



Klinická farmakologie cílené protinádorové léčby

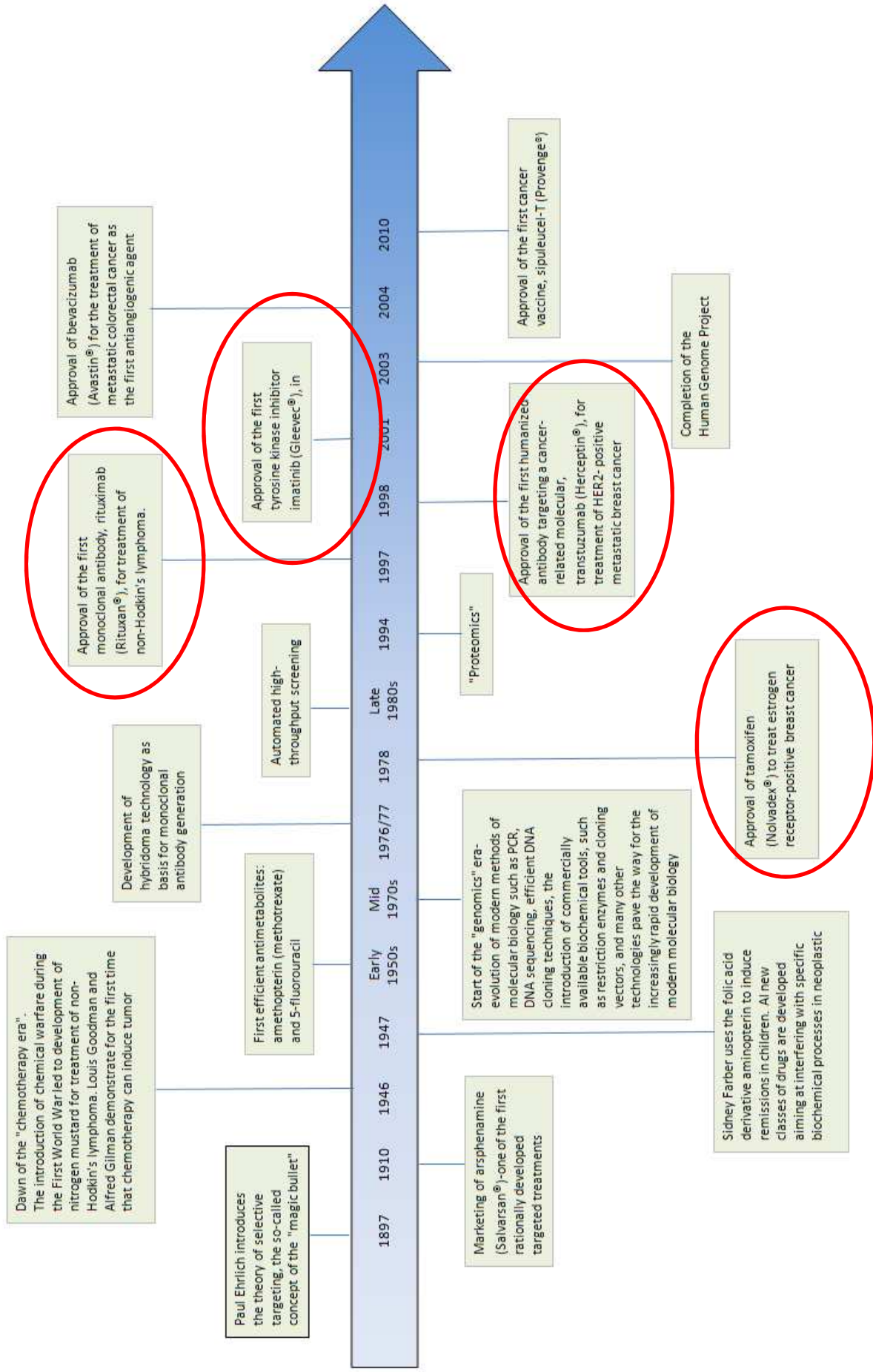
Doc. MUDr. Regina Demlová, Ph.D.

Komplexní přístup v léčbě nádorů

- Chirurgie
- Radioterapie
- Farmakoterapie
 - Chemoterapie
 - Cílená „biologická“ léčba

Klasifikace cytostatik

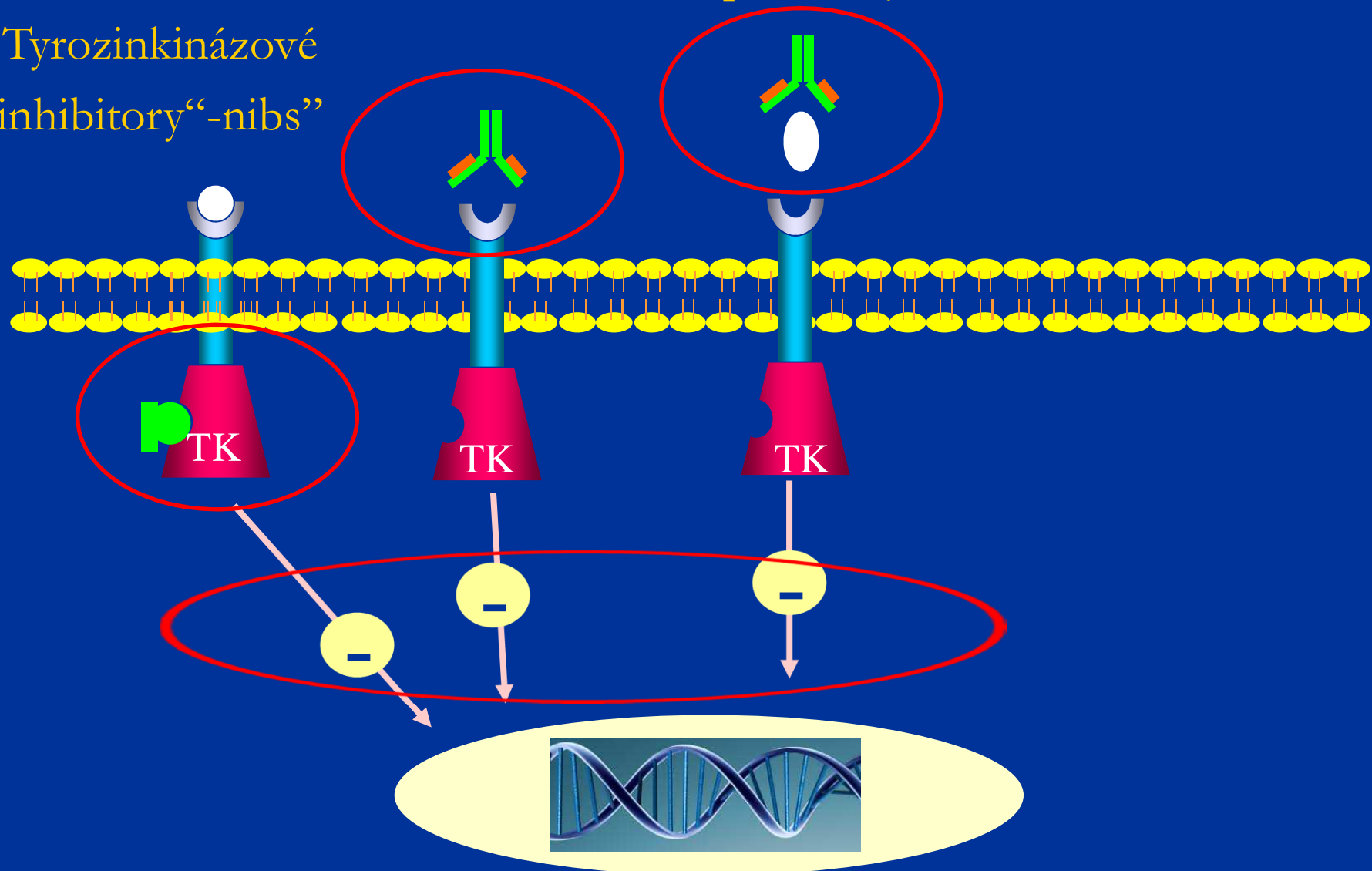
Alkylating agents	antimetabolites	Mitotic agents	Anticancer antibiotics	others
BUSULFAN	CYTOSIN	ETOPOSID	BLEOMYCIN	L-ASPARAGINASA
CARMUSTIN	ARABINOSID	TENIPOSID	DACTINOMYCIN	HYDROXYUREA
CHLORAMBUCIL	FLOXURIDIN	VINBLASTIN	DAUNORUBICIN	PROCARBAZIN
CISPLATIN	FLUOROURACIL	VINCRISTIN	DOXORUBICIN	
CYKLOFOSFAMID	MERCAPTOPURIN	VINDESINE	MITOMYCIN-C	
IFOSFAMID	METHOTREXAT	TAXANY	MITOXANTRON	
MELFALAN			PLICAMYCIN	



Farmakologické možnosti inhibice signálních drah nádorové buňky

Monoklonální protilátky“-mabs”

Tyrozinkinázové
inhibitory“-nibs”



Stávající „targets“ cílené léčby

Receptory

- EGFR
 - VEGF
 - PDGF
 - FGF
- Multikinázové inhibitory

Signální transdukce

- Bcr-Abl
- mTOR
- B-Raf
- K-Ras, N-Ras
- PI3K
- c-Kit
- ALK, c-met

- - mAbs nebo - nibs

Stávající „targets“ cílené léčby

Receptory

- **EGFR**
- VEGF
- PDGF
- FGF

....na příkladu léčby metastazujícího karcinomu prsu

HER-2 POZITIVNÍ KARCINOMY PRSU

1985 – průkaz lidského genu
Her-2/neu genu

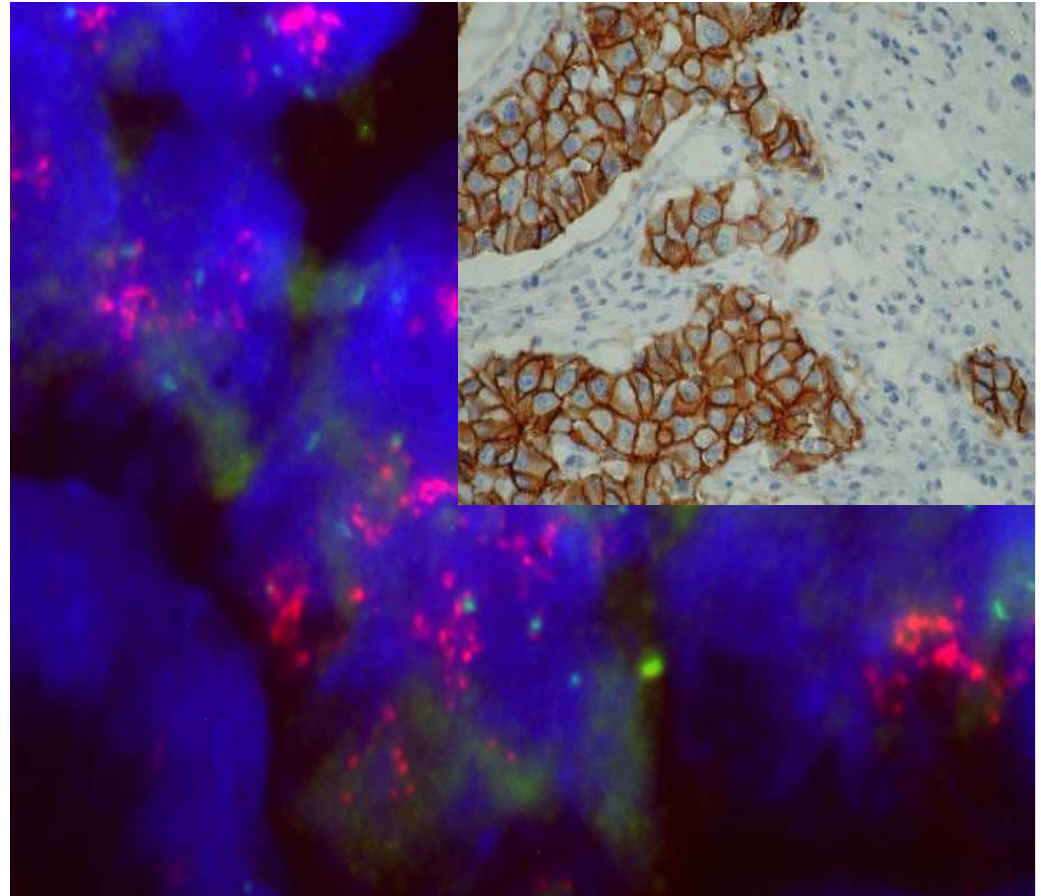
1987 – negativní prognostický
význam u karcinomu
prsu

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

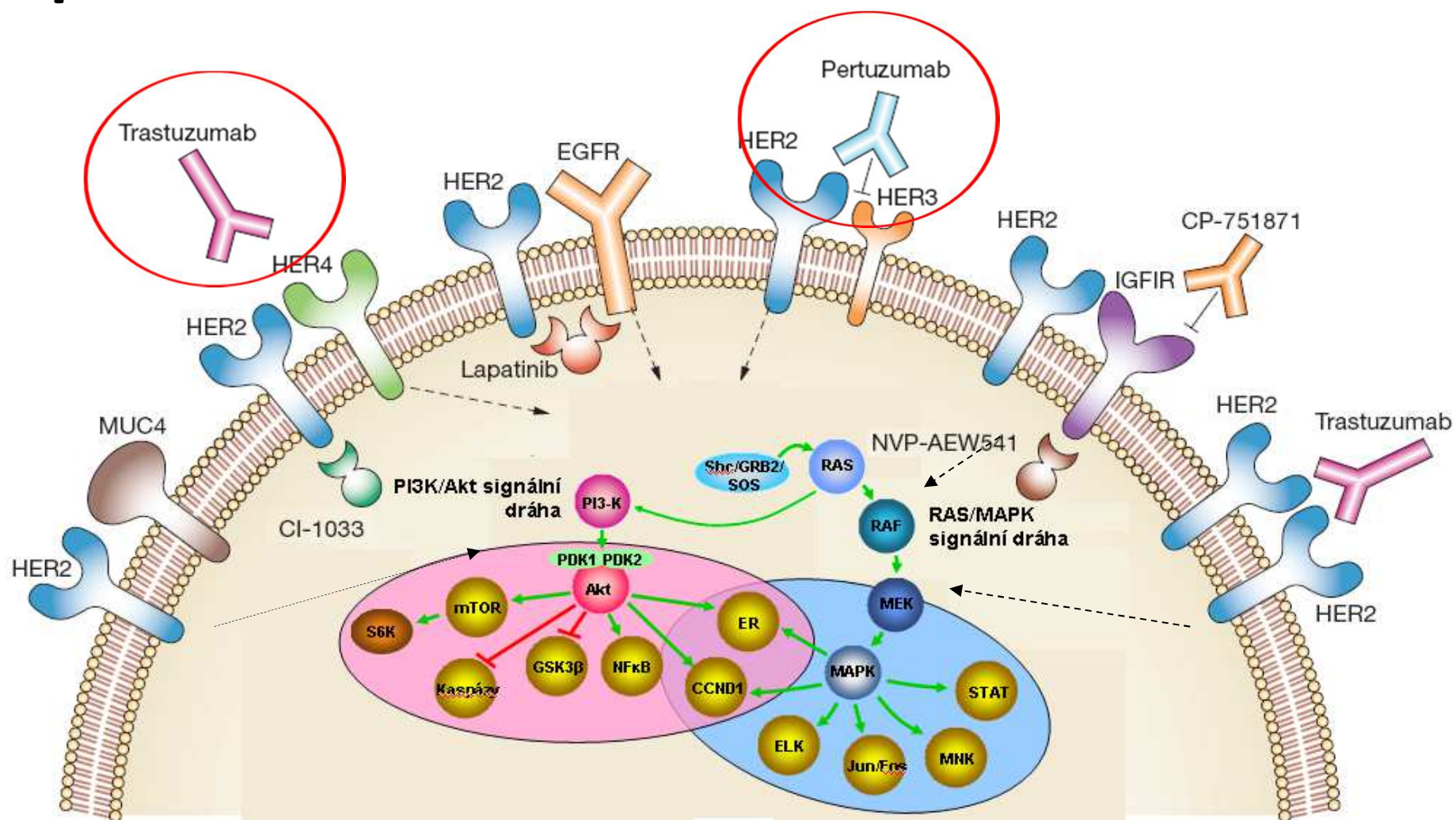
- IHC: exprese proteinu +3
(Herceptest)
- FISH: průkaz amplifikace
genu

Incidence

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

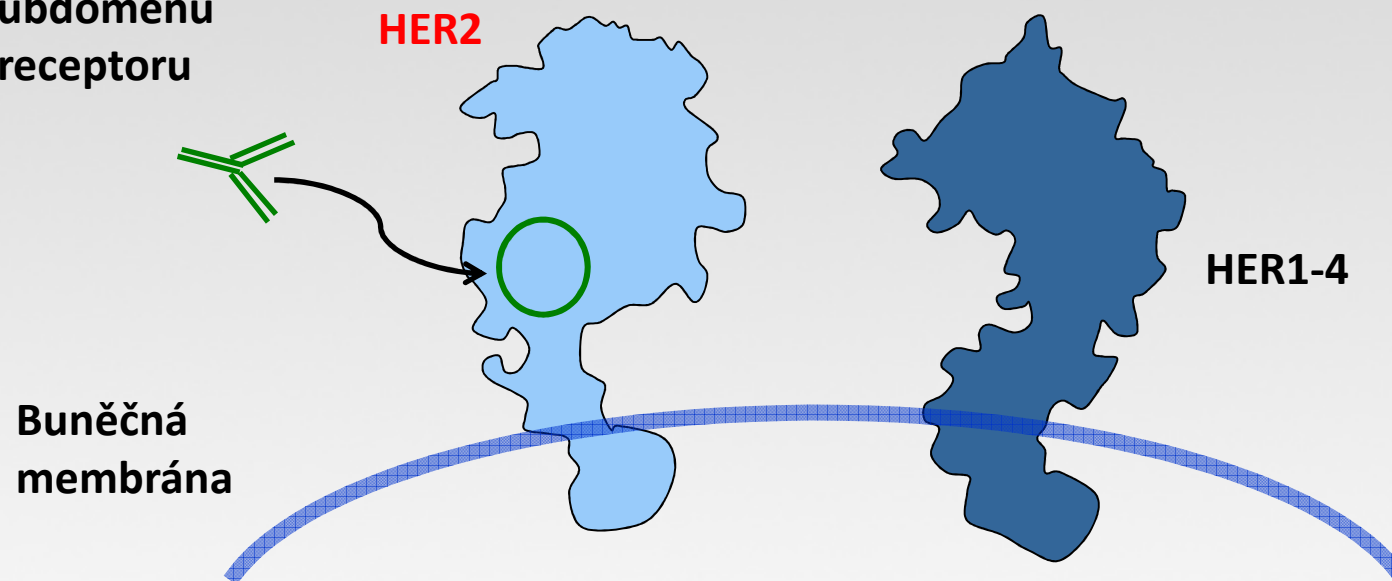


Ovlivnění Her-2 receptoru monoklonální protilátkou



Trastuzumab (HERCEPTIN[®]): mechanismus účinku

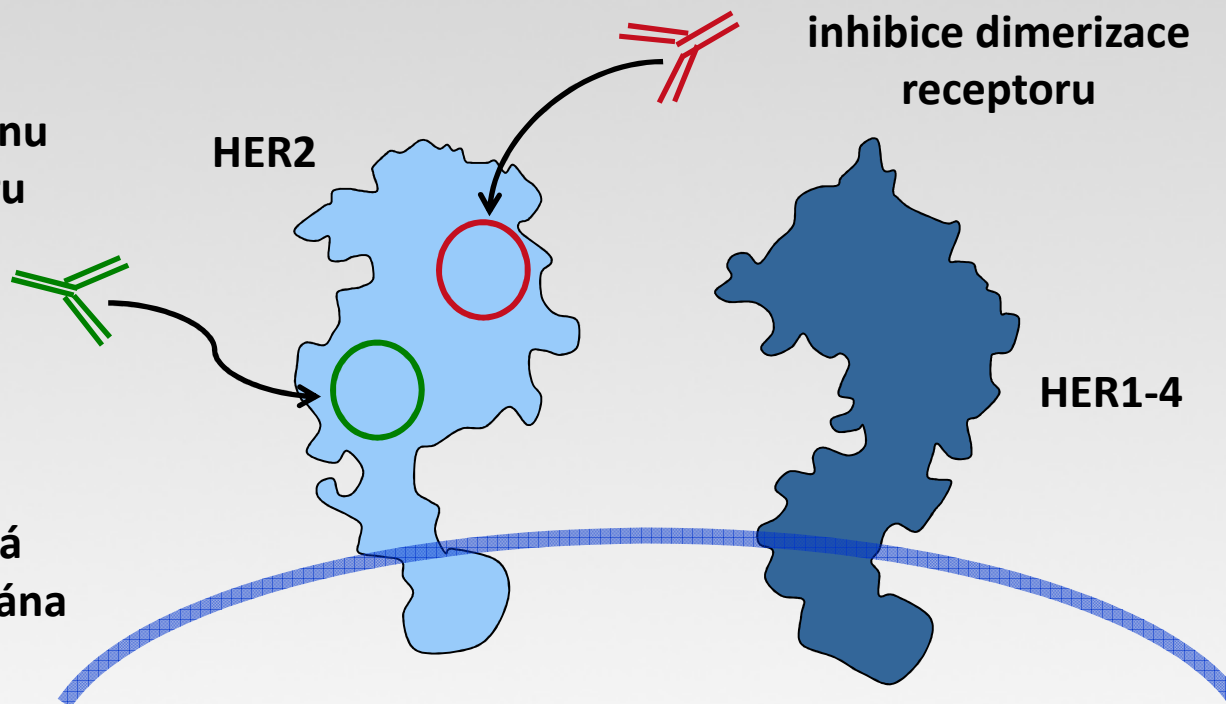
trastuzumab
vazba na subdoménu
IV HER-2 receptoru



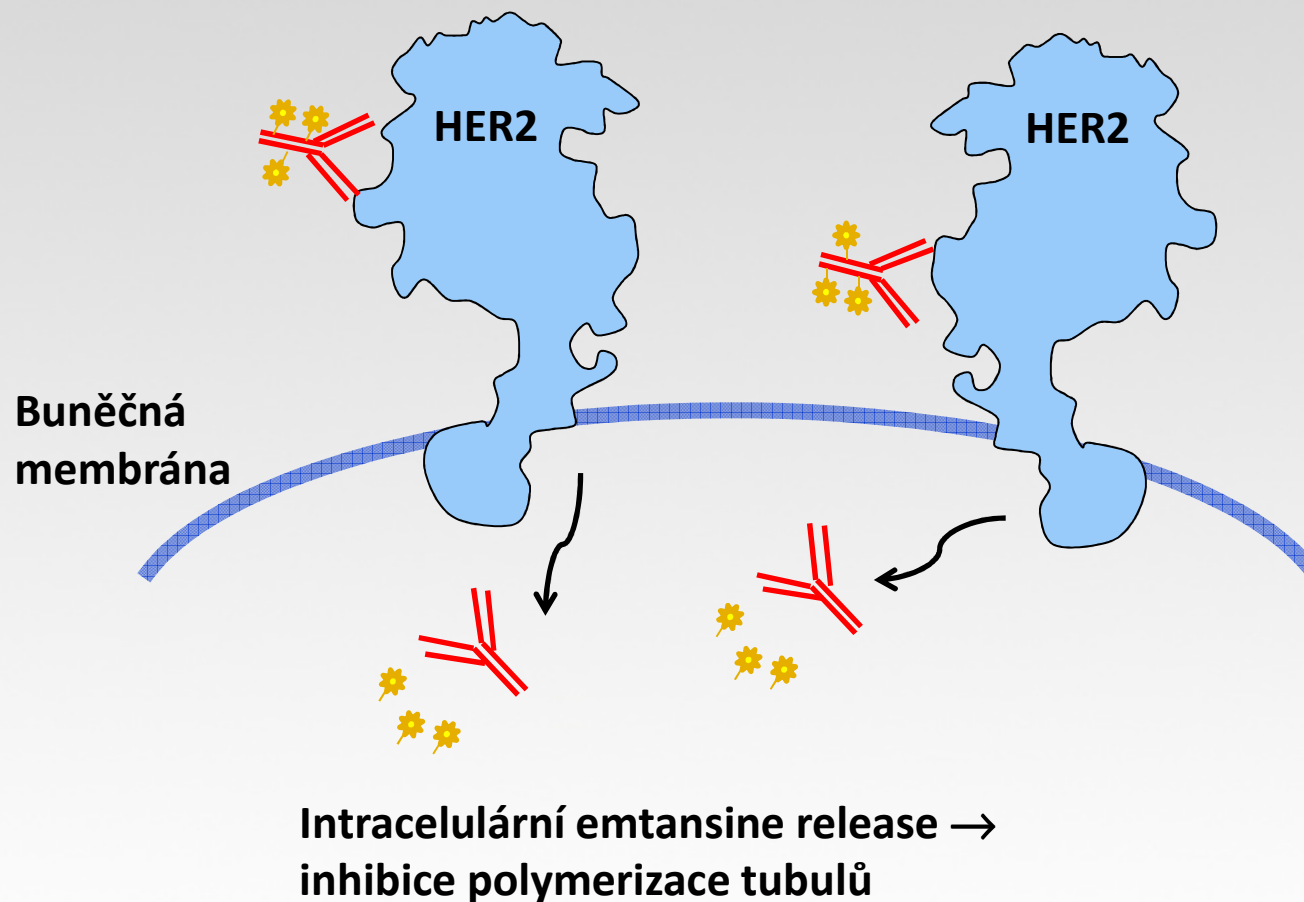
pertuzumab (PERJETA[®]): mechanismus účinku

Trastuzumab
vazba na subdoménu
IV HER-2 receptoru

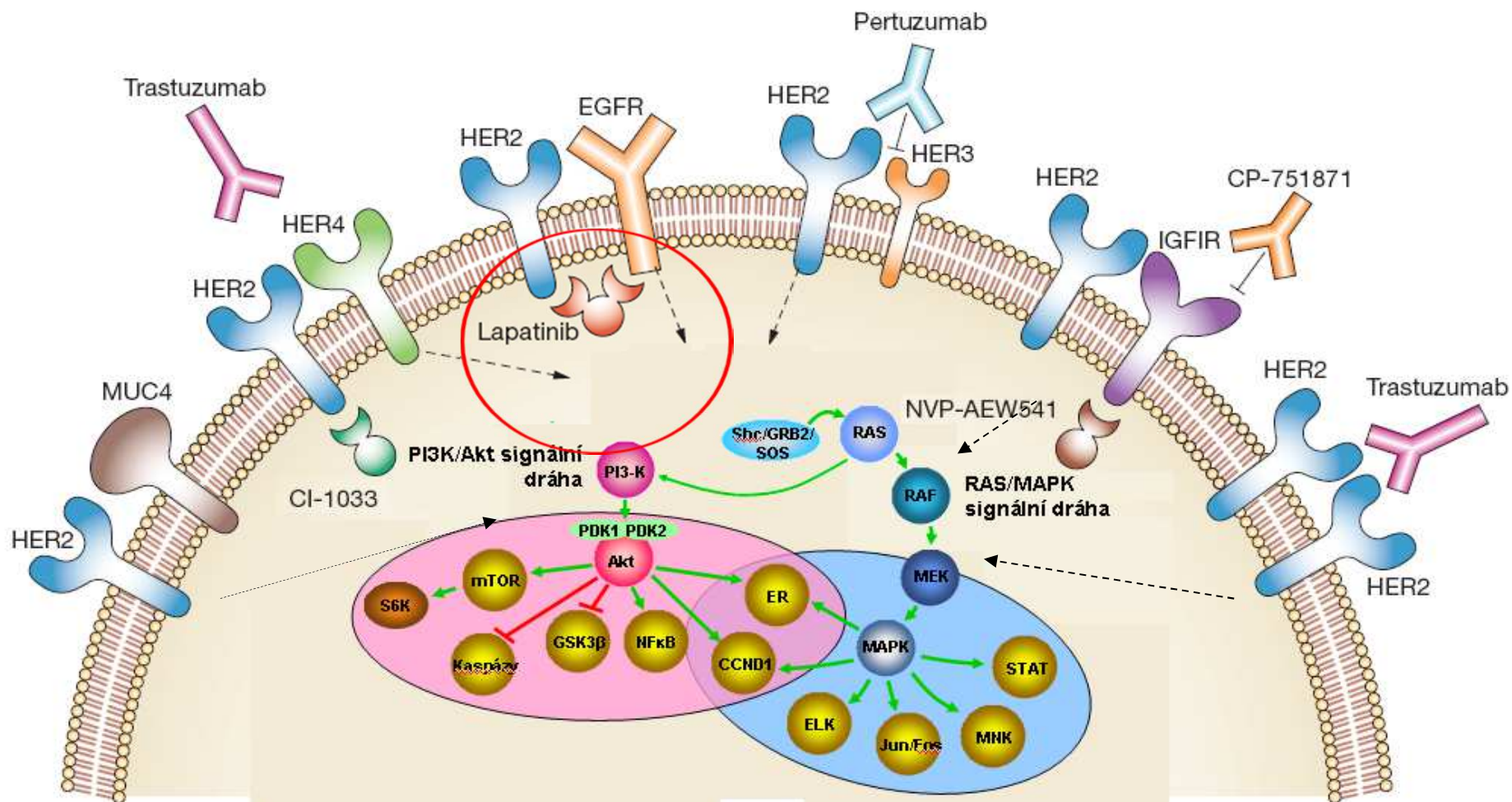
Buněčná
membrána



trastuzumab emtansin (T-DM1, KADCYLA[®]) Antibody-Drug Conjugate



Ovlivnění Her-2 receptoru inhibitory tyrozinázy

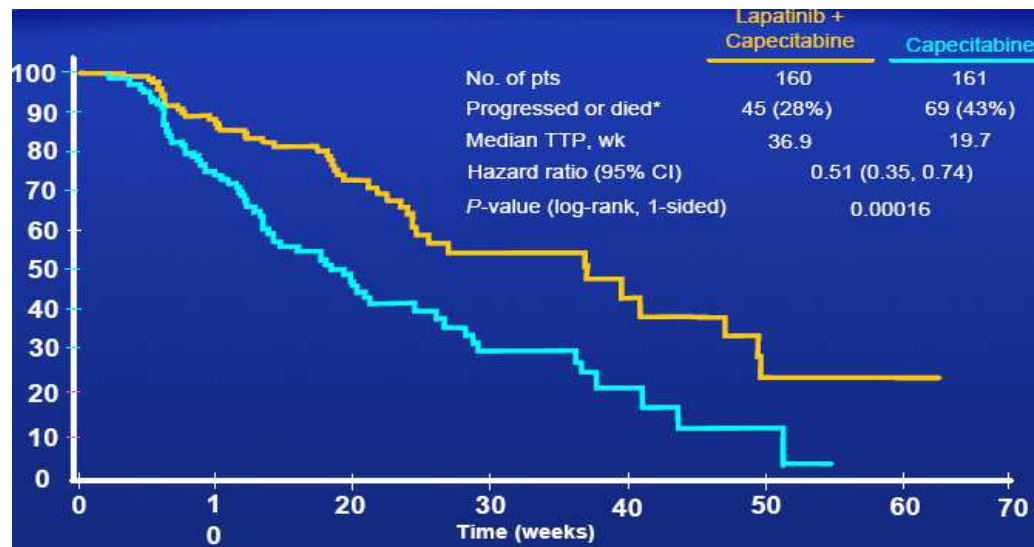


lapatinib (TYVERB[®])

- Reverzibilní inhibitor EGFR HER-2, ale i EGFR (HER-1), MAPK
- Má aktivitu i u nádorů rezistentních na trastuzumab

INDIKACE:

Nádory prsu po selhání trastuzumabu



Konecny et al, 2006, Allen et al, 2002

Registrované –mAbs : úhrada v ČR

Generický název	Firemní název	„target“	indikace
bevacizumab	Avastin	VEGF	Kolorektum, Ca prsu, NSCLC, Ca ledviny
cetuximab	Erbitux	EGFR1	kolorektum, H&N
panitumumab	Vectibix	EGFR1	kolorektum
rituximab	Mabthera	CD20	CLL, NHL
pertuzumab	Perjeta	HER-2	Ca prsu IV.kl.st.
trastuzumab	Herceptin	HER-2	Ca prsu, /žaludek/

Registrované - nibs – úhrada v ČR

Generický název	Firemní název	Indikace
imatinib	Glivec	CML, GIST
dasatinib	Sprycel	CML, ALL
nilotinib	Tasigna	CML
gefitinib	Iressa	NSCLC
erlotinib	Tarceva	NSCLC, pankreas
lapatinib	Tyverb	Ca prsu
sorafenib	Nexavar	Ca ledviny, HCC
sunitinib	Sutent	Ca ledviny

Registrované - nibs – úhrada v ČR

Generický název	Firemní název	Indikace
pazopanib	Votrient	Ca ledviny
afatinib	Giotrif	NSCLC
bosutinib	Bosulif	CML
vemurafenib	Zelboraf	melanom
crizotinib	Xalkori	NSCLC
regorafenib	Stivarga	kolorektum
dabrafenib	Tafinlar	melanom
everolimus	Afinitor	Ca ledviny

Kasuistika – onkologický pacient

U pana P.P., 68 letého muže, byl diagnostikován metastazující nádor ledviny.

Dle provedených vyšetření byly kromě primárního nádoru pravé ledviny diagnostikovány i mnohočetné metastázy v játrech.

Další diagnostický postup? – „staging“ ?

Kasuistika – onkologický pacient

ANAMNÉZA:

RA: matka zemřela v 72 letech na CMP, otec ve 39 letech na IM, 1
zdravá dcera

OA: Hypertenze léčená, paroxysmální fibrilace síní, operace 0, úrazy 0

Abúzus: nekuřák, alkohol příležitostně, káva 2/den

FF: stolice a močení bez potíží

SA: bydlí s dcerou

PA: úředník

- Co v anamnéze chybí ?

Kasuistika – onkologický pacient

FA: Concor 2,5 mg tbl ½ -0-0, Pradaxa 150 mg tbl 1-0-1

Zařaďte přípravky uvedené ve FA do ATC skupin, uveďte jejich účinnou látku a mechanismus účinku.

Concor (bisoprolol 2,5 mg tbl ½ -0-0)

Pradaxa (dabigatran 150 mg tbl 1-0-1)

Jaký byste navrhli léčebný postup?

1. operace + následná radioterapie
2. chemoterapie
3. hormonoterapie
4. cílená biologická léčba

Jaký z LP byste navrhli ?

1. sunitinib nebo sorafenib
2. bevacizumab
3. interferon
4. everolimus

Kasuistika

- sunitinib 50 mg – cesta podání ?
- Biologický poločas 25 hodin – dávkovací schéma ?
- Nejčastější nežádoucí účinky ?
- Který z nich vyplývá z mechanismu účinku ?

Měsíční cena léčby ?

1. 15 tis. Kč
2. 50 tis. Kč
3. 115 tis. Kč

Při kontrolním vyšetření po 3 měsících byly zaznamenány tyto výsledky :

LABORATOŘ:

Sodík 142 mmol/l, Draslík 3,6 mmol/l, Cl 103 mmol/l,
Močovina 3,8 mmol/l, Kreatinin 80 μ mol/l, Leu 3,1 10^9 /l, Hb
130 g/l,

Performance status (PS) :0 TK 165/105

ECHOKARDIOGRAFIE: EF LK 85%, bez lokální poruchy kinetiky,
diastolická dysfunkce I. stupně, bez známek hemodynamicky
významné chlopenní vady

Které z těchto vyšetření jsou mimo normu ?

1. natrium
2. kalium
3. chloridy
4. močovina
5. kreatinin
6. leukocyty
7. hemoglobin
8. PS
9. TK
10. ECHO

Kasuistika – onkologický pacient

- Jaká další vyšetření a v jakých časových intervalech byste navrhli ?
- TK
- Leukocyty
- Další vyšetření v rámci onkologické diagnózy?

Kasuistika – onkologický pacient

- Dle provedeného CT vyšetření došlo k progresi primárního nádoru i jaterních metastáz
- Nutná změna léčebné strategie

Indikovali byste pokračování léčby jiným inhibítorem TKI ?

1. ano

2. ne

Jakou jinou další léčbu byste navrhli ?

1. chemoterapie
2. interferony
3. cílená léčba

Kasuistika – onkologický pacient

Změna na LP everolimus - 10 mg p.o.

Firemní název: AFINITOR

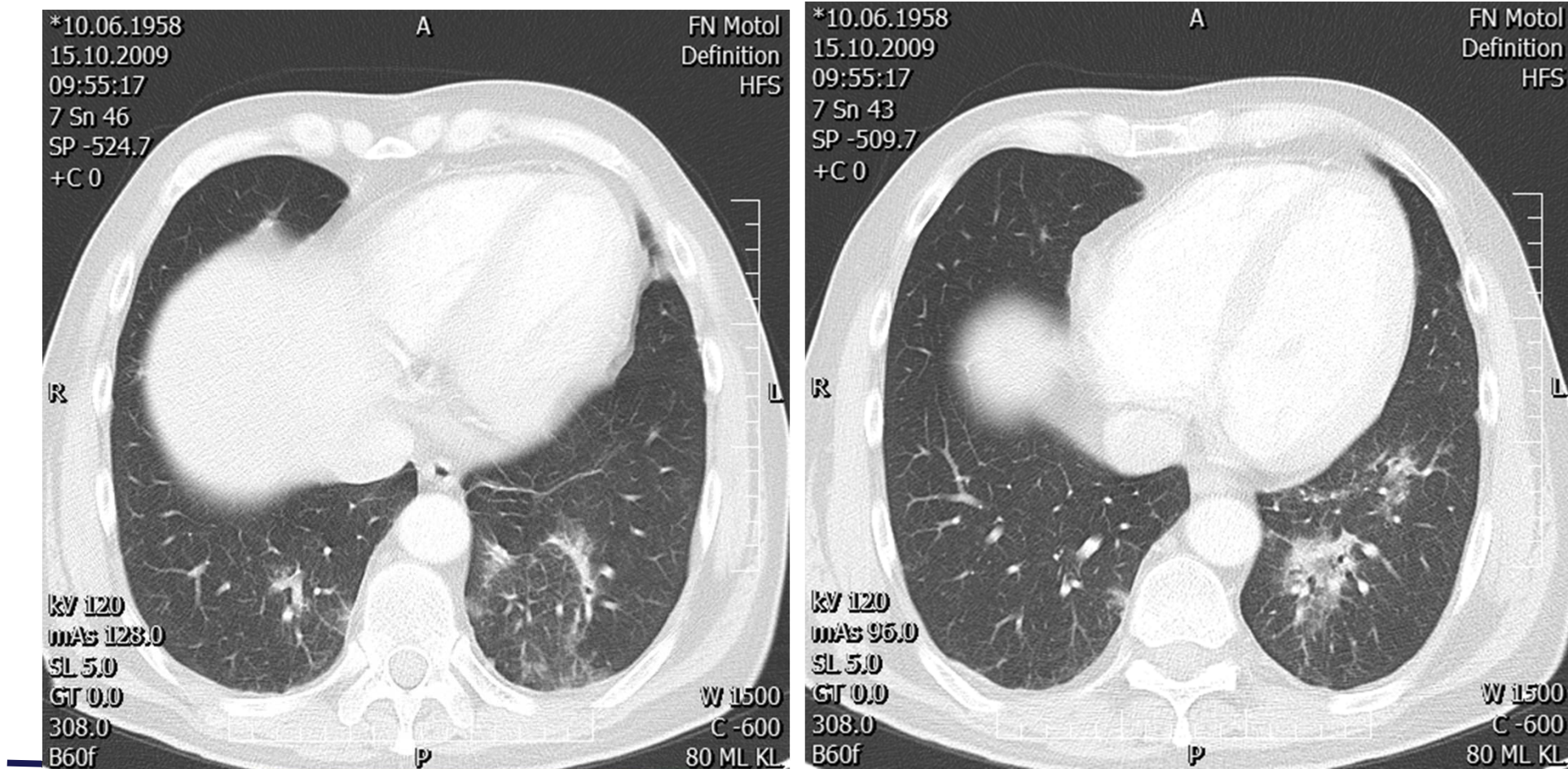
Mechanismus účinku ?

Nežádoucí účinky ?

Kasuistika – onkologický pacient

- everolimus 10 mg p.o.
- Před III. cyklem kašel a zhoršení dechu při stabilizovaném onemocnění
- Na co musíme myslet ?
- Jaká vyšetření navrhnete ?

Intersticiální pneumonitida (neinfekční etiologie)



Další postup ?

1. Ukončení léčby Afinitorem
2. Snížení dávky Afinitoru
3. Přerušování léčby + kortikoterapie

Kasuistika – onkologický pacient

Přerušení terapie - Zahájení kortikoterapie

- Jaký kortikoid byste volili ?

Nejúčinnější kortikoid s protizánětlivým účinkem (reference hydrokortizol = 1) ?

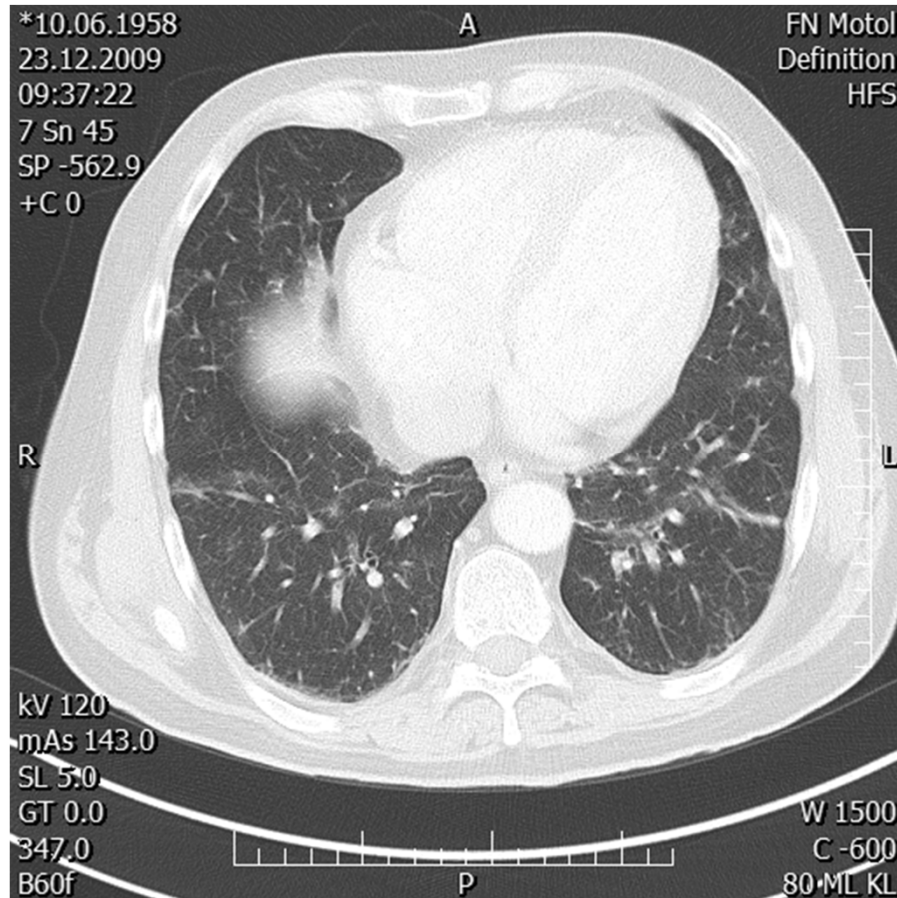
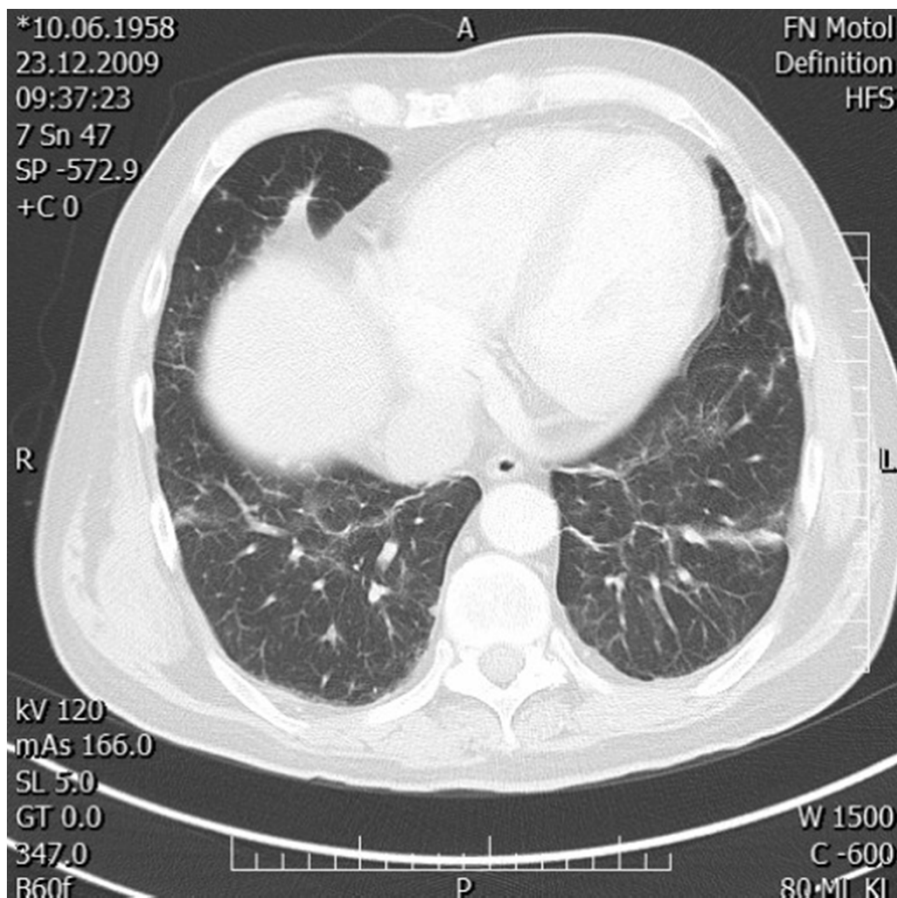
1. prednison
2. triamcinolon
3. dexamethazon

Kasuistika – onkologický pacient

Přerušení terapie - Zahájení Prednison 60 mg p.o.

- Za měsíc restituce ad integrum / vysazení prednisonu ?
- Reiniciace Afinitor 5 mg p.o.

Intersticiální pneumonitida- po léčbě



Po dalších 3 měsících léčby...

- Everolimus 5 mg denně

Laboratorní vstupní hodnoty před léčbou

TG 2,41 mmol/l (0,7-1,7) LDL- chol 4.35 mmol/l gly 5.4 mmol/l

Laboratorní hodnoty po dalších 3 měsících léčby

- **TG 45,9 mmol/l gly 15,7** – asymptomatická

Léčba přerušena

Kasuistika – onkologický pacient

- Po týdnu TG na 15,7 mmol/l
- Hypolipidemika – jaké znáte skupiny ?
- PAD – lék první volby v případě neoběžního pacienta?
- Po dalším týdnu TG 4.11 mmol/l , gly 5,6 mmol/l

Kasuistika I

- Po dalších 3 měsících progresse dle RECIST
- Ukončení léčby Afinitorem
- Navržena pouze symptomatická terapie – co si pod tím představujete ?

Progrese bolesti....

Během doby bez léčby progrese bolestí páteře, vystřelující z hýždí do levé nohy. Ve škále bolestivosti označil svou bolest stupněm 9 (z maximálních 10ti). Kost nese známky ložisek metastáz v L5.

Možné návrhy řešení bolesti ?

Lze zvažovat....?

1. Neopioidní analgetika + koanalgetika
2. Opioidní analgetika
3. Radioterapie

Opioidní analgetika

Mechanismus účinku ?

Rozdělení z hlediska farmakodynamiky ?

Zástupci ?

Hlavní NÚL ?