

# Základy klinické onkologie

## 04 – Úvod do problematiky cílené léčby v onkologii

Karel Zitterbart




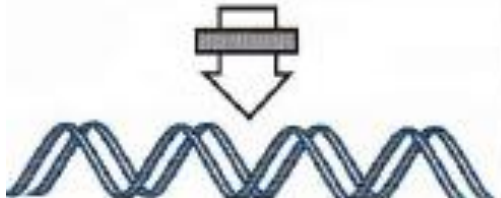
Klinika dětské onkologie LF MU a FN Brno



EVROPSKÁ UNIE



# Konvenční cytostatika (chemoterapeutika)

<p>DNA prekurzory</p> 	antifolika	metotrexát, pralatrexát, raltitrexed, pemetrexed, nolatrexed
<p>ribonukleotidy</p> 	antipuriny	merkaptopurin, thioguanin, 2' deoxycoformycin, kladribin, cytarabin, gemcitabin, fludarabin, klofarabin, nelarabin, forodesin
<p>deoxyribonukleotidy</p> 	antipyrimidiny	5-fluorouracil, tegafur, kapecitabin, floxuridin
	inhibitory deoxyribonukleotid reduktázy	hydroxyurea



vazba na DNA

inhibice opravy

jiné mechanismy

inhibice mikrotubulů



alkylační látky

interkalační látky

radiomimetika

inhibitory topolizomeráz

cytostatika působící jinými  
nebo kombinovanými  
mechanismy

inhibitory polymerace

inhibitory depolymerace

dusíkatý yperit, cyklofosfamid,  
ifosfamid, chlorambucil, busulfan,  
deriváty nitrozomočoviny,  
deriváty platiny, aziridiny,  
mitomycin C

antracykliny, mitoxantron,  
aktinomyciny, amonafid,  
amsakrin

bleomycin

TOPO I (irinotekan, topotekan,  
rubitekan, gimatekan)  
TOPO II (tenipozid, etopozid,  
voreloxin)

dakarbazin, temozolomid,  
atrasentan, zibotentan,  
bexaroten

vínka alkaloidy

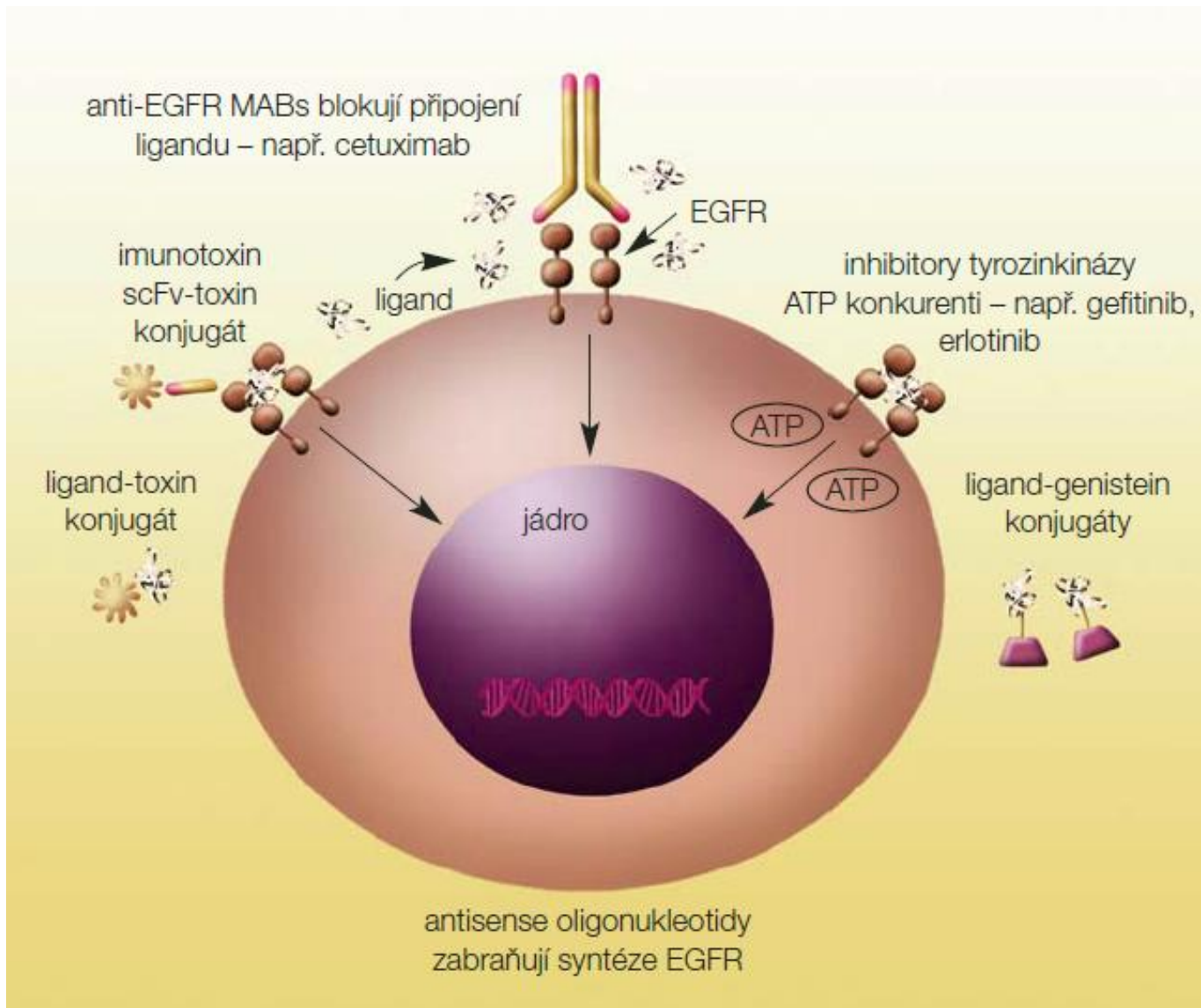
taxany, epotilony

# Teoretická východiska cílené léčby (targeted therapy)

přímé ovlivnění nádorových buněk	uchovávání genetické informace (DNA)	– náhrada defektního nádorového supresoru
	transkripce (DNA, RNA)	– blokáda transkripce specifické sekvence onkogenu antisense oligonukleotidem
	translace (RNA)	– inhibice translace specifické sekvence onkogenu antisense oligonukleotidem
	posttranslační modifikace (proteiny)	– inhibice farnesyltransferáz
	signální kaskády (proteiny)	– blokáda receptoru pro růstový faktor – inhibice intracelulárního přenosu signálu pro proliferaci (kinázy) – inhibice jaderných transkripčních faktorů
	buněčný metabolismus (proteiny)	– inhibice enzymů metabolizujících nebo odstraňujících cytotoxické látky
ovlivnění procesů mimo nádorové buňky	diferenciace a apoptóza (proteiny)	– navození diferenciace nebo apoptózy buňky
	exprese povrchových znaků (proteiny)	– cílená doprava cytotoxických látek do buňky (imunotoxiny); – imunodiagnostika
	angiogeneze	– blokáda novotvorby cév v nádoru inhibicí růstového faktoru pro endotel
	imunitní systém	– navození protinádorové imunitní odpovědi vakcínací nádorovým antigenem – použití monoklonální protilátky proti nádorovému antigenu
	extracelulární přenos signálu	– neutralizace růstových faktorů (cytokinů, chemokinů) pro nádorovou buňku monoklonální protilátkou

**monoklonální protilátky (MoAb)**

**„small drugs“**



- Tradiční chemoterapie
  - Neselektivní působení
  - Systémová toxicita
  - Obvykle používání maximální tolerované dávky (MTD)

***V reálném životě  
neexistuje ideální  
cílené terapeutikum***

....

- Cílená terapie
  - Selektivní působení
  - Méně systémových NÚ
  - Dávka odpovídá biologicky aktivní koncentraci léčiva
  - Může dodat další klinické výhody (QoL)

## Emil Adolf von Behring (1854-1917)

- jeden ze zakladatelů imunologie a sérologie, objevitel séra proti záškrtu (1890)
- 1901: první nositel Nobelovy ceny za fyziologii a medicínu

## Paul Ehrlich (1854- 1915)

### *Seitenkettentheorie (1897)*

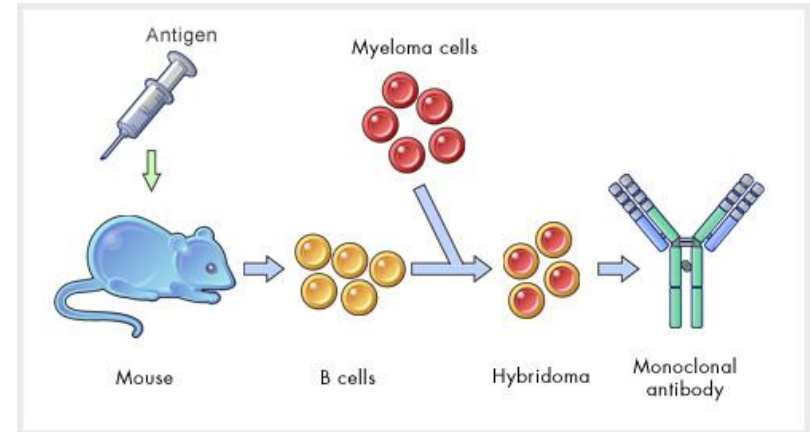
- „toxiny a antitoxiny“ jako chemické substance
- koncept "magic bullet,,
- autoimunita jako "horror autotoxicus"
- Nobelova cena v roce 1908

## Gerald Edelman and Rodney Porter

objev chemické struktury protilátek (1961-1969)  
(Nobelova cena , 1972)

## Jerne, Koehler, and Milstein

hybridomová technologie (1975)  
(Nobelova cena , 1984)



***Muromonab-CD3*** (Orthoclone OKT3, výrobce Janssen-Cilag)

**Myší monoklonální protilátka anti-CD3** --> deplece T-lymfocytů

**1986** - schválení U.S. Food and Drug Administration (FDA)

k léčbě nemocných s akutní rejekcí transplantátů ledvin, srdce  
nebo jater



# Historie MoAbs

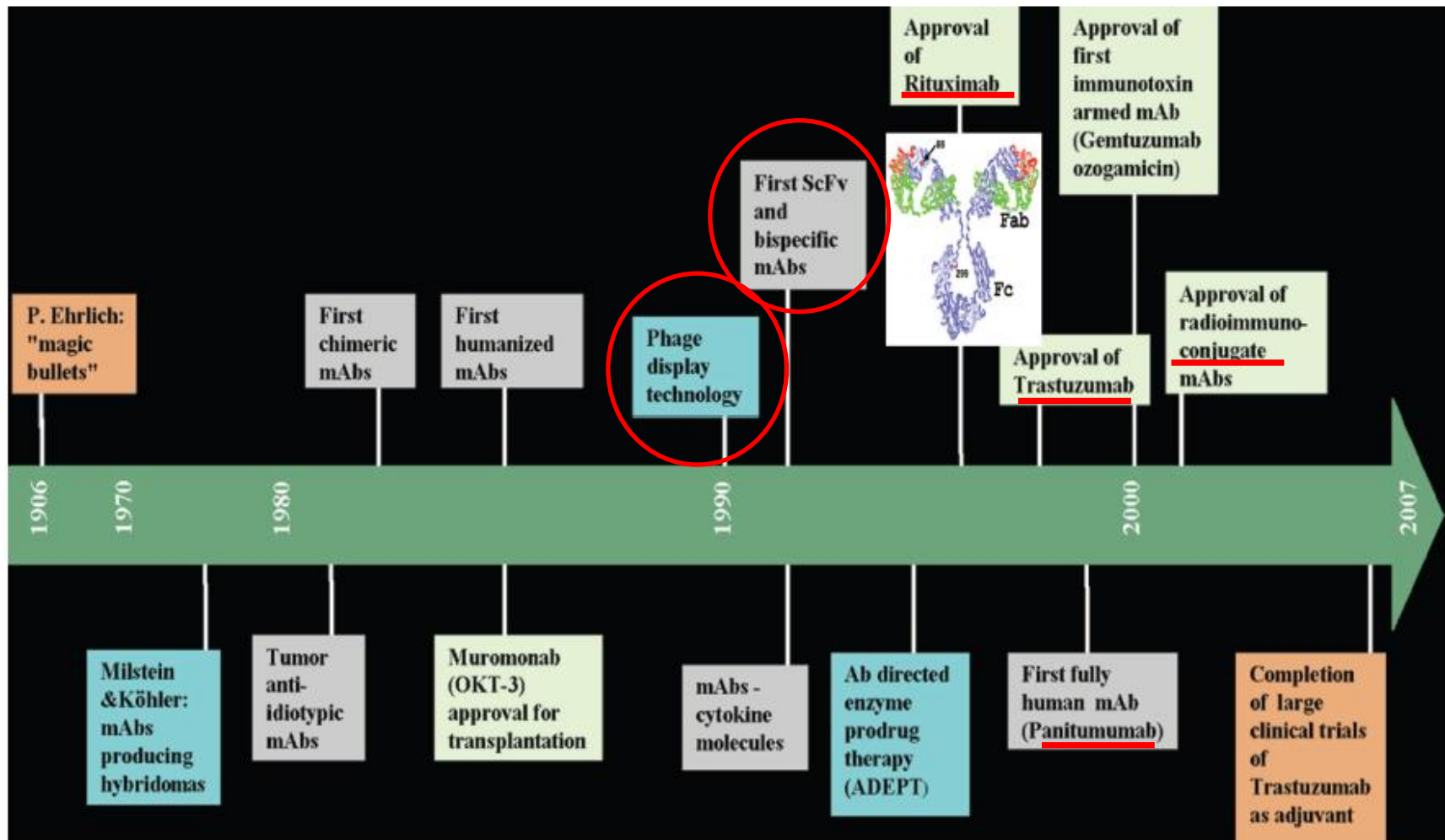


Figure 1. The revolution of molecular targeted cancer therapy.

Abbreviation: mAb, monoclonal antibody.

Adapted from Ben-Kasus T, Schechter B, Sela M et al. Cancer therapeutic antibodies come of age: Targeting minimal residual disease. *Mol Oncol* 2007;1:42–54, copyright 2007, with permission from Elsevier.

**Tab. 1 VÝZNAM PŘIDÁNÍ RITUXIMABU K RŮZNÝM CHEMOTERAPEUTICKÝM REŽIMŮM PRO CELKOVÉ PŘEŽITÍ PACIENTŮ**

# rituximab

(Mabthera, fy Roche)

-anti-CD20 chimerická IgG1 MoAb

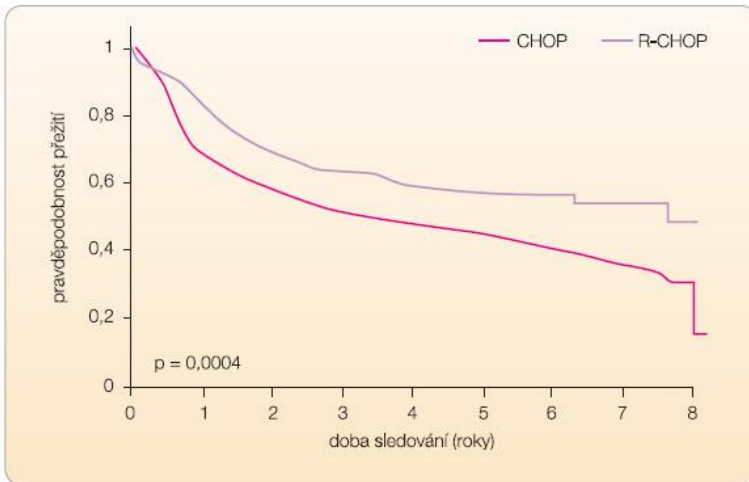
**- 1997: 1. schválená MoAb k terapii maligních onemocnění (B-NHL)**

-CD20 exprimován na zralých B-lymfocytech a na více než 90 % buněk B-NHL

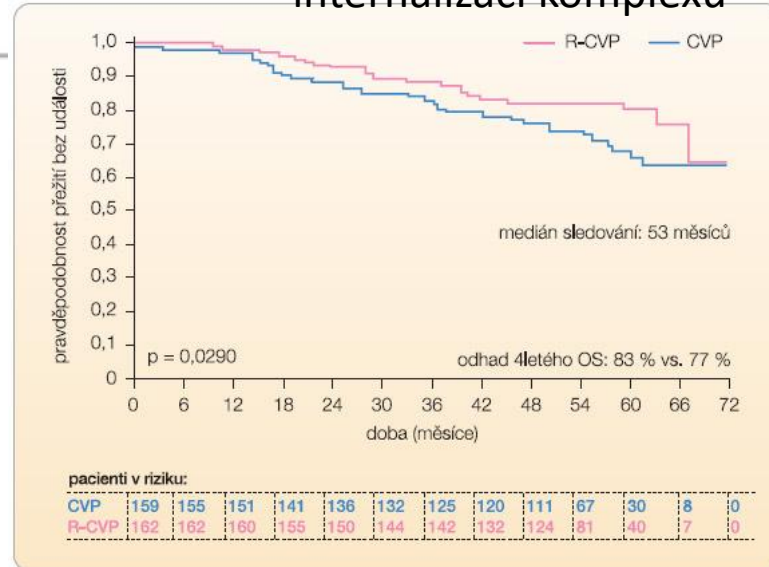
- po vazbě nedochází k internalizaci komplexu

studie	léčebný režim (počet pacientů)	celkové přežití	p
Marcus, et al. [12]	R-CVP (n = 162) CVP (n = 159)	83 % 77 %	0,0290
Hiddemann, et al., 2006	R-CHOP (n = 223) CHOP (n = 205)	95 % 90 %	0,016
Herold, et al., 2006	R-MCP (n = 105) MCP (n = 96)	87 % 74 %	0,0096
Foussard, et al., 2006	R-CHVP-INF (n = 175) CHVP-INF (n = 183)	91 % 84 %	0,029

CVP – cyklofosamid + vinkristin + prednison; CHOP – cyklofosamid + doxorubicin + vinkristin + prednison; MCP – mitoxantron + chlorambucil + prednison; CHVP-INF – cyklofosamid + doxorubicin + etoposid + prednison + interferon alfa; R – rituximab

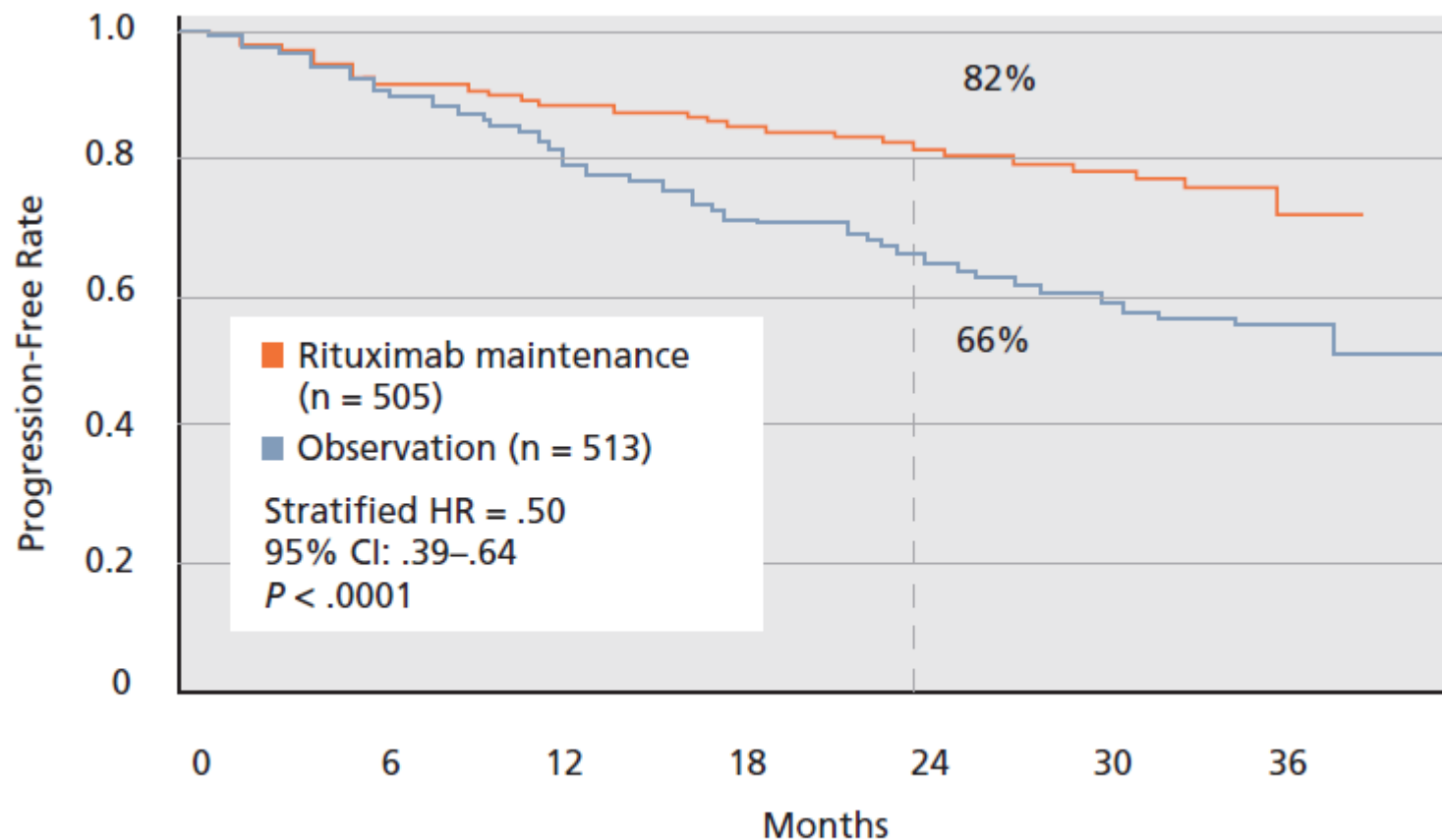


**Graf 3** Srovnání celkového přežití nepředléčených pacientů s difúzním velkobuněčným B lymfomem léčených režimem CHOP vs. R-CHOP (rituximab, cyklofosamid, doxorubicin, vinkristin, prednison) ve studii GELA LNH 98.5; podle [15] – Feugier, et al., 2005.



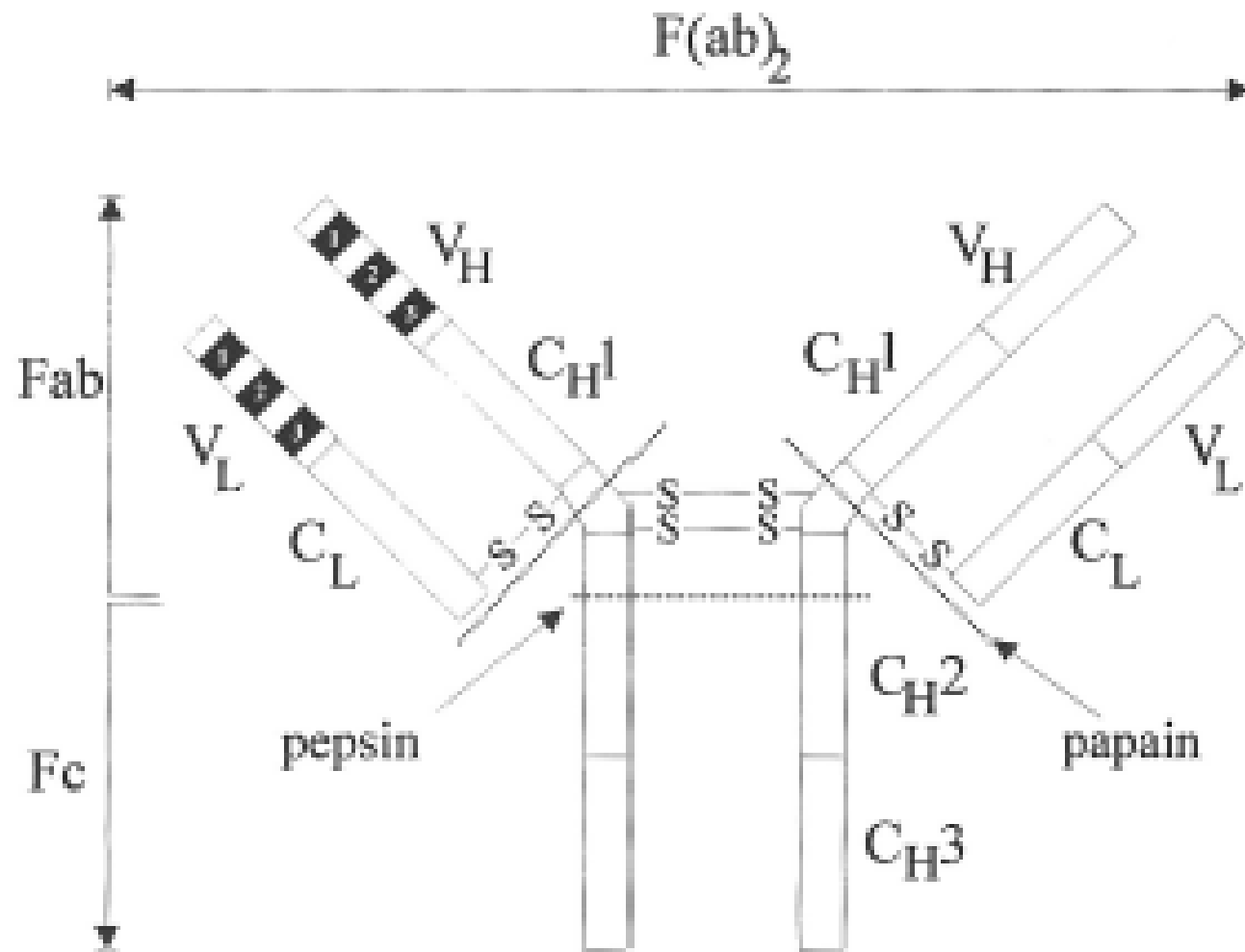
**Graf 1** Srovnání celkového přežití (OS) nepředléčených pacientů s folikulárním lymfomem léčených režimem CVP vs. R-CVP (rituximab, cyklofosamid, vinkristin, prednison); podle [12] – Marcus, et al., 2006.

# Udržovací léčba rituximabem v léčbě NHL

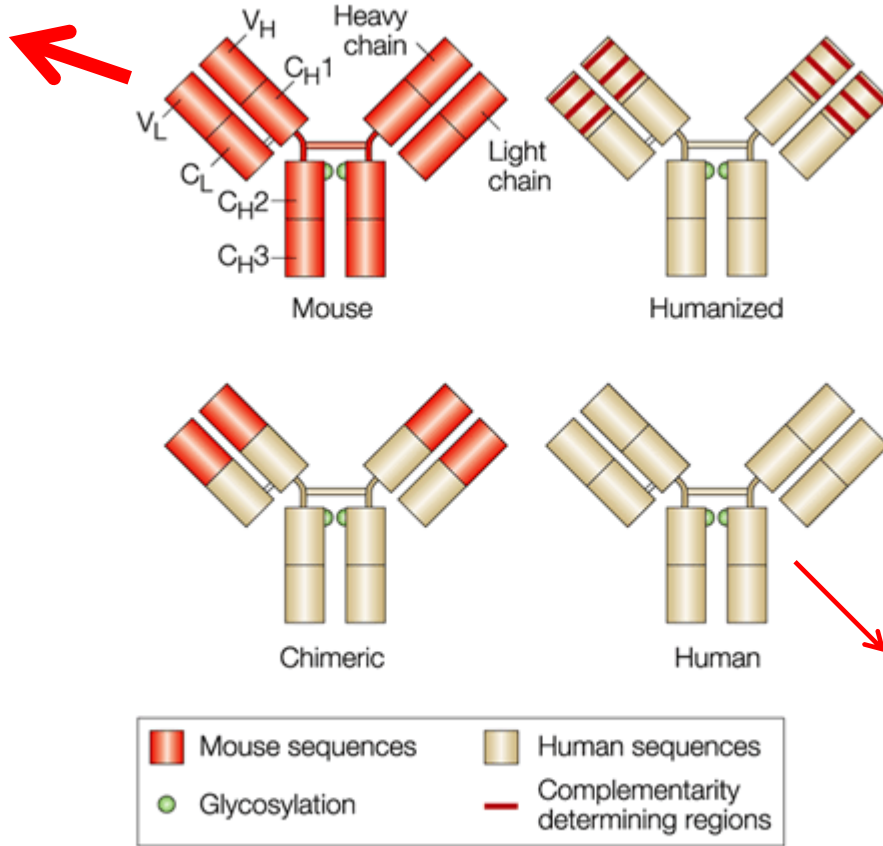


Patients at Risk, n

505 472 443 336 230 103 18



# Myší, chimerické, humanizované a čistě lidské MoAb



Tvorba neutralizačních protilátek při aplikaci (human anti-mouse antibody, **HAMA**); není optimální vazba imunokompetentních buněk na **myší Fc fragment (ADCC)**

příklad:

anti-CD20

**ibritumomab tiuxetan**

(konjugát s 90-Yttrium, **beta zářič**) (**Zevalin**)

**tositumomab (Bexxar)**

(konjugát s 131-I, beta i gama zářič)

anti-EGFR  
**panitumumab (Vectibix)**

anti-CD20  
**ofatumumab (Arzerra)**

Pozn. Phase 2 studie ve FN Brno, u pacientů s chronickou lymfocytární leukémií (CLL)

**Tab. 5** Chimérické monoklonální protilátky. Protilátky registrované v České republice jsou zvýrazněny.

protilátka	obchodní přípravek	cílová struktura
<b>rituximab</b>	<b>MabThera</b>	<b>CD20</b>
galiximab	Primatized	CD80
lumiliximab	Lucid	CD23
brentuximab vedotin (SGN-35)	–	CD30 *)
basiliximab	Simulect	CD25
<b>cetuximab</b>	<b>Erbitux</b>	<b>EGFR/ERBB1/HER1</b>
volociximab	–	$\alpha 5\text{-}\beta 1$ Integrin
81C6 ( <sup>131</sup> I)	Neuradiab	tenascin

\*) protilátka konjugovaná s monometylauristatinem E

**Tab. 6** Humanizované monoklonální protilátky. Protilátky registrované v České republice a používané v onkologické praxi jsou zvýrazněny.

protilátka	obchodní přípravek	cílová struktura
<b>bevacizumab</b>	<b>Avastin</b>	<b>VEGF</b>
<b>ranibizumab</b>	<b>Lucentis</b>	<b>VEGF</b>
<b>trastuzumab</b>	<b>Herceptin</b>	<b>ERBB2/HER2/NEU</b>
pertuzumab	Omnitarg	ERBB2/HER2/NEU
nimotuzumab	Theraloc	EGFR/ERBB1/HER1
<b>alemtuzumab</b>	<b>MabCampath</b>	<b>CD52</b>
lintuzumab	Zamyl	CD33
đacetuzumab (SGN-40)	–	CD40
epratuzumab	–	CD22
veltuzumab	–	CD20
apolizumab	Remitogen	HLA-DR
milatuzumab	–	CD74
đaclizumab	Zenapax	IL2R
tocilizumab	Actemra	IL6R
mepolizumab	Bosatria	IL5
labetuzumab ( <sup>131</sup> I)	–	CEA, CIDE
<b>gemtuzumab ozogamicin *)</b>	<b>Mylotarg</b>	<b>CD33</b>
inotuzumab ozogamicin *)	–	CD22
tacatuzumab tetraxetan **) ( <sup>90</sup> Yt)	–	AFP

\*) protilátky konjugované s kalicheamycinem

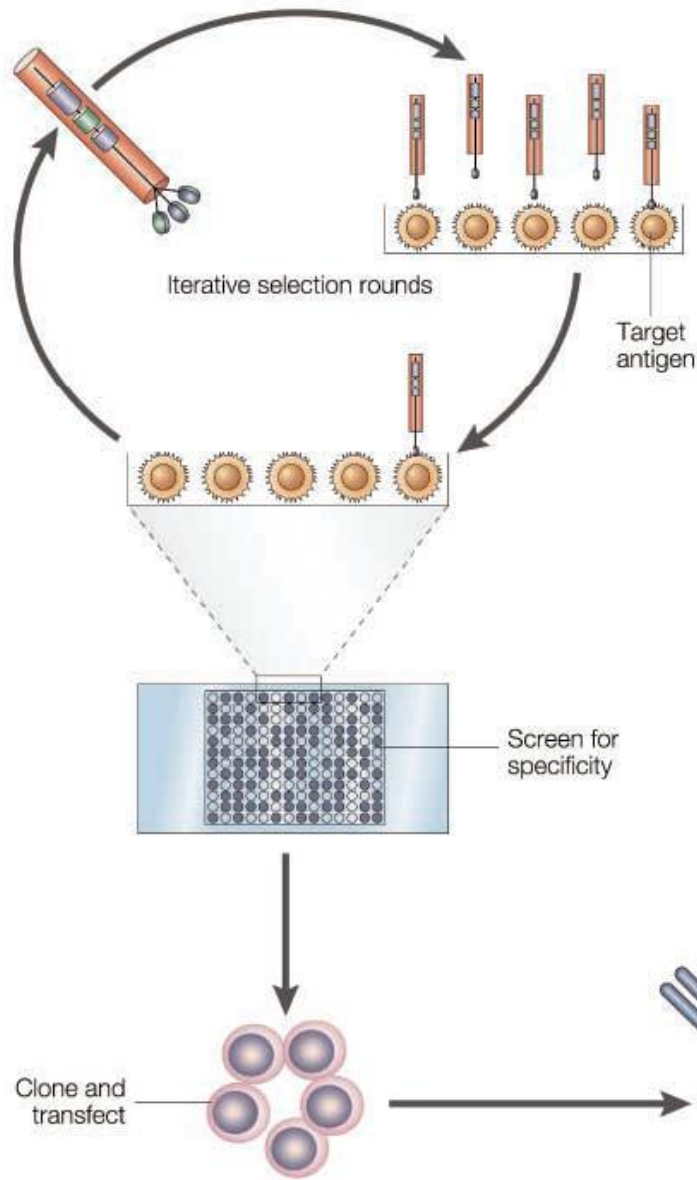
\*\*) protilátka konjugovaná s ytriem <sup>90</sup>Yt

# International Nonproprietary Names: **Nomenclature for monoclonal antibodies** **WHO Drug Information Vol 23, No. 3, 2009**

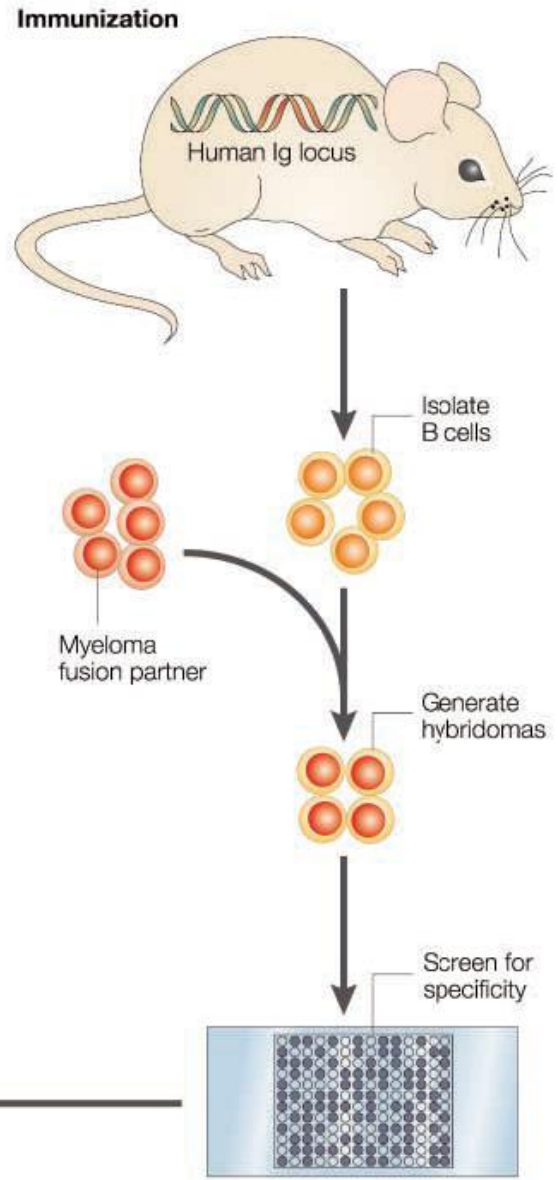
předpona	cílová struktura	původ (typ) protilátky	přípona		
variabilní	-ba(c)-	bakterie	-mab		
	-ci(r)-	kardiovaskulární systém			
	-co(l)-	nádor tlustého střeva			
	-fu(ng)-	houba			
	-go(t)-	nádor varlete			
	-go(v)-	nádor vaječníku		-a-	krysa
	-ki(n)-	interleukin		-axo-	hybrid krysa/myš (bispecifická protilátka)
	-le(s)-	ložisko infekce		-e-	křeček
	-li(m)-	imunitní systém		-i-	primáti
	-ma(r)-	nádor prsu		-o-	myš
	-me(l)-	melanom		-u-	humánní
	-mu(l)-	muskuloskeletální systém		-xi-	chimérický
	-neu(r)-	nervový systém		-xizu-	chimérický/humanizovaný
	-o(s)-	kost		-zu-	humanizovaný
	-pr(o)-	nádor prostaty			
	-tox(a)-	toxin			
	-tu(m)-	libovolný nádor			
	-vi(r)-	viry			



**a Human antibody library technology**



**b Transgenic mouse technology**

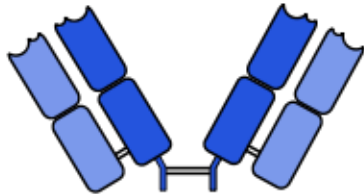


## Monospecifické protilátky:

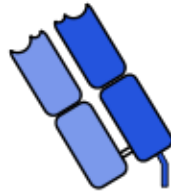


Fab

(fragment antigen binding)



F(ab')<sub>2</sub>

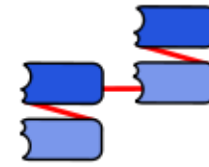


Fab'



scFv

(single-chain  
variable fragment)



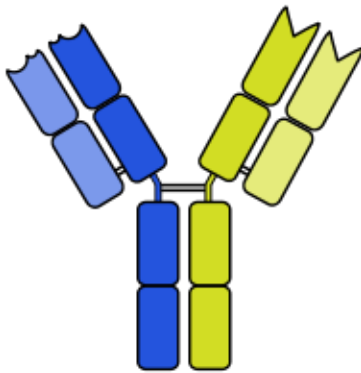
di-scFv



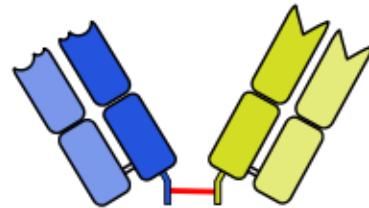
sdAb

(single domain  
antibody)

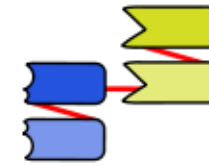
## Bispecifické protilátky



trifunctional antibody



chemically linked  
F(ab')<sub>2</sub>



BiTE

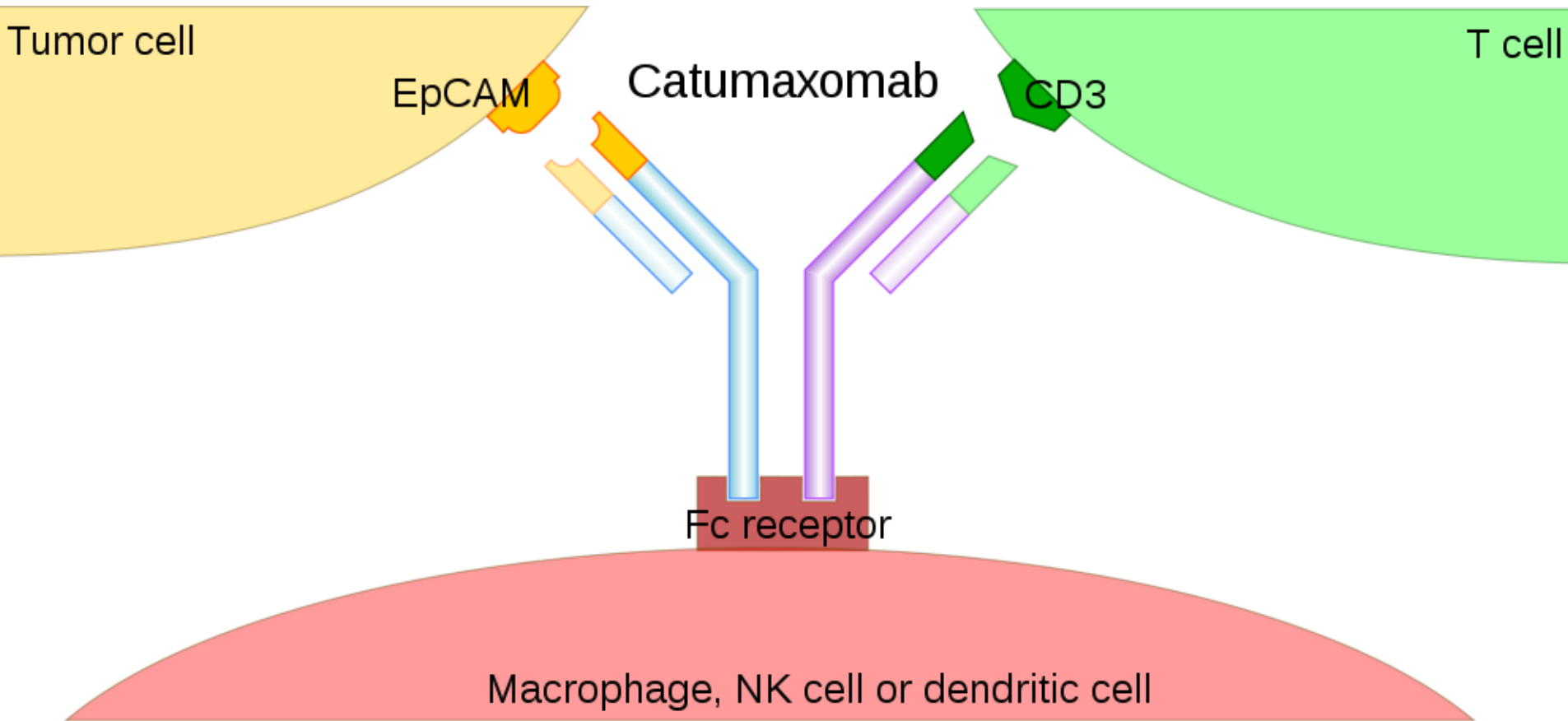
(bi-specific T-cell engager)

**monospecific antibodies:** fragment antigen-binding, F(ab')<sub>2</sub> fragment, Fab' fragment, single-chain variable fragment, di-scFv, single domain antibody)

**bispecific antibodies :** trifunctional antibody, chemically linked F(ab')<sub>2</sub>, bi-specific T-cell engager)

## Příklad bispecifické trifunkční protilátky: *např. catumaxomab (Removab<sup>®</sup>)*

EpCAM = Epithelial cell adhesion molecule (CD326)



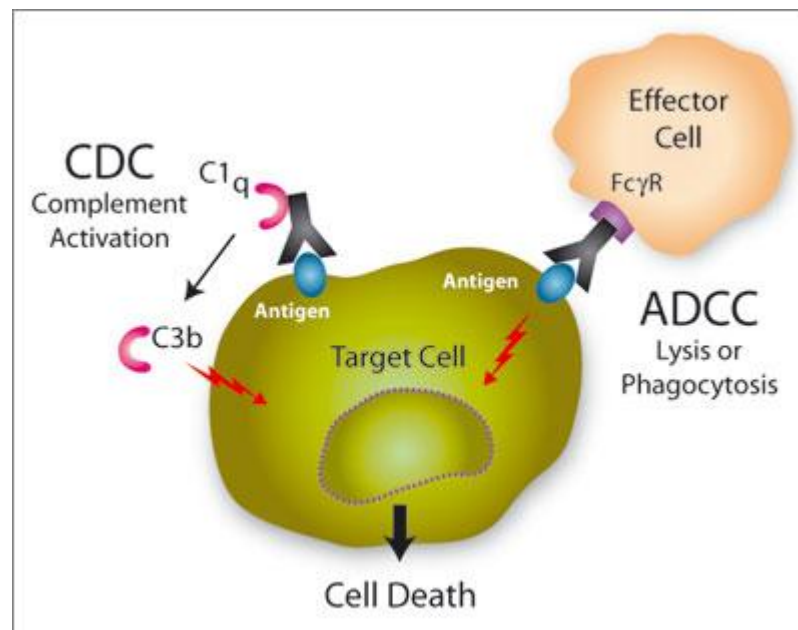
Used for treatment of **malignant ascites** in patients with **EpCAM-positive cancer** if a standard therapy is not available

# Mechanismus účinku MoAbs

**ADCC:** antibody-dependent cellular cytotoxicity (= **buňkami zprostředkovaná cytotoxicita závislá na protilátkách**)

**CDC:** complement dependent cytotoxicity

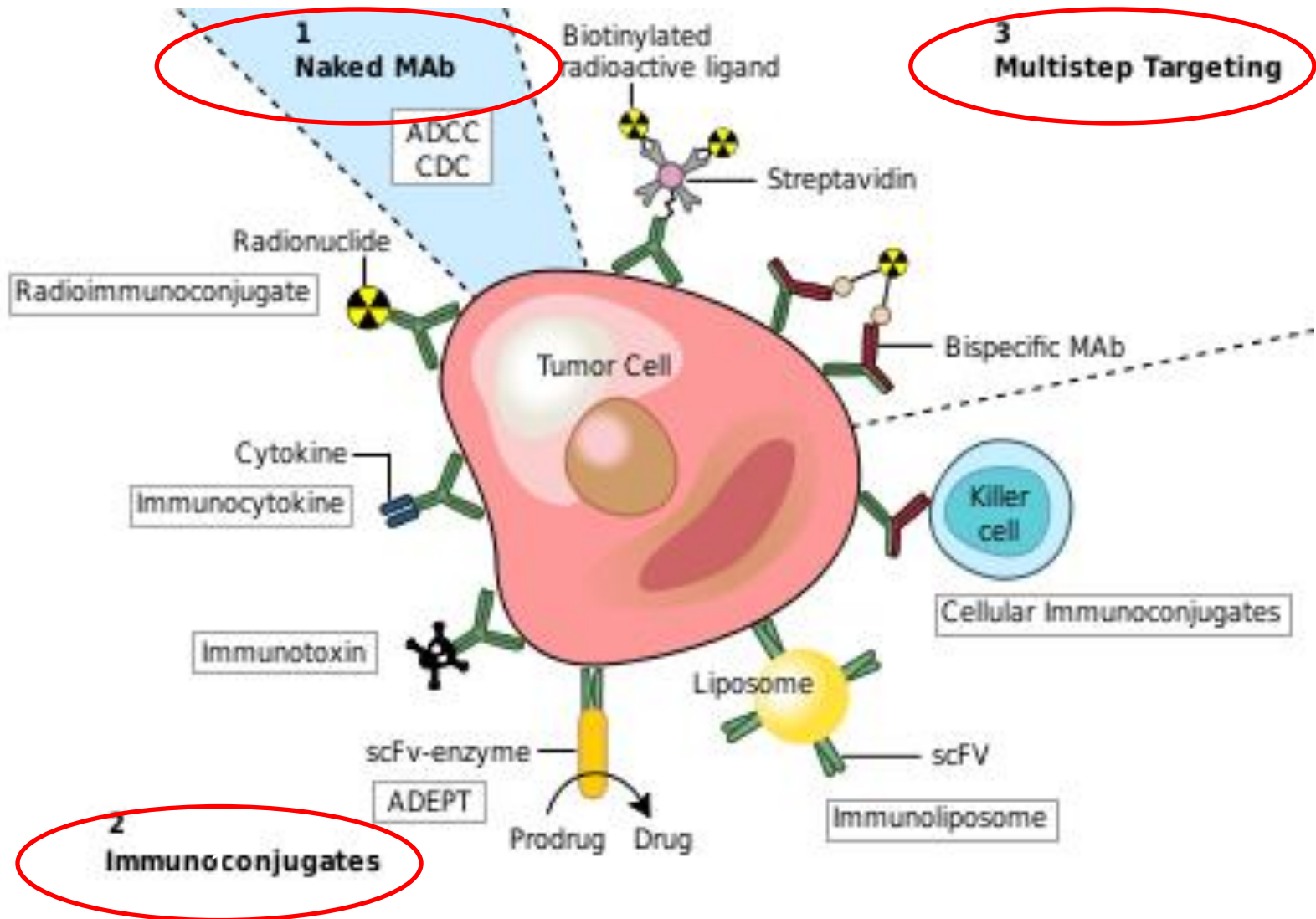
**Přímý cytostatický účinek protilátek**



<http://www.invivogen.com/>

## Engineered Fc properties and applications

Engineered Fc	IgG Isotype	Mutations	Properties	Potential Benefits	Applications
hlgG1e1	human IgG1	T250Q/M428L	Increased plasma half-life	Improved localization to target; increased efficacy; reduced dose or frequency of administration	Vaccination; therapeutic use
hlgG1e2	human IgG1	M252Y/S254T/T256E + H433K/N434F	Increased plasma half-life	Improved localization to target; increased efficacy; reduced dose or frequency of administration	Vaccination; therapeutic use
hlgG1e3	human IgG1	E233P/L234V/L235A/ΔG236 + A327G/A330S/P331S	Reduced ADCC and CDC	Reduced adverse events	Therapeutic use without cell depletion
hlgG1e4	human IgG1	E333A	Increased ADCC and CDC	Increased efficacy	Therapeutic use with cell depletion
hlgG2e1	human IgG2	K322A	Reduced CDC	Reduced adverse events	Vaccination; therapeutic use
mIgG2Aae1	mouse IgG2a	L235E + E318A/K320A /K322A	Reduced ADCC and CDC	Reduced adverse events	Therapeutic use without cell



Pozn. ADEPT : Antibody-directed enzyme prodrug therapy

# Protilátky proti membránovým antigenům leukocytů (1)

## Rituximab (Mabthera, Rituxan) :

- Chimerická myší-lidská anti-CD20 MoAb
- 1997 - 1. schválení MoAb k terapii maligních onemocnění
- Mechanismus účinku komplexní povahy
- CD20 exprimován na zralých B-lymfocytech a u zralých B-hematoonkologických malignit (folikulární lymfom, B-CLL, Burkittův lymfom, difuzní velkobuněčný B-lymfom (DLBCL), v rámci klinických zkoušek v mnoha dalších indikacích, a to jak **hematoonkologických** ( např. lymfomy plášťové zóny (mantel cell lymfoma) tak **neonkologických indikacích** např. refrakterní = na léčbu špatně reagující = ITP či AIHA (autoimunitní trombocytopenie či autoimunitní hemolytická anémie)

## Rituximab v léčbě maligního lymfomů

Rituximab je indikován pro léčbu **folikulárního lymfomu** v 1. linii v kombinaci s chemoterapií (CVP, CHOP), dále pro léčbu CD20 pozitivního **difúzního B-velkobuněčného lymfomu** v kombinaci s chemoterapií CHOP (celkem 8 dávek) nebo v kombinaci s chemoterapií (ICE, ESHAP) v relapsu difúzního B-velkobuněčného lymfomu.

Dále pak pro udržovací léčbu folikulárního lymfomu v 1. linii i v relapsu onemocnění pro nemocné, u kterých indukční terapií bylo dosaženo minimálně parciální remise nebo lepší klinické odpovědi. Po indukční léčbě 1. linie je rituximab podáván 1× za 2 měsíce po dobu 2 let (tedy 12 dávek), po indukční terapii relapsu folikulárního lymfomu pak 1× za 3 měsíce po dobu 2 let (tedy 8 dávek). Další indikací je monoterapie folikulárního lymfomu v relapsu onemocnění.

Podání rituximabu v registrovaných indikacích je možné ve zdravotnických zařízeních se zvláštní smlouvou zahrnujících Centra intenzivní hematologické péče a Komplexní onkologická centra.

Rituximab dále prokázal **v rámci klinických studií prospěch ve smyslu prodloužení doby do progresu či celkového přežití u dalších CD20 pozitivních lymfoproliferativních chorob:** lymfom z plášťových buněk (MCL), lymfom z malých lymfocytů (SLL), Burkittův lymfom, MALT lymfomy, další CD20 pozitivní lymfomy a chronická B-lymfatická leukémie. Podání rituximabu v těchto indikacích je možné pouze v Centrech intenzivní hematologické péče (CIHP).

## Nežádoucí účinky rituximabu:

*Relativně časté, zřídka však závažné*

Během a bezprostředně po aplikaci léků- horečka, třes, hypotenze, bronchospasmus, angioedém ...

Riziko reaktivace chronické hepatitidy B, proto před nasazením léku vždy vyšetření sérologické vyšetření na HBV

Vzácně těžká alergické reakce , srdeční zástava, syndrom akutní lýzy nádoru

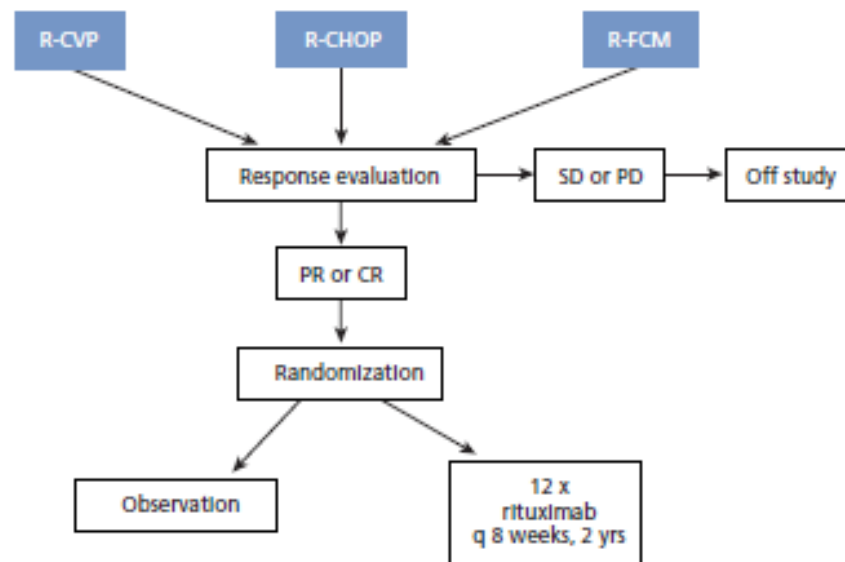
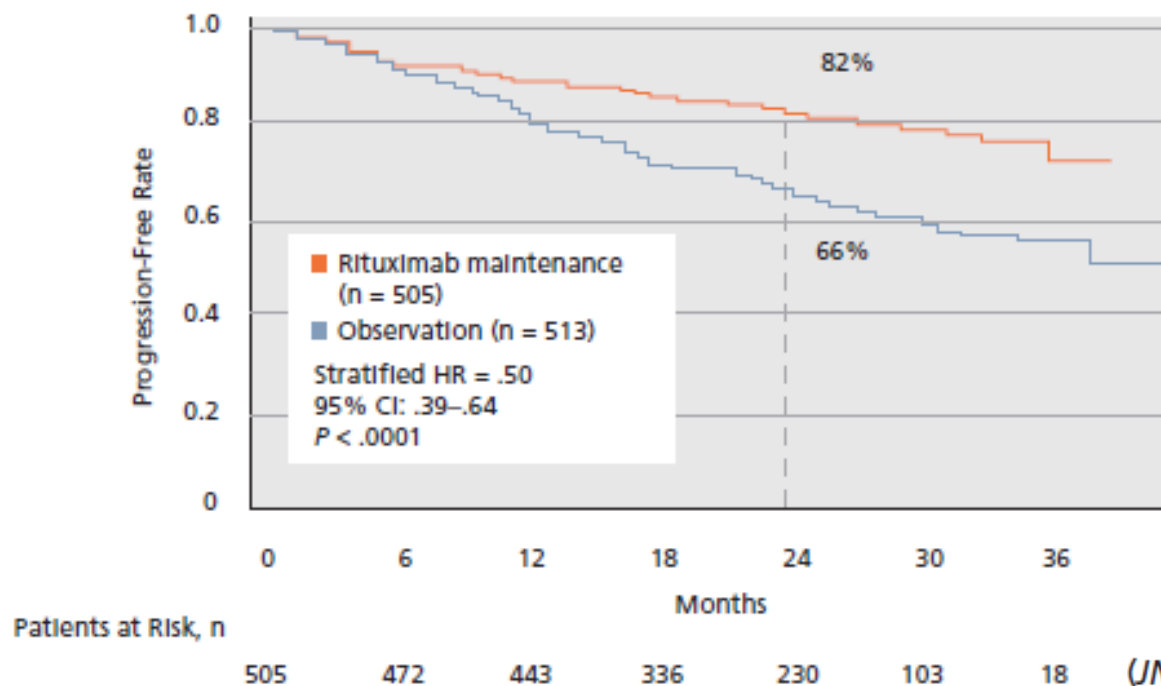
Imunosuprese:

Deplece B-lymfocytů v délce měsíců ( fyziologických i autoreaktivních ),  
repopulace cca v 9-12 měsíci po iniciální depleci



**A**

**Udržovací léčba  
rituximabem  
(tzv. maintenance)**

**B**

# Protilátky proti membránovým antigenům leukocytů (2)

## Ofatumumab (Arzerra) :

- čistě lidská **anti-CD20** MoAb
- odlišný epitop než rituximab
- stálejší vazba na receptor, ADCC stejné intenzity jako rituximab, ale intenzivnější indukce CDC
- téměř neindukují tvorbu autoprotilátek HAHA
- statut *orphan drug* k léčbě chronické lymfatické leukémie (CLL)
- klinické studie u ne Hodgkinových lymfomů (NHL)

## Veltuzumab :

humanizovaná **anti-CD20** MoAb IgG1

stejný epitop jako rituximab

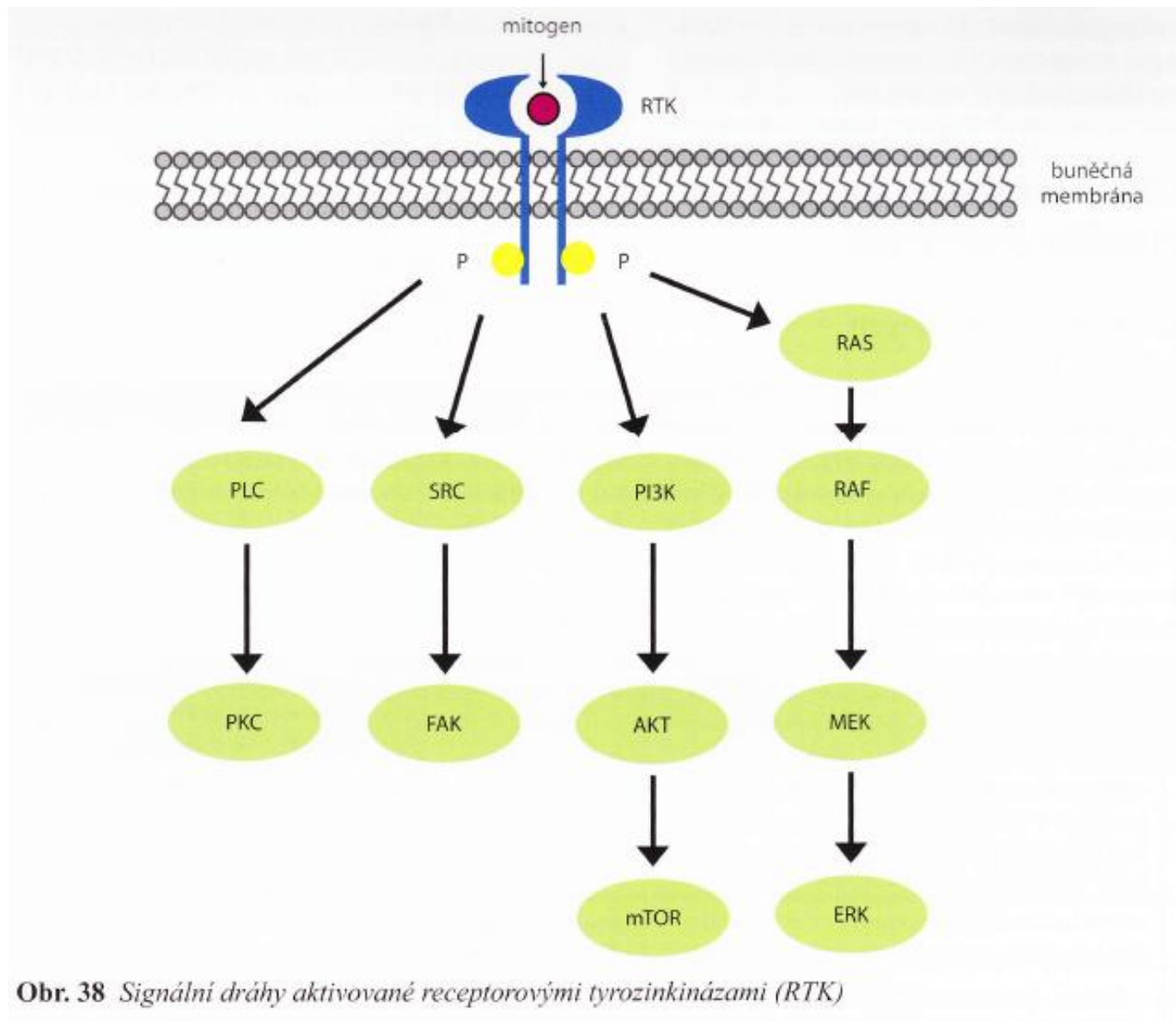
subkutánní podání

# Protilátky proti membránovým antigenům leukocytů (3)

## Alembuzumab (MabCampath):

- humanizovaná **anti-CD52** MoAb
- povrchový glykoprotein přítomný u maligních i normálních T- a B-lymfocytů, ale též monocytů/makrofágů
- deplece CD4+ i CD8+ T-lymfocytů
- vysoké riziko oportunních infekcí (CMV, herpesvirozy, Pneumocystis jiroveci)
- **léčba chronické lymfatické leukémie (CLL)**
- četné NÚ včetně pancytopenie, těžké postinfuzní reakce, syndrom nádorového rozpadu

# Protilátky proti receptorovým kinázám(1)



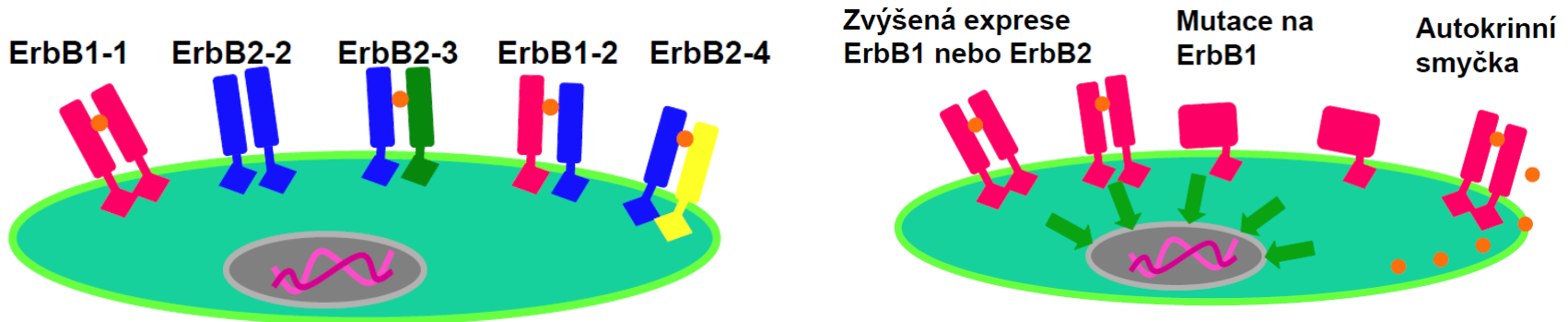
**Tab. 7** Přehled vybraných receptorových tyrozinkináz

RTK		ligand		malignity s prokázanou deregulací RTK (overexprese, mutace)
EGFR/ ERBB1/ HER1	<i>epidermal growth factor receptor /avian erythroblastic leukemia viral oncogene homolog/human epidermal growth factor receptor</i>	EGF	<i>epidermal growth factor</i>	karcinom tlustého střeva, plic
ERBB2/ HER2/ NEU	<i>neuroblastoma/glioblastoma derived oncogene homolog</i>	neváže ligand	<i>vytváří heterodimery s EGFR/ERBB1/HER1</i>	karcinom prsu, ovaria
MET	<i>hepatocyte growth factor receptor</i>	HGF	<i>hepatocyte growth factor</i>	karcinom žaludku, ledvin
IGF1R	<i>insulin-like growth factor receptor</i>	IGF	<i>insuline-like growth factor</i>	karcinom prostaty, plic, ledvin, mnohočetný myelom
PDGFR	<i>platelet-derived growth factor receptor</i>	PDGR	<i>platelet-derived growth factor</i>	AML, karcinom prsu, sarkomy
FGFR	<i>fibroblast growth factor receptor</i>	FGF	<i>fibroblast growth factor</i>	karcinom plic, prsu, ovaria, endometria, žaludku, prostaty, močového měchýře
FLT3	<i>FMS-like tyrosine kinase</i>	FLT3 ligand		AML
KIT/SCFR CD117	<i>stem cell factor receptor</i>	SCF/KITL/ MGF	<i>stem cell factor/mast cell growth factor</i>	AML, mastocytóza, GIST
FLT1/ VEGFR1	<i>FMS-like tyrosine kinase/vascular endothelial growth factor receptor</i>	VEGF	<i>vascular endothelial growth factor</i>	nádorové cévy
KDR/ VEGFR2/ FLK1	<i>kinase insert domain receptor/fetal liver kinase</i>	VEGF	<i>vascular endothelial growth factor</i>	nádorové cévy
CSF1R/ c-FMS CD115	<i>colony stimulating factor 1 receptor /feline McDonough sarcoma viral (v-FMS) oncogene homolog</i>	CSF1 / M-CSF	<i>colony stimulating factor 1/ macrophage-colony stimulating factor</i>	karcinom prsu, ovaria, endometria, plic, prostaty, pankreatu, ledvin

# Protilátky proti receptorovým kinázám (2)

## EGFR/ERBB/HER

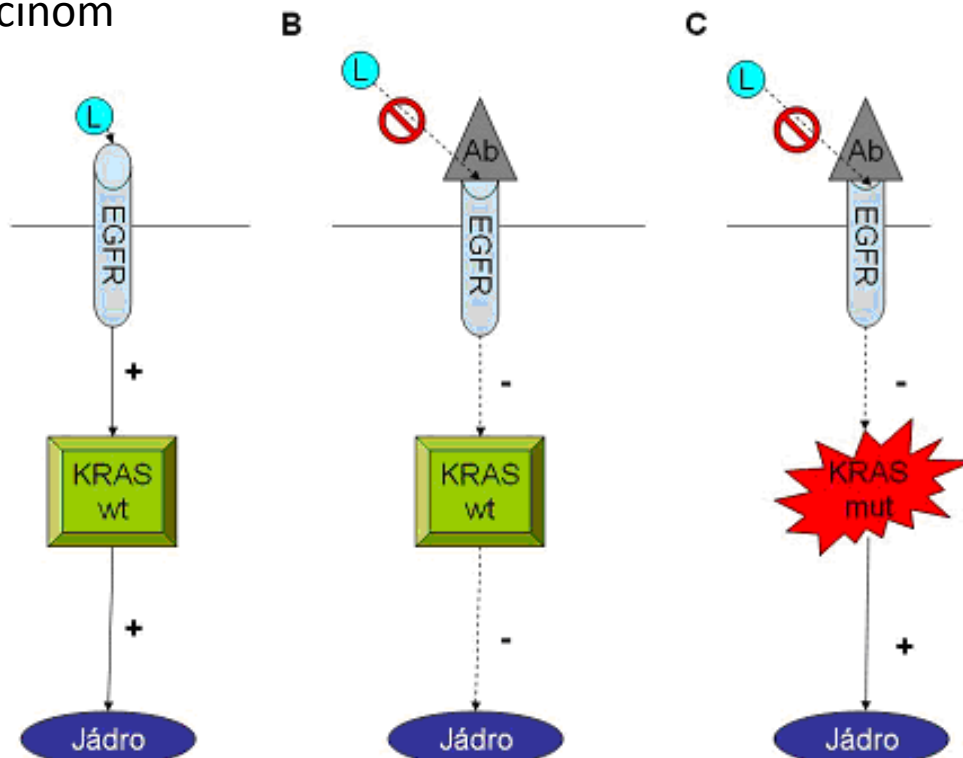
- ErbB1 (EGFR) zodpovědný za regulaci normálního buněčného růstu
- Porucha ErbB1 vede k neregulovatelné proliferaci a potenciální malignizaci procesu
- ErbB2 pomalu aktivovatelný, dlouhodobý vliv na proliferaci
- ErbB3 a ErbB4 heterodimerizují s jinými ErbB receptory



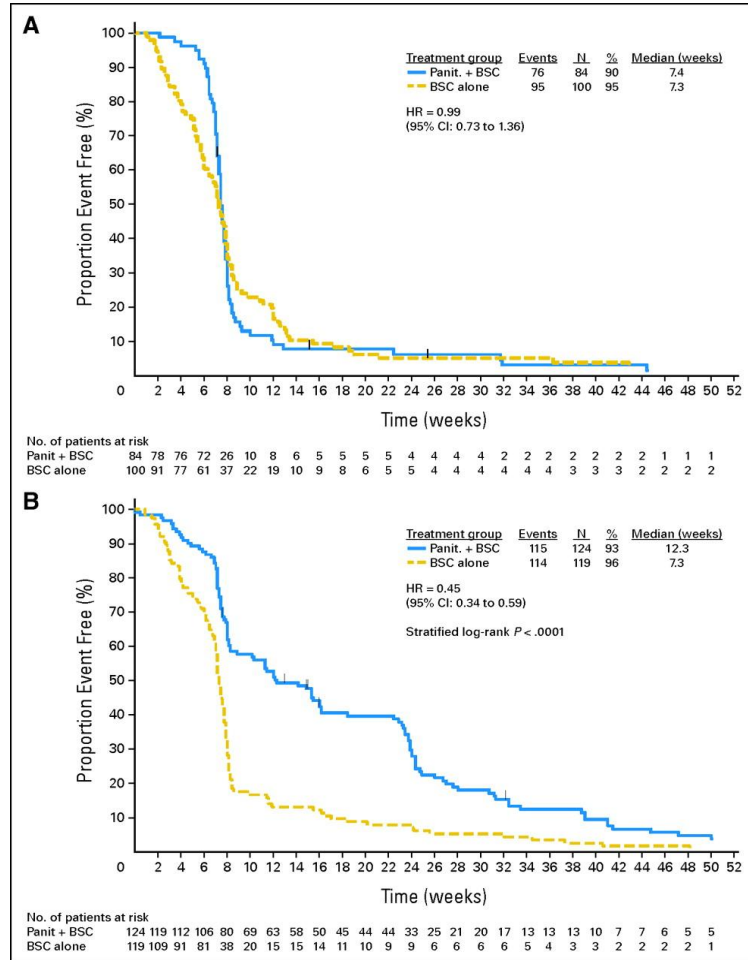
**Cetuximab (Erbix):** chimerická IgG1 MoAb proti extracelulární doméně receptoru EGFR/ERBB1/HER1. 5 x vyšší afinita oproti přirozeným ligandům (EGF, TGF $\alpha$ )

Přítomnost **aktivačních mutací genu KRAS** byla klinickými studiemi prokázána jako významná determinanta rezistence nádoru vůči působení anti-EGFR MoAb.

Pouze u pacientů s tumory, jejichž buňky obsahují **wt KRAS** lze počítat s terapeutickým úspěchem. Indikace : karcinomy hlavy a krku, metastatický kolorektální karcinom



# Progression-free survival by treatment within KRAS groups

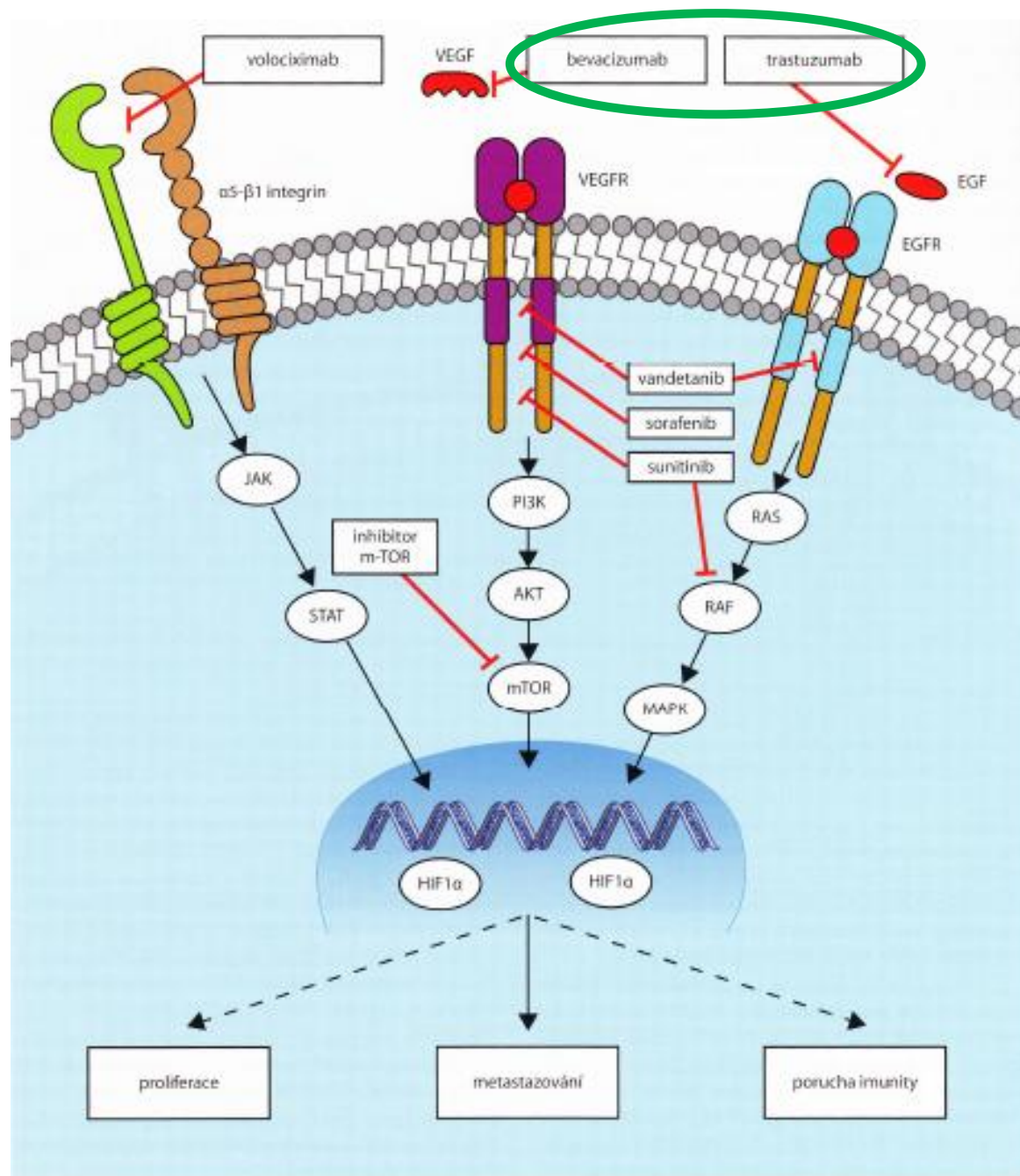


Mutant – 7.4 vs 7.3 weeks

Wild type – 12.3 vs. 7.3 weeks  
P= <0.0001

Amado, R. G. et al. J Clin Oncol; 26:1626-1634 2008





**Obr. 51** Zjednodušené schéma transdukčních kaskád spouštěných VEGF, EGF a integriny  
 Červeně jsou znázorněny zásahy různých inhibitorů.

***bevacizumab (Avastin)*** neutralizační humanizovaná MoAb proti **ligandu** VEGF

blokáda nádorové neovaskularizace -- antiangiogenní léčba

indikace :

metastatický karcinom tlustého střeva,

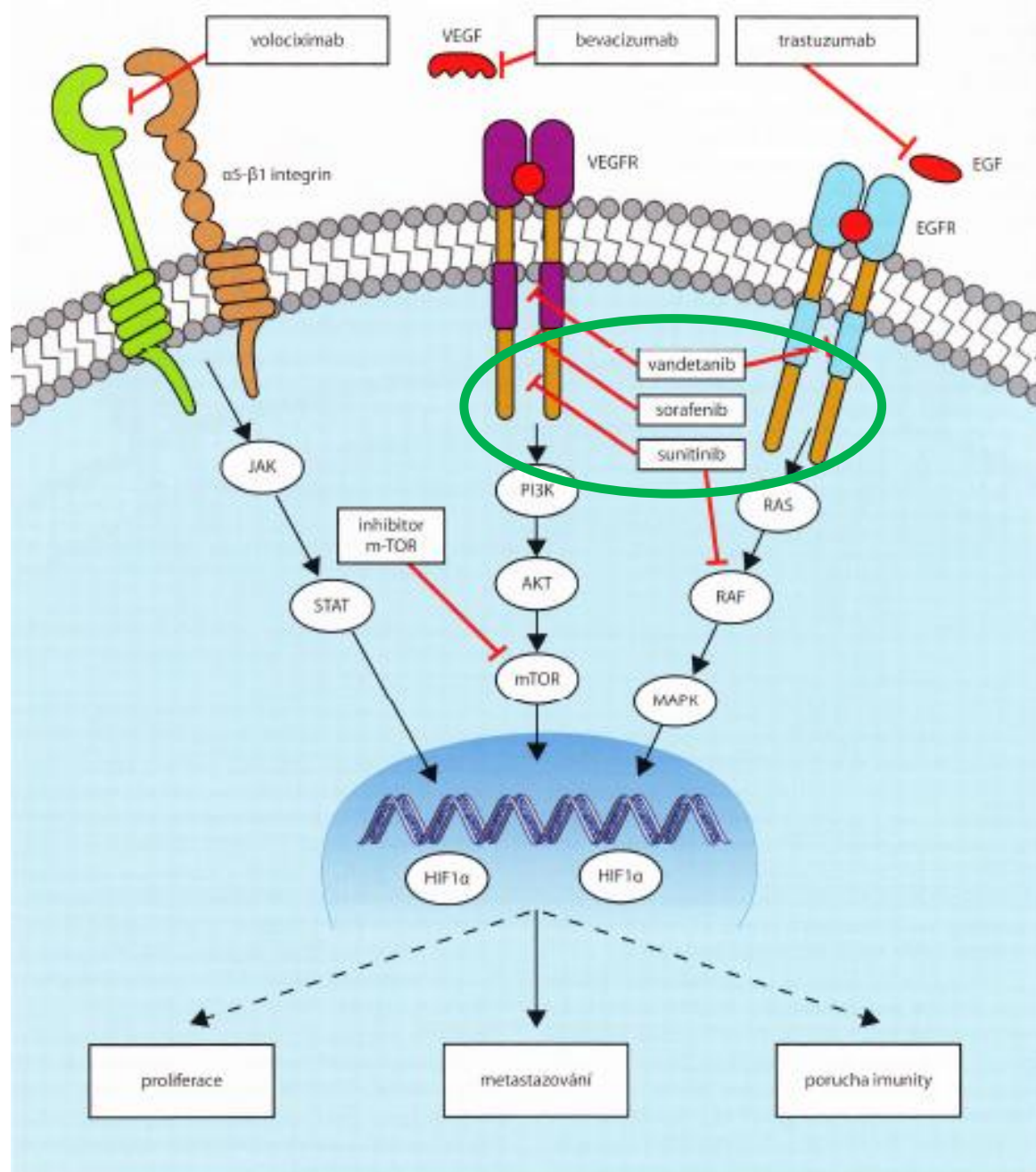
prsu , nemalobuněčný karcinom plic jiný než dlaždicového typu , karcinom ledviny

klinické studie : multifornní glioblastom , karcinom pankreatu etc.

***trastuzumab (Herceptin)*** humanizovaná MoAb proti ERBB2/HER2/NEU

zvýšená exprese u 10-30 % karcinomu prsu, dále u karcinomu ovaria, prostaty , endometria

trastuzumab brání dimerizaci s ostatními členy ERBB



**Obr. 51** Zjednodušené schéma transdukčních kaskád spouštěných VEGF, EGF a integriny. Červeně jsou znázorněny zásahy různých inhibitorů.

**Tab. 8** *Přehled inhibitorů RTK a PTK*

<b>inhibitory s převážným účinkem na EGFR/ERBB/HER</b>		
gefitinib	Iressa	EGFR/ERBB1/HER1
erlotinib	Tarceva	EGFR/ERBB1/HER1
lapatinib	Tyverb	EGFR/ERBB1/HER1, ERBB2/HER2/NEU, ERK1, ERK2, AKT
BIBW-2992	Tovok	EGFR/ERBB1/HER1, ERBB2/HER2/NEU
canertinib	–	pan-ERBB
neratinib	–	ERBB2/HER2/NEU
vandetanib	Zactima	EGFR/ERBB1/HER1, VEGFR
<b>Inhibitory s převážným účinkem na VEGFR jsou uvedeny v kapitole 11.1.2.</b>		
<b>multikinázové inhibitory</b>		
imatinib	Glivec	BCR-ABL, KIT
dasatinib	Sprycel	BCR-ABL, KIT, PDGFR
nilotinib	Tasigna	BCR-ABL, KIT, PDGFR
bosutinib	–	BCR-ABL, SRC
sunitinib	Sutent	VEGFR1–3, PDGFRA/B, KIT, RET, CSF1R
sorafenib	Nexavar	VEGFR1–3, PDGFRB, RAF (CRAF, BRAF, včetně mutovaných BRAF), KIT, RET, FLT3
lestaurtinib	–	FLT3, JAK2, NTRK1/TRKA, NTRK3/TRKC
tandutinib	–	FLT3, PDGFR, KIT

## Nemalobuněčný plicní karcinom (NSCLC) jako příklad solidního nádoru, u něhož bylo identifikováno více biologických „podskupin“, odlišně „*drugable*“ resp. s různou předpokládanou odpovědí k TKI

**Tab. 6** Molekulární aberace a implikace pro klinickou praxi

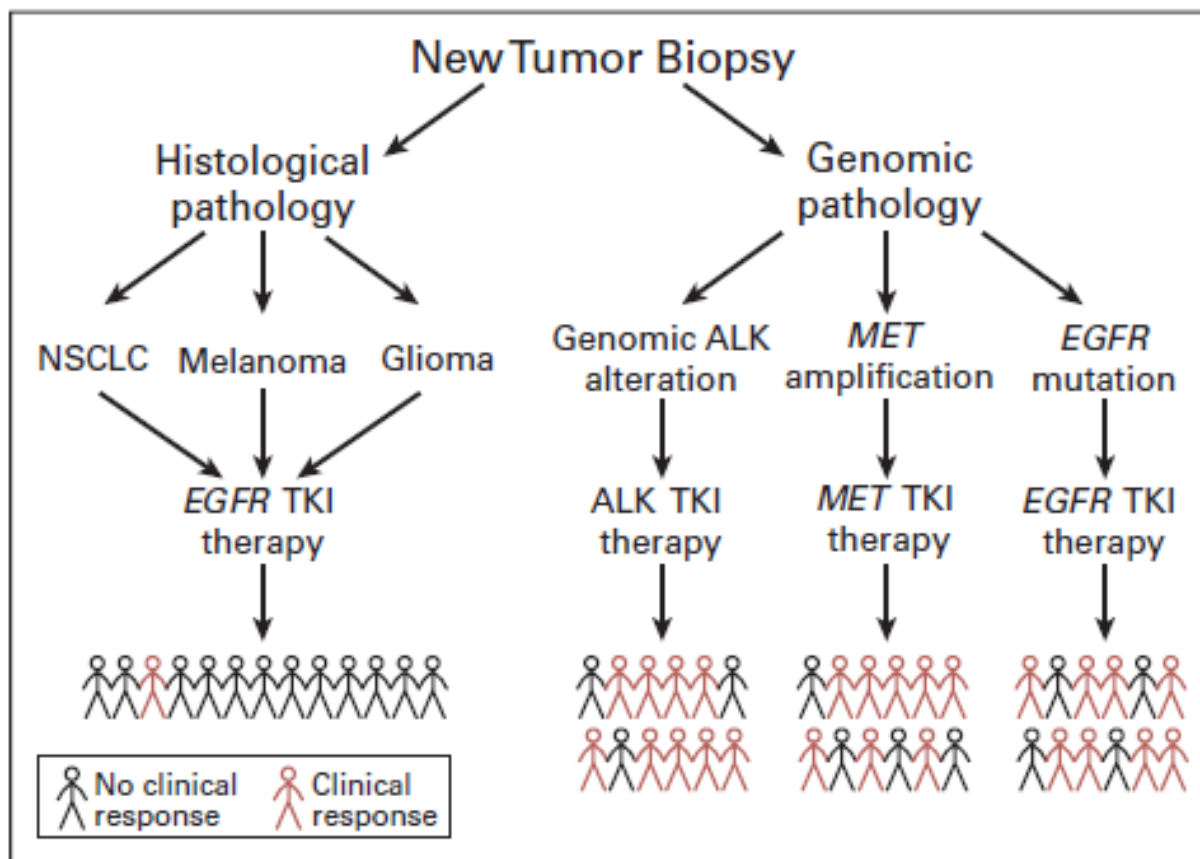
Molekulární abnormality	Frekvence výskytu u NSCLC (%)	Klinické implikace
EGFR mutace	10-30	senzitivita k EGFR TKI
EGFR zvýšený počet kopií	30-60	nejednoznačná data o senzitivitě k EGFR TKI a mAb
MET amplifikace	5-20	rezistence k EGFR TKI, horší prognóza
MET mutace	3	možný vliv na EGFR rezistenci
EML4-ALK fúze	5-7	senzitivita k ALK inhibitorům
KRAS mutace	10-30	spojena s kouřením, horší prognóza
HER2 mutace	3-10	rezistence k EGFR TKs
PIK3CA amplifikace	12	možný vliv na EGFR rezistenci
PIK3CA mutace	2-13	možný vliv na EGFR rezistenci, možná predikce léčebné odpovědi na PI3K/AKT/mTOR inhibitory
BRAF mutace	3	spojena s kouřením
IGF-1R amplifikace	27	indikuje lepší prognózu nemocných s operabilním NSCLC

**Tab. 7** Molekulární terčové struktury u NSCLC a cílené léky u adenokarcinomů

Terč	Frekvence genových aberací u adenokarcinomů (%)	Lék nebo léková skupina	SL nebo studie
<i>EGFR</i>	10–30	erlotinib gefitinib jiné TKI nebo jejich kombinace	SL SL klinická studie
<i>KRAS</i>	10–30	HSP90 inhibitory MEK inhibitory	klinická studie klinická studie
<i>EML4-ALK</i>	5–7	crizotinib HSP90 inhibitory TKI druhé generace	SL klinická studie klinická studie
<i>ROS1</i>	2	crizotinib	klinická studie
<i>BRAF</i>	3	<i>BRAF</i> inhibitory	klinická studie
<i>MET</i>	50 (pozn. všechny NSCLC, IHC overexprese)	onartuzumab crizotinib	klinická studie klinická studie

**EGFR** – receptor pro epidermální růstový faktor; **EML4-ALK** – echinoderm microtubule-associated protein-like 4-anaplastic lymphoma kinase; **IHC** – imunohistochemické; **SL** – standardní léčba; **TKI** – tyrozinkinázový inhibitor


# Prediktivní testování : predikce odpovědi na cílenou léčbu



**Fig 3.** Stratification of patients based on specific genomic features, before treatment, could yield substantially increased clinical response rates to kinase-targeted therapies compared with traditional histopathology-based stratification. NSCLC, non-small-cell lung cancer; EGFR, epidermal growth factor receptor; TKI, tyrosine kinase inhibitor; ALK, anaplastic lymphoma kinase; MET, mesenchymal-epithelial transformation factor/hepatocyte growth factor receptor.

**Registry ČOS monitorující cílenou léčbu zhoubných nádorů:** Česká onkologická společnost (ČOS) vede klinické registry pacientů léčených cílenou biologickou léčbou v Komplexních onkologických centrech (KOC). Díky registrům je možno hodnotit přínos a bezpečnost léčby. Zadávání údajů do registrů není povinné, ale přesto v nich jsou zaznamenány informace o více než 90 % pacientů. Registry poskytují dostatek ověřených důkazů o tom, že nákladnou léčbou se v onkologii neplýtvá a je podávána podle hesla „správná léčba správnému pacientovi“.

> Napište nám  
**OTHER LANGUAGES**  
> English

 MU Institut  
biostatistiky  
a analýz

 Masarykova  
univerzita



#### **Breast**

Klinický registr patientek s karcinomem prsu, které jsou léčeny trastuzumabem (Herceptin®), lapatinibem (Tyverb®) a/nebo bevacizumabem (Avastin®).

[:: Další informace](#)



#### **Corect**

Klinický registr pacientů s kolorektálním karcinomem (CRC), kteří jsou léčeni cetuximabem (Erbitux®), bevacizumabem (Avastin®) a/nebo panitumumabem (Vectibix®).

[:: Další informace](#)



#### **Erbitux**

Klinický registr pacientů s lokálně pokročilým karcinomem hlavy a krku, kteří jsou léčeni cetuximabem (Erbitux®).

[:: Další informace](#)



#### **Pemetrexed**

Klinický registr pacientů s maligním pleurálním mezoteliomem, kteří jsou léčeni pemetrexedem (Alimta®).

[:: Další informace](#)



#### **reGISTer**

Registr pro sběr epidemiologických a klinických dat pacientů s gastrointestinálním stromálním tumorem (GIST), v jehož rámci je mj. monitorována léčba imatinibem (Glivec®) a sunitinibem (Sutent®).



GRADA

NOVÁ PROTINÁDOROVÁ  
LÉČIVA A LÉČEBNÉ  
STRATEGIE  
V ONKOLOGII

Pavel Klener  
Pavel Klener jr.