



EVROPSKÁ UNIE







Základy klinické onkologie

Úvod do problematiky cílené a personalizované léčby v onkologii

Karel Zitterbart

Klinika dětské onkologie LF MU a FN Brno

Konvenční cytostatika (chemoterapeutika)

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



vazba na DNA

inhibice opravy

jiné mechanismy

inhibice mikrotubulů



alkylační látky

interkalační látky

radiomimetika

inhibitory topolizomeráz

cytostatika působící jinými
nebo kombinovanými
mechanismy

inhibitory polymerace

inhibitory depolymerace

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

antracykliny, mitoxantron,
aktinomyciny, amonafid,
amsakrin

bleomycin

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

dakarbazin, temozolomid,
atrasentan, zibotentan,
bexaroten

vínka alkaloidy

taxany, epotilony

Konvenční chemoterapie

Chemosensitivita, limity ...

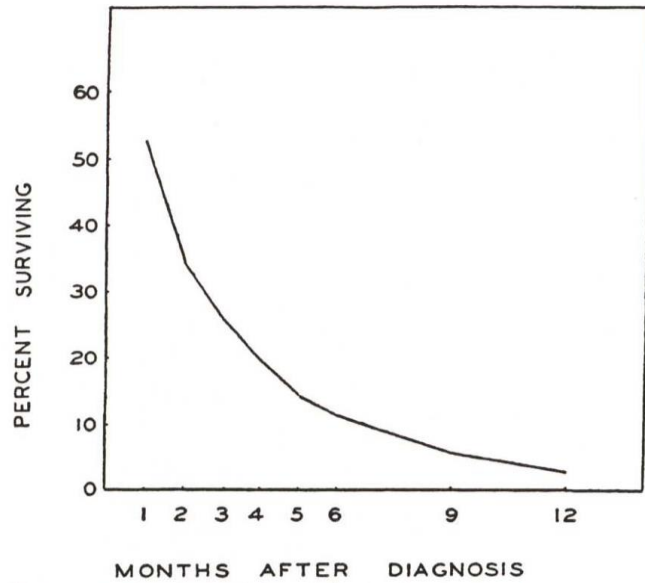
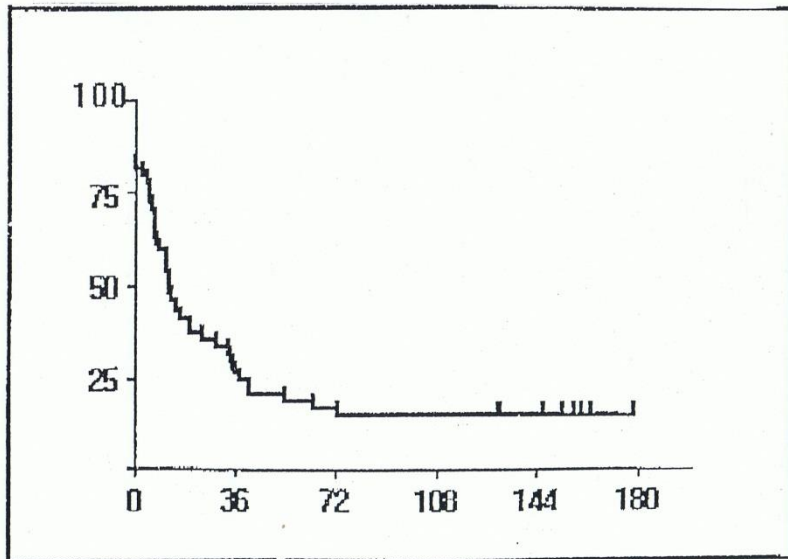


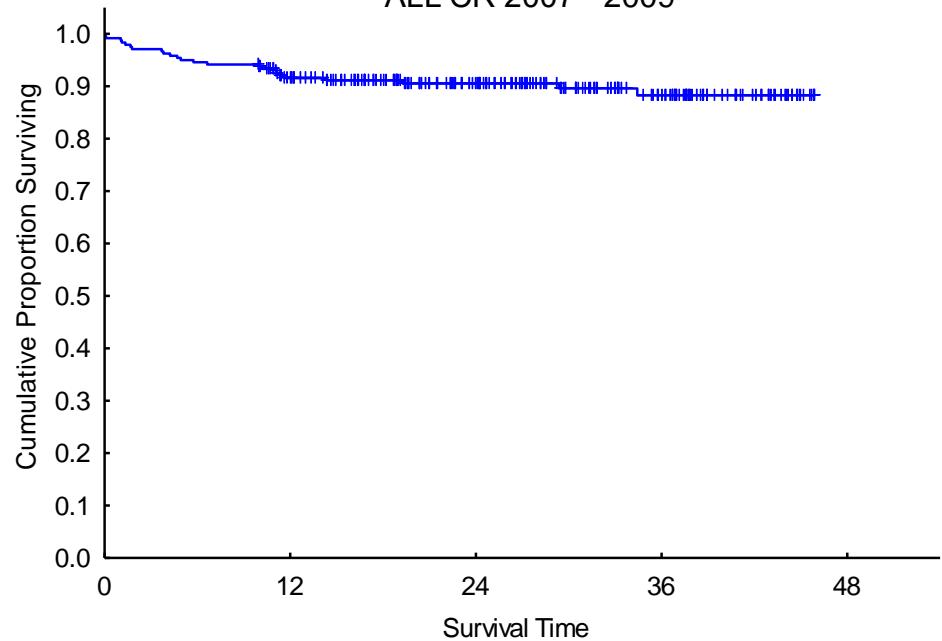
FIG. 1.—Percentage of patients with acute leukemia surviving for various periods after diagnosis, Brooklyn, 1943-52.

MacMahon and Forman - Blood 12:683-693, 1957

Akutní lymfoblastická leukémie - Ostrava - 1981 - 1985.
EFS 14,8 % (n - 54)



ALL ČR 2007 - 2009



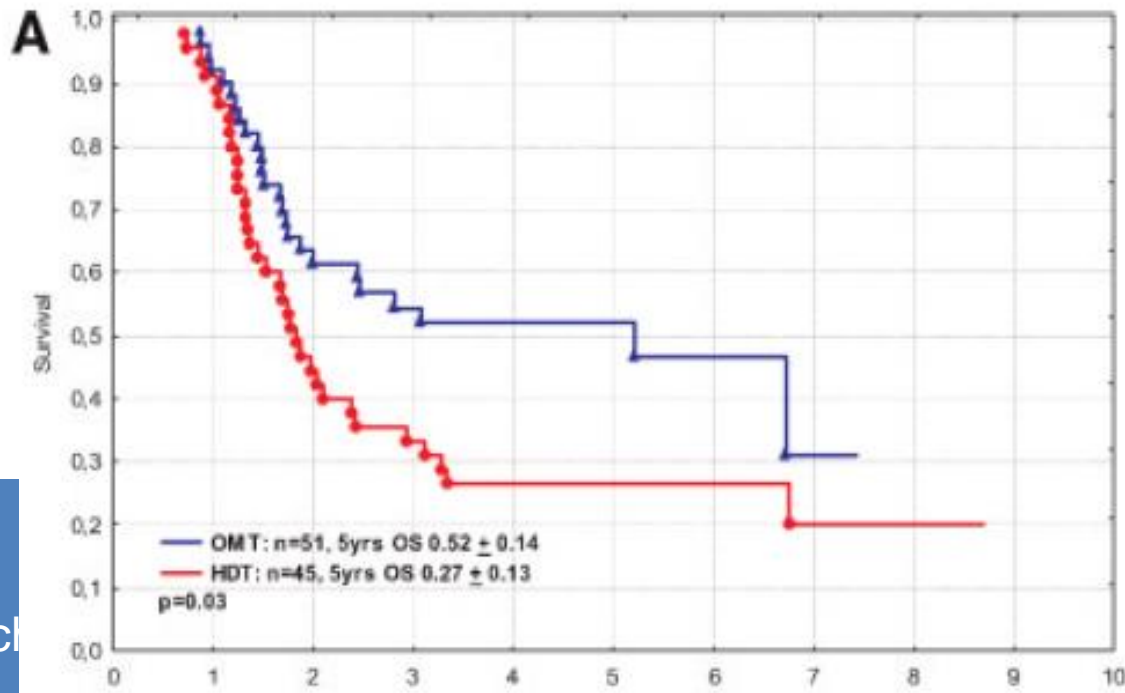
PRIORITY REPORTS

Treatment of Children With Metastatic Soft Tissue Sarcoma With Oral Maintenance Compared to High Dose Chemotherapy: Report of the HD CWS-96 Trial

Thomas Klingebiel, MD,^{1*} Joachim Boos, MD,² Florian Beske, MD,¹ Erika Hallmen,³ Christoph Int-Veen,³
 Tobias Dantonello, MD,³ Joern Treuner, MD,³ Helmut Gadner, MD,⁴ Ildiko Marky, MD,⁵
 Bernarda Kazanowska, MD,⁶ and Ewa Koscielniak, MD³



**thiotepa (600 mg/m²) + cyclophosphamide (4.5 g/m²)
 melphalan (120 mg/m²) + etoposide (1.8 g/m²).**

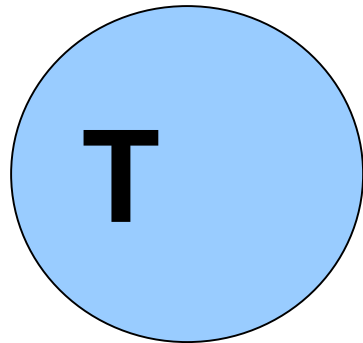


Failure of HDT strategies:
 -tumor-immunity dysregulation?
 -reactivation of the angiogenic switch
 -other mechanisms?

Tumor and Host as a Unit

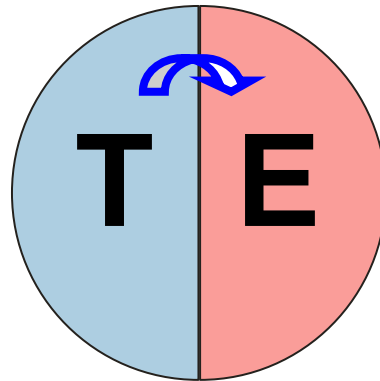
We often do not know what the right target is.. (HD, NEJM 12-2014)

**Traditional
view**

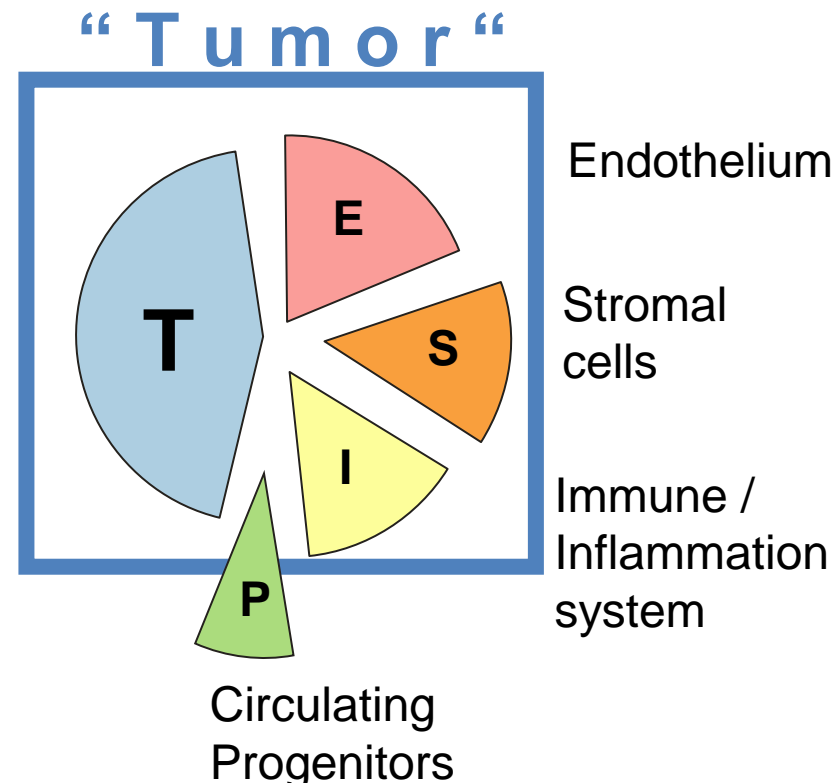


**“ Cell-autonomous
Disease ”**

**Folkman
1970s**



Today

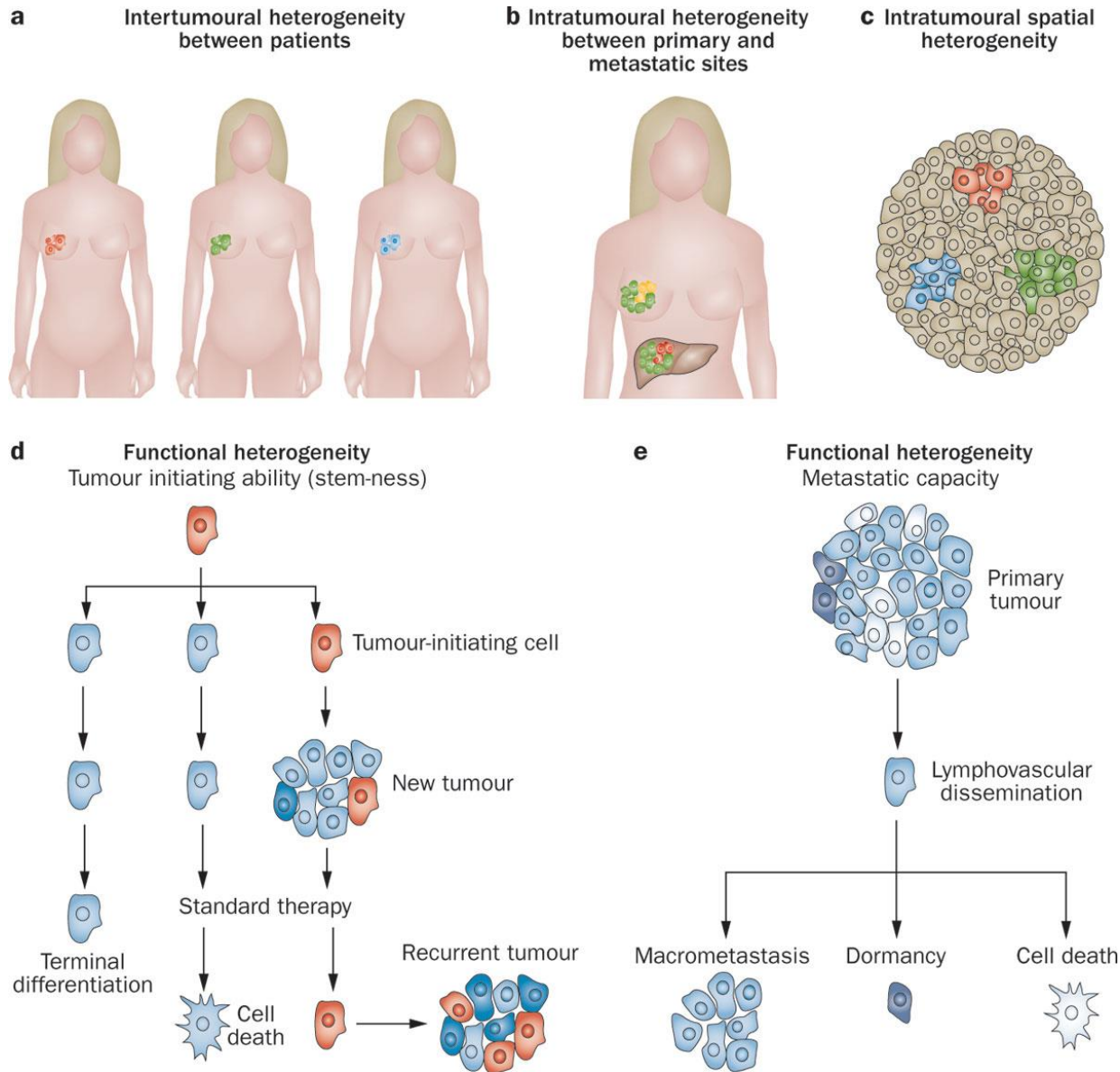


“ Tissue/developmental disease ”

Cancer is not only an organ, or single cell disease, but host disease...

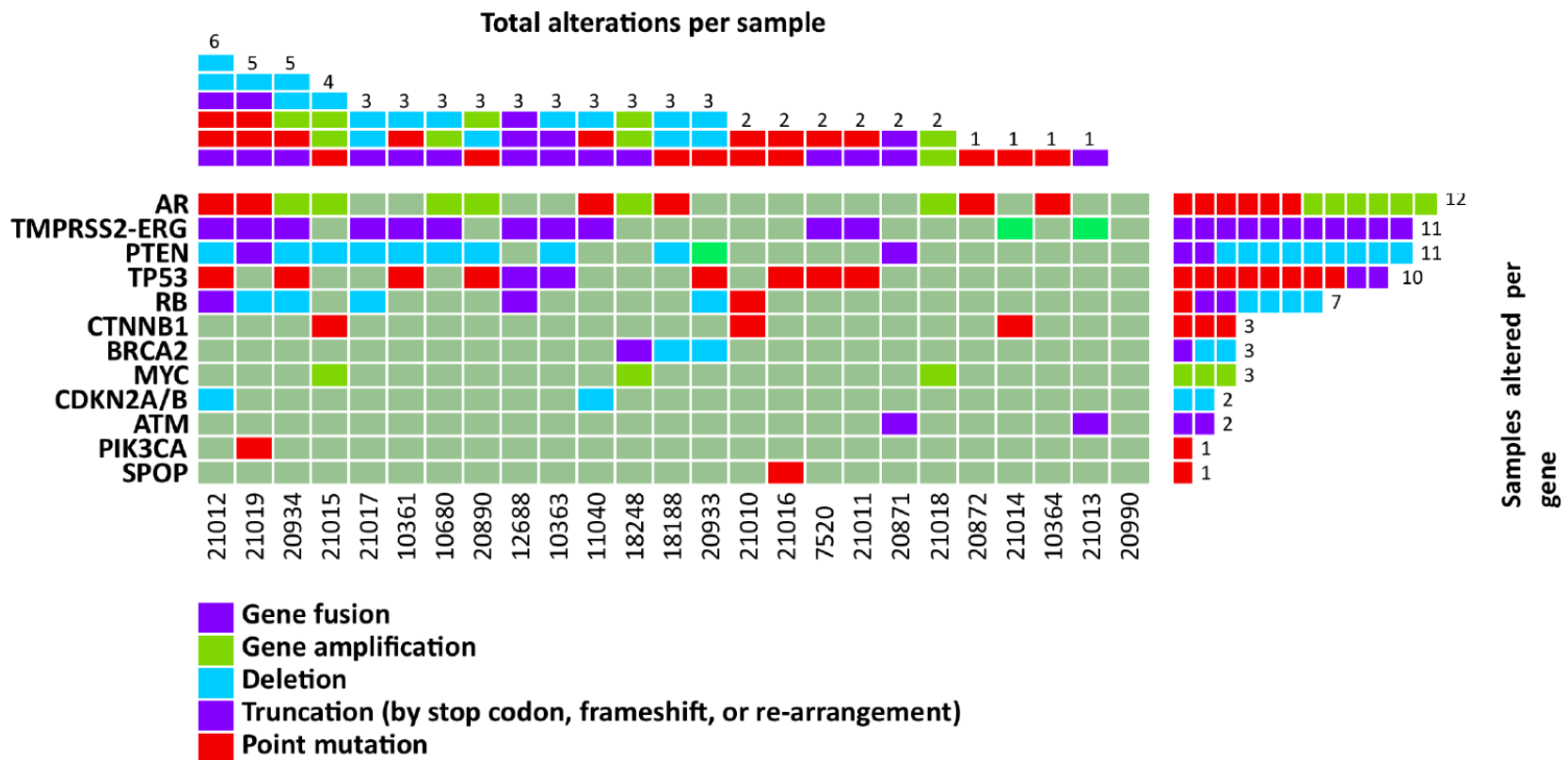
Prof. Štěřba

Human cancers are heterogeneous

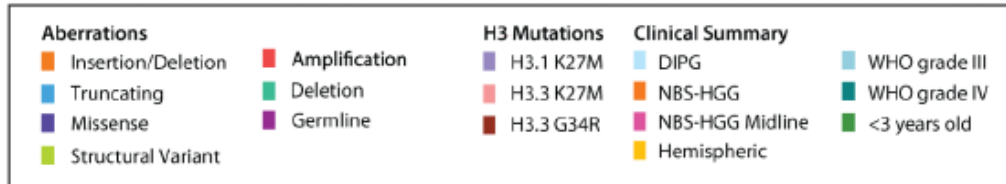


Human cancers are heterogeneous

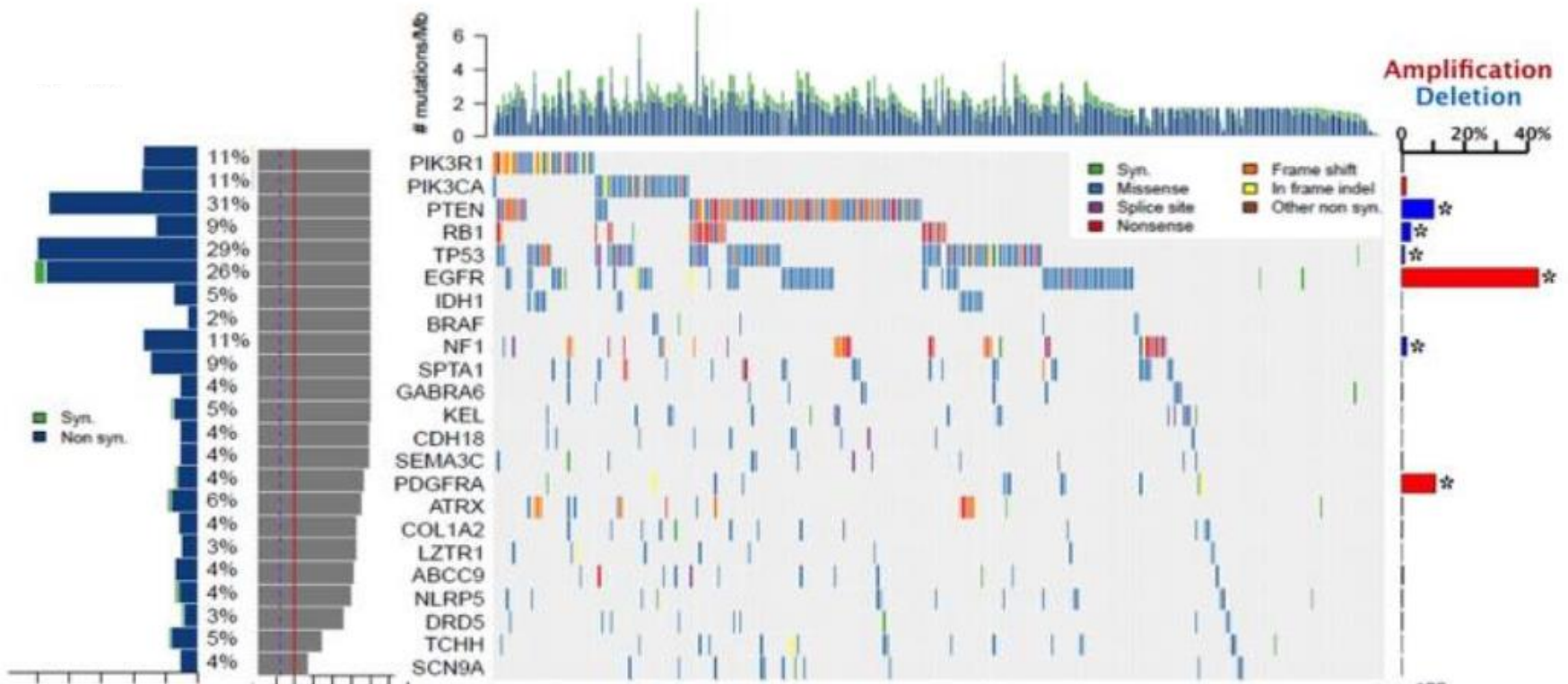
DNA-sequencing of aggressive prostate cancers



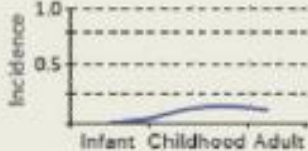

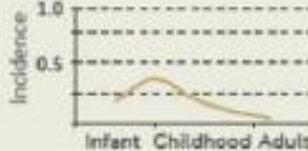

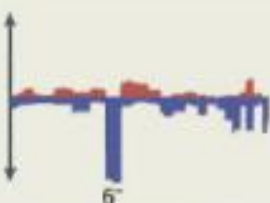
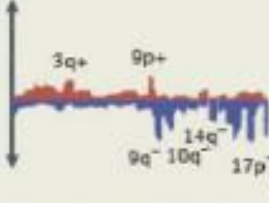
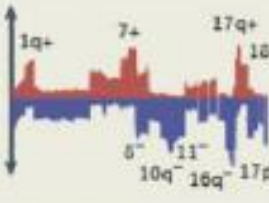
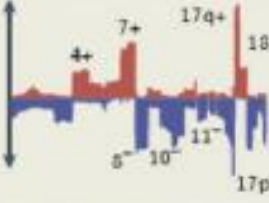
Distinct molecular pathways are deregulated in pediatric HGG (Wu et al Nature Genetics 2014)



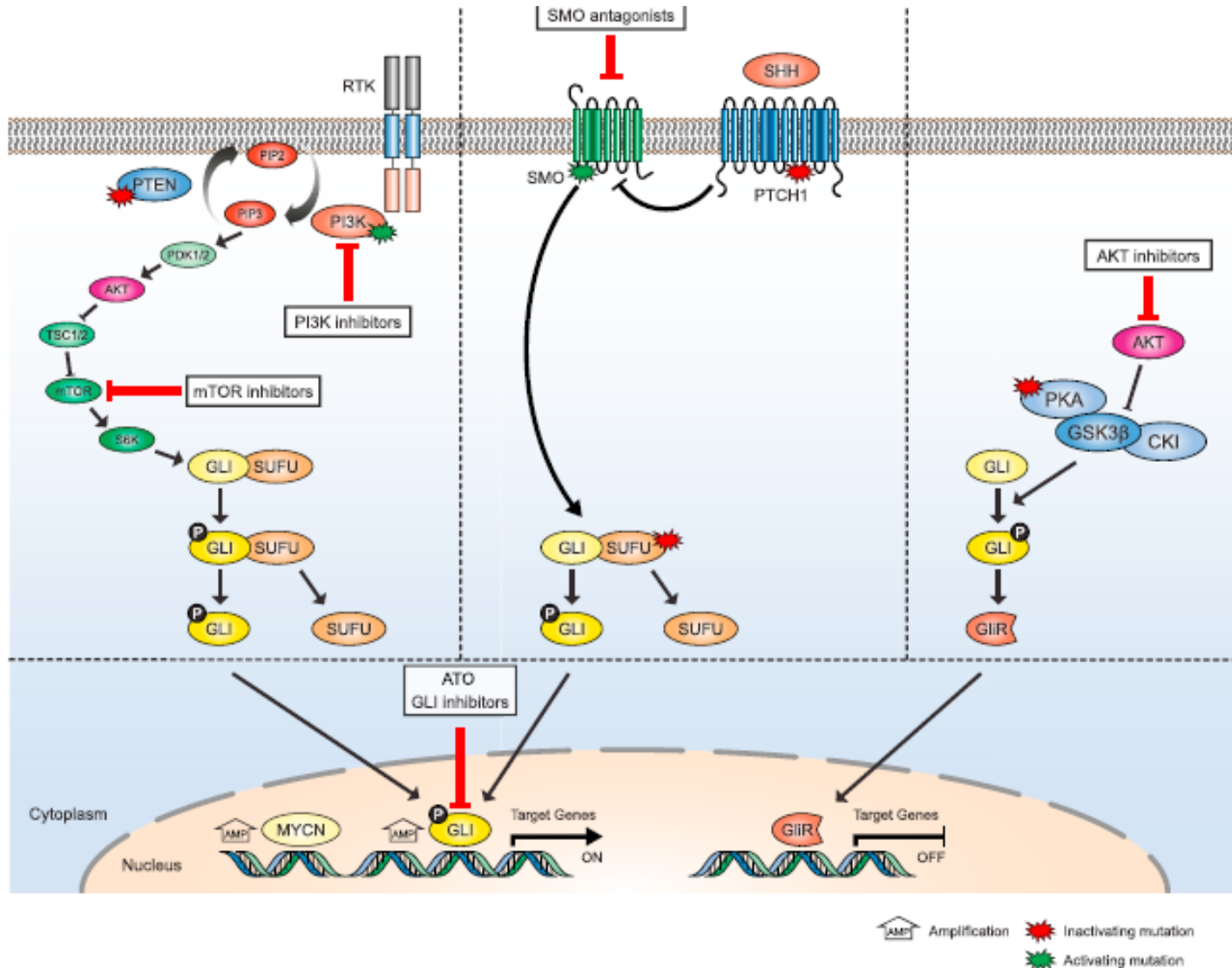
Adult GBM genomic alterations (TCGA Cell 2013)



MOLEKULÁRNÍ KLASIFIKACE MEDULOBLASTOMU (2013)

	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

SHH meduloblastom (Kool et al . 2014)



SHH medulloblastom (Kool et al . 2014)

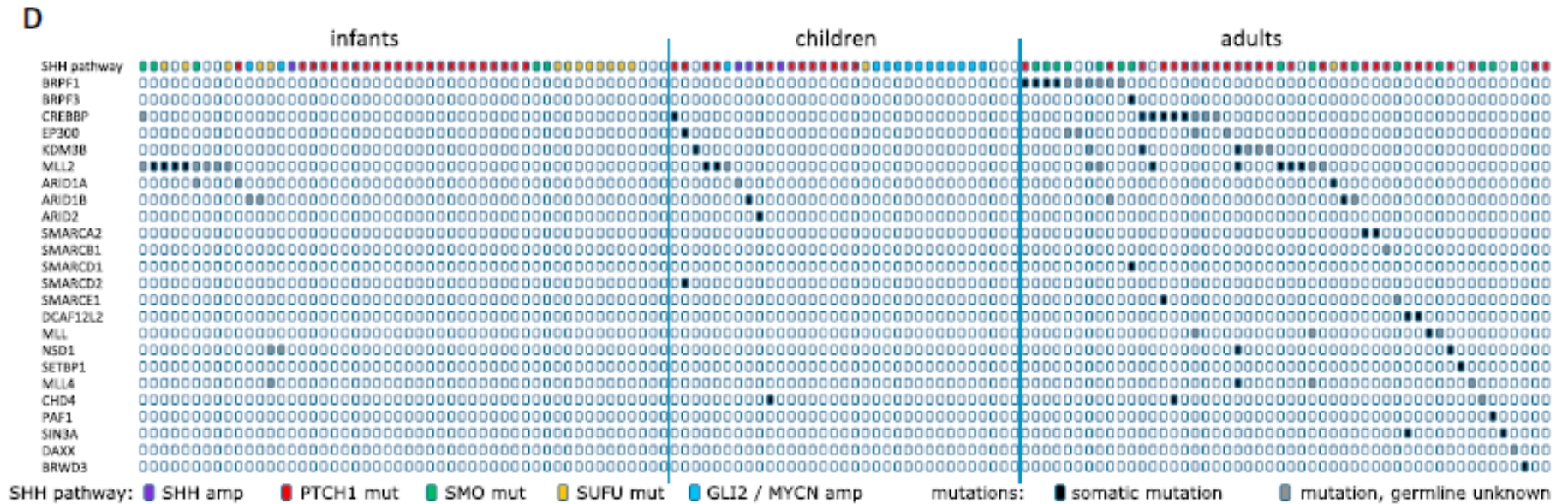
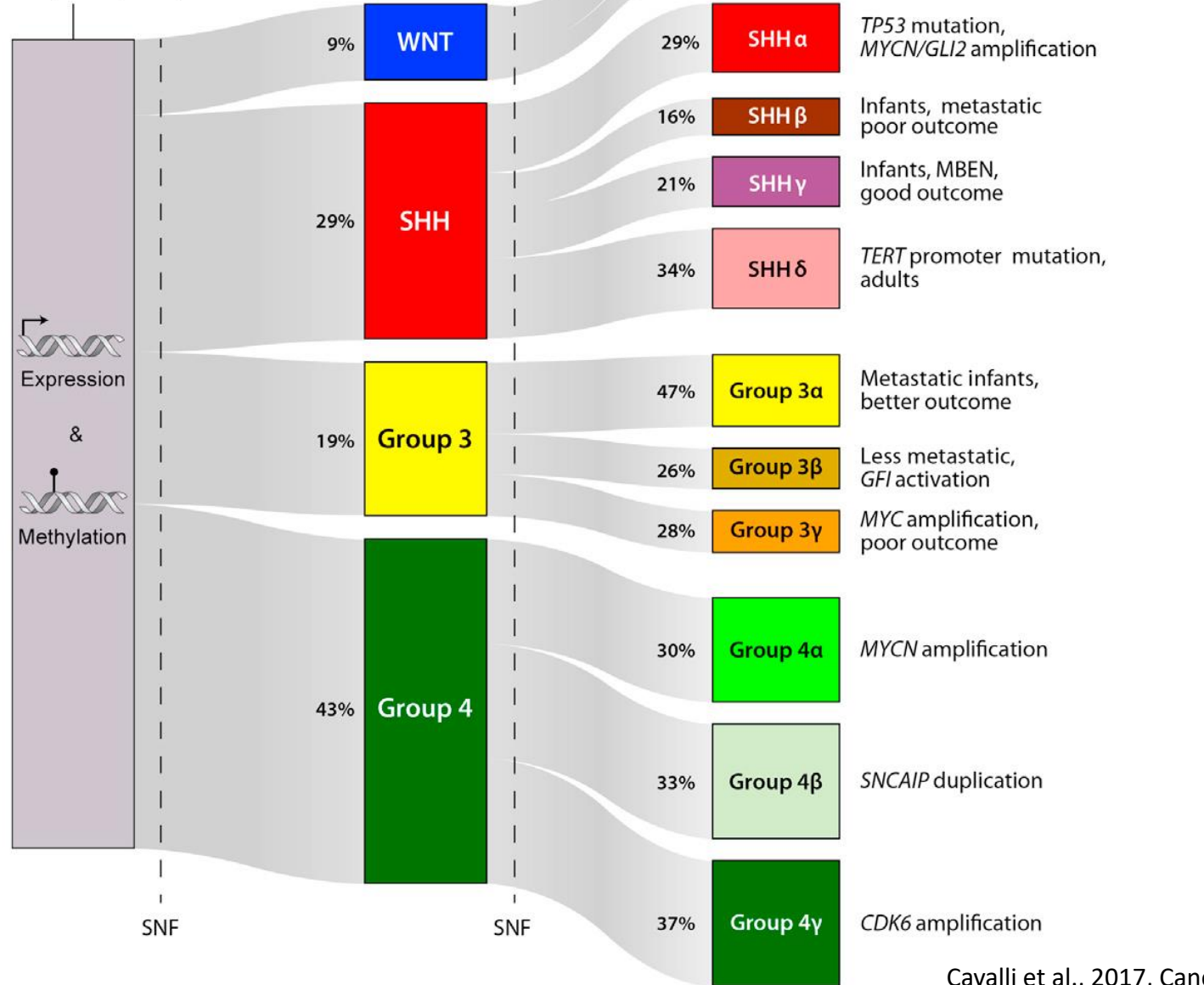


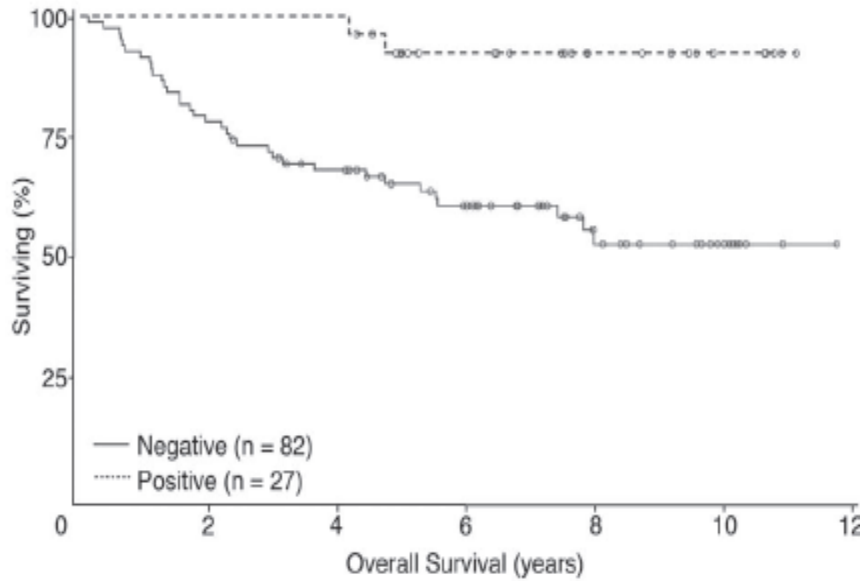
Figure 4. Most Frequently Mutated Genes in SHH-MB and the Mutual Exclusivity of Mutations in Chromatin Modifier Genes

Medulloblastoma

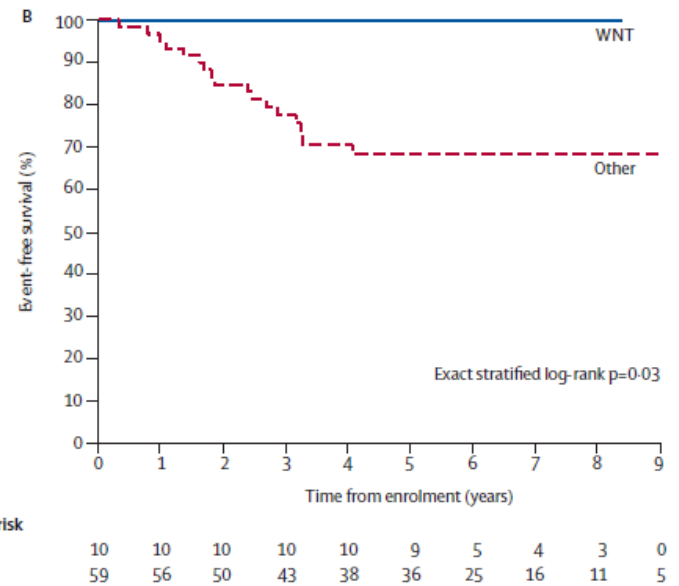
763 primary samples



jaderná akumulace beta-cateninu (WNT podskupina) imunohistochemie



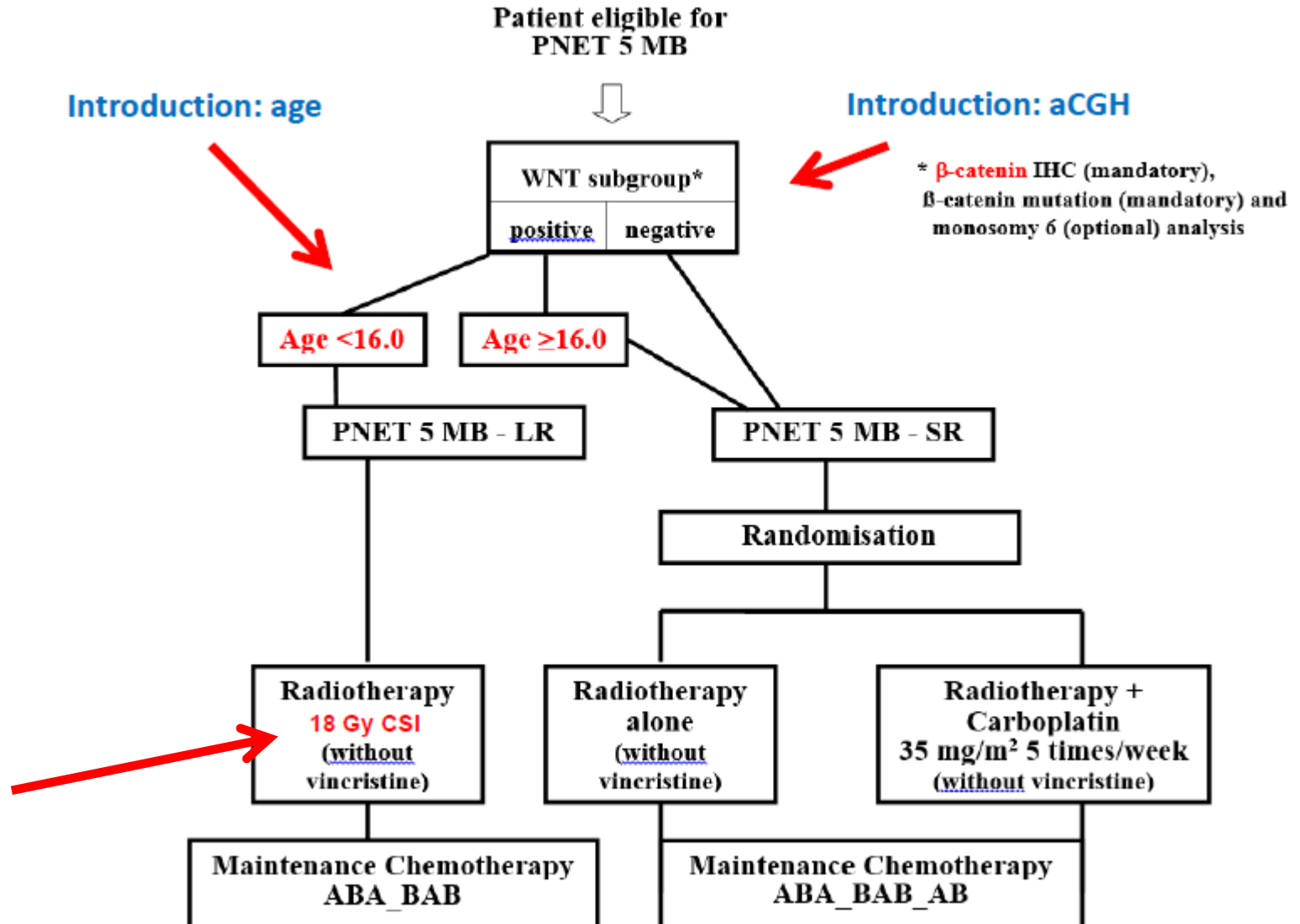
OS5 = 91,3 %



OS5 = 100 %

Ellison DW et al. 2005
Gajjar A et al. 2006

SIOP PNET MB 5



Srovnání kumulativních dávek

	CCGA9961	PNET5 LR	PNET5 SR
cDDP	600 mg/m ²	210 mg/m ²	280 mg/m ²
CCNU	600 mg/m ²	225 mg/m ²	300 mg/m ²
VCR	48 mg/m ² (včetně 8 x při RT)	13.5 mg/m ² (žádný při RT)	18 mg/m ² (žádný při RT)
CPM	-	6 g/m ²	8 g/m ²
CBDCA	-	-	900 mg/m ²

Prediktivní testování : predikce odpovědi na cílenou léčbu

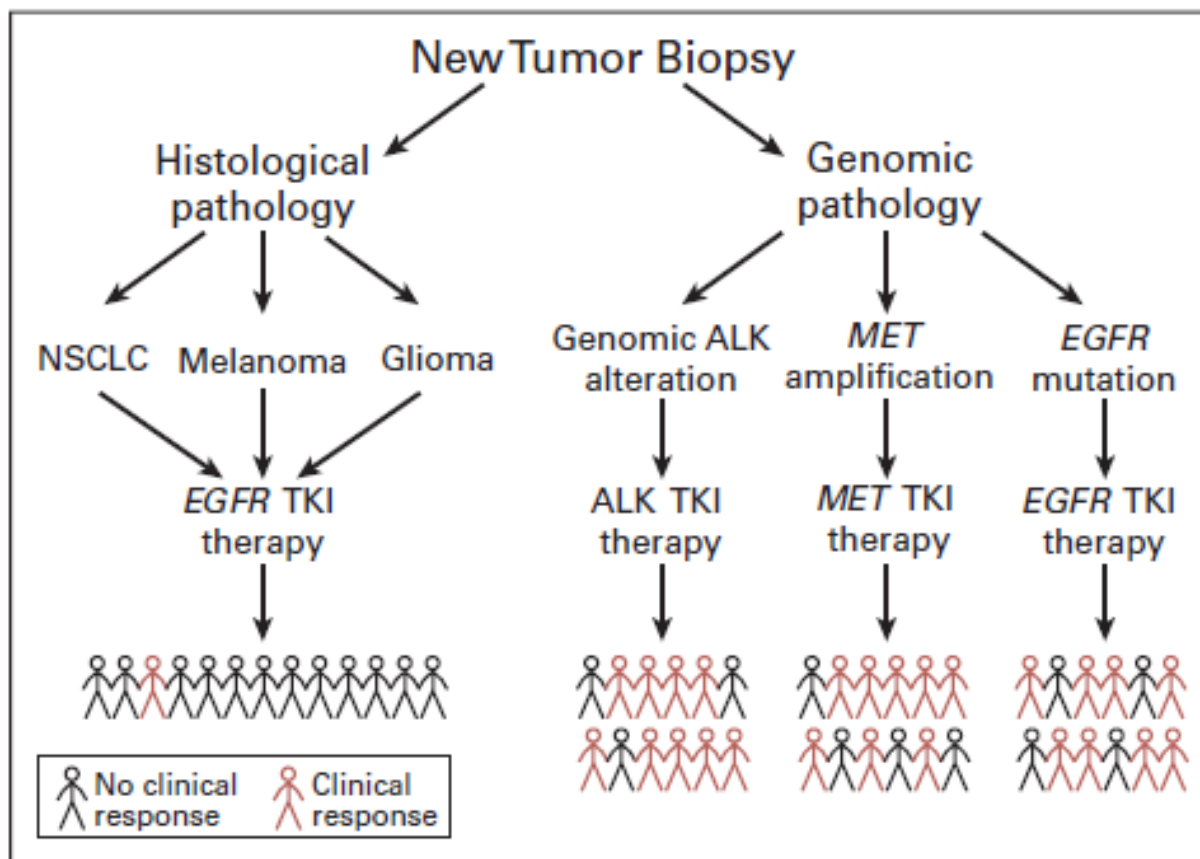


Fig 3. Stratification of patients based on specific genomic features, before treatment, could yield substantially increased clinical response rates to kinase-targeted therapies compared with traditional histopathology-based stratification. NSCLC, non-small-cell lung cancer; EGFR, epidermal growth factor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

THE PRECISION MEDICINE INITIATIVE®



The **time is right** because of:

Sequencing
of the human
genome



Improved
technologies for
biomedical analysis



New tools
for using large
datasets



Intensify efforts to apply precision medicine to **cancer**.

Innovative **clinical trials**
of targeted drugs for
adult, pediatric cancers



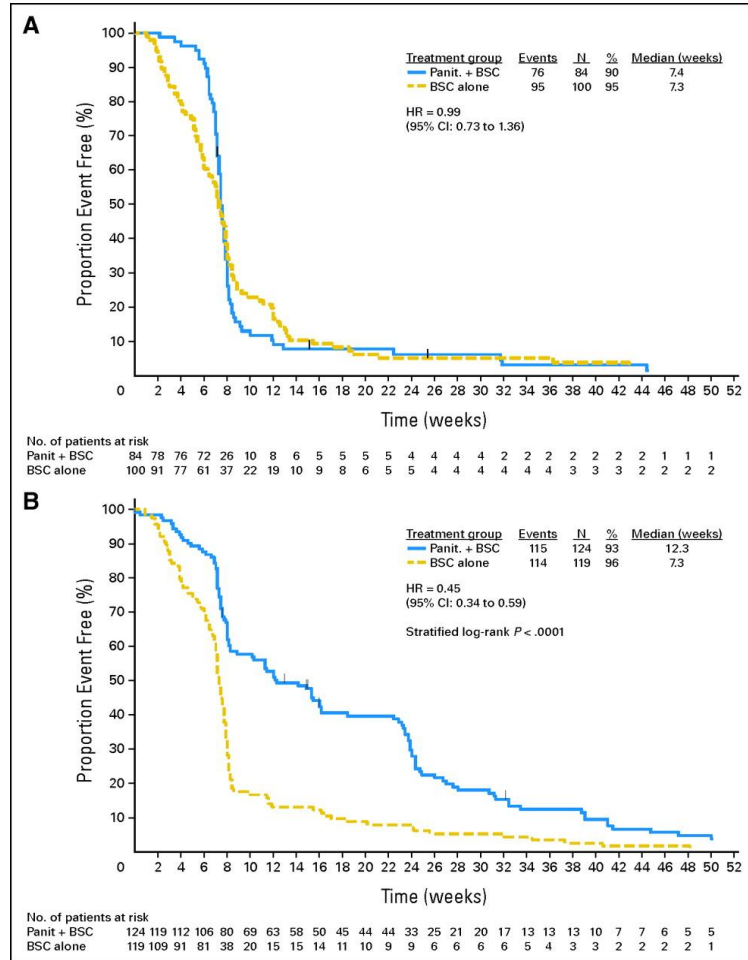
Use of
**combination
therapies**



Knowledge to
overcome **drug
resistance**



Progression-free survival by treatment within KRAS groups



Mutant – 7.4 vs 7.3 weeks

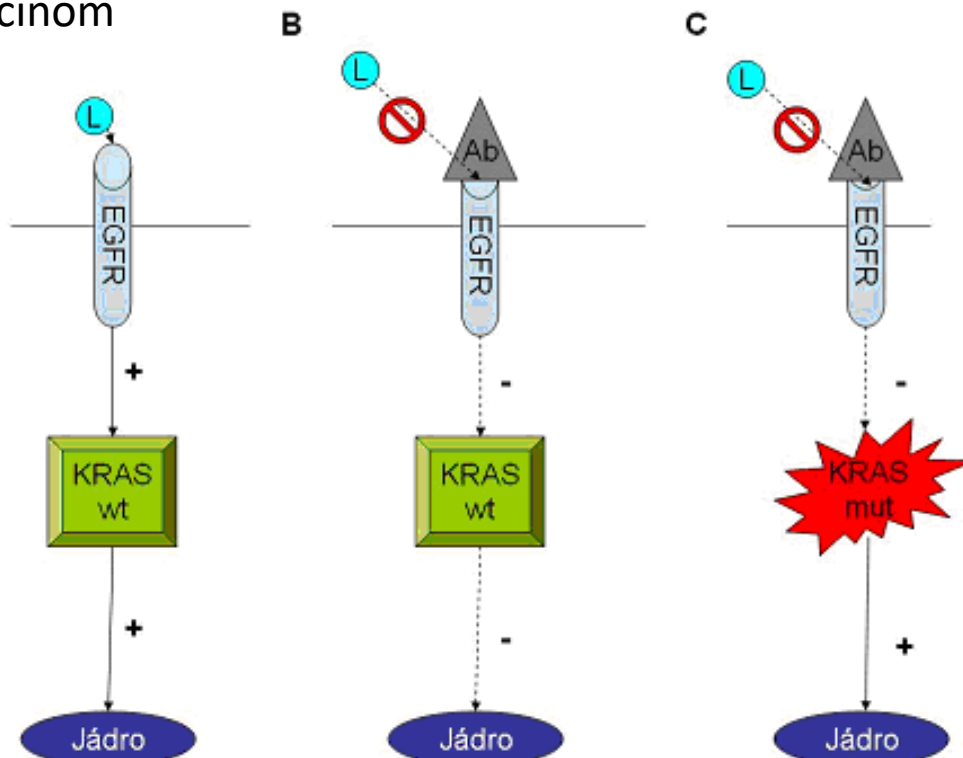
Wild type – 12.3 vs. 7.3 weeks
P= <0.0001

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

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 / inhibitorů.

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



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*

Terapeutické monoklonální protilátky

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)

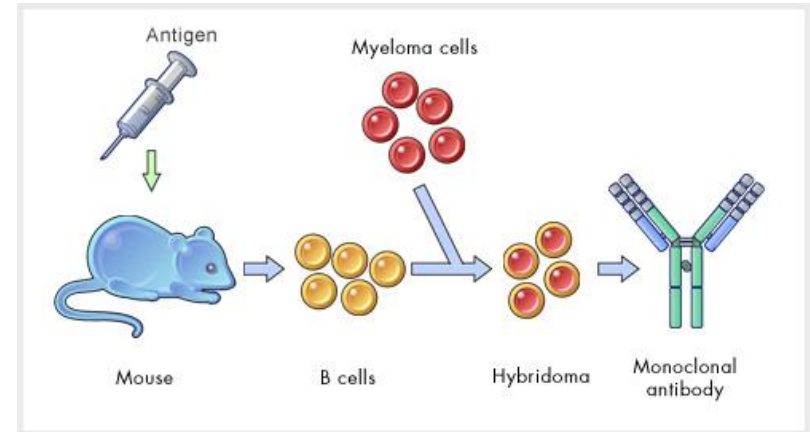
- „toxiny a antitoxiny“ jako chemické substance
- **koncept "magic bullet,"**
- **autoimunita jako "horror autotoxicus"**
- Nobelova cena v roce 1908

Gerald Edelman and Rodney Porter

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

Jerne, Koehler, and Milstein

hybridomová technologie (1975)
(Nobelova cena , 1984)

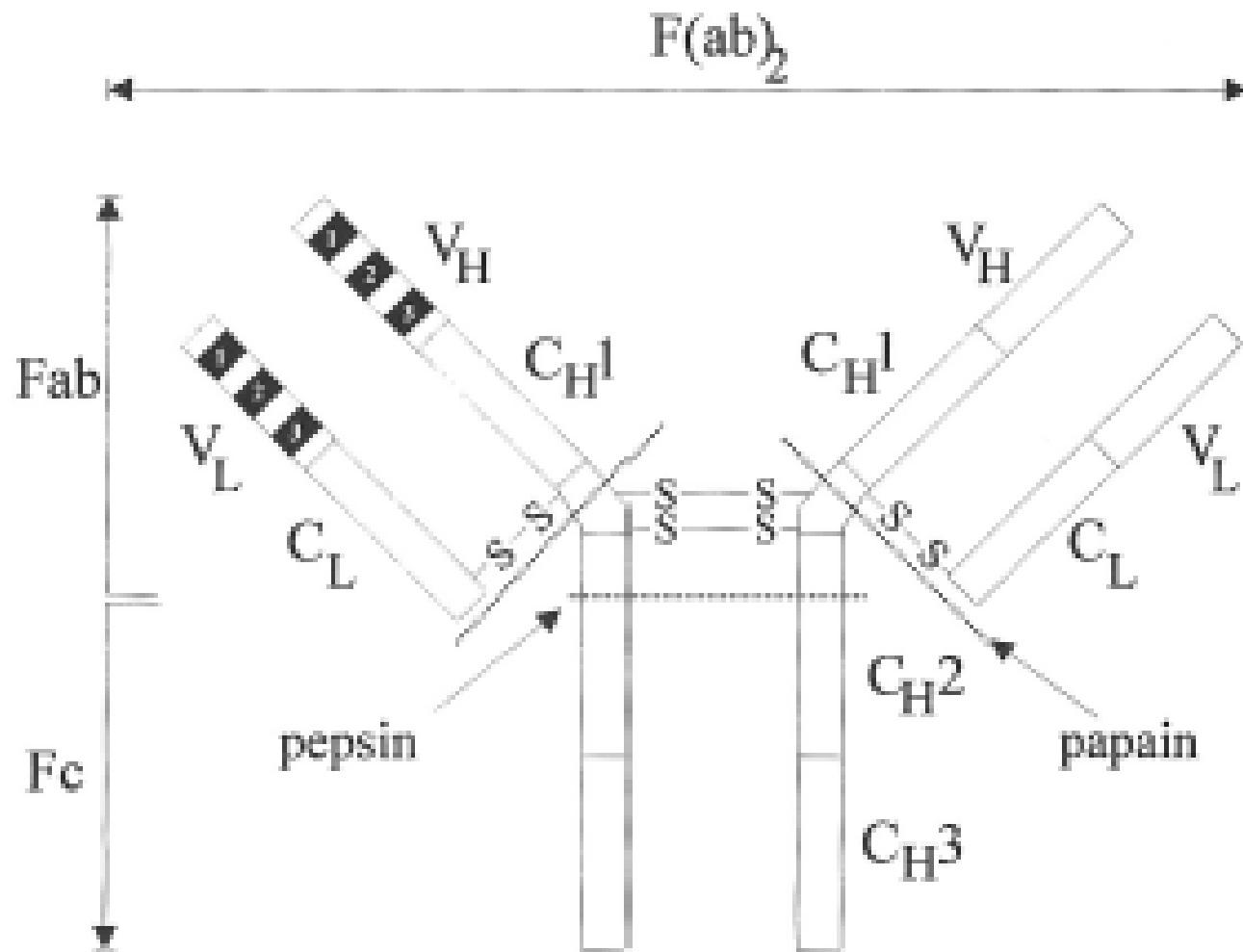


Muromonab-CD3 (Orthoclone OKT3, výrobce Janssen-Cilag)

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

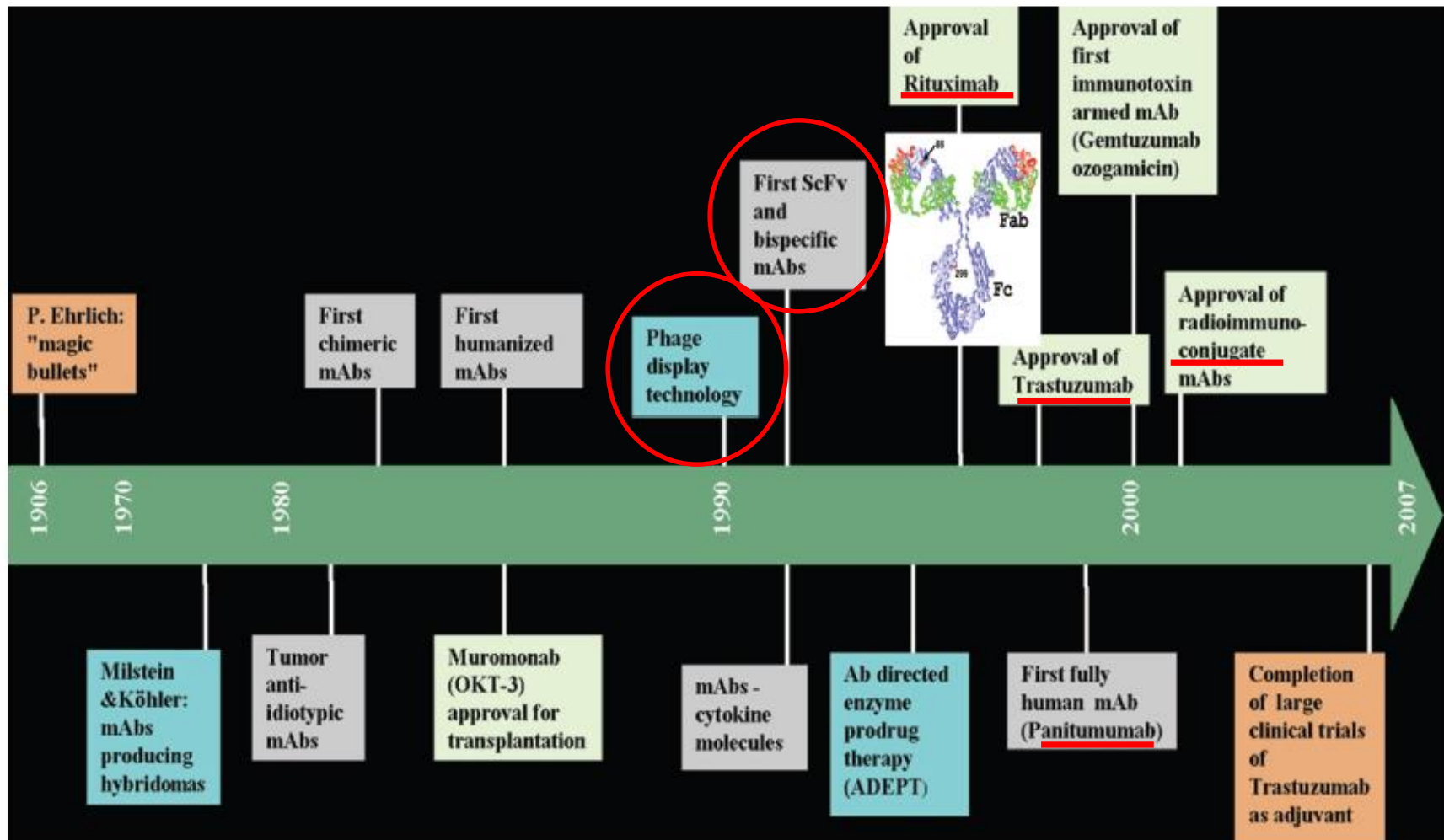


Figure 1. The revolution of molecular targeted cancer therapy.

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.

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),
- **Hematoonkologické indikace** (např. lymfomy plášťové zóny (mantel cell lymfoma)
- **neonkologické indikace** 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

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

rituximab

(Mabthera, fy Roche)

-anti-CD20 chimerická IgG1 MoAb

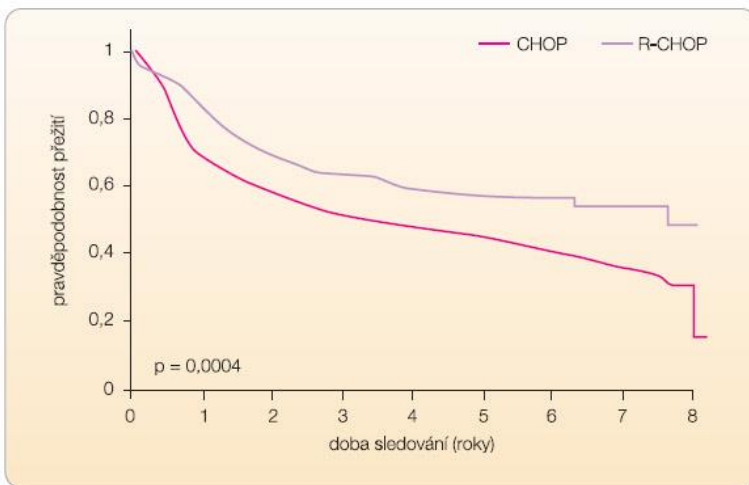
- 1997: 1. schválená MoAb k terapii maligních onemocnění (B-NHL)

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

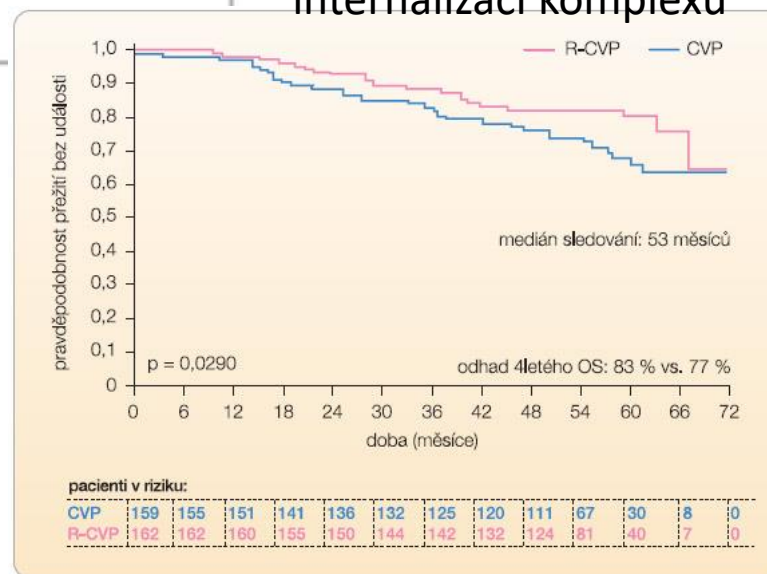
- po vazbě nedochází k internalizaci komplexu

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



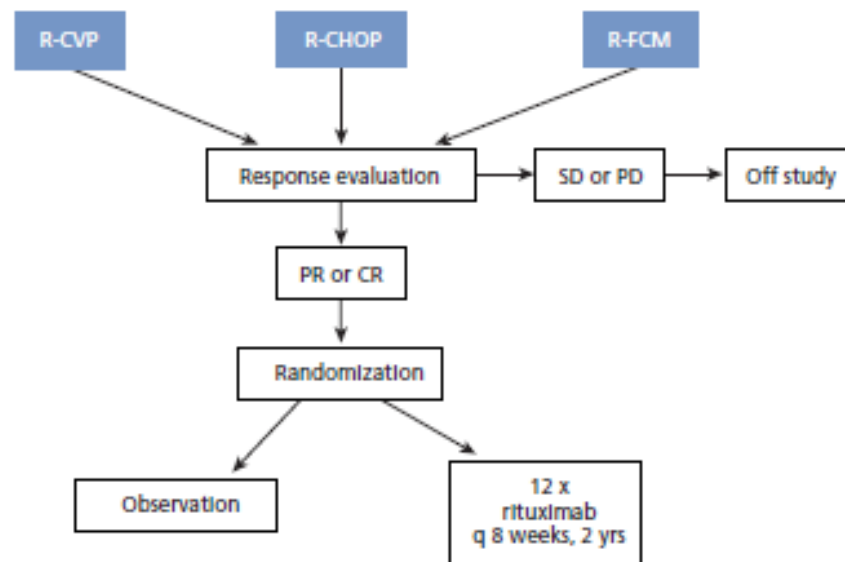
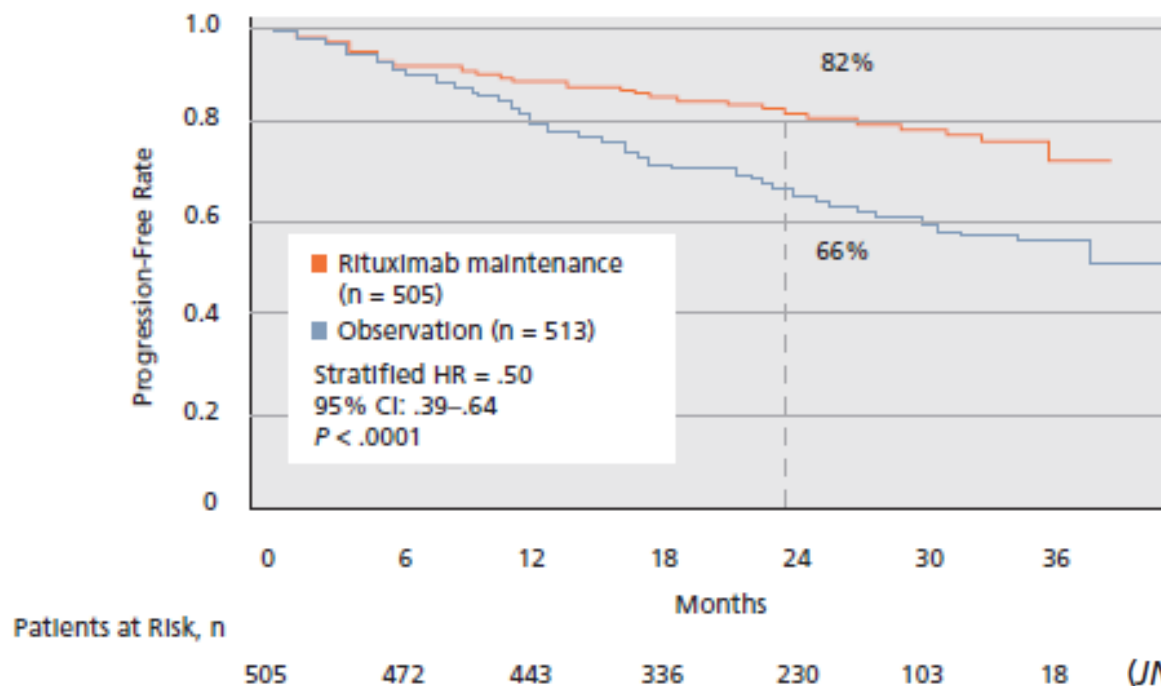
Graf 3 Srovnání celkového přežití nepředléčených pacientů s difúzním velkobuněčným B lymfomem léčených režimem CHOP vs. R-CHOP (rituximab, cyklofosamid, doxorubicin, vinkristin, prednison) ve studii GELA LNH 98.5; podle [15] – Feugier, et al., 2005.



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**

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

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:

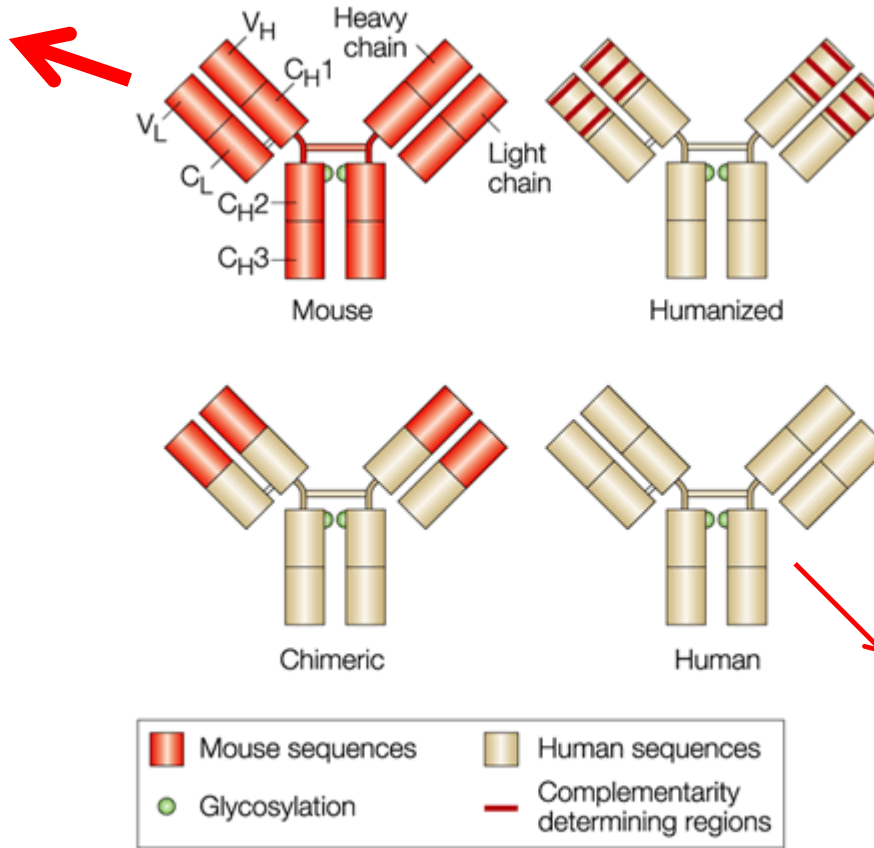
anti-CD20

ibritumomab tiuxetan

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

tositumomab (Bexxar)

(konjugát s 131-I, beta i gama zářič)



Nature Reviews | Cancer

anti-EGFR
panitumumab (Vectibix)

anti-CD20
ofatumumab (Arzerra)

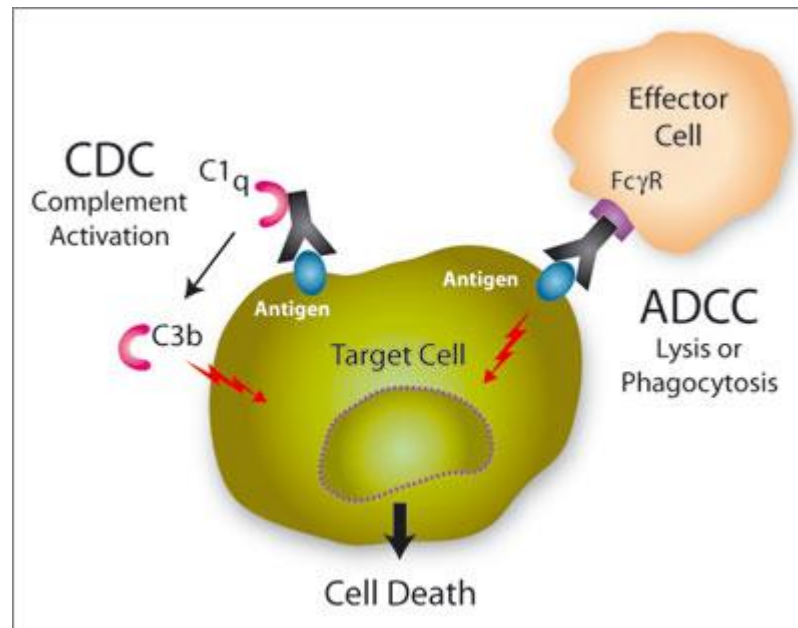
Pozn. Phase 2 studie ve FN Brno, u pacientů s chronickou lymfocytární leukémií (CLL)

Mechanismus účinku MoAbs

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

CDC: complement dependent cytotoxicity

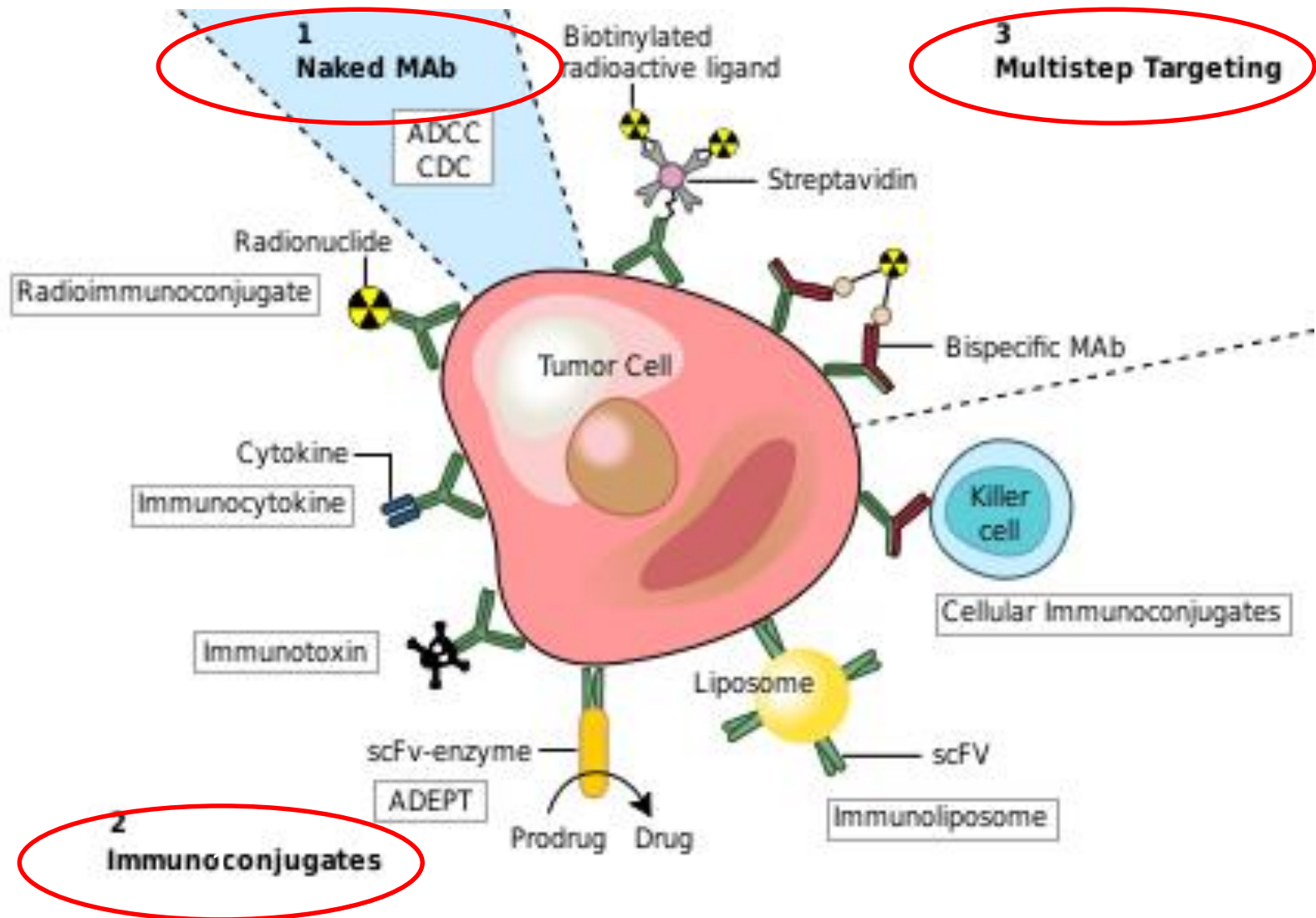
Přímý cytostatický účinek protilátek



<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
mlgG2Aae1	mouse IgG2a	L235E + E318A/K320A /K322A	Reduced ADCC and CDC	Reduced adverse events	Therapeutic use without cell



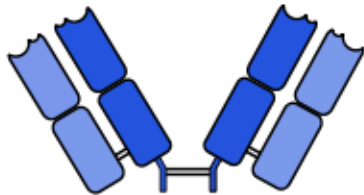
Pozn. ADEPT : Antibody-directed enzyme prodrug therapy

Monospecifické protilátky:

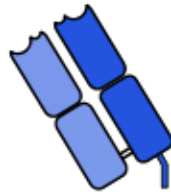


Fab

(fragment antigen binding)



F(ab')₂

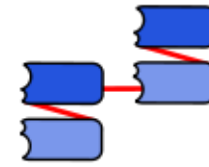


Fab'



scFv

(single-chain
variable fragment)



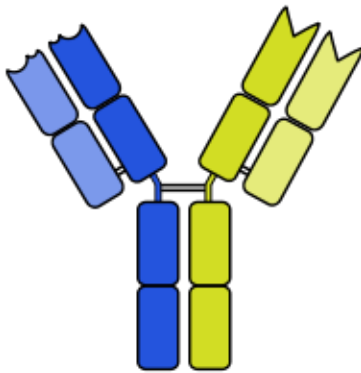
di-scFv



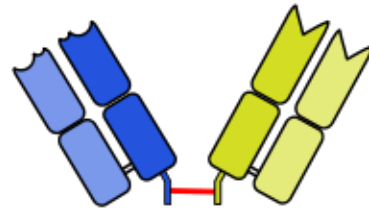
sdAb

(single domain
antibody)

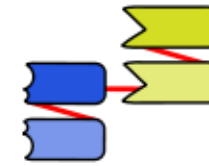
Bispecifické protilátky



trifunctional antibody



chemically linked
F(ab')₂



BiTE

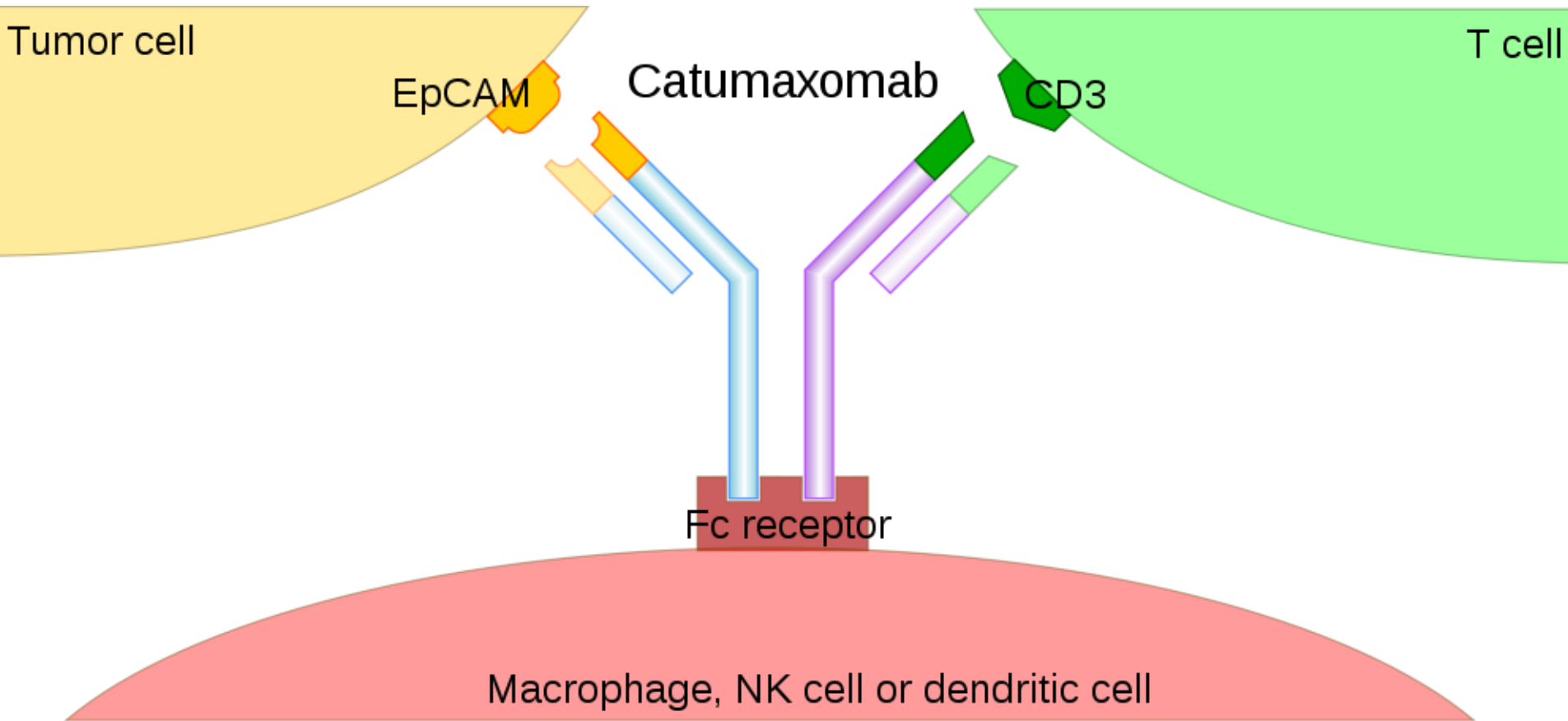
(bi-specific T-cell engager)

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

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

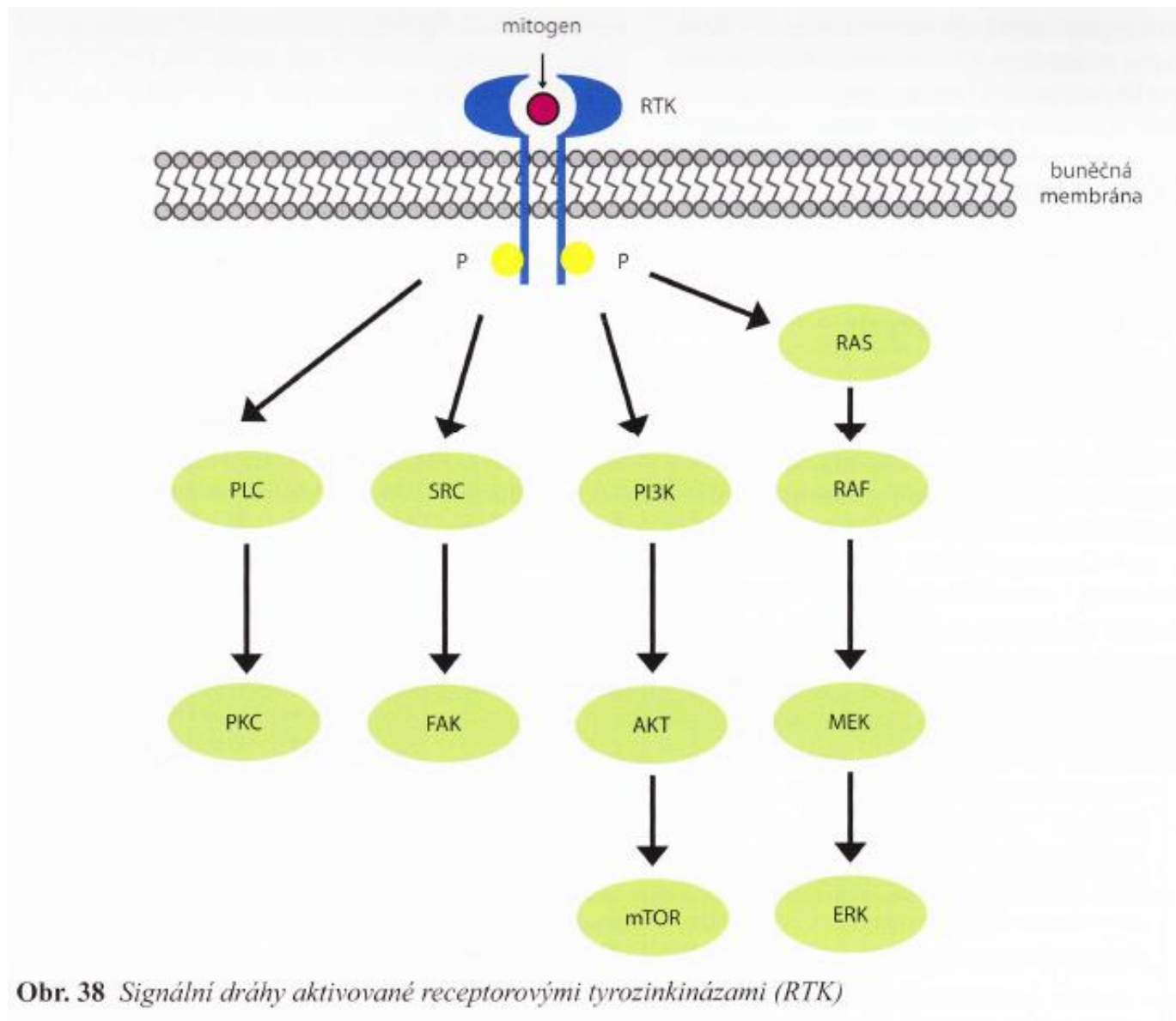
Monoclonal antibodies

	<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

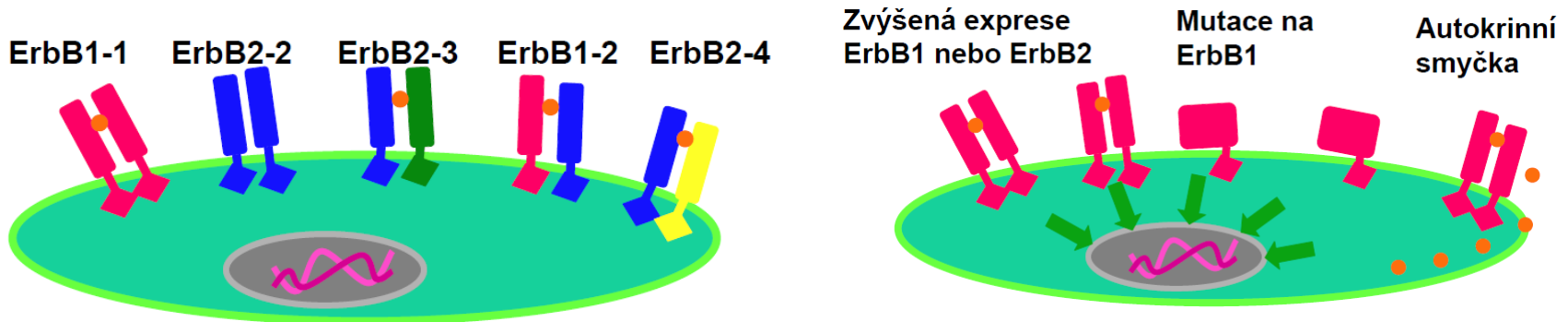
Protilátky proti receptorovým kinázám(1)



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



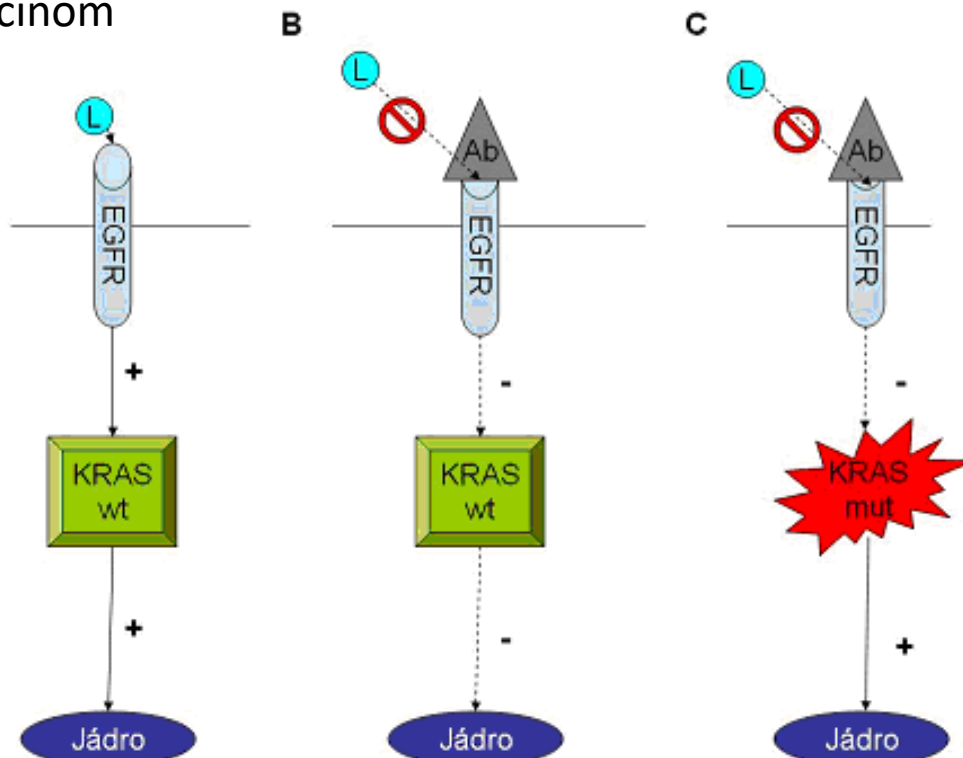
Tab. 7 Přehled vybraných receptorových tyrozinkináz

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

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



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

blokáda nádorové neovaskularizace -- antiangiogenní léčba

indikace :

metastatický karcinom tlustého střeva,

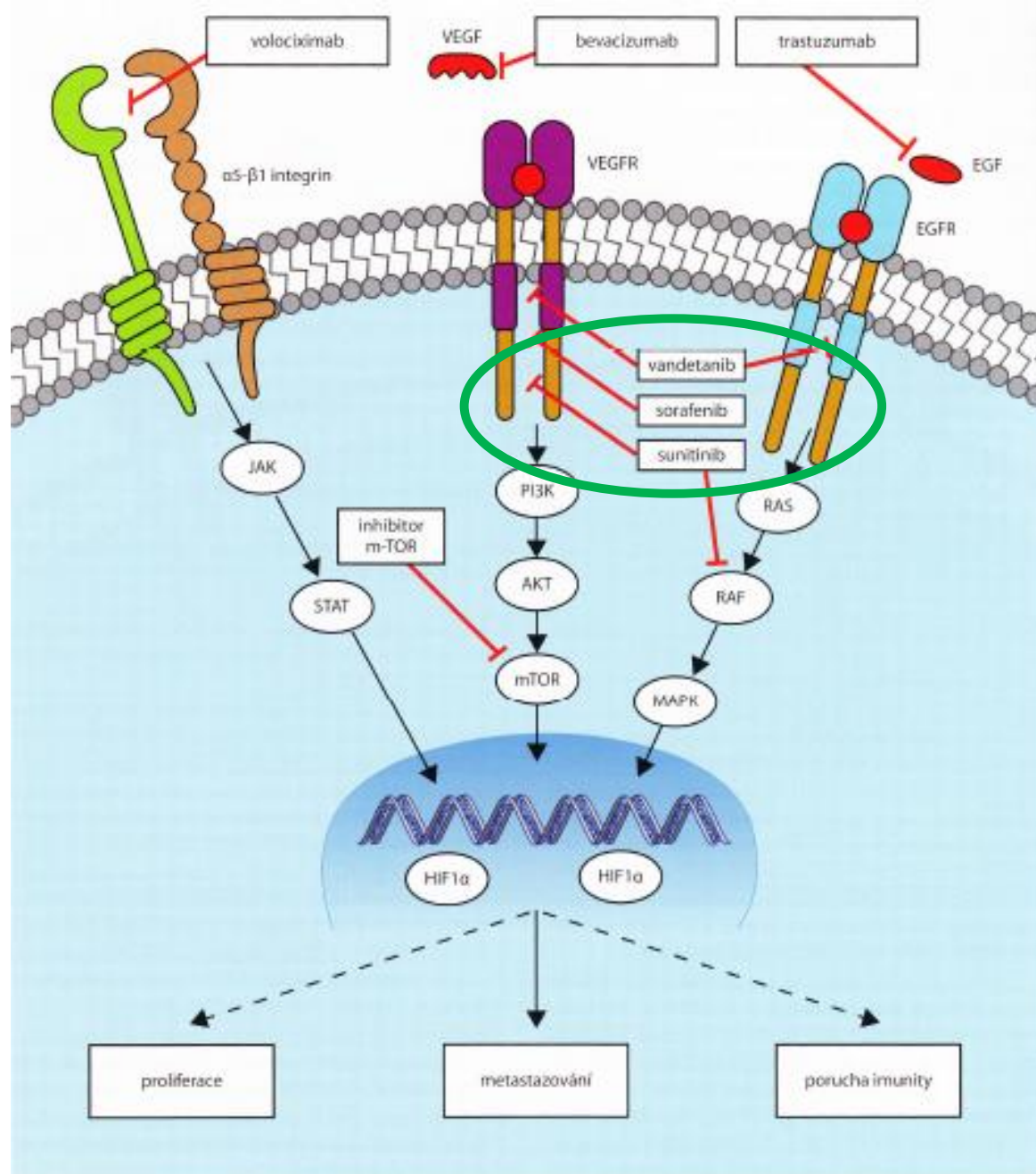
prsu , nemalobuněčný karcinom plic jiný než dlaždicového typu , karcinom ledviny

klinické studie : multiformní glioblastom , karcinom pankreatu etc.

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

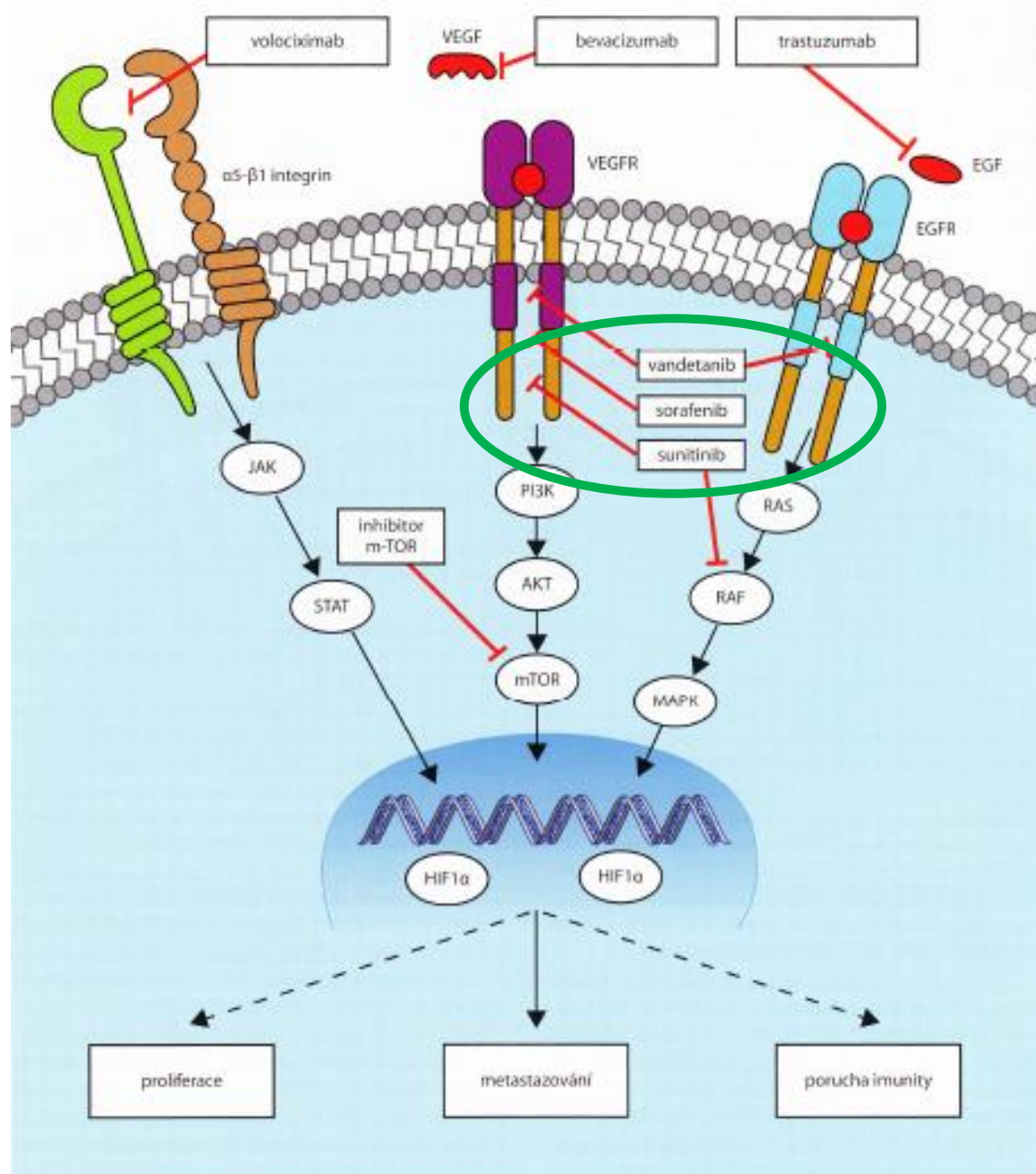
zvýšená exprese u 10-30 % karcinomu prsu, dále u karcinomu ovaria, prostaty , endometria

trastuzumab brání dimerizaci s ostatními členy ERBB



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

Inhibitory RTK a PTK



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

Příklady:

Přehled vybraných „biologik“ a jejich cílů, se schválenou indikací regulačním úřadem FDA (US Food and Drug Administration)

Aktualizovaný seznam lze najít např. zde:

<https://www.mycancergenome.org/content/molecular-medicine/overview-of-targeted-therapies-for-cancer/>

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)	<ul style="list-style-type: none"> •Non-small cell lung cancer with known prior benefit from gefitinib (limited approval)
Ibritumomab tiuxetan (Zevalin)	CD20	<ul style="list-style-type: none"> •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	<ul style="list-style-type: none"> •Melanoma
Lapatinib (Tykerb)	HER2 (ERBB2/neu), EGFR (HER1/ERBB1)	<ul style="list-style-type: none"> •Breast cancer (HER2+)
Nilotinib (Tasigna)	ABL	<ul style="list-style-type: none"> •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 PKC α , 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®).

Imunoonkologie - poznámky

Check points

spouštěče kostimulačních a inhibičních drah T lymfocytární odpovědi vedoucí k modulaci délky amplitudy imunitní odpovědi a tím k udržení integrity organismu (self tolerance)

T buněčné inhibiční a stimulační receptory a jejich ligandy

Anti-**PD** (programed cell death 1, CD279), Anti PD-L1(CD274), anti PD-L2(CD273), anti-**CTLA4** (cytotoxic T-lymphocyte-associated protein 4, CD152)

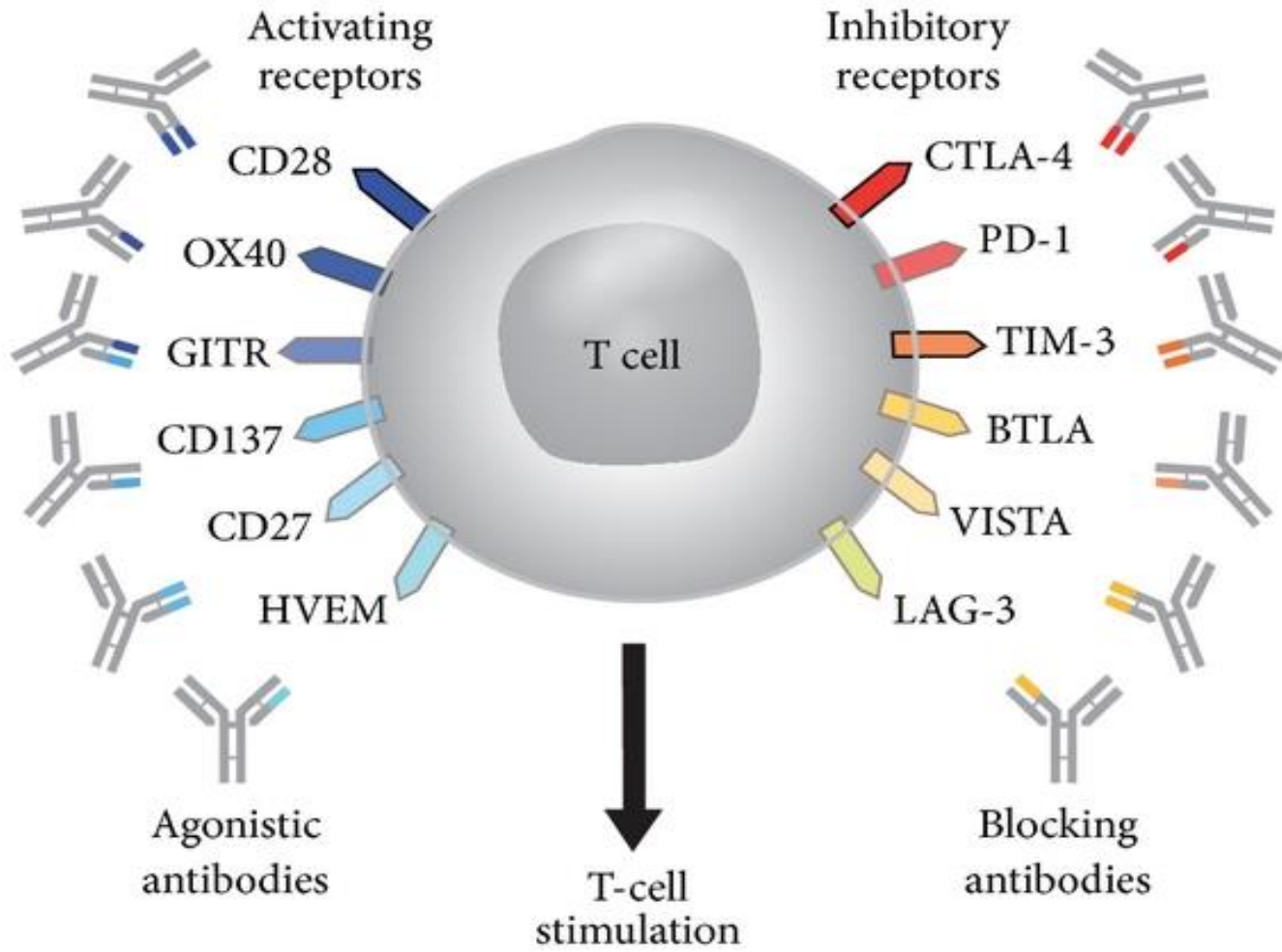
CAVE: irAE (immune related adverse events)

pneumonitis, colitis, hepatitis, nephritis, renální a thyroideální dysfunkce

kutaní toxicita

autoimunní hypopituitaritidy

Check point blockers



Check point blockers

CTLA 4

cytotoxic T lymphocyte associated antigen

inhibiční molekula T lymfocytů (CD4+, CD8+)

interakce s CD80/86 na APC

kompetice s CD28 T buněk (CD28 stimulace vs CTLA4 inhibicie)

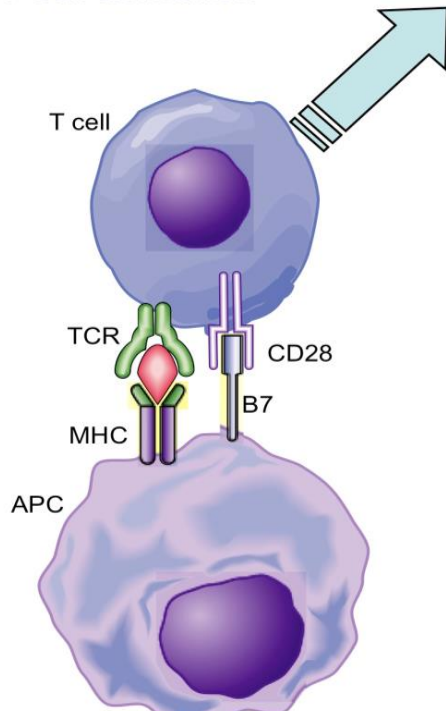
inhibice T lymfocytární proliferace a aktivace

Ipilimumab anti CTLA 4

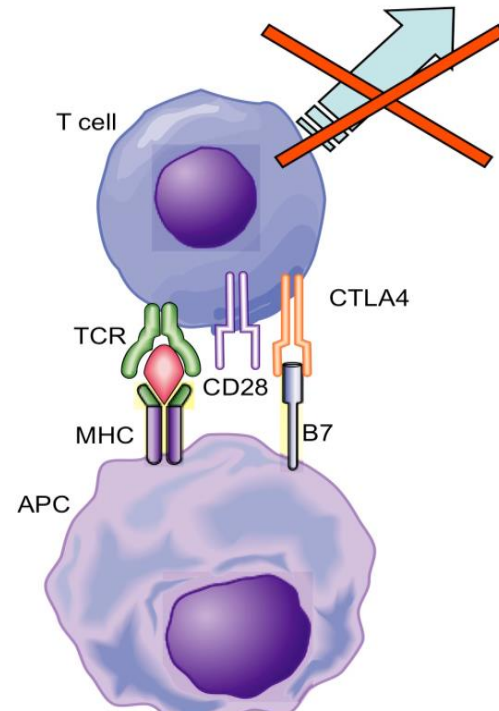
- rekombinantní humánní monoklonální protilátka
- stimulace imunitní odpovědi
- první FDA schválený check point od r. 2011 (metastatický melanom)
- nepřímý antitumorosní efekt posílení T mediované odpovědi

Ipilimumab Blocks Negative Signaling From CTLA-4

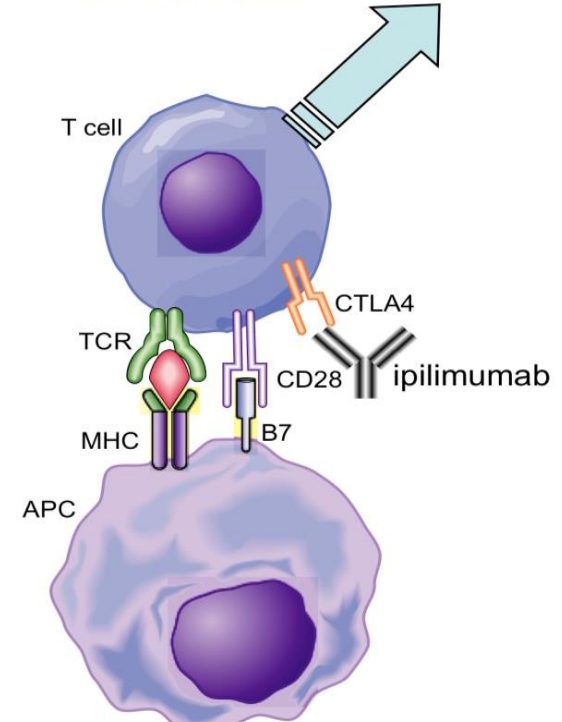
Co-stimulation via CD28:
T-cell activation



CTLA-4 blocks co-stimulation:
No T-cell activation



Ipilimumab blocks CTLA-4:
T-cell activation



<http://cancergrace.org/lung/files/2012/06/Slide08.jpg>

Adapted from Lebbé et al. ESMO 2008

APC, antigen-presenting cell; CTLA-4, cytotoxic T-lymphocyte antigen-4; MHC, major histocompatibility complex; TCR, T-cell receptor.

Check point blockers

PD1 program cell death receptor

transmembránový protein T, B, NK, DC monocytů

exprese je zvýšena na lymfocytech v mikroprostředí nádoru

inhibice apoptosy maligních buněk přeměna T efektorových na Treg,
vyčerpání T efektorových buněk

interakce s PD-L1 a PD-L2

anti PD 1 (nivolumab)

plně humanizovaná IgG4 **anti PD 1 protilátka**

- blokace PD1-PDL cesty
- povolen FDA
- kombinace s ipilimumabem nebo monoterapie

Check point blockers

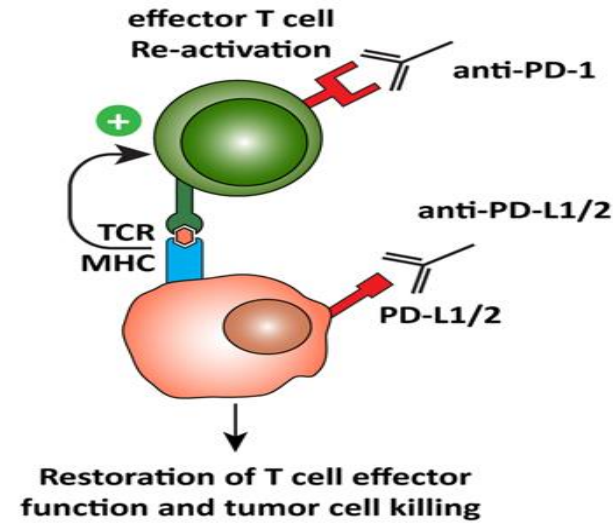
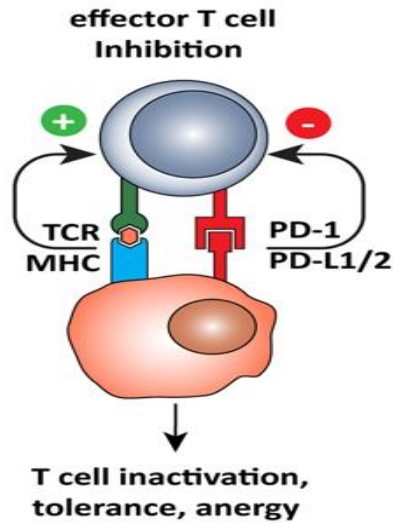
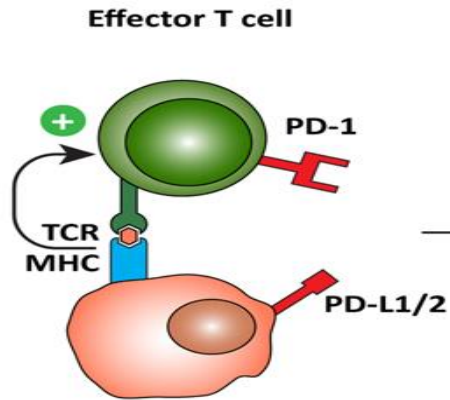
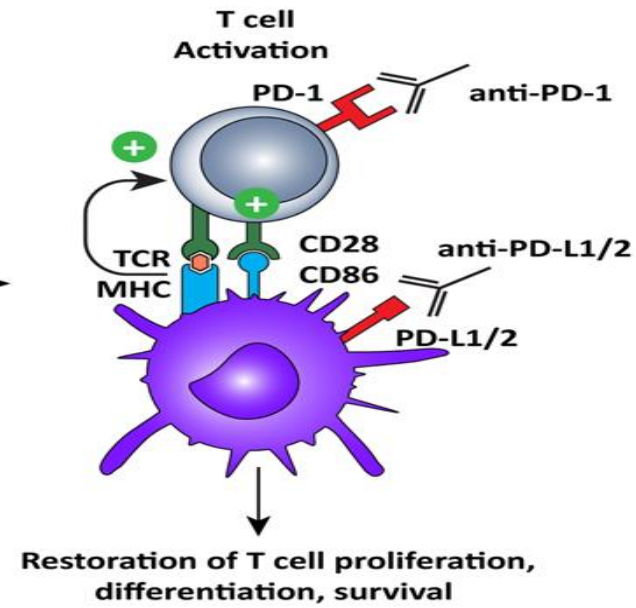
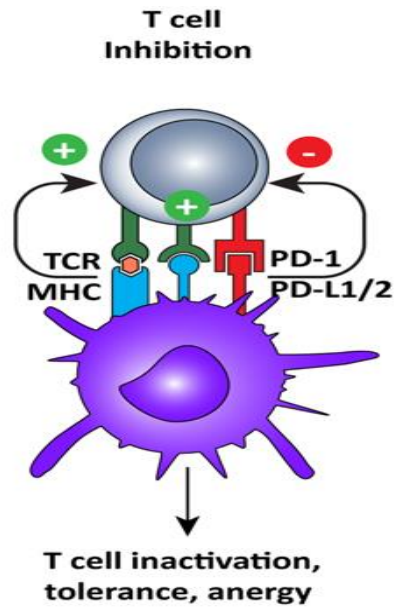
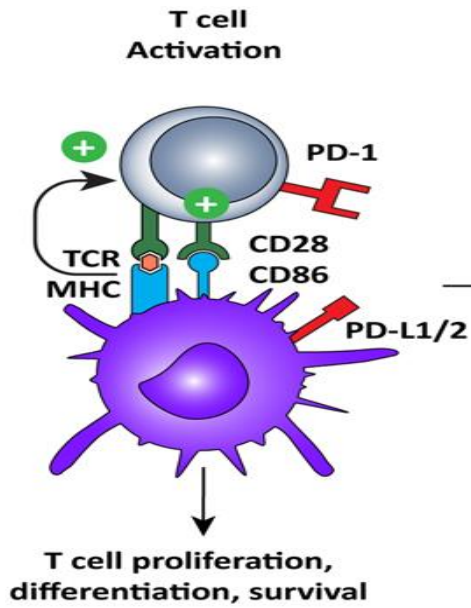
PD-L1 PD-L2

program cell death receptor ligand

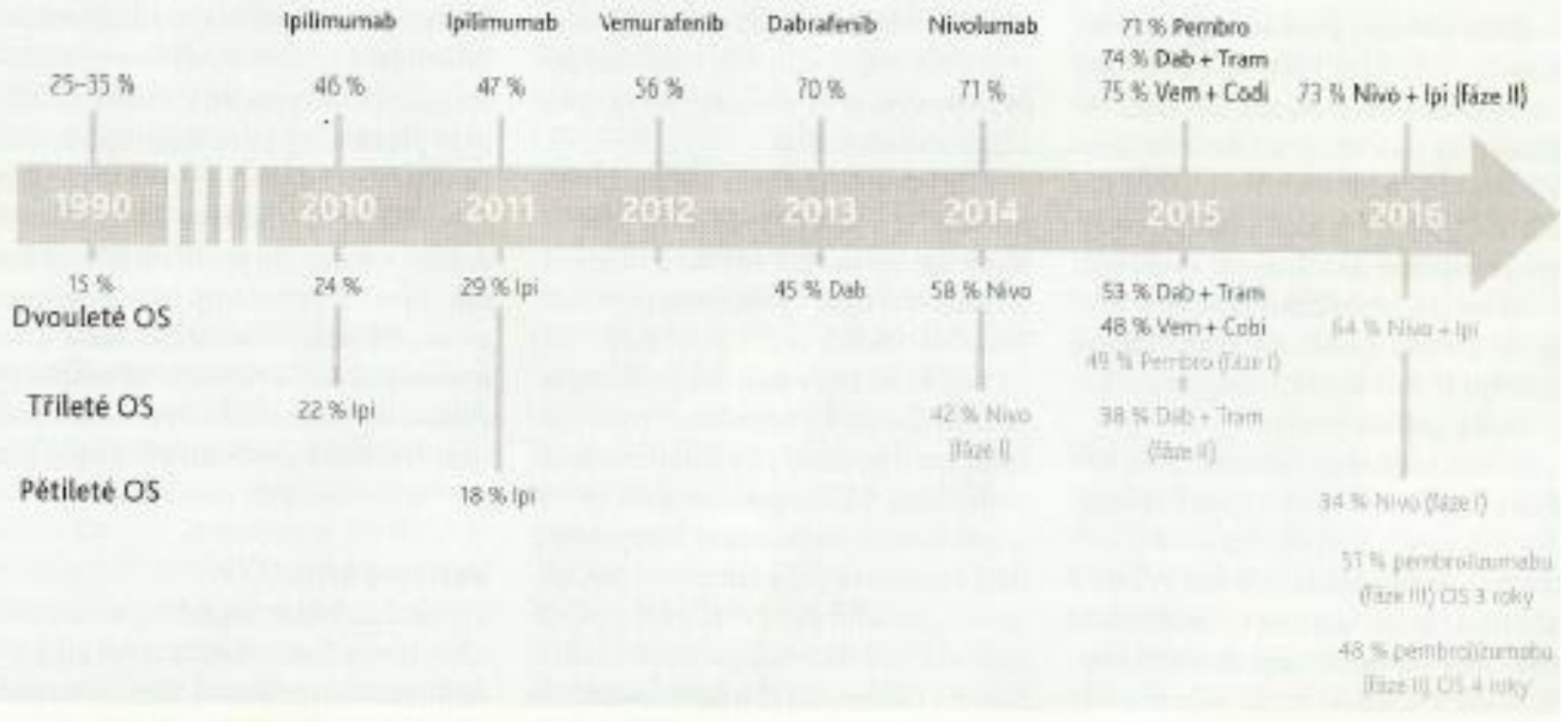
- exprese hematopoetické buňky (T, B, NK, DC, monocyty) a buňky tumoru
- interakce PD-PDL1/2
- Inhibice T lymfocytární odpovědi, indukce Treg

Anti PDL1 atezolizumab

- Anti PDL 1
- 5/16 FDA uroteliální carcinom



Celkové přežití (OS) u metastazujícího melanomu – studie fáze III



As of 2017, **pembrolizumab (anti-PD1)** is used via intravenous infusion to treat inoperable or metastatic [melanoma](#), metastatic [non-small cell lung cancer](#) (NSCLC) in certain situations, as a second-line treatment for [head and neck squamous cell carcinoma](#) (HNSCC), after [platinum-based chemotherapy](#), and for the treatment of adult and pediatric patients with refractory classic [Hodgkin's lymphoma](#)(cHL).

For NSCLC, pembrolizumab is a first line treatment if the cancer overexpresses [PD-L1](#), a [PD-1](#) receptor ligand, and the cancer has no mutations in [EGFR](#) or in [ALK](#); if chemotherapy has already been administered, then pembrolizumab can be used as a second line treatment but if the cancer has EGFR or ALK mutations, agents targeting those mutations should be used first. Assessment of [PD-L1](#) must be conducted with a validated and approved [companion diagnostic](#).

In 2017 the FDA approved it for any unresectable or metastatic solid tumor with certain genetic anomalies ([mismatch repair deficiency](#) or [microsatellite instability](#)).^{[2][10]}