

# Základy klinické onkologie

## Úvod do problematiky cílené léčby v onkologii

Karel Zitterbart

Klinika dětské onkologie LF MU a FN Brno



EVROPSKÁ UNIE



# 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 farnesytransferáz
	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)*

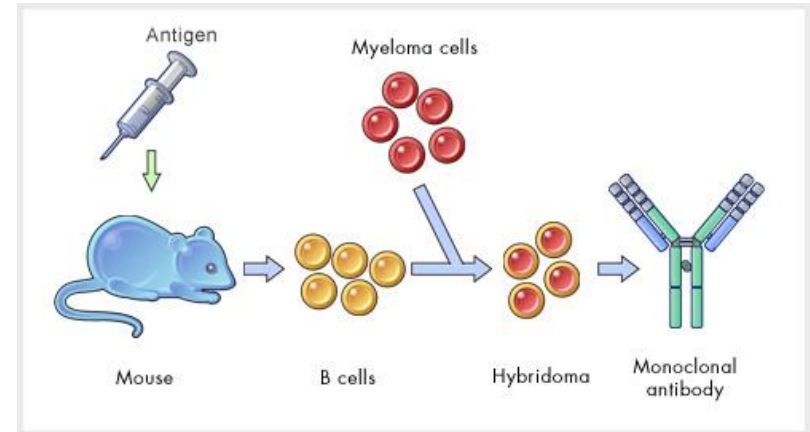
- „toxiny a antitoxiny“ jako chemické substance
- **koncept "magic bullet,"**
- **autoimunita jako "horror autotoxicus"**
- Nobelova cena v roce 1908

## 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

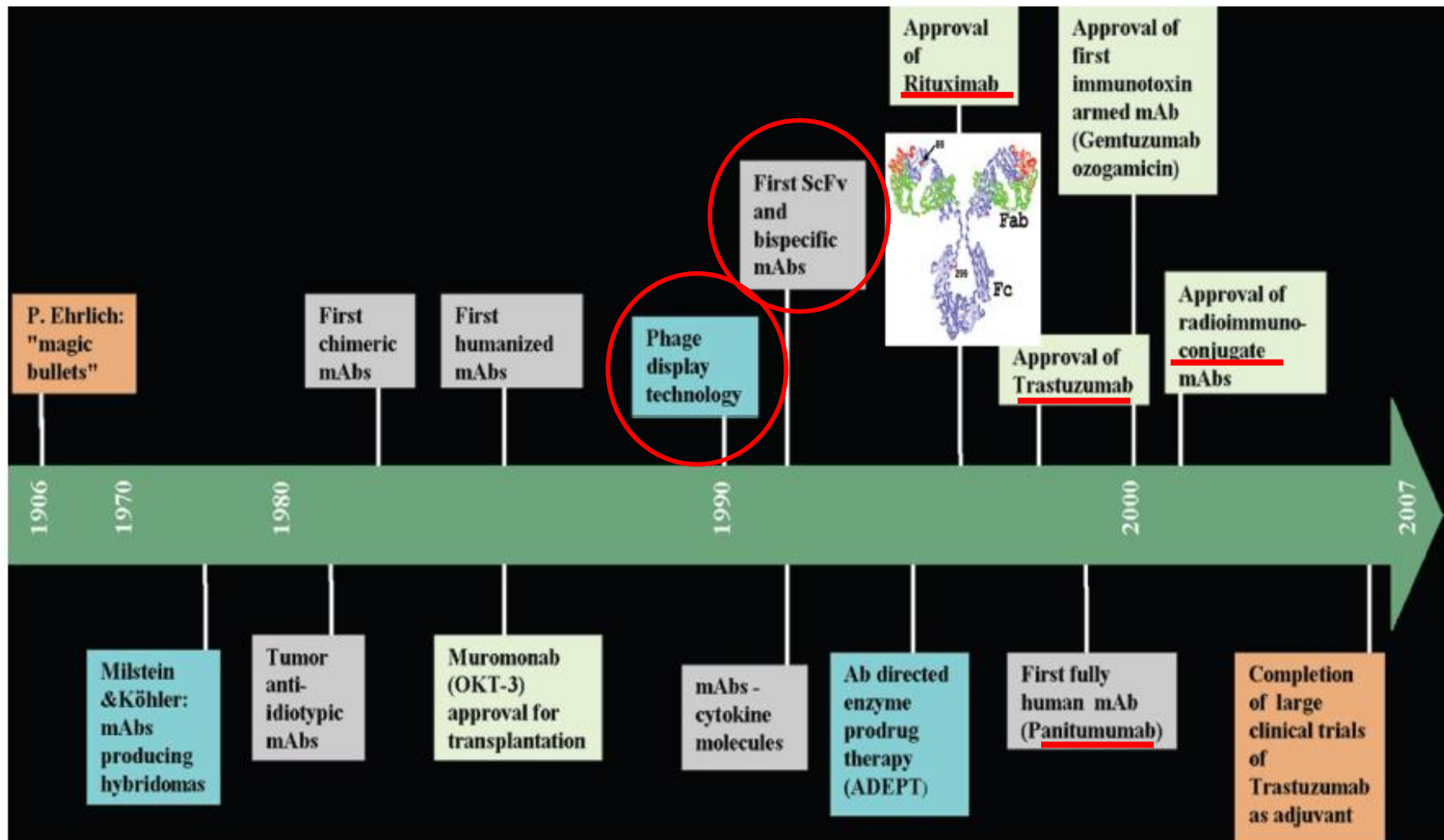


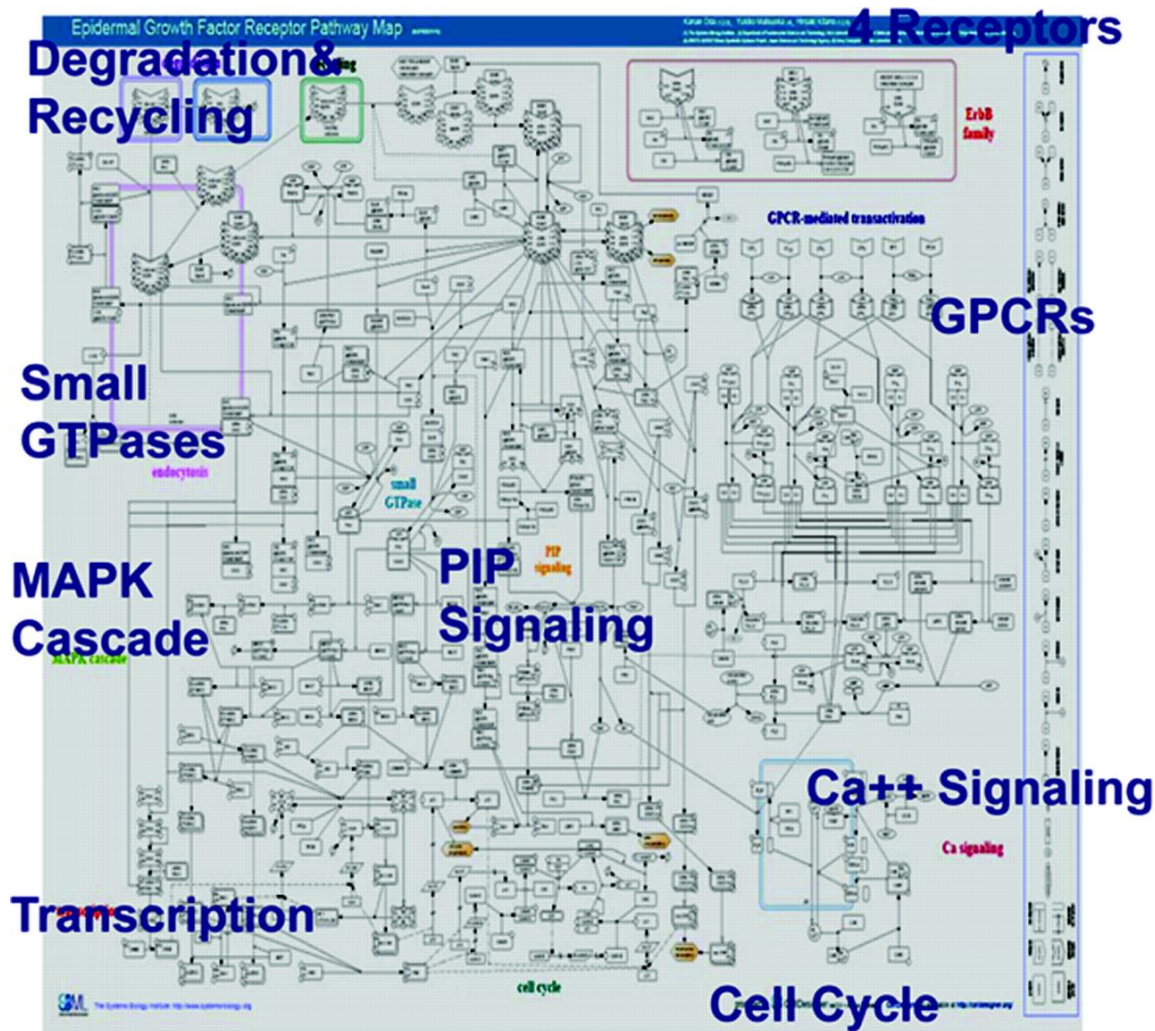
Figure 1. The revolution of molecular targeted cancer therapy.

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

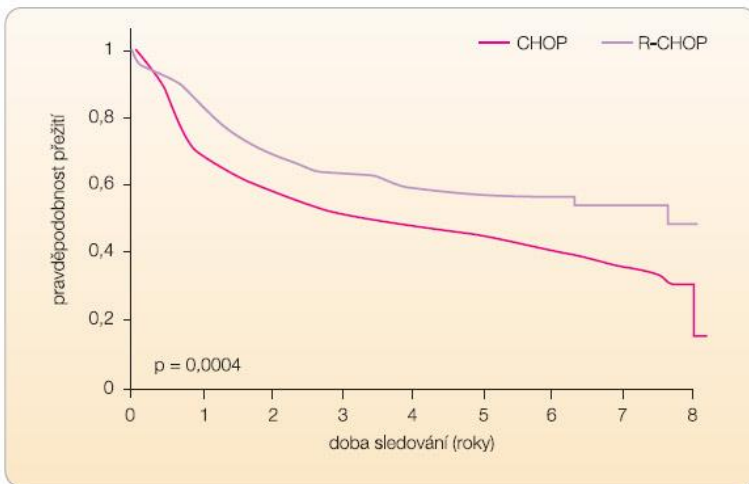
**- 1997: 1. schválená MoAb k terapii maligních onemocnění (B-NHL)**

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

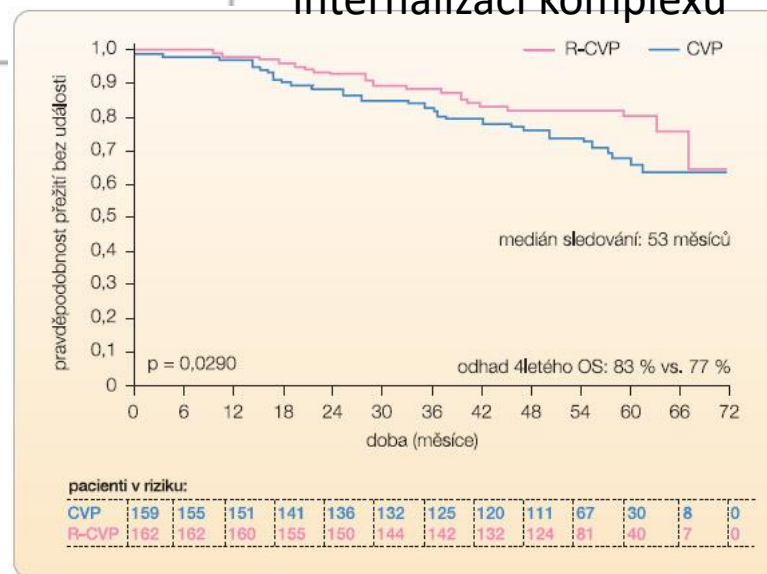
- po vazbě nedochází k internalizaci komplexu

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.

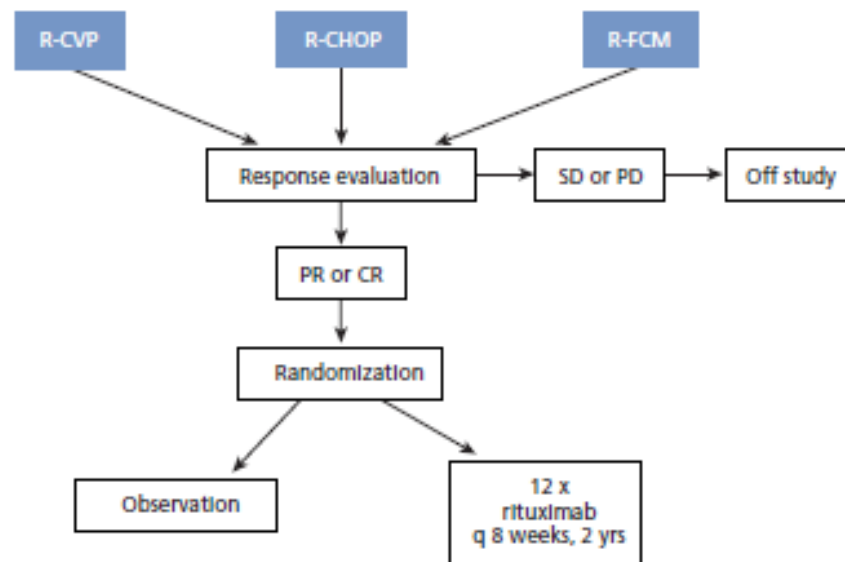
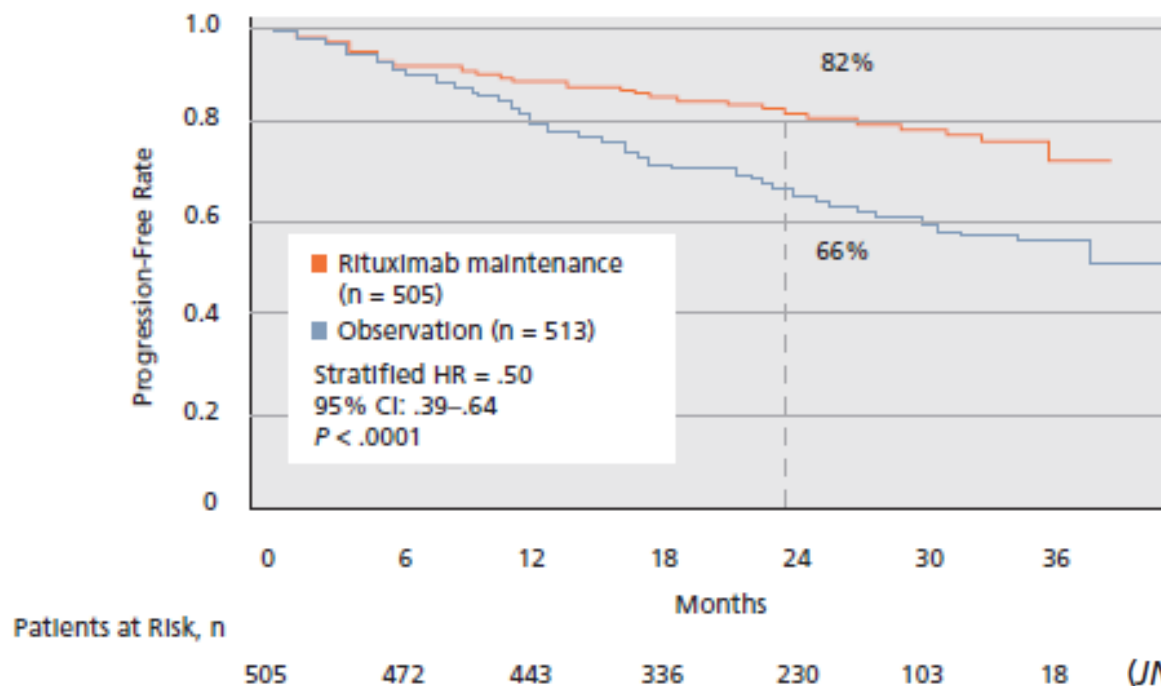


**Graf 1** Srovnání celkového přežití (OS) nepředléčených pacientů s folikulárním lymfomem léčených režimem CVP vs. R-CVP (rituximab, cyklofosamid, vinkristin, prednison); podle [12]– Marcus, et al., 2006.



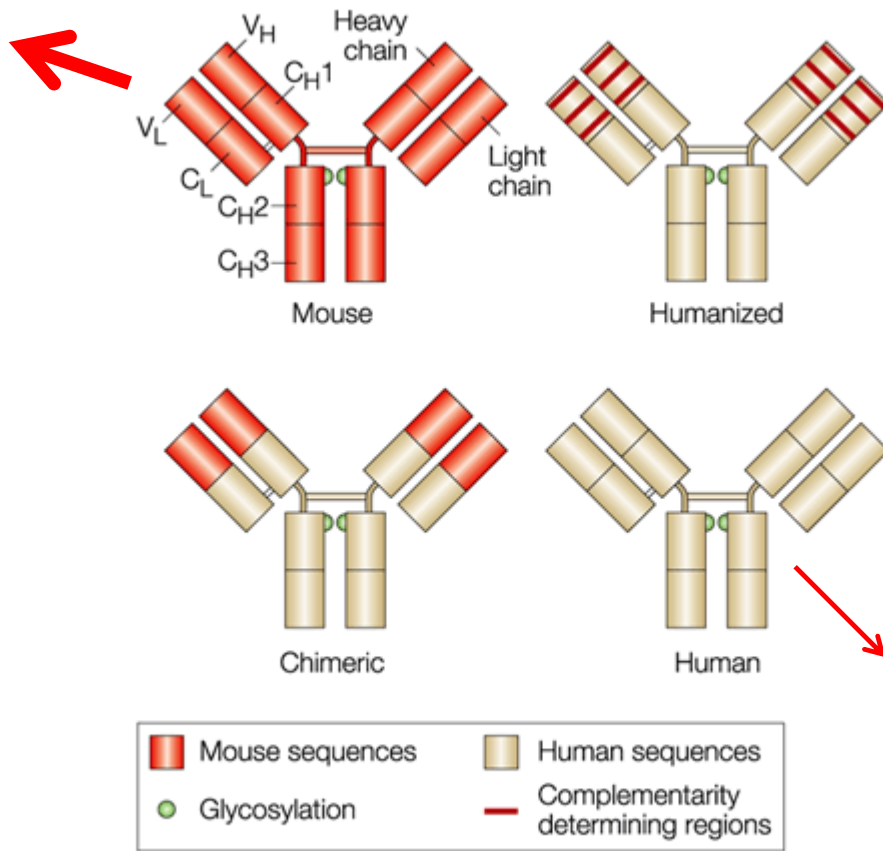
**A**

**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 <sup>131</sup>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

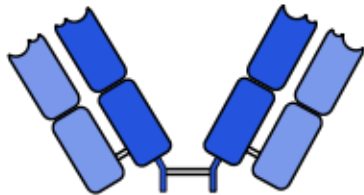
leukémií (CLL)

## Monospecifické protilátky:

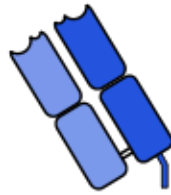


Fab

(fragment antigen binding)



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

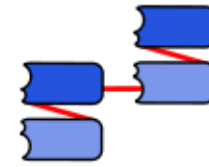


Fab'



scFv

(single-chain  
variable fragment)



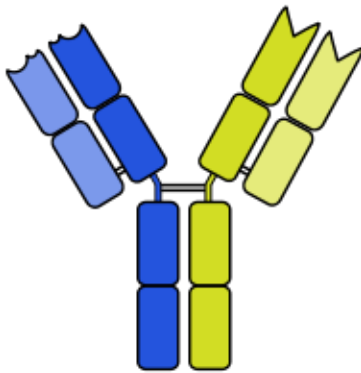
di-scFv



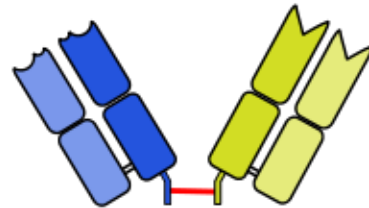
sdAb

(single domain  
antibody)

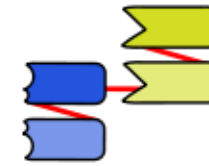
## Bispecifické protilátky



trifunctional antibody



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



BiTE

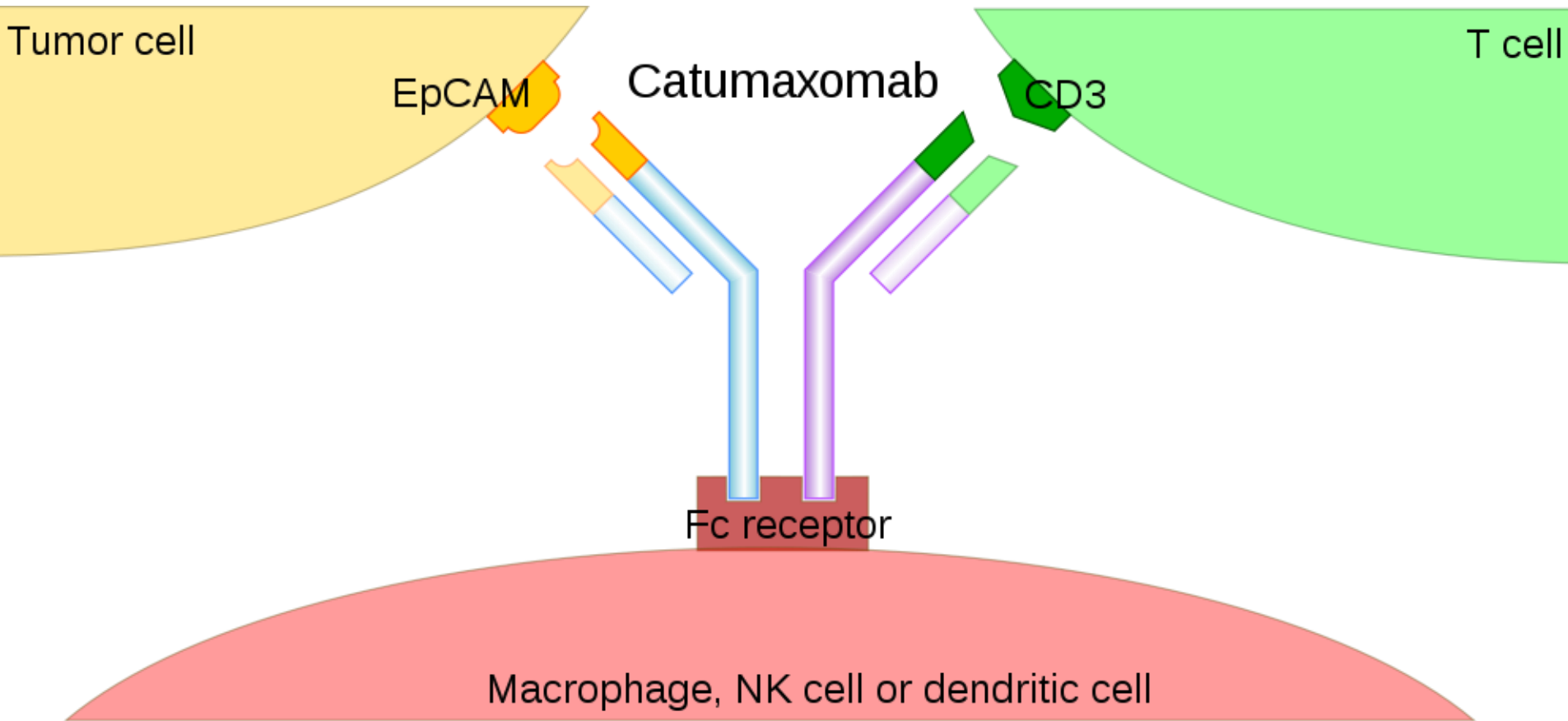
(bi-specific T-cell engager)

**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)

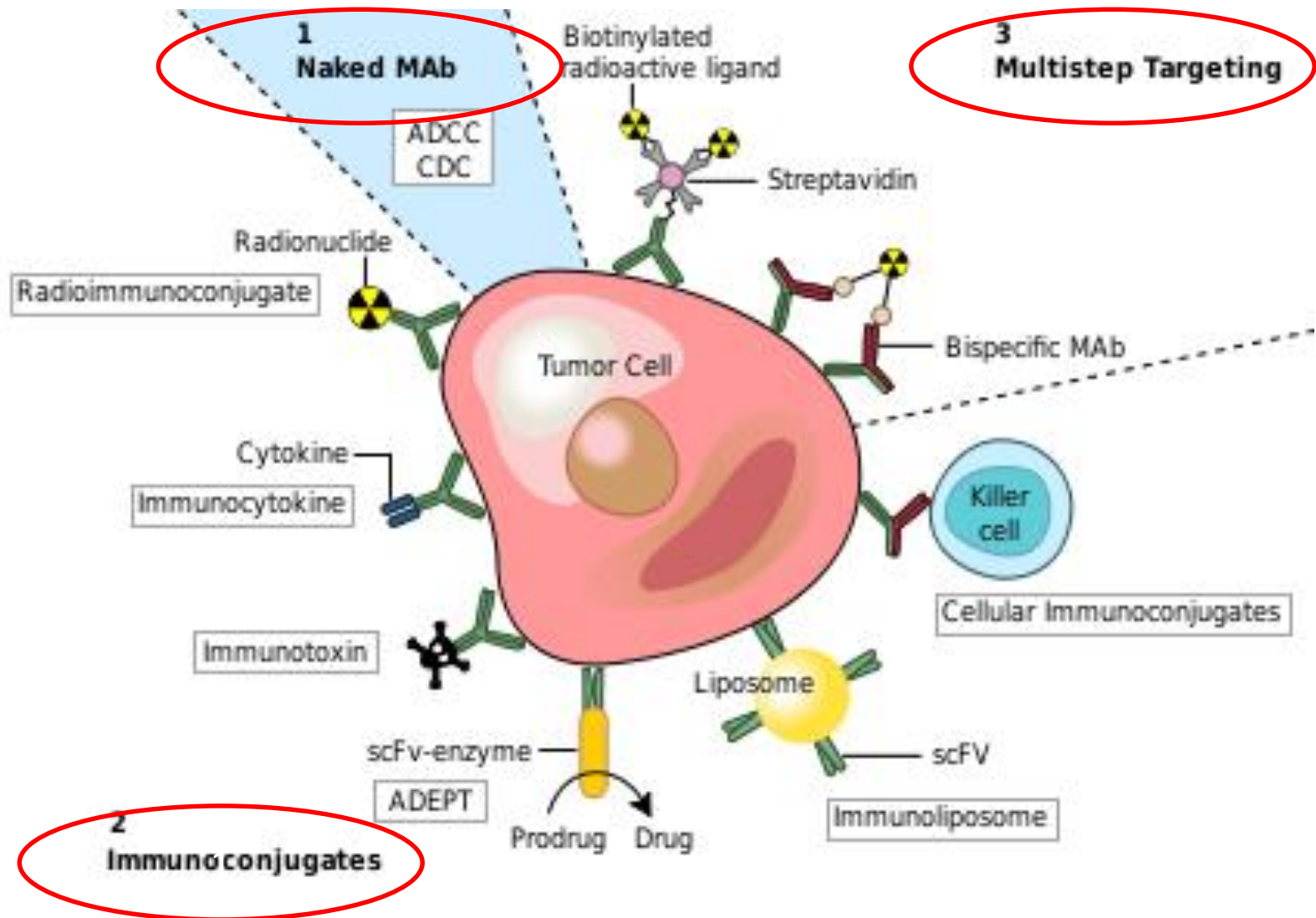
## Příklad bispecifické trifunkční protilátky: *např. catumaxomab (Removab<sup>®</sup>)*

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





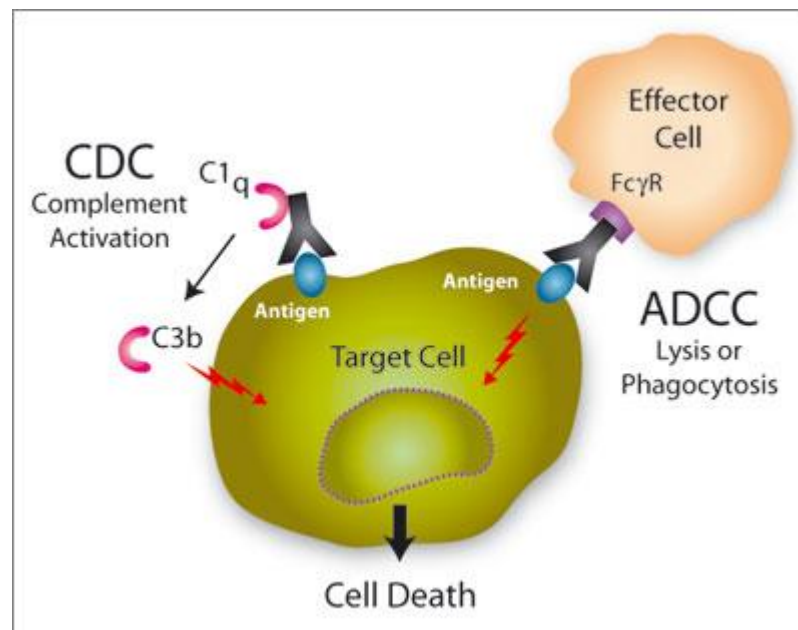
Pozn. ADEPT : Antibody-directed enzyme prodrug therapy

# 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
<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>125</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
daclizumab	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

## 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 pláštových 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

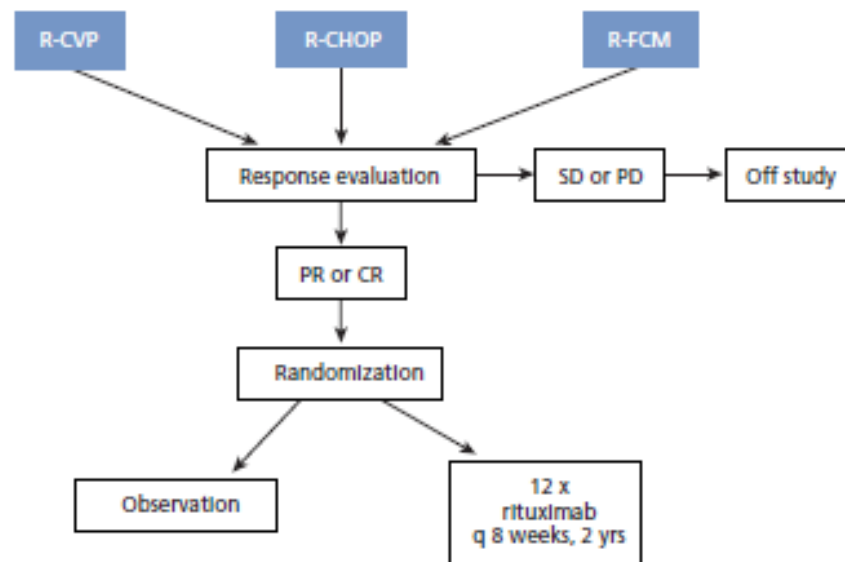
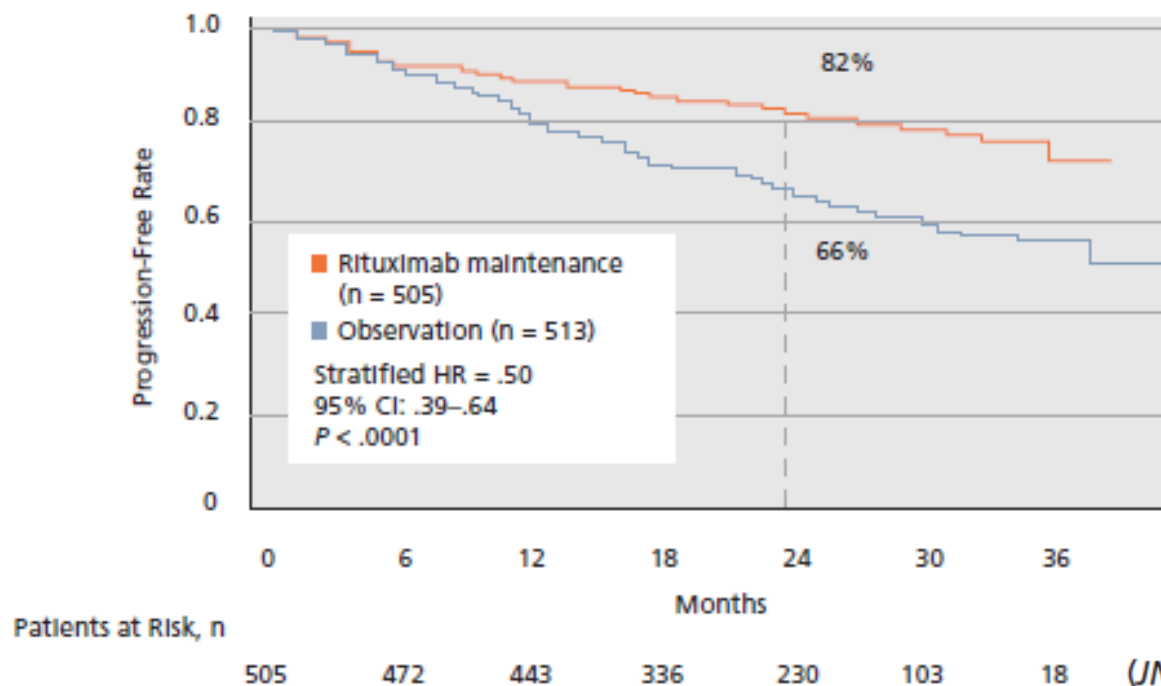
Vzácně těžká alergické reakce , srdeční zástava, syndrom akutní lýzy nádoru

Imunosuprese:

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

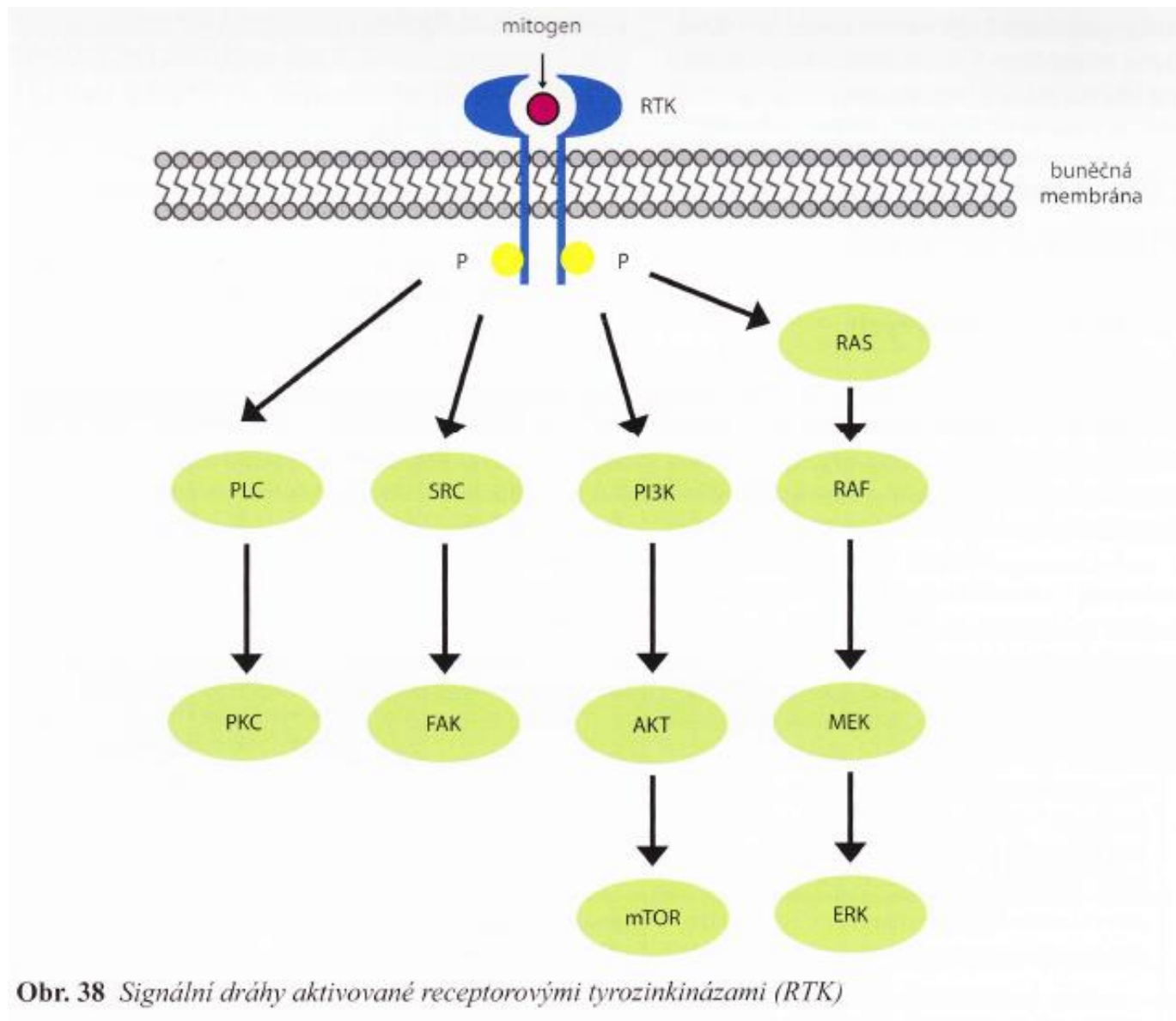
subkutánní podání

# 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)



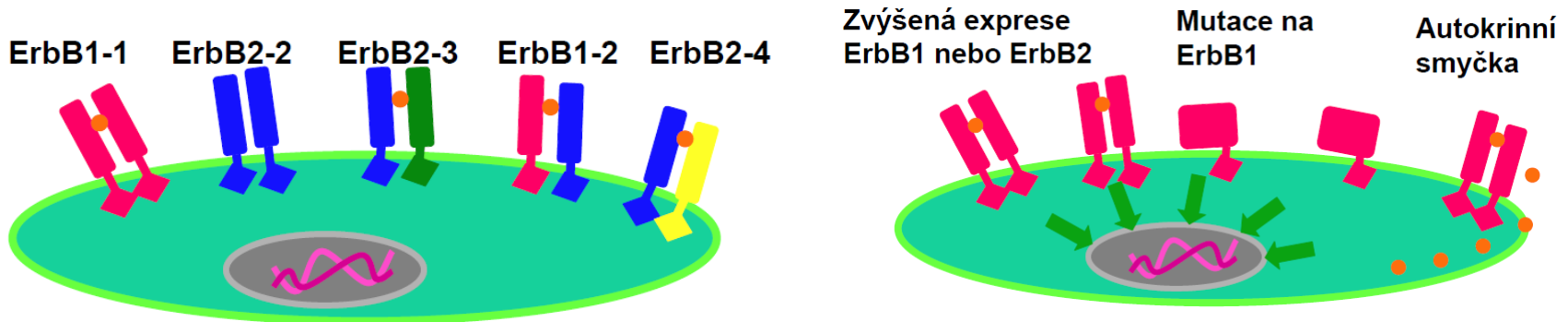
**Tab. 7** Přehled vybraných receptorových tyrozinkináz

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

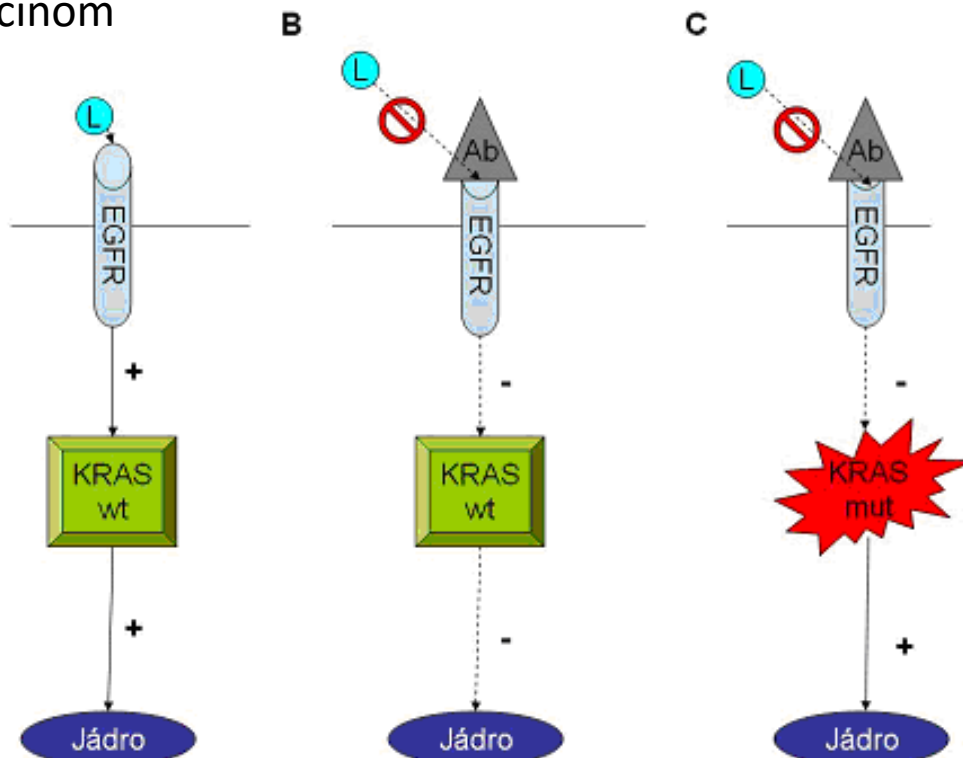
- ErbB1 (EGFR) zodpovědný za regulaci normálního buněčného růstu
- Porucha ErbB1 vede k neregulovatelné proliferaci a potenciální malignizaci procesu
- ErbB2 pomalu aktivovatelný, dlouhodobý vliv na proliferaci
- ErbB3 a ErbB4 heterodimerizují s jinými ErbB receptory



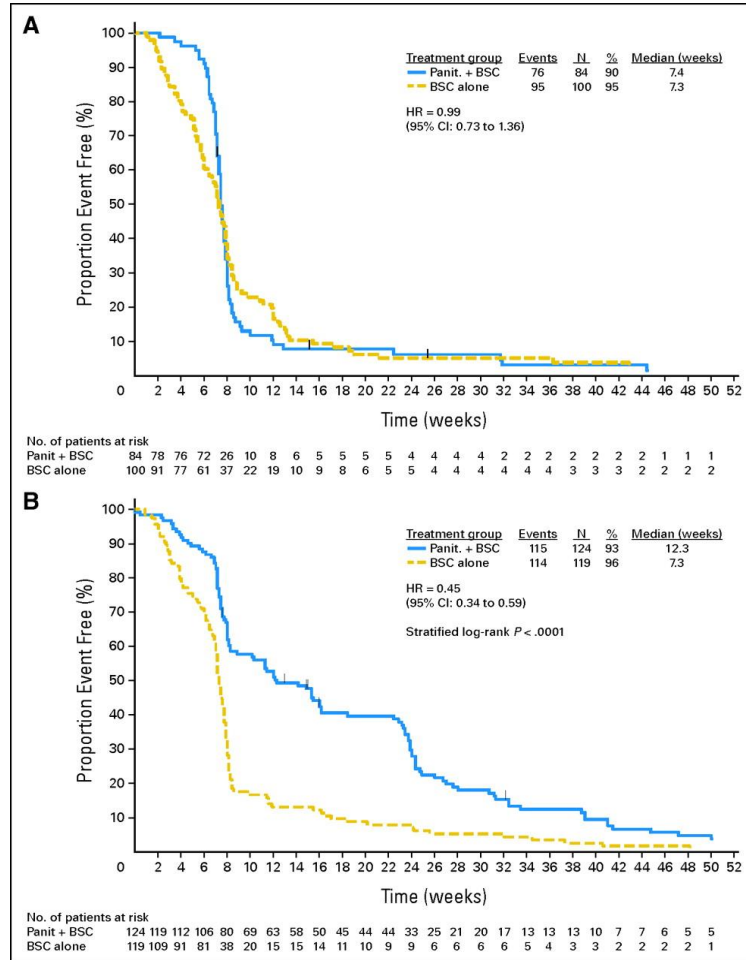
**Cetuximab (Erbitux):** chimerická IgG1 MoAb proti extracelulární doméně receptoru EGFR/ERBB1/HER1. 5 x vyšší afinita oproti přirozeným ligandům (EGF, TGF $\alpha$ )

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

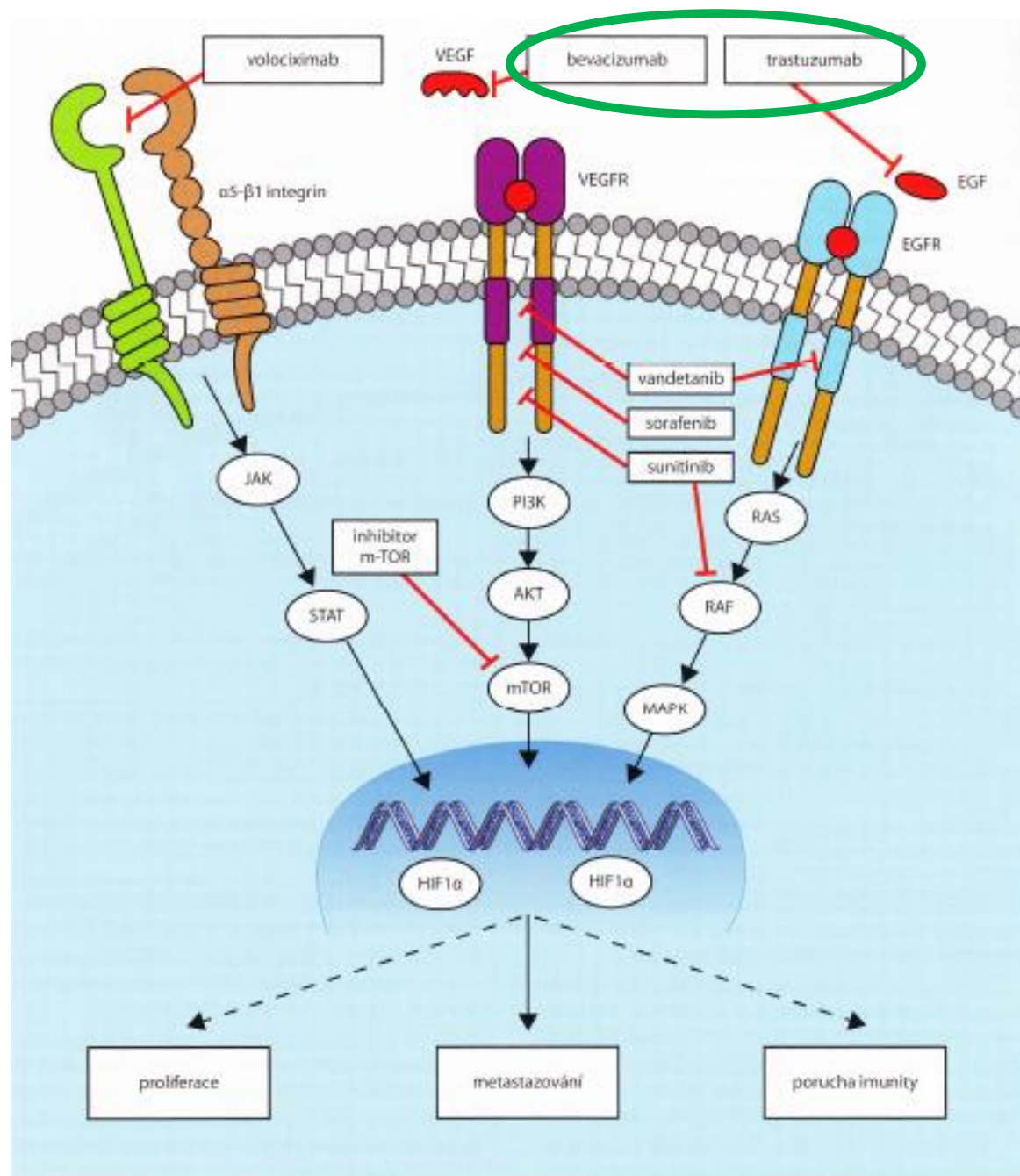


Mutant – 7.4 vs 7.3 weeks

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,

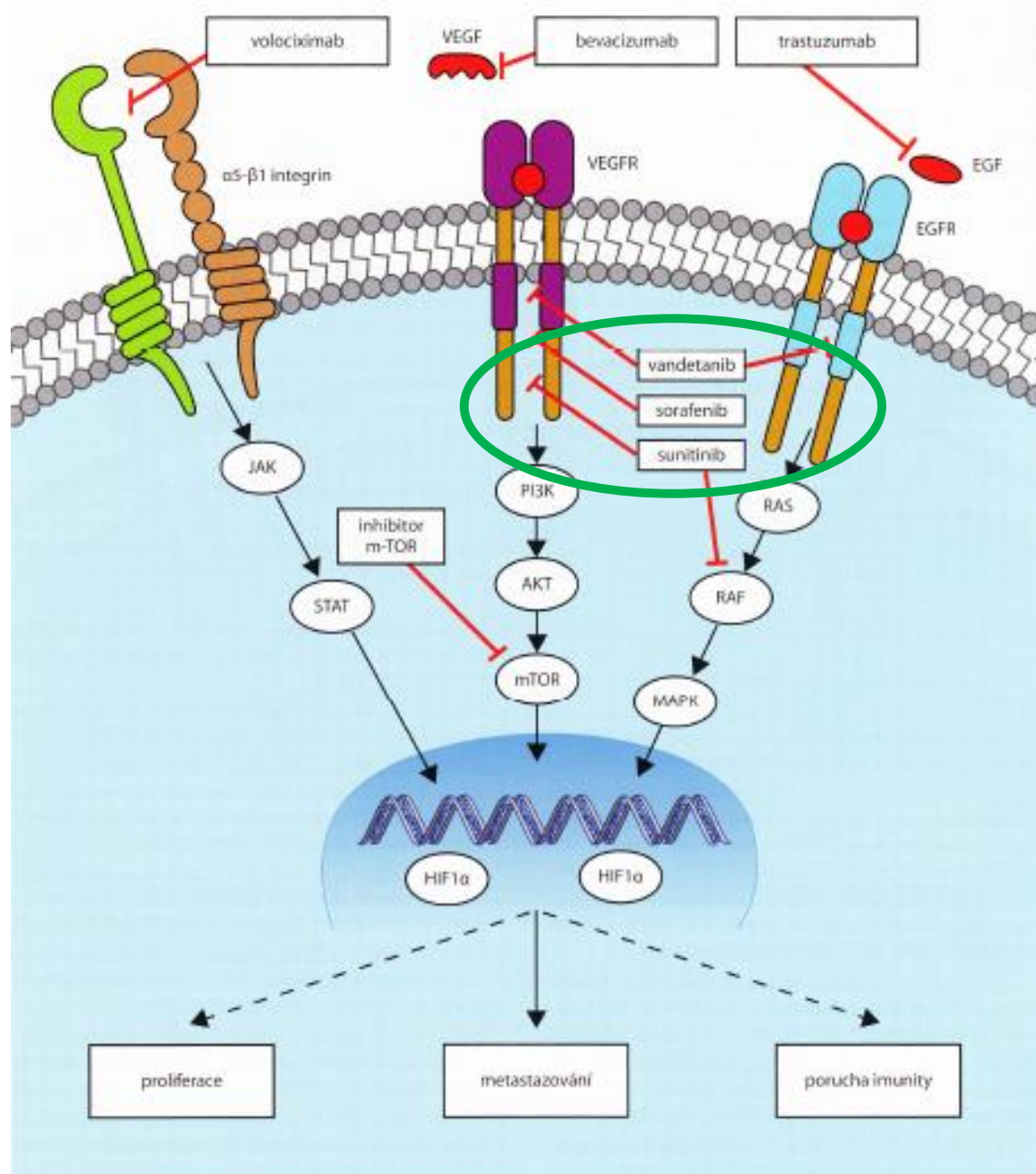
prsu , nemalobuněčný karcinom plic jiný než dlaždicového typu , karcinom ledviny

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

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

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



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 $\beta$ , 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 PKC $\alpha$ , 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

**Obitinumab** – 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


 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®).

# 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

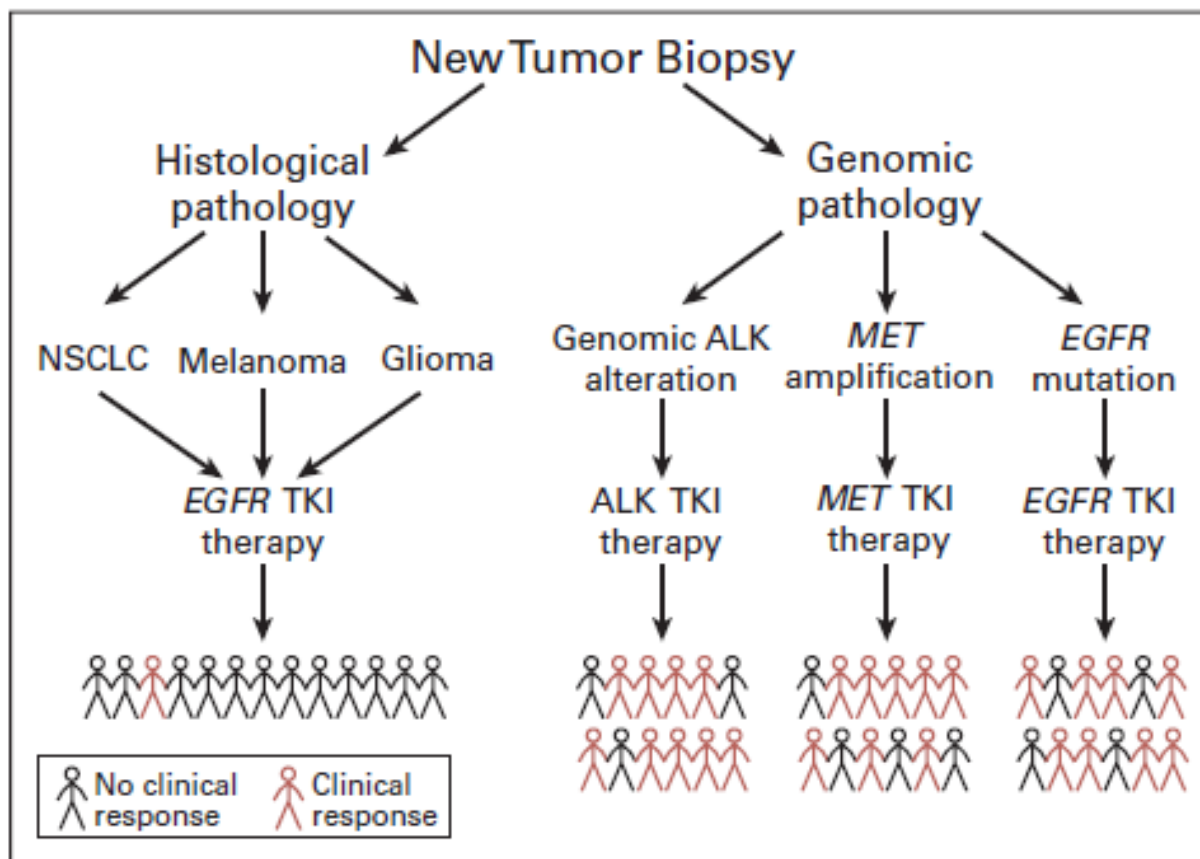
**Tab. 7** Molekulární terčové struktury u NSCLC a cílené léky u adenokarcinomů

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



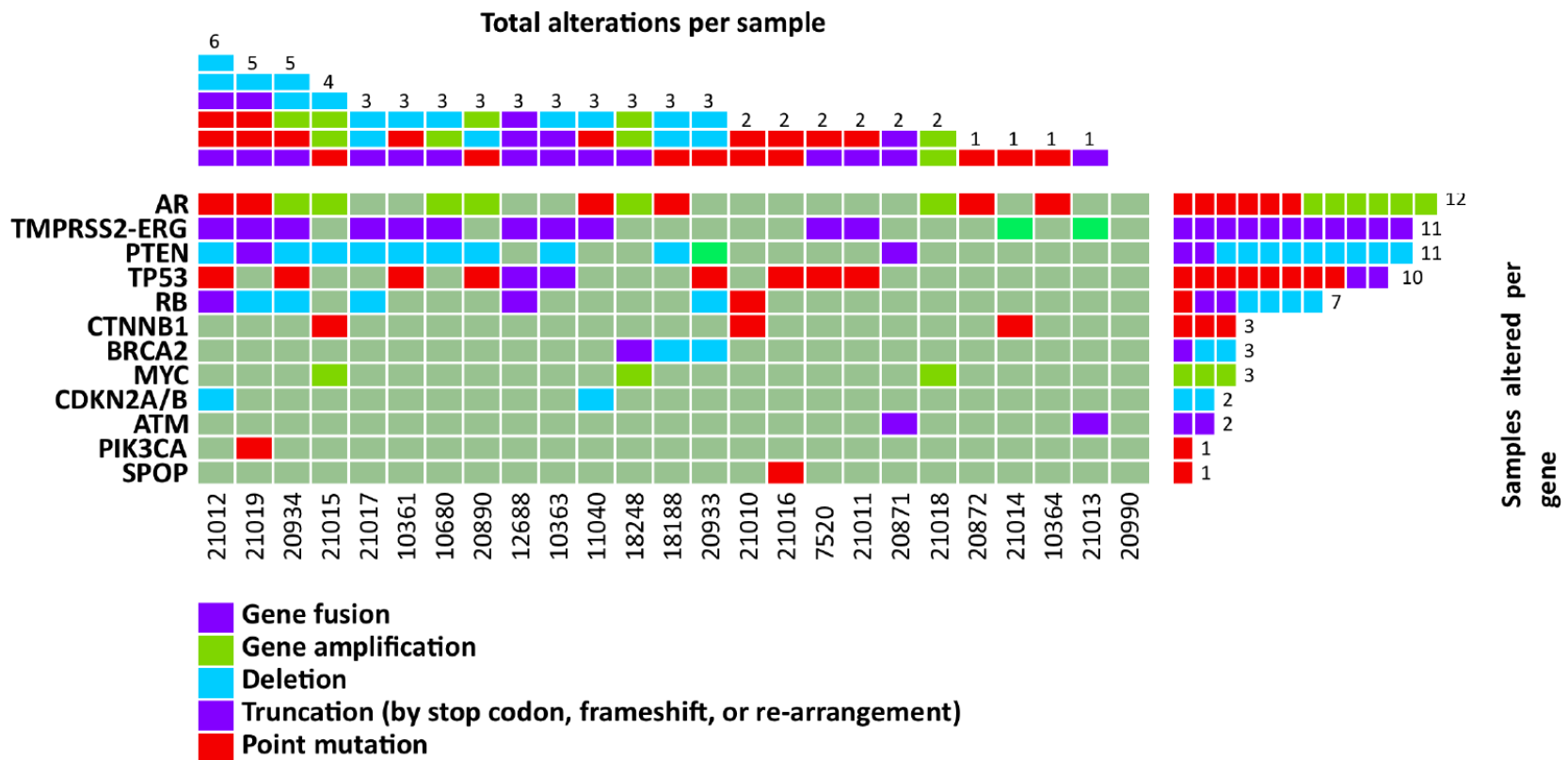
# Prediktivní testování : predikce odpovědi na cílenou léčbu



**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



# **Nové možnosti farmakologické léčby nádorů spojených s tuberózní sklerózou**

MUDr. Karel Zitterbart, Ph.D.

Klinika dětské onkologie LF MU a FN Brno

Spolupráce prvního autora s farmaceutickými firmami:  
Novartis ČR–přednášející

**1835: Pierre François Olive Rayer**  
*první popis kožního postižení u TSC*

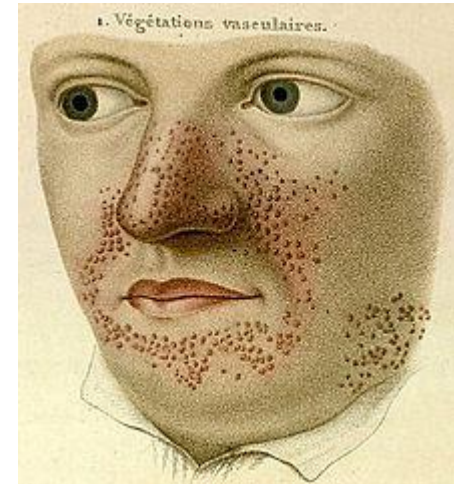
**1862: Friedrich Daniel von Recklinghausen**  
*první popis postižení srdce a CNS u TSC*

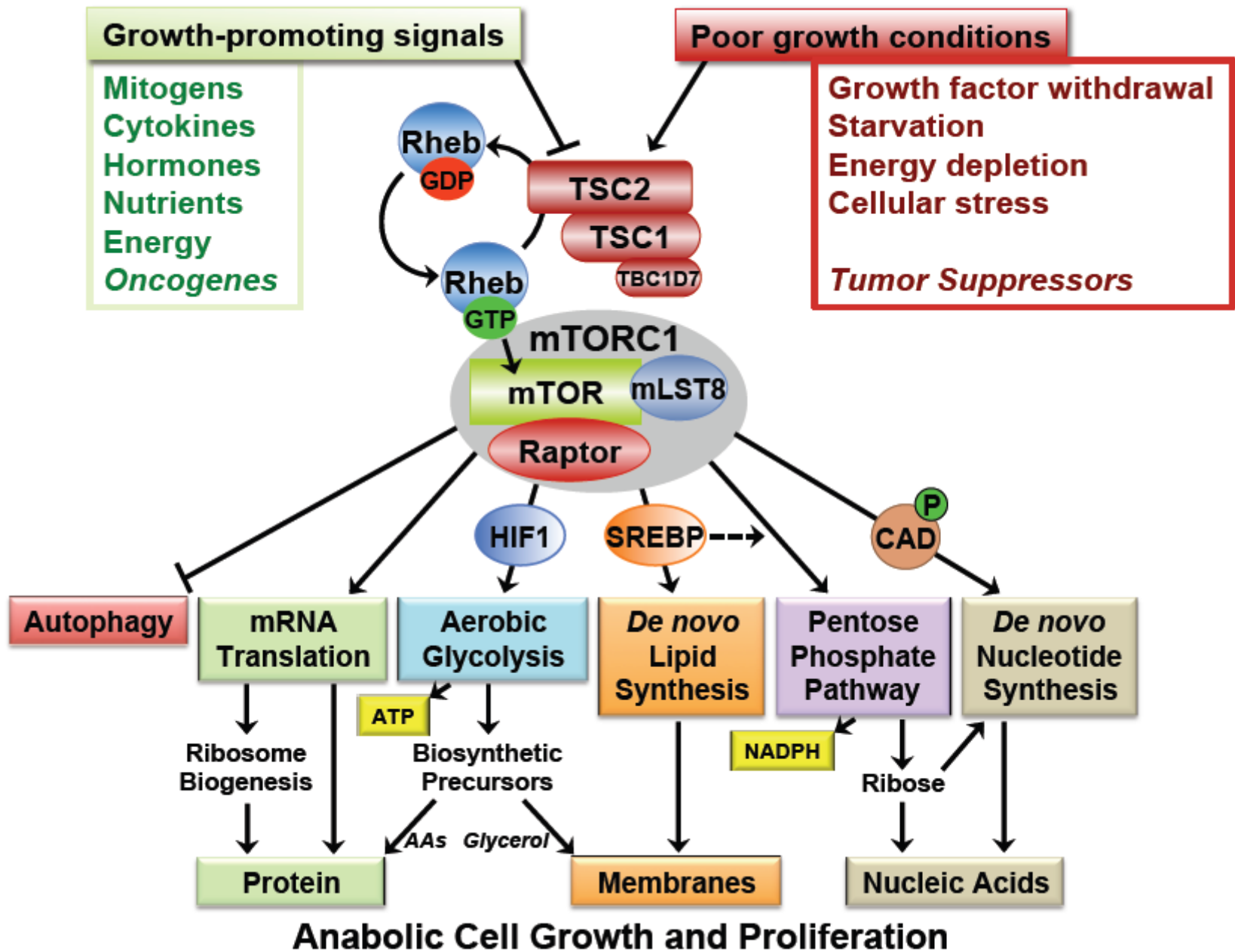
**1880: Désiré-Magloire Bourneville**  
*Sclérose tubéreuse des circonvolutions cérébrales*

**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.















# Epidemiologie TSC

- **1 : 6 000** porodů
- 1,5 milionu postižených celosvětově
- **ČR: odhad 1 000 – 1 500** nemocných s TSC
- **Klinická symptomatologie i míra závažnosti postižení je u jednotlivých případů TSC velmi různorodá**

### 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](http://www.lovd.nl/TSC1), [www.lovd.nl/TSC2](http://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 ( $\geq 3$ , at least 5-mm diameter)
2. Angiofibromas ( $\geq 3$ ) or fibrous cephalic plaque
3. Ungual fibromas ( $\geq 2$ )
4. Shagreen patch
5. Multiple retinal hamartomas
6. Cortical dysplasias\*
7. Subependymal nodules
8. Subependymal giant cell astrocytoma
9. Cardiac rhabdomyoma
10. Lymphangiomyomatosis (LAM)<sup>†</sup>
11. Angiomyolipomas ( $\geq 2$ )<sup>†</sup>

#### Minor features

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

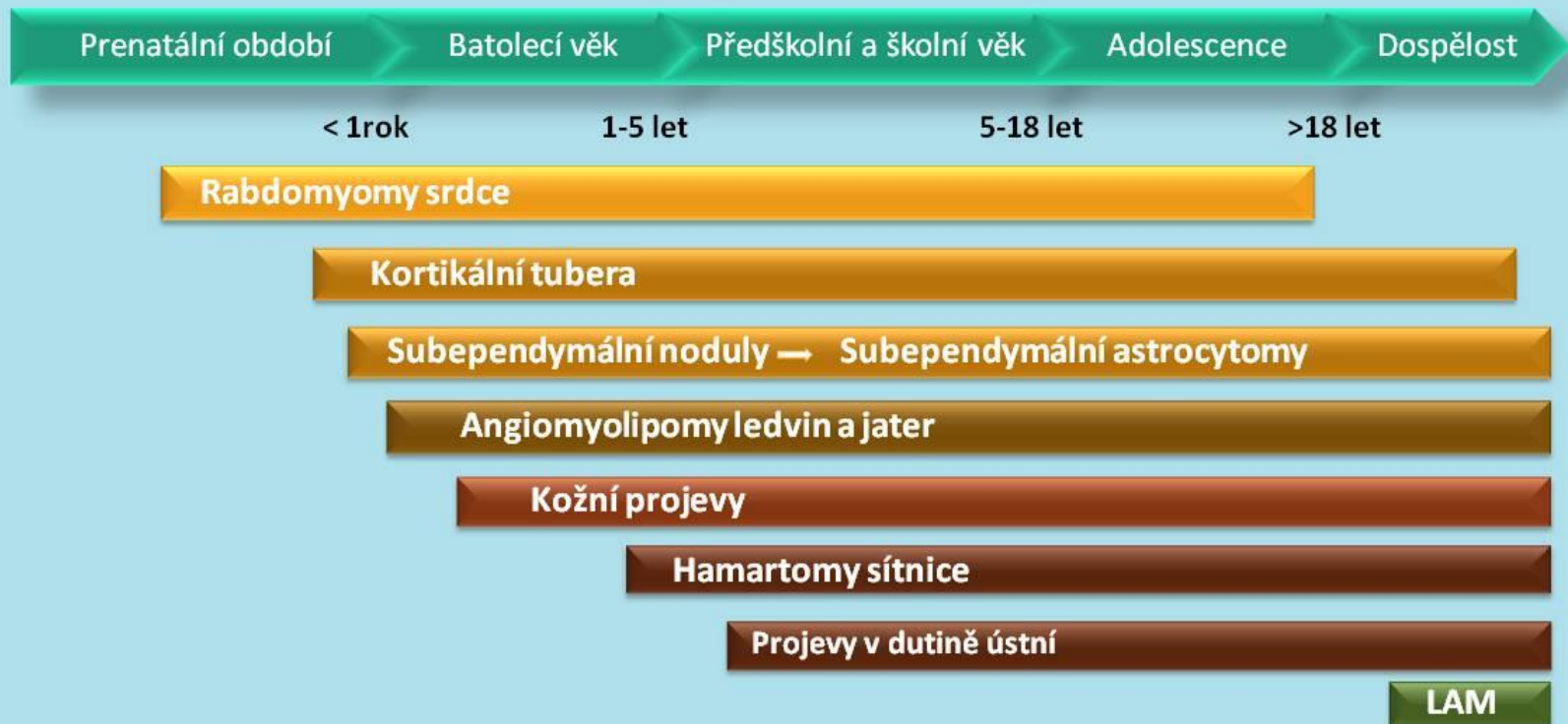
Definite diagnosis: Two major features or one major feature with  $\geq 2$  minor features

Possible diagnosis: Either one major feature or  $\geq 2$  minor features

\* Includes tubers and cerebral white matter radial migration lines.

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

# Obvyklá věková manifestace TSC



LAM: Lymfangioleiomyomatóza



# Multi-systémový charakter TSC

- Péče o pacienty s multisystémovými chorobami, jako je TSC, je medicínskou i společenskou výzvou
- “Centra excellence”: péče poskytována na jednom místě
- “Clinics without walls”: definovaná síť spolupracujících odborníků
  - genetik
  - pediatr
  - (dětský) neurolog
  - (dětský) kožní lékař
  - oční lékař
  - nefrolog
  - plicní lékař
  - neurochirurg
  - psycholog
  - psychiatr
  - (dětský) onkolog

# Proč by měl být dětský onkolog součástí TSC-týmu?

- 7–10 % všech dětských mozkových nádorů mají hereditární predispozici

Histology	Hereditary syndromes
Pilocytic astrocytoma	NF1
Diffuse astrocytoma	Li-Fraumeni, NF1
Anaplastic astrocytoma	Li-Fraumeni
Glioblastoma	Li-Fraumeni, NF1, turcot type 1
Ependymoma	NF2
Choroid plexus tumour	Li-Fraumeni, RTPS
SEGA	TSC
Dysplastic gangliocytoma	Cowden
Medulloblastoma/PNET	NBCCS, turcot type 2, Li-Fraumeni, RTPS
AT/RT	RTPS
Schwannoma	NF2, schwannomatosis
Neurofibroma	NF1
MPNST	NF1
Meningioma	NF2, NBCCS

AT/RT, atypical teratoid/rhabdoid tumour; MPNST, malignant peripheral nerve sheath tumours; NBCCS, naevoid basal cell carcinoma syndrome; NF1, neurofibromatosis 1; NF2, neurofibromatosis 2; PNET, primitive neuroectodermal tumour; RTPS, rhabdoid tumour predisposition syndrome; SEGA, subependymal giant cell astrocytoma.

Ohgaki H, et al. *Curr Opin Neurol.* 2010;23:583-91.



# Proč by měl být dětský onkolog součástí TSC-týmu?(cont.)

- **Časná (pre-emptivní) diskuse s rodiči/pacientem o rizicích, časně detekci a léčbě nádorů spjatých s TSC**
- **Cílená léčba v dětské onkologii v rozmachu**
- **Zvažování rizik a management akutní a pozdní toxicity léčby**
- **Péče primárně poskytována v multidisciplinárním týmu**

# Nádory spojené s TSC

## Častá manifestace

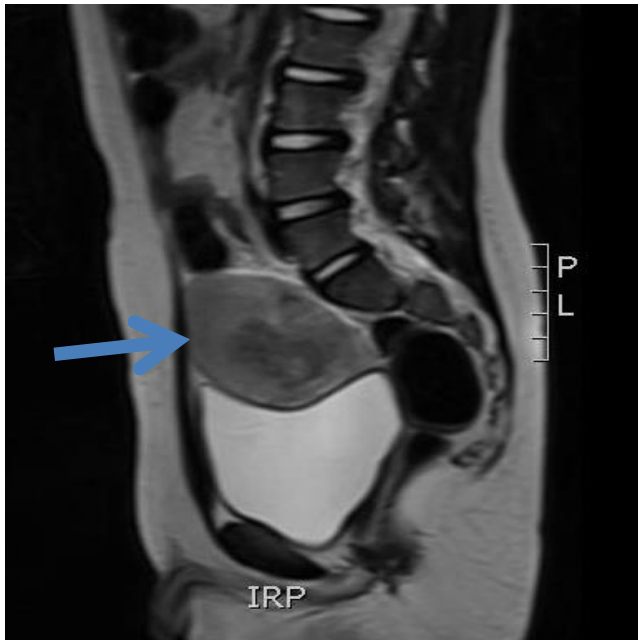
- **Rabdomyomy myokardu** (cca 2/3 případů)
- **Supependymální obrovskobuněčný astrocytom (SEGA)** (cca 20 %)
- **Angiomyolipomy ledvin (AML)** (85 %), vzácně také jater, nadledvin, testikulární

## Vzácná manifestace

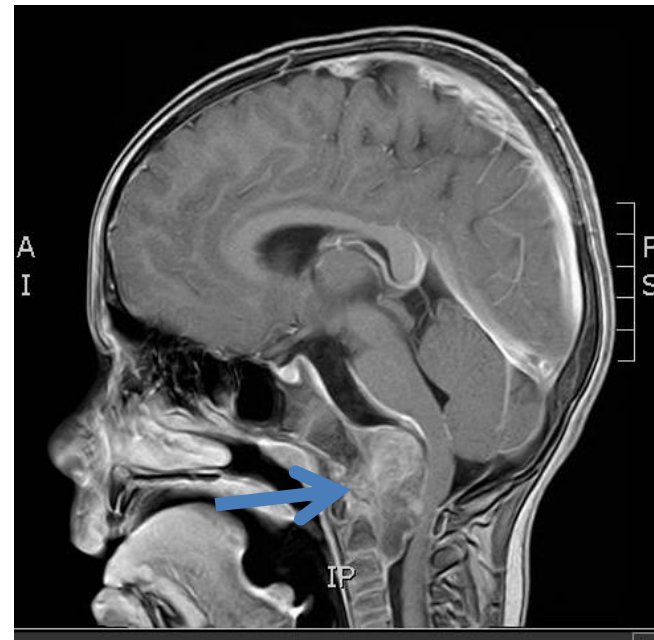
- **Lymphangiomyomatóza plic** (u 5 % žen v těhotenství, která klinicky významná)
- **PEComa** (Perivascular epithelial cell tumor)
- **Chordom**
- **Neuroendokrinní nádory různých lokalizací**

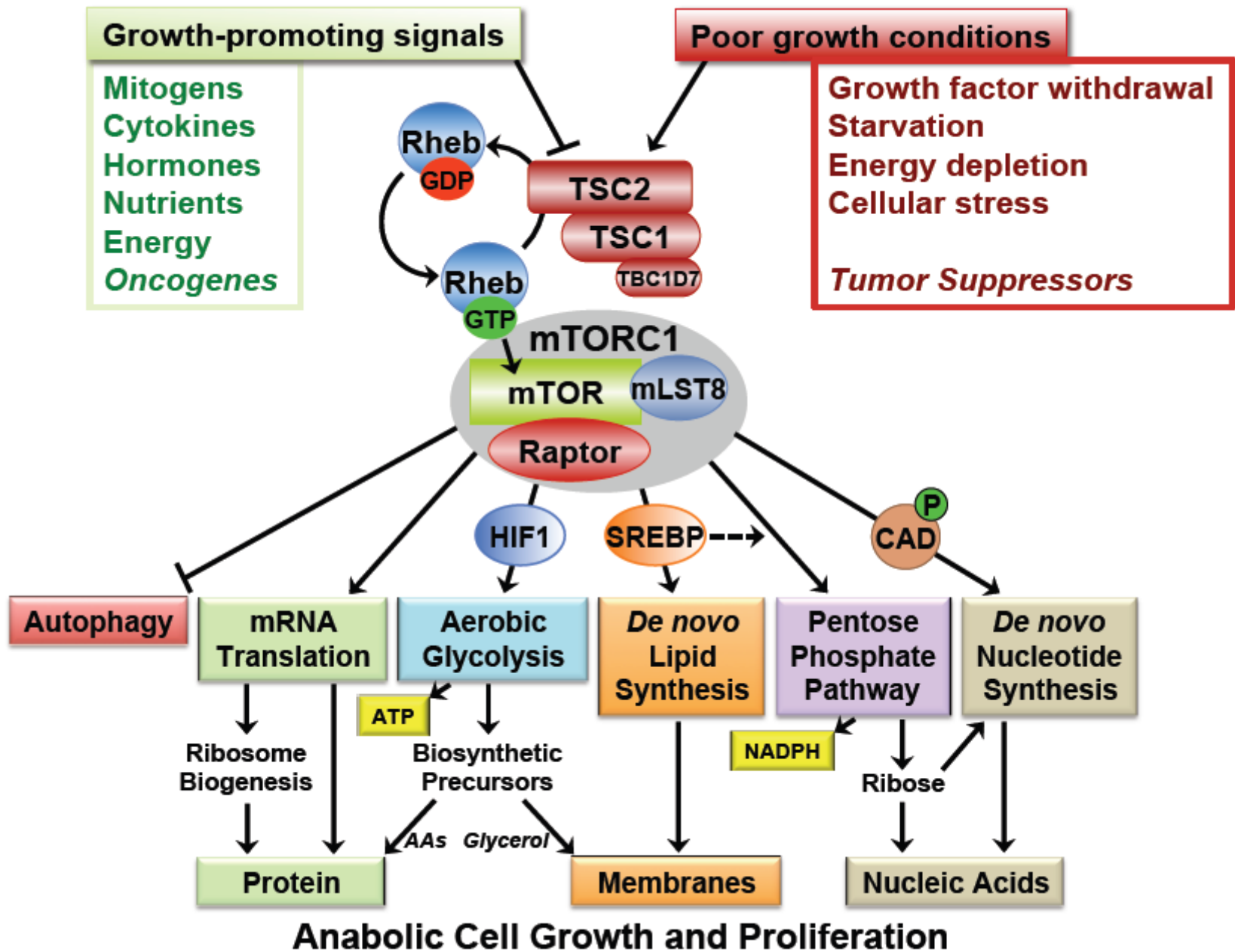
# Vzácné nádory spjaté s TSC

Maligní PECom  
u 9-letého chlapce



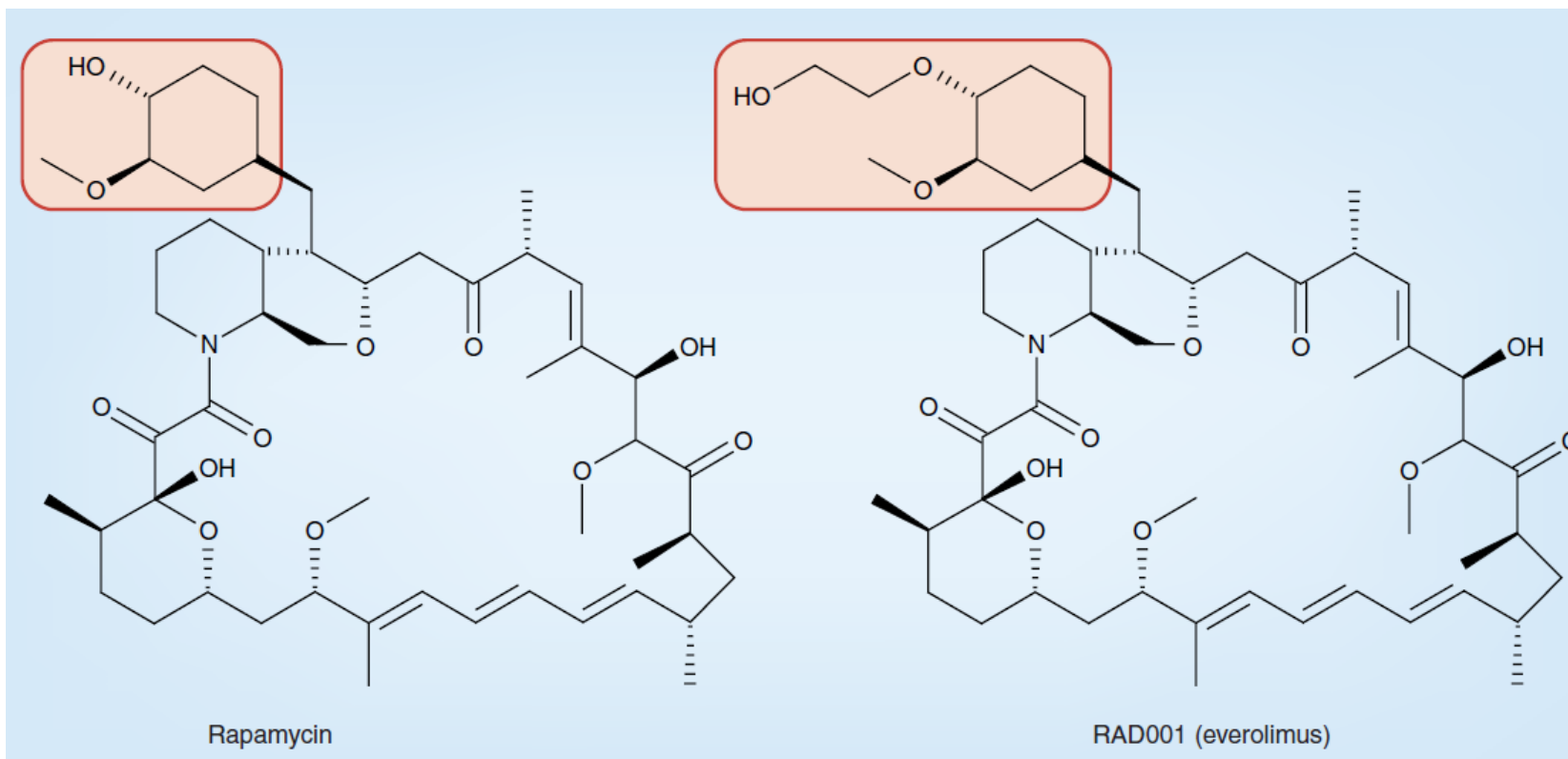
Chordom u 3-letého  
chlapce





# sirolimus

# everolimus



Sirolimus byl izolován z půdní bakterie *Streptomyces hygroscopicus* na ostrově Rapa Nui (Velikonoční ostrov ve východní části Polynésie) v roce 1975 a byl původně zkoumán jako účinné antimykotikum. Posléze byl odhalen významný antiproliferační a imunosupresivní efekt **rapalog** a dnes se sirolimus i everolimus uplatňují v transplantační medicíně.

# 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 <sup>2</sup> /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 <sup>2</sup> /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 <sup>2</sup> /day titrated to achieve trough concentration of 5.1–10 ng/ml

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

# 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 EU Licence for **renal angiomyolipoma**

**9-2013:** everolimus approved for the treatment of **infants**



# Subependymální obrovskobuněčný astrocytom

- nádor mozku nízkého stupně malignity (gradus 1)
- typická je intraventrikulární lokalizace SEGA v postranních a třetí mozkové komoře, nejčastěji při *foramen Monroi*
- SEGA se v průběhu života vyskytne až u 20 % jedinců s TSC. **Růst nádoru je typický pro první dvě dekády života pacientů s TSC**, vede ke vzniku obstrukčního hydrocefalu a podmiňuje klinický obraz intrakraniální hypertenze
- Postižení SEGA může být i vícečetné či bilaterální

# Kazuistika

V roce 2012 neurochirurgové referují ke konzultaci 17 -letého chlapce

OA: mezi 1-3 lety věku popisována centrální hypotonie, RHB-Vojta... zlepšení

SA: střední škola – umělecká řemesla-keramik

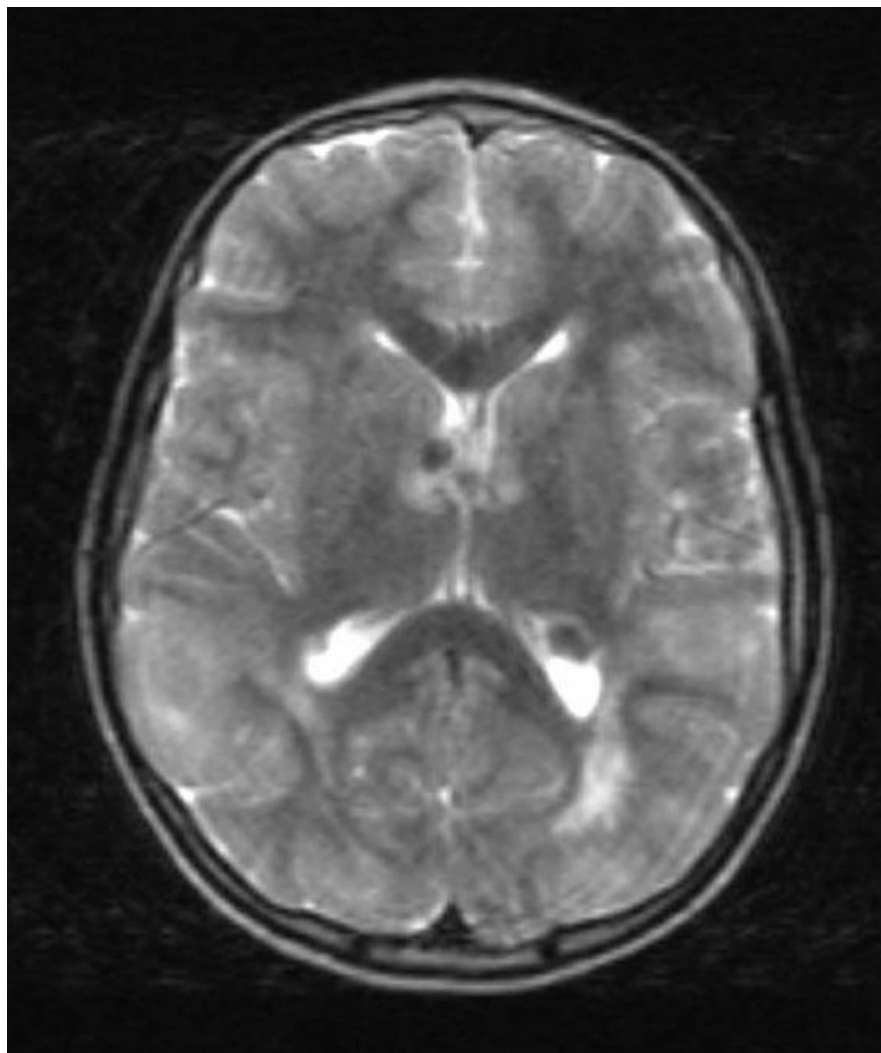
**Dg. TSC v 9 letech**, k dg vede rozvoj kožního postižení  
mutace *TSC2* genu následně potvrzena i mol. geneticky

multioborová péče (neurochirurg, ortoped, dermatolog, neurolog, kardiolog, nefrolog)

**Dominující patologie v 2. dekádě: rostoucí SEGA**

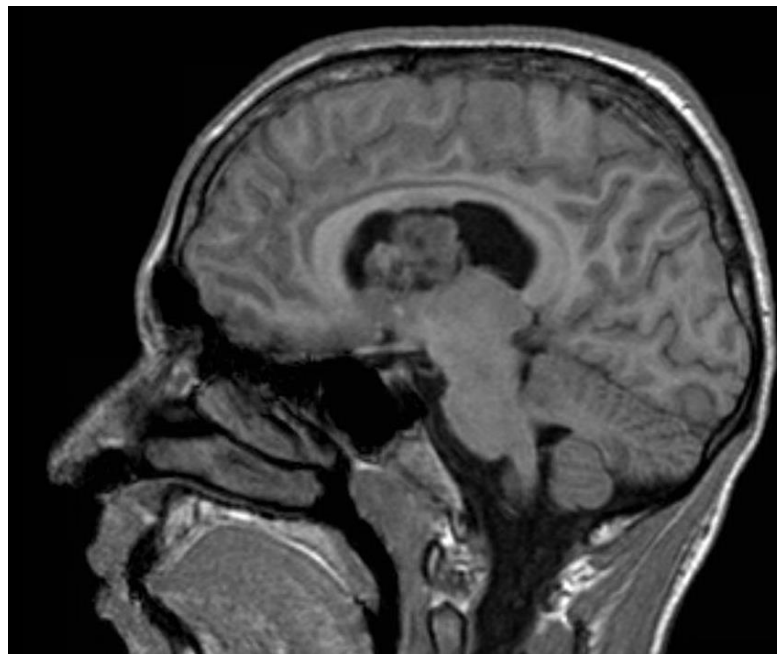
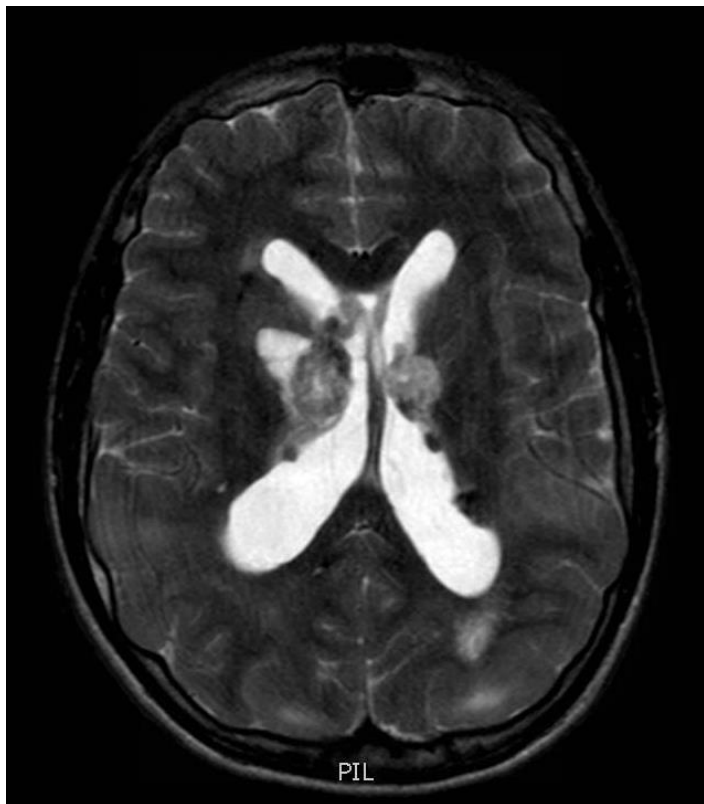
Dále: angiomyolipomy ledvin do 3 cm, mírná proteinurie, hypertenze (Monopril), sekundární skoliosa, kůže ...

MR mozku v 9 letech věku (rok 2004)



V 15 letech (2010): klinicky intermitentní příznaky syndromu intrakraniální hypertenze, edém papily, progresse šíře komorového systému, **progrese růstu vícečetných SEGA**

Res.: Inzerce V-P shuntu

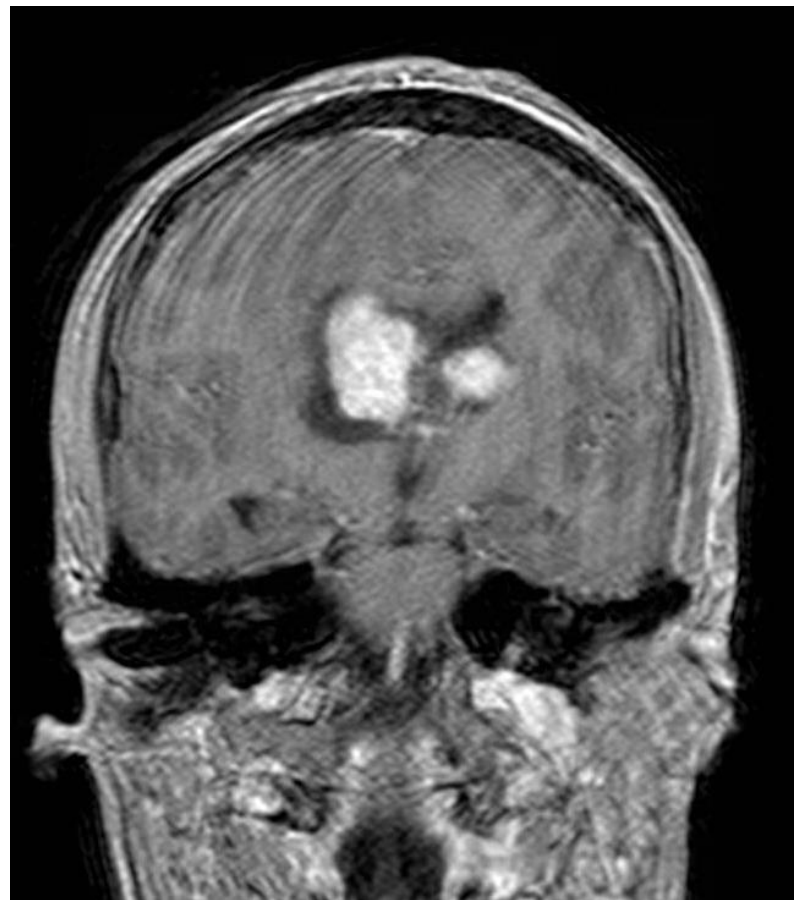
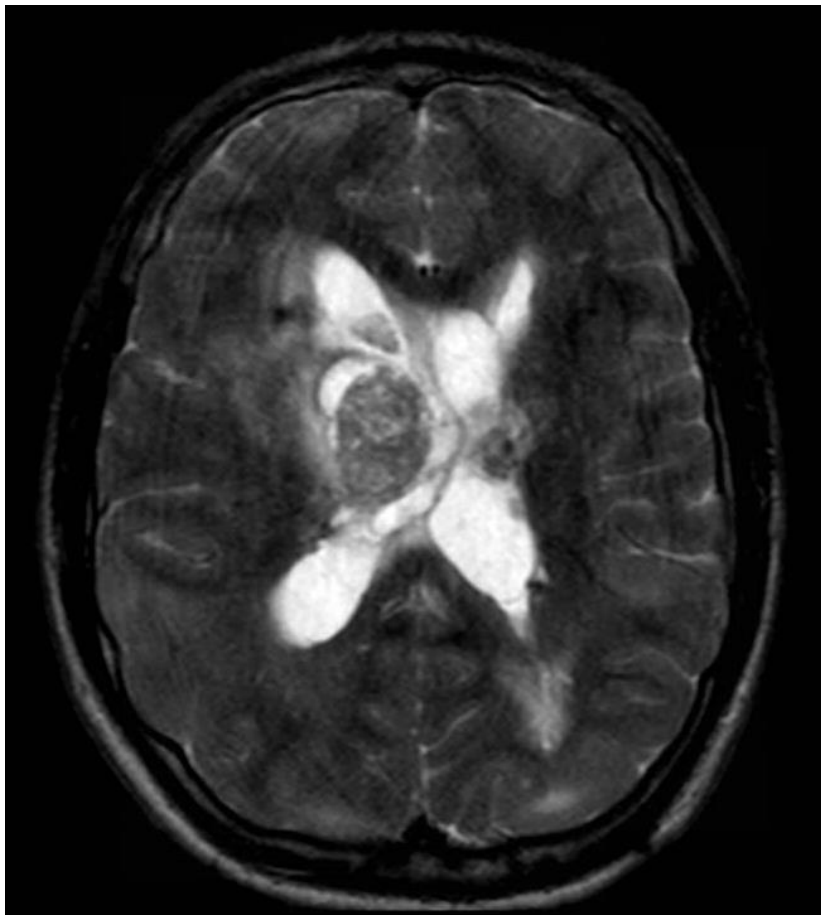


Rok 2011: příznaky ICH,, progrese šíře LPK ,další růst SEGA  
Res.: Úprava V-P shuntu: biventrikulární , drenovány obě komory

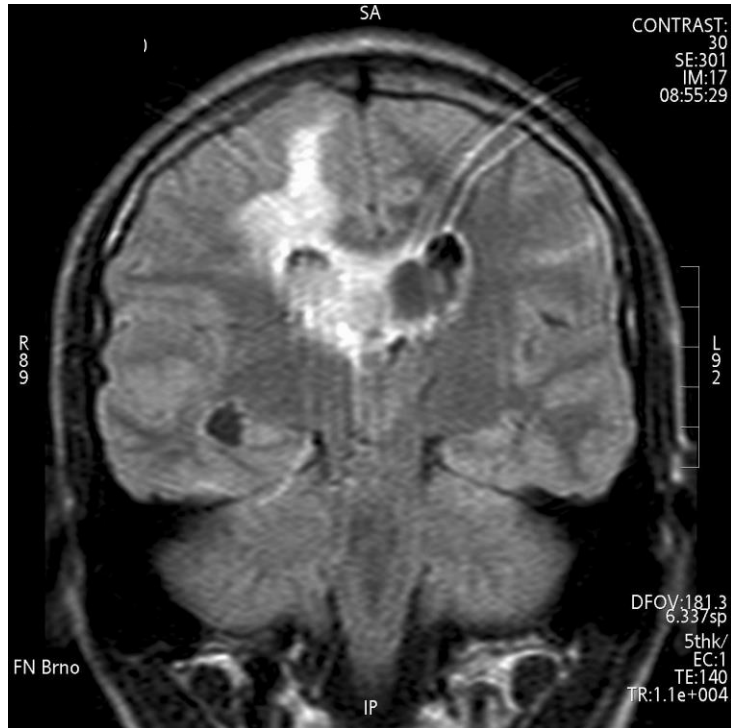


4-2012: další progrese růstu SEGA, inoperabilní, vysoké riziko velmi těžkého pooperačního deficitu dle NCH

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



baseline



3 m.

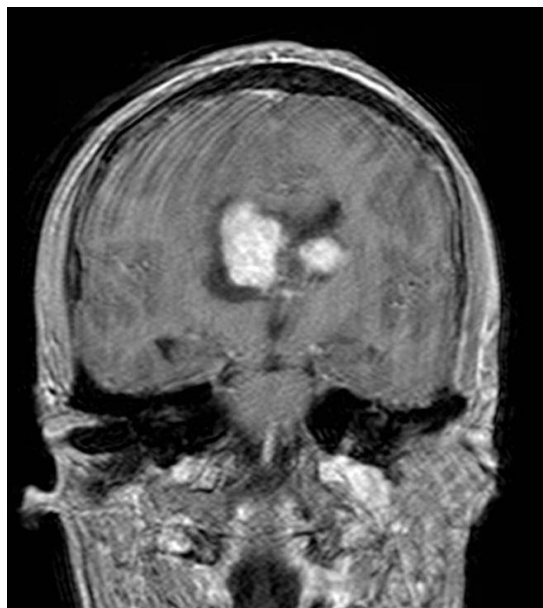


Supratentoriálně obraz postižení v rámci tuberózní sklerózy, vícečetná tumorózní ložiska **SEGA** v obl. postranních komor celkově v regresi, zejm. největší léze při foramen Monroi vpravo. **Regrese edému v bílé hmotě** vpravo F-P. Regrese dilatace pravé postranní komory.

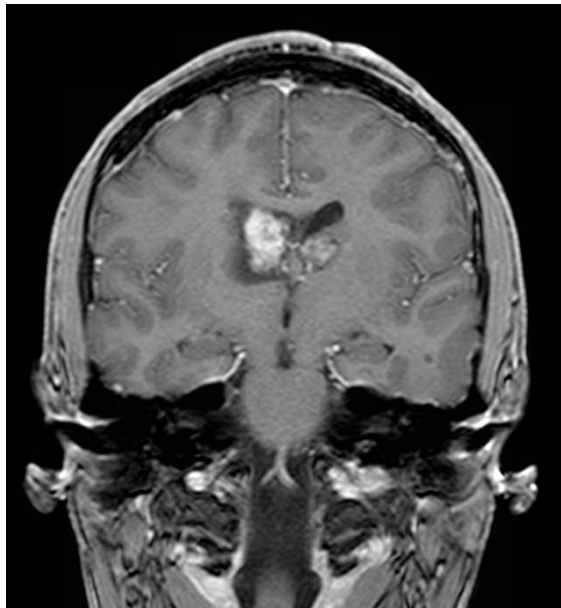


# Kazuistika – pokračující léčebná odpověď

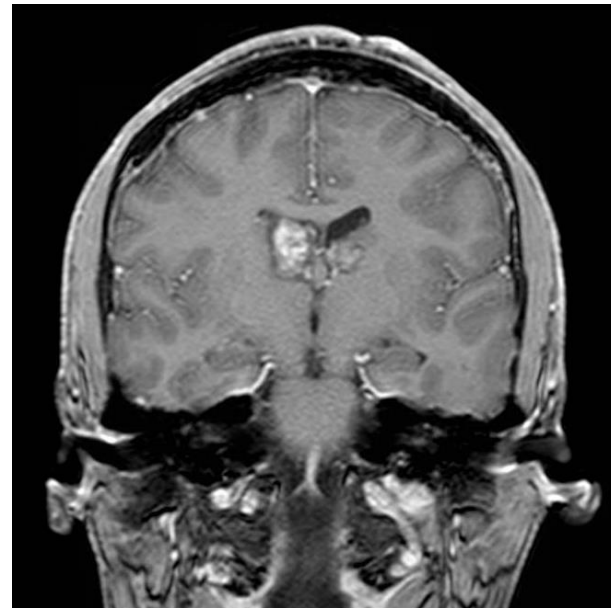
baseline



3 měsíce



16 měsíců



Zlepšení kožního postižení

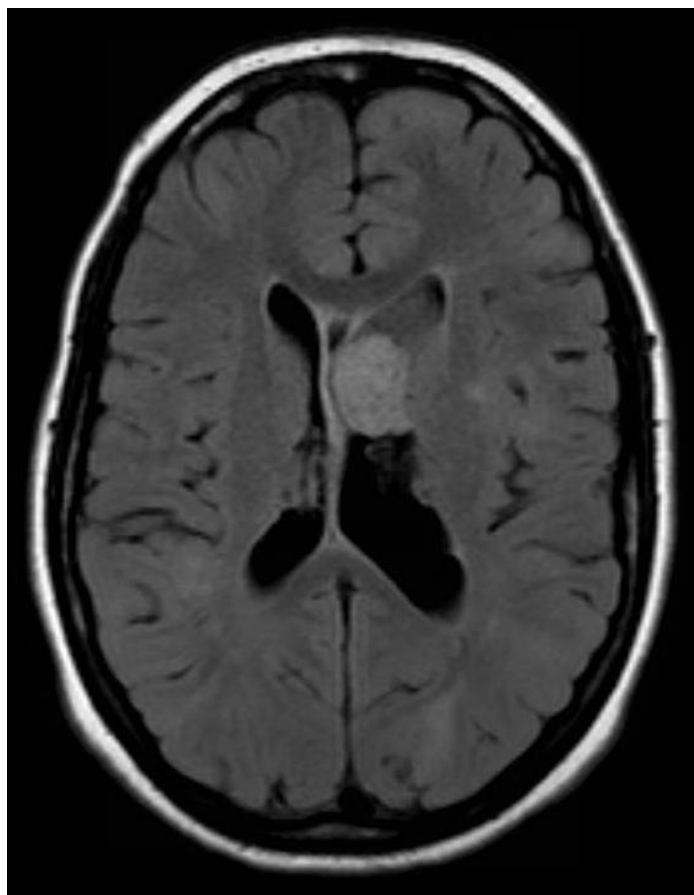
Mírná regrese AML ledvin

Toxicita maximálně gr 2: stomatitida; mukoadhesivní pasta s kortikoidy

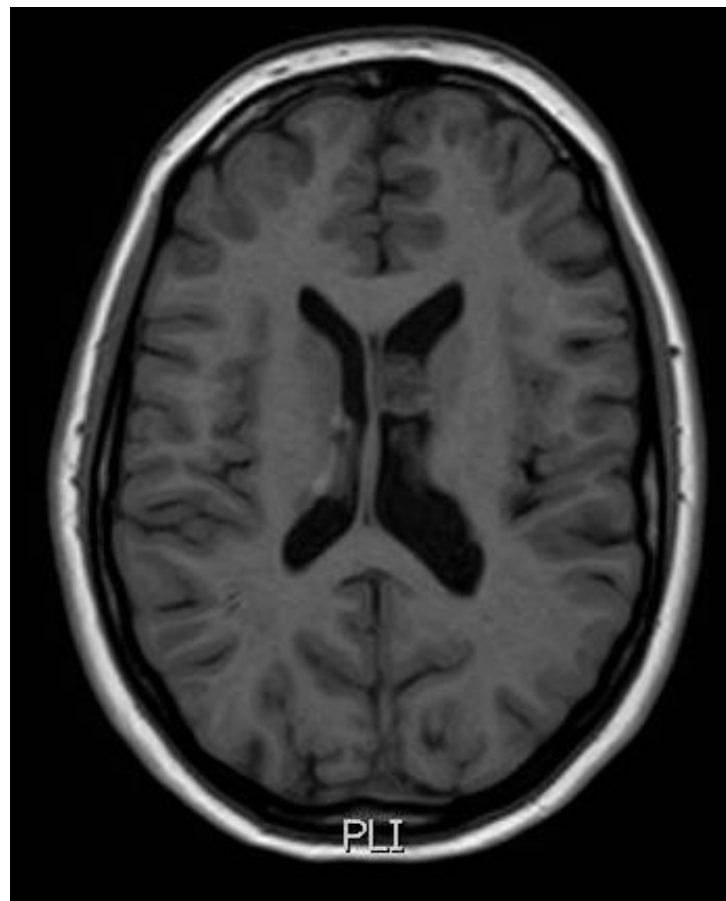
# Případ 2 – léčebná odpověď

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

Baseline



3 měsíce

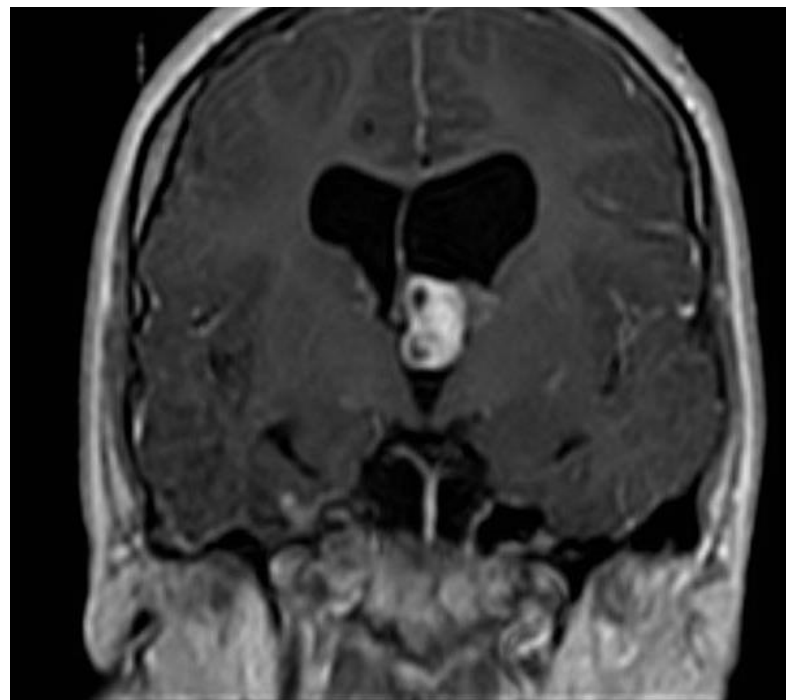
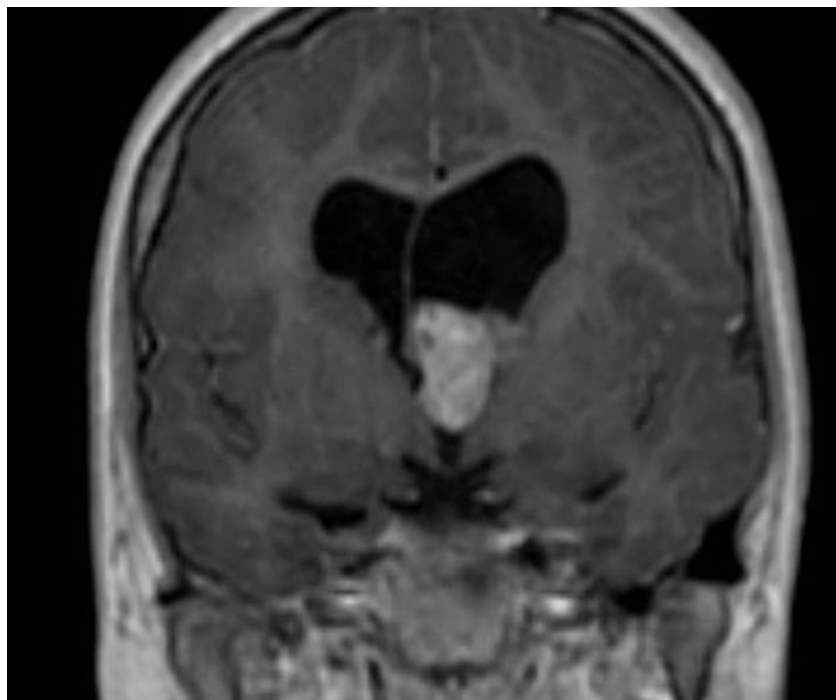


# Případ 3 – léčebná odpověď

Volumetricky redukce objemu SEGA o 56 %

baseline

3 měsíce



# Akutní toxicita systémové léčby everolimem

## EXIST-2 Long-Term Data: Adverse Events by Year of Emergence Occurring in >10% of Patients

Incidence of the most frequent AEs decreased with time

AE, n (%)	Everolimus			
	≤12 mos (n=112)	13 to 24 mos (n=101)	25 to 36 mos (n=77)	37 to 48 mos (n=18)
Stomatitis	46 (41.1)	9 (8.9)	2 (2.6)	0 (0.0)
Nasopharyngitis	36 (32.1)	19 (18.8)	14 (18.2)	5 (27.8)
Acne	28 (25.0)	8 (7.9)	3 (3.9)	0 (0.0)
Headache	26 (23.2)	11 (10.9)	3 (3.9)	0 (0.0)
Hypercholesterolemia	25 (22.3)	9 (8.9)	6 (7.8)	3 (16.7)
Aphthous stomatitis	21 (18.8)	14 (13.9)	6 (7.8)	1 (5.6)
Fatigue	19 (17.0)	2 (2.0)	2 (2.6)	0 (0.0)
Cough	18 (16.1)	4 (4.0)	4 (5.2)	0 (0.0)
Diarrhea	17 (15.2)	6 (5.9)	3 (3.9)	0 (0.0)
Nausea	17 (15.2)	5 (5.0)	0 (0.0)	2 (11.1)
Mouth ulceration	17 (15.2)	3 (3.0)	2 (2.6)	0 (0.0)
Urinary tract infection	16 (14.3)	14 (13.9)	6 (7.8)	1 (5.6)
Vomiting	15 (13.4)	7 (6.9)	1 (1.3)	1 (5.6)
Hypertension	14 (12.5)	3 (3.0)	3 (3.9)	1 (5.6)
Edema peripheral	12 (10.7)	8 (7.9)	4 (5.2)	0 (0.0)
Amenorrhea	12 (10.7)	7 (6.9)	3 (3.9)	0 (0.0)
Leukopenia	12 (10.7)	6 (5.9)	0 (0.0)	0 (0.0)
Back pain	12 (10.7)	5 (5.0)	2 (2.6)	1 (5.6)
Blood lactate dehydrogenase increased	12 (10.7)	2 (2.0)	1 (1.3)	0 (0.0)
Hypophosphatemia	11 (9.8)	5 (5.0)	4 (5.2)	2 (11.1)

# Topická léčba mTOR inhibítorem

110

*P.E. Dill et al. / Pediatric Neurology 51 (2014) 109–113*

**TABLE 1.**

Summary of Previously Reported Cases Treated With Topical Sirolimus, n = 62 in Total

Year	Author	n	Age (yr)	Concentration of Sirolimus	Compound	Frequency	Side Effects	Effect	Remarks
2013	Tanaka et al. <sup>8</sup>	4	2-36	0.2%	Ointment, no details	2× per day	One case with temporary erythema not only on treated area with known atopic dermatitis	All better	Left-right comparison
		7	6-30	0.2%	Gel, no details	2× per day	None	All better	Left-right comparison and better skin penetration than the ointment
2013	Wheless and Almoazen <sup>9</sup>	2	10 and 12	0.1%	Hydrophilic ointment (United States Pharmacopeia)	2× per day for 2 wk, then 1× per day	None	All better	
2012	Kaufmann et al. <sup>10</sup>	2	6 and 21	0.1%	Eucerin	1× per day	None	All better	
2012	Koenig et al. <sup>11</sup>	18	>13	0.015% and 0.003%	Skincerity	1× per day	n = 2 skin burning	73% better	Five drop out, two of them because of skin burning
2012	Trucuelo et al. <sup>12</sup>	1	11	1.0%	Dexeryl cream	1× per day	None	Better	
2012	Wataya et al. <sup>13</sup>	1	8	0.2%	No details	2× per day	None	Better	
2011	DeKlotz et al. <sup>14</sup>	1	no data	1.0%	Petrolatum	2× per day	None	Better	
2011	Foster et al. <sup>15</sup>	2	5-17	0.1%	Petrolatum	2× per day	None	All better	
		2	5-17	1 mg/mL	Solution (Pfizer)	2× per day	Both skin irritation		Changed to ointment
2011	Mutizwa et al. <sup>16</sup>	2	15 and 26	1 mg/mL	Solution (Pfizer)	2× per day not tolerated because of side effects: 1× per day	Both skin irritation	All better	
2011	Salido et al. <sup>17</sup>	10	6-43	0.4%	Petrolatum	3× per wk	None	All better	
2011	Wataya et al. <sup>18</sup>	9	9-46	0.2%	0.03% tacrolimus ointment	2× per day	None	All better	Left-right comparison
2010	Haemel et al. <sup>19</sup>	1	16	1.0%	Petrolatum	2× per day	None	Better	

## Topical Everolimus for Facial Angiofibromas in the Tuberous Sclerosis Complex. A First Case Report



Patricia E. Dill MD<sup>a, b, \*</sup>, Gaston De Bernardis MD<sup>b, c</sup>, Peter Weber MD<sup>a</sup>, Uli Lösch PhD<sup>d</sup>

<sup>a</sup> Department of Pediatric Neurology and Developmental Medicine, University Children's Hospital Basel, University of Basel, Basel, Switzerland

<sup>b</sup> INSERM Unité 1511, Paris, France

<sup>c</sup> Division of Pediatric Surgery, University Children's Hospital Basel, University of Basel, Basel, Switzerland

<sup>d</sup> Hospital Pharmacy, University Hospital Basel, University of Basel, Basel, Switzerland

*P.E. Dill et al. / Pediatric Neurology 51 (2014) 109–113*

111



**FIGURE 1.**

Facial angiofibromas before and after 6 months of treatment with 0.4% everolimus ointment. (Color version of this figure is available in the online edition.)

# 0,4 % everolimus

Rp.

Everolimus 0,02g

Paraffinum liquidum 1,6g

Vaselinum album ad 5,0g

M.f.ung. No III (tres)

1x denně večer,

důsledná fotoprotekce



# Giovanni: před léčbou (matka)



Před léčbou (matka)



Před léčbou (ambulance)



6-7 týdnů léčby



6-7 týdnů léčby





3 měsíce léčby



6 měsíců léčby





před

6 měsíců



# Závěr

U prezentovaných pacientů s TSC došlo k jasnému klinickému benefitu při léčbě mTOR inhibitorem (systémově, topicky).

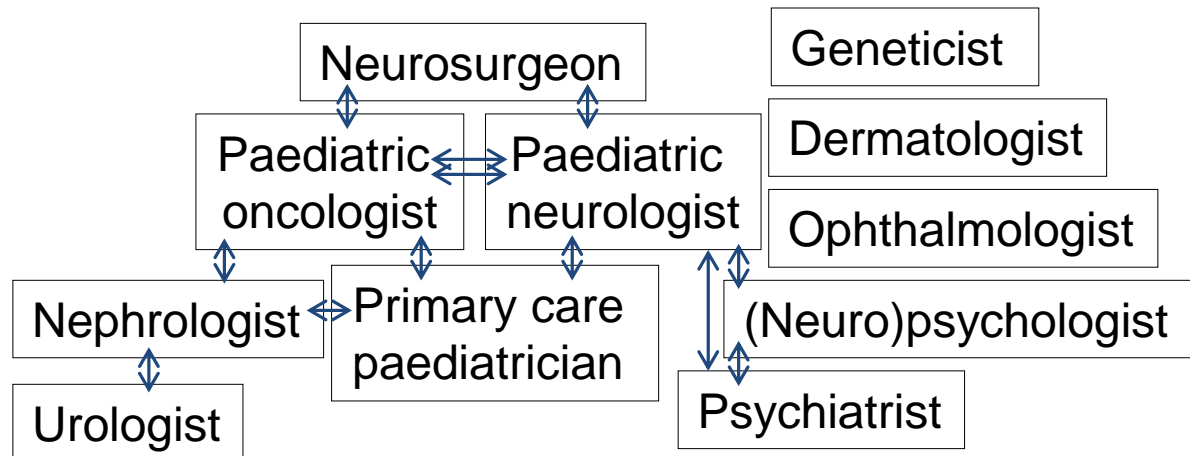
Léčba mTOR inhibitorem je dobře tolerována, maximální pozorované akutní toxicity byly stupně  $\leq 2$  (systémově: dominantně stomatitida a alterace metabolismu tuků, lokálně přechodný erytém při horší fotoprotekci – moře, hory)

**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.**

# Multioborová péče – definovaná síť spolupracujících odborníků

- Cílem: péče poskytovaná v souladu s mezinárodními guidelines (koordinovaná a standardizovaná), založená na evidence-based doporučeních
- „A patient-centred“ přístup, zvažování maximálního prospěchu při různých léčebných možnostech



# 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 inhibítorem je dobře tolerována, maximální pozorované akutní toxicity byly stupně  $\leq 2$  (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 inhibítoru, stejně jako nákladovou efektivitu tohoto postupu