

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



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 nitrózomocoviny,
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

vinka 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)

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

*Ale: v reálném životě
neexistuje ani ideální cílené
terapeutikum*

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)

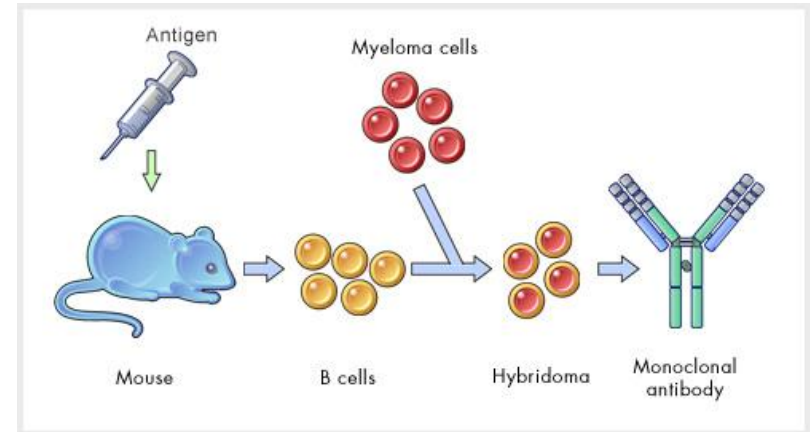
- „toxiny a antitoxiny“ jako chemické substance
- **koncept "magic bullet,"**
- **autoimunita jako "horror autotoxicus"**
- Nobelova cena v roce 1908

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

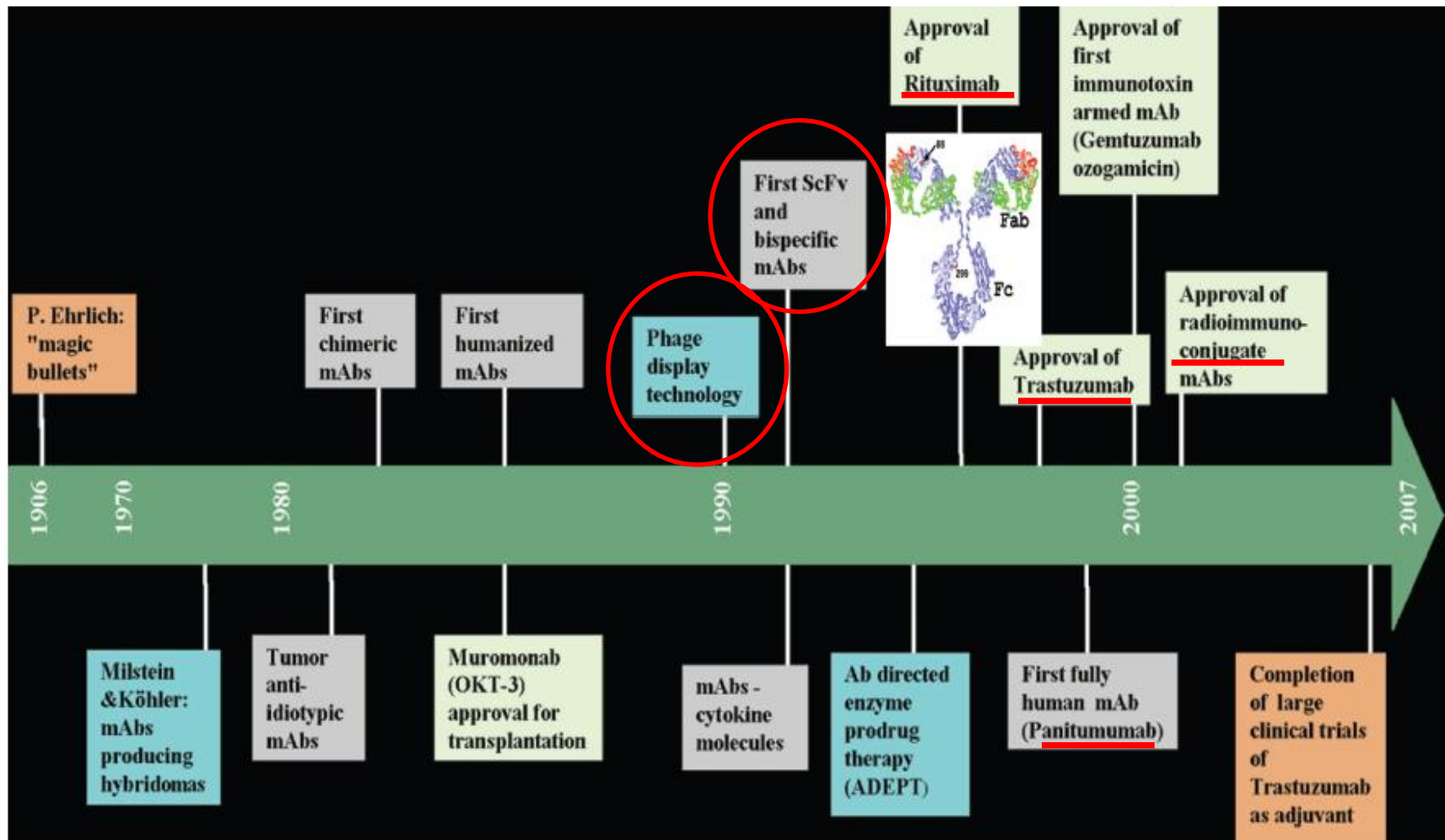
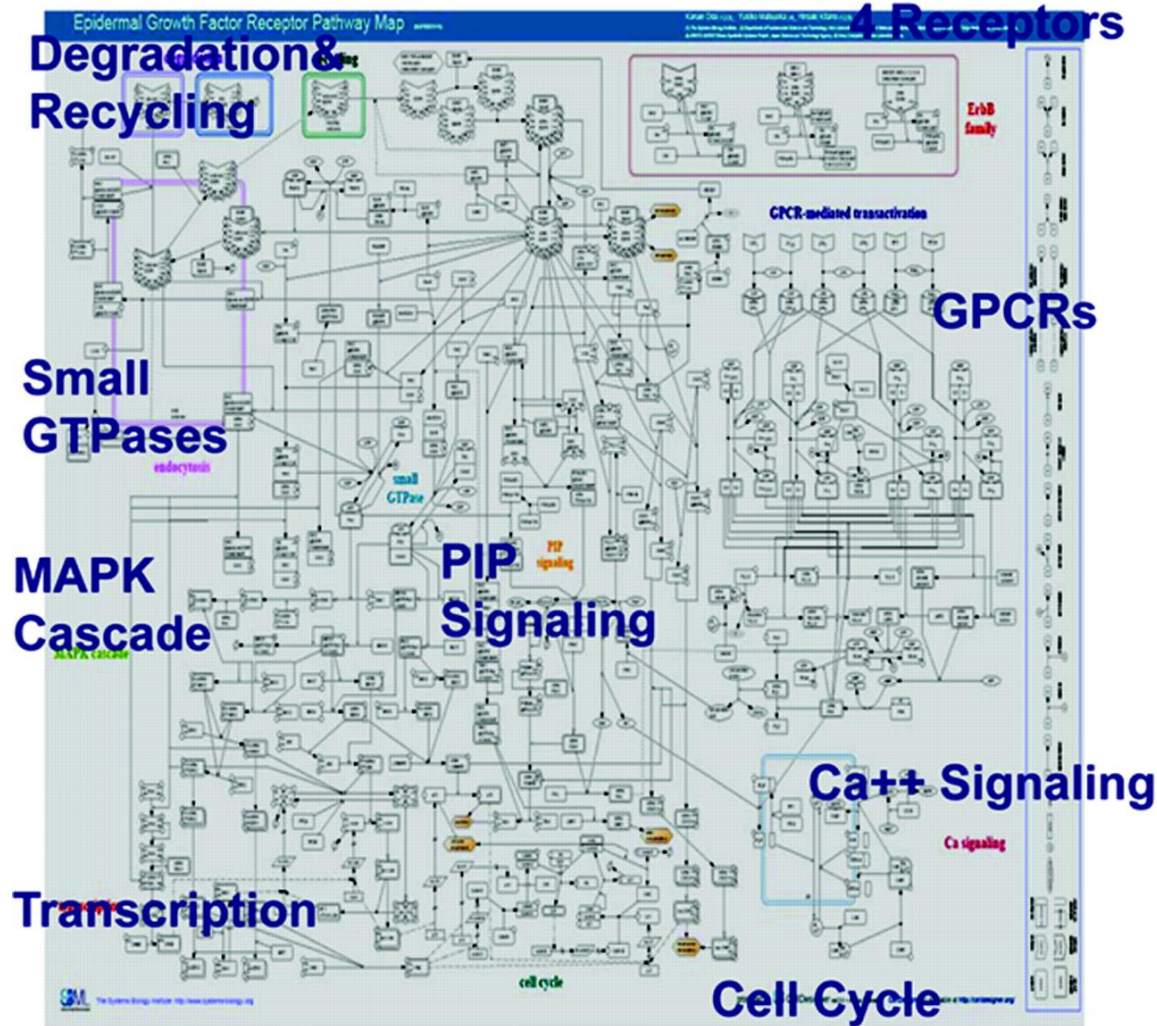


Figure 1. The revolution of molecular targeted cancer therapy.

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.

Signaling complexity: The engineering perspective.



Yarden Y The Oncologist 2011;16:23-29

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

rituximab

(Mabthera, fy Roche)

-anti-CD20 chimerická IgG1 MoAb

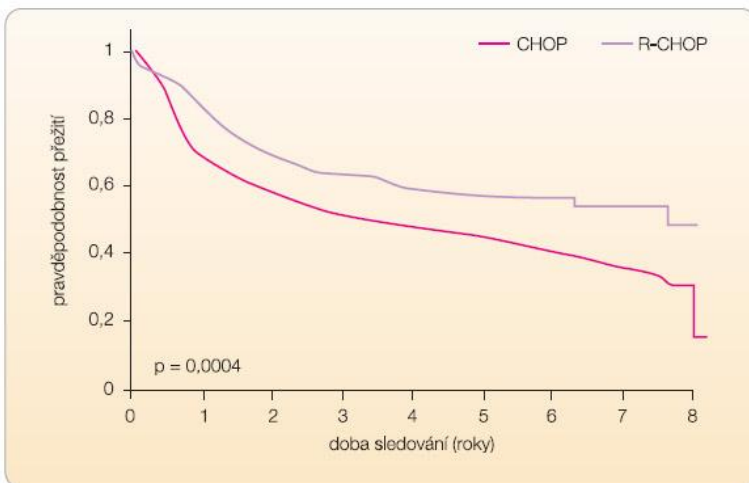
- 1997: 1. schválená MoAb k terapii maligních onemocnění (B-NHL)

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

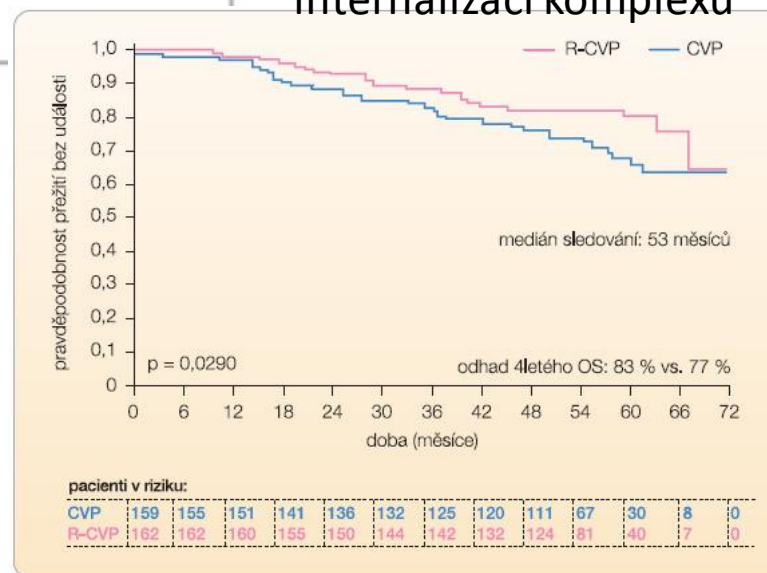
- po vazbě nedochází k internalizaci komplexu

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



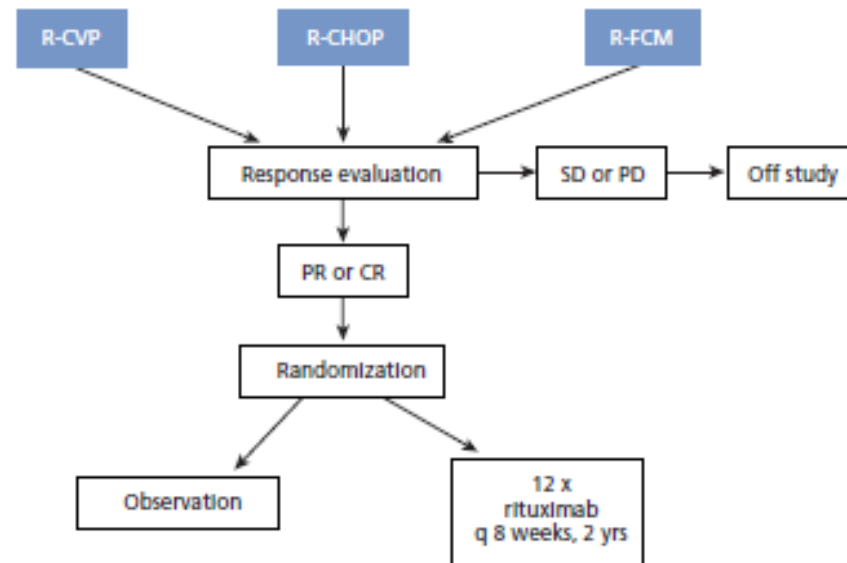
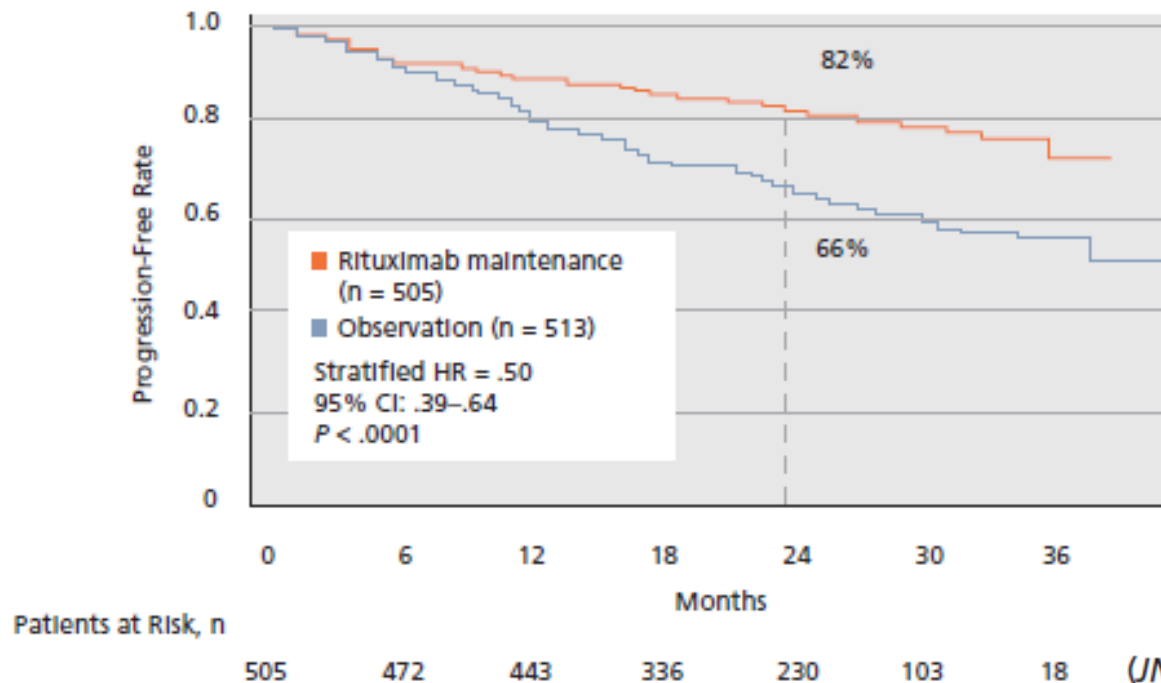
Graf 3 Srovnání celkového přežití nepředléčených pacientů s difúzním velkobuněčným B lymfomem léčených režimem CHOP vs. R-CHOP (rituximab, cyklofosamid, doxorubicin, vinkristin, prednison) ve studii GELA LNH 98.5; podle [15] – Feugier, et al., 2005.

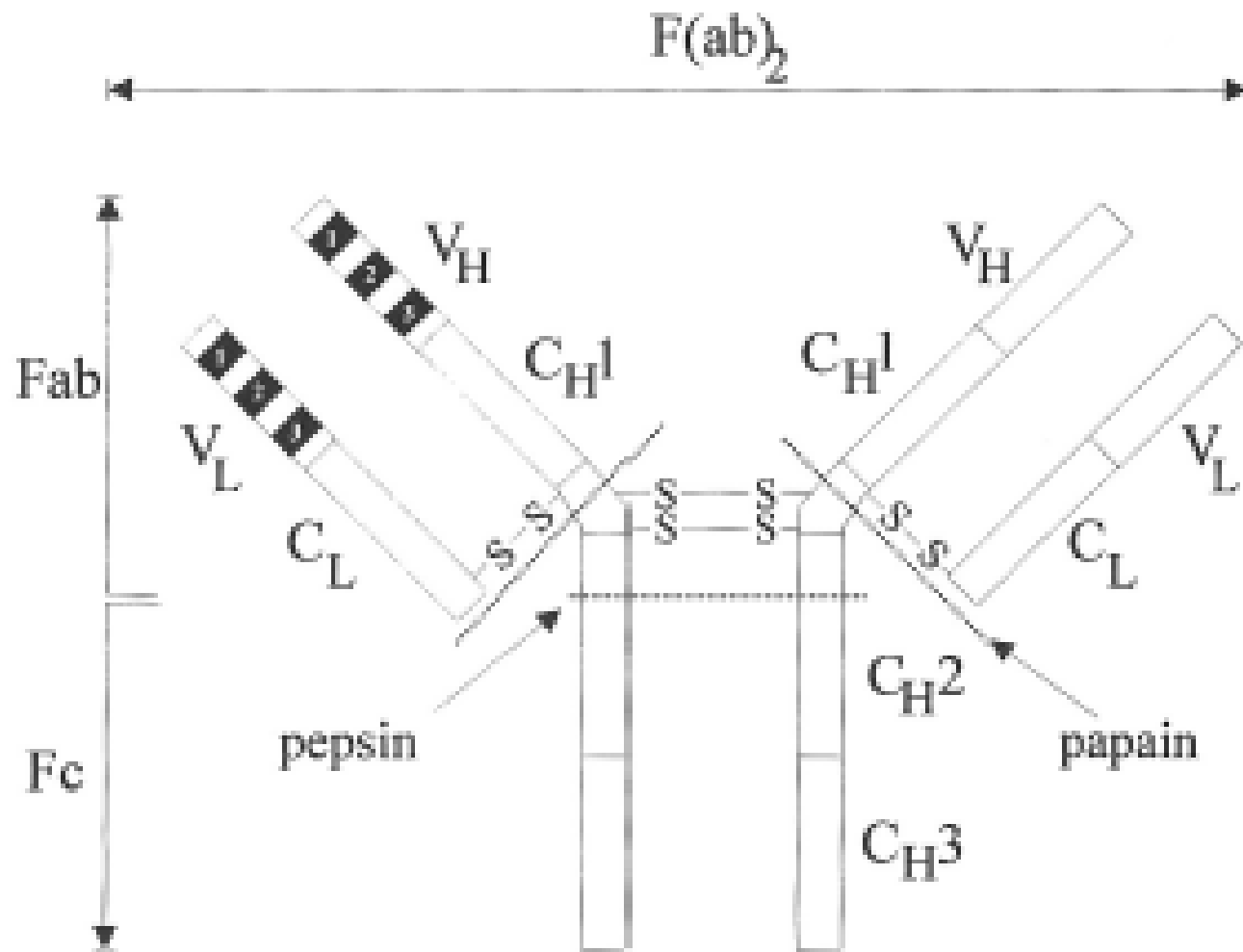


Graf 1 Srovnání celkového přežití (OS) nepředléčených pacientů s folikulárním lymfomem léčených režimem CVP vs. R-CVP (rituximab, cyklofosamid, vinkristin, prednison); podle [12] – Marcus, et al., 2006.

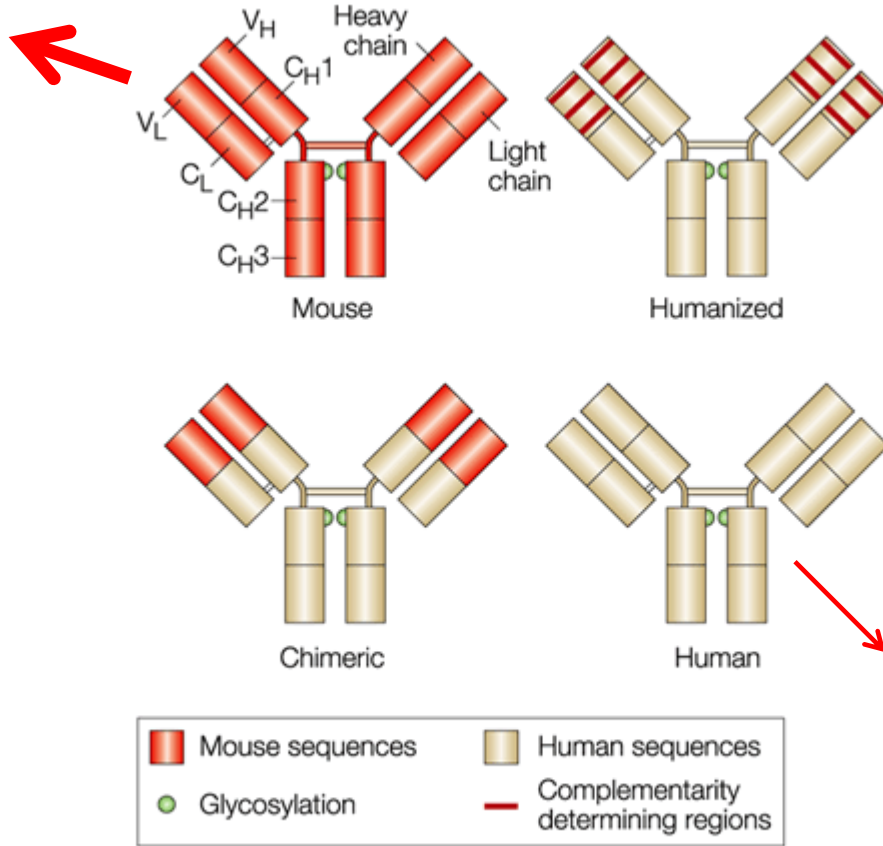
A

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

**B**



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)

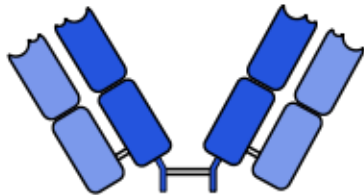
Pozn. Phase 2 studie ve FN Brno, u pacientů s chronickou lymfocytární leukémií (CLL)

Monospecifické protilátky:



Fab

(fragment antigen binding)



F(ab')₂

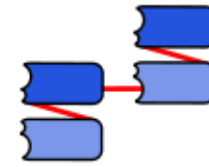


Fab'



scFv

(single-chain
variable fragment)



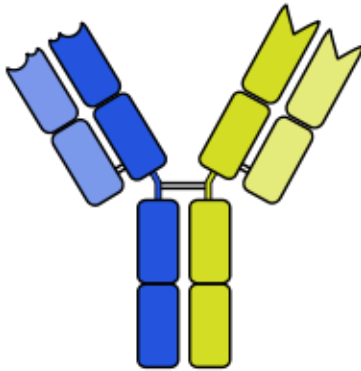
di-scFv



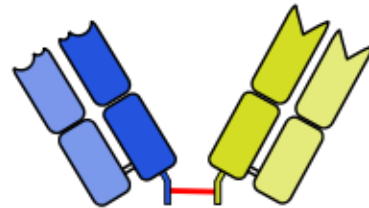
sdAb

(single domain
antibody)

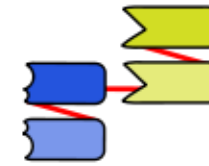
Bispecifické protilátky



trifunctional antibody



chemically linked
F(ab')₂



BiTE

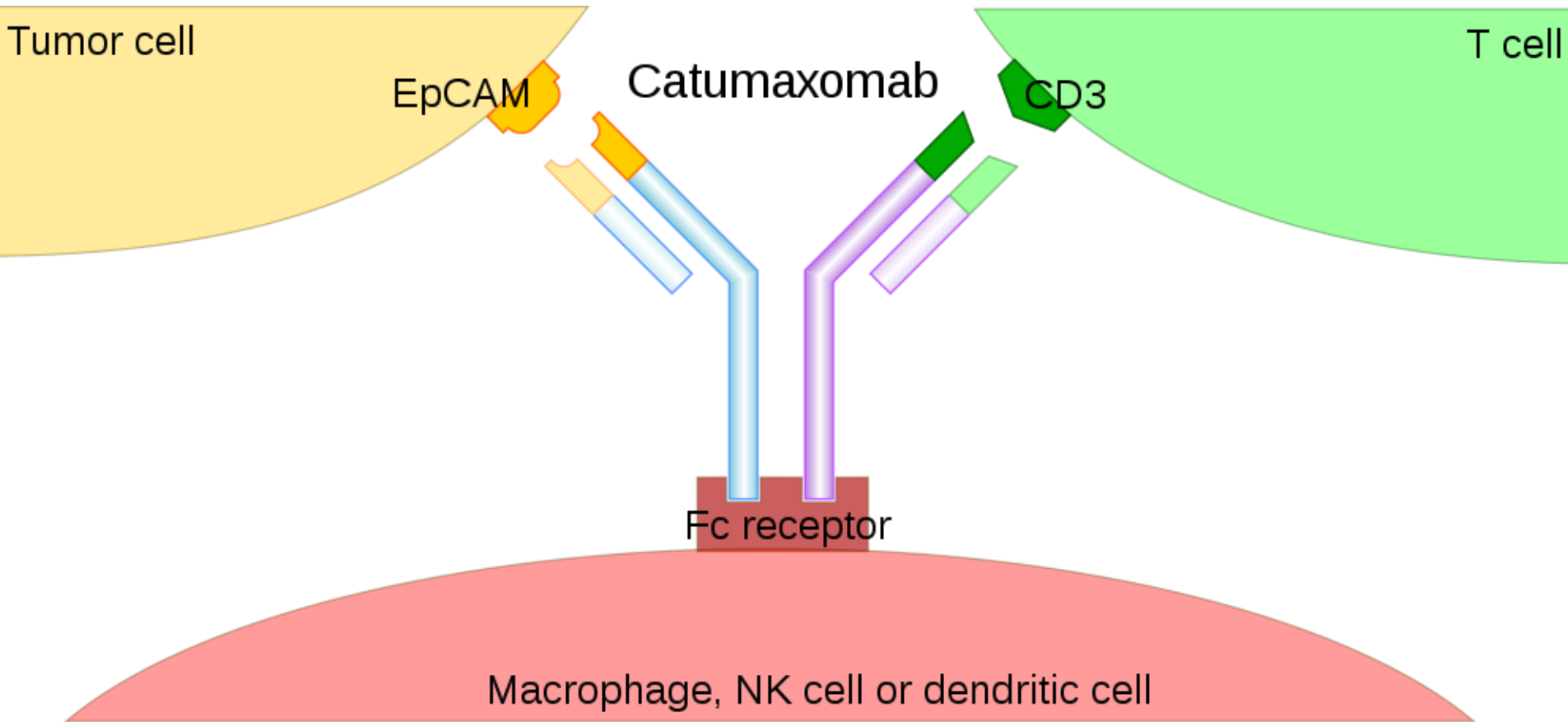
(bi-specific T-cell engager)

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

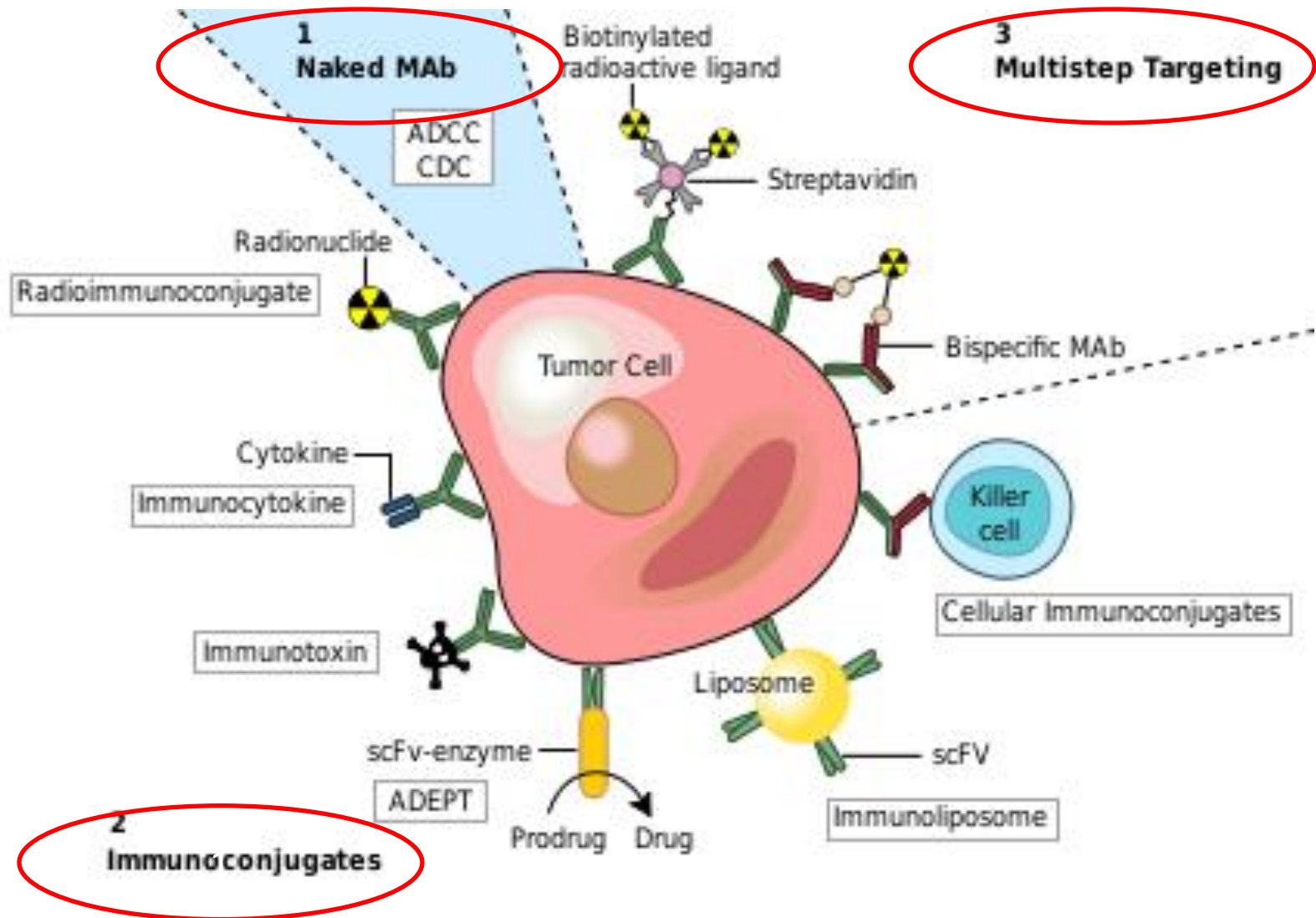
bispecific antibodies: trifunctional antibody, chemically linked F(ab')₂, bi-specific T-cell engager)

Příklad bispecifické trifunkční protilátky: *např. catumaxomab (Removab[®])*

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



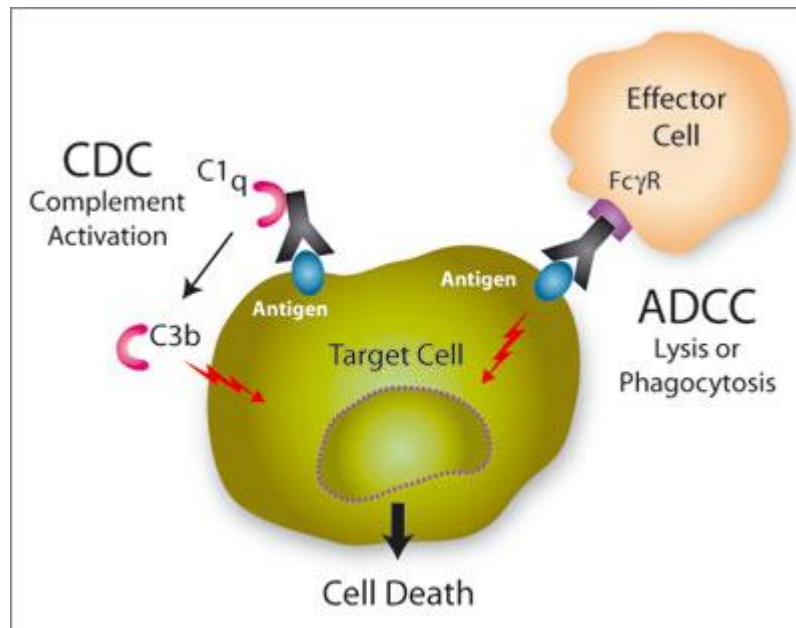
Pozn. ADEPT : Antibody-directed enzyme prodrug therapy

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

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

protilátka	obchodní přípravek	cílová struktura
rituximab	MabThera	CD20
galiximab	Primatized	CD80
lumiliximab	Lucid	CD23
brentuximab vedotin (SGN-35)	–	CD30 *)
basiliximab	Simulect	CD25
cetuximab	Erbitux	EGFR/ERBB1/HER1
volociximab	–	$\alpha 5$ - $\beta 1$ Integrin
81C6 (¹²⁵ 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
bevacizumab	Avastin	VEGF
ranibizumab	Lucentis	VEGF
trastuzumab	Herceptin	ERBB2/HER2/NEU
pertuzumab	Omnitarg	ERBB2/HER2/NEU
nimotuzumab	Theraloc	EGFR/ERBB1/HER1
alemtuzumab	MabCampath	CD52
lintuzumab	Zamyl	CD33
đacetuzumab (SGN-40)	-	CD40
epratuzumab	-	CD22
veltuzumab	-	CD20
apolizumab	Remitogen	HLA-DR
milatuzumab	-	CD74
daclizumab	Zenapax	IL2R
tocilizumab	Actemra	IL6R
mepolizumab	Bosatria	IL5
labetuzumab (¹³¹ I)	-	CEA, CIDE
gemtuzumab ozogamicin *)	Mylotarg	CD33
inotuzumab ozogamicin *)	-	CD22
tacatuzumab tetraxetan **) (⁹⁰ Yt)	-	AFP

*) protilátky konjugované s kalicheamycinem

**) protilátka konjugovaná s ytriem ⁹⁰Yt

Generic naming formula:

Name = prefix + substem(s) + stem

variable

-mab	<u>m</u> onoclonal <u>a</u> ntib <u>o</u> dy
-ib	small molecule with inhib <u>i</u> tory properties

Monoclonal antibodies

	<i>Target</i>		<i>Source</i>
-ci(r)-	circulatory system	-ximab	chimeric human-mouse
-li(m)-	immune system	-zumab	humanized mouse
-t(u)-	tumor	-mumab	fully human

Small molecules

-tinib	tyrosine kinase inhibitor
-zomib	proteasome inhibitor
-ciclib	cyclin-dependent kinase inhibitor
-parib	poly ADP-ribose polymerase inhibitor

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			

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

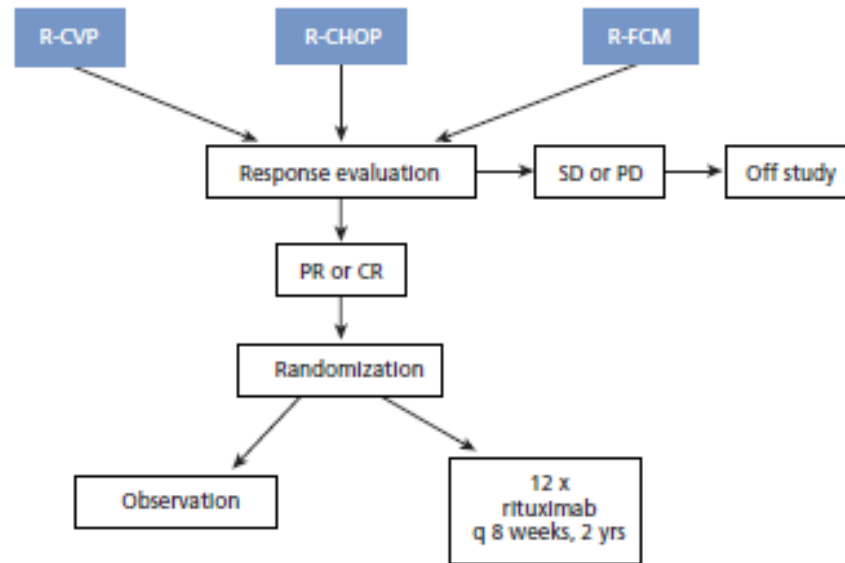
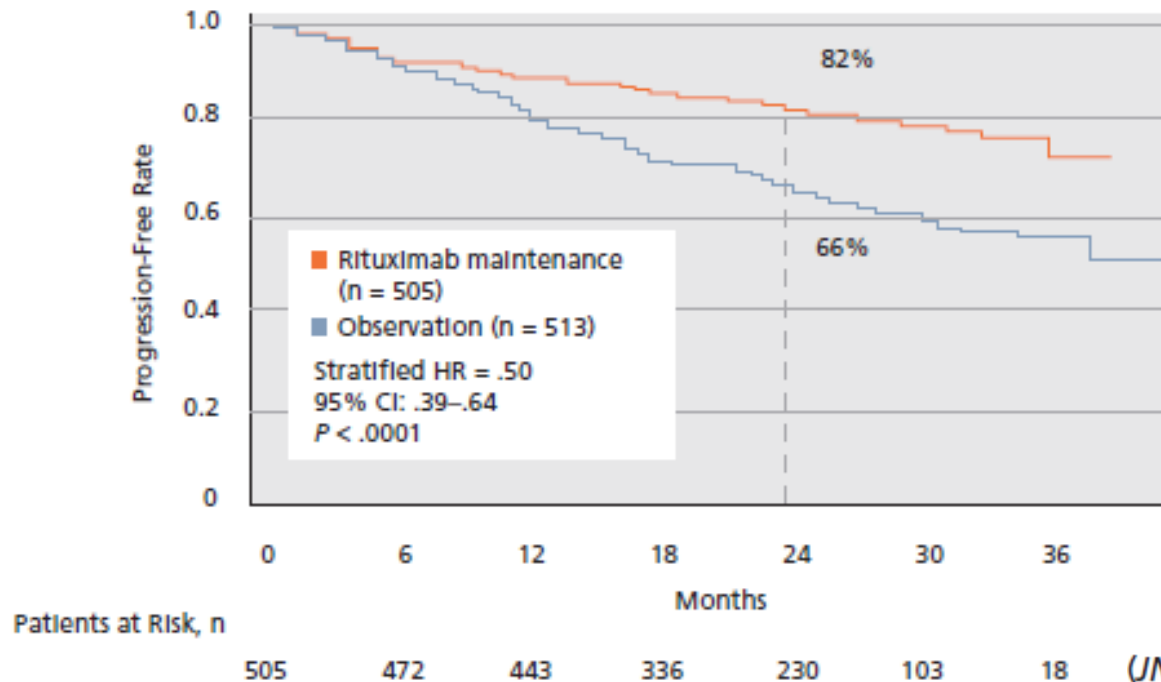
Vzácně těžká alergické reakce , srdeční zástava, syndrom akutní lýzy nádoru

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

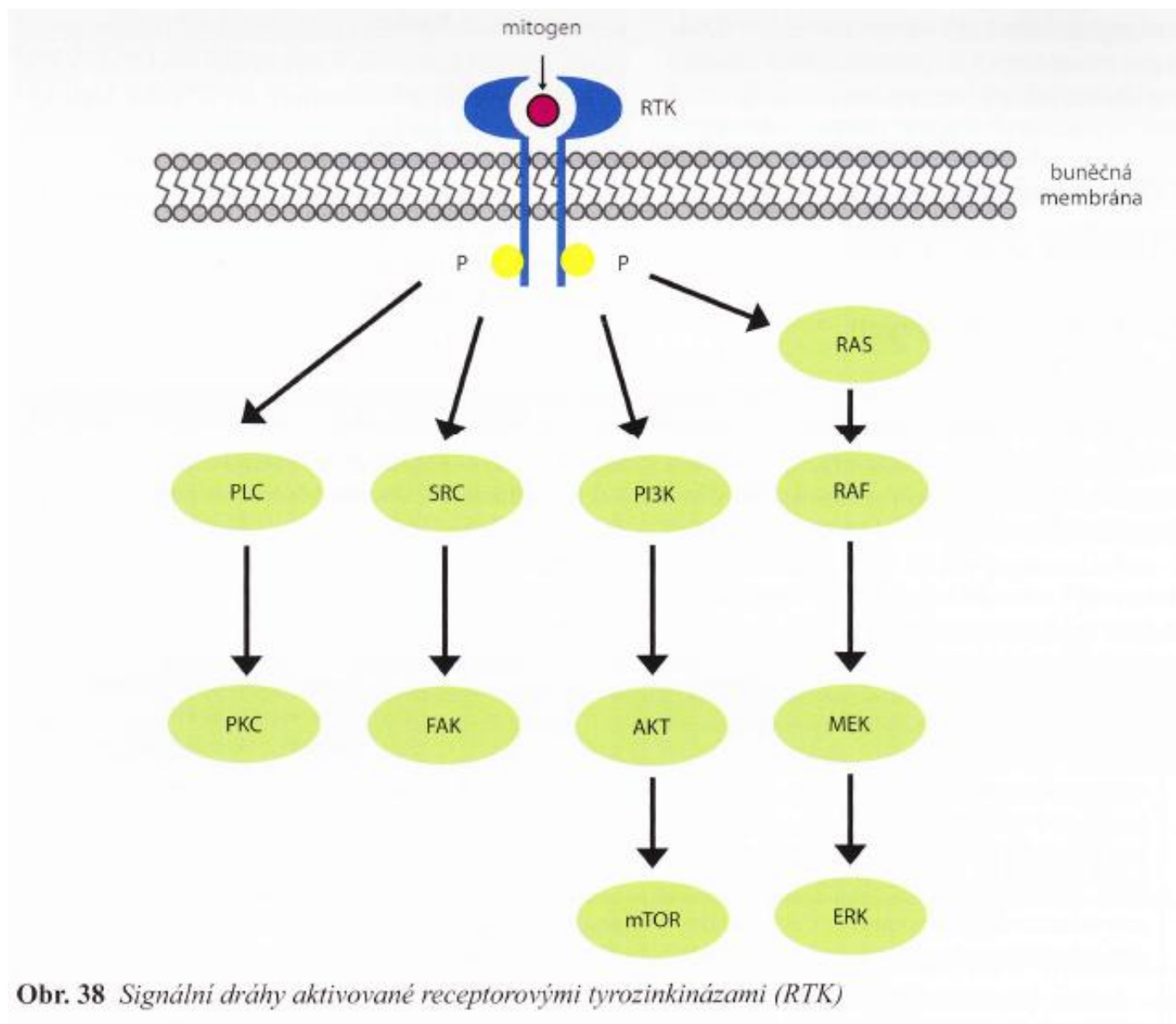
subkutánní podání

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 kinázám(1)



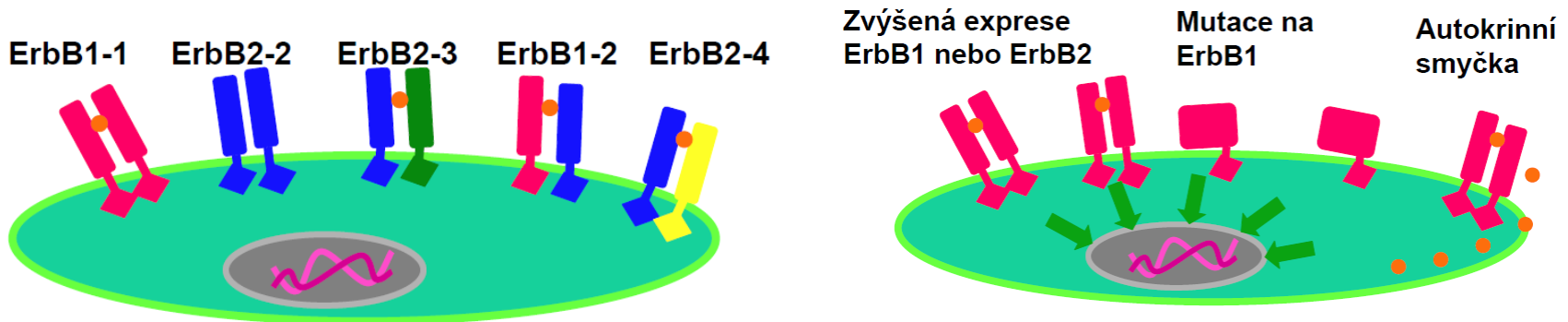
Tab. 7 Přehled vybraných receptorových tyrozin kináz

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

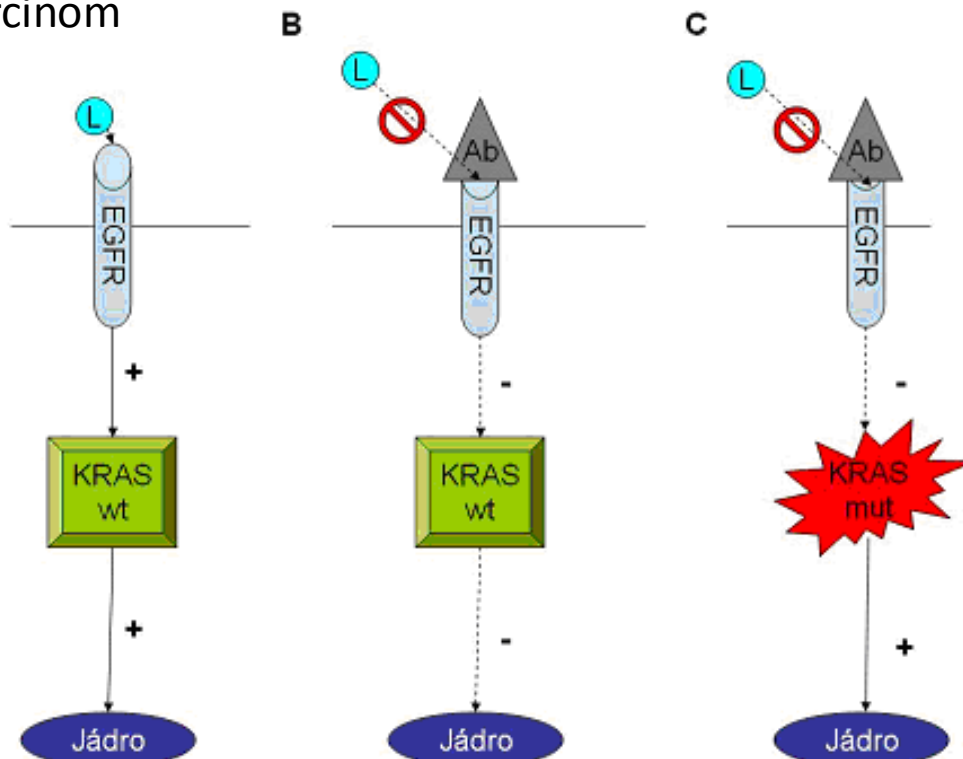
- ErbB1 (EGFR) zodpovědný za regulaci normálního buněčného růstu
- Porucha ErbB1 vede k neregulovatelné proliferaci a potenciální malignizaci procesu
- ErbB2 pomalu aktivovatelný, dlouhodobý vliv na proliferaci
- ErbB3 a ErbB4 heterodimerizují s jinými ErbB receptory



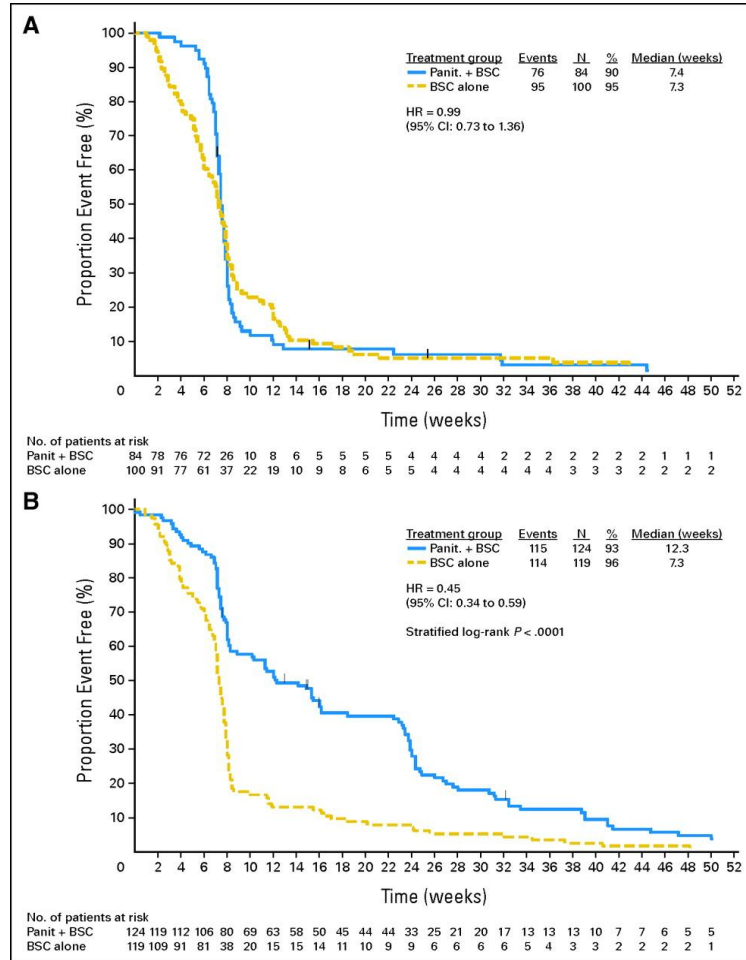
Cetuximab (Erbitux): chimerická IgG1 MoAb proti extracelulární doméně receptoru EGFR/ERBB1/HER1. 5 x vyšší afinita oproti přirozeným ligandům (EGF, TGF α)

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



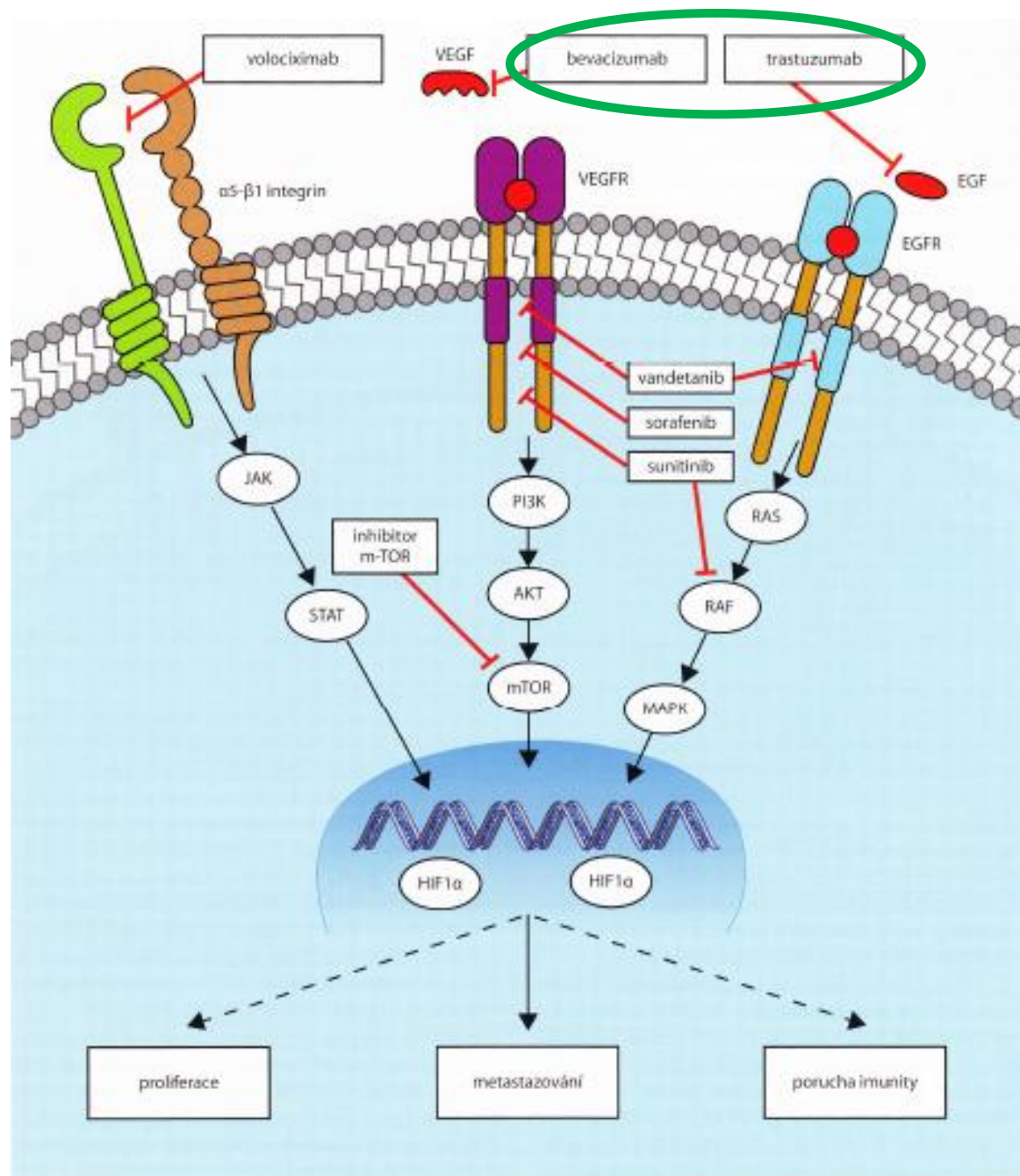
Progression-free survival by treatment within KRAS groups



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,

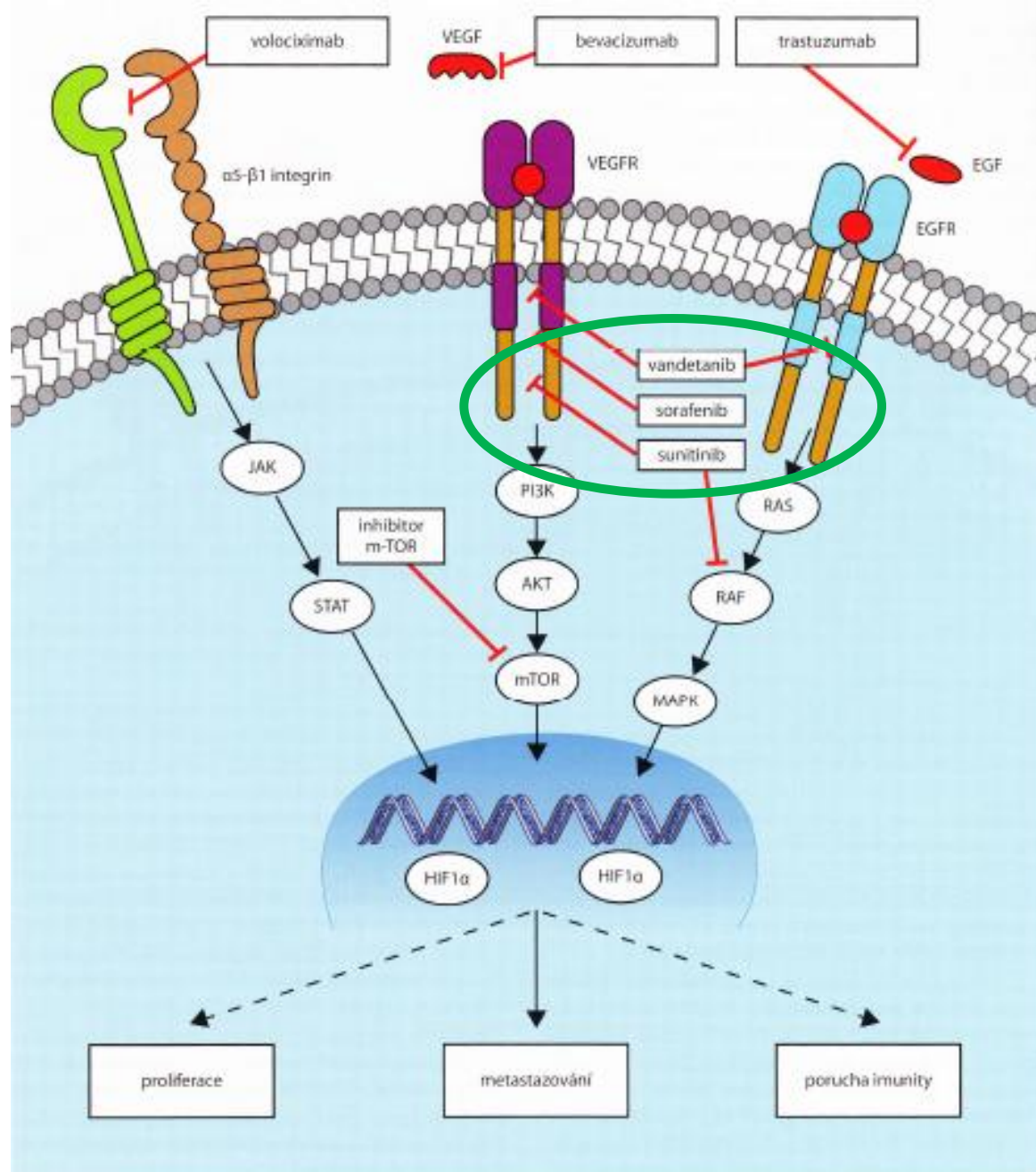
prsu, nemalobuněčný karcinom plic jiný než dlaždicového typu, karcinom ledviny

klinické studie: multiforní 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*

inhibitory s převážným účinkem na EGFR/ERBB/HER		
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
Inhibitory s převážným účinkem na VEGFR jsou uvedeny v kapitole 11.1.2.		
multikinázové inhibitory		
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

Agent	Target(s)	FDA-approved indication
Ado-trastuzumab emtansine (Kadcyla)	HER2 (ERBB2/neu)	•Breast cancer (HER2+)
Afatinib (Gilotrif)	EGFR (HER1/ERBB1), HER2 (ERBB2/neu)	•Non-small cell lung cancer (with EGFR exon 19 deletions or exon 21 substitution (L858R) mutations)
Aldesleukin (Proleukin)		•Renal cell carcinoma •Melanoma
Alemtuzumab (Campath)	CD52	•B-cell chronic lymphocytic leukemia
Axitinib (Inlyta)	KIT, PDGFR β , VEGFR1/2/3	•Renal cell carcinoma
Belimumab (Benlysta)	BAFF	•Lupus erythematosus
Bevacizumab (Avastin)	VEGF ligand	•Colorectal cancer •Glioblastoma •Non-small cell lung cancer •Renal cell carcinoma
Bortezomib (Velcade)	Proteasome	•Multiple myeloma Mantle cell lymphoma

Bosutinib (Bosulif)	ABL	<ul style="list-style-type: none"> •Chronic myelogenous leukemia (Philadelphia chromosome positive)
Brentuximab vedotin (Adcetris)	CD30	<ul style="list-style-type: none"> •Hodgkin lymphoma •Anaplastic large cell lymphoma
Cabozantinib (Cometriq)	FLT3, KIT, MET, RET, VEGFR2	<ul style="list-style-type: none"> •Medullary thyroid cancer
Canakinumab (Ilaris)	IL-1 β	<ul style="list-style-type: none"> •Juvenile idiopathic arthritis •Cryopyrin-associated periodic syndromes
Carfilzomib (Kyprolis)	Proteasome	<ul style="list-style-type: none"> •Multiple myeloma
Cetuximab (Erbix)	EGFR (HER1/ERBB1)	<ul style="list-style-type: none"> •Colorectal cancer (KRAS wild type) •Squamous cell cancer of the head and neck
Crizotinib (Xalkori)	ALK, MET	<ul style="list-style-type: none"> •Non-small cell lung cancer (with ALK fusion)
Dabrafenib (Tafinlar)	BRAF	<ul style="list-style-type: none"> •Melanoma (with BRAF V600 mutation)
Dasatinib (Sprycel)	ABL	<ul style="list-style-type: none"> •Chronic myelogenous leukemia (Philadelphia chromosome positive) •Acute lymphoblastic leukemia (Philadelphia chromosome positive)
Denosumab (Xgeva)	RANKL	<ul style="list-style-type: none"> •Giant cell tumor of the bone

Erlotinib (Tarceva)	EGFR (HER1/ERBB1)	<ul style="list-style-type: none"> •Non-small cell lung cancer •Pancreatic cancer
Everolimus (Afinitor)	mTOR	<ul style="list-style-type: none"> •Pancreatic neuroendocrine tumor •Renal cell carcinoma •Nonresectable subependymal giant cell astrocytoma associated with tuberous sclerosis •Breast cancer (HR+, HER2-)
Gefitinib (Iressa)	EGFR (HER1/ERBB1)	•Non-small cell lung cancer with known prior benefit from gefitinib (limited approval)
Ibritumomab tiuxetan (Zevalin)	CD20	•Non-Hodgkin's lymphoma
Ibrutinib (Imbruvica)	BTK	<ul style="list-style-type: none"> •Mantle cell lymphoma •Chronic lymphocytic leukemia
Imatinib (Gleevec)	KIT, PDGFR, ABL	<ul style="list-style-type: none"> •GI stromal tumor (KIT+) •Dermatofibrosarcoma protuberans •Multiple hematologic malignancies including Philadelphia chromosome-positive ALL and CML
Ipilimumab (Yervoy)	CTLA-4	•Melanoma
Lapatinib (Tykerb)	HER2 (ERBB2/neu), EGFR (HER1/ERBB1)	•Breast cancer (HER2+)
Nilotinib (Tasigna)	ABL	•Chronic myelogenous leukemia (Philadelphia chromosome)

Obinutuzumab (Gazyva)	CD20	•Chronic lymphocytic leukemia
Ofatumumab (Arzerra, HuMax-CD20)	CD20	•Chronic lymphocytic leukemia
Panitumumab (Vectibix)	EGFR (HER1/ERBB1)	•Colorectal cancer (KRAS wild type)
Pazopanib (Votrient)	VEGFR, PDGFR, KIT	•Renal cell carcinoma
Pertuzumab (Perjeta)	HER2 (ERBB2/neu)	•Breast cancer (HER2+)
Ponatinib (Iclusig)	ABL, FGFR1-3, FLT3, VEGFR2	•Chronic myelogenous leukemia •Acute lymphoblastic leukemia (Philadelphia chromosome positive)
Regorafenib (Stivarga)	KIT, PDGFR β , RAF, RET, VEGFR1/2/3	•Colorectal cancer •Gastrointestinal stromal tumors
Rituximab (Rituxan, Mabthera)	CD20	•Non-Hodgkin's lymphoma •Chronic lymphocytic leukemia •Rheumatoid arthritis •Granulomatosis with polyangiitis
Romidepsin (Istodax)	HDAC	•Cutaneous T-cell lymphoma •Peripheral T-cell lymphoma

Ruxolitinib (Jakafi)	JAK1/2	•Myelofibrosis
Sipuleucel-T (Provenge)		•Prostate cancer
Sorafenib (Nexavar)	VEGFR, PDGFR, KIT, RAF	•Hepatocellular carcinoma •Renal cell carcinoma •Thyroid carcinoma
Temsirolimus (Torisel)	mTOR	•Renal cell carcinoma
Tocilizumab (Actemra)	IL-6R	•Rheumatoid arthritis •Juvenile idiopathic arthritis
Tofacitinib (Xeljanz)	JAK3	•Rheumatoid arthritis
Tositumomab (Bexxar)	CD20	•Non-Hodgkin's lymphoma
Trametinib (Mekinist)	MEK	•Melanoma (with BRAF V600 mutation)
Trastuzumab (Herceptin)	HER2 (ERBB2/neu)	•Breast cancer (HER2+) •Gastric cancer (HER2+)

Vandetanib (Caprelsa)	EGFR (HER1/ERBB1), RET, VEGFR2	•Medullary thyroid cancer
Vemurafenib (Zelboraf)	BRAF	•Melanoma (with BRAF V600 mutation)
Vismodegib (Erivedge)	PTCH, Smoothened	•Basal cell carcinoma
Vorinostat (Zolinza)	HDAC	•Cutaneous T-cell lymphoma
Ziv-aflibercept (Zaltrap)	PIGF, VEGFA/B	•Colorectal cancer

some interesting new drugs



EUROPEAN MEDICINES AGENCY

Midostaurin: multi TK inhibitor PKCa, VEGFR2, C-kit, PDGFR, FLT3

Blinatumomab: novel bispecific construct – reacts simultaneously to normal CD3+ T cells and CD19+ ALL cells, followed by T cell-mediated cytotoxicity (BiTE mechanism)

Ponatinib: inhibition of all known variants of the BCR-ABL fusion protein and other TK including FLT3, FGFR, SRC, VEGFR, c-KIT and PDGFR

Axitinib: multiple tyrosine kinase inhibitor, more potent inhibitor of VEGF receptors than Avastin, targeting pan-VEGF (R1, R2, R3), PDGFR+cKIT

Cabazitaxel: novel taxane, two key advantages - ability to cross the blood-brain-barrier and to overcome drug resistance

Crizotinib: tyrosine kinase inhibitor targeting the product of ALK and the product of MET (neuroblastoma, ALCL)

Azacitidine: two mechanisms; inhibition of DNA methyltransferase at low doses - hypomethylation of DNA, and direct cytotoxicity in abnormal hematopoietic cells at high doses

Vandetanib inhibitor of the tyrosine kinase activity of VEGFR-2, an endothelial cell receptor for VEGF, EGFR and the RET tyrosine kinase.

TH-302 nitroimidazole-linked prodrug. Under hypoxic conditions releases bromo-isophosphoramidate mustard (Br-IPM), a DNA crosslinking agent

Obitunumab – anti CD 20, higher affinity than rituximab

Cobimetinib: MEK 1/2 inhibition, Ras/Raf/MEK pathway

Many more... > 800 anti-cancer drugs waiting...

Prof. Štěřba, personal communication

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
IBA

Masarykova
univerzita
M



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 (Erbix®), bevacizumabem (Avastin®) a/nebo panitumumabem (Vectibix®).

:: [Další informace](#)



Erbix

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

:: [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®).

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

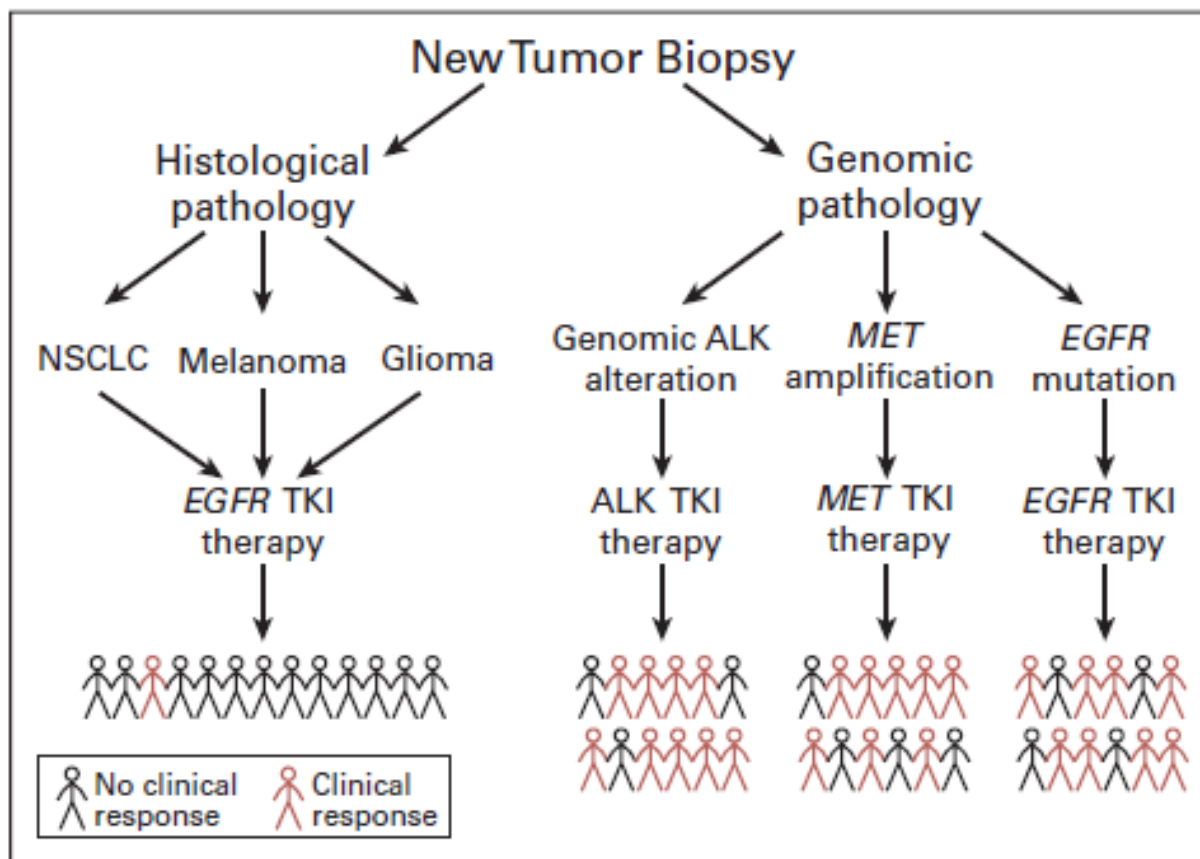
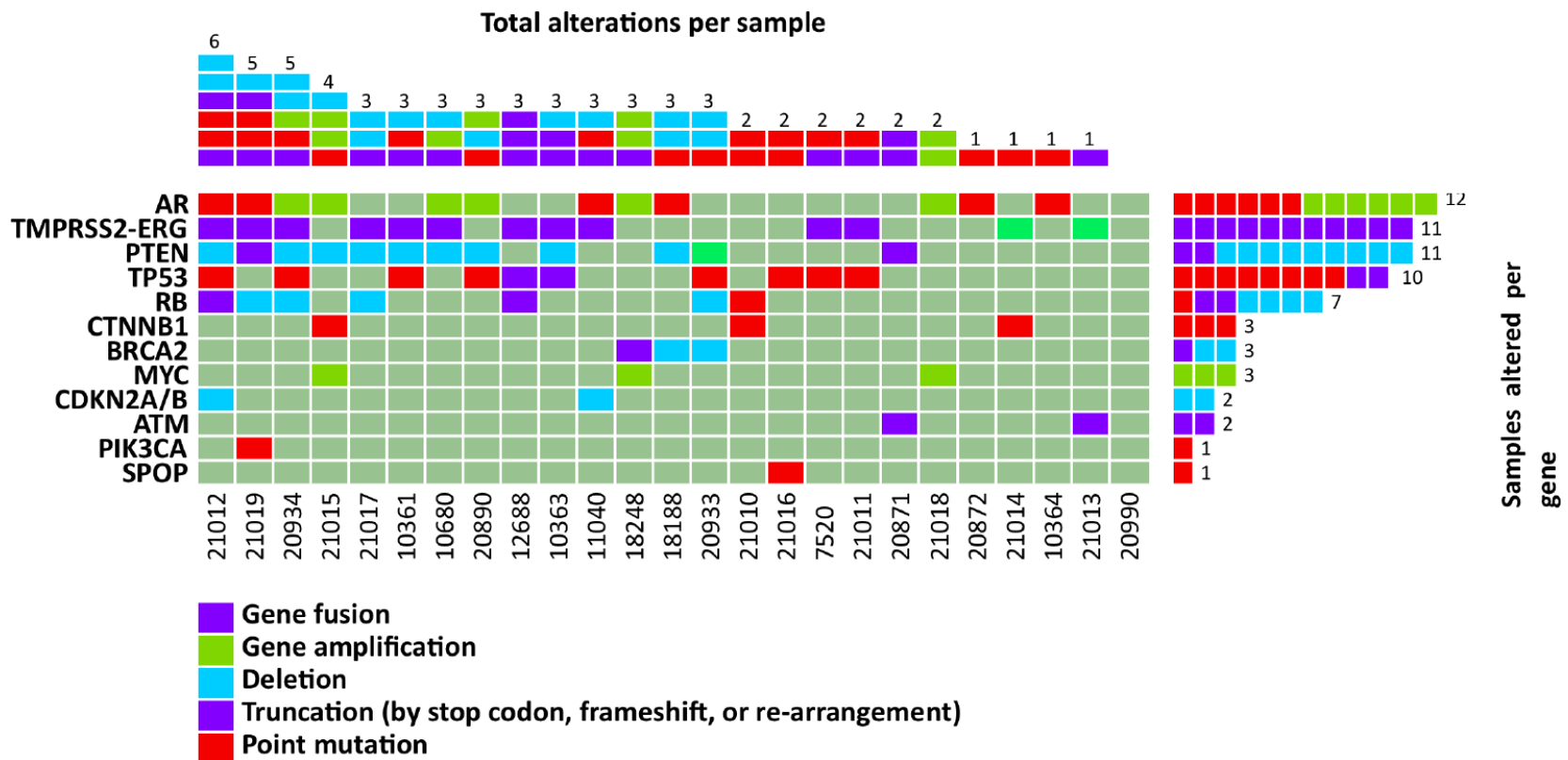


Fig 3. Stratification of patients based on specific genomic features, before treatment, could yield substantially increased clinical response rates to kinase-targeted therapies compared with traditional histopathology-based stratification. NSCLC, non-small-cell lung cancer; EGFR, epidermal growth factor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

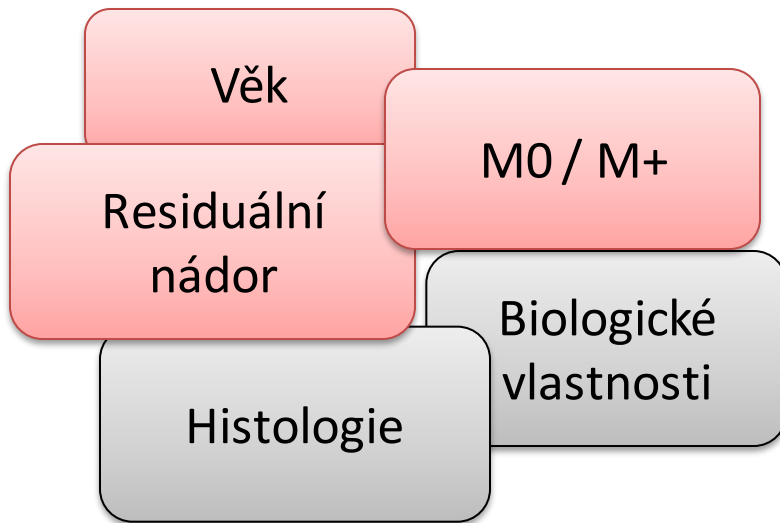
Human cancers are heterogeneous

DNA-sequencing of aggressive prostate cancers



Meduloblastom jako příklad

MEDULOBLASTOM



- Nejčastější maligní nádor CNS dětí
- ~ 20 % primárních nádorů CNS dětí
- ČR ~ 15 případů/ rok
- Embryonální nádor CNS (WHO gr. IV)

standardní riziko (SR)

dítě starší 3 let
lokalizované onemocnění
totální, resp. téměř totální resekce
(reziduum < 1,5 cm²)

vysoké riziko (HR)

pacient nespňující výše uvedená kritéria

(Chang et al., 1969)

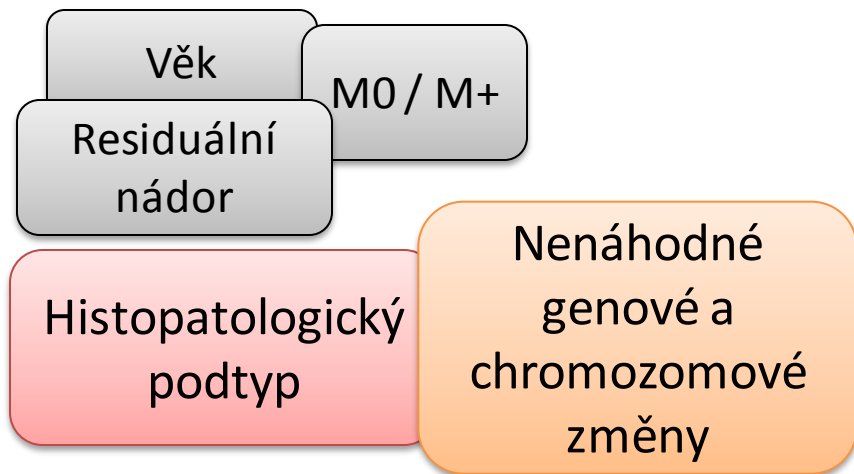
M0: bez metastáz

M1: mikroskopická diseminace

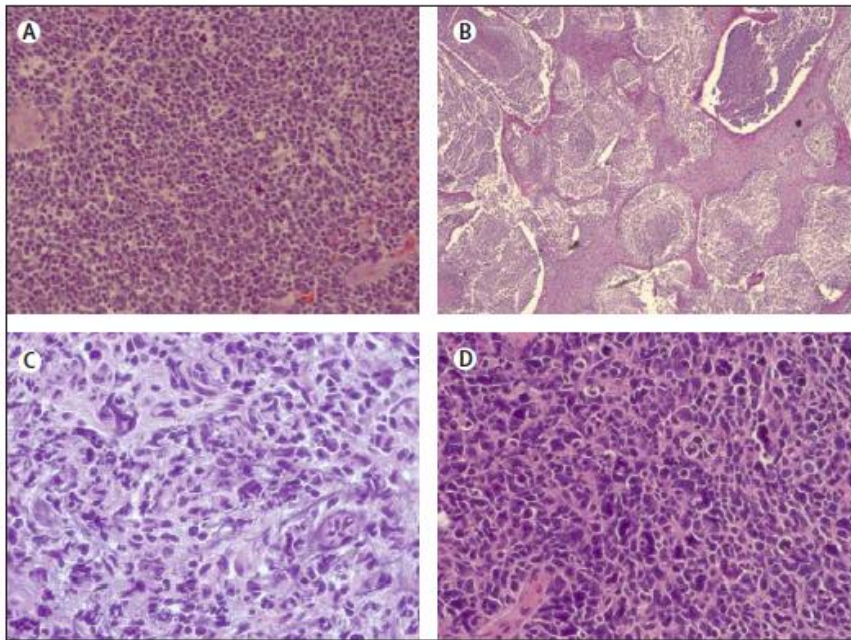
M2: makroskopické
intrakraniální mts

M3: makroskopické
spinální mts

M4: extraneurální mts



Snaha identifikovat biologické znaky s prognostickým významem



WHO 2007:

Klasická varianta (A)

Desmoplastický MB (B)

Velkobuněčný MB (C)

a varianta MB s těžkou difúzní anaplasií (D)

Crawford JR et al. Lancet Neurol 2007; 6: 1073–85

BIOLOGICKÉ PROGNOSTICKÉ ZNAKY u MB

(dvě a více nezávislých studií)

- Desmoplasie (děti pod 3 roky)
- Jaderná akumulace beta-cateninu
- Amplifikace protoonkogenů *MYC* (*MYCN*, *MYCC*)
- velkobuněčný MB / těžká difuzní anaplasie

	Disease feature	Method of detection	Prevalence	Survival (risk-group vs. others)	Statistical analysis	Clinical trial	Cohort age range	Reference
Favourable risk	Wnt/Wg pathway activation (β-catenin nuclear stabilization)	IHC	27/109 (25%)	92% vs 65% (5 year OS)	$p=0.006^m$	PNET3	3 - 16.8 yrs	(Ellison, Onilude et al. 2005)
			10/69 (14%)	100% vs 68% (5 year EFS)	$p=0.03^u$	SJMB96	3.1 – 20.2 yrs	(Gajjar, Chintagum pala et al. 2006)
	Desmoplasia (in infants ≤3yrs)	Histopathological assessment	20/43 (47%)	85% vs 34% (7 year PFS)	$p<0.001^m$	HIT-SKK' 92	<3 yrs	(Rutkowski, Bode et al. 2005)
			17/28 (61%)	53% vs 17% (5 year OS)	NR	CNS9204	<3 yrs	(McManamy, Pears et al. 2007)
Adverse risk	<i>MYC</i> gene amplification	FISH	5/84 (6%)	All dead at 5 yrs**	$p<0.001^m$	PNET3	>3 yrs	(Lamont, McManamy et al. 2004)
		qPCR	5/111 (4.5%)	40% vs 66% (7 year OS)	NS	HIT '91	3 - 18 yrs	(Rutkowski, von Bueren et al. 2007)
	Large-cell / anaplastic Histology	Histopathological assessment	23/116 (20%)	57% vs ~80% (5 year EFS)	$p=0.04^u$	SJMB96	3.1 – 20.2 yrs	(Gajjar, Chintagum pala et al. 2006)
			52/315 (17%)	~55% vs ~75% (5 year OS)	$p=0.024^m$	PNET3	2.7 – 16.4 yrs	(McManamy, Pears et al. 2007)

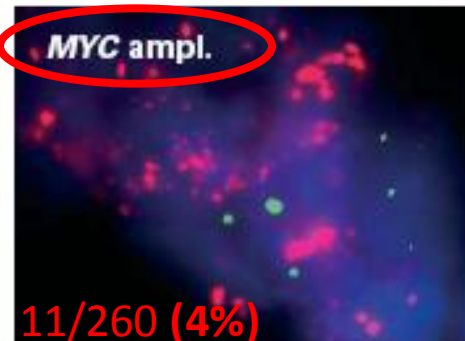
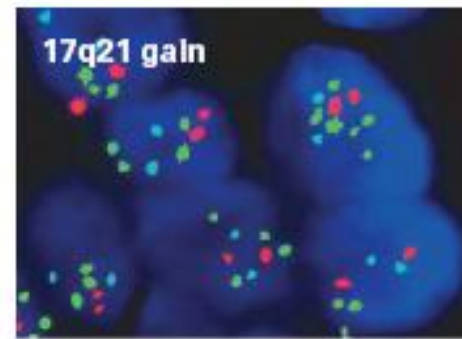
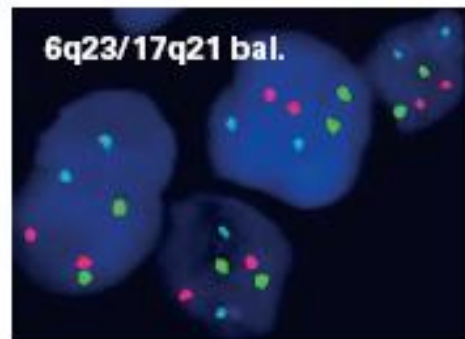
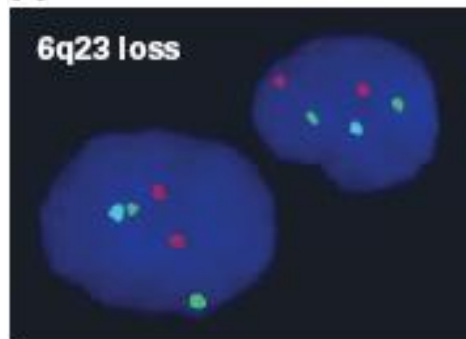
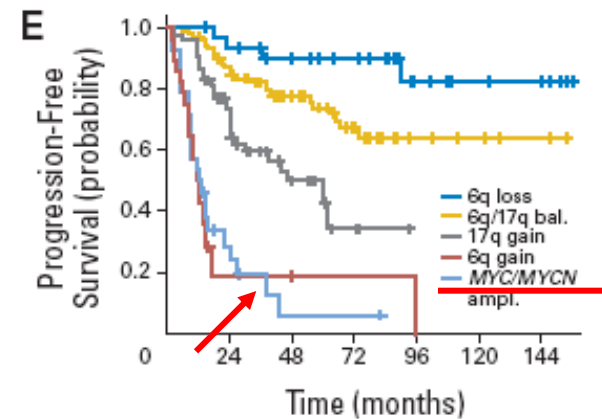
Outcome Prediction in Pediatric Medulloblastoma Based on DNA Copy-Number Aberrations of Chromosomes 6q and 17q and the *MYC* and *MYCN* Loci

Stefan Pfister, Marc Remke, Axel Benner, Frank Mentrzyk, Grischa Toedt, Jörg Felsberg, Andrea Wittmann, Frauke Devens, Nicolas U. Gerber, Stefan Joos, Andreas Kulozik, Guido Reifenberger, Stefan Rutkowski, Otmar D. Wiestler, Bernhard Radlwimmer, Wolfram Scheurlen, Peter Lichter, and Andrey Korshunov

VOLUME 27 · NUMBER 10 · APRIL 2009

JOURNAL OF CLINICAL ONCOLOGY

ORIGINAL REPORT



MYCC/MYCN amplifikován, když u 10 a více % nádorových buněk :

(i) přítomno více jak 8 signálů proby

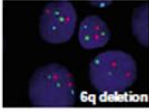
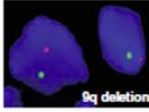
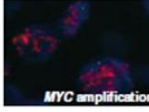
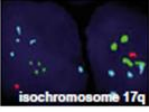
(ii) nepočitatelné klastry

n= 260

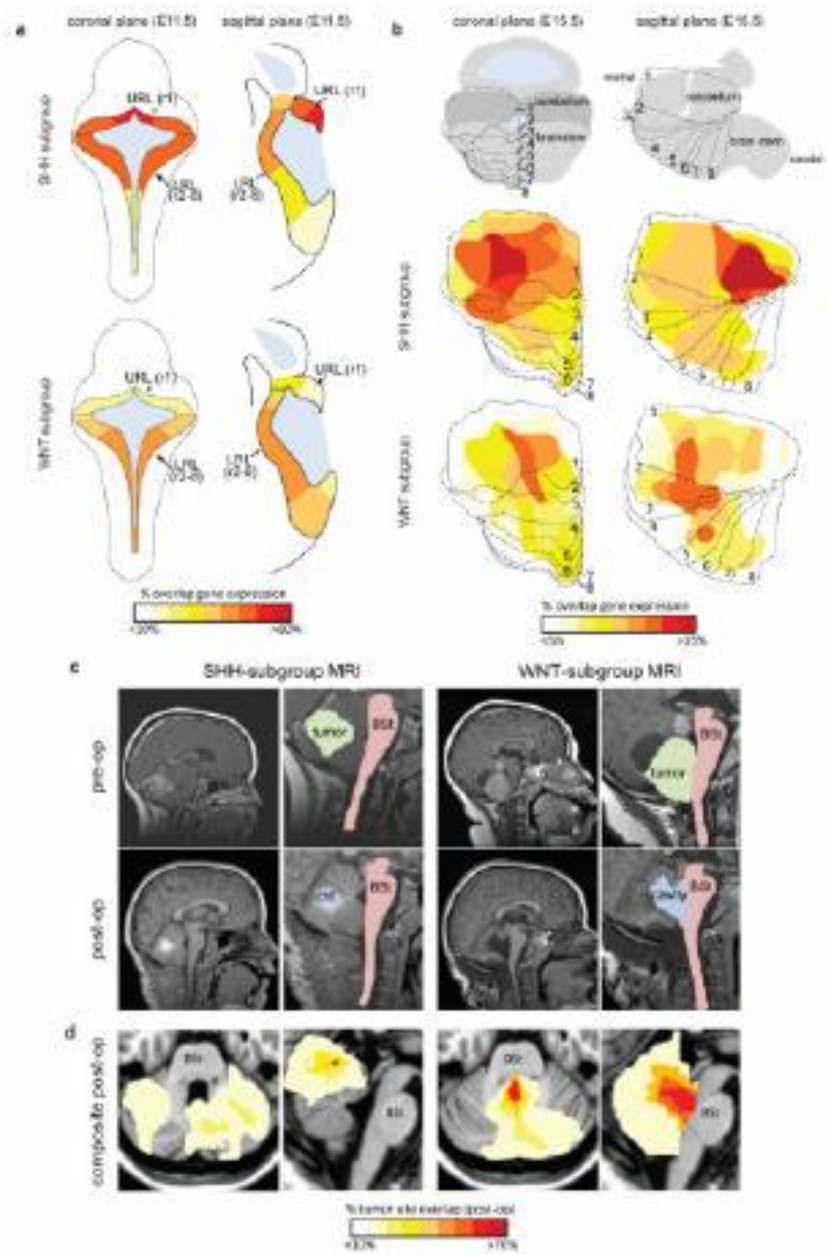
Variable	Patients (n = 260)		Estimated 5-Year OS (%)	95% CI (%)	Log-Rank Test, Adjusted P
	No.	%			
<i>MYC/MYCN</i>					< .001
Amplified	28	11	13	3 to 33	
Not amplified	232	89	77	70 to 83	

2010: POHLED NA MOLEKULÁRNÍ KLASIFIKACI MEDULOBLASTOMU

onemocnění se 4 molekulárními podtypy

Podtyp <i>Kool Northcott</i>	A WNT	B SHH	E Skupina C	CD Skupina D
Expresní profil	WNT / TGF signaling NOTCH / PDGF signaling Cell cycle proteins ↑	SHH signaling NOTCH / PDGF signaling Cell cycle proteins ↑	Fotoreceptorové markery Cell cycle proteins ↑	Neuronální a fotoreceptorové markery
Genetická charakteristika	- 6 <i>CTNNB1</i> mutations  6q deletion	- 9q <i>MYCN</i> ampl. <i>PTCH / SMO / SUFU</i> mutations  9q deletion	i(17q), -X, +18 <i>MYC</i> ampl.  <i>MYC</i> amplification	i(17q), - 8, -X, +18 <i>MYCN</i> ampl.  isochromosome 17q
Podtyp	Klasický	Desmoplastický Klasický	Klasický/ anaplastický	Klasický/ anaplastický
Metastazování	Zřídka metastatický	Zřídka metastatický	Často metastatický	Často metastatický
Věk	Starší děti	Pod 3 r., dospělý	Mladší děti	Děti
Prognóza	Velmi dobrá	Pod 3 r. - uspokojivá Starší – středně dobrá	Špatná	Střední

Syntéza recentních expresních studií (*Kool et al. 2008, Northcott et al. 2010*): MB je **onemocnění se 4 molekulárními podtypy**. Specifické asociace (i) s klinickými údaji (věk pacienta při diagnóze, metastatické šíření, prognóza onemocnění) (ii) histopatologickými charakteristikami (podtyp, stupeň anaplazie, IHC „signature“)



CONSENSUS PAPER

Molecular subgroups of medulloblastoma: the current consensus

Michael D. Taylor · Paul A. Northcott · Andrey Korshunov · Marc Remke · Yoon-Jae Cho · Steven C. Clifford · Charles G. Eberhart · D. Williams Parsons · Stefan Rutkowski · Amar Gajjar · David W. Ellison · Peter Lichter · Richard J. Gilbertson · Scott L. Pomeroy · Marcel Kool · Stefan M. Pfister

DOI 10.1007/s00401-012-0958-8

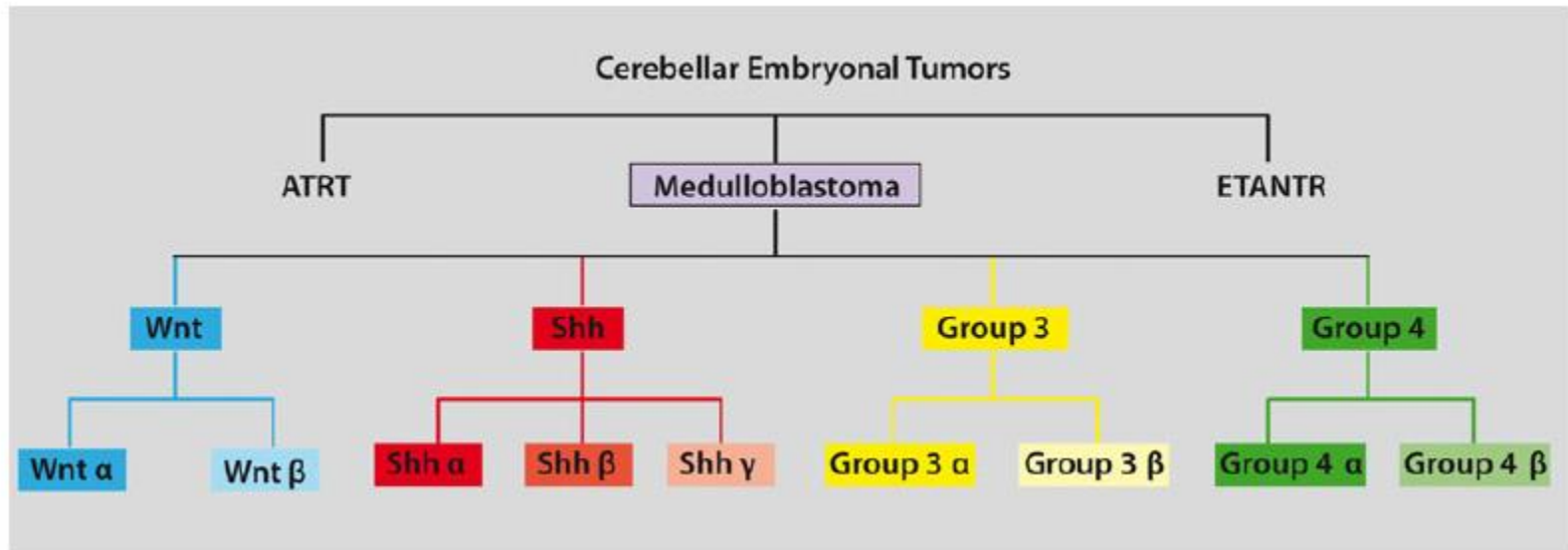
ORIGINAL PAPER

Molecular subgroups of medulloblastoma: an international meta-analysis of transcriptome, genetic aberrations, and clinical data of WNT, SHH, Group 3, and Group 4 medulloblastomas

Marcel Kool · Andrey Korshunov · Marc Remke · David T. W. Jones · Maria Schlanstein · Paul A. Northcott · Yoon-Jae Cho · Jan Koster · Antoinette Schouten-van Meeteren · Dannis van Vuurden · Steven C. Clifford · Torsten Pietsch · Andre O. von Bueren · Stefan Rutkowski · Martin McCabe · V. Peter Collins · Magnus L. Bäcklund · Christine Haberler · Franck Bourdeaut · Olivier Delattre · Francois Doz · David W. Ellison · Richard J. Gilbertson · Scott L. Pomeroy · Michael D. Taylor · Peter Lichter · Stefan M. Pfister










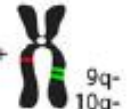

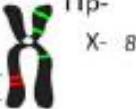
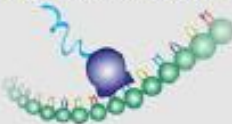
2012: POHLED NA MOLEKULÁRNÍ KLASIFIKACI MEDULOBLASTOMU

onemocnění se 4 molekulárními podtypy

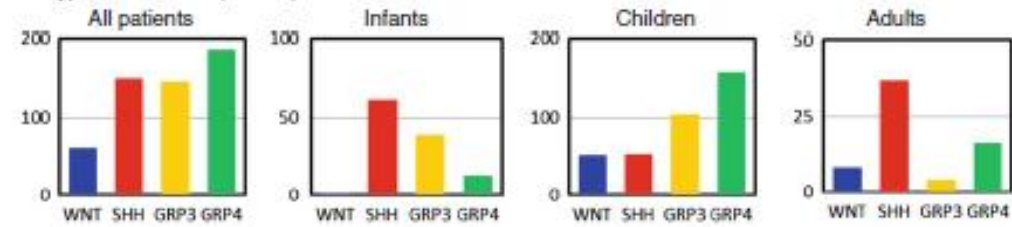


2012: POHLED NA MOLEKULÁRNÍ KLASIFIKACI MEDULOBLASTOMU

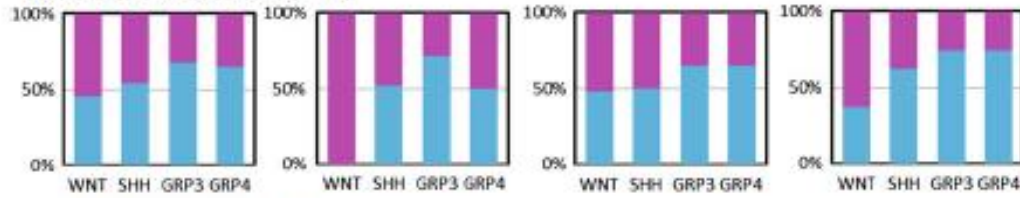
onemocnění se 4 molekulárními podtypy

Molecular Subgroups of Medulloblastoma				
CONSENSUS	WNT	SHH	Group 3	Group 4
Cho (2010)	C6	C3	C1/C5	C2/C4
Northcott (2010)	WNT	SHH	Group C	Group D
Kool (2008)	A	B	E	C/D
Thompson (2006)	B	C, D	E, A	A, C
DEMOGRAPHICS				
Age Group:   				
Gender: ♀ ♂	♂♂ : ♀♀	♂♂ : ♀♀	♂♂ : ♀	♂♂ : ♀
CLINICAL FEATURES				
Histology	classic, rarely LCA	desmoplastic/nodular, classic, LCA	classic, LCA	classic, LCA
Metastasis	rarely M+	uncommonly M+	very frequently M+	frequently M+
Prognosis	very good	infants good, others intermediate	poor	intermediate
GENETICS				
	 CTNNB1 mutation	 PTCH1/SMO/SUFU mutation GLI2 amplification MYCN amplification	 i17q MYC amplification	 i17q CDK6 amplification MYCN amplification
GENE EXPRESSION				
	WNT signaling MYC+	SHH signaling MYCN+	Photoreceptor/GABAergic MYC+++	Neuronal/Glutamatergic minimal MYC/MYCN

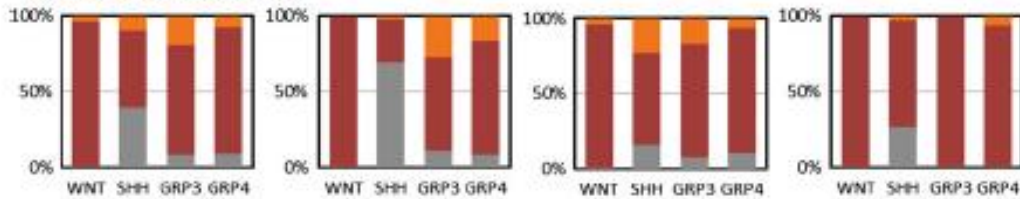
Subtype distributions (1a–1d)



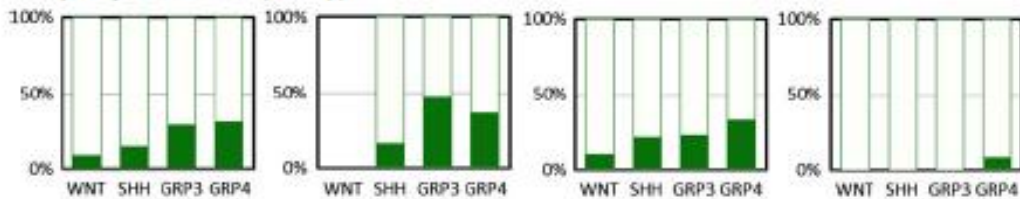
Male : female frequencies (1e–1h)



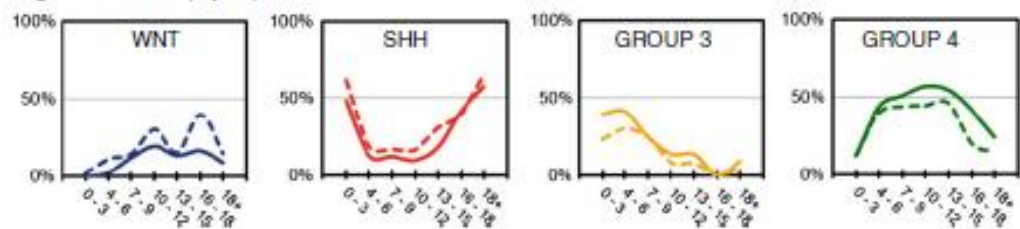
Histology distributions (1i–1l)



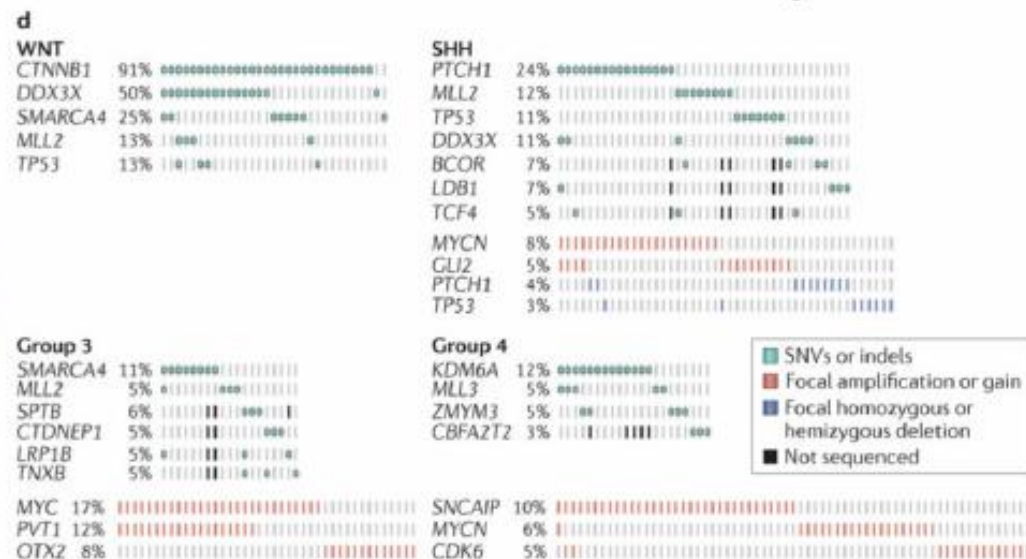
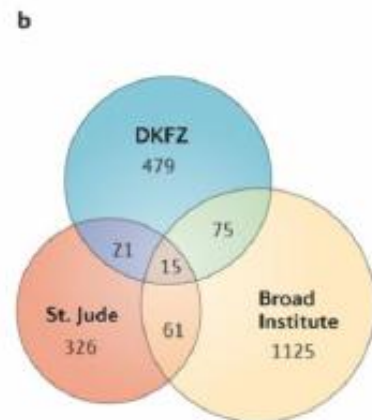
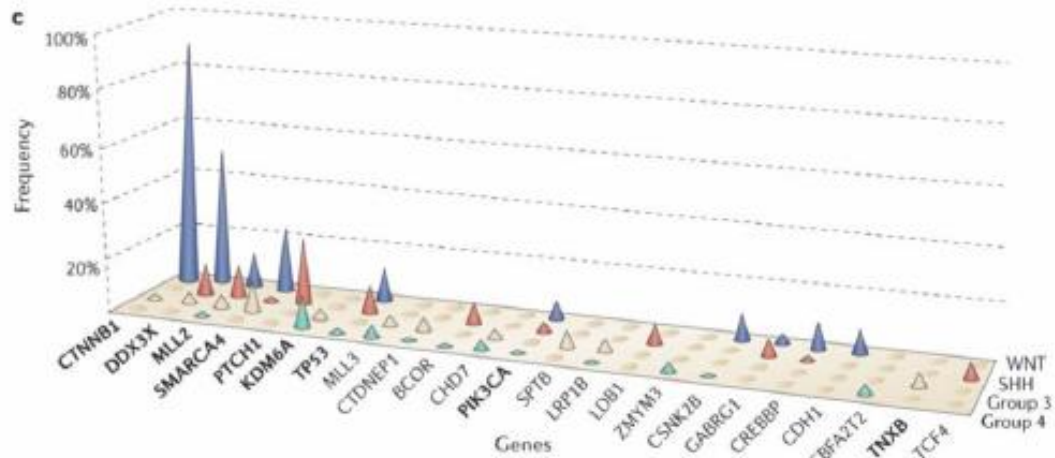
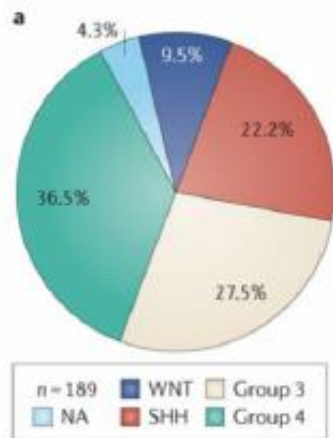
Frequency of metastasis (1m–1p)



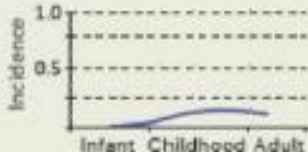

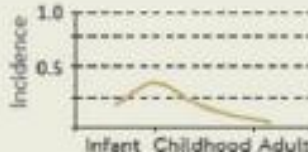


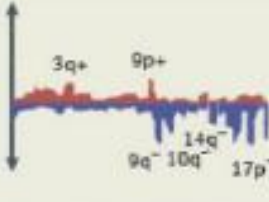
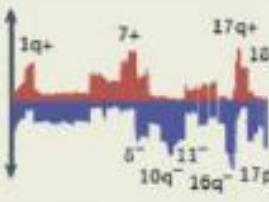
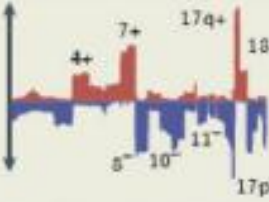
Age distributions (1q–1t)



Next-Generation Sequencing Studies: 2012



2013: POHLED NA MOLEKULÁRNÍ KLASIFIKACI MEDULOBLASTOMU

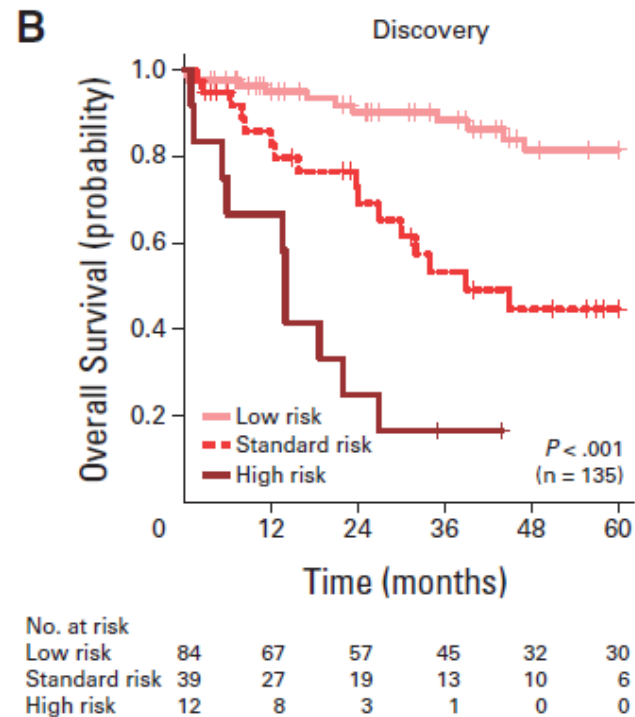
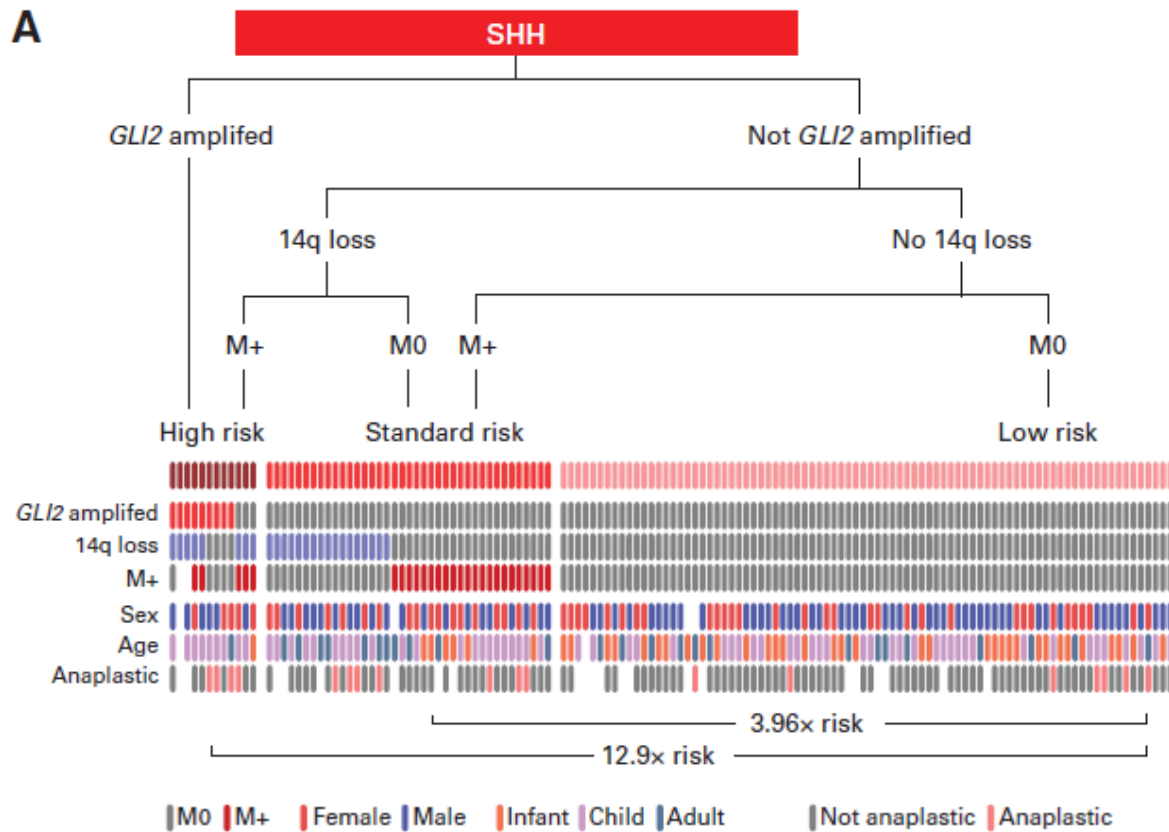
	WNT (~10%)	SHH (~30%)	Group 3 (~25%)	Group 4 (~35%)
Clinical features				
Gender ratio (M/F)	~1/1	~1.5/1	~2/1	~3/1
Age distribution				
Histology	Classic; very rare LCA	Classic > desmoplastic/nodular > LCA > MBEN	Classic > LCA	Classic; rarely LCA
Metastasis at diagnosis	~5–10%	~15–20%	~40–45%	~35–40%
Overall survival (5 years)	~95%	~75%	~50%	~75%
Proposed cell of origin	Lower rhombic lip progenitor cells	CGNPs of the EGL and cochlear nucleus; neural stem cells of the SVZ	Prominin 1 ⁺ ; lineage ⁻ neural stem cells; CGNPs of the EGL	Unknown
Genomic features				
Cytogenetics				
Driver genes [†]	<ul style="list-style-type: none"> • CTNNB1 (90.6%) • DDX3X (50%) • SMARCA4 (26.3%) • MLL2 (12.5%) • TP53 (12.5%) 	<ul style="list-style-type: none"> • PTCH1 (28%) • TP53 (13.6%) • MLL2 (12.9%) • DDX3X (11.7%) • MYCN (8.2%) • BCOR (8%) • LDB1 (6.9%) • TCF4 (5.5%) • GLI2 (5.2%) 	<ul style="list-style-type: none"> • MYC (16.7%) • PVT1 (11.9%) • SMARCA4 (10.5%) • OTX2 (7.7%) • CTDNEP1 (4.6%) • LRP1B (4.6%) • MLL2 (4%) 	<ul style="list-style-type: none"> • KDM6A (13%) • SNCAIP (10.4%) • MYCN (6.3%) • MLL3 (5.3%) • CDK6 (4.7%) • ZMYM3 (3.7%)
Expression signature	WNT signalling	SHH signalling	<ul style="list-style-type: none"> • MYC signature • Retinal signature 	Neuronal signature

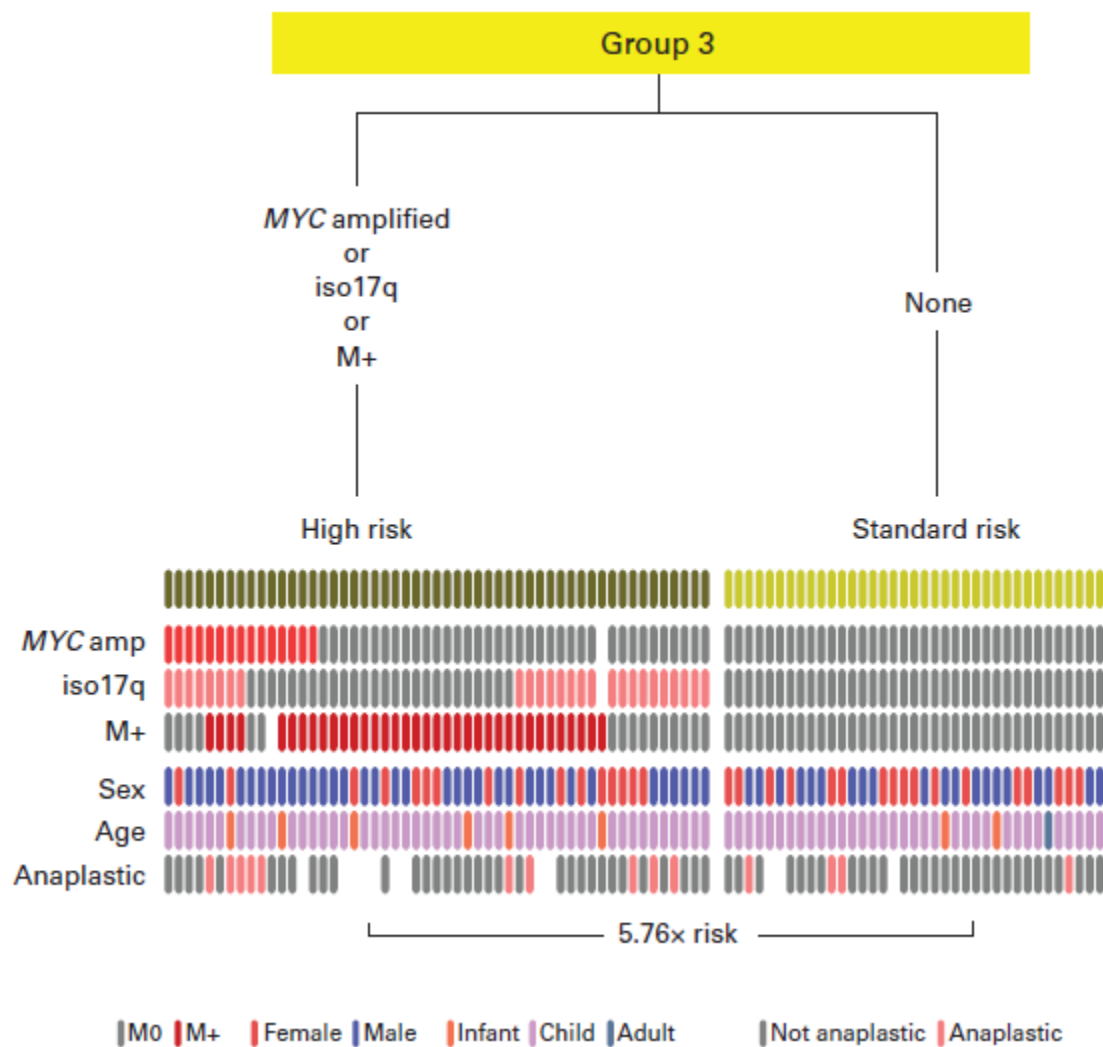
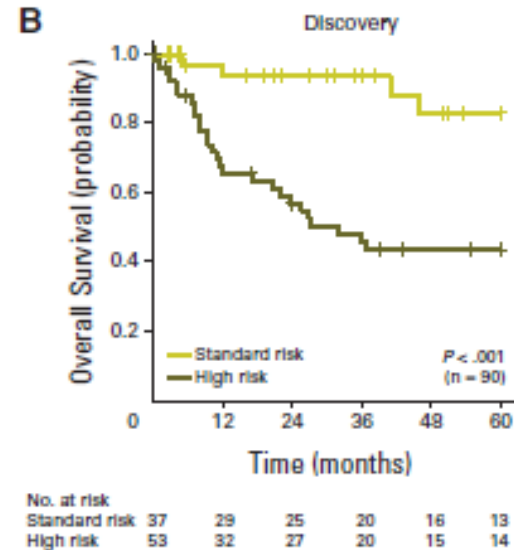
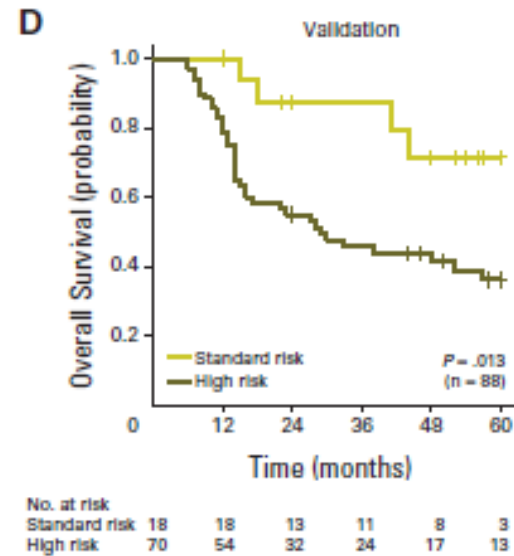
Cytogenetic Prognostication Within Medulloblastoma Subgroups

David J.H. Shih, Paul A. Northcott, Marc Remke, Andrey Korshunov, Vijay Ramaswamy, Marcel Kool, Betty Luu, Yuan Yao, Xin Wang, Adrian M. Dubuc, Livia Garzia, John Peacock, Stephen C. Mack, Xiaochong Wu, Adi Rolider, A. Sorana Morrissy, Florence M.G. Cavalli, David T.W. Jones, Karel Zitterbart, Claudia C. Faria, Ulrich Schüller, Leos Kren, Toshihiro Kumabe, Teiji Tominaga, Young Shin Ra, Miklós Garami, Peter Hauser, Jennifer A. Chan, Shenandoah Robinson, László Bognár, Almos Klekner, Ali G. Saad, Linda M. Liaw, Steffen Albrecht, Adam Fontebasso, Giuseppe Cinalli, Pasqualino De Antonellis, Massimo Zollo, Michael K. Cooper, Reid C. Thompson, Simon Bailey, Janet C. Lindsey, Concezio Di Rocco, Luca Massimi, Erna M.C. Michiels, Stephen W. Scherer, Joanna J. Phillips, Nalin Gupta, Xing Fan, Karin M. Muraszko, Rajeev Vibhakar, Charles G. Eberhart, Maryam Fouladi, Boleslaw Lach, Shin Jung, Robert J. Wechsler-Reya, Michelle Fèvre-Montange, Anne Jouvet, Nada Jabado, Ian F. Pollack, William A. Weiss, Ji-Yeoun Lee, Byung-Kyu Cho, Seung-Ki Kim, Kyu-Chang Wang, Jeffrey R. Leonard, Joshua B. Rubin, Carmen de Torres, Cinzia Lavarino, Jaume Mora, Yoon-Jae Cho, Uri Tabori, James M. Olson, Amar Gajjar, Roger J. Packer, Stefan Rutkowski, Scott L. Pomeroy, Pim J. French, Nanne K. Kloosterhof, Johan M. Kros, Erwin G. Van Meir, Steven C. Clifford, Franck Bourdeaut, Olivier Delattre, François F. Doz, Cynthia E. Hawkins, David Malkin, Wiesława A. Grajkowska, Marta Perek-Polnik, Eric Bouffet, James T. Rutka, Stefan M. Pfister.

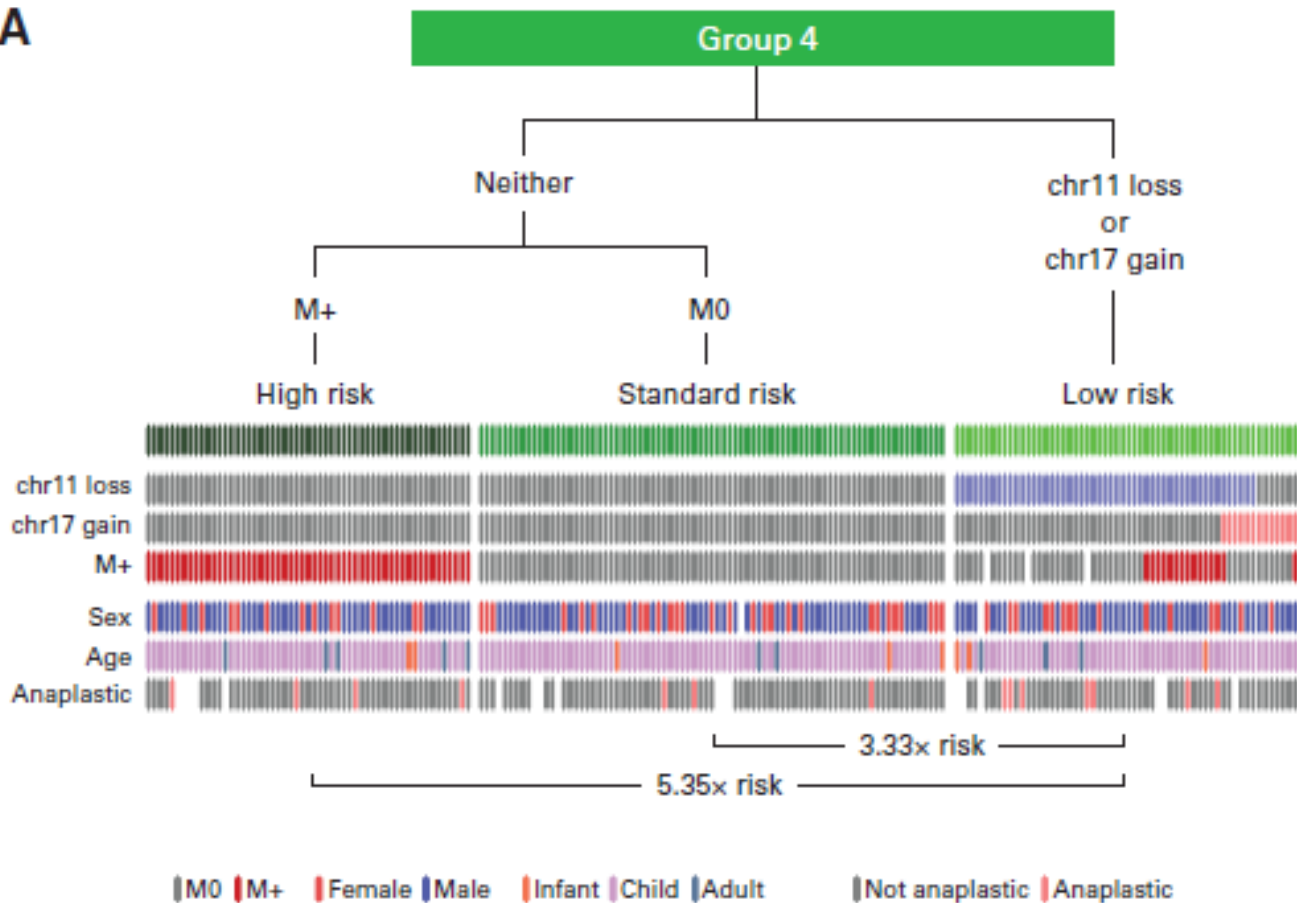
Results

Subgroup information improves the predictive accuracy of a multivariable survival model compared with clinical biomarkers alone. Most previously published cytogenetic biomarkers are only prognostic within a single medulloblastoma subgroup. Profiling six FISH biomarkers (*GLI2*, *MYC*, chromosome 11 [chr11], chr14, 17p, and 17q) on formalin-fixed paraffin-embedded tissues, we can reliably and reproducibly identify very low-risk and very high-risk patients within SHH, Group 3, and Group 4 medulloblastomas.

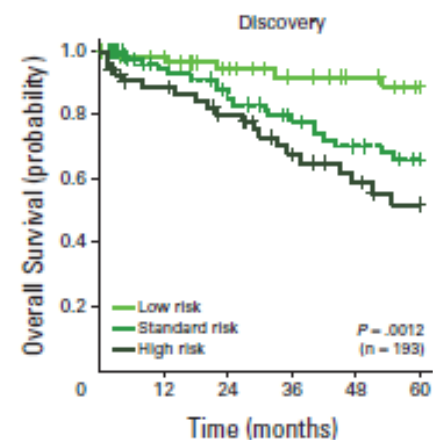


A**B****D**

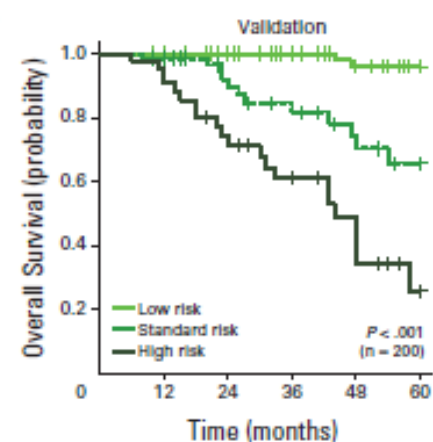
A



B



D



No. at risk	0	12	24	36	48	60
Low risk	87	86	73	58	47	35
Standard risk	69	65	40	27	18	13
High risk	44	40	24	17	7	3

Naše zkušenost:

Od r. 1998-2000 amplifikace MYCC, posléze také MYCN
dr. Pavelka, prof. Štěřba, doc. Kuglík – metoda FISH (OLG)

Spolupráce s OLG: od 2001 CGH, posléze HR CGH

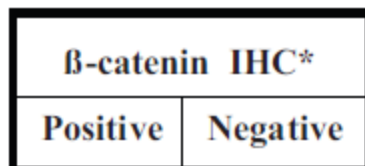
OLG a CMBGT: s rozvojem technologií cca posledních 5 let - aCGH

Paralelně: naše účast v akademických konsorciích (Toronto, Heidelberg):
expresní profilování a NGS; aktivní účast v SIOP-E BTG: aktivní podíl na
tvorbě protokolů pro SR MB, HR MB a infants

Současnost:

- ✓ ÚPA, doc. Křen : IHC pro b-catenin, YAP, GAB1, filamin,
FISH: MYCC,MYCN
- ✓ ÚPA, prof. Šmardová: FASAY TP53
- ✓ CMBGT, ing. Dvořáková a Mgr. Robešová: sekvenační analýza ex3 b-
catenin a FISH (dr. Oltová a kol.) FISH: MYCC,MYCN
- ✓ CMBGT: aCGH (Mgr. Cermanová, dr. Tichý)
- ✓ Nově: CEITEC – doc. Slabý – expresní profilování- subgrouping

**Patient eligible for
PNET 5 MB**



* IHC (mandatory) and
mutation analysis (optional)



PNET 5 MB - LR

PNET 5 MB - SR

Randomisation

Radiotherapy
(without
vincristine)

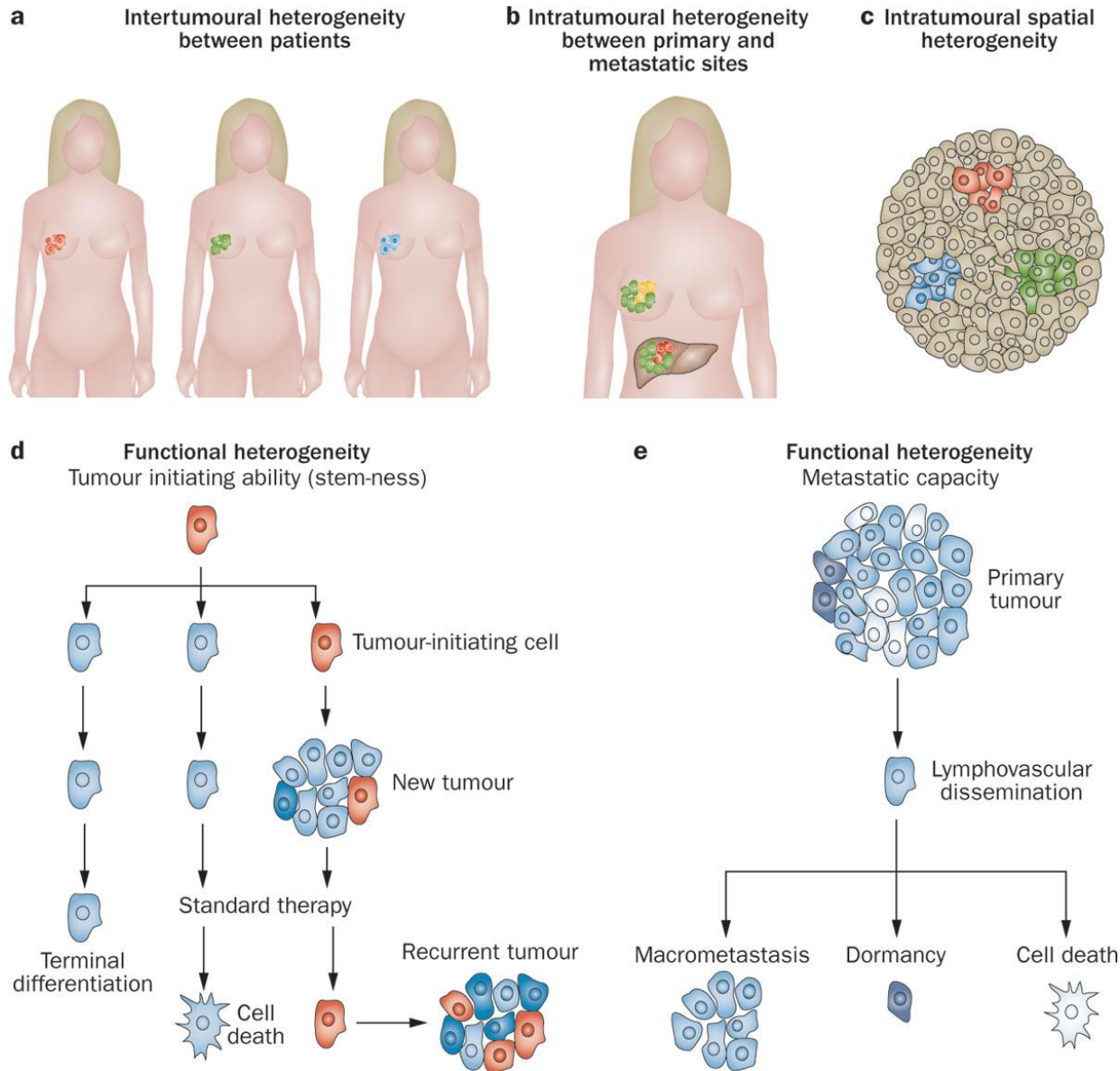
**Radiotherapy
alone**
(without
vincristine)

**Radiotherapy +
Carboplatin**
35 mg/m² 5 times/week
(without vincristine)

**Maintenance Chemotherapy
ABA_BAB**

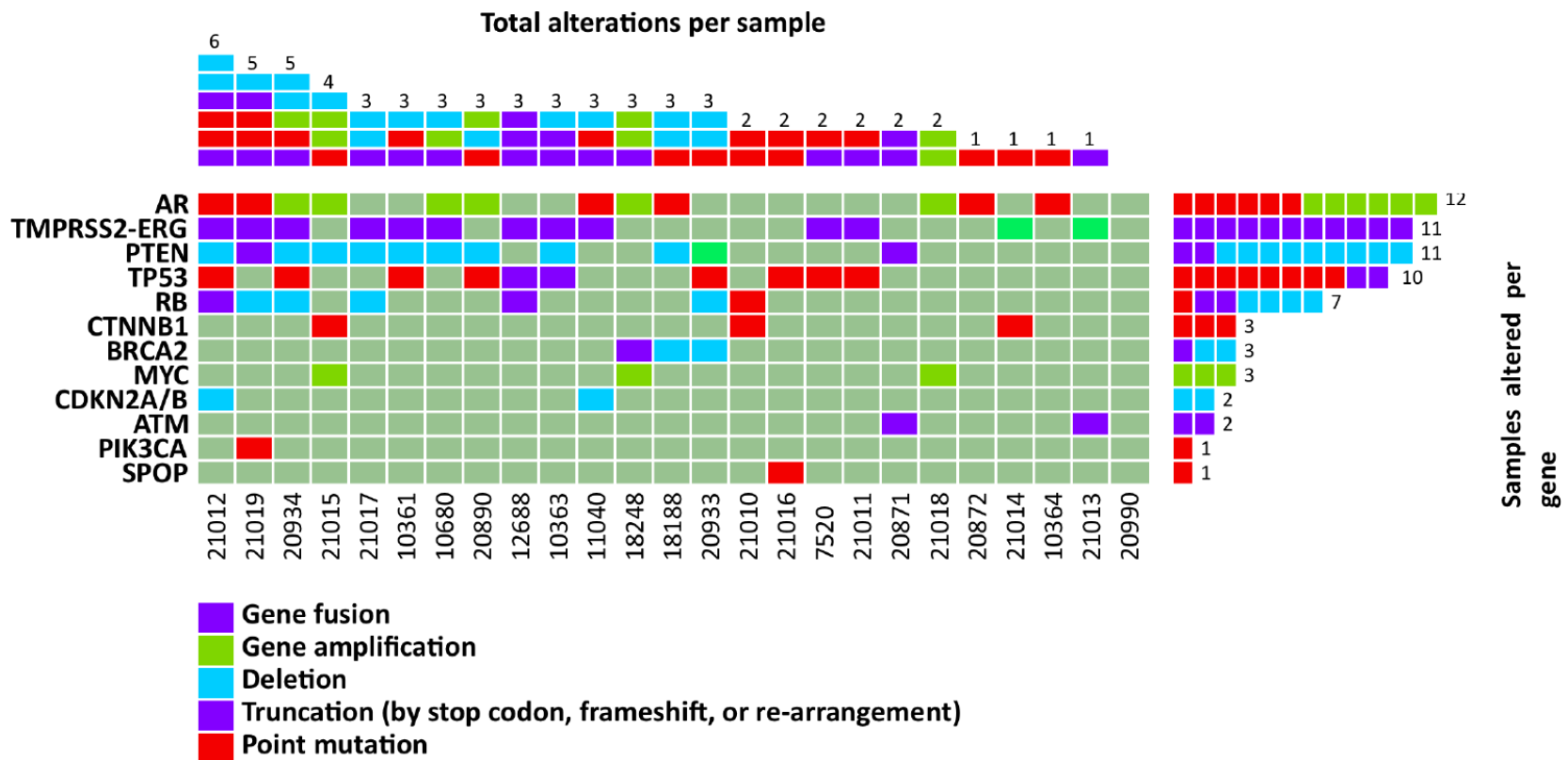
**Maintenance Chemotherapy
ABA_BAB_AB**

Human cancers are heterogeneous

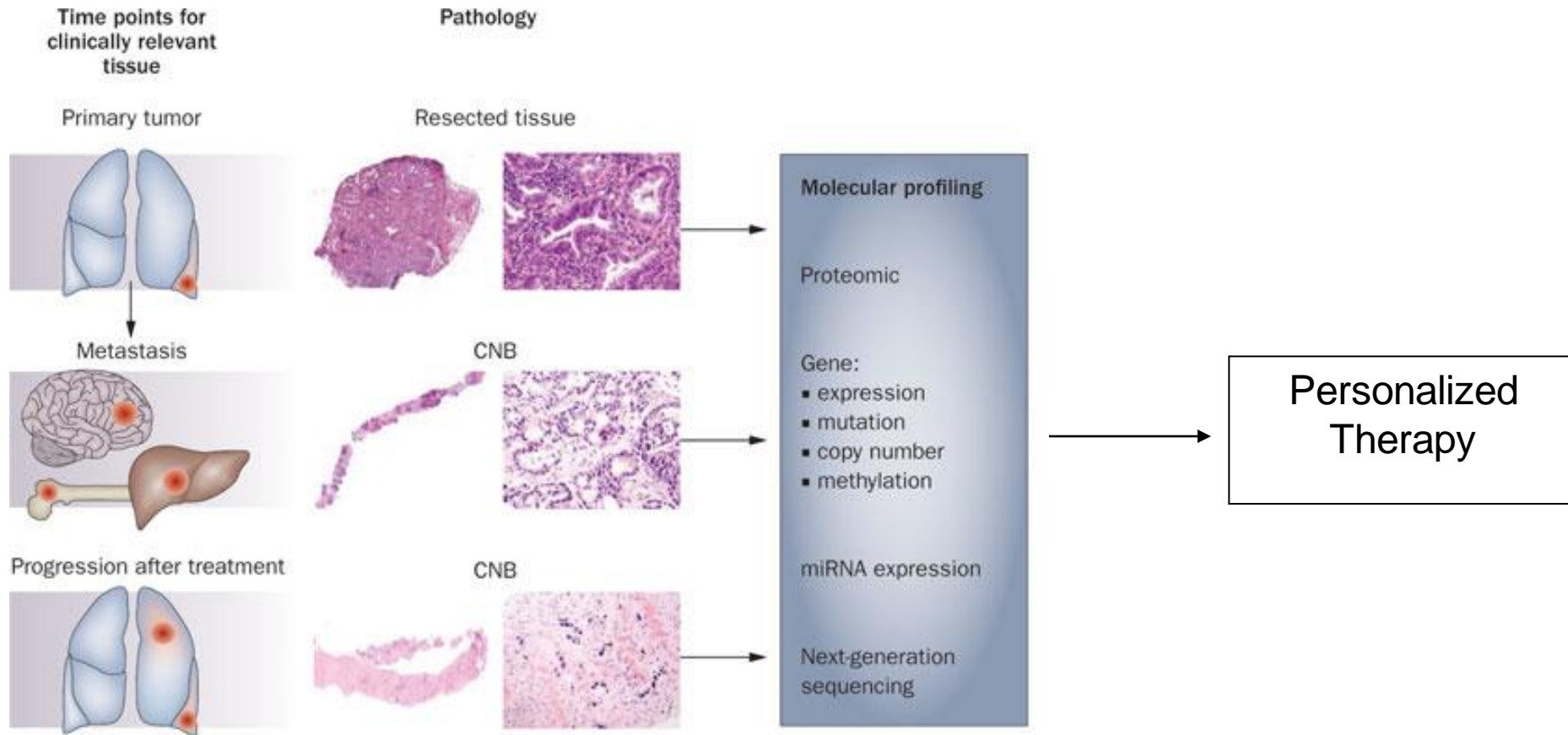


Human cancers are heterogeneous

DNA-sequencing of aggressive prostate cancers



Personalized cancer therapy



Nádory asociované s komplexem tuberozní sklerosy jako příklad úspěšního užití biologické léčby mTOR inhibítorem (everolimus)

Syndrom	Gen	Nádor CNS
Neurofibromatóza typu 1	NF1 (neurofibromin)	gliomy optické dráhy, <i>low-grade</i> astrocytomy v diencephalon, hemisférách či infratentoriálně
Neurofibromatóza typu 2	NF2 (merlin)	schwannom, meningeom, ependymom
Tuberózní skleróza	TSC1, TSC2	subependymální velkobuněčný astrocytom
von Hippel–Lindau	VHL	hemangioblastomy (mozeček, mícha, retina)
Gorlinův syndrom (syndrom bazocelulárního névu)	PTCH	meduloblastom
Turcotův syndrom	APC, MLH1, PMS2	meduloblastom, glioblastom
Li–Fraumeni	TP53	astrocytomy, karcinom choroidálního plexu, meduloblastom

mTOR INHIBICE: EVEROLIMUS K LÉČBĚ
NÁDORŮ SPOJENÝCH
S KOMPLEXEM TUBERÓZNÍ SKLERÓZY

Dědičné genodermatózy s nádorovou predispozicí

Neurokutánní syndromy (fakomatózy)

Neurofibromatóza typ 1, typ 2

Tuberosní skleróza (Tuberous Sclerosis Complex, TSC)

Gorlinův syndrom (Nevoid Basal Cell Carcinoma Syndrome)

Xeroderma Pigmentosum

Dyskeratosis Congenita

Ataxia telangiectasia

von Hippel-Lindau disease

Sturge-Weber syndrome

Cutaneomeningospinal angiomatosis

Klippel-Trénaunay syndrom

Hypomelanosis of Ito.

Ullmann syndrom = Systemic angiomatosis

Brégeat syndrom = Oculocerebral angiomatosis a další

Epidemiologie TSC

- **1 : 6 000** porodů
- 1,5 milionu postižených celosvětově
- **ČR: odhad 1 000 – 1 500 nemocných s TSC**

1835: Pierre François Olive Rayer

první popis kožního postižení u TSC

1862: Friedrich Daniel von Recklinghausen

první popis postižení srdce a CNS u TSC

1880: Désiré-Magloire Bourneville

Sclérose tubéreuse des circonvolutions cérébrales

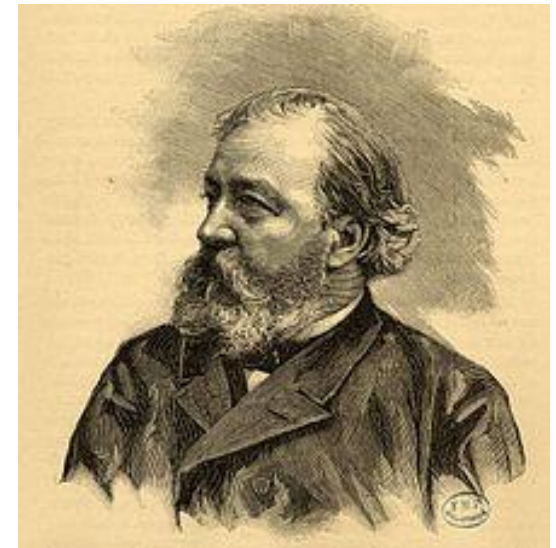
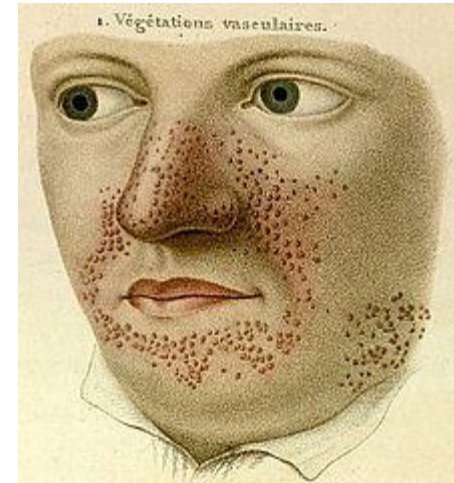
1906: Heinrich Vogt

diagnostická kritéria: trias křeče, psychomotorická retardace, adenoma sebaceum

1967: Manuel Rodríguez Gómez

71 pacientů s TSC, 38 % z nich intelekt v pásmu normy

Lagos JC, Gómez MR (1967). "Tuberous sclerosis: reappraisal of a clinical entity". *Mayo Clinic Proceedings* **42** (1): 26–49.



A. Genetic diagnostic criteria

The identification of either a TSC1 or TSC2 pathogenic mutation in DNA from normal tissue is sufficient to make a definite diagnosis of tuberous sclerosis complex (TSC). A pathogenic mutation is defined as a mutation that clearly inactivates the function of the TSC1 or TSC2 proteins (e.g., out-of-frame indel or nonsense mutation), prevents protein synthesis (e.g., large genomic deletion), or is a missense mutation whose effect on protein function has been established by functional assessment (www.lovd.nl/TSC1, www.lovd.nl/TSC2, and Hoogeveen-Westerveld et al., 2012 and 2013). Other TSC1 or TSC2 variants whose effect on function is less certain do not meet these criteria, and are not sufficient to make a definite diagnosis of TSC. Note that 10% to 25% of TSC patients have no mutation identified by conventional genetic testing, and a normal result does not exclude TSC, or have any effect on the use of clinical diagnostic criteria to diagnose TSC.

B. Clinical diagnostic criteria

Major features

1. Hypomelanotic macules (≥ 3 , at least 5-mm diameter)
2. Angiofibromas (≥ 3) or fibrous cephalic plaque
3. Ungual fibromas (≥ 2)
4. Shagreen patch
5. Multiple retinal hamartomas
6. Cortical dysplasias*
7. Subependymal nodules
8. Subependymal giant cell astrocytoma
9. Cardiac rhabdomyoma
10. Lymphangiomyomatosis (LAM)[†]
11. Angiomyolipomas (≥ 2)[†]

Minor features

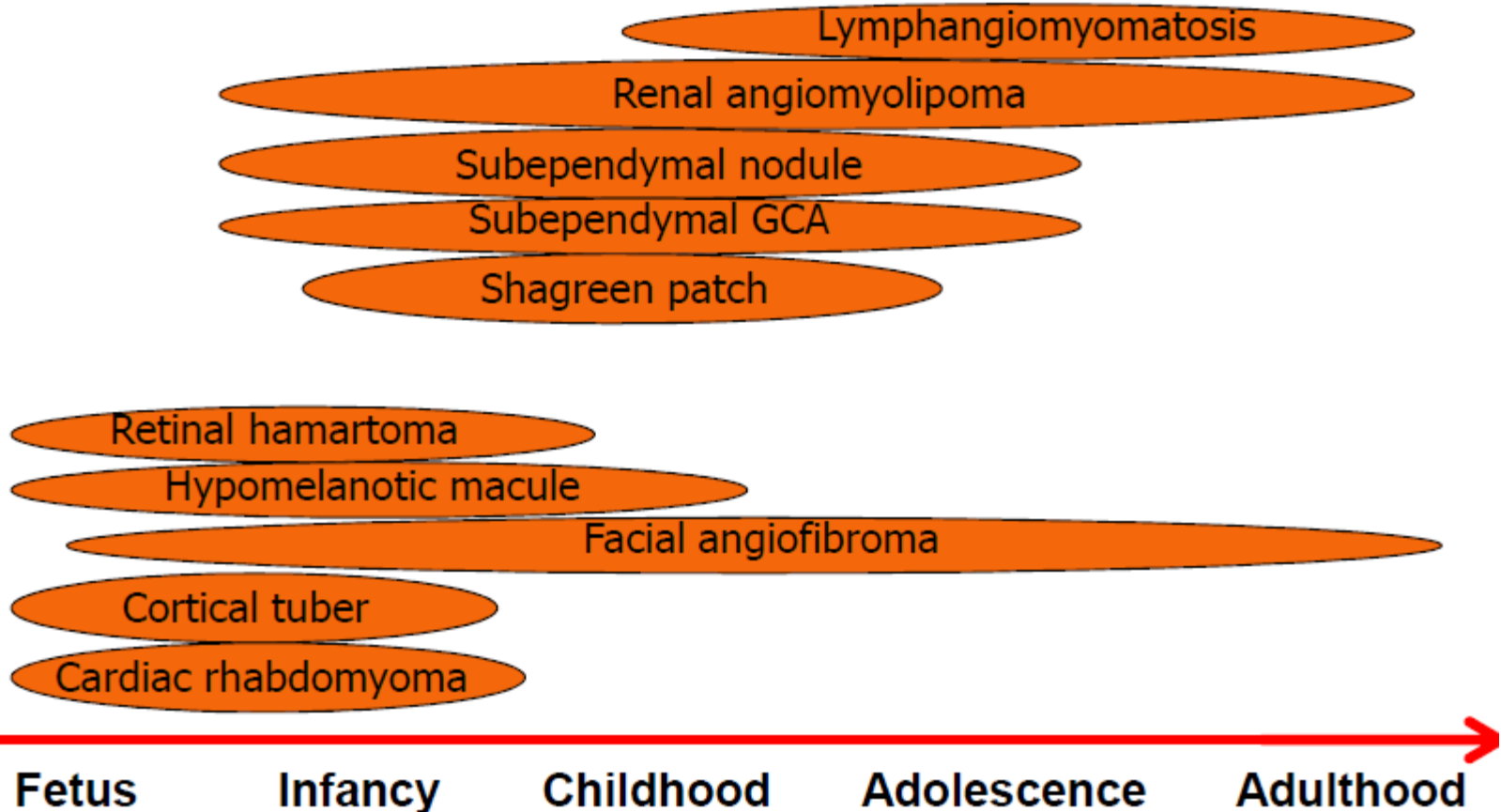
1. "Confetti" skin lesions
2. Dental enamel pits (>3)
3. Intraoral fibromas (≥ 2)
4. Retinal achromic patch
5. Multiple renal cysts
6. Nonrenal hamartomas

Definite diagnosis: Two major features or one major feature with ≥ 2 minor features

Possible diagnosis: Either one major feature or ≥ 2 minor features

* Includes tubers and cerebral white matter radial migration lines.

[†] A combination of the two major clinical features (LAM and angiomyolipomas) without other features does not meet criteria for a definite diagnosis.



Chrino PB et al. NEngl J Med. 2006; 335: 1345-1356

Manifestace TSC v CNS

- Anatomické a funkční změny v CNS, které vedou k neurologické dysfunkci
- Postižení CNS až u 90 % pacientů s TSC
- **Anatomické změny:** léze tvoří pravděpodobně morfologické „kontinuum“, jednotlivé formy popisovány
 - ✓ **Kortikální tubera** – ztráta normální architektury kortexu, 80-90 % pacientů s TSC
 - ✓ **Subependymální noduly (SEN)** – fokální léze při III. a postranních komorách, 80 % pacientů s TSC, mohou progredovat v SEGA
 - ✓ **Subependymální obrovskobuněčné astrocytomy (SEGA)** – dysmorfnní gliální buňky a vaskulární stroma, velikost SEGA je nad 1 cm

Manifestace TSC v CNS

- **funkční změny**

Epileptická aktivita

Infantilní spasmy (Westův syndrom)

Parciální záchvat s komplexní symptomatologií

vigabatrin (Sabril)

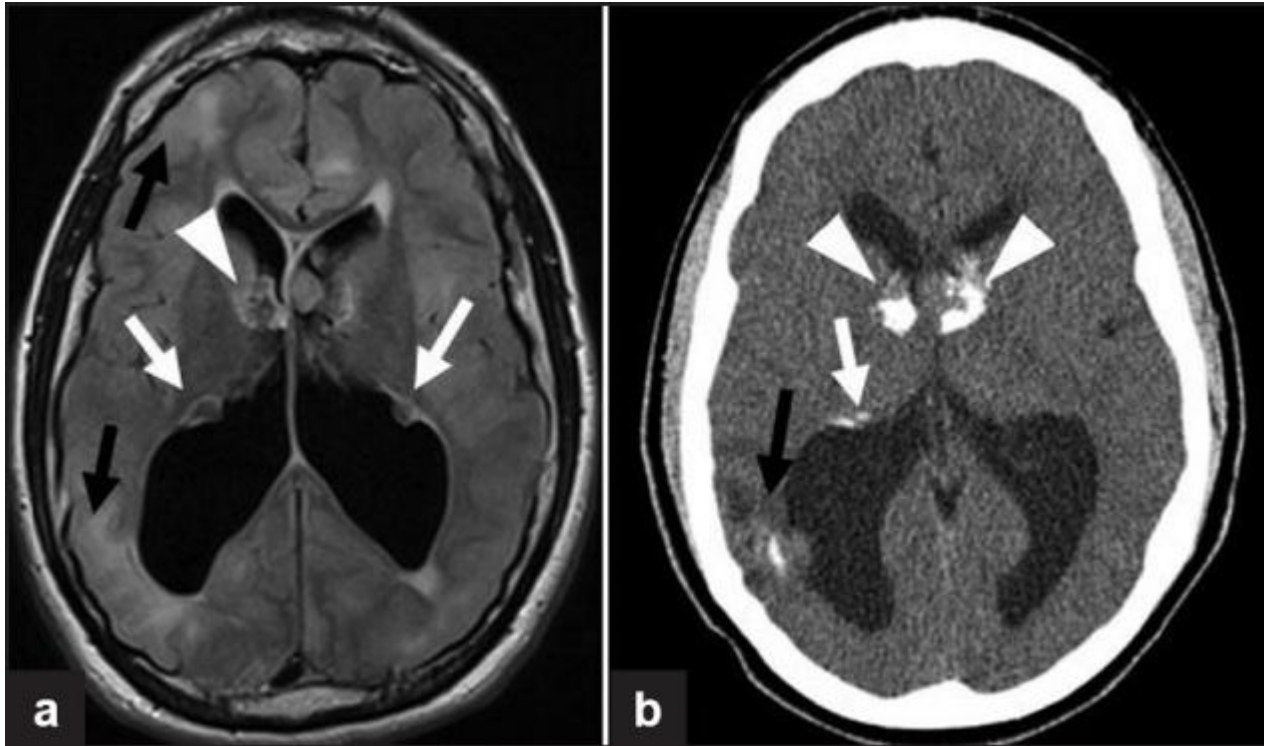
Porucha kognitivních funkcí

Autismus

ADHD

Mentální retardace je udávána u 44-65 % pacientů s TSC

(Winterkorn EB et al. Neurology. 2007)



A 20-year-old woman with tuberous sclerosis. (a) Axial FLAIR MR shows small subependymal nodules along the lateral walls of the lateral ventricles (white arrows) and heterogeneous masses at the foramen of Monro that likely represent subependymal giant cell astrocytomas (arrowheads). There is cortical and sub-cortical bright signal indicating tubers (black arrows). (b) Noncontrast head CT at the corresponding location shows calcifications at the subependymal giant cell astrocytomas (arrowheads), subependymal nodules (white arrows) and cortical tuber (black arrows) on the right.

Kožní postižení u TSC

- **90 - 98 % pacientů s TSC**

hypopigmented macules (97.2%)

facial angiofibromas (adenoma sebaceum)(74.5%)

shagreen patch (48.1%)

"cafe-au-lait" macules (28.3%)

molluscum fibrosum pendulum (22.6%)

forehead fibrous plaque (18.9%)

periungual fibromas (15.1%)

"confetti-like" macules (3 of 103, 2.8%)

Kožní postižení u TSC



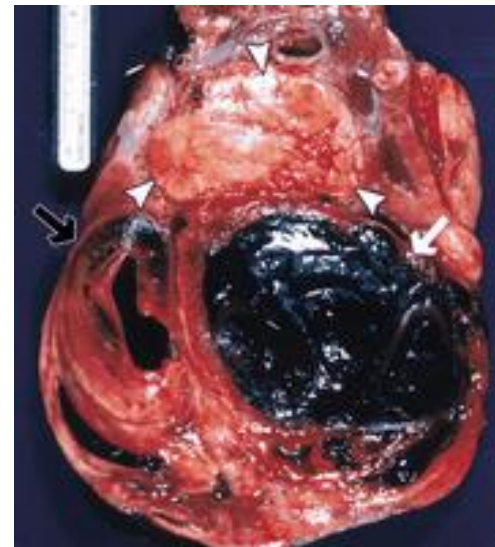
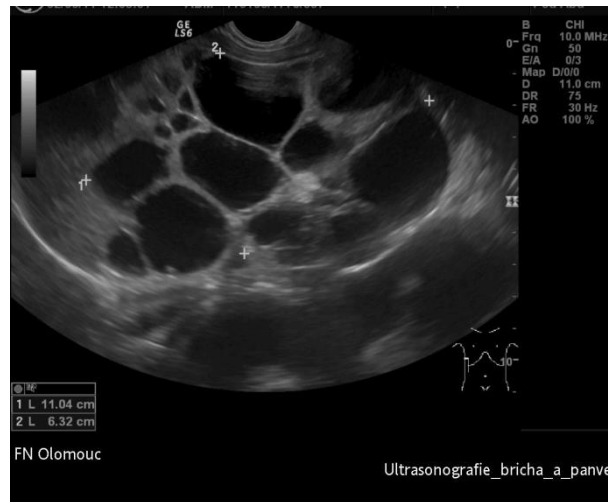
Postižení ledvin u TSC

1) Cystické postižení ledvin: 18–53 % pacientů

Těžký fenotyp: PDK1/TSC2 mikrodeleční syndrom

2) Angiomyolipomy ledvin (AML) u cca 75 % pacientů s TSC

3) Renální karcinom



Postižení ledvin u TSC

- **angiomyolipomy (AML):** mezenchymální nádory
- (s incidencí 0,3–3 % chirurgicky explorovaných nádorů ledvin)

U TSC (cca 20 % všech případů AML) :

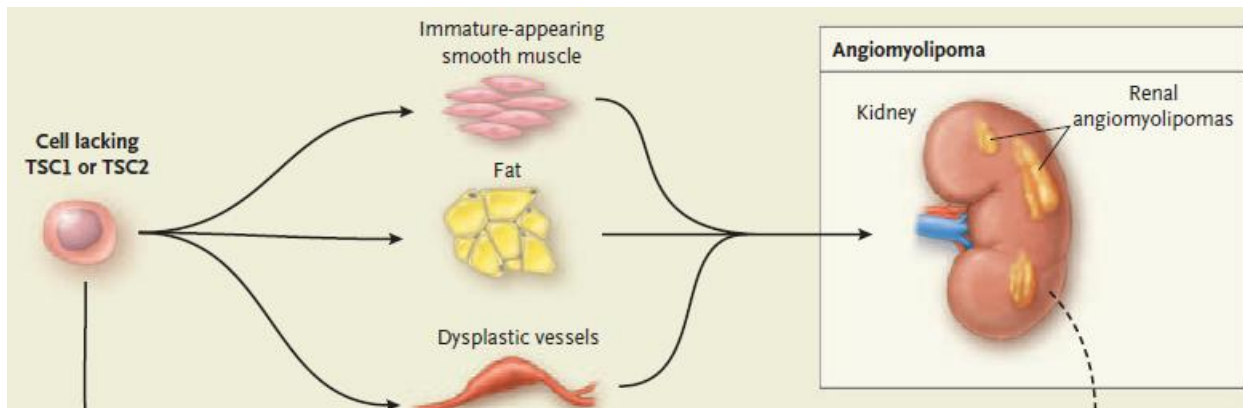
mnohočetné léze na obou ledvinách

vyvíjejí se v dětství, během adolescence se zvětšují

Komplikace: i) **retroperitoneální krvácení** (Wunderlich syndrome)

především u nádorů nad 4 cm

ii) **chronické renální selhání**



Postižení plic u TSC

- **5 % pacientů s TSC**

plicní lymfangioleiomyomatóza (LAM)

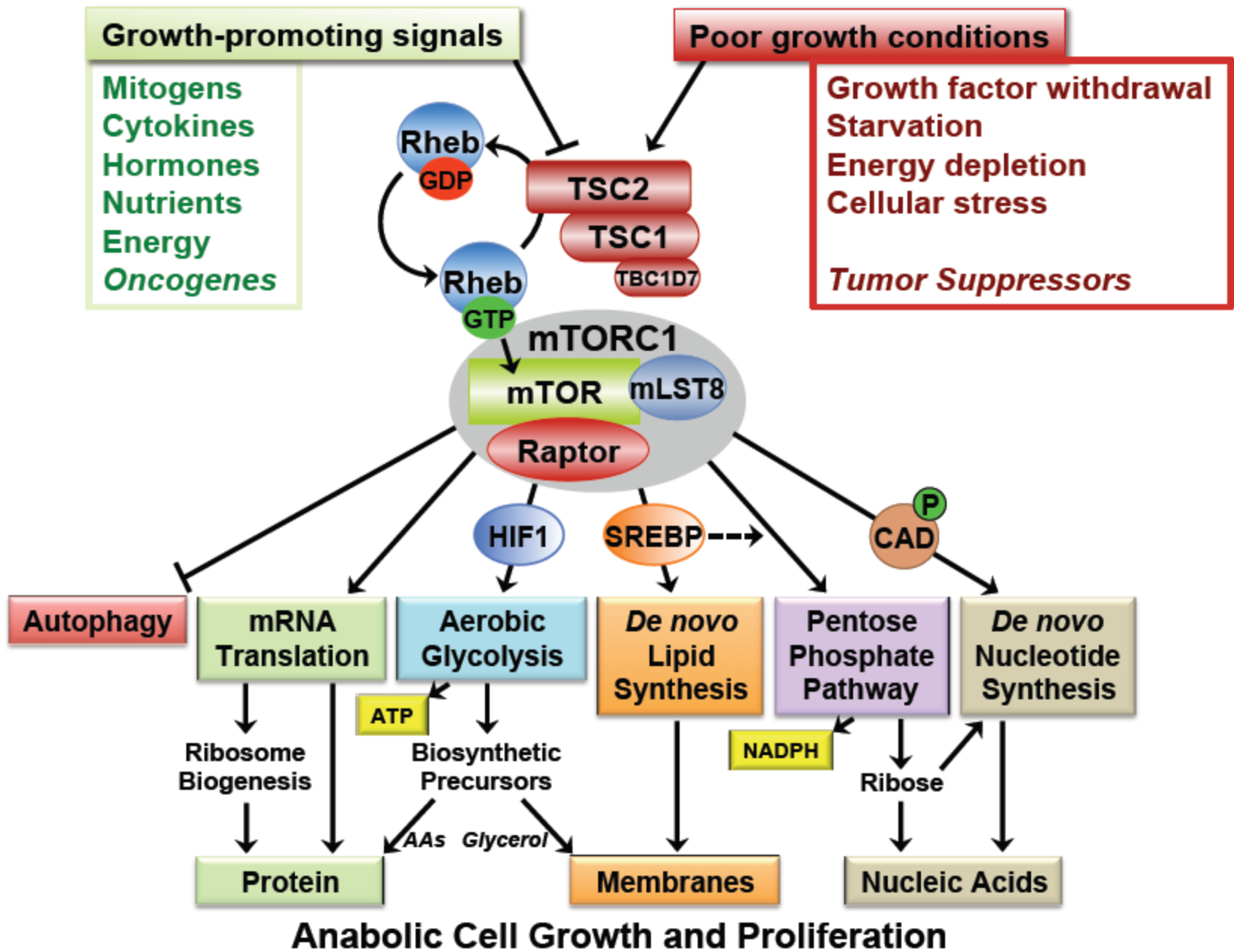
- až u 40 % premenopauzálních žen
rentgenologické změny, 5 % klinicky významných
- benigní metastatická hypotéza z AML
- klinika – lymfatická obstrukce vedoucí k
pneumotoraxu, chylotoraxu, cystické přestavbě
- th: symptomatická; popisován i progesteron,
transplantace plic; nově mTOR inhibice

Postižení plic u TSC



Aktivace mTOR v patogenezi TSC

- *TSC1* 9q34 hamartin
- *TSC2* 16p13.3 tuberin
- Proteiny TSC1 a TSC2 tvoří komplex TSC1/TSC2 (hamartin-tuberin) s GTPázovou aktivitou
- Cílovým proteinem TSC1/TSC2 je Rheb (Ras homolog enriched in brain), jenž inhibuje mTORC1
- **mutace TSC1 nebo TSC2 vede k patologické aktivaci mTORC1**

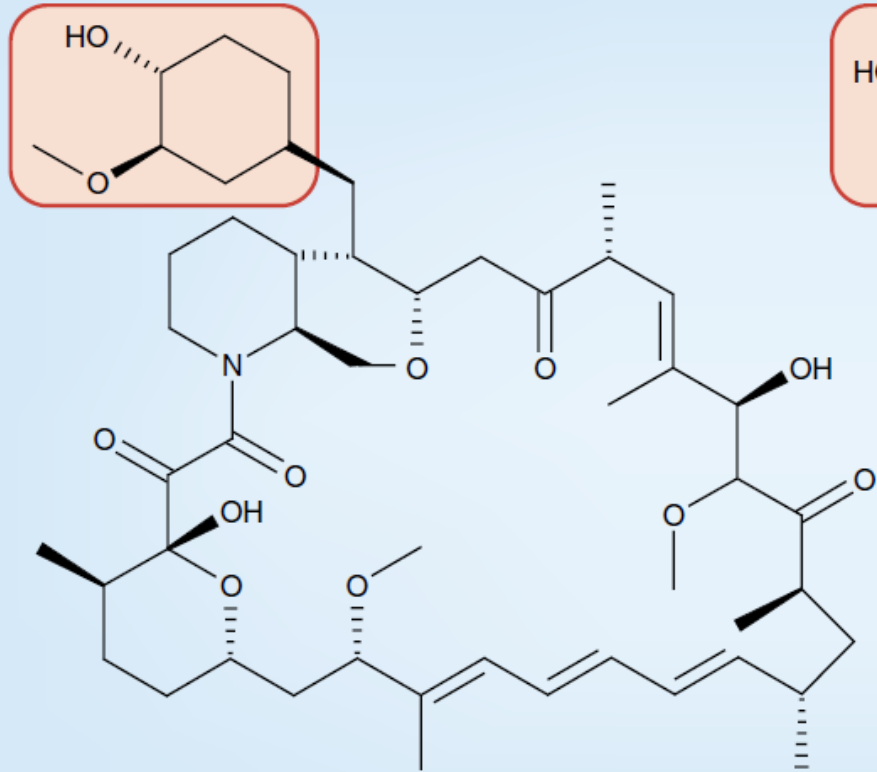


Aktivace mTOR v patogenezi TSC

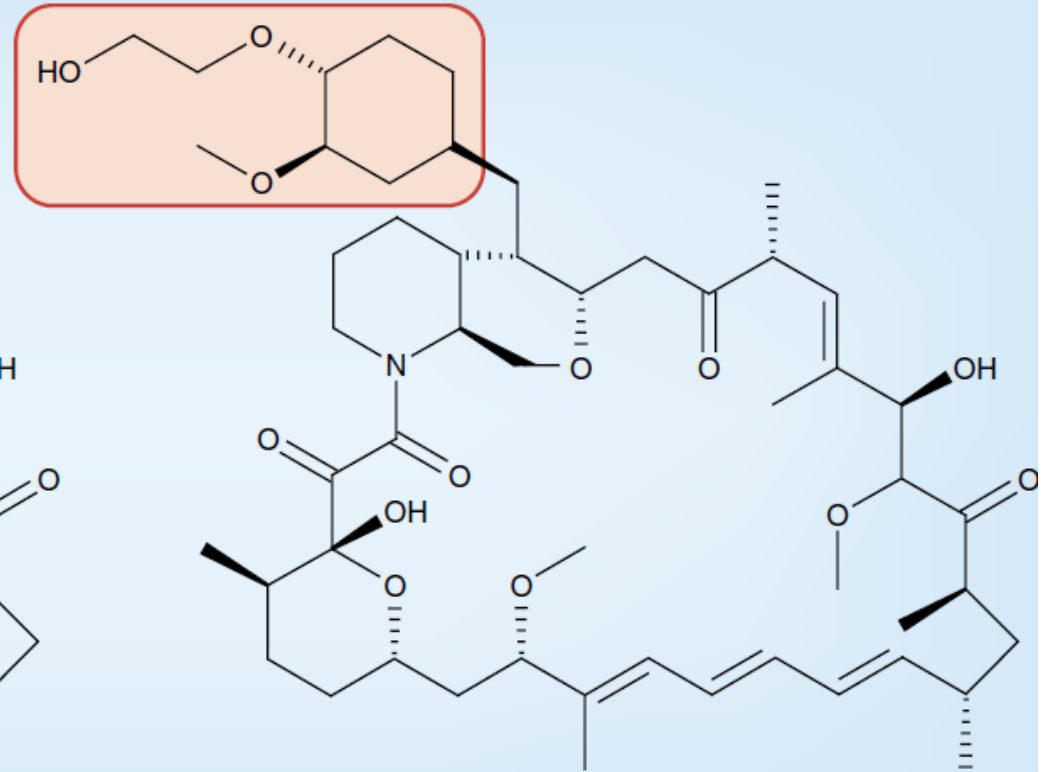
- Mutace *TSC1*: *více než 200 alelických variant*
20-30 % případů TSC
- Mutace *TSC2*: *více než 700 alelických variant*
70-80 % případů TSC
těžší klinické postižení v případě *TSC2* mutace
- Žádná z mutací nemá četnost více jak 1 %
- V 10 – 15 % případů konvenční molekulárně genetická analýza nenachází mutaci (MLPA, NGS ...)

sirolimus

everolimus



Rapamycin



RAD001 (everolimus)

Klinické studie s everolimem u TSC

Trial (ClinicalTrials.gov identifier)	Patient population	Planned enrollment (n)	Study design	Dosing regimen
EXIST-1 (NCT00789828)	SEGA (all ages) associated with TSC	99	International, prospective, multicenter, randomized, double-blind, parallel-group, placebo-controlled, Phase III	Everolimus 4.5 mg/m ² /day starting dose (titrated based on safety and blood trough concentration) or placebo
SEGA (NCT00411619)	Age ≥3 years with SEGA associated with TSC	25	Open-label, Phase I/II	Everolimus 3 mg/m ² /day titrated to achieve trough concentration of 5–15 ng/ml
EXIST-2 (NCT00790400)	Age ≥18 years with AML associated with TSC or sporadic LAM	99	International, multicenter, randomized, double-blind, placebo-controlled, Phase III	Everolimus 10 mg/day or placebo
AML (NCT00457964)	Age 18–65 years with AML associated with TSC or sporadic LAM	30	Open-label, Phase I/II	Everolimus 5 or 10 mg/day, or 30, 50 or 70 mg/week
AML long-term follow-up (NCT00792766)	Age 18–65 years with AML associated with TSC or sporadic LAM	10	Open-label, Phase I/II	Everolimus (dose per previous AML study dose)
Epilepsy (NCT01070316)	Age ≥2 years with epilepsy associated with TSC and failure ≥2 approved antiepileptic drug therapies	40	Nonrandomized, open-label, multicenter, Phase I/II	Everolimus 5 mg/m ² /day titrated to achieve trough concentration of 5.1–10 ng/ml

AML: Angiomylioma; LAM: Lymphangioliomyomatosis; SEGA: Subependymal giant-cell astrocytoma; TSC: Tuberous sclerosis complex.

NCT00411619

- Krueger DA, Care MM, Holland K, Agricola K, Tudor C, Mangeshkar P, Wilson KA, Byars A, Sahmoud T, Franz DN. Everolimus for subependymal giant-cell astrocytomas in tuberous sclerosis. *N Engl J Med*. 2010 Nov 4;363(19):1801-11.

= **registrační studie preparátu Votubia pro SEGA**

The NEW ENGLAND JOURNAL of MEDICINE

ORIGINAL ARTICLE

Everolimus for Subependymal Giant-Cell Astrocytomas in Tuberous Sclerosis

Darcy A. Krueger, M.D., Ph.D., Marguerite M. Care, M.D.,
Katherine Holland, M.D., Ph.D., Karen Agricola, F.N.P., Cynthia Tudor, P.N.P.,
Prajakta Mangeshkar, M.S., Kimberly A. Wilson, M.S., Anna Byars, Ph.D.,
Tarek Sahmoud, M.D., Ph.D., and David Neal Franz, M.D.

NCT00789828 (EXIST-1)

**Franz DN, Belousova E, Sparagana S et al.
Lancet. 2013 Jan 12;381(9861):125-32.**

Efficacy and safety of everolimus for subependymal giant cell astrocytomas associated with tuberous sclerosis complex (EXIST-1): a multicentre, randomised, placebo-controlled phase 3 trial

David Neal Franz, Elena Belousova, Steven Sparagana, E Martina Bebin, Michael Frost, Rachel Kuperman, Olaf Witt, Michael H Kohrman, J Robert Flamini, Joyce YWu, Paolo Curatolo, Petrus J de Vries, Vicky H Whittemore, Elizabeth A Thiele, James P Ford, Gaurav Shah, Helene Cauwel, David Lebwohl, Tarek Sahnoud, Sergiusz Jozwiak

EXIST-1 Study Design

Progressive SEGA associated with TSC (N = 117)

- Definitive TSC per Gomez criteria
- ≥ 1 target SEGA lesion ≥ 1 cm in diameter
- Serial SEGA growth confirmed by imaging or new/worsening hydrocephalus

**R
A
N
D
O
M
I
Z
E**

**Stratified by
EIAED use**

**Everolimus target trough 5-15 ng/mL^a
n = 78**

**Crossover at
SEGA progression**

Treatment until SEGA progression or unacceptable toxicity

**Placebo
n = 39**

Zdroj: D.N. Franz et al. 2012

EIAED = enzyme inducing antiepileptic drug.

Accrual between August 2009 and September 2010.

^aEverolimus starting dose 4.5 mg/m²/day and adjusted to trough level of 5-15 ng/mL. Dose could be adjusted in cases of toxicity.

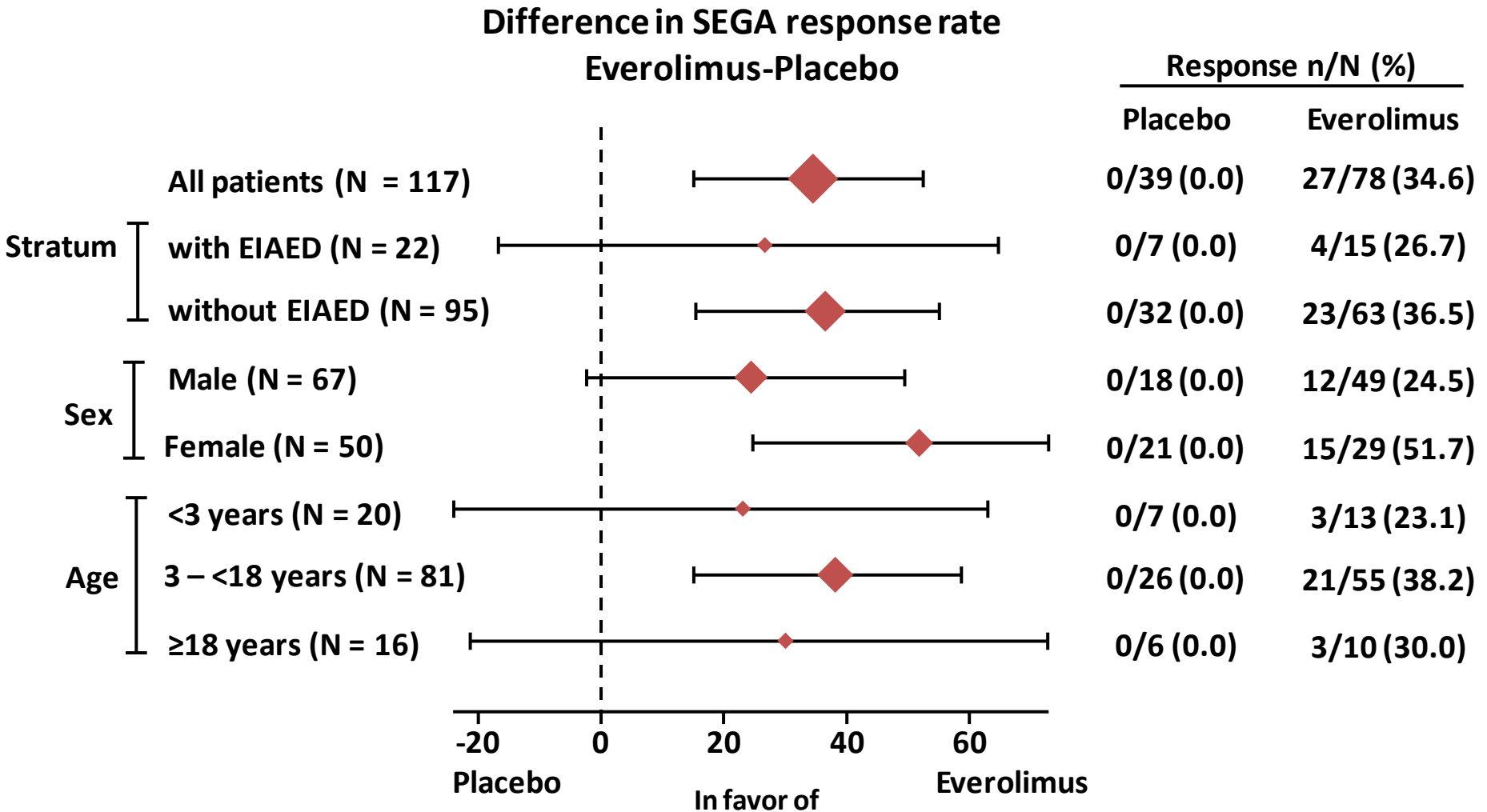
ClinicalTrials.gov identifier NCT00789828.

SEGA Best Overall Response Rate

	Everolimus	Placebo
Full Analysis Set, n	78	39
Response (95% CI), %	35 (24-46)	0 (0-9)
P-value	<0.0001	

Zdroj: D.N. Franz et al. 2012

SEGA Response Rate in Subgroups



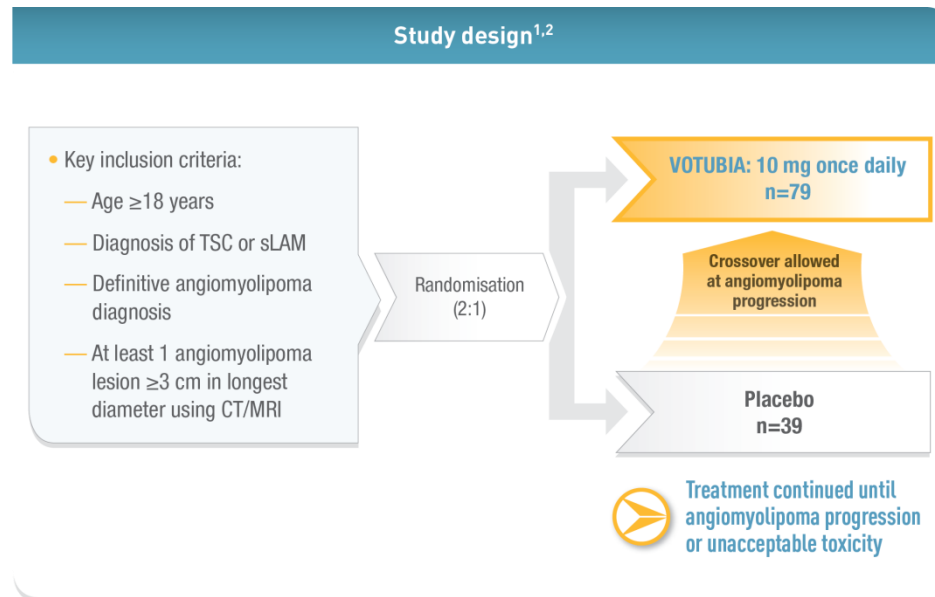
EIAED = enzyme inducing antiepileptic drug.

Exact 95% confidence interval obtained from the exact unconditional confidence limits.

Zdroj: *D.N. Franz et al. 2012*

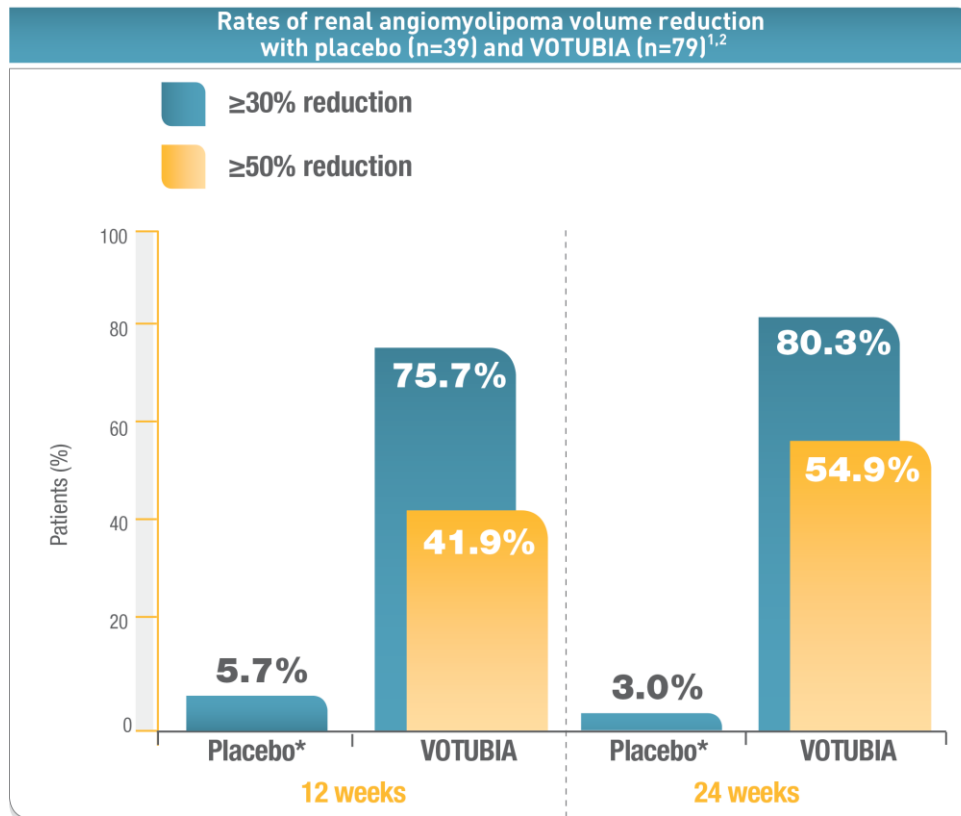
EXIST-2: VOTUBIA in renal angiomyolipoma with TSC

- The first and only **prospective, double-blind, randomised, Phase III clinical** trial in patients who have renal angiomyolipoma with TSC
- Designed to evaluate the efficacy and safety of VOTUBIA in patients with renal angiomyolipoma as a feature of TSC (n=113) or sporadic lymphangioliomyomatosis (sLAM) (n=5)



- **Primary end point:**
 - Angiomyolipoma response rate based on independent radiology review
- **Key secondary end points:**
 - Time to angiomyolipoma progression
 - Skin lesion response rate

Everolimus was proven to reduce renal angiomyolipoma volume



*No patients receiving placebo achieved renal angiomyolipoma volume reductions of ≥50% at 12 weeks or 24 weeks.

mTOR inhibice v léčbě TSC asociovaných nádorů

9-2011: European Commission (EC) has approved everolimus (Votubia) for the treatment of patients aged 3 years and older, with subependymal giant cell astrocytoma (SEGA) associated with tuberous sclerosis complex (TSC), who require therapeutic intervention but are not amenable to surgery

11-2012: Everolimus granted European Licence for renal AML

9-2013: Everolimus určen k léčbě SEGA i u dětí mladších 3 let

PRVNÍ ZKUŠENOSTI S UŽITÍM
EVEROLIMU (VOTUBIA) K LÉČBĚ
NÁDORŮ SPOJENÝCH
S KOMPLEXEM TUBERÓZNÍ
SKLERÓZY
NA KLINICE DĚTSKÉ ONKOLOGIE
LF MU A FN BRNO

Případ 1

Neurochirurgové referují ke konzultaci 17 -letého chlapce (JD)

TSC, **mutace TSC2** genu potvrzena molekulárně geneticky
Multioborová péče, dominantně nefrolog, neurochirurg,
ortoped, dermatolog, neurolog, kardiolog

- Angiomyolipomy ledvin do 3 cm, proteinurie, hypertenze
(Monopril)

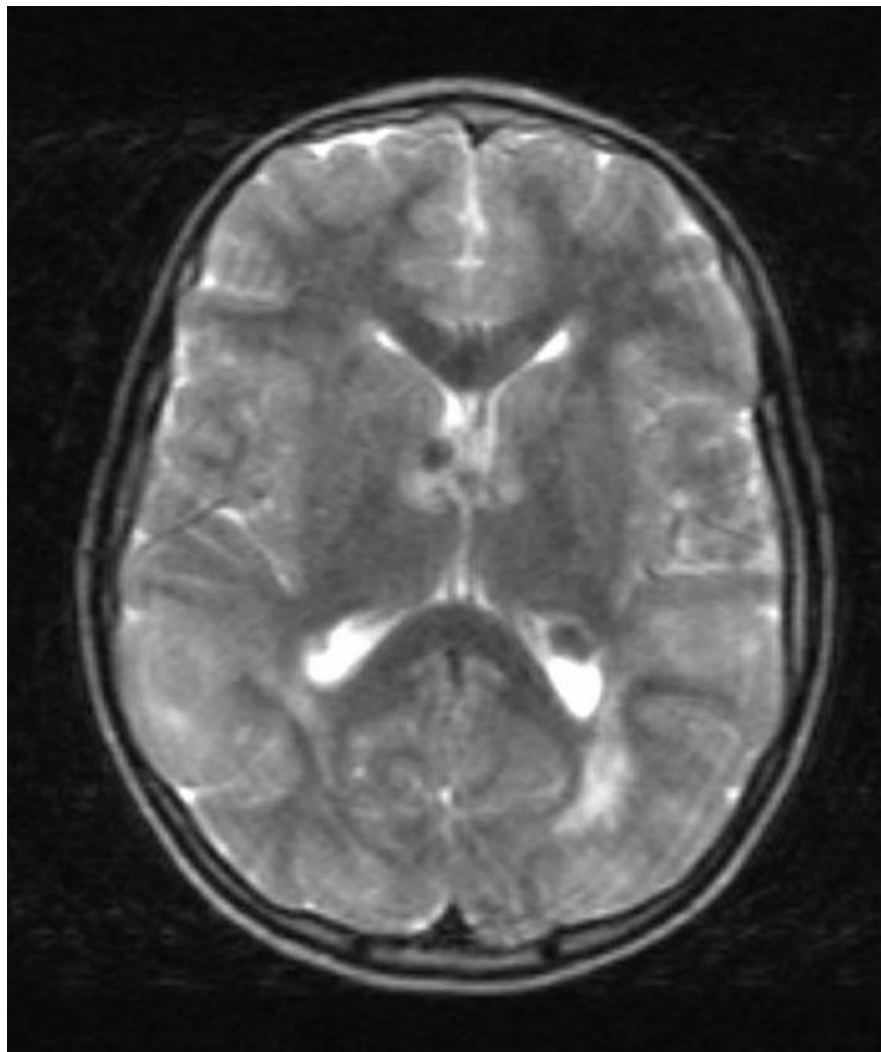
- Sekundární skoliosa

-RA: bratr zmírá v 3 dnech věku na VCC, bližší informace
nejsou

- OA: mezi 1-3 lety popisována centrální hemiparéza, Vojta...

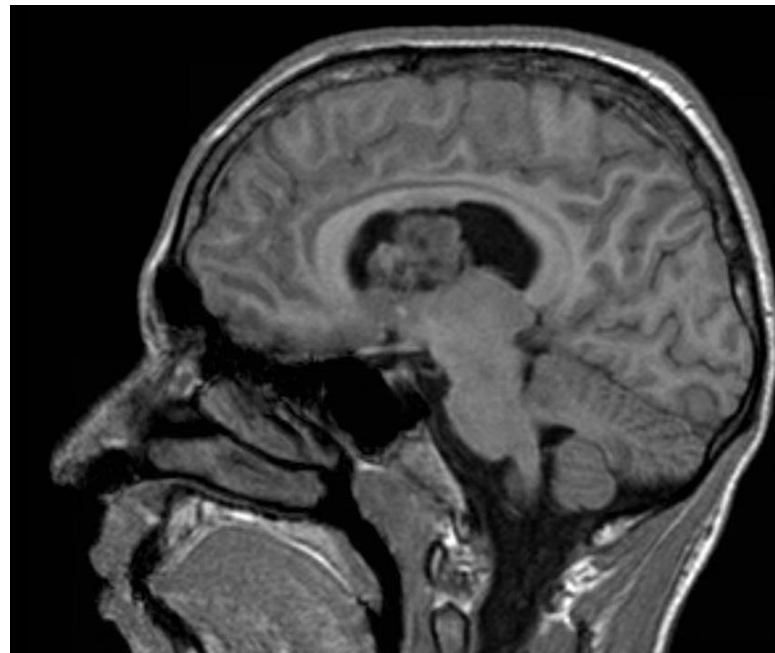
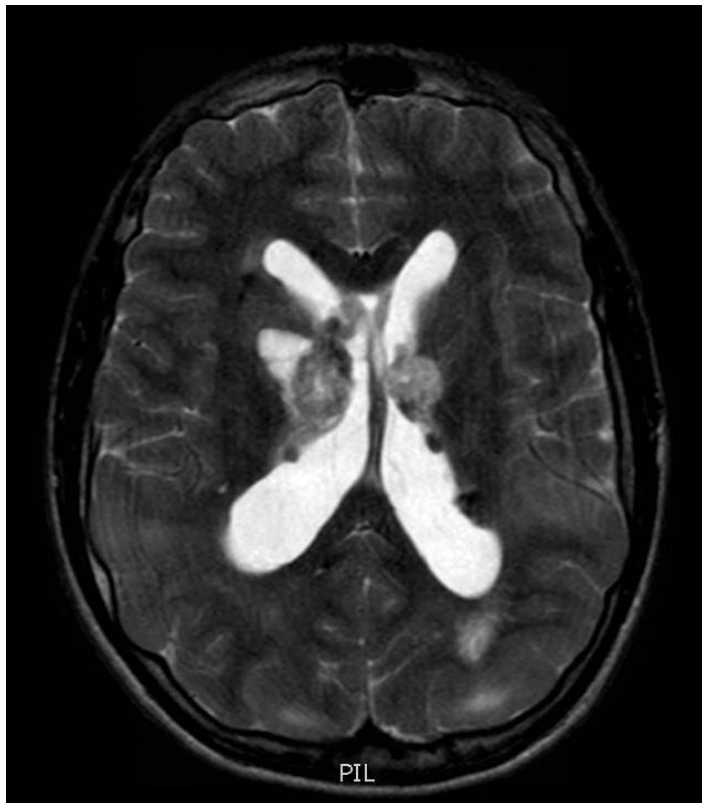
- SA: střední škola – umělecká řemesla-keramik

MR mozku v 9 letech věku (rok 2004)



Rok 2010: intermitentní příznaky ICH, edém papily, progresse šíře komorového systému, progresse růstu SEGA

Res.: Inzerce V-P shuntu do PPK

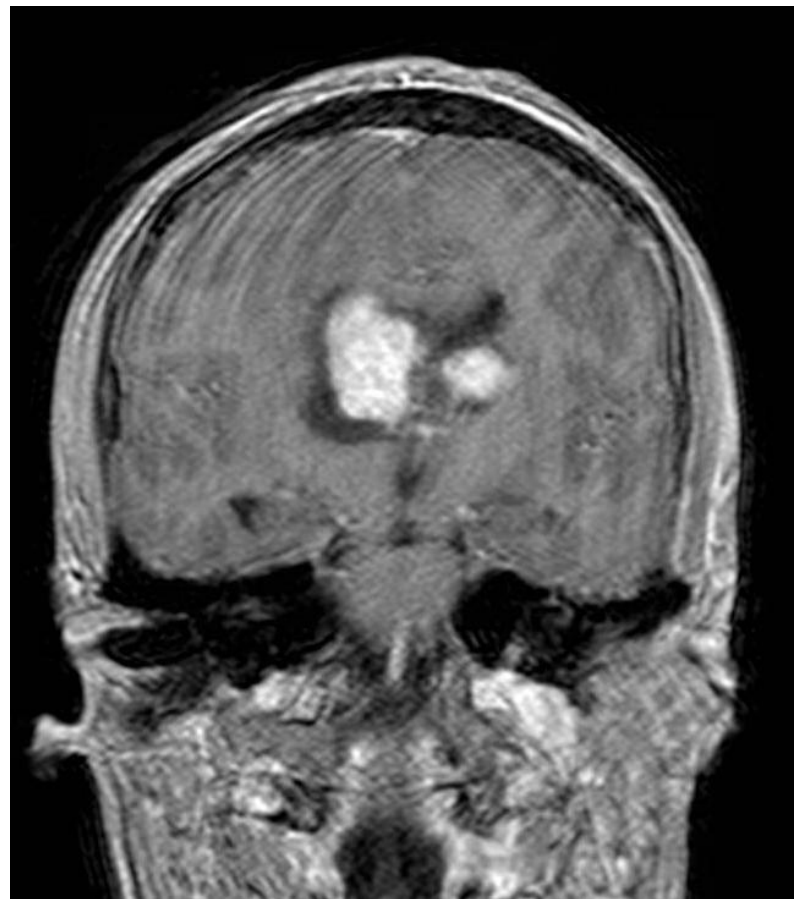
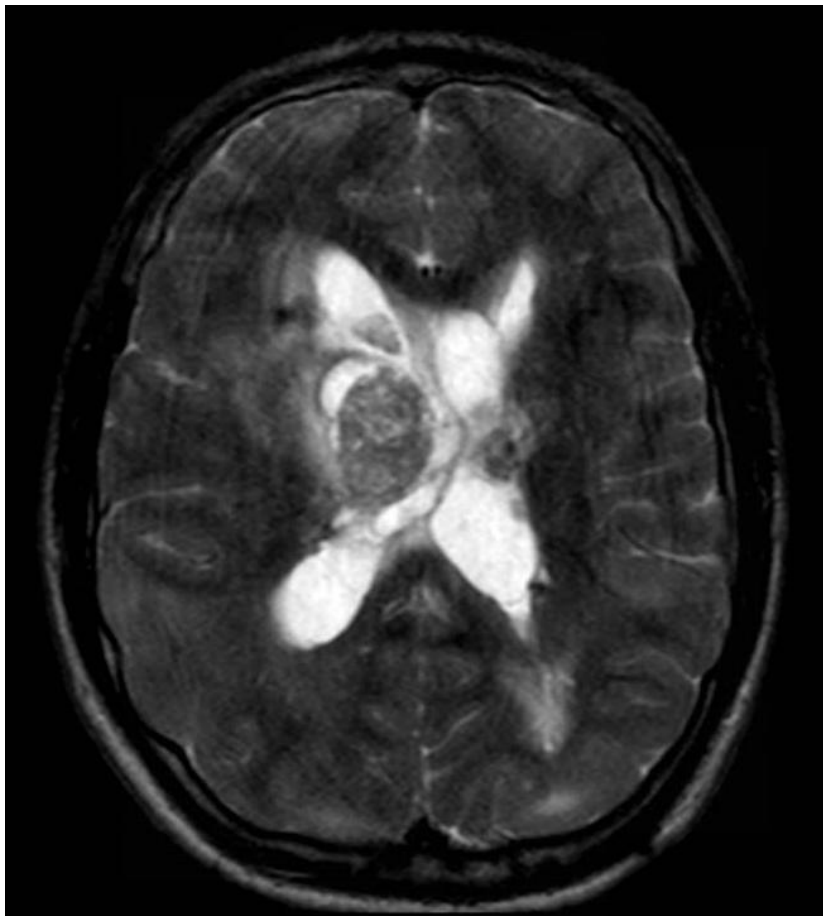


Rok 2011: příznaky ICH,, progrese šíře LPK , růst SEGA
Res.: Úprava V-P shuntu: biventrikulární , drenovány obě komory

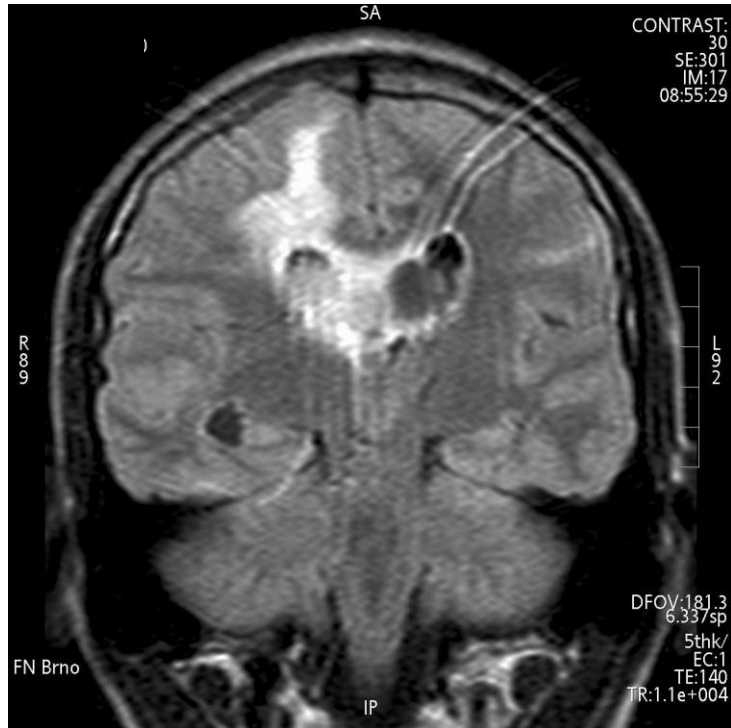


4-2012: další progrese růstu SEGA, inoperabilní, vysoké riziko velmi těžkého pooperačního deficitu dle NCH

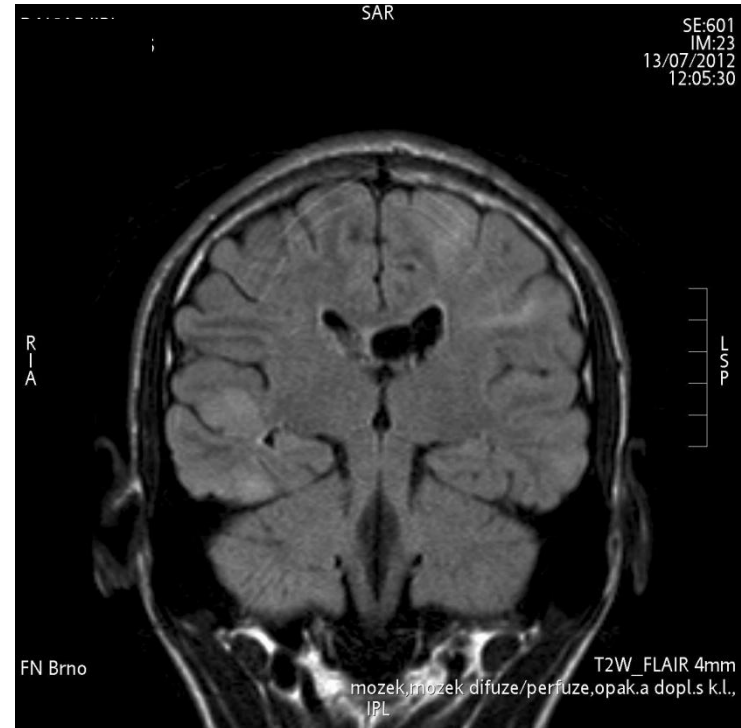
Konzultace KDO FN Brno, dop. mTOR inhibitor (everolimus, Votubia)



baseline



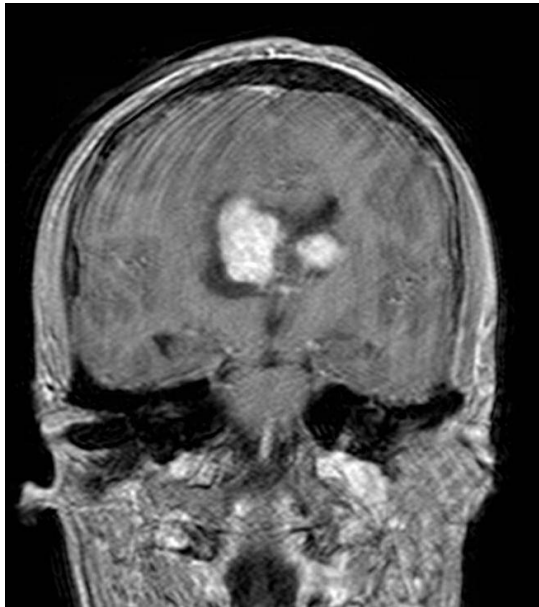
3 m.



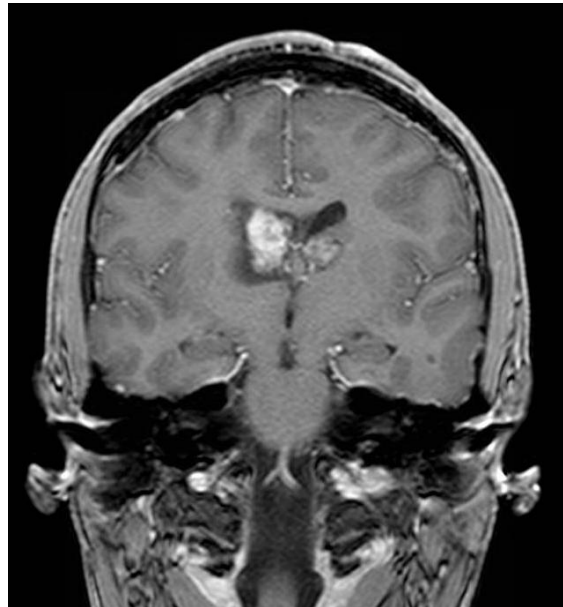
Supratentoriálně obraz postižení v rámci tuberózní sklerózy, vícečetná tumorózní ložiska **SEGA** v obl. postranních komor celkově v regresi, zejm. největší léze při foramen Monroi vpravo. **Regrese edému v bílé hmotě** vpravo F-P. Regrese dilatace pravé postranní komory.

Případ 1 – pokračující léčebná odpověď

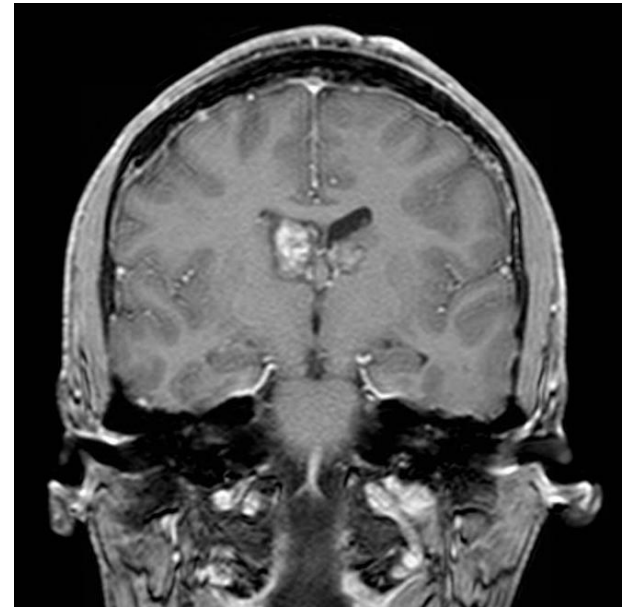
baseline



3 měsíce



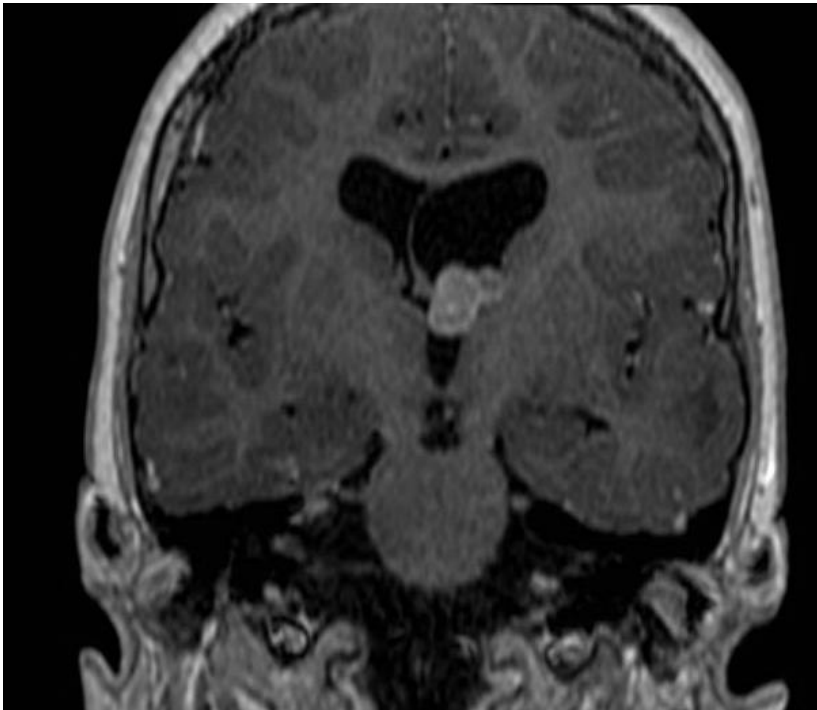
16 měsíců



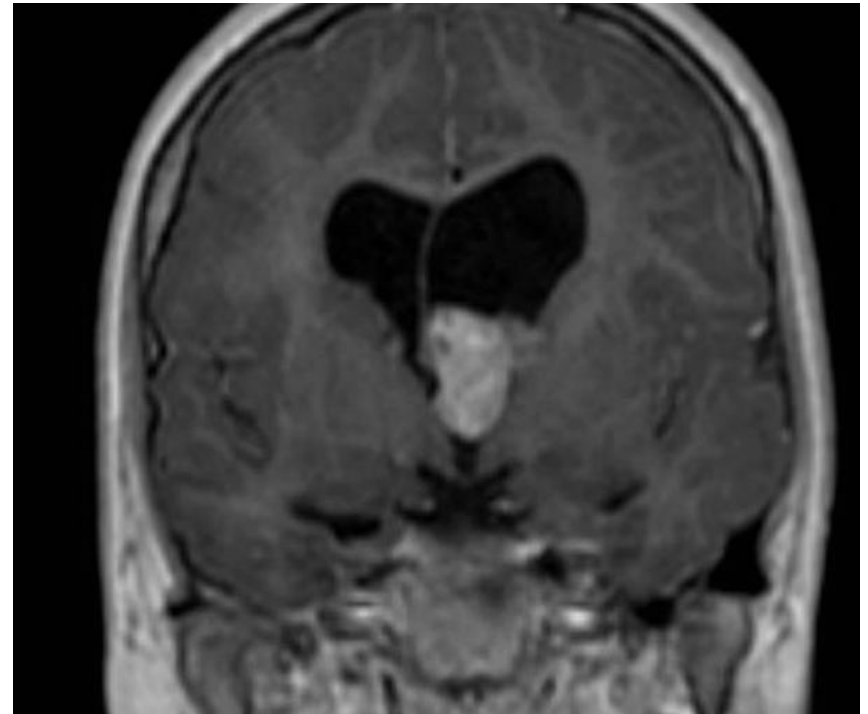
Případ 2 –

Dívka, mezi 9 a 11 rokem věku jednoznačná progrese SEGA

rok 2010



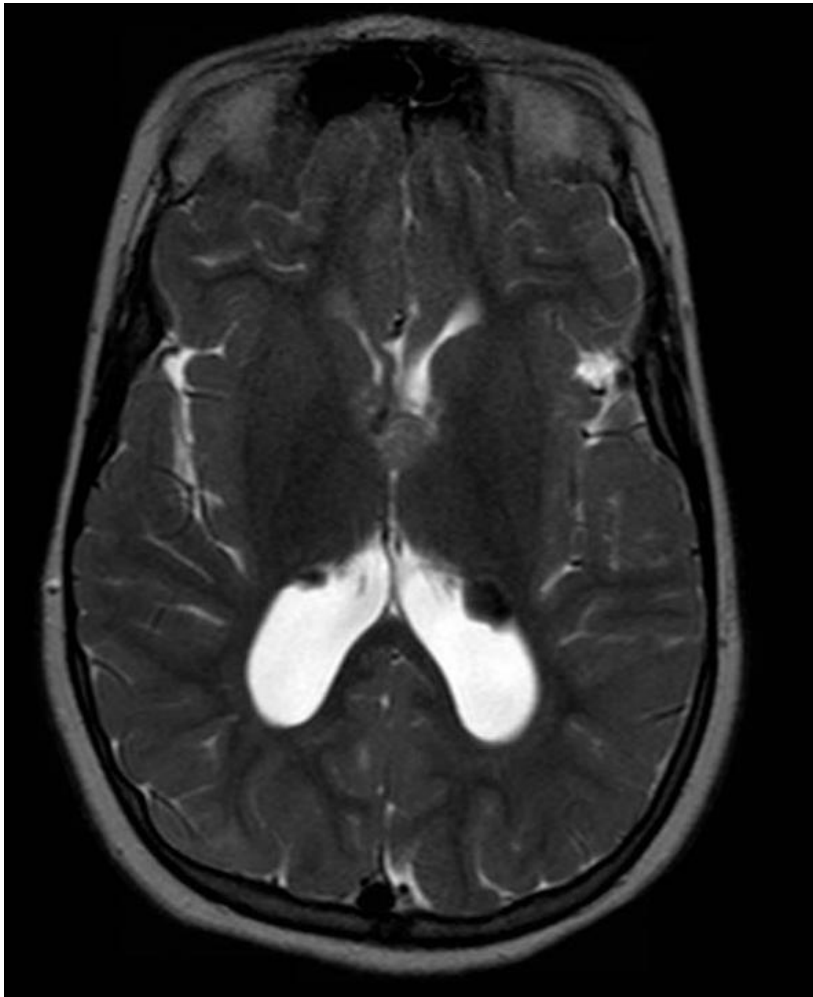
rok 2012



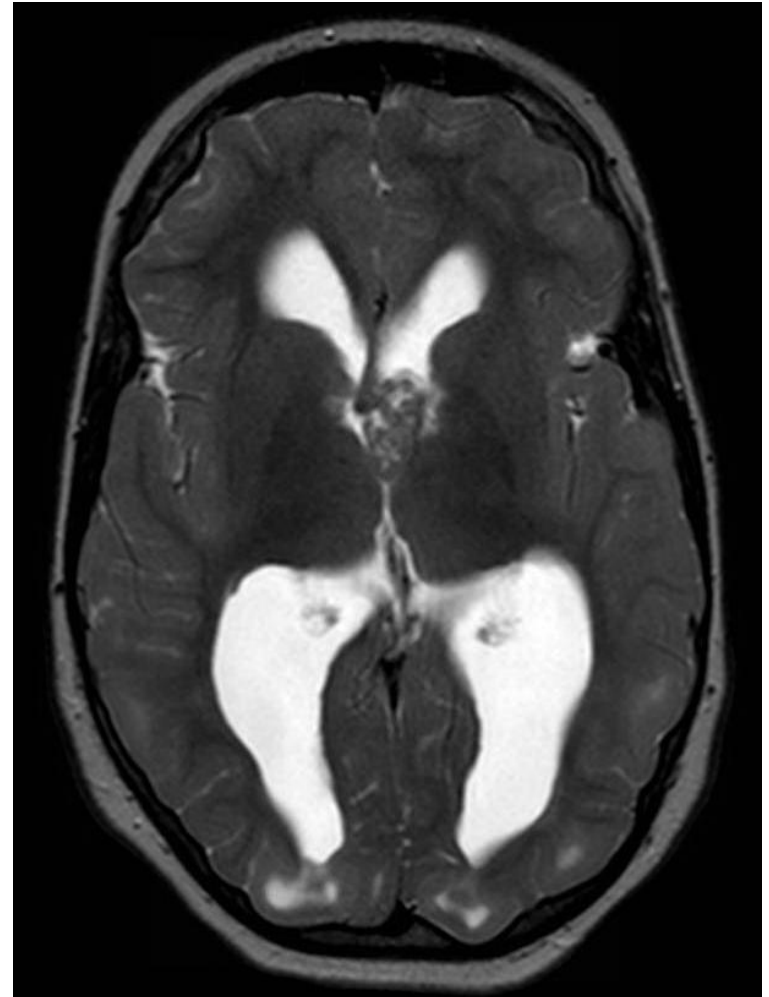
Případ 2 –

Dívka, mezi 9 a 11 rokem věku jednoznačná progrese SEGA

rok 2010



rok 2012

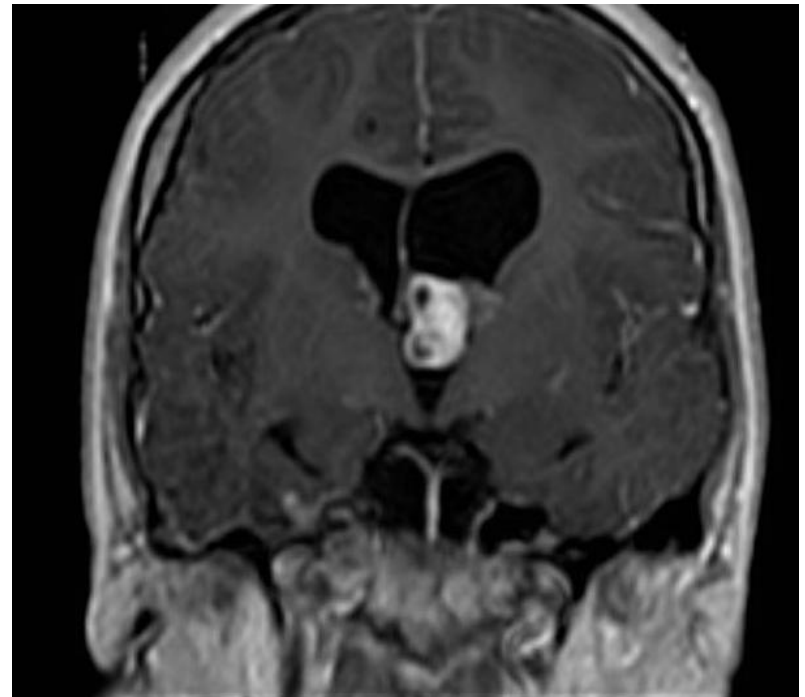
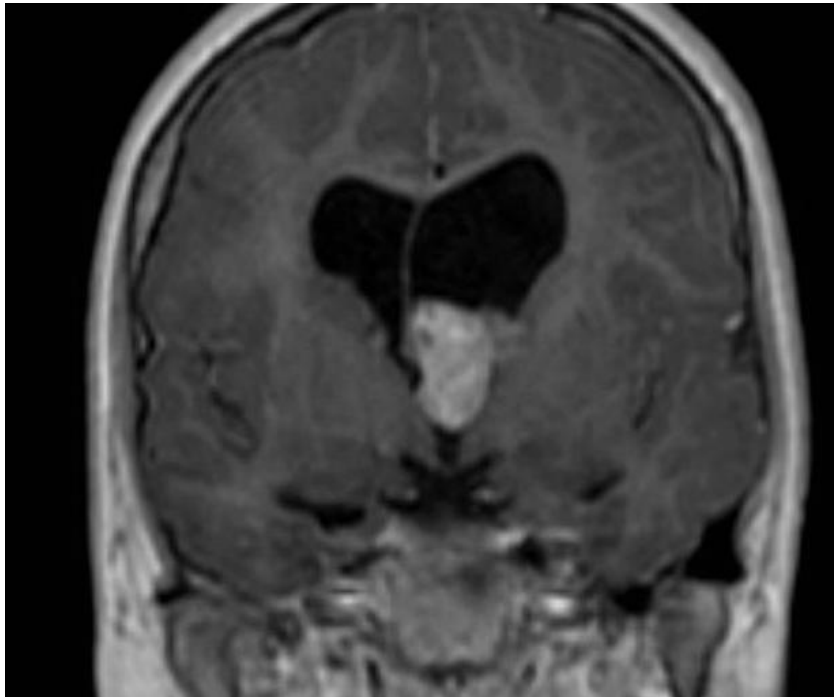


Případ 2 – léčebná odpověď

Volumetricky redukce objemu SEGA o 56 %

baseline

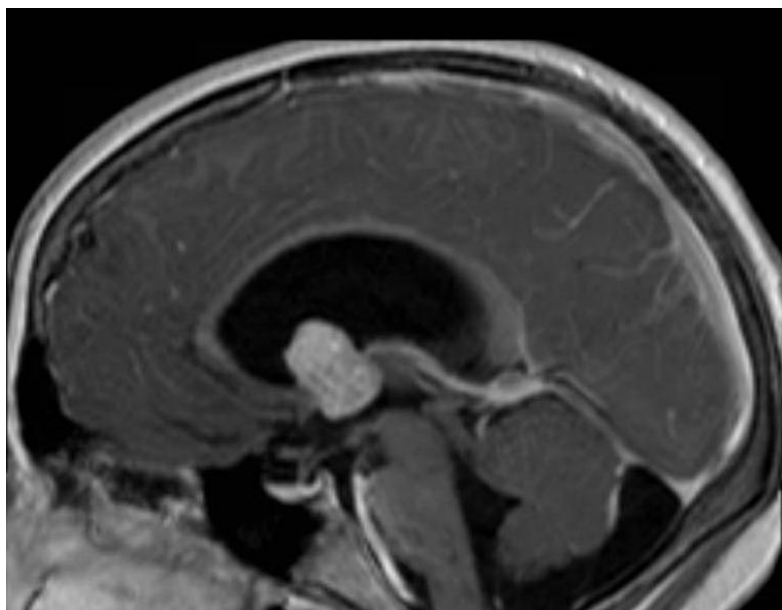
3 měsíce



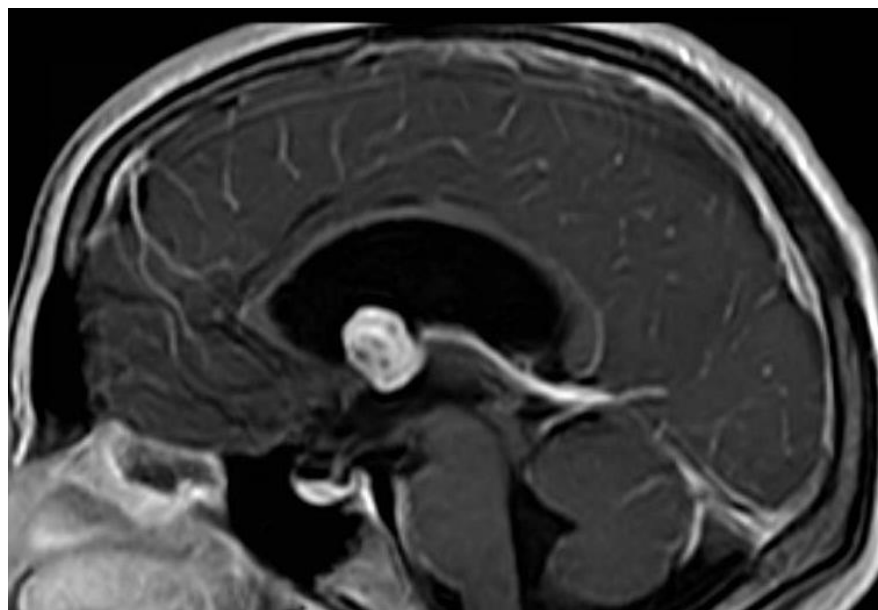
Případ 2 – léčebná odpověď

Volumetricky redukce objemu SEGA o 56 %

baseline



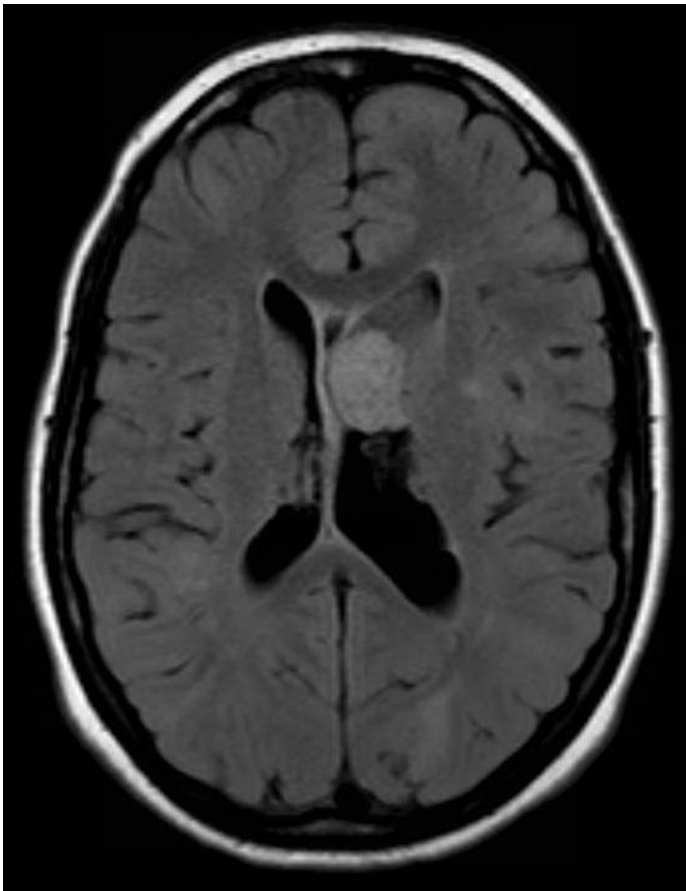
3 měsíce



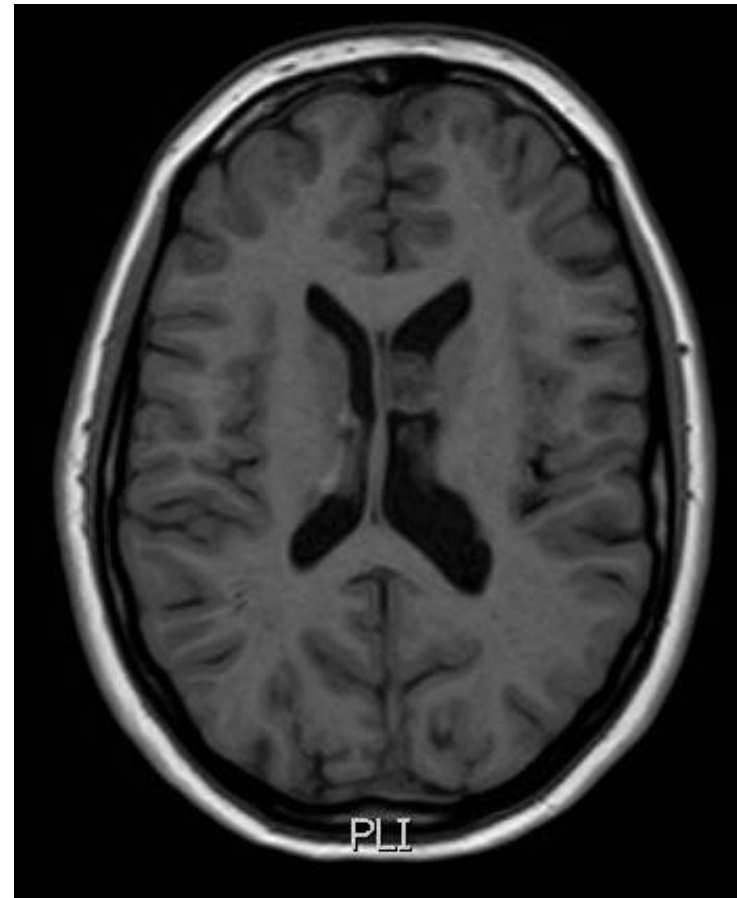
Případ 3 –léčebná odpověď

14-letá dívka, progredující SEGA
Volumetricky redukce objemu SEGA o 80 %

baseline



3 měsíce



Závěr

U prezentovaných pacientů s TSC a SEGA v růstové progresi došlo k jasnému klinickému benefitu = významné objemové zmenšení SEGA při léčbě everolimem (VOTUBIA)

Léčba mTOR inhibitorem je dobře tolerována, maximální pozorované akutní toxicity byly stupně ≤ 2 (dominantně stomatitida a alterace metabolismu tuků)

mTOR inhibice je účinná farmakologická alternativa u nemocných s nádory spojenými s TSC, kteří vyžadují terapeutický zásah

Do budoucna je třeba důsledně analyzovat dlouhodobé léčebné výsledky a chronickou toxicitu protrahovaného podání mTOR inhibitoru, stejně jako nákladovou efektivitu tohoto postupu