

# Protinádorová terapie

## Biochemické principy protinádorové léčby

## Modality protinádorové léčby

### Lokální léčba:

- chirurgie
- radioterapie

### Systémová terapie:

- chemoterapie
- imunoterapie
- hormonální léčba
- biologická terapie

### Kritéria pro volbu modality a druhu léčiva:

1. guidelines (mezinárodní – NCCN, národní – modrá kniha, ústavní aj.)
2. konkrétní situace (stav a věk pacienta, komorbidita, mobilita, profese aj.)
3. ekonomické aspekty (centralizace péče o pacienty léčené nákladnými léky aj.)

## Chemoterapie

- rozvoj po I. světové válce, kdy byl prvně použit dusíkatý yperit (alkylační agens)
- zásahem do buněčného cyklu nádorové buňky brání jejímu dalšímu dělení
- nejcitlivější jsou rychle se množící buňky a buňky, které mají sníženou schopnost opravovat chyby v DNA
- účinkuje nespecificky, což vede k charakteristickým **nežádoucím účinkům** léčby (efekt na fyziologicky rychle se dělící buňky):
  - dočasný útlum krvetvorby (hematopoetické buňky kostní dřeně)
  - GIT obtíže (buňky sliznic trávicí trubice)
  - alopecie (buňky vlasového folikulu) a další

## Dělení podle mechanismu působení

 Podrobnější informace naleznete na stránce Cytostatika.

### Inhibitory mitózy

#### Vinca-alkaloidy („mitotické jedy“) – Vinblastin, Vinkristin, Vinorelbin

- alkaloidy barvíčku, dnes používané vyrobeny synteticky
- váží se k  $\beta$ -podjednotce tubulinu a tím narušují dynamiku růstu a odbourávání mikrotubulů – nedochází k polymeraci mikrotubulů (ve zvýšené koncentraci přímo depolymerizují)
- Indikace: karcinom prsu, plic a další

#### Taxany – Docetaxel, Paclitaxel

- chemicky diterpeny
- původně z tisů tichomořského (paclitaxel), dnes vyráběny synteticky
- vazbou na  $\beta$ -jednotku polymerizovaného tubulinu zvyšují afinitu tubulinových jednotek k sobě navzájem – stabilizace mikrotubulů dělicího vřeténka – zastavení mitózy při přechodu z metafáze do anafáze
- indikace: karcinom prsu, ovaria, prostaty aj.

## Látky interferující s replikací DNA

### DNA prekurzory

- **Antifoláty** – brání normální funkci kyseliny listové v organismu
  - Metotrexát – kompetitivně a ireverzibilně inhibuje DHFR (dihydrofolátreduktázu) – váže se 1000x snadněji, součástí mnohých terapeutických režimů
  - Pemetrexed – strukturálně podobný kyselině listové, kromě DHFR inhibuje i thymidylát syntázu a glycinamid ribonukleotid formyltransferázu
- **Analogy purinů**

- Pentostatin inhibuje adenosin-deaminázu
- thiopuriny inhibují syntézu a metabolismus purinů (Merkaptopurin)

#### ▪ **Analogy pyrimidinů**

- inhibují thymidylát syntázu (5-FU, Capecitabin) – karcinomy GIT, prsu aj.
- inhibují DNA-polymerázu
- inhibují ribonukleotid-reduktázu (Gemcitabin) – karcinom pankreatu
- inhibují metylaci DNA

#### ▪ **Inhibitory ribonukleotid-reduktázy**

- Hydroxyurea – u myeloproliferativních onemocnění

### **Inhibitory topoizomeráz**

#### ▪ **Inhibitory topoizomerázy I**

- topotecan – karcinom ovárií + SCLC
- irinotecan – karcinom colon

#### ▪ **Inhibitory topoizomerázy II**

- etoposid – karcinom plic, testikulární nádory a další

#### ▪ **Inhibitory topoizomerázy II s interkalační aktivitou**

- **antracykliny** = antracyklinová ATB
- produkovány kmeny bakterií *Streptomyces*
- kromě inhibice topoizomerázy II působí též interkalačně (včleňují se mezi dvě vlákna DNA)
- Doxorubicin, Epirubicin – karcinom prsu, ovárií, hematologické malignity

### **Látky působící alkylačním nebo interkalačním mechanismem**

#### ▪ **Léky působící alkylačním mechanismem**

- alkylační činidla: přenášení alkylovou skupinou ( $C_nH_{2n+1}$ ) na N7 imidazolového kruhu guaninu
- cyklofosamid – hematologické malignity

#### ▪ **Platinová cytostatika**

- nealkylují v pravém slova smyslu – nemají alkylovou skupinu – pouze podobný účinek jako alkylační činidla
- vážou se s DNA za vzniku interkalačních vazeb znemožňujících replikaci a reparační pochody
- CDDP (cisplatina), oxaliplatina, CBDCA (karboplatina) – základem kombinovaných chemoterapeutických režimů mnoha solidních tumorů (sarkomy, karcinom ovárií, karcinom plic)

#### ▪ **Neklasická alkylační činidla**

- Dacarbazine – maligní melanom, hematologické malignity
- Temozolomid – glioblastom G IV

#### ▪ **Látky působící alkylačně a interkalačně**

- Bleomycin – glykopeptidové ATB produkované *streptomycetami*
- indikace: HD, testikulární nádory
- Mitomycin – produktem *streptomycet*
  - karcinom prsu, karcinom močového měchýře

### **Inhibitory enzymů**

#### **Inhibitory farnesyltransferázy – Tipifarnib**

- brání přichycení Ras proteinu do buněčné membrány
- při inhibici farnesyltransferázy může být Ras protein (K i N) modifikován i geranylgeranyltransferázou
- blokace obou cest vede k silné toxicitě preparátu znemožňující použití
- ve fázi klinického výzkumu

#### **Inhibitory cyklindependentních kináz (CDKi) – Seliciclib**

- preferenčně inhibuje CDK2, 7 a 9
- *in vitro* aktivuje apoptózu maligních buněk
- ve fázi klinických studií v indikaci NSCLC a u leukemií

#### **Inhibitory proteasomů – Bortezomib**

- inhibitor proteasomu (inhibuje jeho chymotrypsin-like proteolytickou aktivitu)

- vede k zástavě buněčného cyklu stabilizací negativních regulátorů buněčného cyklu (nejsou degradovány proapoptotické proteiny, což vede k indukci apoptózy)
- prokázána účinnost u mnohočetného myelomu a lymfomu z plášťových buněk

### PARP inhibitory (Poly ADP Ribose Polymerase inhibitors)

- PARP se spolu s produktem genů BRCA 1/2 podílí na reparaci 1 a 2 řetězcových zlomů DNA
- více účinný u nádorů s inaktivující mutací v genu BRCA 1/2
- Olaparib – slibné výsledky u hereditární formy karcinomu prsu, ovariálního karcinomu a karcinomu prostaty

### Nezařazené

- **Trabectedin**
  - izolován ze sumek
  - účinnost prokázána pro sarkomy měkkých tkání
  - ne zcela vyjasněný mechanismus účinku (zřejmě redukuje molekulární O<sub>2</sub> za vzniku superoxidu auto-redoxním dějem v blízkosti DNA, což vede k ireverzibilnímu poškození)
- **Tensirolimus**
  - specifický inhibitor mTOR (mammalian Target Of Rapamycin) kinázy, která modifikuje prorůstové signály
  - při nadměrné aktivaci mTOR dochází ke zvýšení koncentrace cyklinu D a HIF což vede k stimulaci produkce VEGF
  - u karcinomu ledvin, kde má mTOR často zvýšenou aktivitu
- **Oblimersen**
  - bcl2 antisense oligonukleotid – blokuje produkci BCL2 proteinu – inhibitoru apoptózy
  - ve fázi klinického výzkumu

## Protinádorová imunoterapie

Snaha stimulovat imunitní systém, aby rozpoznal a ničil nádorové buňky:

- **podáním systémových cytokinů**
  - **interferon α**
    - cytostatický až cytolytický efekt
    - změnou povrchových molekul dochází ke zvýšení imunogenicity
    - indikace: generalizovaný karcinom ledvin, v hematologickém
  - **interleukin 2**
    - působí aktivačně na T-lymfocyty
    - indikace: karcinom ledvin, maligní melanom
- **podání atenuovaného kmenu BCG** (Bacillus Calmette-Guérin) u karcinomu močového měchýře – snižuje riziko recidivy onemocnění po resekčním výkonu
- **adoptivní imunoterapie** – např. podání dárcovských lymfocytů – ve fázi klinického výzkumu
- **monoklonální protilátky** – viz biologická terapie

## Protinádorová hormonální léčba

- **starověk, středověk** – pozorování: u kastrátů se téměř nevyskytovaly karcinomy prostaty
- 1896 **Beatson** první provedl ovariectomii u karcinomu prsu s účelem zastavit progresi onemocnění, což vedlo k regresi metastatického postižení hrudní stěny
- nejstarší „biologická“ ve smyslu cílená (targeted) terapie
- většinou používaná u malignit odvozených z hormonálně dependentní tkáně
- obecně manipulace se s endokrinním systémem může provést:
  1. exogenním podáním **hormonu**
  2. podáním látky, která **inhibuje** produkci nebo aktivitu endogenních hormonů
  3. **chirurgickým odstraněním** endokrinních orgánů (ovariectomie, adnexektomie)

### Inhibice syntézy hormonů

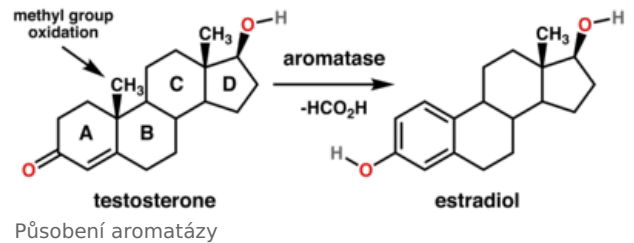
#### Gonadotropin Releasing Hormon (GnRH)

- v organismu stimuluje produkci LH a FSH
- podávání vede k chemické kastraci
- po určité době podávání (depotní forma) vede zvýšená produkce LH a FSH k down-regulaci receptorů pro LH a FSH v ováriích nebo varlatech, což má za následek pokles testosteronu u mužů a estrogenů u žen na kastrační (menopauzální) úroveň

- před nástupem efektu dojde paradoxně ke zvýšení sekrece – nutnost podání antagonisty receptorů
- goserelin – karcinom prsu a prostaty

### Inhibitory aromatáz (AI)

- aromatáza (AR) je enzym zodpovědný za klíčový krok v biosyntéze estrogenů – aromatizuje androgeny za vzniku estrogenů
- AI kompetitivně a reverzibilně inhibují AR
- používají se u postmenopauzálních žen u receptor pozitivních karcinomů prsu
- letrozol, anastrozol



## Antagonisté hormonálních receptorů

### Selektivní modulátory estrogenních receptorů (SERM)

- působí na estrogenovém receptoru
- různá aktivita v různých tkáních – v některých tkáních i agonistické účinky – záleží na koaktivátorech a konformaci estrogenového receptoru
- tamoxifen
  - antagonist a i agonista (např. na endometriální sliznici – riziko hyperplazie až karcinom endometria)
  - indikován u hormonálně pozitivních karcinomů prsu u pre- i postmenopauzálních pacientek
  - biologicky aktivní až po aktivaci v jaterním parenchymu enzymem CYP2D6 (různé izoformy, některé tzv. „špatní metabolizéři“ – tamoxifen pak není dostatečně účinný)
- fulvestrant
  - pouze antagonist estrogenových receptorů (ER), down-reguluje a vede i přímo k degradaci ER
  - u postmenopauzálních ER+ ca prsu při selhání tamoxifenu

### Antiandrogeny

- antagonisté androgenních receptorů
- často v kombinaci s GnRH analogy nebo s chirurgickou kastrací – tzv. totální androgenní blokáda
- léčba karcinomu prostaty
- flutamid
  - kompetuje s testosteronem a DHT o vazbu na androgenní receptoru
- bicalutamid
  - nahradil flutamid pro menší intenzitu nežádoucích účinků
  - váže se na androgenní receptor a akceleruje jeho degradaci

### Ostatní

- někteří agonisté hormonálních receptorů mohou mít antiproliferační až cytotoxický efekt

### Gestageny - megestrol

- princip není zcela objasněn
- předpokládá se přímý efekt na nádorové buňky i nepřímý endokrinní efekt
- III. linie hormonální terapie ca mammy, endometria a prostaty

### Androgeny

- dříve u ca mammy

### Estrogeny - diethylstilbestrol

- suprese produkce testosteronu
- u karcinomu prostaty

### Kortikosteroidy

- mechanismus není zcela objasněn – asi snižují inkorporaci uridinu do RNA a tím i efektivitu RNA-polymerázy, což v konečném důsledku vede ke snížení syntézy RNA a proteinů
- součástí chemoterapeutických režimů či v monoterapii u hematologických malignit
- CLL, mnohočetný myelom, lymfomy
- prednison, dexamethason

### Analogy somatostatinu

- syntetické analogy peptidového hormonu somatostatinu
- somatostatin inhibuje aktivitu některých hormonů adenohipofýzy (GH, FSH) a produkci peptidových hormonů GIT (gastrinu, motilinu, VIP, GIP aj.), tím snižuje sekreci a motilitu GIT

- používá se u biologicky aktivních neuroendokrinních tumorů – VIPom, gastrinom, inzulinom
- indikován u karcinoidů s karcinoidovým syndromem
- radioaktivní oktreotid se užívá též u octreoscanu
- oktreotid (Sandostatin)

## Biologická léčba (targeted therapy)

- blokuje růst nádorových buněk ovlivněním specifických molekul důležitých v procesu karcinogeneze, metastazování a buněčného růstu (rozdíl: klasická chemoterapie „útočí“ na všechny rychle se dělící buňky)
- většinou celé spektrum spíše nespecifických nežádoucích účinků X chemoterapie

## Monoklonální protilátky („-mab“)

### Monoklonální protilátky proti tyrozinkinázovým receptorům

- **Cetuximab** (*Erbix*)
  - chimerická (myší/lidská) monoklonální protilátka (IgG1) proti EGFR
  - u EGFR exprimujících, KRAS wildtype (nemutovaných generalizovaných kolorektálních karcinomů; mCRC) a u karcinomu hlavy a krku
- **Trastuzumab** (*Herceptin*)
  - lidská monoklonální protilátka proti ErbB2 (HER2/neu)
  - mechanismy účinku:
    - downreguluje HER2/neu, který se nemůže dimerizovat a nedojde tak k iniciaci signální cesty PI3/Akt a MAPK (P27Kip1 není fosforylován, proniká do jádra a může inhibovat aktivitu cdk2)
    - inhibuje angiogenezi
    - „značí“ nádorové buňky pro imunitní systém
  - u karcinomu prsu s overexpresí her2/neu
  - v ČR nutno overexpresi dokázat jak imunohistochemicky (IHC +++), tak fluorescenční in situ hybridizací (FISH)
  - hlavním nežádoucím účinkem je kardiotoxicita

### Monoklonální protilátky proti jiným strukturám u solidních nádorů

- **Bevacizumab** (*Avastin*)
  - humanizovaná monoklonální protilátka proti VEGF
  - první klinicky využívaný inhibitor angiogeneze
  - v kombinaci s chemoterapií u mCRC
  - probíhají klinické studie pro jiné diagnózy i bez generalizace
  - nežádoucí účinky z inhibice angiogeneze: hypertenze – riziko CMP, poškození ledvin
- **Catumaxomab**
  - váže EpCAM (epithelial cell adhesion molecule) nádorové buňky jedním ramenem a druhým T-lymfocyt a Fc fragmentem další imunokompetentní buňku – spouští imunitní reakci
  - využíván v terapii maligního ascitu

### Monoklonální protilátky proti jiným strukturám u leukemií a lymfomů

- **Rituximab** (*MabThera*)
  - chimerická monoklonální protilátka proti proteinu CD20 nacházející se na vyvíjejících B-lymfocytech (na plazmatických buňkách již není)
  - mechanismus účinku ne zcela jasný (zřejmě kombinace několika aditivních mechanismů)
  - léčba B-lymfomů, leukemií a některých autoimunitních onemocnění
- **Alemtuzumab**
  - protilátka proti CD52 se vyskytuje na zralých lymfocytech, ale ne na kmenových buňkách
  - terapie druhé řady u B-CLL, T-lymfomy
- **Gemtuzumab**
  - protilátka proti CD33, exprimován na většině leukemických blastů
  - u AML

## Nízkomolekulární inhibitory kináz („-inib“)

- inhibují specificky jednu nebo více proteinových kináz
- mohou být kategorizovány podle AMK, jejíž fosforylaci inhibují
- nejčastěji inhibitory tyrozinkináz

- většinou „malé molekuly“ → dobře pronikají biologickými bariérami X Ig

## Inhibitory receptorových tyrozinkináz rodiny - ERB (EGFR)

### ▪ HER1/EGFR

#### ▪ **Erlotinib** (*Tarceva*)

- váže se reverzibilně do vazebného místa pro ATP – brání autofosforylaci a tím iniciaci signálu
- indikace: NSCLC (nemalobuněčné nádory plic) po selhání alespoň 1 linie CHT
- s gemcitabinem u generalizovaného karcinomu pankreatu

#### ▪ **Gefitinib**

- podobný jako Erlotinib; indikován u NSCLC

### ▪ HER2/neu

#### ▪ **Lapatinib** (*Tyverb*)

- je duální inhibitor – váže se do vazebného místa pro ATP receptorové tyrozinkinázy jak EGFR tak u Her2/neu a brání tak autofosforylaci a inicializaci signálu
- schopný působit i proti tzv. kmenovým buňkám nádoru (cancer stem cells, CSC) – mají vlastnosti normálních kmenových buněk – např. produkovat všechny typy buněk v nádoru, předpokládá se, že jsou zodpovědné za relapsy a metastazování
- indikován k terapii Her2/neu overexprimovaných Ca prsu

#### ▪ **Neratinib**

## Inhibitory receptorových tyrozinkináz třídy III

### ▪ **Sunitinib** (*Sutent*)

- inhibuje několik receptorových tyrozinkináz (PDGFR, VEGFR, c KIT (CD117), RET aj.)
- indikován u metastazujícího renálního karcinomu a u na imatinib rezistentních gastrointestinálních stromálních tumorů (GIST)

### ▪ **Sorafenib** (*Nexavar*)

- inhibuje několik receptorových tyrozinkináz
- je jedinečný v blokování Raf/Mek/Erk (MAP-kinázové) signální cesty
- u pokročilého či metastazujícího renálního karcinomu a hepatocelulárního karcinomu

## Inhibitory receptorových tyrozinkináz - VEGFR

- **Vandetanib** – ve fázi klinických studií pro SCLC
- **Semaxanib** – ve fázi klinických studií pro CRC
- **Cediranib** – ve fázi klinických studií pro RCC, SCLC
- **Axitinib** – ve fázi klinických studií pro RCC
- **Sunitinib**
- **Sorafenib**
- **Toceranib** – užíván k terapii mastocytomů
- **Regorafenib**

## Inhibitory nerekceptorových tyrozinkináz

### ▪ **Imatinib** (*Glivec*)

- u GIST, CML a dermatofibrosarkomu protuberans
- CML s t(9;22) – Filadelfský chromozom – translokací vzniká fúzní protein bcr-abl, což je konstantně aktivní tyrozinkináza, jejíž aktivitu imatinib snižuje, ale váže se i na c-kit a PDGFR
- váže se do vazebného místa pro ATP