

Cílená léčba

Bohuslav Melichar

Lékařská fakulta UP a FN Olomouc

Metody kausální léčby nádorových onemocnění

- Chirurgie (chirurgická onkologie)
- Radioterapie (radiační onkologie)
- Farmakoterapie (klinická onkologie)

Modality farmakoterapie

- Cytotoxická chemoterapie
- Hormonální léčba
- Cílená léčba

Rozdělení metastatických nádorů dle citlivost na chemoterapii

1. nádory kurabilní	2. chemoterapie prodlužuje přežití	3. chemoterapie méně účinná	4. nádory resistantní
germinál.nádory dětské nádory lymfomy	karcinom prsu karcinom ovaria	kolorektální karcinom karcinom žaludku uroteliální nádory karcinom prostaty	karcinom ledviny melanom

Nádory citlivé na hormonální léčbu

- Karcinom prsu
- Karcinom prostaty
- Karcinom endometria
- Neuroendokrinní nádory

Cílená léčba



Editorial

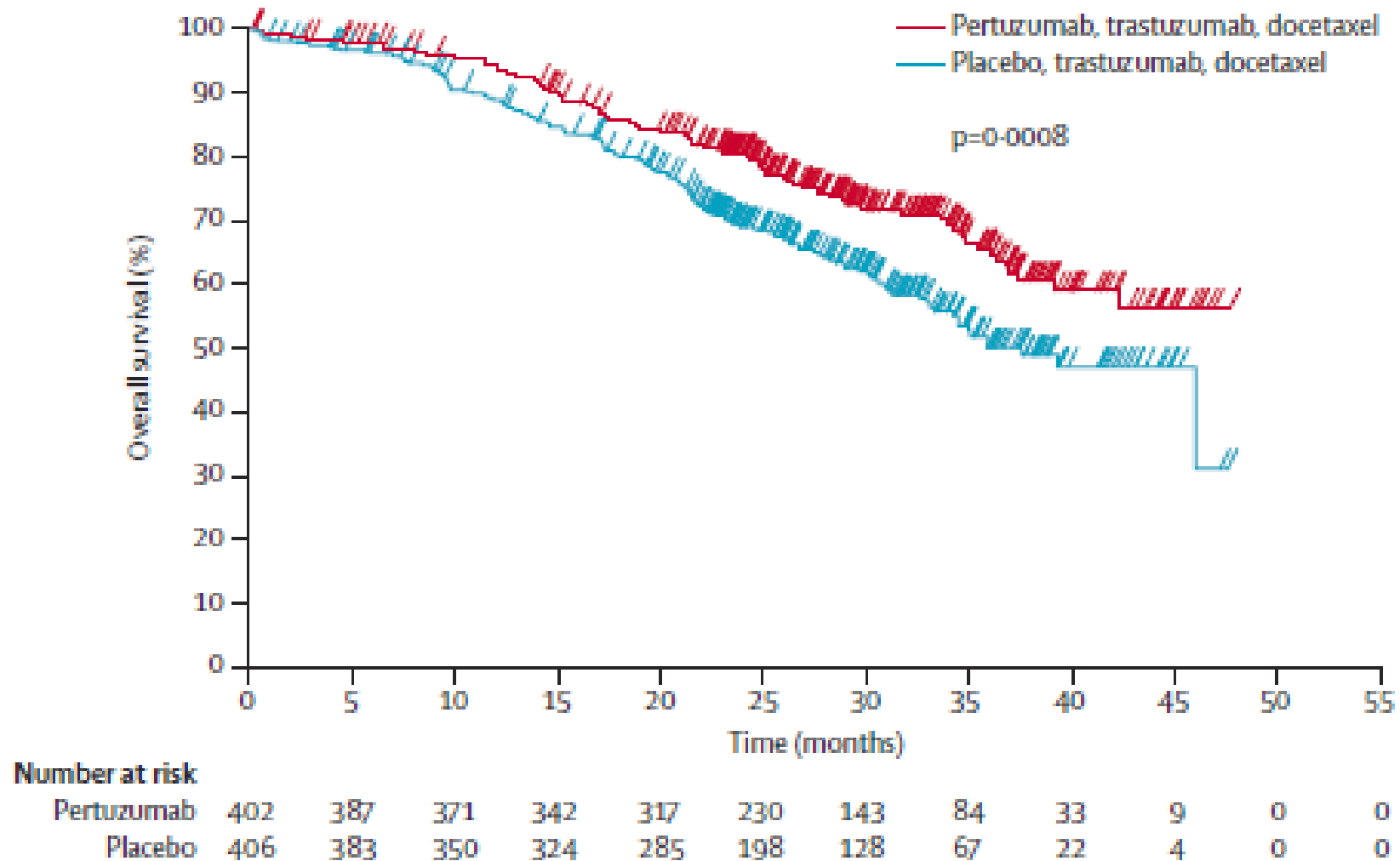
Targeted therapy for HER-2: personalized medicine for *her, too*

Bohuslav Melichar and Mario Plebani

tered as multiple lines of therapy. Sooner or later the tumor cells would have become resistant to cytotoxic agents and/or the patient's own body would be unable to tolerate this

- Nemocná přišla v září 2003 s ikterem (bilirubin 224 µmol/L)
- Zaveden stent do žlučových cest, biopsie potvrdila metastázu duktálního karcinomu prsu bez exprese hormonálních receptorů, s vysokou expresí HER-2
- Zobrazovacími metodami prokázány kromě jaterních metastáz i mnohočetné kostní metastázy
- Při vyšetření před ERCP a biopsií zjištěn inflamatorní tumor prsu, histologicky následně ověřen duktální karcinom
- Vzhledem k hyperbilirubinemii týdenní režim doxorubicinu a paclitaxel, následně paclitaxel/trastuzumab
- Dosaženo kompletní klinické a radiologické odpovědi primárního nádoru i metastáz
- Pokračováno v udržovací léčbě trastuzumabem do roku 2019

Efekt přidání pertuzumabu ve studii CLEOPATRA u metastatického HER-2 pozitivního karcinomu prsu



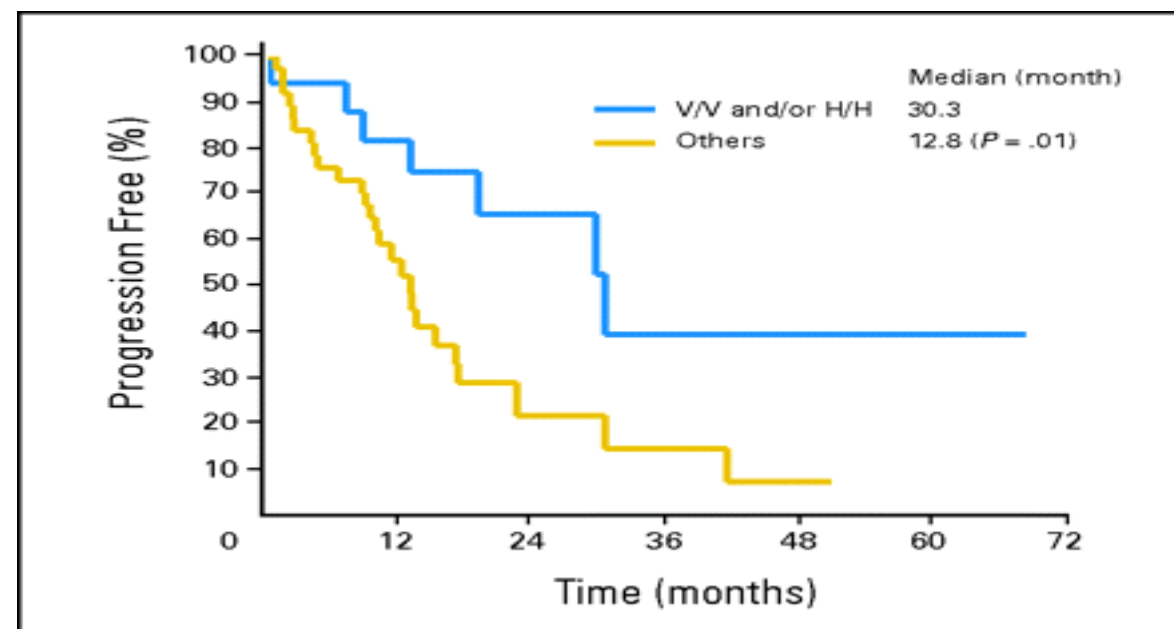
Swain SM et al. Lancet Oncol 2013, 14, 461-71.

ADCC: Trastuzumab

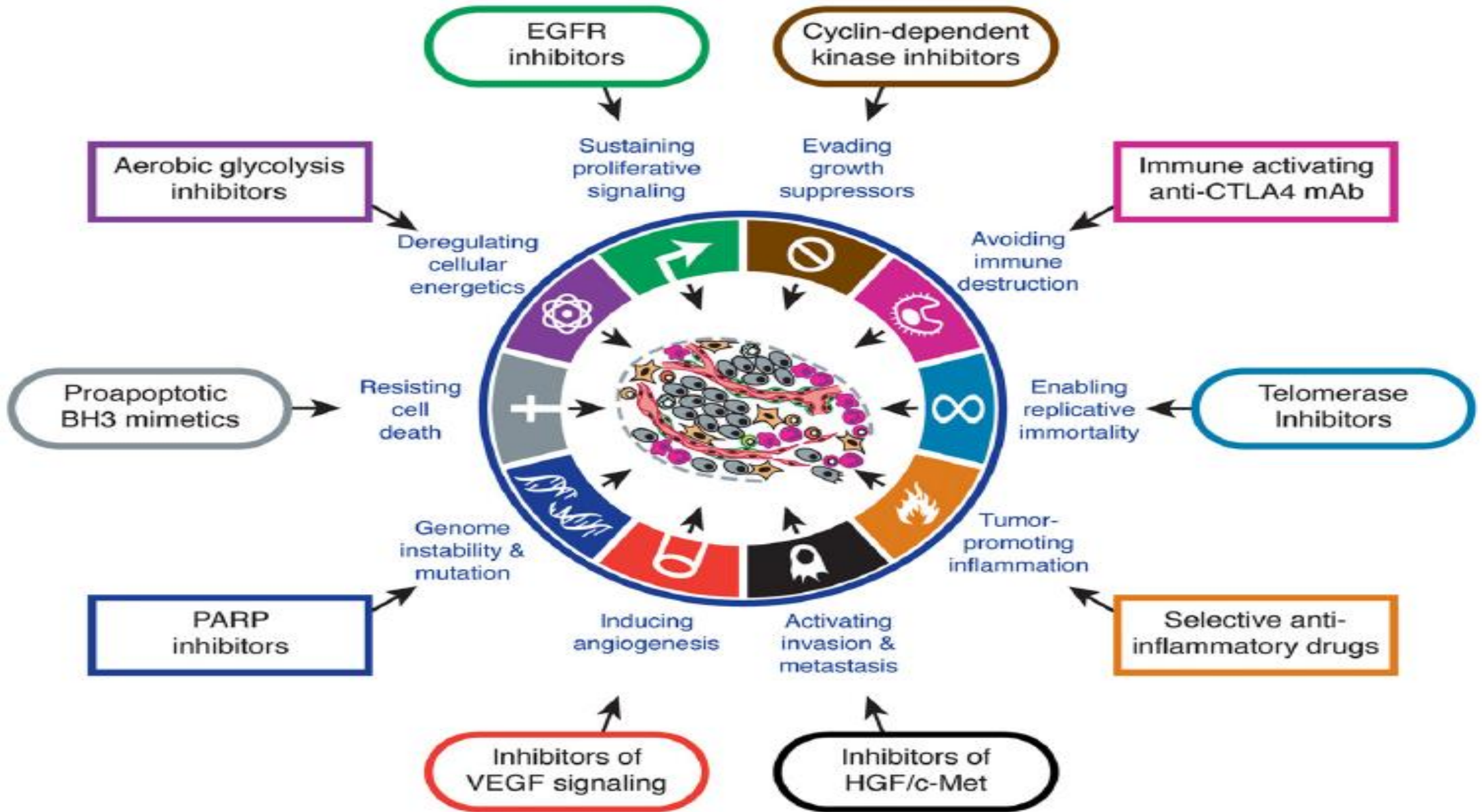
Table 3. Clinical Response to Trastuzumab Therapy According to FcyR Polymorphisms

Response	V/V		V/F		F/F		F Carrier*		P†	H/H		H/R		R/R		R Carrier*		P†	V/V		V/T		T/T		T Carrier*		P†	V/V and/or H/H		Other		P
	No.	%	No.	%	No.	%	No.	%		No.	%	No.	%	No.	%	No.	%		No.	%	No.	%	No.	%	No.	%		No.	%	No.	%	
No.	11		26		17		43			10		34		10		44			44		6		4		10			17		37		
CR + PR	9	82	11	42	6	35	17	40	.03	7	70	15	44	4	40	19	43	.17	24	55	1	17	1	25	2	20	.10	12	71	14	38	.04
SD + PD	2	18	15	58	11	65	26	60		3	30	19	56	6	60	25	57		20	45	5	83	3	75	8	80		5	29	23	62	

Abbreviations: FcγR, immunoglobulin G fragment C receptor; H, histidine allele; R, arginine allele; V, valine allele; F, phenylalanine allele; I, isoleucine allele; T, threonine allele; CR, complete response; PR, partial response; SD, stable disease; PD, progressive disease.
*F carrier (V/F + F/F); R carrier (H/R + R/R); T carrier (I/T + T/T).



Musolino A et al. J Clin Oncol 26, 2008, 1789 – 1796.



Hanahan D, Weinberg RA. Cell 2011, 144, 646

soběstačnost v tvorbě signálů
stimulujících růst

necitlivost k signálům tlumícím
růst

únik apoptóze

invaze okolní tkáně a tvorba
metastáz

novotvorba cév (angiogeneze)

neomezený potenciál replikace



B. Němcová, 1847

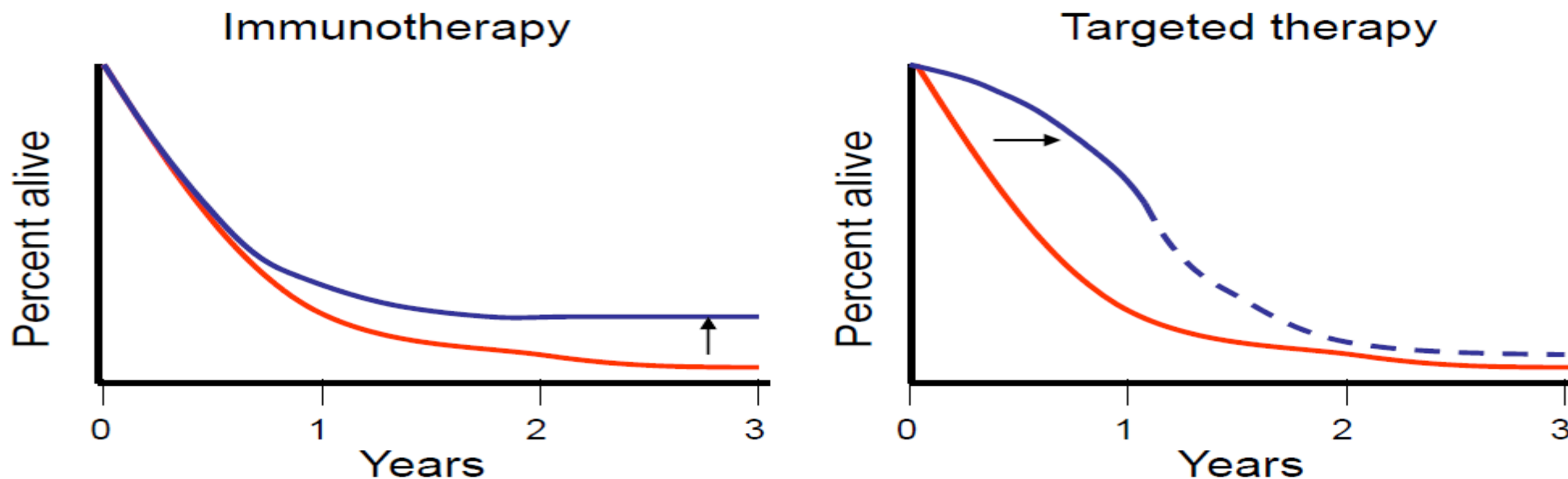
Hanahan & Weinberg, Cell 100, 2000, 57 - 70

Dvě zásadní limitace cílené léčby

- Účinnost jen u úzkého spektra nádorových onemocnění
- Časová omezenost účinku

Imunoterapie může překonat obě tyto limitace

Rozdíl ve tvaru křivek přežití po imunoterapii a cílené terapii



Imunoterapie: nižší míra odpovědí, ale ty jsou obvykle dlouhotrvající, což vede k fázi plató na konci křivky přežívání...

Cílená terapie: rychlá, ale většinou krátkodobá, odpověď u většiny pacientů, na konci OS křivky je efekt na přežití nejasný...

Tumor agnostická léčbě

- Cílená léčba na základě přítomnosti molekulární charakteristiky nezávisle na lokalizaci primárního nádoru
- Přítomnost mutace (např. NTRK)
- Mikrosatelitová instabilita (imunoterapie)

Současnost cílené léčby

- Využívána u velké části nádorových onemocnění
- Nejúspěšnější tam, kde je vázána na průkaz molekulárního prediktoru (HER-2, mutace BRAF, mutace EGFR), případně na vyloučení negativního prediktoru (mutace RAS)
- Léčba cílící na obecné mechanismy nádorové progrese (např. angiogenní léčba) méně účinná, nemáme prediktory účinnosti
- Imunoterapie je rovněž cílená léčba s komplexními prediktory
- Kombinace cílených léků (včetně imunoterapie) a cílených léků s chemoterapií