

Klinická farmakologie nových protinádorových léků

MUDr. Jiří Tomášek

Klinika komplexní onkologické péče

MOÚ

Cílená léčba

- Cytostatika
 - necílené poškození nukleových kyselin a základních buněčných procesů
- Cílená léčba (= biologická léčba)
 - zásah na úrovni regulačních a signálních proteinů
- V praxi velmi častá kombinace
 - chemoterapie + cílená léčba

- Prognostické faktory

- určují prognózu pacienta bez ohledu na způsob jeho léčby

- např. negativně prognostický význam má vysoký věk, nízká diferenciací nádoru

- Prediktivní faktory

- určují pravděpodobnost účinnosti konkrétního léku u určitého pacienta

- např. stav onkogenu KRAS predikuje účinnost inhibitorů EGFR (cetuximab, panitumumab) viz.dále

Cílená léčba

- Jednotlivé molekuly (léky) mohou mít různé mechanismy účinku
- Inhibitory enzymatických reakcí mají koncovku **-ib** (např. imatinib, erlotinib)
- Monoklonální protilátky mají koncovku **-ab** (např. cetuximab, trastuzumab)

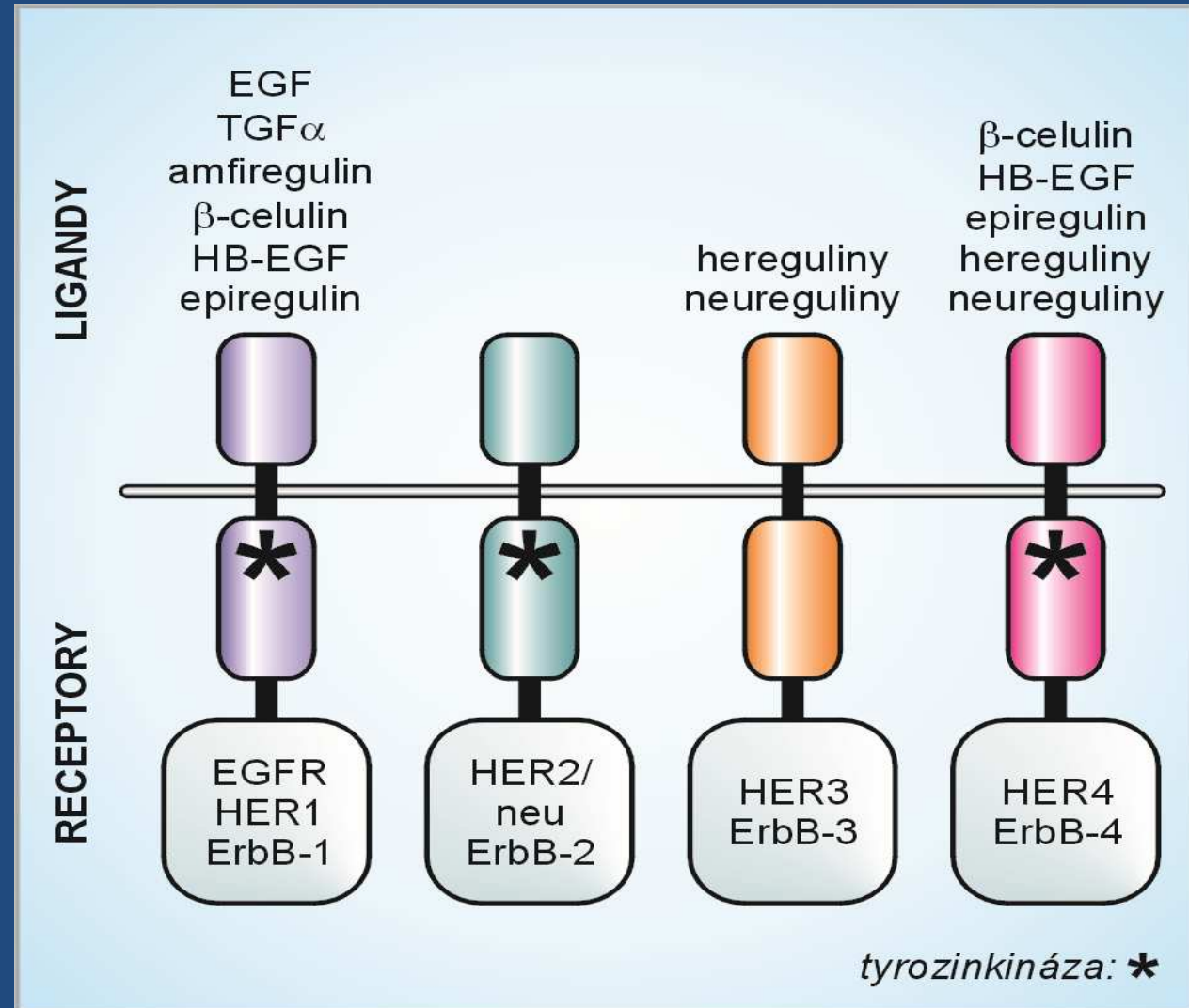
Názvosloví monoklonálních protilátek

- 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)

Rodina receptorů epidermálního růstového faktoru (EGFR – epidermal growth factor receptor)

Tyrosinkinázové
receptory

Prostřednictvím
monoklonálních
protilátek proti těmto
receptorům lze
způsobit blokádu
extracelulární vazebné
domény receptoru a tím
zabránit přenosu
signálu intracelulárně.



Trastuzumab (Herceptin)

- Rekombinantní humanizovaná IgG1 monoklonální protilátka.
- Účinek je namířen proti receptoru HER2/neu (c-ErbB-2), který se ve zvýšené míře nachází na povrchu maligních buněk.
- Amplifikace genu pro HER2/neu se vyskytuje u přibližně 25–30 % karcinomů prsu.

Trastuzumab – mechanismus účinku

- Na protilátce závislá buněčná toxicita proti buňkám s overexpresí HER2.
- Dochází k downregulaci HER2/neu, která vede k přerušení dimerizace receptoru a narušení signalizační kaskády.
- Inhibice angiogeneze indukci antiangiogenních faktorů.

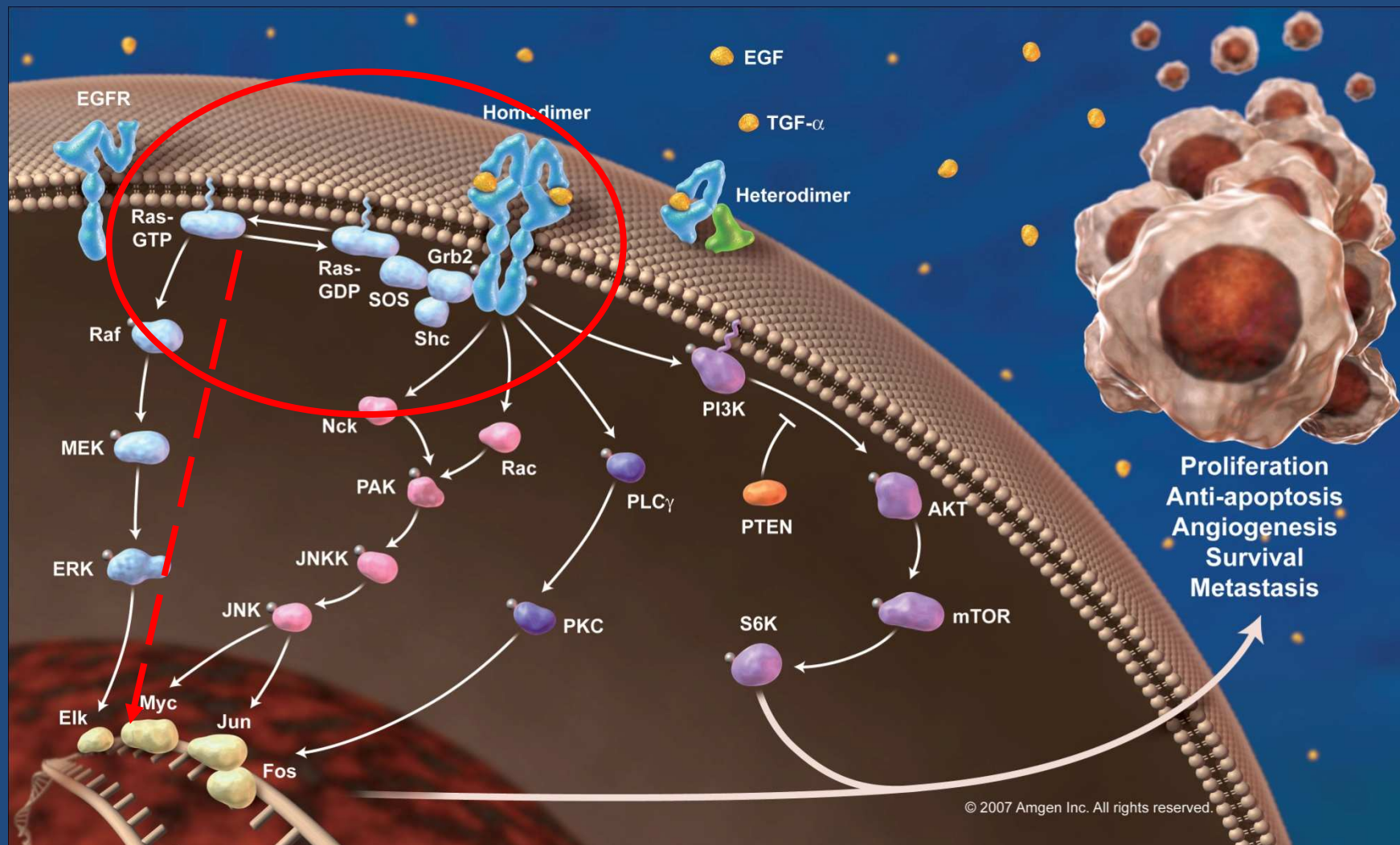
Trastuzumab – indikace (r.2010)

- u pacientek s HER2-pozitivním Ca prsu
 - Časné stadium
 - po chirurgickém výkonu adjuvantní chemoterapii a radioterapii
 - Metastatické stadium
- Nutné vyšetření exprese HER2/neu
 - Imunohistochemicky
 - Metodou FISH (fluorescenční *in situ* hybridizace) určit amplifikaci genu HER2/neu
- Nově byl jeho účinek potvrzen i u HER2-pozitivních karcinomů žaludku (v ČR není hrazeno).

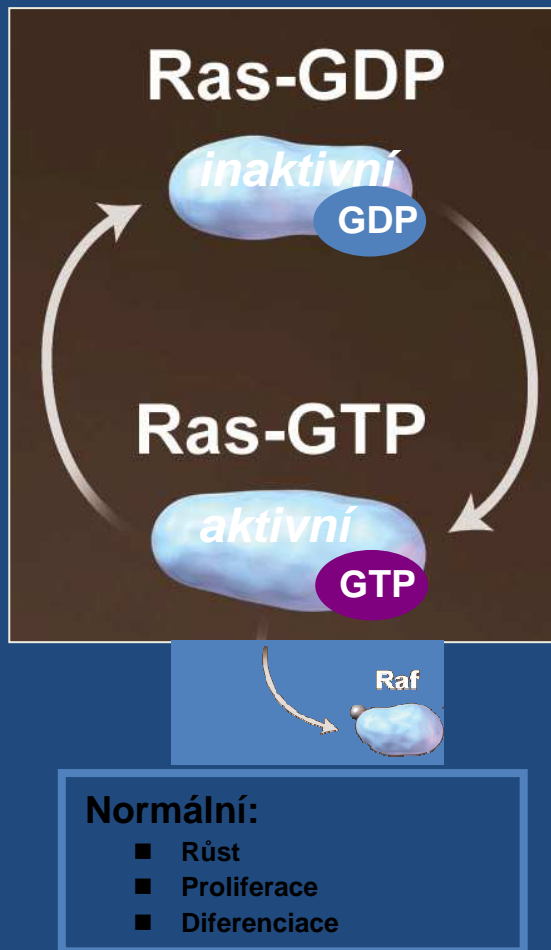
Trastuzumab– nežádoucí účinky

- Kardiotoxicita - zvláště u pacientů s již prokázanou srdeční chorobou.
- Hematolog. toxicita, průjem, nauzea, zvracení nebo reakce na podání infuze v podobě zimnice, třesavky, teploty nebo myalgií.

Vazba ligandu na EGFR aktivuje mnohočetné nitrobuněčné signalizační kaskády



Ras hraje důležitou roli v procesu růstu a dělení normálních buněk:



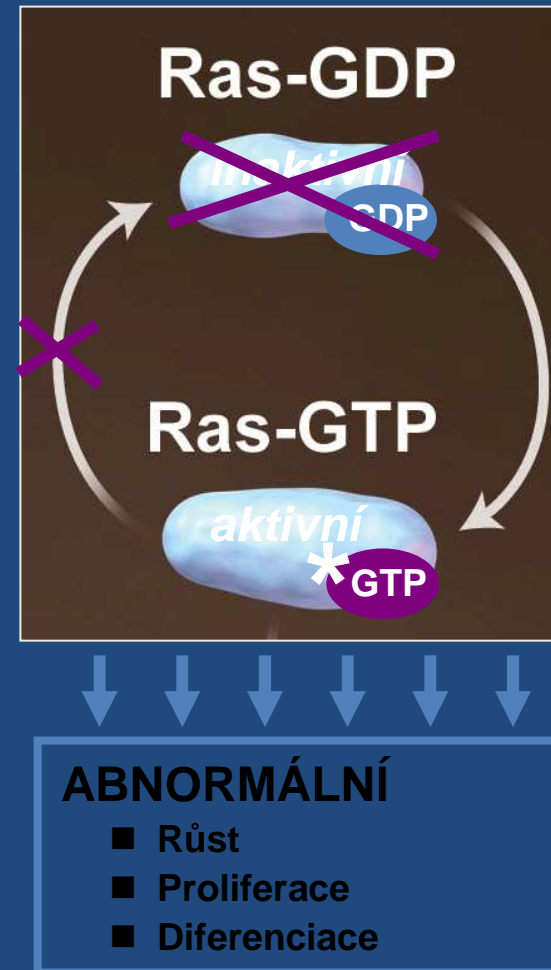
- Za normálních okolností se Ras cyklicky přeměňuje na formu s vazbou na GDP (neaktivní) a GTP (aktivní)
- Vazba ligandu na EGFr vede k aktivaci signálních drah včetně Ras dráhy.
- Spolu s dalšími signálními dráhami udržuje Ras normální růst, proliferaci a diferenciaci buněk

Schubbert S, et al. *Nature Rev Cancer*. 2007;7:295-308.

GDP = guanosin difosfát; GTP = guanosin trifosfát

Mutace Ras mohou vést k nekontrolovanému přenosu signálu a vzniku nádoru:

- Specifická mutace *KRAS* genu vede ke vzniku trvale aktivního proteinu
- Mutace *KRAS* se objevuje u nejméně 40% kolorektální karcinomů¹
 - Je spojena s kratším přežitím¹
 - Nachází se i u ca pankreatu, endometria, biliárního traktu, plic a cervixu²



1. Esteller M, et al. *J Clin Oncol.* 2001; 19:299-304.

2. Schubert S, et al. *Nature Rev Cancer.* 2007; 7:295-308.

Cetuximab (Erbitux)

- Chimerická monoklonální protilátka IgG1 proti EGFR.
- Kompetitivně se váže na extracelulární doménu EGFR a tím blokuje vazbu přirozených ligandů stimulačních růstových faktorů EGF a TGF-alfa.
- Blokuje se tak signální transdukce, což inhibuje růst nádoru a vede k apoptóze.
- Má i schopnost down-regulace EGFR.
- Vazba cetuximabu vede k zastavení buněčného cyklu těsně před započítím jeho S fáze
- Více než tři čtvrtiny kolorektálních karcinomů a naprostá většina spinocelulárních karcinomů hlavy a krku vykazují na povrchu buněk EGFR.
- *Indikace: metastatický kolorektální karcinom, lokálně pokročilý karcinom hlavy a krku v konkomitanci s radioterapií.*

Panitumumab (Vectibix)

- Rekombinantní plně humánní monoklonální protilátka proti EGFR.
- Mechanismus účinku je obdobný jako u cetuximabu.
- Indikace: metastatický kolorektální karcinom

Nežádoucí účinky inhibitorů EGFR:

- Cetuximab, Panitumumab
 - akneiformní exantém, který se vyskytuje u více než 80 % případů a jehož výskyt bývá spojen s lepší léčebnou odpovědí
 - hypomagnesemie
 - alergická reakce – až život ohrožující, nutná premedikace (platí pro cetuximab)

Predikce účinnosti cetuximabu a panitumumabu u kolorektálního karcinomu

- Stav onkogenu KRAS
 - Divoká forma
 - Mutovaná forma
- Inhibitory EGFR jsou účinné jen v případě divoké formy KRAS.

Inhibitory tyrosinkináz

- Inhibitory tyrosinkináz (TKI) se kompetitivně vážou na vazebné místo pro makroergní fosfát ATP na intracelulární doméně receptoru a zabrání tak fosforylaci a přenosu signálu do buňky.
- Většinou perorální forma.

Gefitinib (Iressa)

- Tyrosinkinázový inhibitor EGFR
- Perorální forma
- Indikace:
 - lokálně pokročilý či metastatický nemalobuněčný karcinom plic

Erlotinib (Tarceva)

- Specifický, reverzibilní, ATP-kompetitivní inhibitor tyrosinkinázy EGFR.
- Indikace :
 - pokročilý či metastaz. nemalobuněčný karcinom plic
 - karcinom pankreatu v kombinaci s gemcitabinem.
- Nejčastější nežádoucí účinky
 - kožní příznaky v podobě akné či vyrážky, jsou ale signifikantním prediktorem léčebné odpovědi!

Lapatinib (Tyverb)

- Perorální reverzibilní duální inhibitor ATPázy tyrosinkináz EGFR a HER2 s pomalým uvolňováním z těchto receptorů.
- Indikace:
 - pokročilý nebo metastatický karcinom prsu refrakterní vůči trastuzumabu
 - podmínkou je exprese HER 2.
 - Vzhledem k malé molekule prostupuje lapatinib na rozdíl od trastuzumabu přes hematoencefalickou bariéru.

Tyrosinkinázový inhibitor Imatinib mesylát (Glivec) I.

- Chronická myeloidní leukemie (CML)
 - Chromozomální translokace t(9,22)
 - patologický, tzv. filadelfský chromosom (Ph) v hematopetických progenitorech
 - Produktem translokace je fúzní onkoprotein BCR-ABL
 - Protein c-ABL s tyrosinkinázovou aktivitou
 - normálně v jádře, přísně regulován
 - Fúze BCR-ABL vede ke vzniku chimérického onkoproteinu - lokalizován v cytoplazmě
 - Výsledkem je patologická fosforylace řady downstream proteinů a aktivace signálních kaskád.

tyrosinkinázový inhibitor Imatinib mesylát (Glivec) II.

- Imatinib
 - Kompetitivní inhibitor BCR-ABL
 - Inhibice také dalších tyrosinkinázových proteinů (KIT, PDGFR..)
 - Rezistence na imatinib: bodové mutace BCR-ABL, zvýšená exprese BCR-ABL, zvýšená exprese P-glykoproteinu (pumpuje imatinib z buňky) a další
- TKI nové generace:
 - dasatinib (Sprycel), nilotinib (Tasigna)
 - Indikace při rezistenci na imatinib

tyrosinkinázový inhibitor Imatinib mesylát (Glivec) III.

- Některé další indikace:
 - Ph+ ALL, MDS (myelodysplastický sy) se změnou genu PDGFR
 - Gastrointestinální stromální tumor (GIST)
 - Prediktivní faktor: exprese c-Kit (CD 117)
- Nežádoucí účinky:
 - myelosuprese u CML, krvácení do GIT u GIST
 - mírná nauzea, zvracení, průjem, bolesti břicha, únava, svalové bolesti, svalové křeče a vyrážka.

Tyrosinkinázové inhibitory VEGFR

- Rodina vaskulárních endoteliálních růstových faktorů
 - destičkový růstový faktor (PDGF – *platelet-derived growth factor*)
 - vaskulární endoteliální růstové faktory (VEGF-A, -B, -C, -D, -E – *vascular endothelial growth factor*)
 - placentární růstový faktor (PIGF – *placenta-induced growth factor*).

- Hlavním a nejdůležitějším je VEGF-A
 - reguluje vaskulární proliferaci i permeabilitu,
 - působí jako endoteliální specifický mitogen
 - anti-apoptotický faktor v endoteliálních buňkách novotvořených cév.
 - VEGF se uplatňuje ve všech procesech angiogeneze.
 - Jeho exprese je potencována mnoha faktory, mezi nejsilnější patří hypoxie.

Sunitinib (Sutent)

- Specificky váže na tyrosinkinázové domény receptorů pro :
 - vaskulární endoteliální růstový faktor (VEGFR)
 - destičkový růstový faktor (PDGFR)
 - dalších tyrosinkináz (c-Kit, RET, Flt3).
- Funkce: blokáda angiogeneze
- Indikace : karcinom ledviny (metastatický), GIST.

Inhibitory kinázy Raf : sorafenib (Nexavar)

- Multikinázový inhibitor
- Inhibitor tyosinkináz v horní části signálních drah (*upstream*) i serin/threoninových kináz v dolní části (*downstream*)
 - inhibitorem signální dráhy Ras/Raf/MAPK na úrovni kinázy Raf, která hraje zásadní roli v kontrole růstu nádorové buňky
 - inhibitor receptorových kináz PDGFR a VEGFR
 - antiangiogenní efekt
 - Indikace:
 - metastatický karcinom ledviny
 - pokročilý hepatocelulární karcinom

Inhibitory mTOR I

- mTOR – mammalian target of rapamycin (savčí rapamycinový cílový receptor)
 - kináza, která rozhoduje o tom, zda v buňce budou v daném okamžiku převažovat katabolické, či anabolické pochody.
- Inhibice mTOR:
 - Snížení produkce HIF 1 a HIF 2 (regulují schopnost nádoru adaptovat se na hypoxické prostředí a produkovat angiogenní faktory VEGF, PDGF)
 - Ovlivnění apoptózy

Inhibitory mTOR II

- Temsirolimus (Torisel)
 - Pokročilý nebo metastatický karcinom ledviny s negativními prognostickými faktory.
 - Nehodgkinský B lymfom z buněk plášťové zóny (mantle cell lymphoma, MCL)
- Everolimus (Afinitor)
 - Imunosupresivní účinek, použití po transplantacích orgánů k zamezení rejekce
 - V onkologii u metastatického karcinomu ledviny.

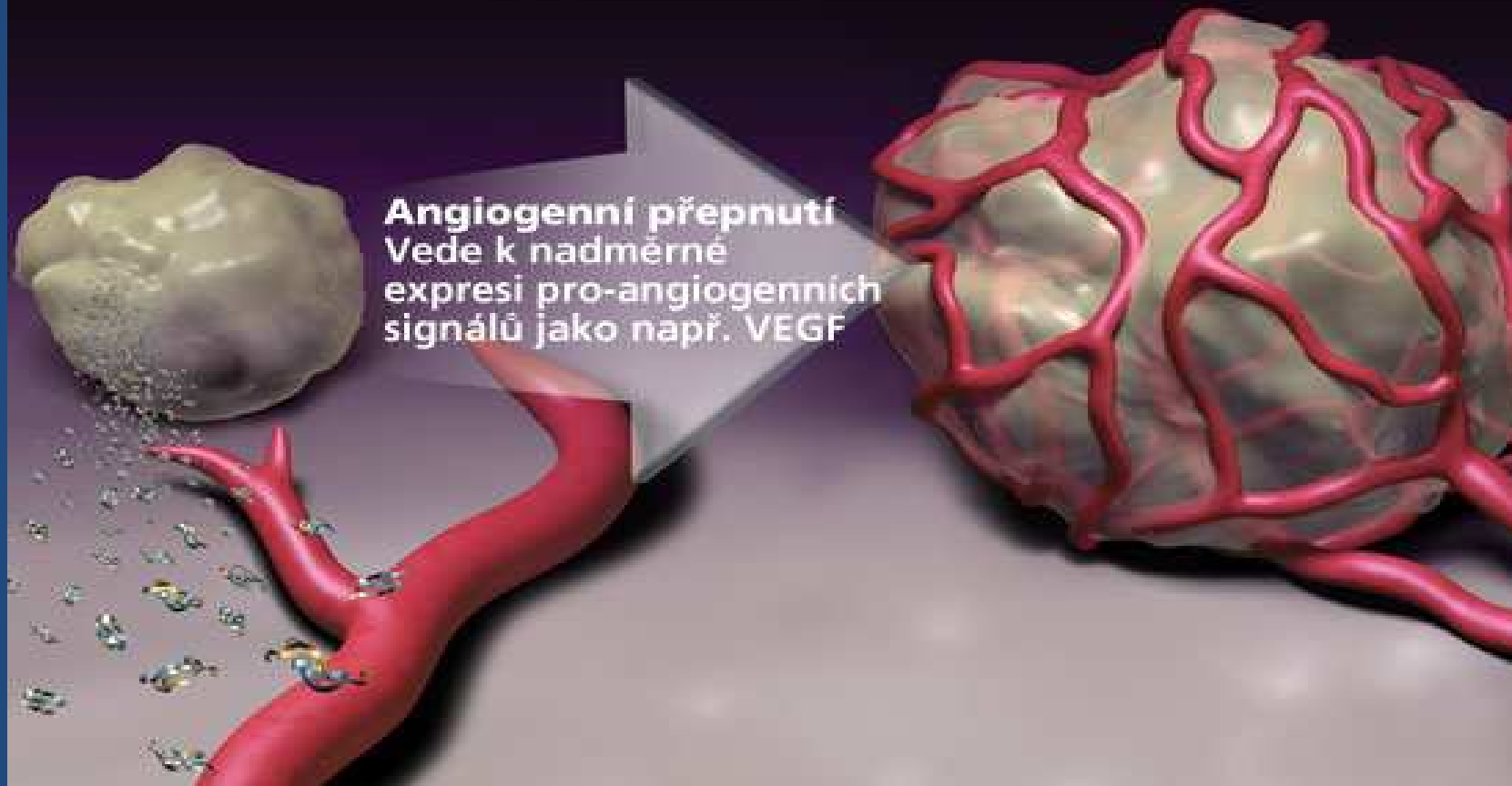
Angiogeneze u nádoru

Malý nádor (1–2mm)

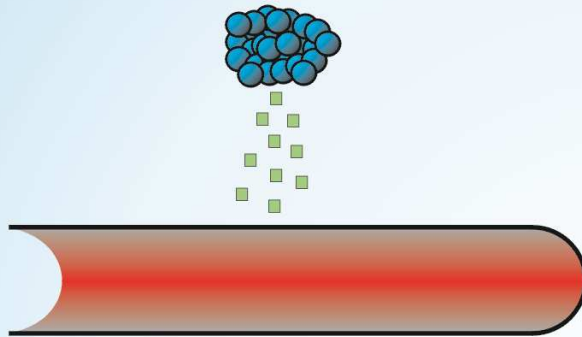
- Avaskulární
- Latentní

Větší nádor

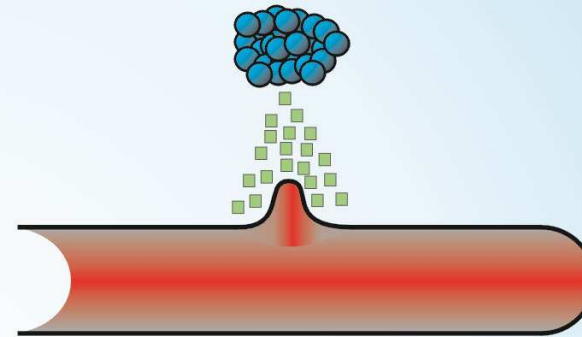
- Vaskulární
- Metastatický potenciál



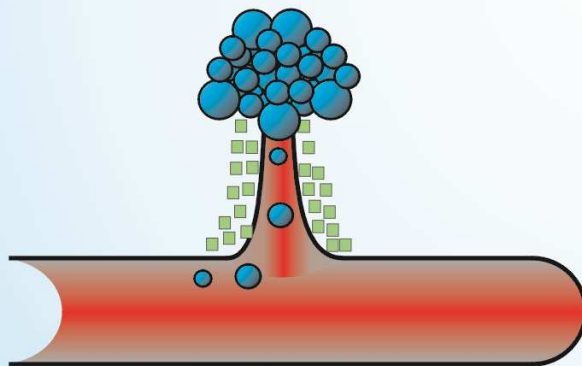
Antiangiogenní léčba



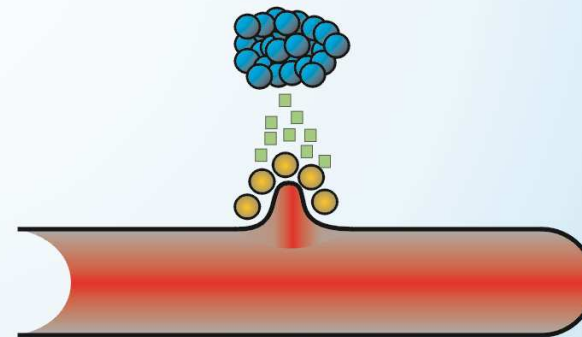
a) Nádorové buňky (modré) uvolňují angiogenní faktor (zelený).



b) Céva reaguje vychlípáním své stěny.

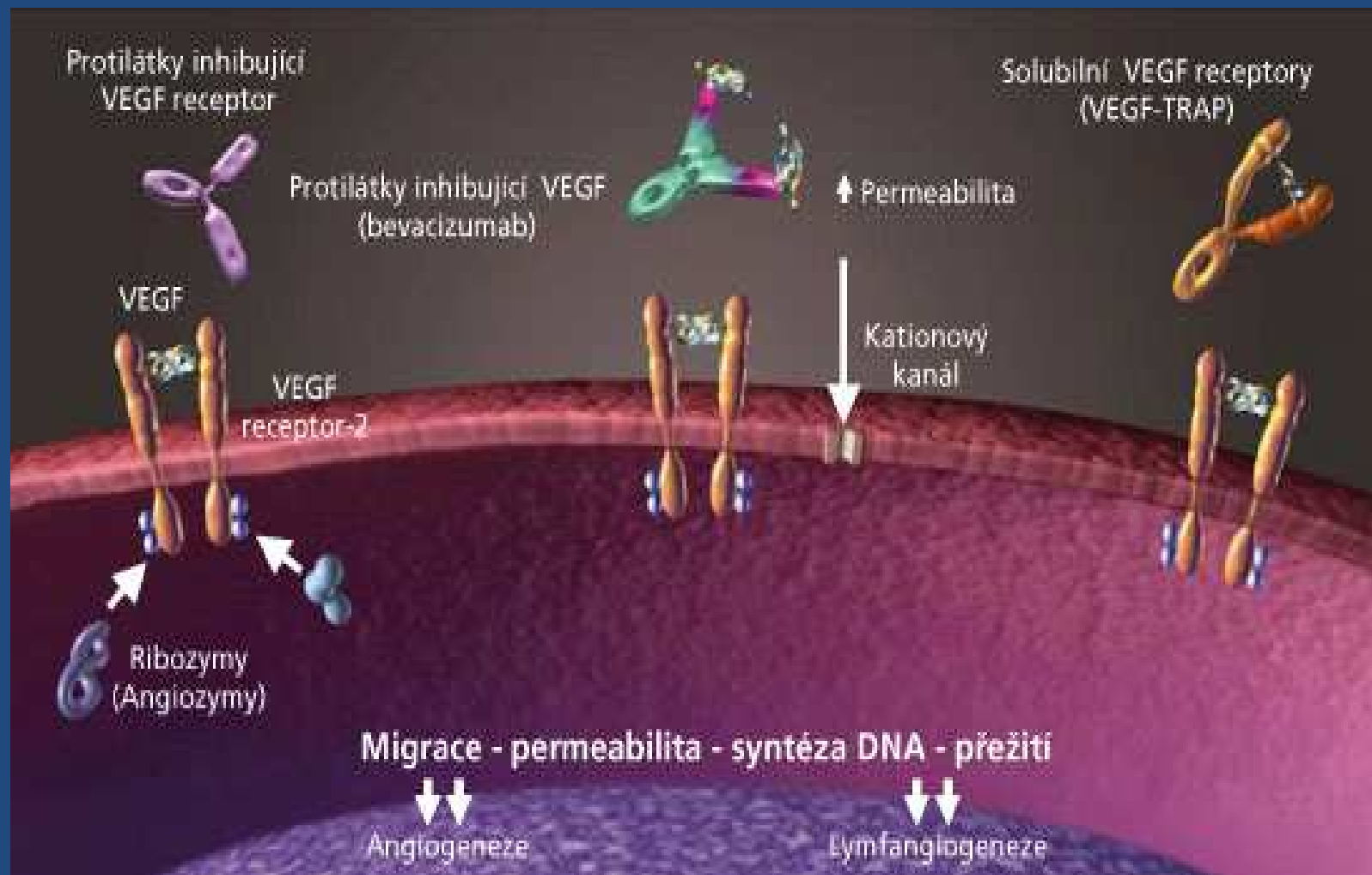


c) Nádor je vyživován, dále roste a uvolňuje buňky do oběhu.



d) Použití antiangiogenních látek (např. bevacizumab) brání angiogenezi.

Léky cílené na signální cestu VEGF



Bevacizumab (Avastin)

- Rekombinantní humanizovaná monoklonální protilátka anti-VEGF
- Zabraňuje interakci mezi VEGF a tyrosinkinázovými receptory VEGFR1 a VEGFR2
- Indikace spolu s chemoterapií:
 - Metastatický kolorektální karcinom
 - Metastatický karcinom, prsu, plic, ledviny
- Vedlejší účinky:
 - arter. hypertenze, krvácení, horší hojení, perforace střeva, arteriální trombembolie

Inhibitor proteasomu bortesomib (Velcade)

- Proteasom
 - multiproteinový komplex s důležitou rolí při degradaci ubikvitinem označených proteinů na oligopeptidy. Likvidace přestárých, chybně složených, defektních proteinů.
 - Narušení degradace proteinů vede k poruše metabolismu buňky a zástavě jejího dělení
- Bortesomib
 - Indikace: mnohočetný myelom

Cytostatikum se zvláštním mechanismem účinku: Trabektedin (Yondelis)

- Vazba na malý zářez (minor groove) DNA, čímž šroubovici DNA ohýbá
- Tato vazba na DNA spouští kaskádu dějů, které mají vliv na několik transkripčních faktorů, vazebné proteiny DNA a cesty opravy DNA, což vede k rozrušení buněčného cyklu.
- Původně izolován z mořského strunatce
- Indikace: sarkomy měkkých tkání, ca ovaria

Závěr:

- Lze očekávat registraci řady nových preparátů biologické léčby a nových indikací již zavedených léků.
- Lze očekávat nové molekulární prediktivní parametry.
- Rychlý vývoj algoritmů léčebných postupů.