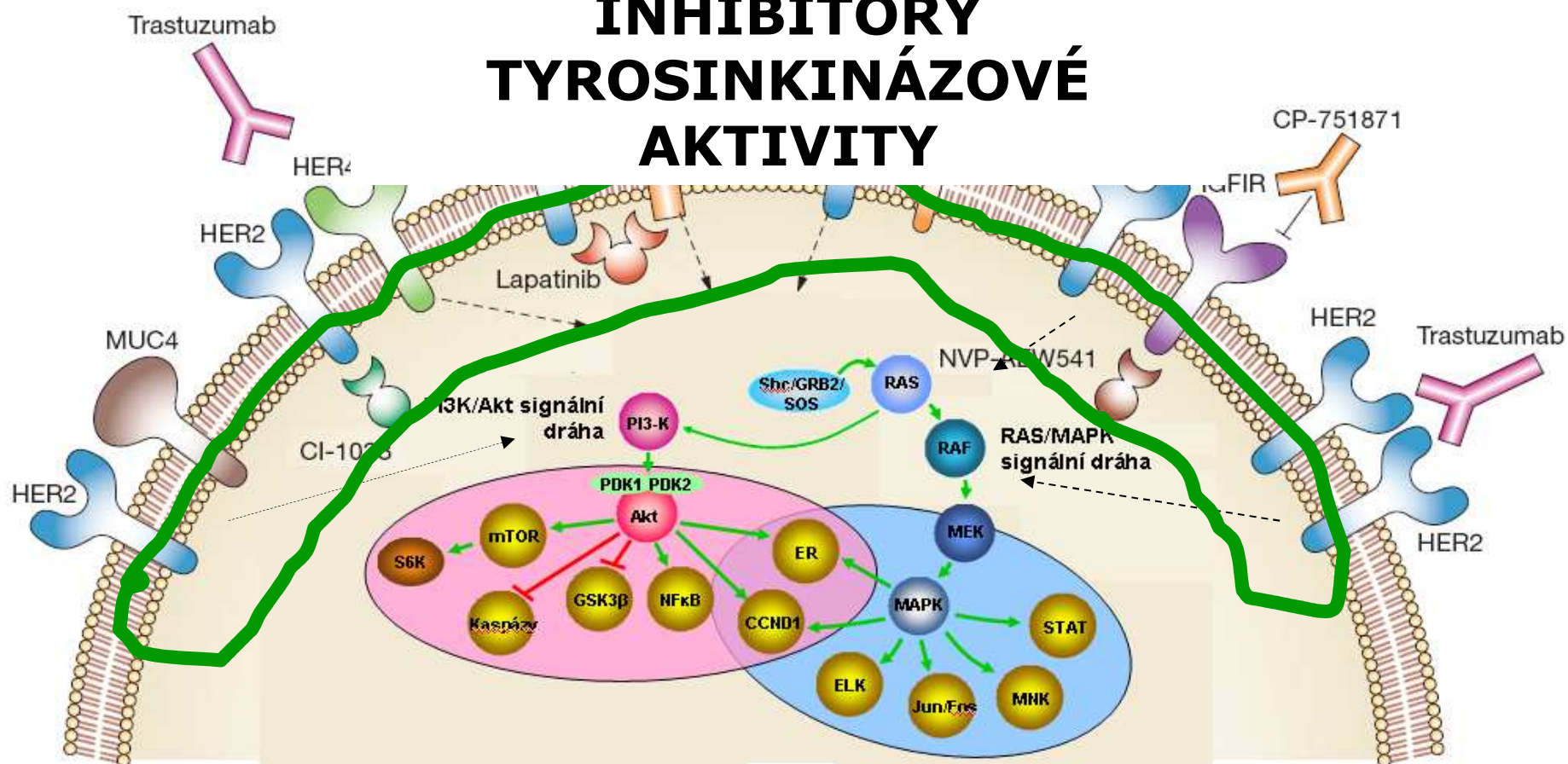
### **NÚL:**

- alergická reakce, horečka, třesavka, hypotenze
- **kardiotoxicita**
- průjem , nauzea, zvracení, vyrážky
- bolesti svalů a kloubů
- plicní infiltráty, pneumonitis

# OVLIVNĚNÍ HER-2 SIGNÁLNÍ DRÁHY

## AKTIVACE SIGNÁLNÍCH DRAH JINÝMI RECEPTORY

### MOŽNOST INTERVENCE: INHIBITORY TYROSINKINÁZOVÉ AKTIVITY



# **INHIBITORY TYROSINKINÁSOVÉ AKTIVITY**

- **Reverzibilní**
- **Ireverzibilní**
- **VÝHODY**
  - **Efektivita**
  - **Dobrá tolerance léčby**
  - **Možnost domácího podávání / tabletová podoba**
- **NEVÝHODY**
  - **Kontrolovatelnost užívání**
  - **Snadnější výroba plagiátů**

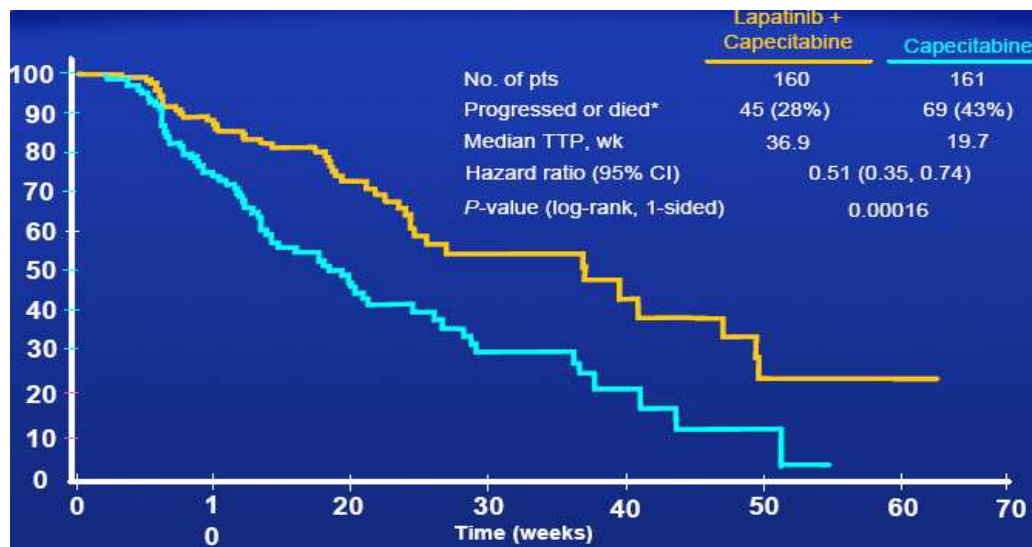


# LAPATINIB (Tyverb®) – tyrosinkinázový inhibitor

- Reverzibilní inhibitor EGFR (HER-1), HER-2, Akt, MAPK
- Má aktivitu i u nádorů rezistentních na trastuzumab
- Je dobře tolerován

## INDIKACE:

Nádory prsu po selhání trastuzumabu



Konecny et al, 2006, Allen et al, 2002

## **LAPATINIB (Tyverb®)**

### **NÚL:**

- GIT toxicita (průjem, dehydratace, bolesti břicha, nevolnost, zvracení)
- únava a poruchy spánku
- kožní toxicita - rash, pruritus, suchá kůže, HF syn.
- snížená ejakce pravé komory (2,5% pacientů)
- neutropenie
- plicní toxicita
- hepatotoxicita

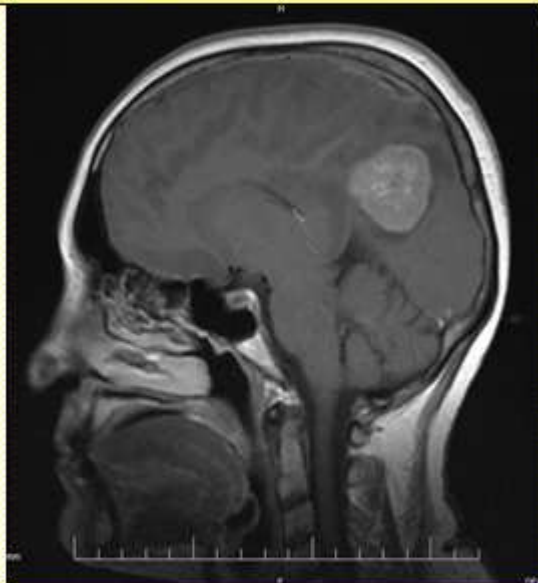


# MTS POSTIŽENÍ CNS U KARCINOMU PRSU

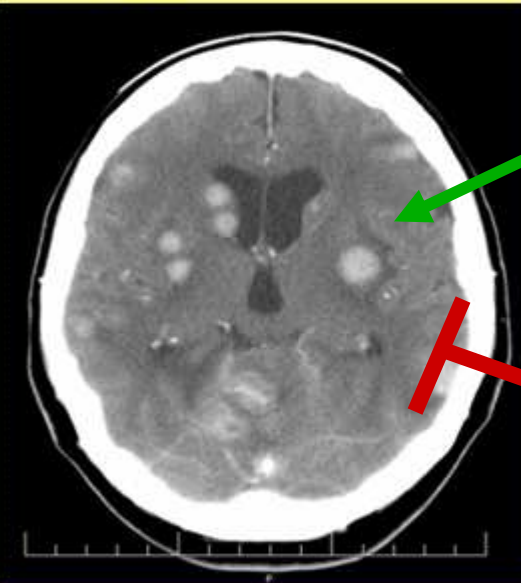
## IMAGING (CT/MRI) STUDIES

Examples to illustrate differences in metastatic involvement of CNS

A) *Limited involvement*



B) *Extensive involvement*



LAPATINIB

TRASTUZUMAB

### Annotation:

A) patient JM (53y.o.) with solitary metastatic lesion with collateral oedema.  
Breast cancer phenotype: ER 0%, PR 2%, HER2 0, EGFR 0, Ki-67 70%.

B) patient HJ (64y.o.) with generalized metastatic involvement of CNS.  
Breast cancer phenotype: ER 100%, PR 0%, HER2 3+, FISH+, Ki-67 17%.

## ***Příklad cílené léčby : kolorektální karcinom a VEGF targeting***

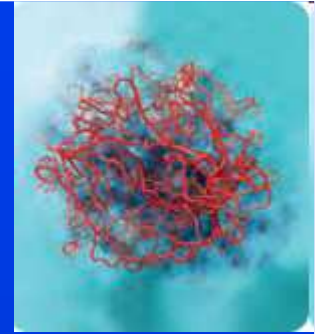
- VEGF stimuluje angiogenezi a tak zajišťuje, že krevní zásobením dostává potřebám exponenciálně rostoucího nádoru.
- U nemocných s nádory je hladina VEGF zvýšená jak v oběhu, tak v nádorové tkáni
- pokud je nádor hypoxický, začne exprimovat řadu onkogenů a vytváří tak místní prostředí, které stimuluje produkci VEGF.

# ***VEGF - bevacizumab***

Data ukazují, že anti-VEFG léčba může mít tři klíčové mechanismy účinku:

- regrese stávající sítě mikrocév;
- normalizace přežívající sítě zralých cév
- inhibice růstu nových nádorových cév

# *Bevacizumab (AVASTIN®)*

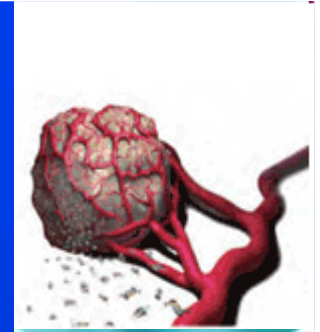


- humanizovaná monoklonální protilátka proti VEGF (cévní endotelový růstový faktor)
- vychytává cirkulující VEGF v plazmě a tím snižuje jeho stimulační efekt na nádorovou angiogenezi

## **Účinky:**

1. zmenšení patologické cévní sítě v nádoru, která byla na VEGF závislá
2. normalizace nádorové cévní sítě (na VEGF nezávislé) – zlepšení transportu cytostatik
3. snížení novotvorby cév v nádoru

# *Bevacizumab (AVASTIN®)*



## **INDIKACE:**

- léčba metastatického karcinomu tlustého střeva a konečníku
- léčba metastatického karcinomu prsu, ledviny a nemalobuněčného plicního karcinomu

## **NÚL:**

- akcelerace hypertenze
- proteinurie
- zvýšené riziko arteriálních trombembolických příhod (CMP, IM ...)
- zhoršené hojení ran (odstup od operace 4t)
- perforace GIT

# ***Cílená léčba – ostatní léky***

- **Monoklonální protilátky**  
(např. cetuximab, panitumumab /EGFR/, rituximab /CD20/)
- **Inhibitory tyrosinkinasové aktivity**  
(např. gefitinib /EGFR/, imatinib /c-kit/)

# Cetuximab (ERBITUX®)

## INDIKACE:

- Monoklonální protilátka proti EGFR
- léčba metastatického **karcinomu tlustého střeva**

## NÚL:

- akneiformní rash 76 – 90%

ČÍM VÍCE TÍM LÉPE !!!

- alergická reakce
- únava
- průjmy
- nevolnost
- bolest hlavy
- poškození nehtů



# ***Panitumumab (VECTIBIX®)***

## **INDIKACE:**

- Monoklonální protilátka proti EGFR
- léčba metastatického **karcinomu tlustého střeva**

## **NÚL:**

- kožní toxicita – akneiformní vyrážka,
- zvýšený růst řas
- konjunktivitida
- zvracení, průjem
- bolesti břicha





# *Erlotinib (TARCEVA®)*

## **INDIKACE:**

- inhibitor tyrosinkinázy EGFR
- léčba metastatického nemalobuněčného plicního karcinomu po selhání chemoterapie,
- léčba metastatického karcinomu pankreatu

## **NÚL:**

- akneiformní rash  
(čím více tím lépe)
- průjem, anorexie
- konjunktivitis
- pneumonitis



# *Sunitinib maleát (SUTENT®)*

- inhibuje několik kináz (PDGFR, VEGFR, c-KIT...)

## INDIKACE:

- léčba karcinomu ledviny po selhání interferonu a GIST po selhání imatinibu

## NÚL:

- únava, snížená funkce štítné žlázy
- nažloutlé zbarvení kůže
- **hand-foot syndrom (cca 13% pac.)**
- GIT toxicita – průjem, nevolnost, dyspepsie 46%, poškození dutiny ústní, změny chuti
- bronchospasmy, kašel
- neutropenie, trombocytopenie
- hypertenze

# Sorafenib (NEXAVAR®)

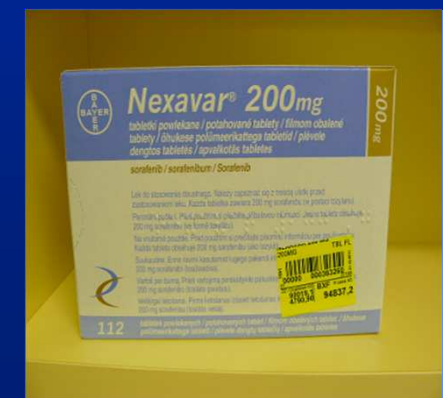
- multikinázový inhibitor (PDGFR, VEGFR, c-KIT, RAF, Flt-3...)

## INDIKACE:

- léčba diseminovaného nádoru ledvin
- léčba inoperabilního nádoru jater

## NÚL:

- kožní reakce na dlaních a chodidlech (HF syndrom)
- vyrážka, alopecie,
- průjem, nevolnost, zvracení
- návaly horka
- únava, bolesti hlavy



# *Imatinib mesylát (GLIVEC®)*

- Inhibuje fúzní protein **Bcr-abl** – léčba chronické myeloidní leukémie (+ ALL) a GIST (mutace v c-KIT v 85%) – odpověď až 70% pacientů!!!

## **NÚL:**

- neutropenie, trombocytopenie
- nevolnost, zvracení, průjem,
- otoky, křeče, bolesti kloubů

# *m-TOR signální dráha*

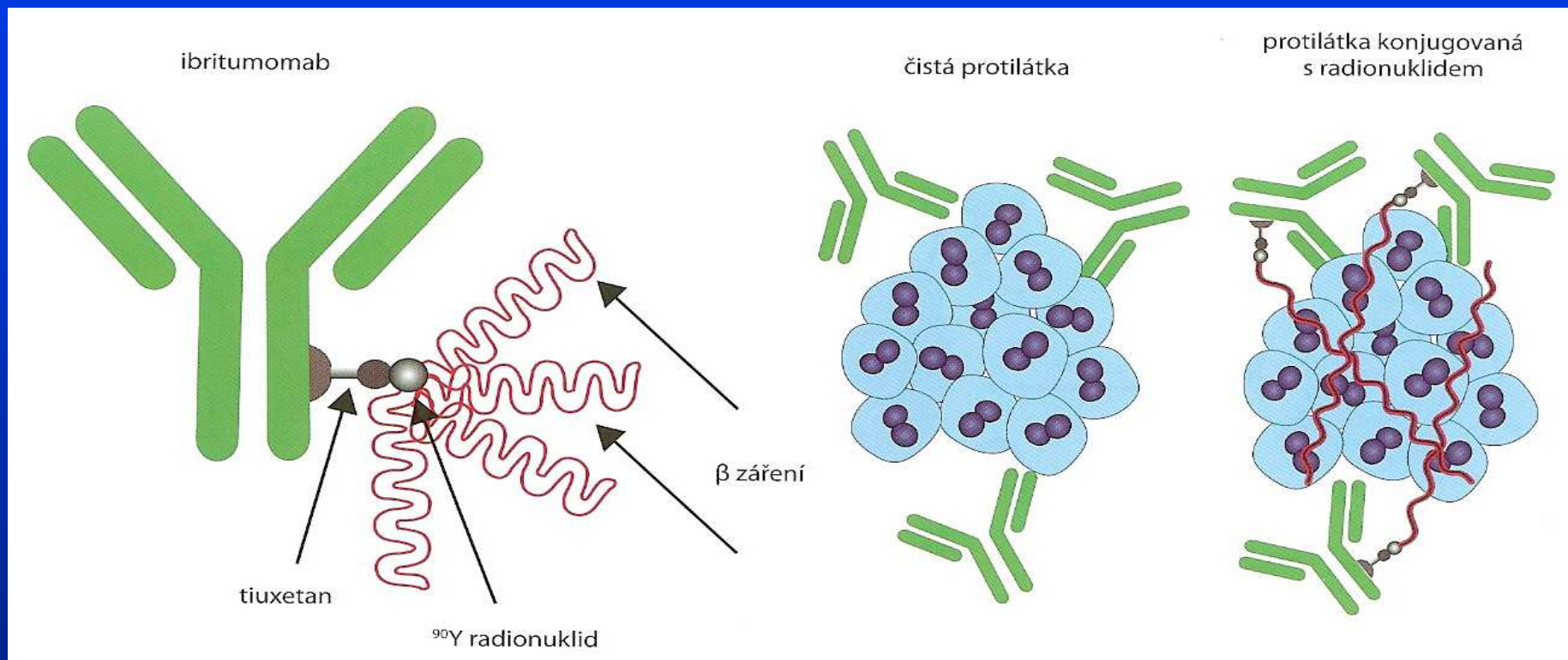
## Inhibitory m-TOR signální dráhy:

- temsirolimus, everolimus ( a další v klinickém hodnocení)

### NÚL:

- hypersenzitivní reakce
- vyrážky – kožní toxicita
- mukositida
- otok obličeje
- hyperglykémie
- nízký TK
- nauzea, anorexie, astenie
- obtížné hojení ran

# Protilátky proti CD20 receptoru s navázaným radionuklidem (zářičem)

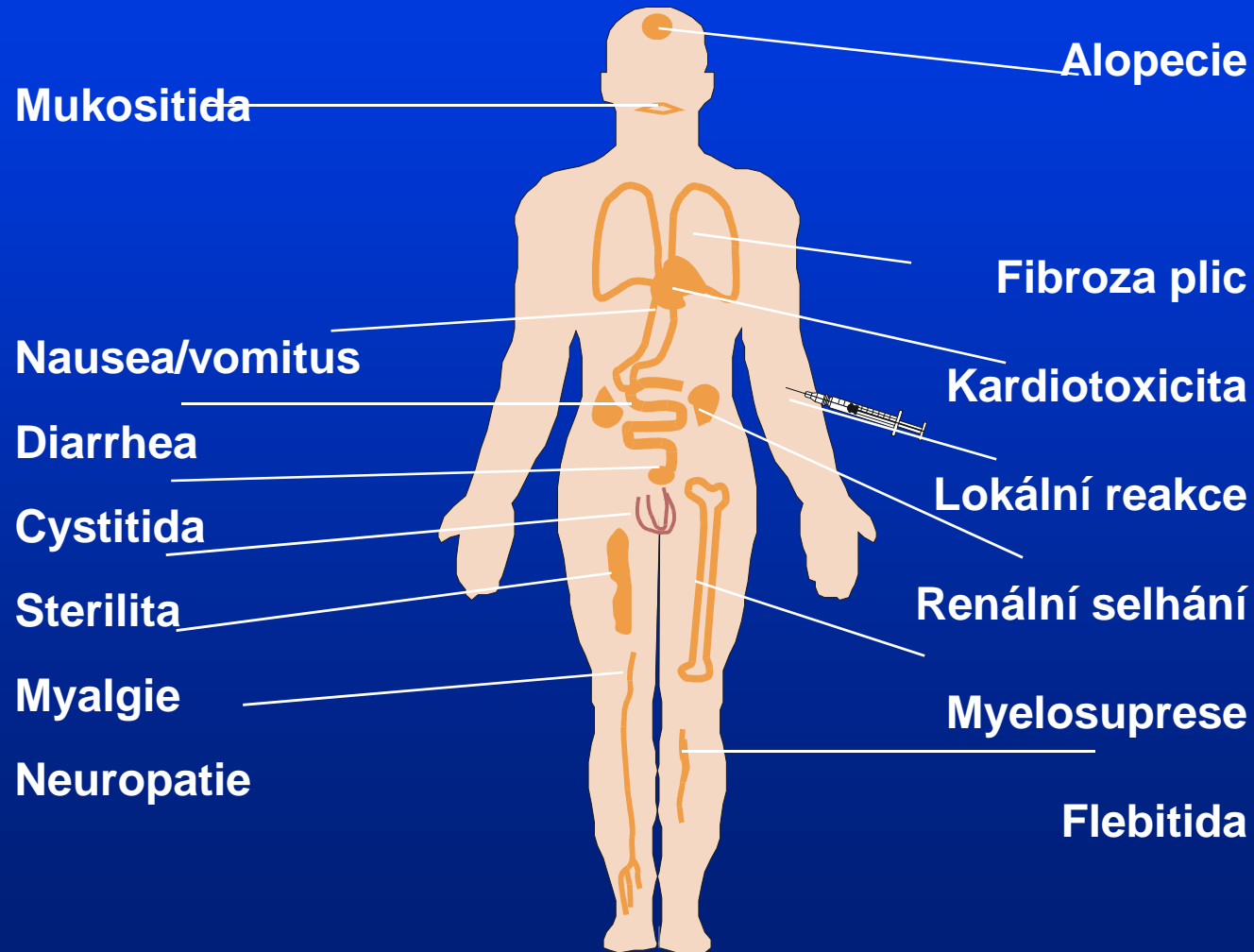


**INDIKACE: léčba lymfomů**  
**IBRITUMOMAB (90 Yt; Zevalin)**  
**TOSITUMOMAB (131I; Baxxar)**

# ***Současné možnosti použití cílené léčby u solidních nádorů***

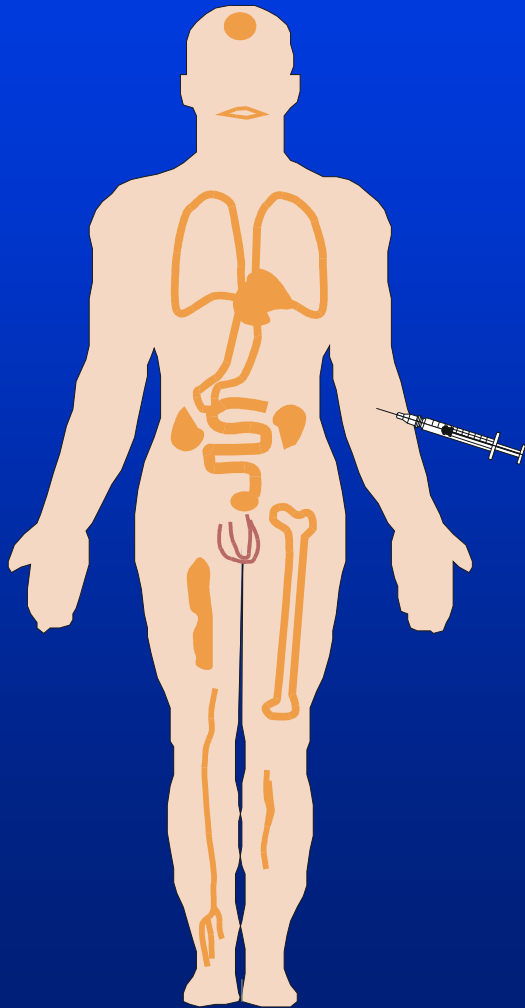
- **Karcinom prsu**
  - **trastuzumab, bevacizumab, lapatinib**
- **Karcinom tlustého střeva a konečníku**
  - **bevacizumab, cetuximab, panitumumab**
- **Nemalobuněčný karcinom plic**
  - **erlotinib , bevacizumab, cetuximab**
- **Karcinom ledviny**
  - **sunitinib, sorafenib, bevacizumab, temsirolimus, everolimus**
- **GIST**
  - **imatinib, sunitinib**
- **Karcinom slinivky**
  - **erlotinib**
- **Karcinomy hlavy a krku**
  - **cetuximab**
- **Hepatocelulární karcinom**
  - **sorafenib**

# Vedlejší účinky chemoterapie





# Vedlejší účinky biologické léčby



- Kožní toxicita - rash, HF syndrom, změna barvy...
- GIT – nevolnost, zvracení, průjem
- Hypertenze
- Kardiotoxicita
- Únava
- Alergické reakce, otoky, pneumonitida

## **Závěr**

- **Cílená léčba = moderní forma účinné protinádorové léčby**
- **Dobrá tolerance**
- **Odlišný profil toxicity**
- **Finanční náročnost**
- **Budoucnost protinádorové léčby**