

Úvod.

**Filozofie oboru klinická
onkologie**

Bohuslav Melichar

Léčba nádorových onemocnění je multidisciplinárním problémem!!!

- Základem léčby je přesná diagnostika, zejména histologická verifikace a zjištění rozsahu onemocnění
- Následuje multidisciplinární léčba
- Péče o onkologicky nemocné není záležitostí jen jediného oboru, ale prakticky všech klinických oborů

Léčba nádorových onemocnění je multidisciplinární záležitostí



Metody kausální léčby nádorových onemocnění

- Chirurgie (chirurgická onkologie)
- Radioterapie (radiační onkologie)
- Chemoterapie (klinická onkologie)
- Cílená léčba (klinická onkologie)

Neue Kunst-Kammer
Der
CHIRURGIE

Ober
Heil = Kunst /

Worinnen

Die auf gewissen und wahrhafti-
gen Gründen gebauete CHIRUR-
GIE aufgestellt /

und

Von den Instrumenten / künstlichen Ope-
rationen / schweren Geburten / Steinschneiden /
Brüchen / Geschwülsten / Exulcerationen / Verrenkungen /
Frankosen / Cur / Bein-Brüchen / 2c.
gehandelt wird ;

Aus dem Niederländischen in die Hoch-Teutsche
Sprache übersetzt /

In jener aber ans Licht gegeben
Durch

STEPHANUM BLANCARDUM,

Phil. & Med. Doct. auch weitberühmten
Practicum zu Amsterdam.

Jetzt von neuem wiederum durchsehen /
und dem Fünfften Druck übergeben.

Frankfurt und Leipzig /

Verlegt Ludolph Henrich Hauenstein /
Buchhändler in Hannover. An. 1707.

CAP. XXIV.

Von dem Cancro, fressenden Drüsen-
Geschwulst/ oder Krebs.

I.

Beschreibung. Der Cancer, Krebs/ oder lieber fressender Drüsen- Geschwulst/ ist eine scirrheulische Verhärtung der Drüsen/ welche bey ihrem Wachsthum weiter frisset; Sie ist peinlich/ higig/ blaulich/ bleyfärbig/ knobbigt/ und zuweilen mit blauen Adern rund herum besetzt.

II.

Unterscheid. Ein nicht erschworner Krebs wird bey den Griechen Carcinoma und Carcinus; Ein erschworner aber Phagadæna, oder der Wollf genannt. Etlliche haben nur eine knobbigte Hätigkeit/ andere mehr. Was Gangræna und Sphacelus in den fleischigten Theilen/ Caries in den Beinen/ das ist auch der Cancer in den Drüsen.

III.

Die Zeichen sind meist aus der Beschreibung besandt. Im Anfange hat er etwa die Grösse einer Erbse/ die allgemählich zunimmt. Diebey fügen sich noch stehende Schmerzen.

IV.

Die Ursachen sind Verstopfung und Erhärtung der Drüsen/ sie mögen auf die Weise/ wie bey den Kröpfen und Scirrhis gemeldet/ sich anfinden/ oder von äußerlichen Zerquetschungen zur Erhärtung kommen. Wenn sich nun bey diese indurirte Drüsen scharff-saure Feuchtigkeiten gesellen/ so wird

wird der Geschwulst fressend und nagend/ und erschellet aus dem stechenden Schmerzen/ so durch andere Feuchtigkeiten nicht erwecket werden/ daß das Sauer hieselbst im Spiele sey; Ohnedem verspüren wir/ daß alle Arzney-Mittel/ so dem Krebs widerstehen/ von denen das sauer-dämpffenden Theilichen/ ihre Krafft haben. Diese Säurlichkeit bringet auch die Schwärze des durchfließenden Blutes zuwege/ und ist darum nicht allein der Geschwulst/ sondern auch die zurück-führende Adern mit sothanem schwarzen Blute angefüllet/ welche gleichsam denen Krebs-Füssen gleich seyn. Wann diese scharffe Säfte die Nerven und Membranen prickeln/ entstehet ein ungemeiner Schmerz. Da einige chyleuse Theilichen zu den sauren Feuchtigkeiten sich fügen/ gerathen sie wol in eine Verwundung/ welche/ da sie rund herum geschieht/ höret zu zeiten der Krebs von selbst auf. Die weil in den Brüsten von der rinnenden Milch eine Veränderung sich ereignet/ so rühret es daher/ daß daselbst mehr/ als andern Orten/ der Krebs sich anspinneth.

V.

Vorhersagung. Je grösser/ je ärger er ist. Selten wird er durch Arzneyen/ zu zeiten aber durch das Messer geheilet. Die an den Brüsten feste-sitzende/ oder verborgene muß man nicht berühren. Wann er an einem Orte/ welcher ohne Gefahr abzunehmen/ sich gesetzt/ so ist er so gar schlimm nicht.

VI.

Cur. Ausserhalb einer guten Diät hat man be-
queme

q̃ueme Mittel / die so wol in als außwendig das
scharffe Sauer dāmpffen / zu gebrauchen /

Als:

*Plumbum ustum & crudum, Minium, Chalybs,
Sal Saturni, Amalgama Mercurii, Pom-
pholix, Thus. Balf. Sulphuris, Nicotiana,
Sperma Ranarum, Ceti, Oculi Cancris, Sul-
phur, Bolus, Camphora, Erugo, Aes ustum,
Arsenicum, Auripigmentum, Sublimatum,
Calx, Butyrum Antimonii, Spiritus Ma-
tricalis, Quinta Essentia Arsenici, Lithar-
gyrium, Cerussa, Creta, Sal Armoniacum,
Olea destillata, Opium. Emplastrum de
Tabaco, Diasulphuris, Diapompholygos,
de Ranis c. Mercurio. Fel animalium,
Stercus humanum. Pil. tart. Querc. Oleum
Saturni, Sal Jovis, Sublimatum precipi-
tatum, Crystalli Jovis, Mercurius Sola-
ris, Mercurius sublimatus rubens, Oleum
Mercurii dulcis diaphor. Sal. Fuliginis,
Oleum Antimonii Saccharinum, Unicornu
Solare, Thee, &c.*

Der Thee-Tranck ist hiebey höchst nützlich / in-
massen alle Säurlichkeit dadurch aufgespület wird.
Bedienet euch zu zeiten des bey dem Morbo Galli-
co beschriebenen Sublimat-Wassers / oder des Subli-
mati precipitati, vermittelst dessen man öftters in
kurzen die Genesunge erhält. Bemühet euch wol/
die innerliche Ursachen zu dāmpffen / so werden die
äußerliche von selbst weichen. Das Staal-Was-
ser getruncken / schaffet grossen Vortheil / dann es
zernich-

zernichtet alles Sauer / welche Krafft auch von
dem *Sal Saturni und Jovis* zu erwarten.

Wenn er noch jung / so ist der Schnitt das beste
Mittel / und nütlicher / als / da man durch langwie-
rige Salbercy jenen bis auff die letzte verschiebet. Un-
ter den äußerlichen Sachen recommendire ich die
folgende:

Rec. *Ceruf. drachm. unam & ꝑ.*
Plumb. ust. drachm. tres.
Antim. crud. drachm. duas.
Pomphol. Camphor.
Sal. Saturn. aa. drachm. unam.
Olei Nicotian. unc. unam.
Succ. Nicotian. q. s.
F. s. a. Linimentum in mortario plumbeo.

Oder

Rec. *Mell. despum. unc. sex.*
Litharg. unc. duas.
Auripigment. drachm. duas.
Vitriol. alb. drachm. tres.
M. F. Unguentum.

Oder

Rec. *Arsenic. unc. duas.*
Pulv. rad. ari unc. unam.
Fulig. unc. unam & ꝑ.
M. F. Pulvis inspergendus.

Oder

Rec. *Litharg. Aur. unc. duas.*
Minii unc. unam.
Mumia drachm. sex.
Salis Saturn. unc. ꝑ.

Camphor.

CANCER

Diagnosis and Treatment

Edited by

JOHN B. FIELD, M. D., Ph. D.

Assistant Clinical Professor of Medicine
University of Southern California
School of Medicine
Los Angeles, California

With 28 Contributors

LITTLE, BROWN & COMPANY

Boston  Toronto

Cure of cancer at present remains with surgery and radiation therapy. Until the arrival of the fortunate day of curative chemotherapeutic agents, chemotherapy cannot be considered the primary form of treatment for patients with clinically curable neoplasms. A rich and rewarding area exists in combining some of the available chemical agents and other procedures as ancillary measures in the surgical and radiologic treatment of clinically curable neoplastic diseases.

For palliation, in which at the best a temporary remission of the signs and symptoms of the neoplastic process is to be anticipated, surgery and radiation also remain as the first method of defense. Resection of a segment of bowel in the face of hepatic metastases is a worthwhile palliative procedure. In terms of survival, the results published by Osgood and Seaman (1952) in chronic leukemia and by Peters (1950) in Hodgkin's disease using radiation therapy are significantly better than any series that has appeared with any chemical agent. The results achieved and recorded with testosterone and estrogens in carcinoma of the breast and with the nitrogen mustards in Hodgkin's disease in most instances can be equaled or excelled by the proper use of radiation therapy. Thus, in the palliative management of patients with disseminated or advanced neoplastic disease, chemotherapeutic agents should be used only after clinical considerations that include surgery or radiotherapy.

The use of chemotherapeutic agents that are available for cancer at present should still be classed in the sphere of clinical investigation. For some of the agents, however, the indications, limitations, and untoward effects are rather well known, and these should be considered for clinical use by any physician confronted with the problem of managing patients with advanced neoplastic diseases.

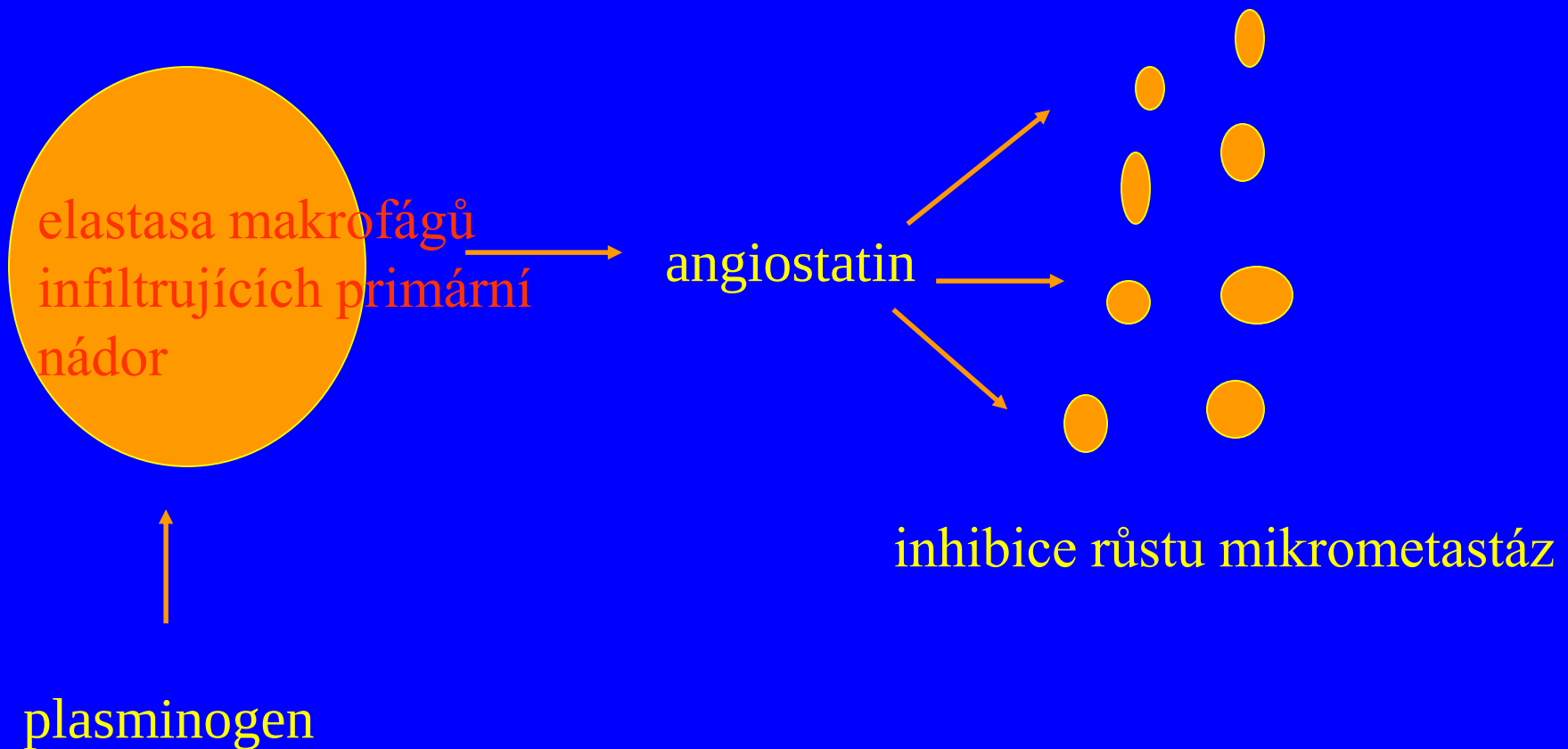
Postavení klinické onkologie v léčbě nádorových onemocnění

- Klinická onkologie se zabývá otázkami prevence, diagnostiky a léčby nádorových onemocnění
- Pole zájmu se překrývá s interními i chirurgickými disciplínami, zabývající se jednotlivými orgánovými systémy (např. gastroenterologie, urologie, gynekologie)
- Vzhledem k rozvoji léčebných možností v posledních desetiletích je klinická onkologie zaměřena především terapeuticky = farmakoterapie nádorových onemocnění

Nádor jako systémové onemocnění

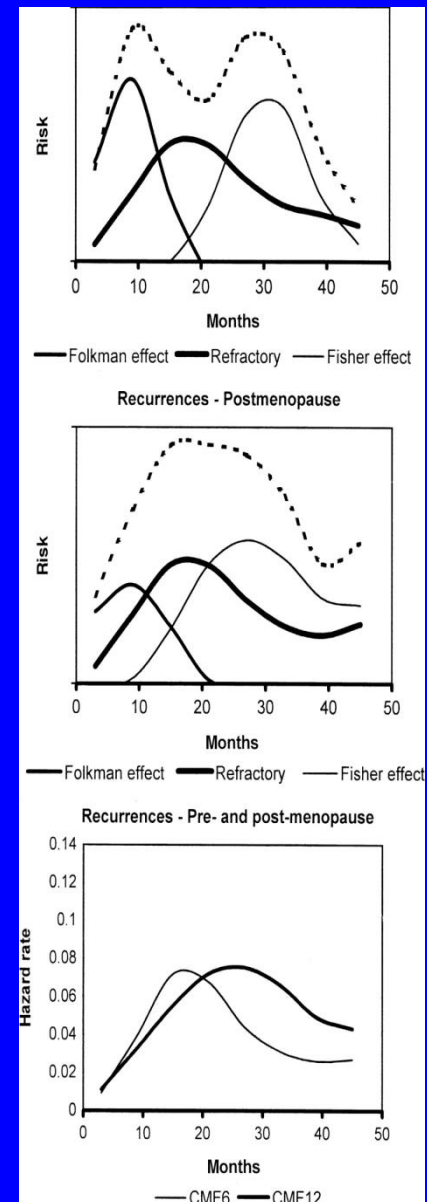
- Nemocné ve většině případů ohrožuje diseminace nádorového onemocnění, nikoliv primární nádor
- Zlepšení výsledků nádorové léčby lze dosáhnout zlepšením systémové léčby

Mechanismus inhibice růstu mikrometastáz primárním nádorem



Efekt operace na výskyt recidiv (příklad karcinomu prsu)

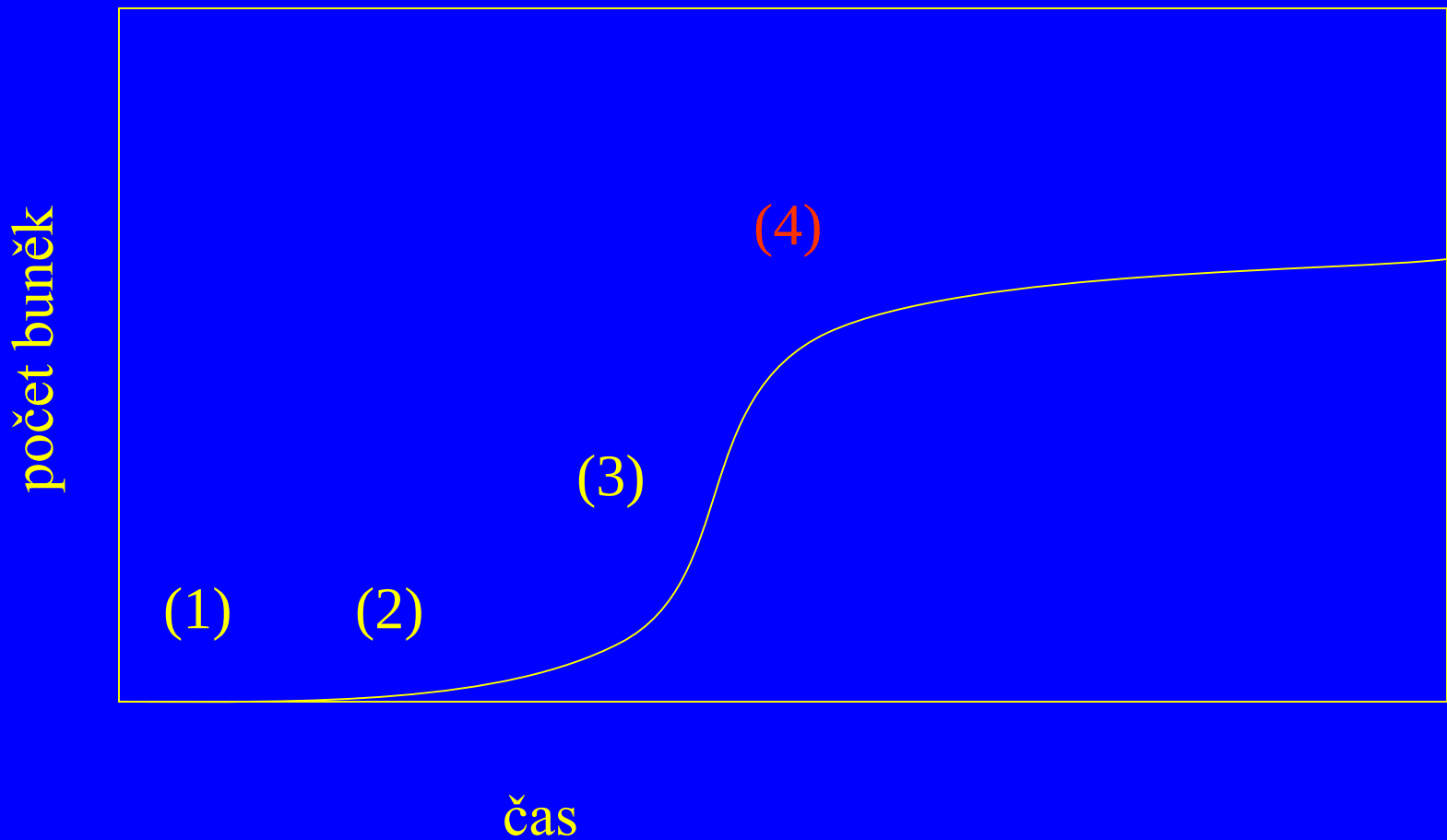
- Fisherův efekt – proliferace dormantních buněk
- Folkmanův efekt – angiogeneze v mikrometastázách



Minimální reziduální choroba po radikální operaci

- 1. ojedinělé dormantní nádorové buňky
- 2. mikrometastázy (nemají cévní zásobení)
- 3. subklinické (makro)metastázy
- 4. klinicky detekovatelné metastázy

Kinetika růstu nádorových buněk



Rozdělení nádorů dle citlivost na chemoterapii

1. nádory kurabilní	2. chemoterapie prodlužuje přežití	3. chemoterapie méně účinná	4. nádory resistentní
germinál.nádory dětské nádory lymfomy	karcinom prsu karcinom ovaria	kolorektální k. karc. žaludku sarkomy	karcinom ledviny karc. pankreatu melanom hepatom

Nežádoucí účinky cytotoxické chemoterapie

- 1. Toxické projevy společné většině cytotoxických léků:
- myelotoxicita (leukopenie, trombocytopenie, anemie)
- gastrointestinální toxicita (může postihnout celý GIT)
- 2. Toxické projevy specifické pro určitá léčiva (nefrotoxicita, kardiotoxicita, neurotoxicita atd.)

Hormonální léčba

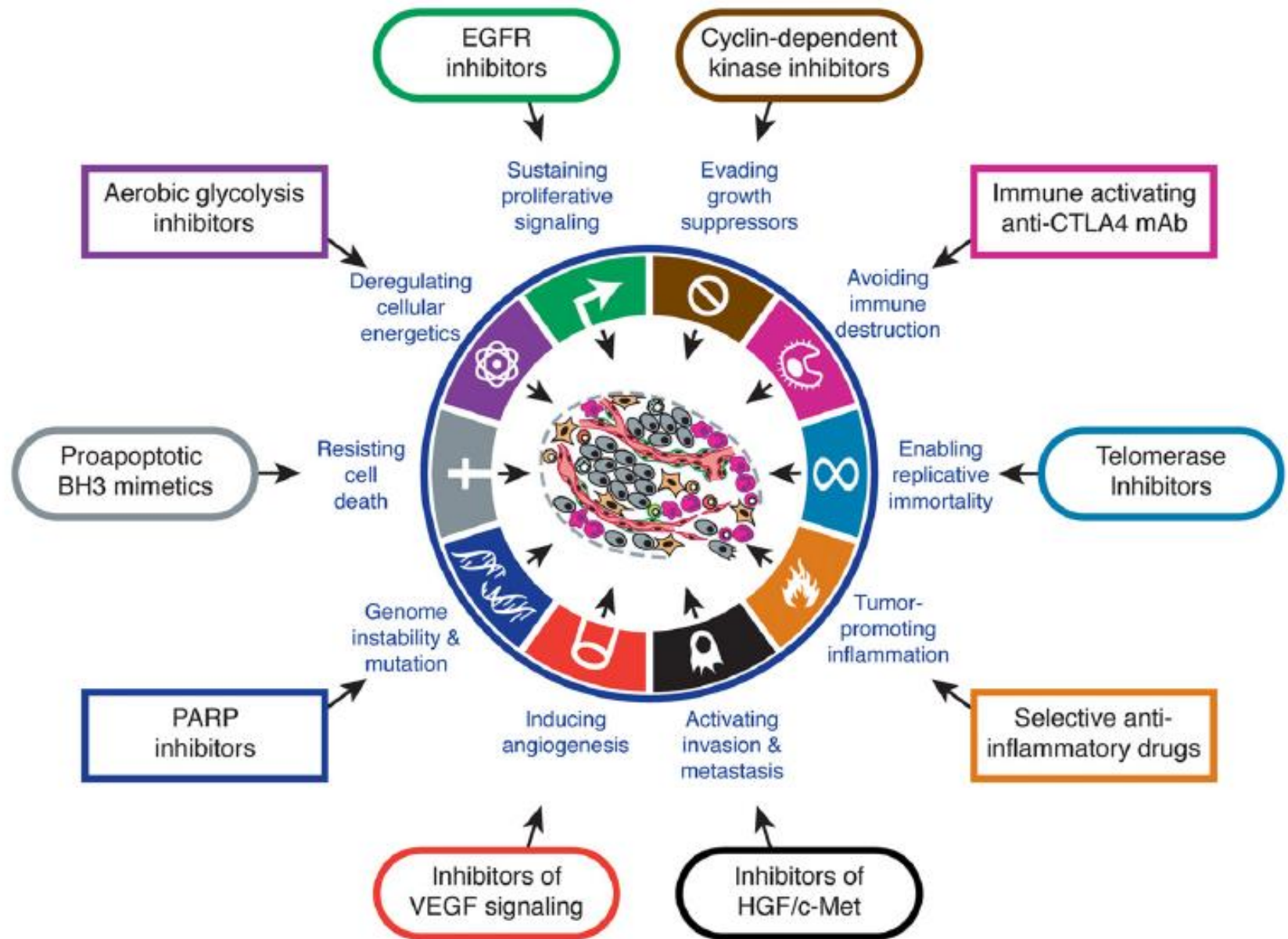
- ablativní (LH-RH analoga)
- kompetiční (tamoxifen, fulvestrant, antiandrogeny)
- inhibiční (inhibitory aromatázy)
- aditivní (gestageny)

Cílená léčba



Cílená léčba v praxi



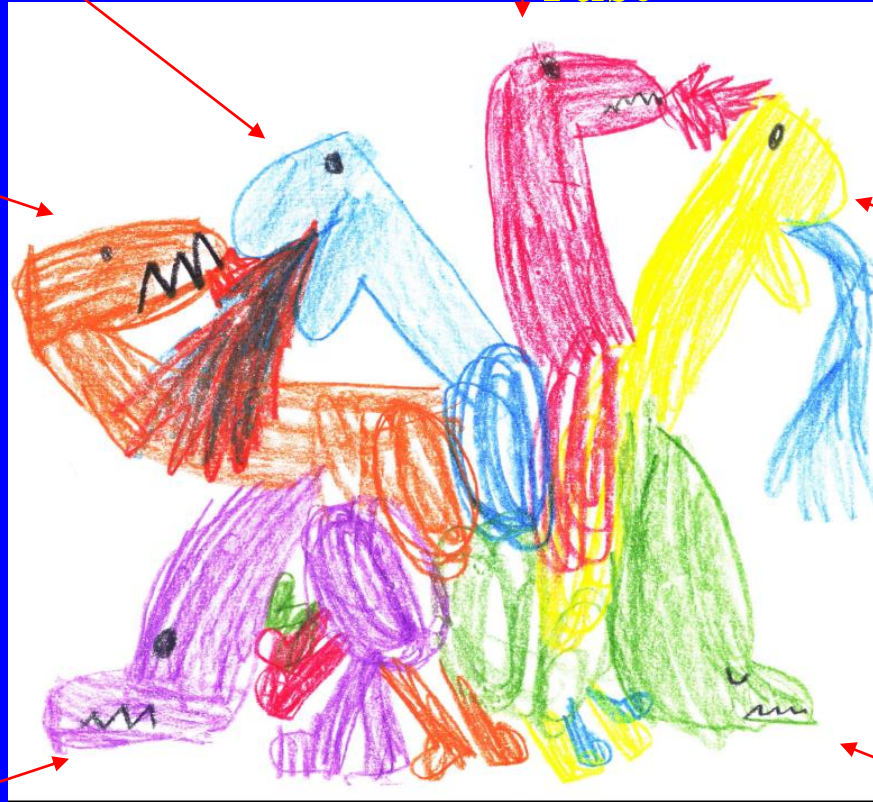


Hanahan D, Weinberg RA. Cell 2011, 144, 646

soběstačnost v tvorbě signálů
stimulujících růst

necitlivost k
signálům tlumícím
růst

únik apoptóze



invaze okolní
tkání a tvorba
metastáz

novotvorba cév (angiogeneze) neomezený potenciál replikace

B. Němcová, 1847

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

Přehled terapeuticky používaných protilátek

firemní název	generický název protilátky	cílová struktura	indikace	schváleno FDA
OKT3	muromonab-CD3	CD3	rejekce transplantátu	1986
ReoPro	abciximab	integrin α II β 3	kardiální ischemie	1994
Mabthera	rituximab	CD20	NHL	1997
Simulect	basiliximab	IL-2R α	rejekce transplantátu	1998
Remicade	infliximab	TNF- α	revm. artritida, Crohnova ch.	1998
Zenapax	daclizumab	CD25	rejekce transplantátu	1998
Herceptin	trastuzumab	HER-2	karcinom prsu	1998
Synagis	palivizumab	F-protein RSV	infekce RSV	1998
Mylotarg	gemtuzumab	CD33	AML	2000
Campath	alemtuzumab	CD52	CLL	2001
Zevalin	ibritumomab	CD20	NHL	2002
Xolair	omalizumab	IgE	asthma bronchiale	2003
Raptiva	efalizumab	CD11a	psoriáza	2003
Humira	adalimumab	TNF- α	revm. artritida	2003
Bexxar	tositumomab	CD20	NHL	2003
Erbitux	cetuximab	EGFR	kolorektální karcinom	2004
Avastin	bevacizumab	VEGF	kolorektální karcinom	2004

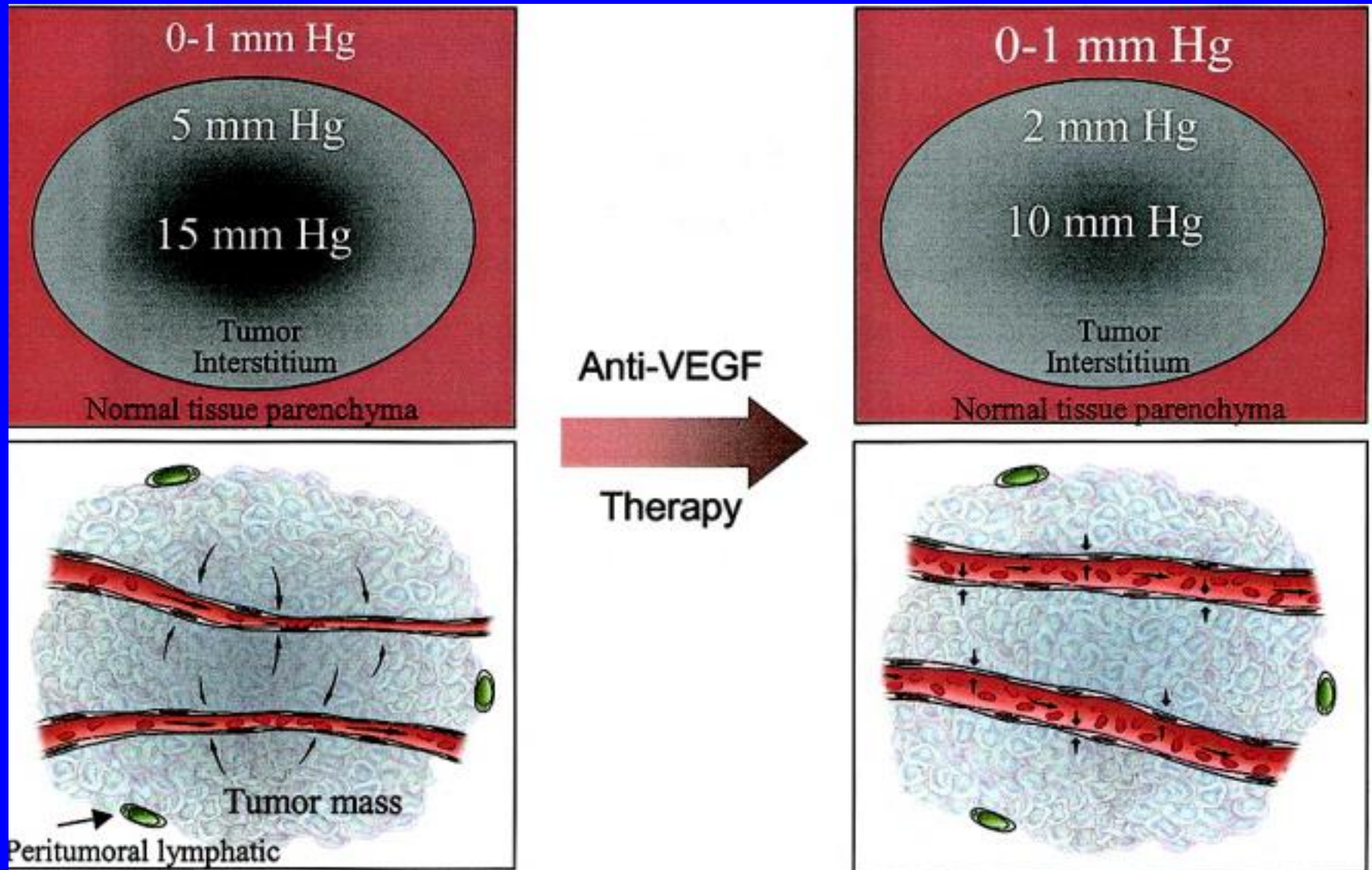
Nízkomolekulární inhibitory v léčbě nádorových onemocnění

léčivo	cílová struktura	indikace
sunitinib	VEGFR	k. ledviny, GIST
sorafenib	VEGFR	hepatocelulární k.
erlotinib	EGFR	k. plic
imatinib	bcr-abl; c-kit; PDGFR	CML, GIST
lapatinib	HER-2	k. prsu
everolimus	mTOR	k. ledviny
pazopanib	VEGFR	k. ledviny

Význam VEGF v patofyziologii nádorů

- růstový faktor endotelií nádorových cév
- zvyšuje cévní permeabilitu
- působí vzestup intersticiálního tlaku (nádorová hypertenze)
- podílí se na vzniku výpotků (pleurální, perikardiální nebo ascites)
- potlačuje imunitní odpověď (účinek na dendritické buňky i přímo na lymfocyty)
- růstový faktor nádorových buněk

Účinek blokády VEGF na mikrocirkulaci a intersticiální tlak v nádoru



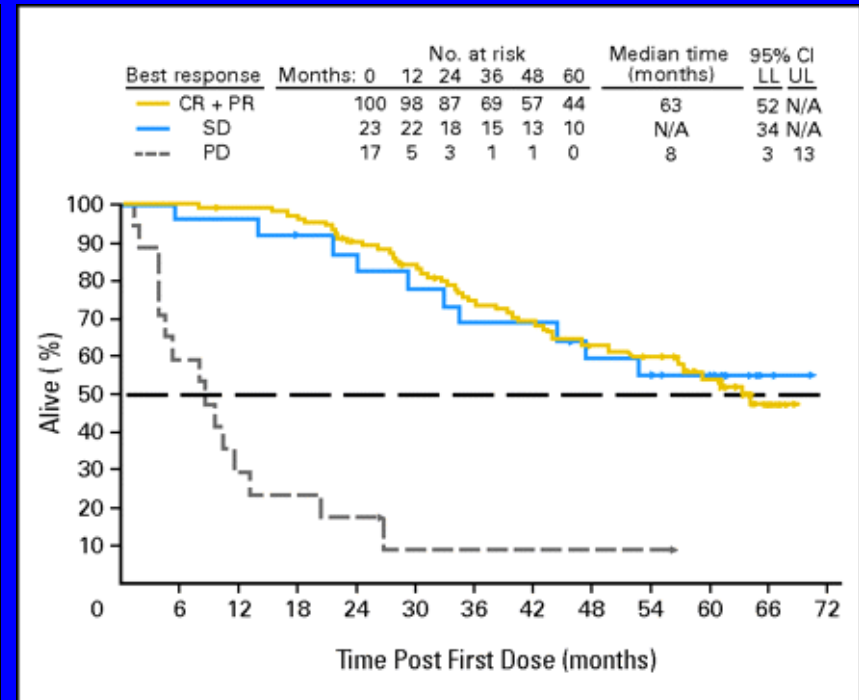
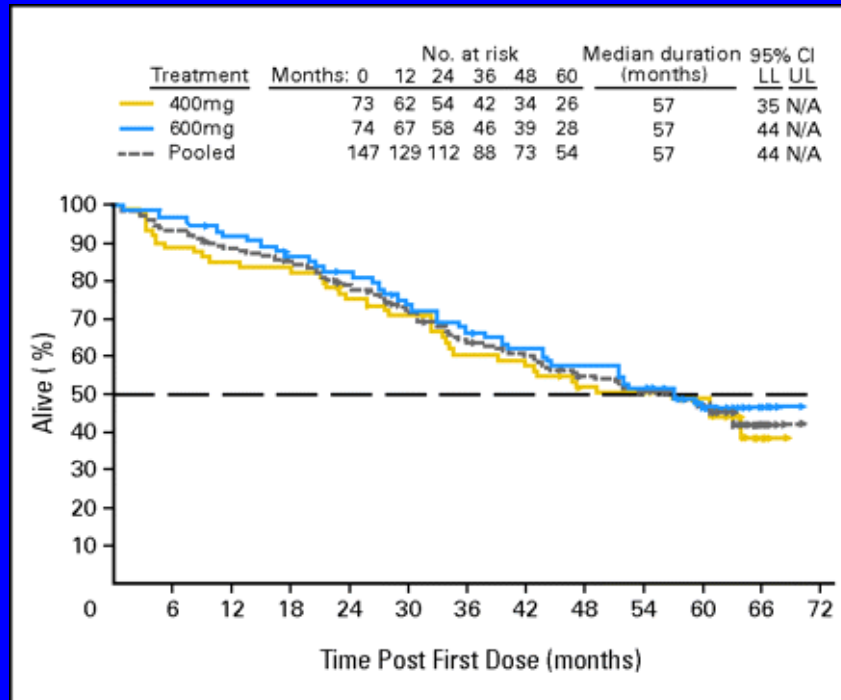
Současná situace

- Většina pokročilých nádorů zůstává nevyléčitelná
- Poptávka po nových léčích neuspokojena
- Pokrok léčby postupuje po malých krůčcích, ne ve velkých skocích (pokrok, nikoliv poskok)
- Krize současné koncepce klinických studií
- Rozpory mezi jednotlivými účastníky systému

Efekt účinné léčby je zřejmý (a statistické analýzy zde nepotřebujeme)



Dlouhodobé přežití při léčbě imatinibem



Efekt léčby vemurafenibem



Únor 2012

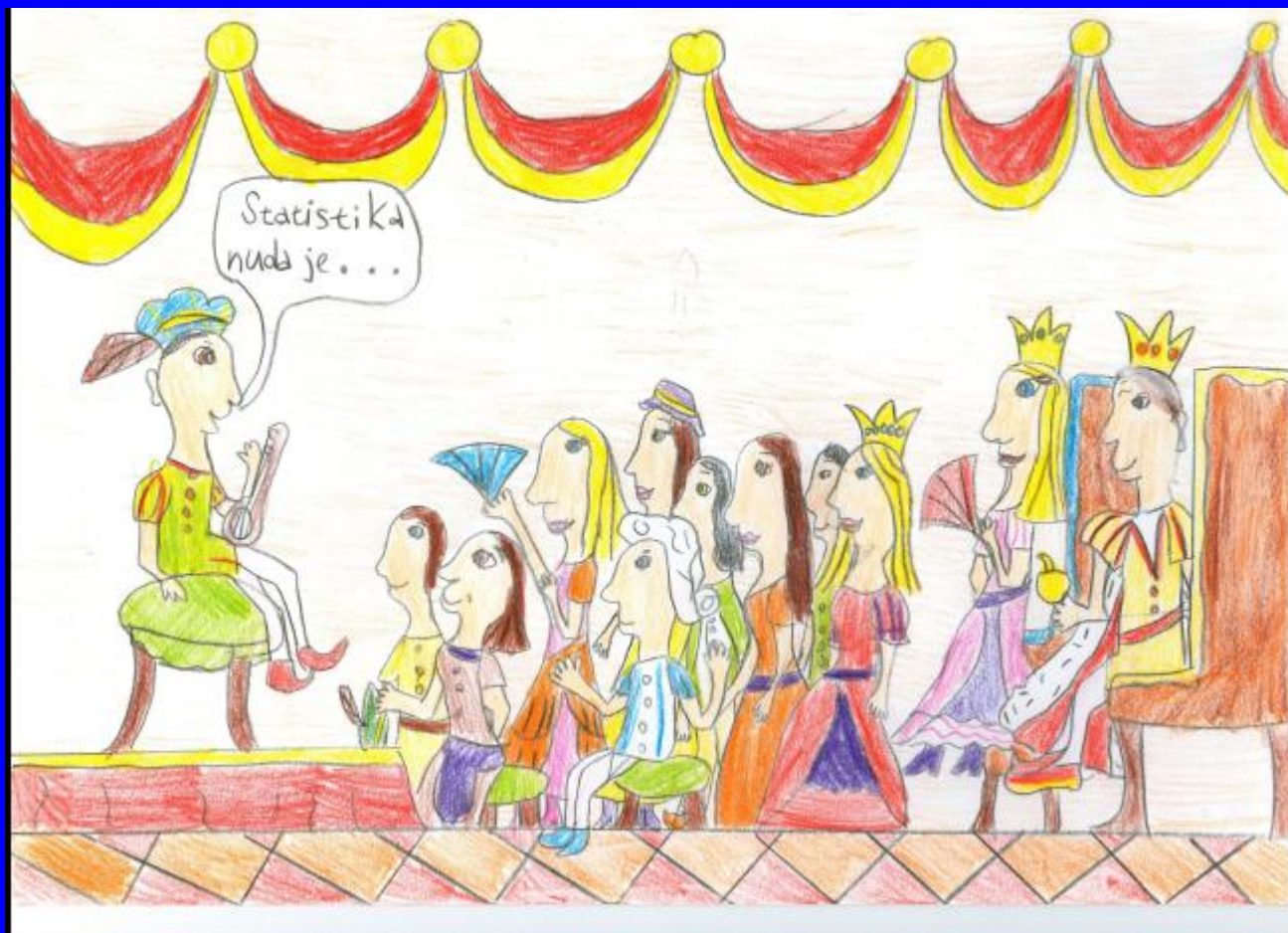


Prosinec 2012

Ve většině případů však má statistická analýza zásadní význam

Statistika nuda je,
má však cenné údaje.
Neklesejme na mysli,
ona nám to vyčíslí.

Z.Svěrák. Statistika



Medicína založená na důkazech

doporučení	důkaz	charakteristika
A	Ia	systematická analýza (SA)/meta-analýza (MA) randomizovaných studií (RS) založena na individuálních datech
	Ib	SA/MA nebo více RS založené na souhrnách výsledcích
	Ic	RS s pozitivním závěrem
	Id	dramatický efekt léčby nikoliv v RS
B	2a	SA kohortních studií
	2b	jednotlivé kohortní studie, RS nižší kvality nebo nerozhodné
C	3a	SA studií s kontrolami (case-control studies, CCS)
	3b	jednotlivé CCS
C	4	serie kazuistik, kohortní a CCS špatné kvality
D	5	kazuistiky

Rozpor mezi statistickou významností (p) a velikostí efektu (δ)

Nově registrované léky mezi roky 2000-2010

First author, year (reference)	Drug approved by the FDA between January 1, 2000, and March 31, 2010	Tumor type	Type of treatment	Experimental vs control group	Predefined sample size (reported)	Primary endpoint	Predefined difference in median time in months for primary endpoint†	Reported difference in median time in months for primary endpoint	Pre defined HR	Reported HR (95% CI)	P value based on difference in median time for primary endpoint	Secondary endpoint (reported difference in median time in months)	Reported difference in median survival in months
Geyer, 2006 (2)	Lapatinib	Breast (HER2-positive)	Refractory to trastuzumab	Capecitabine + lapatinib vs capecitabine	528 (324)	TTP	1.5	4.0	NR	0.49 (0.34 to 0.71)	.001	OS (NR); PFS (4.3)	NR
Johnston, 2009 (3)	Lapatinib	Breast (hormone receptor-positive)‡	First-line	Letrozole + lapatinib vs letrozole	1280 (1286)	PFS	NR	5.2	0.64	0.71 (0.53 to 0.96)	.019	OS (1)	1
Slamon, 2001 (4)	Trastuzumab	Breast	HER2-positive, first-line	DC or paclitaxel + trastuzumab vs DC or paclitaxel	460 (469)	TTP	NR	2.8	NR	0.51 (0.41 to 0.63)	.001	OS (4.8); TTF (2.4)	4.8
Miller, 2007 (5)	Bevacizumab	Breast	HER2-positive, first-line	Paclitaxel + bevacizumab vs paclitaxel	685 (722)	PFS	2	5.9	NR	0.60 (NR)	.001	OS (1.5)	1.5
Hurwitz, 2004 (6)	Bevacizumab	Colorectal	First-line	IFL + bevacizumab vs IFL	NR (813)	OS	NR	4.7	0.75	0.66 (NR)	.001	PFS (4.4)	4.7
Giantonio, 2007 (7)	Bevacizumab	Colorectal	Refractory	FOLFOX4§ + bevacizumab vs bevacizumab alone	880 (829)	OS	3.5	2.1	NR	0.75 (NR)	.0011	PFS (2.6)	2.1
Van Cutsem, 2007 (8)	Panitumumab	Colorectal	Refractory	Panitumumab vs placebo	430 (463)	PFS	NR	0.15	0.67	0.54 (0.44 to 0.66)	<.001	OS (NR)	ND
Jonker, 2007 (9)	Cetuximab	Colorectal	Refractory	Cetuximab + BSC vs BSC	NR (572)	OS	NR	1.5	0.74	0.77 (0.64 to 0.92)	.001	PFS (NR)	1.5
Moore, 2007 (10)	Erlotinib	Pancreas	First-line	Gem + erlotinib vs gem + placebo	800 (569)	OS	NR	0.33	0.75	0.82 (0.69 to 0.99)	.038	PFS (0.2)	0.33
Llovet, 2008 (11)	Sorafenib	Hepatocellular	First-line	Sorafenib vs placebo	560 (602)	OS; TSP	NR	2.8 (OS); 0.8 (TSP)	0.60	0.69 for OS (0.55 to 0.87)	.001	TRP (2.7)	2.8
Demetri, 2006 (12)	Sunitinib	GIST	Second-line	Sunitinib vs placebo	357 (312)	TTP	2	5.2	0.67	0.33 (0.23 to 0.47)	<.001	PFS (4.52); OS (NRe)	NRe
Shepherd, 2005 (13)	Erlotinib	NSCLC	Second- or third-line	Erlotinib vs placebo	NR (731)	OS	NR	2.0	NR; 0.75	0.70 (0.58 to 0.85)	.001	PFS (0.4); DR (4.2)	2.0
Sandler, 2006 (14)	Bevacizumab	NSCLC	First-line	Paclitaxel + carbo + bevacizumab vs paclitaxel + carbo	640 (878)	OS	NR	2.0	0.80	0.79 (0.67 to 0.92)	.003	PFS (1.7)	2.0
Escudier, 2007 (15)	Sorafenib	Renal	First-line	Sorafenib vs placebo	884 (903)	OS	NR	2.7 (PFS)	0.67	0.72 (0.54 to 0.94)	.02	PFS (2.7)	3.4
Motzer, 2007 (16)	Sunitinib	Renal	First-line	Sunitinib vs IFN-α	690 (750)	PFS	1.5	6.0	NR	0.42 (0.32 to 0.54)	.001	OS (NRe)	NRe
Hudes, 2007 (17)	Temsirolimus	Renal	First-line with high risk features	Temsirolimus + IFN-α vs temsirolimus vs IFN-α	600 (626)	OS	2	3.6	NR; 0.71	0.73 (0.58 to 0.92)	.008	PFS (1.9)	3.6
Motzer, 2008 (18)	Everolimus	Renal	Second-line	Everolimus vs placebo	362 (410)	PFS	1.5	2.1	0.67	0.30 (0.22 to 0.40)	<.001	OS (NRe)	NRe
Escudier, 2007 (19)	Bevacizumab	Renal	First-line	IFN-α + bevacizumab vs IFN-α + placebo	638 (649)	OS, changed to PFS	4	4.8 (for PFS)	0.76	0.63§ (0.52 to 0.75)	<.001	OS (NRe)	NRe

* BSC = best supportive care; Carbo = carboplatin; CI = confidence interval; DC = doxorubicin, cyclophosphamide; DR = duration of response; FDA = Food and Drug Administration; Gem = gemcitabine; GIST = gastrointestinal stromal tumors; IFN-α = interferon-alpha; HR = hazard ratio; IFL = irinotecan, fluorouracil, leucovorin; ND = no difference; NRe = not reached; NSCLC = Non-small cell lung cancer; NR = not reported; OS = overall survival; PFS = progression-free survival; TTF = time to treatment failure; TRP = time to radiological progression; TSP = time to symptomatic progression; TTP = time to progression.

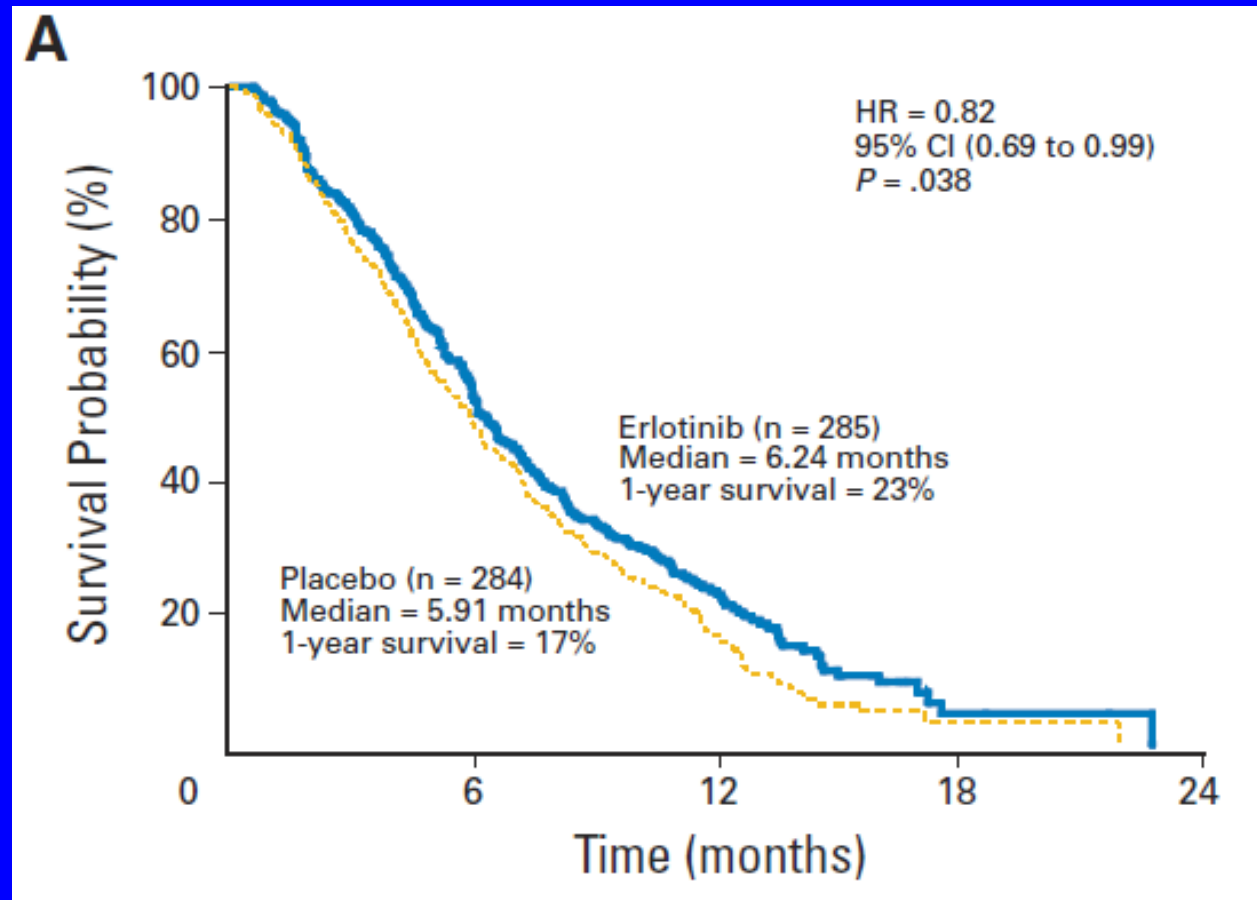
† Clinical trials where the magnitude of benefit was calculated using a predefined difference in median time for the primary endpoint.

‡ Stratified to HER2 positive or HER2 negative. Presented data are for the HER2-positive group.

§ The FOLFOX4 regimen of oxaliplatin, leucovorin, and 5-fluorouracil.

|| This information was not reported in the articles and was provided directly by the authors upon request.

Srovnání účinnosti gemcitabin + placebo vs. gemcitabin+ erlotinib



Srovnání účinnosti gemcitabin + placebo vs. gemcitabin+ erlotinib

- Statisticky významný rozdíl ($p=0.038$)
- Rozdíl mediánu přežití (δ) 0.33 měsíce (10 dní)
- Rozdíl mezi nejdelším a nejkratším měsícem nepřestupného roku 3 dny
- **6.24 vs. 5.91 měsíce**
- **6.2 vs. 5.9 měsíce**
- **6 vs. 6 měsíců**

Srovnání účinnosti gemcitabin + placebo vs. gemcitabin+ erlotinib

Variable*	Value
End point benefit per person for erlotinib plus gemcitabine*	
OS benefit adjusted for QOL, days	
Low impact of diarrhea	9.36
High impact of diarrhea	7.98
Lifetime incremental costs per person for erlotinib plus gemcitabine*, \$	
Cost of erlotinib (weighted for dose reductions and early discontinuations)	10,293
Cost of incremental adverse effects (weighted by frequency of events)	780
Cost of incremental days survived (third-party payer for palliative care)	4,101
Total incremental costs*	15,194
Incremental cost per life year saved*†	410,000
Incremental cost per quality-adjusted life year*† (low impact of diarrhea to high impact of diarrhea)	430,000-510,000
NOTE. All costs expressed in 2007 US dollars (\$) and inflated using the United States Medical Consumer Price Index as necessary. Costs and benefits are assumed to occur within 1 year and are not discounted. Abbreviations: OS, overall survival; QOL, quality of life.	
*Compared with gemcitabine alone for advanced pancreatic cancer.	
†Rounded to nearest \$10,000.	

Miksad R et al. J Clin Oncol 2007;25:4506-4507

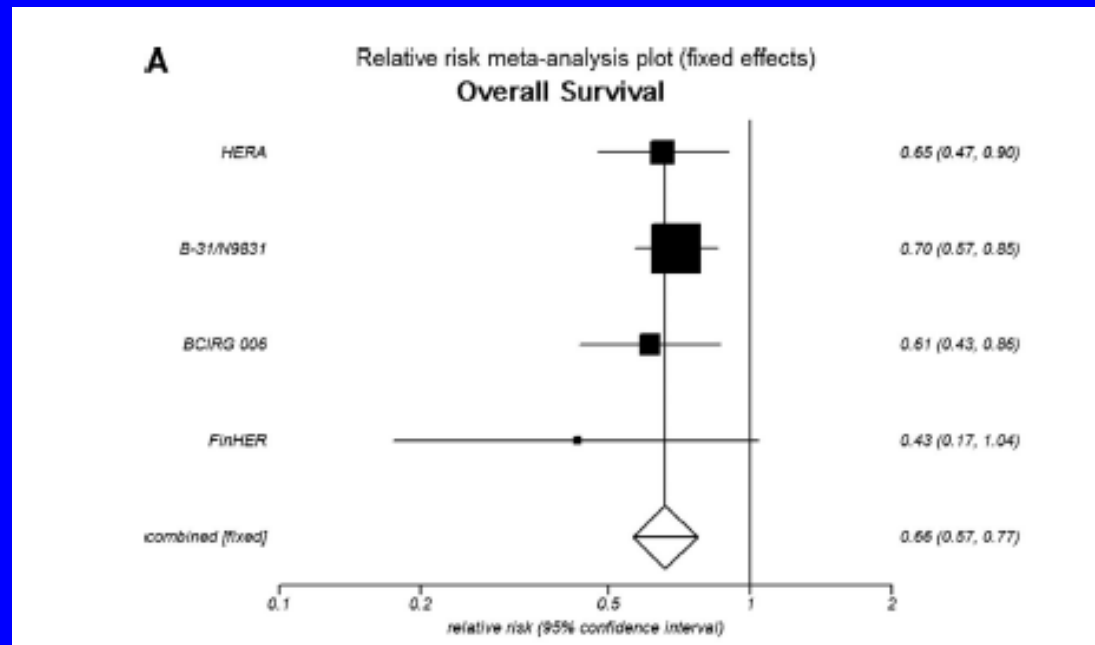
Krise současné koncepce klinických studií

- Radiologická odpověď nahradila klinický benefit
- Přemíra administrativy vytlačuje zdravý úsudek
- Nedostatečná účinnost kompensována velikostí souboru
- Cílená léčba podávána bez prediktivních faktorů
- Zařazovací a vyřazovací kritéria volena z pohledu proveditelnosti studie

Meta-analýzy

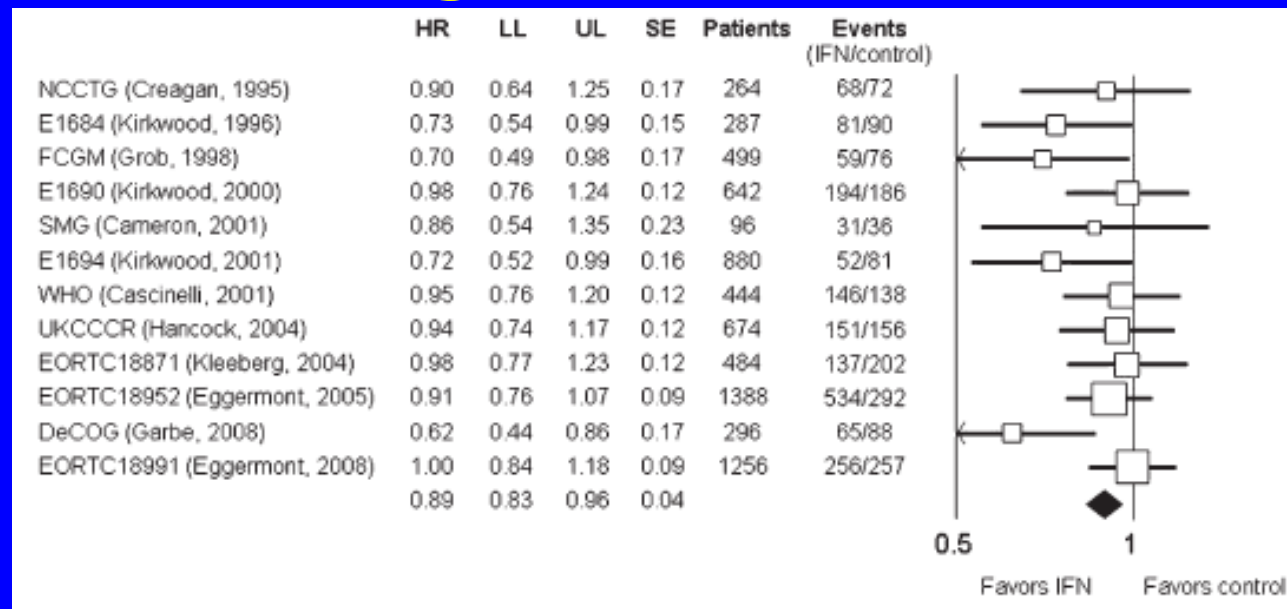
- Cílem analýza dat napříč klinickými studiemi
- Mohou kompenzovat nedostatečnou sílu klinických studií
- Mohou detekovat i marginální efekt léčby

Meta-analýza adjuvantních studií trastuzumabu



Dahabreh IJ et al. Oncologist 2008, 13, 620-630

Meta-analýza randomizovaných studií adjuvantní léčby interferonu-alfa u maligního melanomu



Mocellin S et al. JNCI 2010, 102, 493-501

Je obtížné určit, kde končí statistická analýza...



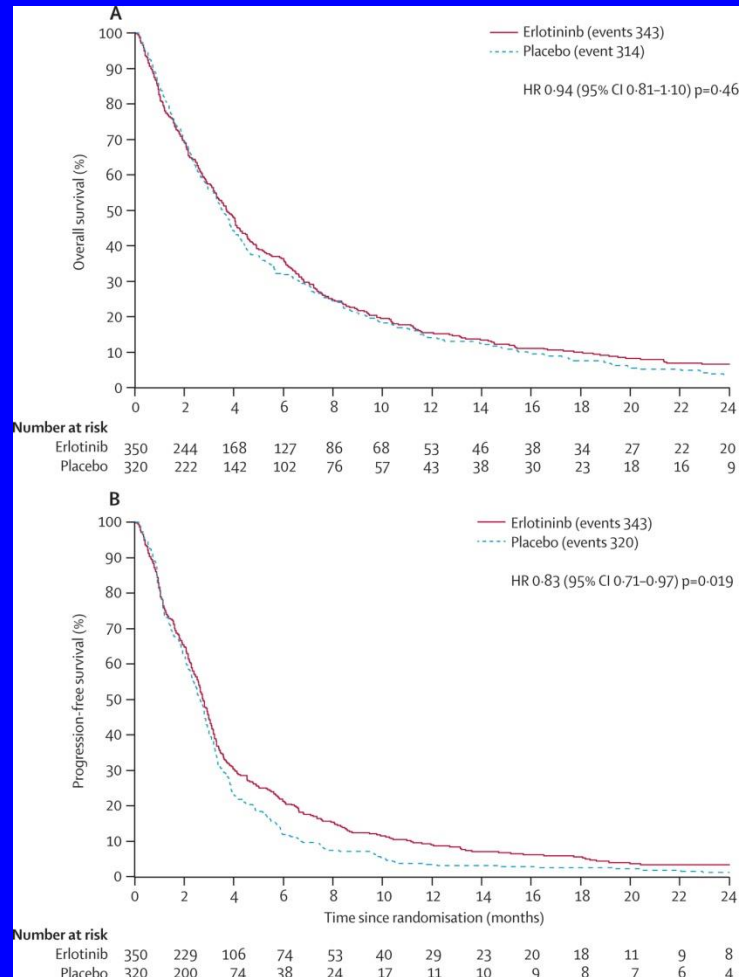
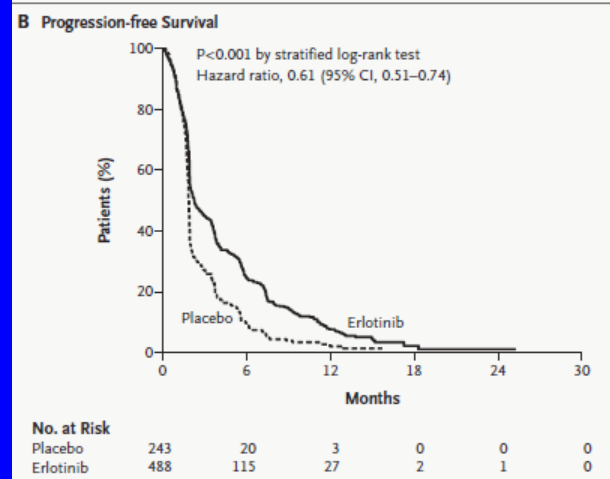
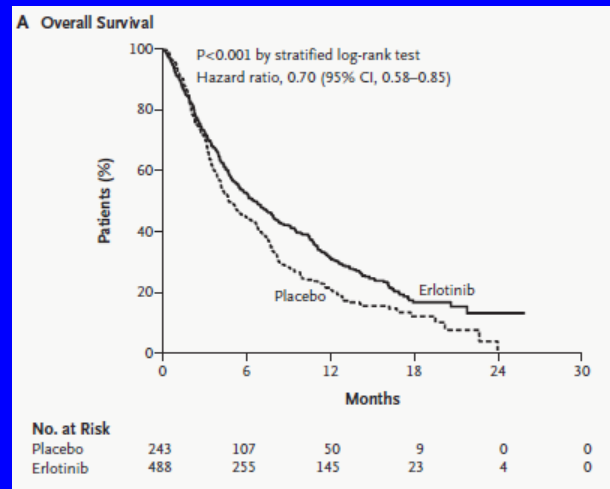
a kde začíná mučení dat...



Také cílená léčba???



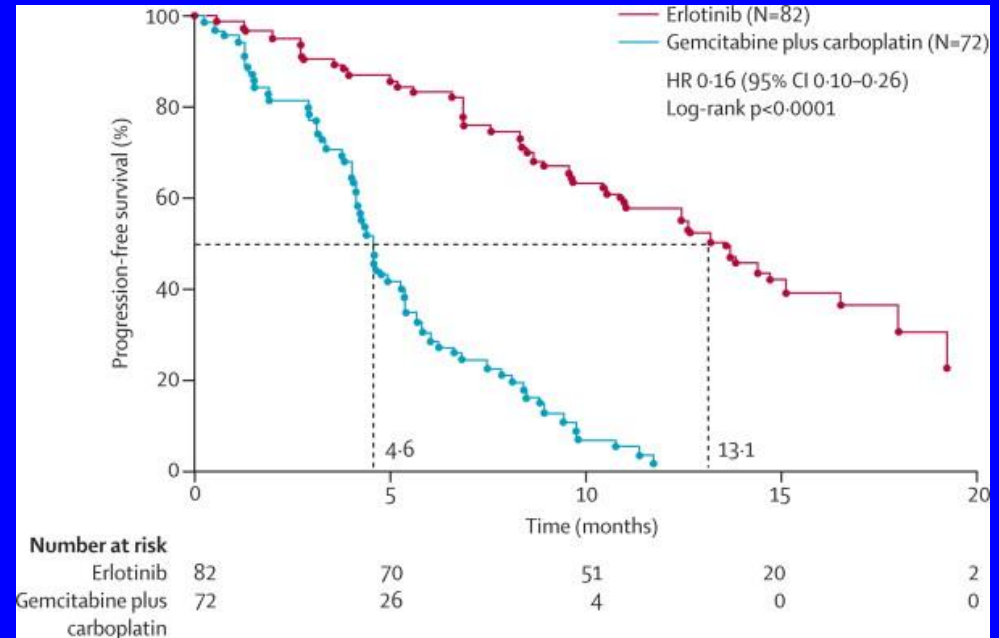
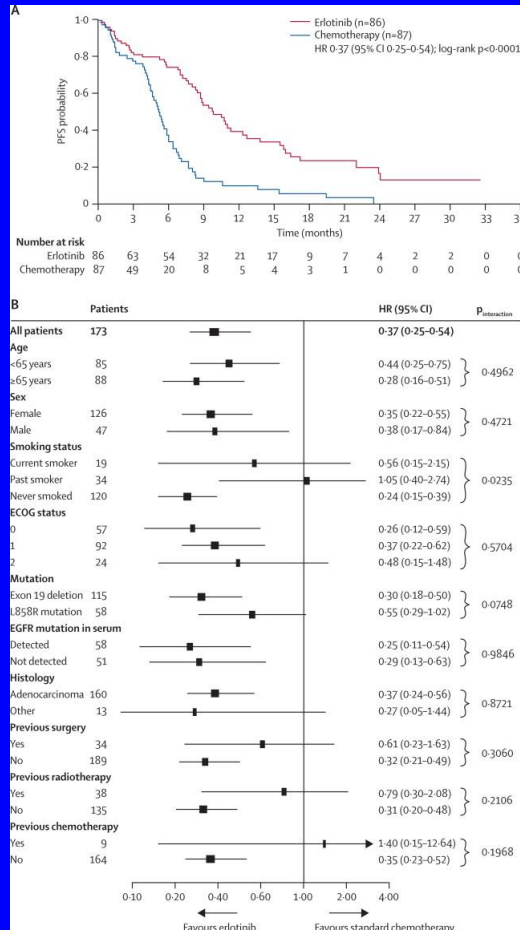
Erlotinib u neselektované populace nemocných s karcinomem plic



Shepherd FA et al. N Engl J Med 2005;353,123-32

Lee SM et al. Lancet Oncol 2012;13,1161-1170

Erlotinib u nemocných s nádory s aktivujícími mutacemi EGFR



Rosell R et al. Lancet Oncol 2012,13,239-46

Zhou C et al. Lancet Oncol 2011,12,735-42

Dvě situace hodnocení léků

- Nový lék vs. placebo
(tam, kde není účinná
léčba)
- Srovnání mezi
různými léky
navzájem

Srovnání účinnosti různých nových léků



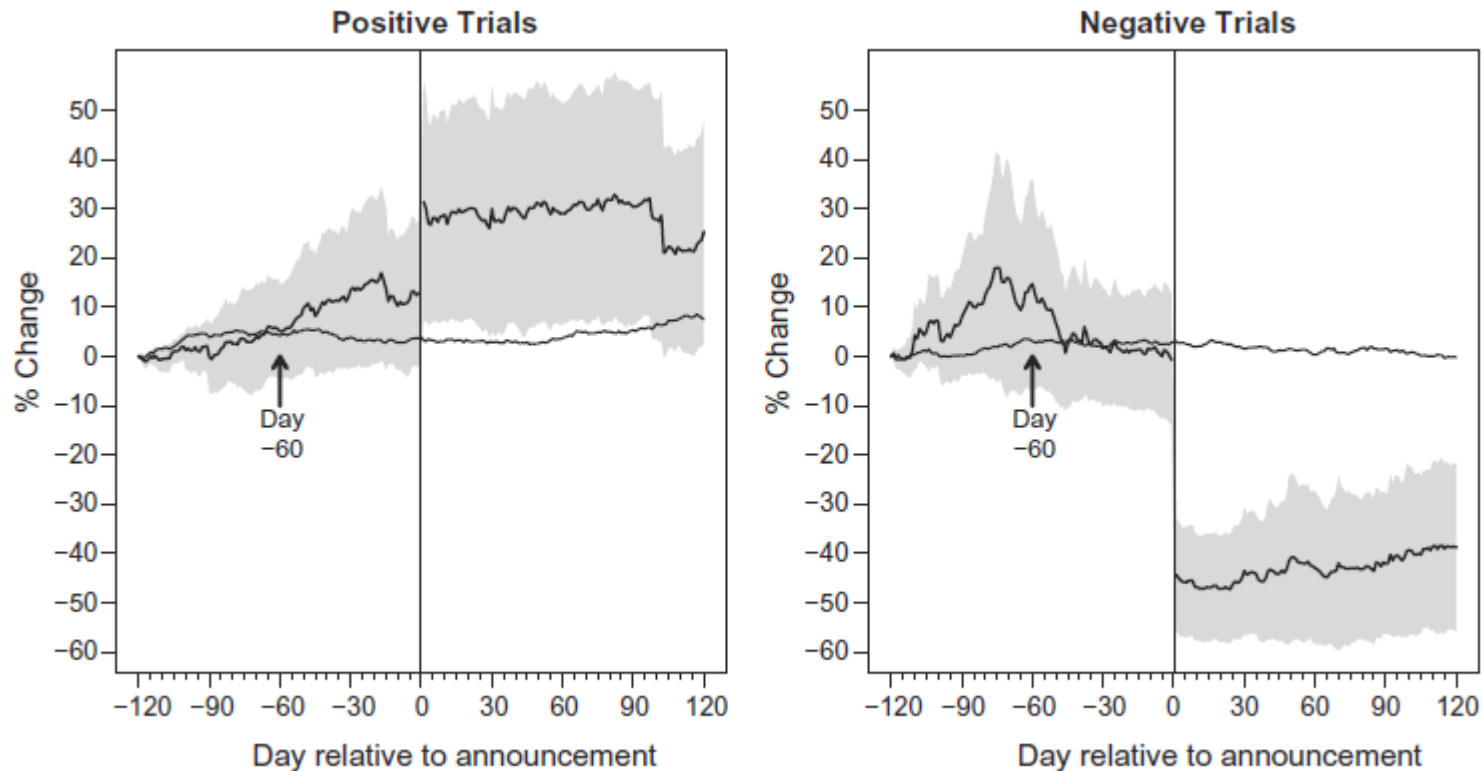
Dopady studií na klinickou praxi

- Rozpor klinické studie vs. pacienti v běžné populaci
- Klinické studie nemohou reflektovat všechny situace klinické praxe
- Klinické studie, zejména omezení jejich zařazovacích kritérií, nemohou jít proti úsudku lékaře
- Off-label indikace

Problém zařazovacích kritérií studií

- Representativnost souborů nemocných z klinických studií
- Většinou nemají prediktivní charakter, ale jsou volena z hlediska praktické proveditelnosti studie
- Zdroj rozporů v indikačních kritériích (laiky bývají zaměňovány za prediktivní ukazatele při příštím klinickém použití léku)

Efekt schválení nebo neschválení léčiva na cenu akcií farmaceutických firem

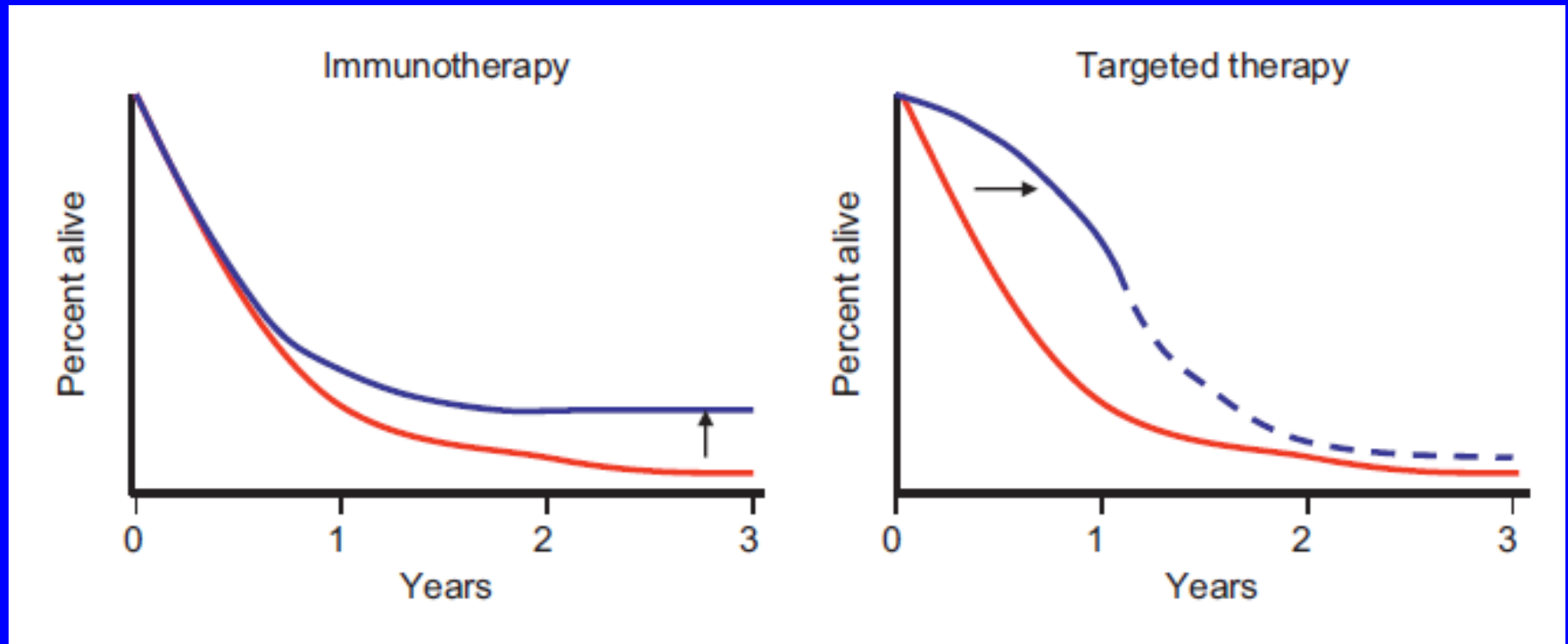


Dvě zásadní limitace cílené léčby

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

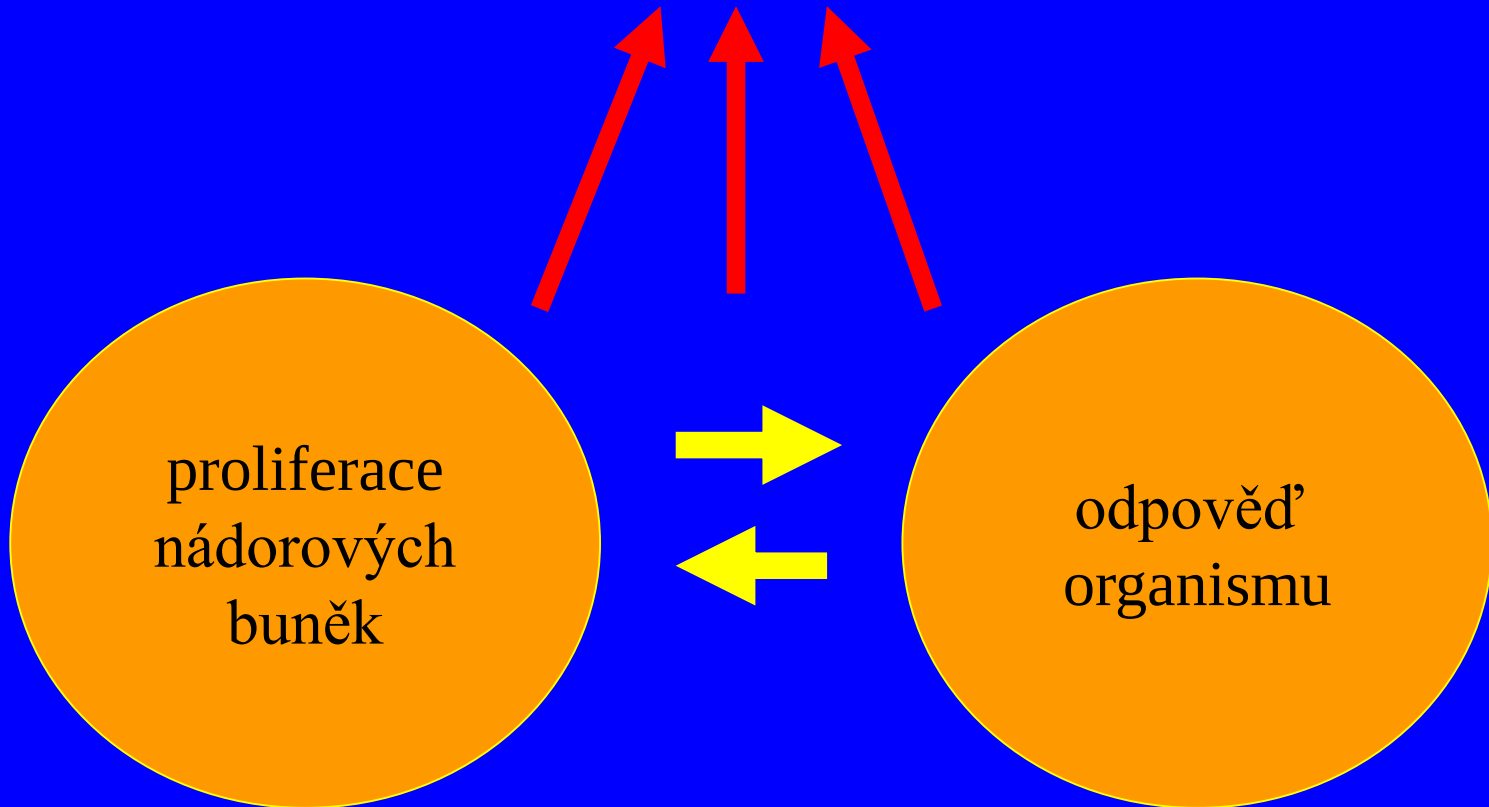
Imunoterapie může překonat obě tyto limitace

Křivky přežití při imunoterapii nebo jiné cílené léčbě



Ribas et al. Clin Cancer Res. 2012; 18 (2): 336-41.

Nádorové onemocnění



Imunoterapie jako šcílená léčba



Agnostická cílená léčba

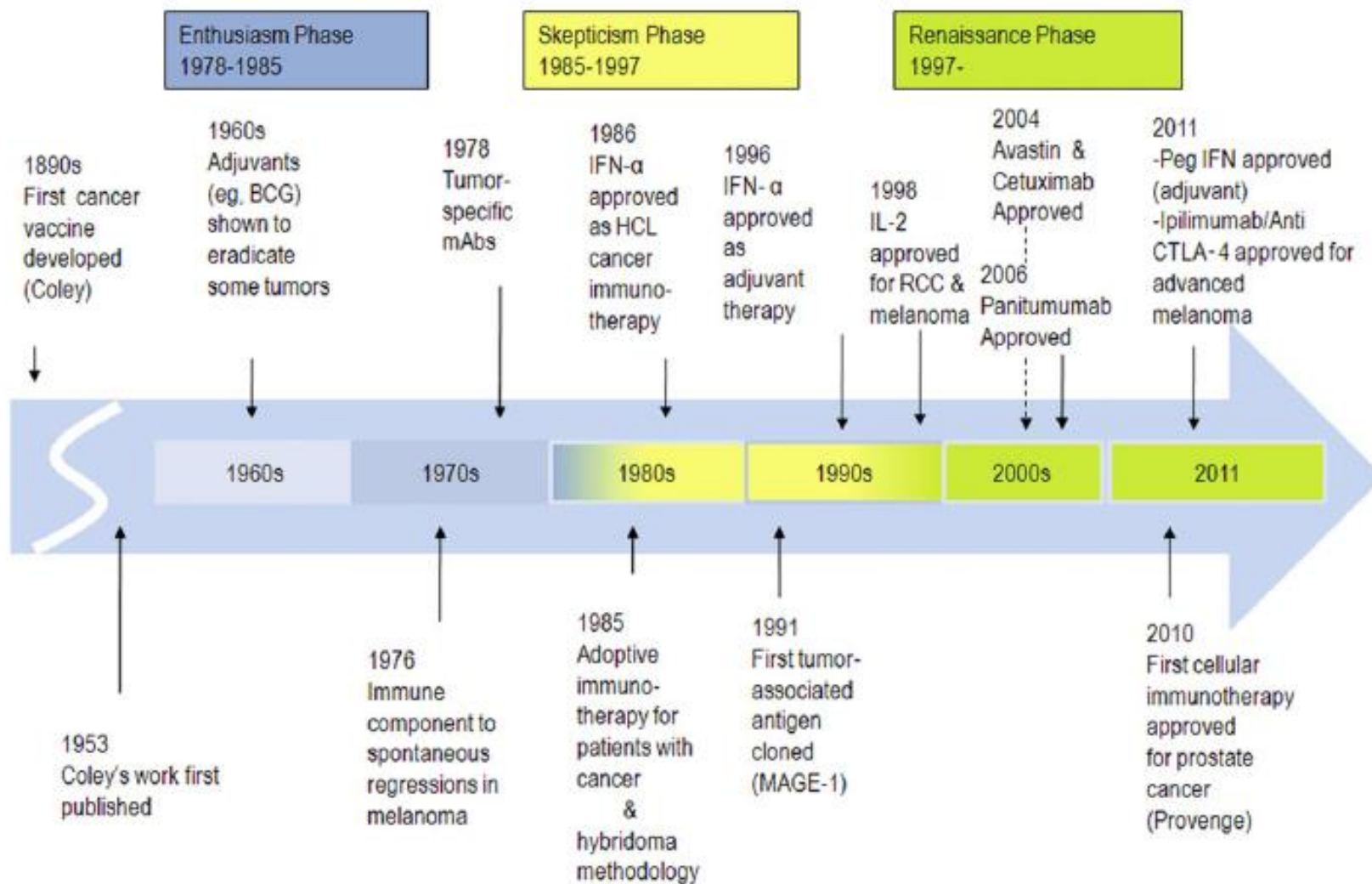
Imunoterapie nádorových onemocnění



Imunoterapie

- aktivní specifická – vakcíny
- aktivní nespecifická – cytokiny (IL-2, IFN- α , IFN- γ , IL-12, GM-CSF)
- pasivní – monoklonální protilátky
- adoptivní – ex vivo aktivované leukocyty autologní i alogenní (TIL, LAK buňky, nemyeloablativní transplantace)
- monoklonální protilátky zaměřené na regulační mechanismy imunitní odpovědi

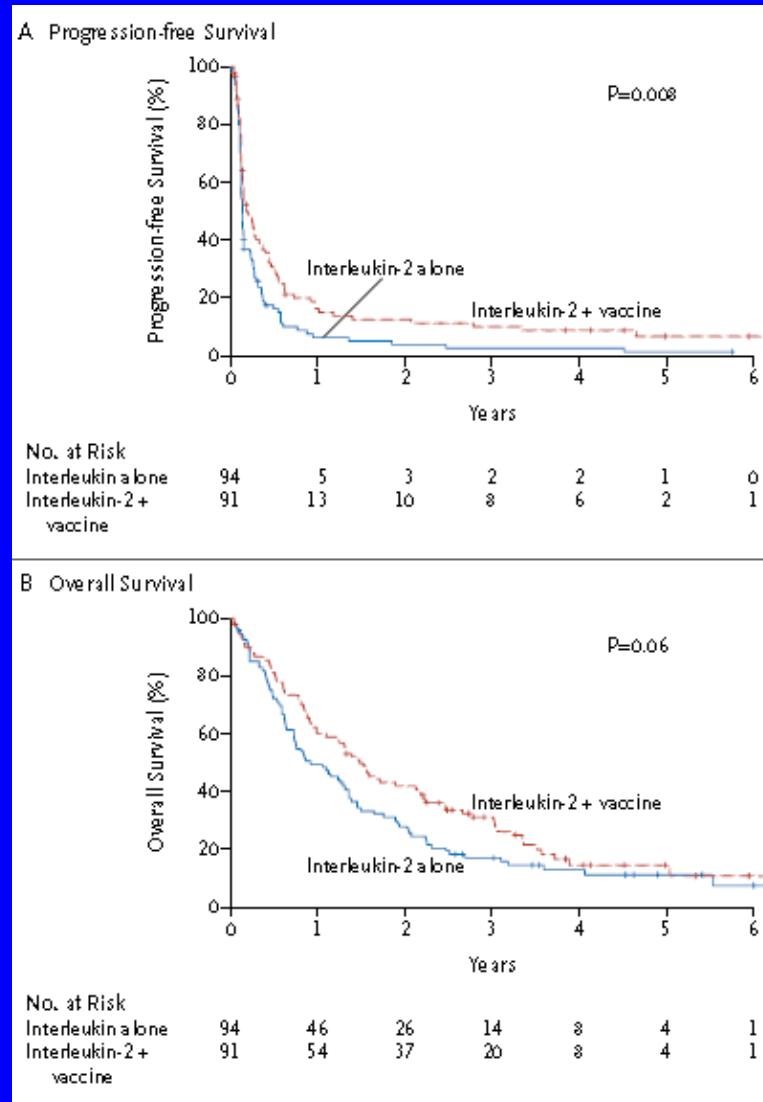
Vývoj imunoterapie



Objektivní odpověď ve studiích National Biotherapy Study Group s interleukinem-2

primární nádor	počet pacientů	počet obj.odpovědí	% obj. odpovědí
melanom	188	33	18
plíce	51	8	16
prs	34	5	15
ledviny	167	13	8
tračník	1	76	1
jiné	122	12	10

Dlouhotrvající odpověď při léčbě IL-2

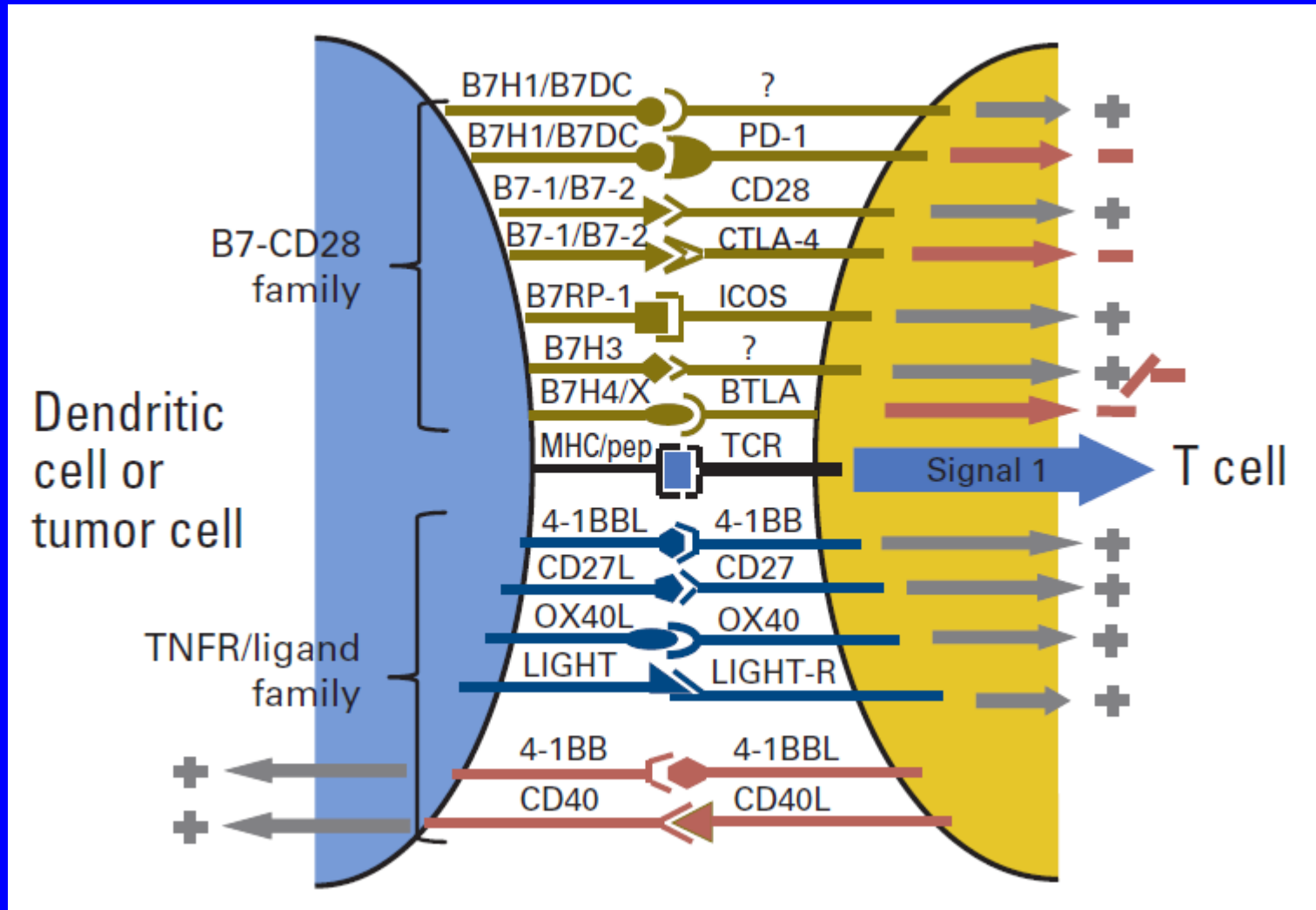


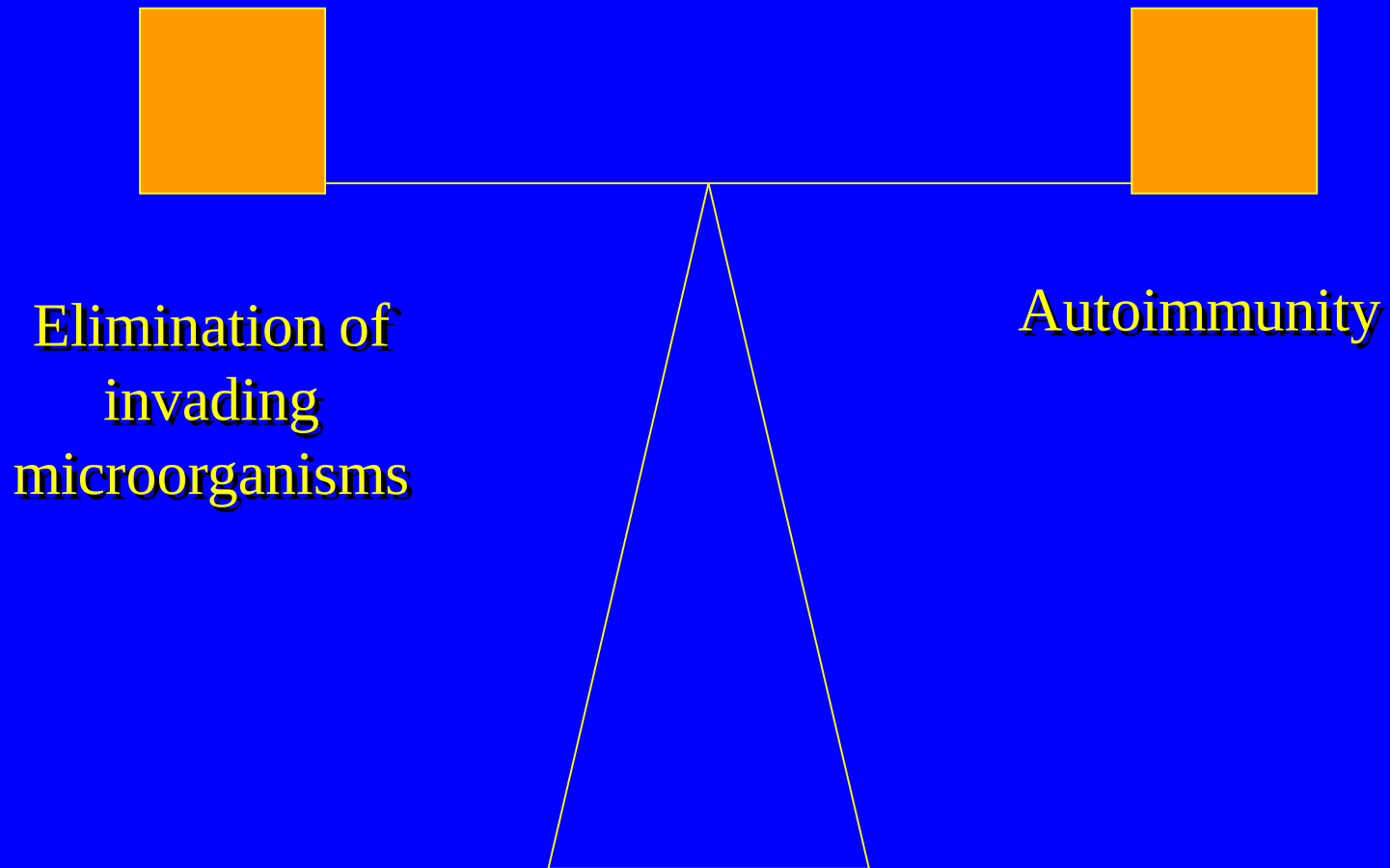
Schwartzentruber D et al. NEJM 364, 2011, 2119

Immune checkpoints

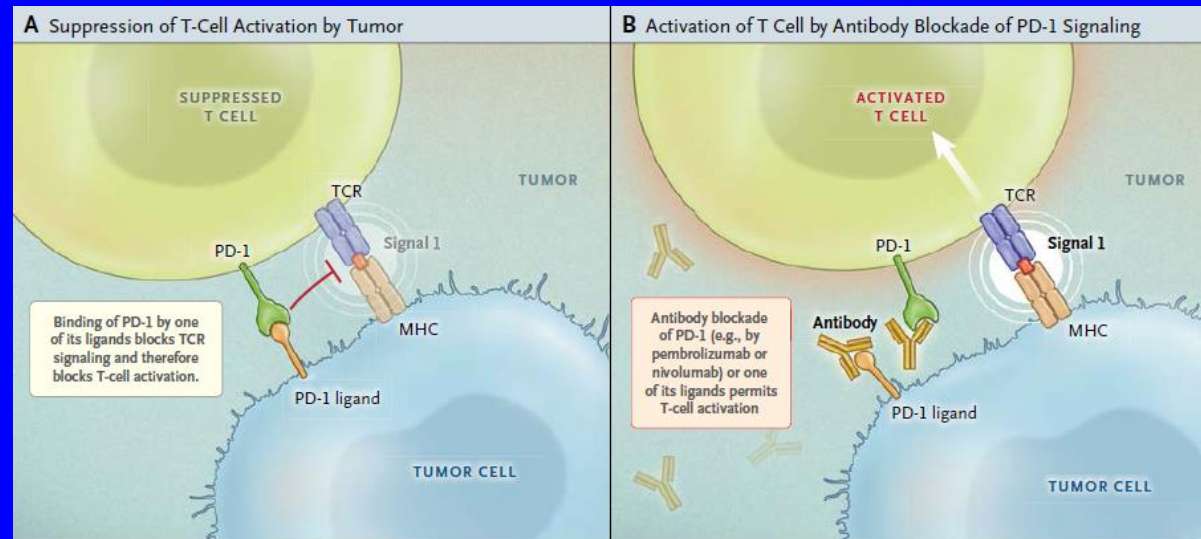
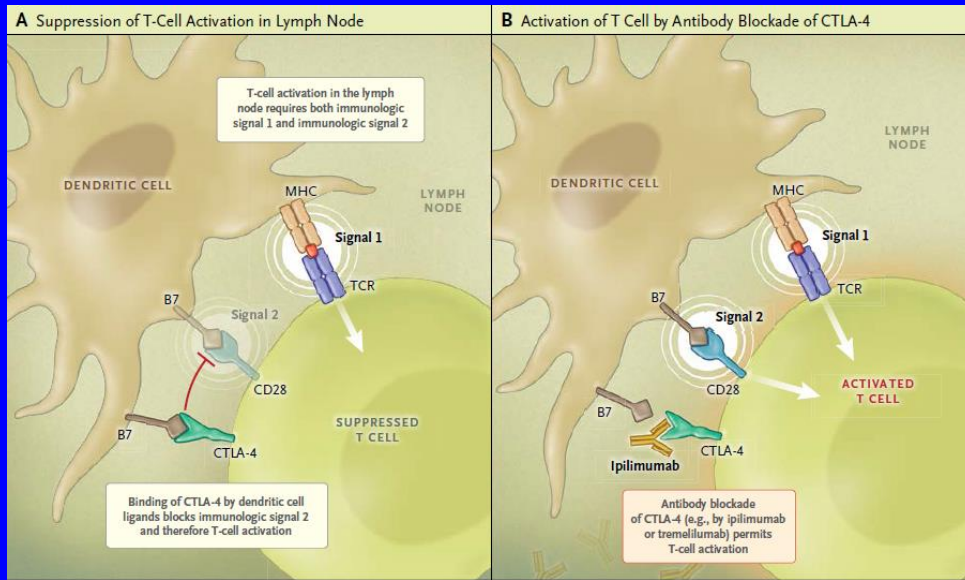


Imunologická synapse





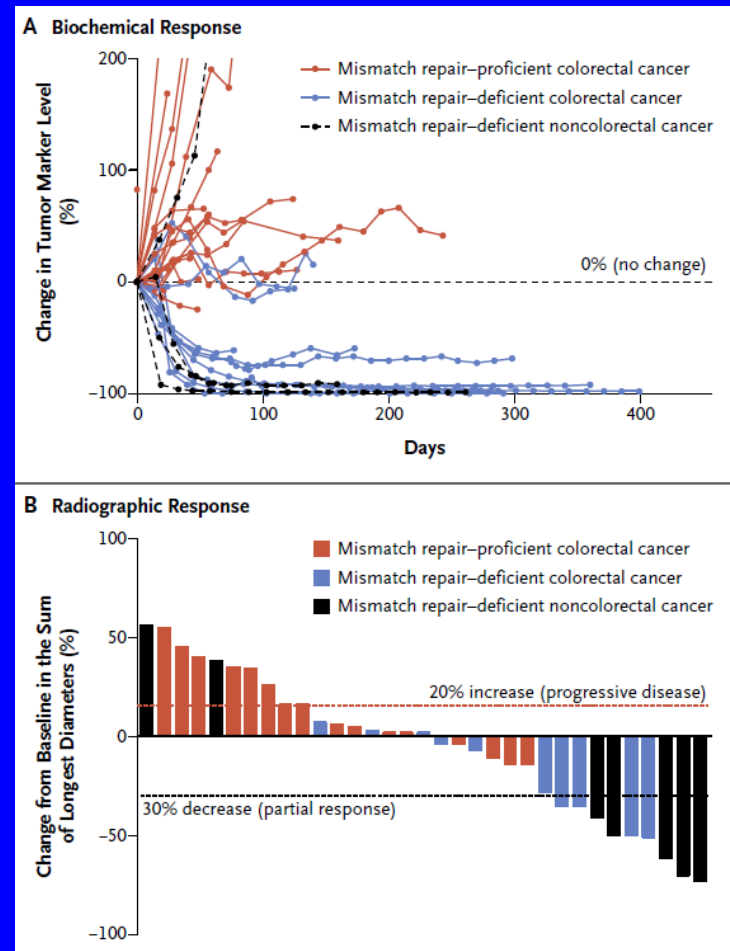
Cíle současné imunoterapie



Ribas A. N Engl J Med 2015, 393, 1490-2.

Aktivita pembrolizumabu u nádorů s defektem reparace genomu

Type of Response	Mismatch Repair–Deficient Colorectal Cancer (N=10)	Mismatch Repair–Proficient Colorectal Cancer (N=18)	Mismatch Repair–Deficient Noncolorectal Cancer (N=7)
Complete response — no. (%)	0	0	1 (14)*
Partial response — no. (%)	4 (40)	0	4 (57)†
Stable disease at week 12 — no. (%)	5 (50)	2 (11)	0
Progressive disease — no. (%)	1 (10)	11 (61)	2 (29)
Could not be evaluated — no. (%)‡	0	5 (28)	0
Objective response rate (95% CI) — %	40 (12–74)	0 (0–19)	71 (29–96)
Disease control rate (95% CI) — %§	90 (55–100)	11 (1–35)	71 (29–96)
Median duration of response — wk	Not reached	NA¶	Not reached
Median time to response (range) — wk	28 (13–35)	NA¶	12 (10–13)



Le DT et al. N Engl J Med 2015, 372, 2509-20.

Pokud nádorové bujení vyvolává imunitní odpověď, proč tedy stále vidáme nádory?

- Imunitní systém se vyvinul v odpovědi na mikrobiální ohrožení, nikoliv na nádory
- Mortalita na infekční choroby byla před érou antibiotik vysoká

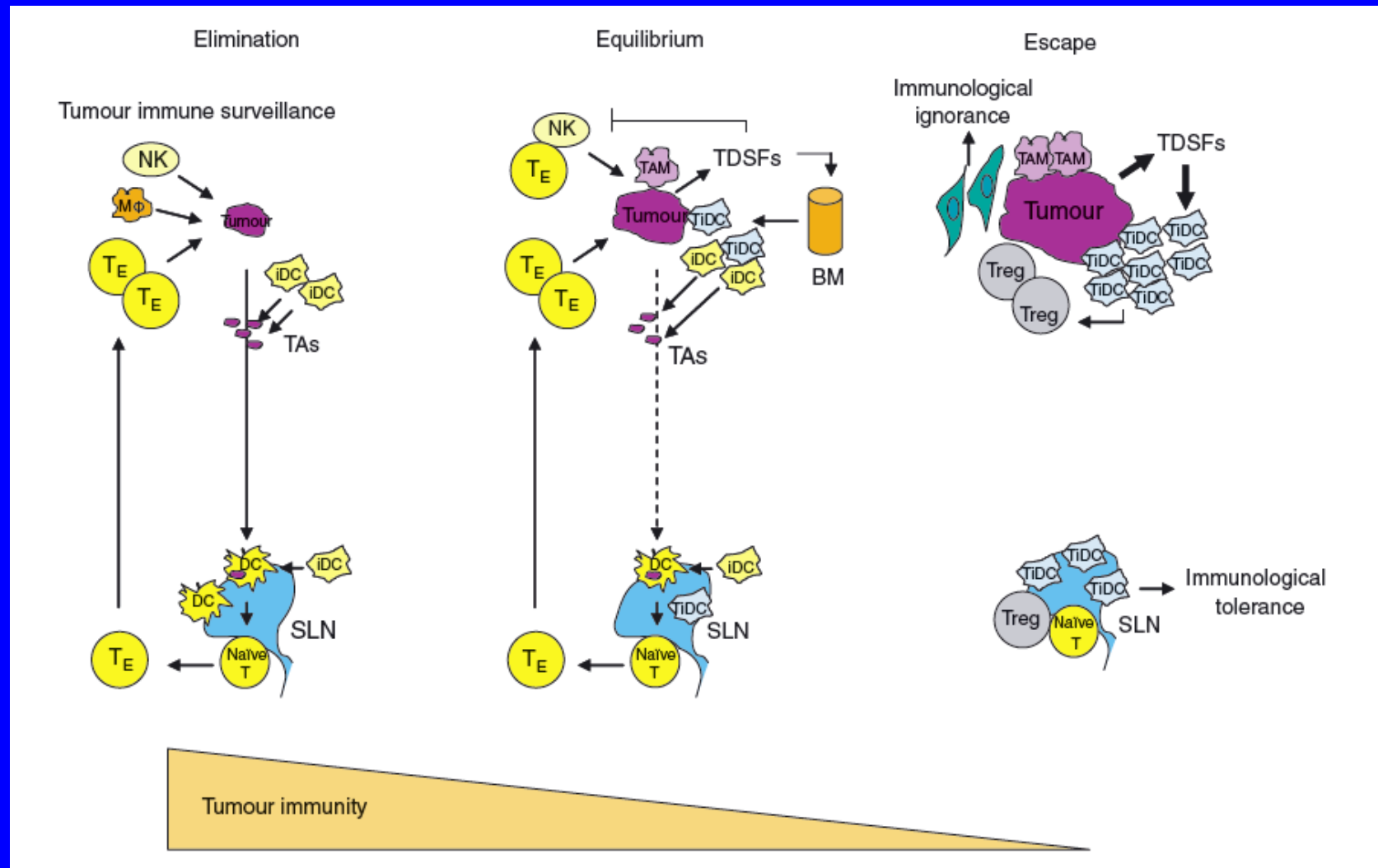
Rozdíl mezi protinádorovou a infekční imunitní odpovědí

- Mikroorganismy jsou fylogeneticky a biologicky zcela odlišné
- Imunitní odpověď zahrnuje všechny tělesné tkáně, nejen buňky imunitního systému
- Nádorové onemocnění je „perverted self“
- Na imunitní odpovědi se podílejí i vlastní nádorové buňky
- Imunitní odpověď vede k inhibici i stimulaci nádorového onemocnění

Obecné předpoklady účinnosti imunoterapie

1. Funkční imunitní systém
2. Minimální nádorová masa
3. Imunogenita nádoru

3E hypotéza



Jak dále?

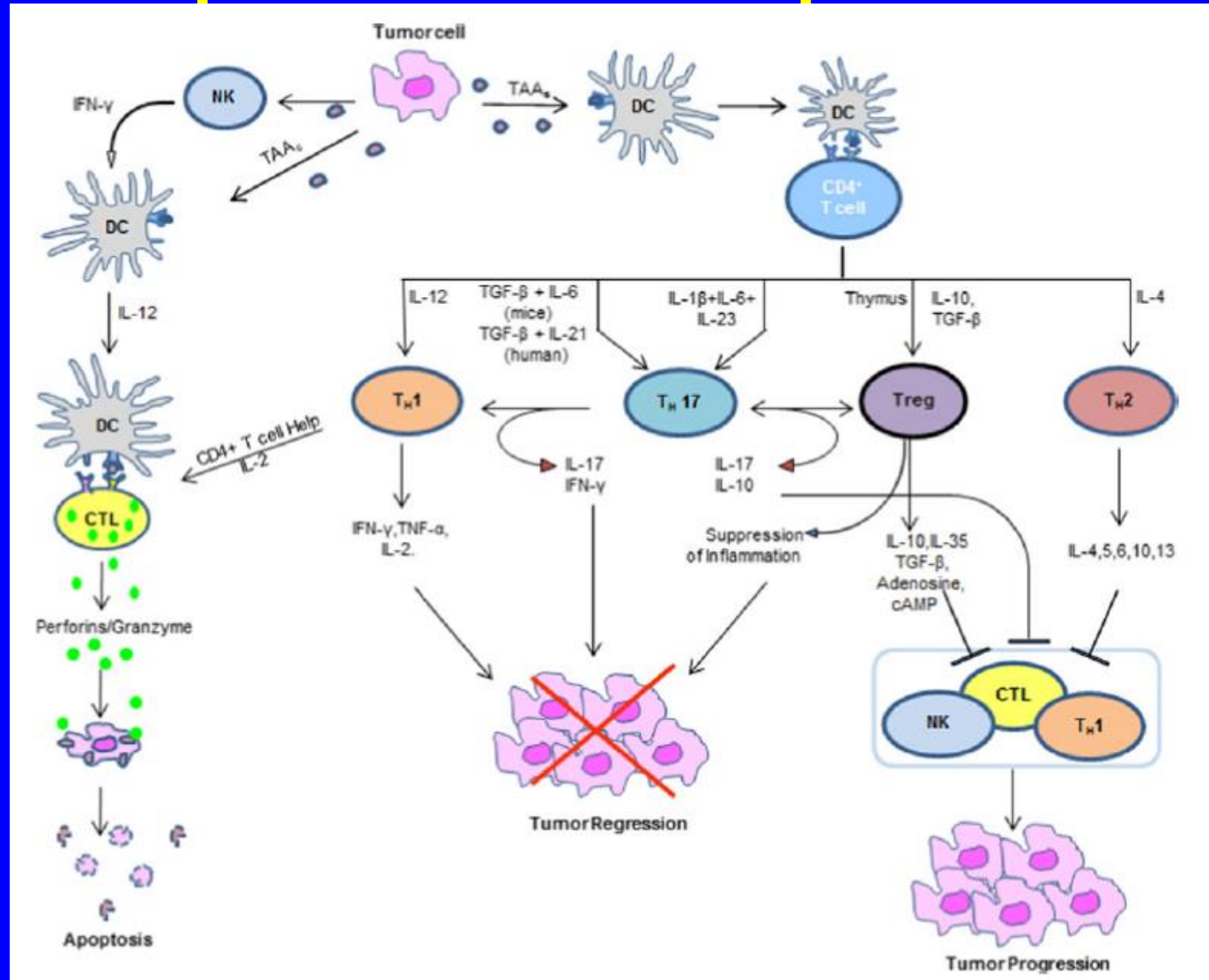
- Lepší porozumění role imunitního systému
- Manipulace vrozené imunity
- Biomarkery odpovědi na imunoterapii

„Dvě věže“ adaptivní imunity

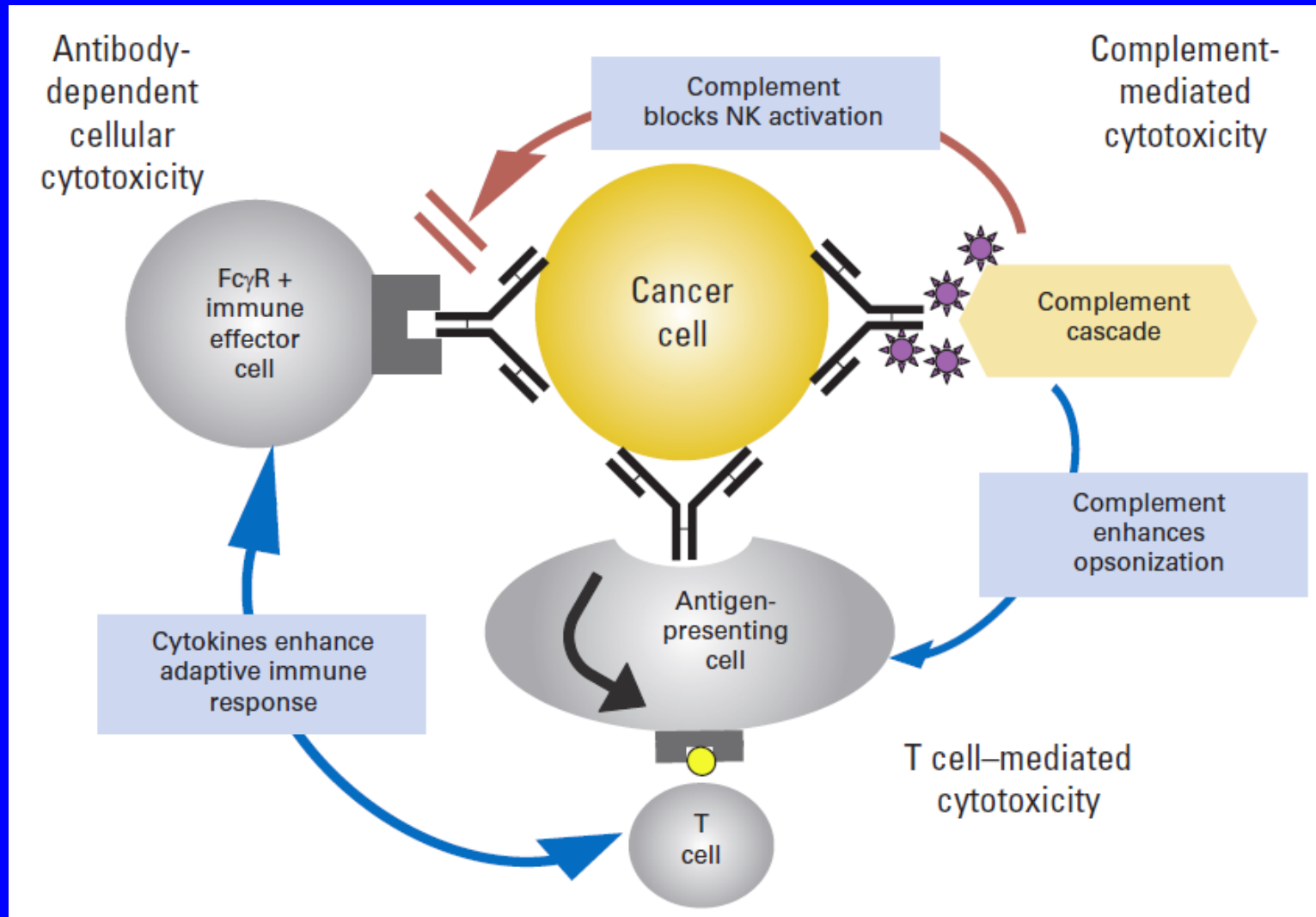


- Buněčná
- Humorální

Lymfocytární populace odpovědné za protinádorovou odpověď



Protinádorová aktivita protilátek



Trastuzumab jako imunoterapie

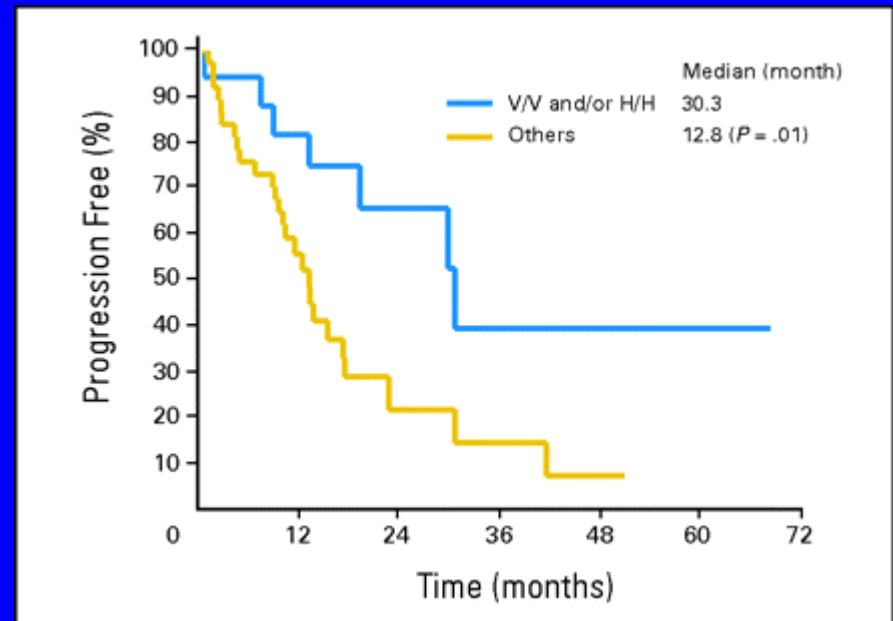
(odpověď na léčbu s trastuzumabem a polymorfismus IgG receptorů)

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

	V/V		V/F		F/F		F Carrier*		H/H		H/R		R/R		R Carrier*		V		I/T		T/T		T Carrier*		V/V and/or H/H		Other					
Response	No.	%	No.	%	No.	%	No.	%	No.	%	No.	%	No.	%	No.	%	No.	%	No.	%	No.	%	No.	%	No.	%	No.	%	P			
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 (V/T + T/T).



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

Editorial

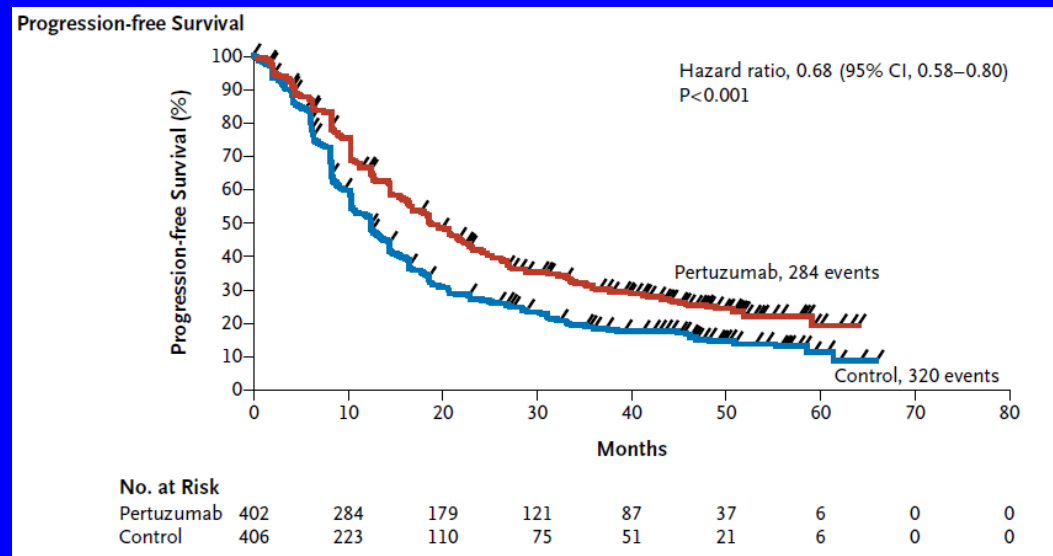
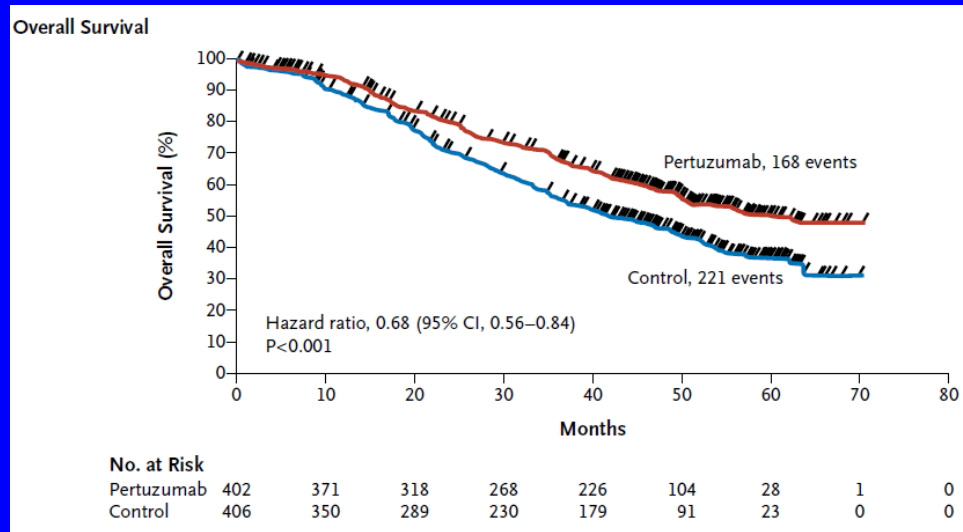
Targeted therapy for HER-2: personalized medicine for *her*, *too*

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 $\mu\text{mol/L}$)
- 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
- Po 10 letech, v listopadu 2015 nemocná žije plným životem, stále probíhá léčba trastuzumabem

Výsledky léčy trastuzumabem, pertuzumabem a docetaxelem ve studii CLEOPATRA



Swain SM et al. N Engl J Med 2015, 372, 724-34.

Dva pilíře imunity



- Vrozená imunita
- Adaptivní imunita

Receptors of innate and adaptive immunity

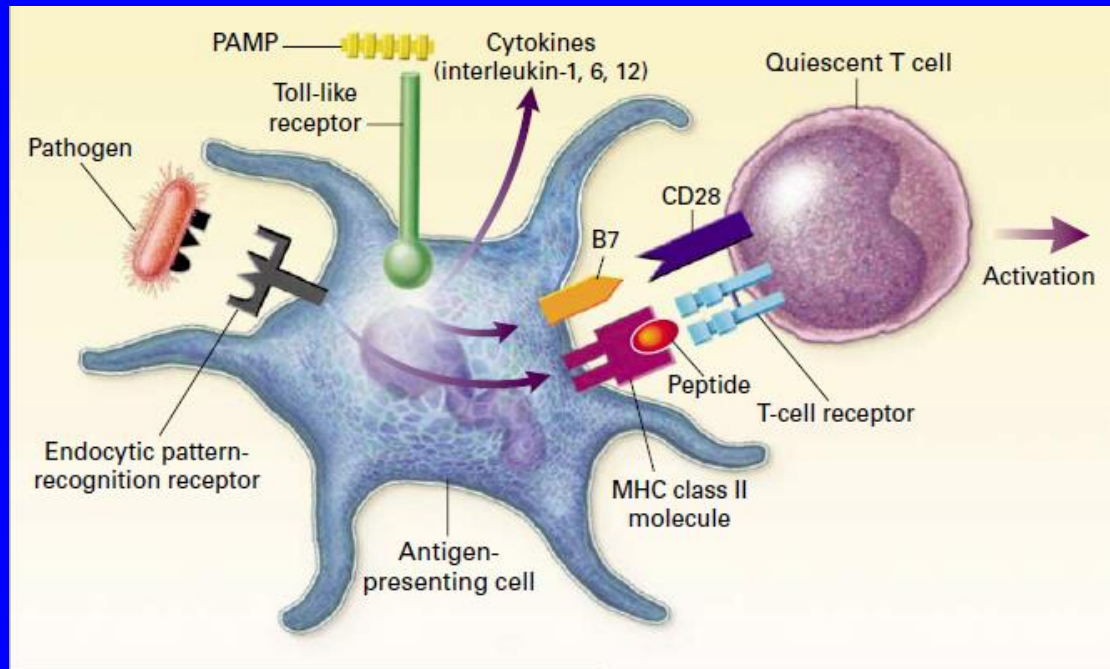
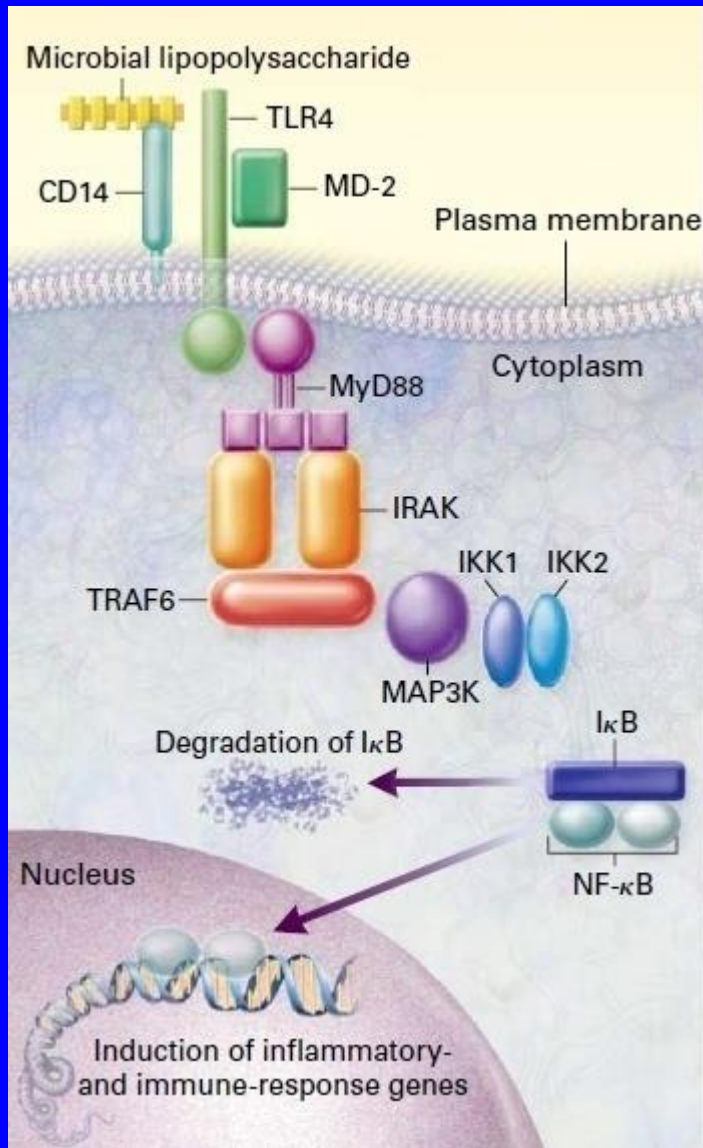
INNATE:

- Evolutionary older
- Germ-line
- Very limited diversity (10^2)
- Common structures (PAMP)
- secreted, endocytic or signaling
- Hereditary

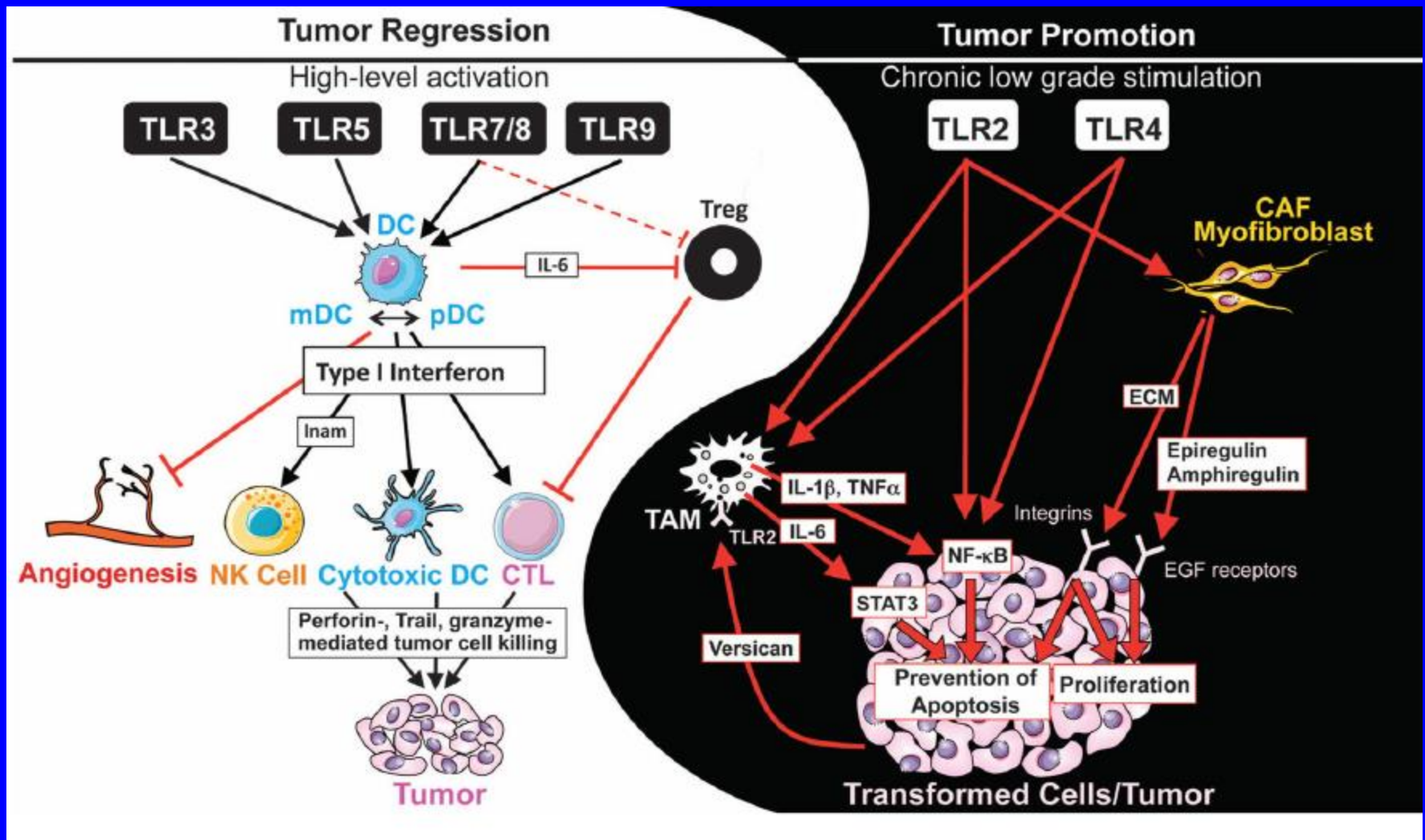
ADAPTIVE:

- Evolutionary younger
- Generated somatically randomly
- Vast diversity (10^{14} - 10^{18})
- Unique
- Not transferrable to offsprings

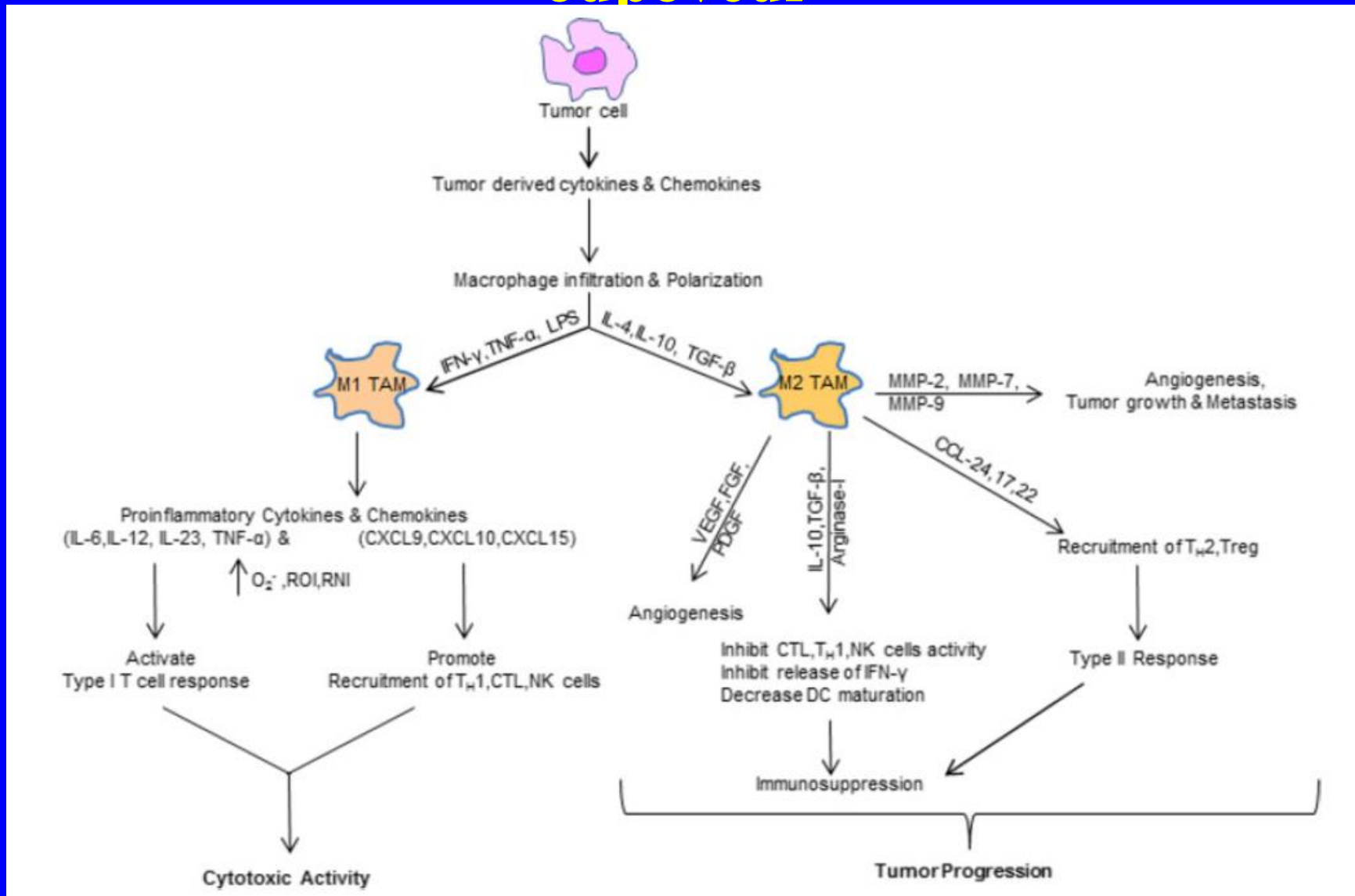
Pattern-recognition receptors



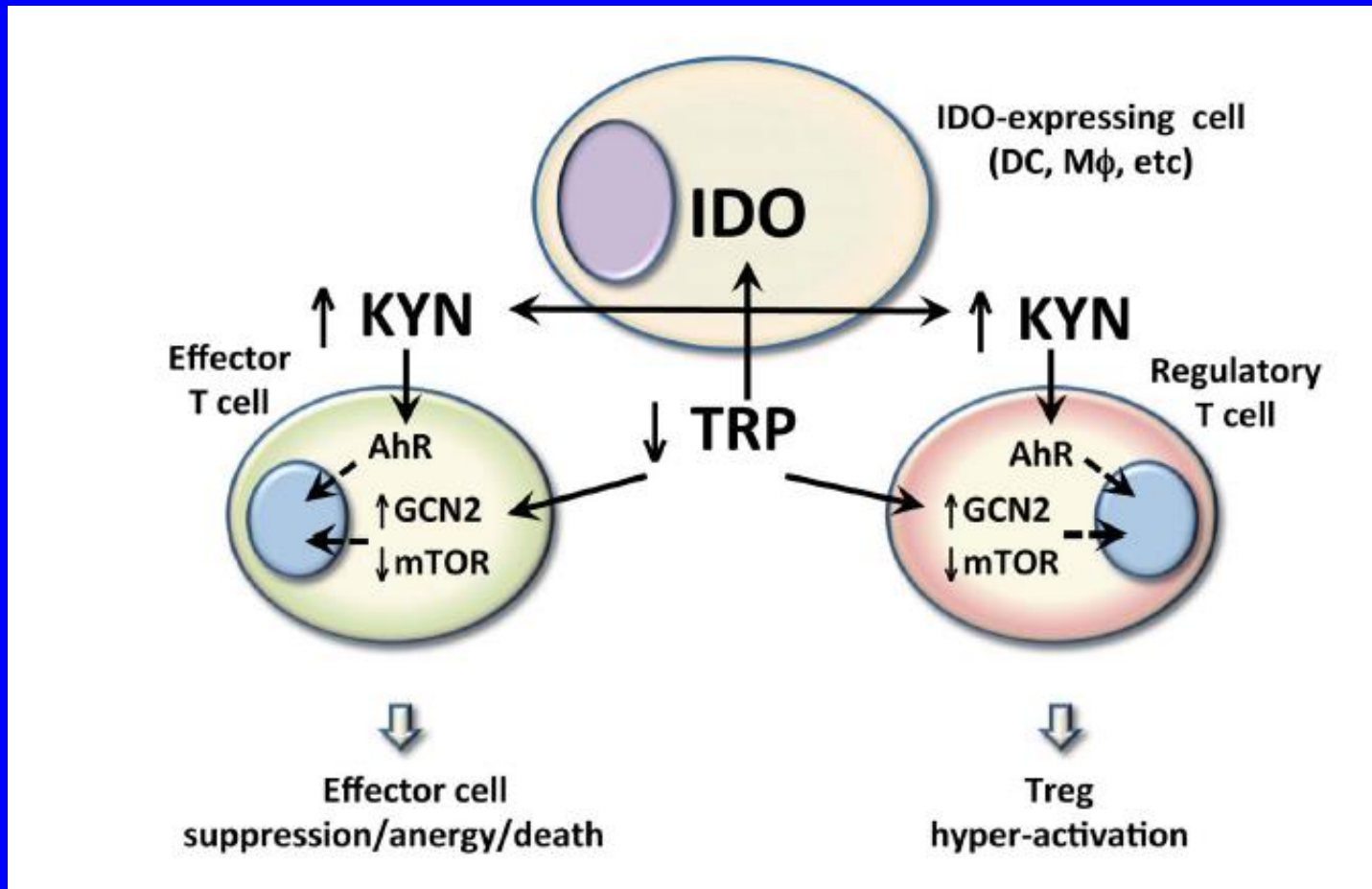
Diferenciální účinek stimulace TLR



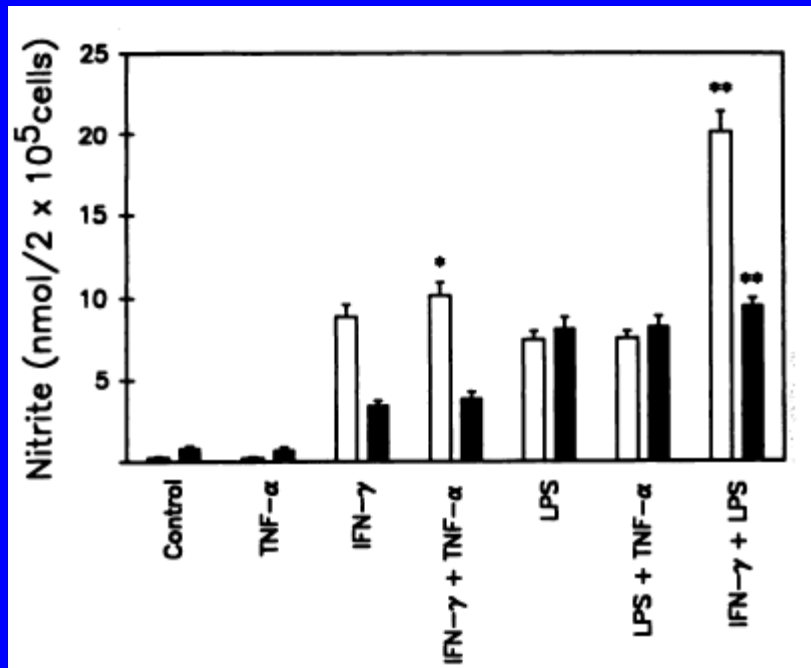
Ústřední role makrofágů v regulaci imunitní odpovědi



Indoleamin 2,3-dioxygenáza



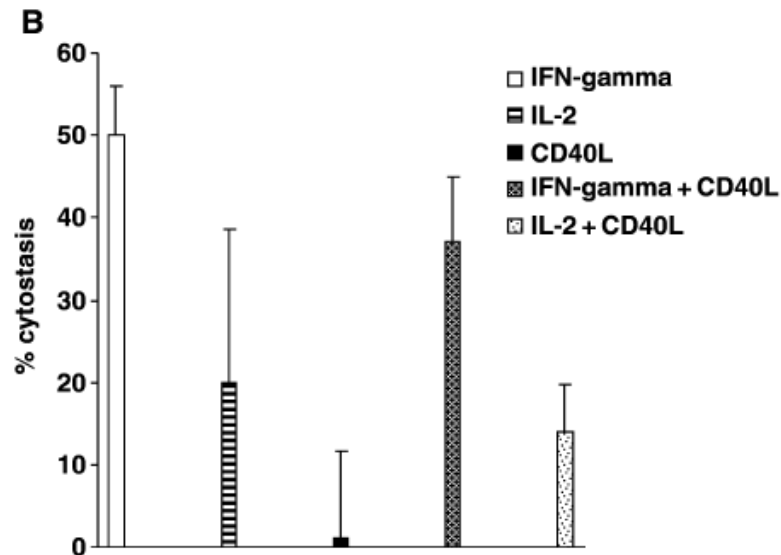
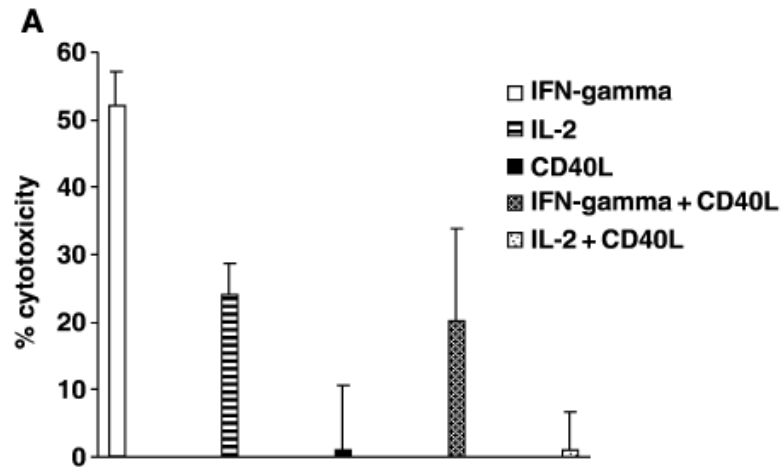
Antitumor activity of macrophages linked to NO synthesis



Treatment	[³ H]TdR incorporation (dpm × 10 ⁻²) ± SE (% cytostasis)	
	P815	RBL-1
Experiment I		
None	825 ± 20 (28)	1274 ± 53 (4)
LPS (10 ng/ml)	2 ± 0.2 (100)	100 ± 6 (93)
IFN-γ (10 U/ml)	560 ± 26 (51)	1152 ± 90 (13) ⁺
IFN-γ (20 U/ml)	455 ± 36 (60)	997 ± 10 (25)
IFN-γ (100 U/ml)	144 ± 31 (87)	234 ± 3 (84)
Experiment II		
None	1088 ± 42 (41)	1159 ± 58 (5)
LPS (0.1 ng/ml)	1057 ± 80 (43) ⁺	1138 ± 83 (7) ⁺
LPS (1 ng/ml)	283 ± 16 (85)	885 ± 33 (28)
LPS (10 ng/ml)	13 ± 1 (99)	99 ± 18 (92)
IFN-γ (10 U/ml)	549 ± 26 (70)	588 ± 28 (52)
IFN-γ (100 U/ml)	32 ± (98)	96 ± 13 (92)
LPS (10 ng/ml) + L-NMMA	810 ± 28 (56) ⁺	1094 ± 41 (11) ⁺
Experiment III		
None	278 ± 19 (62) ⁺	380 ± 19 (56)
LPS (0.1 ng/ml)	269 ± 25 (63) ⁺	365 ± 21 (58)
LPS (1 ng/ml)	71 ± 6 (90)	94 ± 5 (89)
LPS (10 ng/ml)	7 ± 0.8 (99)	41 ± 2 (95)
IFN-γ (10 U/ml)	20 ± 2 (97)	69 ± 4 (92)
LPS (10 ng/ml) + L-NMMA	658 ± 8 (9) ⁺	756 ± 30 (12) ⁺

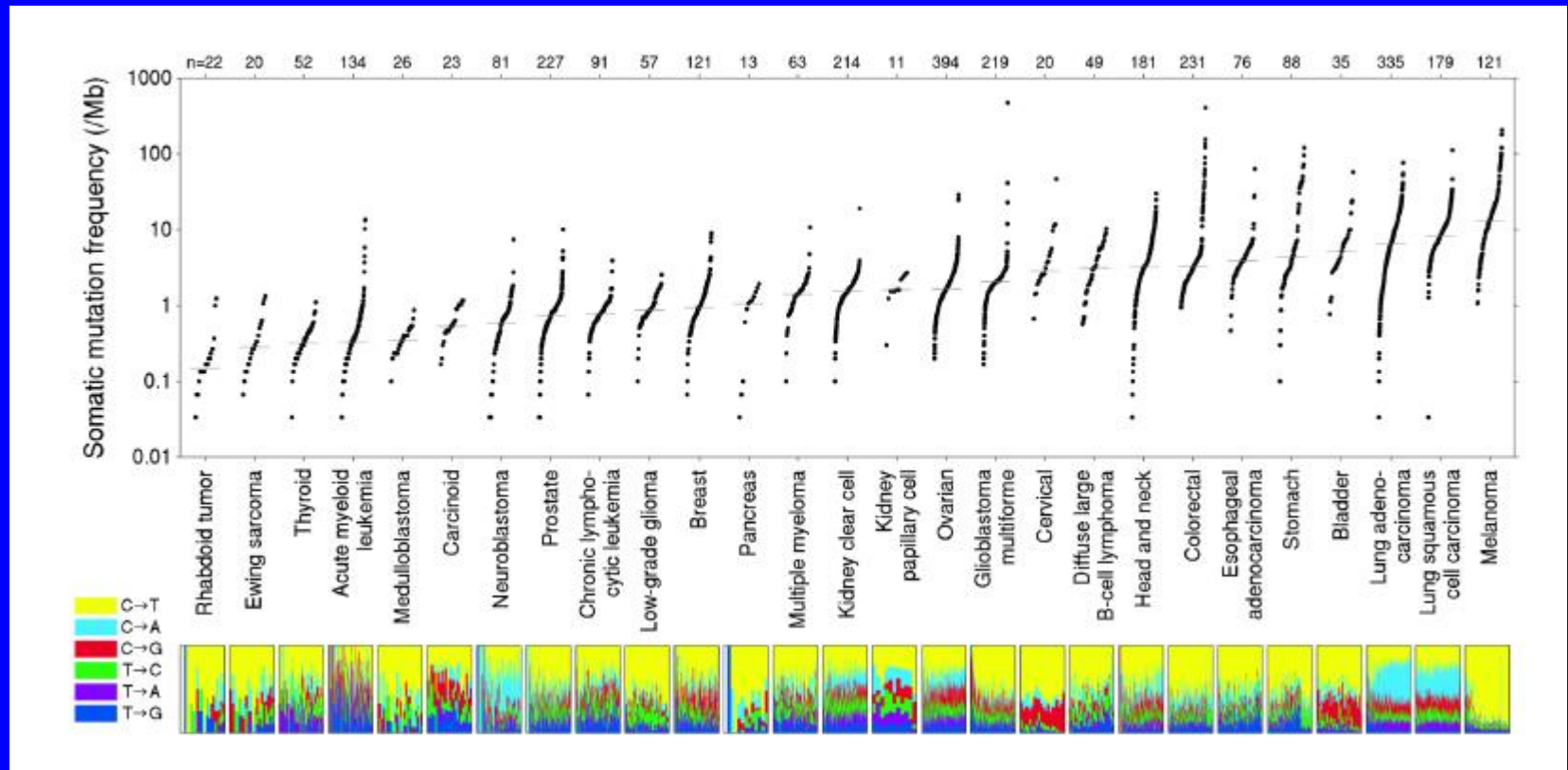
Treatment	[³ H]TdR release (dpm × 10 ⁻²) ± SE (% cytotoxicity)			
	P815		RBL-1	
	Medium	L-NMMA	Medium	L-NMMA
None	44 ± 3 (0)	ND	18 ± 2 (0)	ND
LPS (1 ng/ml)	91 ± 7 (11)	ND	29 ± 2 (7)	ND
LPS (10 ng/ml)	394 ± 7 (97)	72 ± 1 (6) ⁺	100 ± 3 (60)	25 ± 1 (4) ⁺
LPS (100 ng/ml)	315 ± 15 (74)	92 ± 5 (11) ⁺	97 ± 5 (57)	ND
IFN-γ (10 U/ml)	239 ± 11 (53)	ND	65 ± 2 (34)	ND
IFN-γ (100 U/ml)	377 ± 8 (92)	66 ± 4 (4) ⁺	98 ± 5 (58)	26 ± 3 (4) ⁺
IFN-γ (100 U/ml) + LPS (10 ng/ml)	279 ± 9 (64)	79 ± 2 (8) ⁺	79 ± 6 (44)	ND

Cytotoxic and cytostatic activity of peritoneal macrophages in patients with ovarian cancer



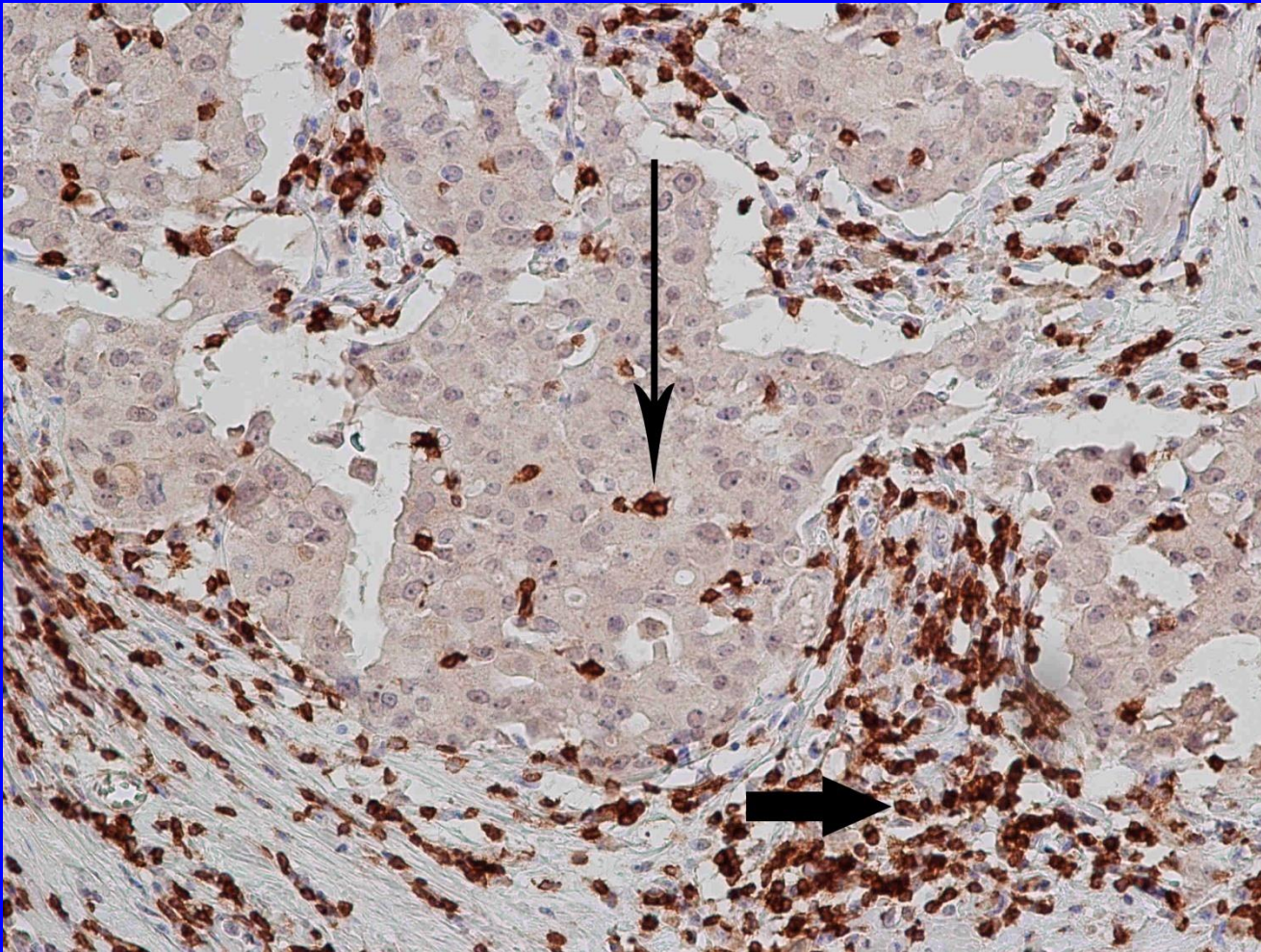
Treatment	Cytotoxicity (mean $\pm$ SD ^b)	Cytostasis (mean $\pm$ SD ^b)
IFN- γ (500 U/ml)	53 $\pm$ 20	56 $\pm$ 12
IL-2 (600 U/ml)	44 $\pm$ 22	16 $\pm$ 36
IL-12 (1000 U/ml)	<15	<15
GM-CSF (1000 U/ml)	<15	<15
TNF- α (100 ng/ml)	<15	<15
CD40L (50 ng/ml)	<15	<15
paclitaxel (1.5 ng/ml)	<15	<15

Frekvence somatických mutací u různých nádorů

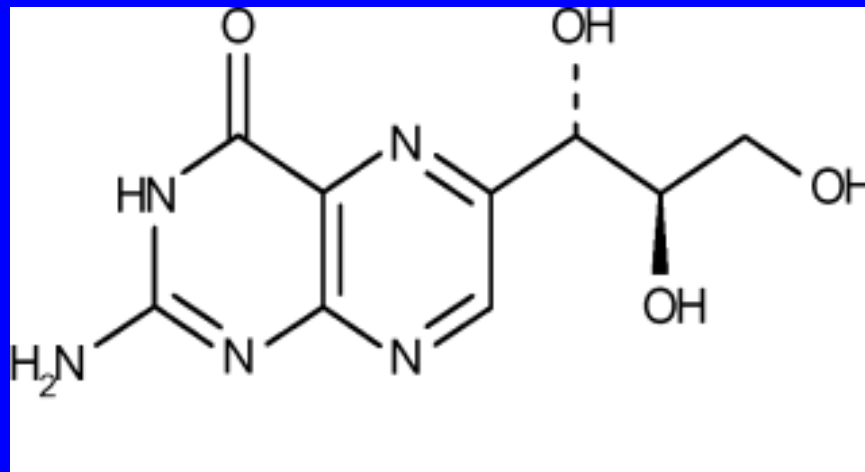


Lawrence MS et al. Nature 2013, 499, 214

Intraepiteliální a stromální TIL u karcinomu prsu



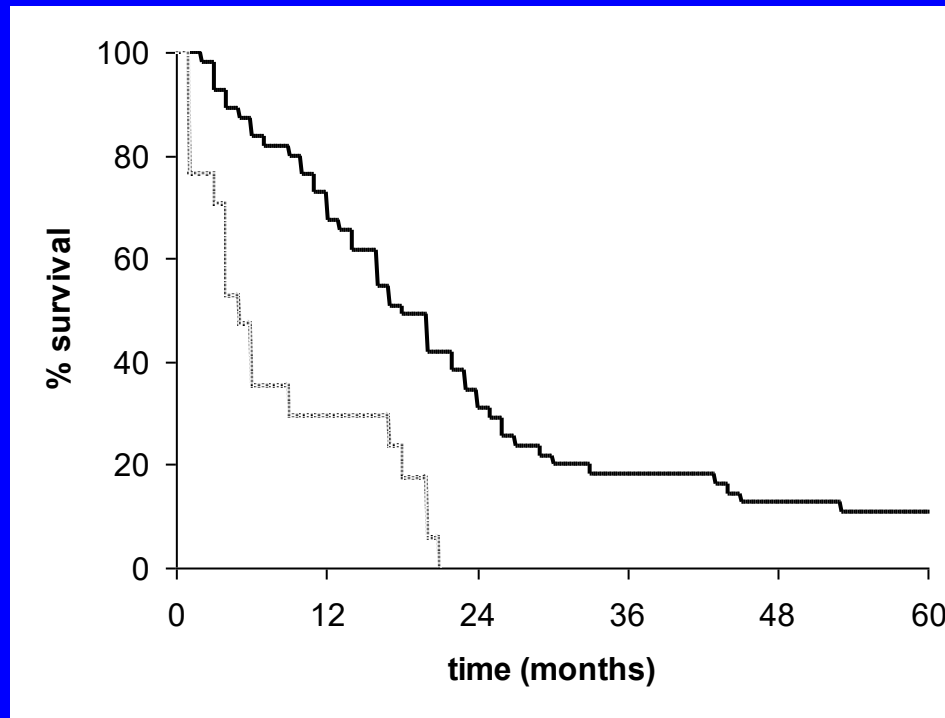
Neopterin (2-amino-4-oxo-6-(D-erythro-1, 2, 3 – trihydroxypropyl) – pteridin)



guanosine triphosphate (GTP)	
↓	GTP cyclohydrolase I
7, 8 – dihydroneopterin triphosphate	
↓	6 – pyruvoyl-tetrahydropterin synthase
5, 6, 7, 8 – tetrahydro-6-pyruvoylpterin	
↓	sepiapterin reductase
5, 6, 7, 8 – tetrahydrobiopterin	

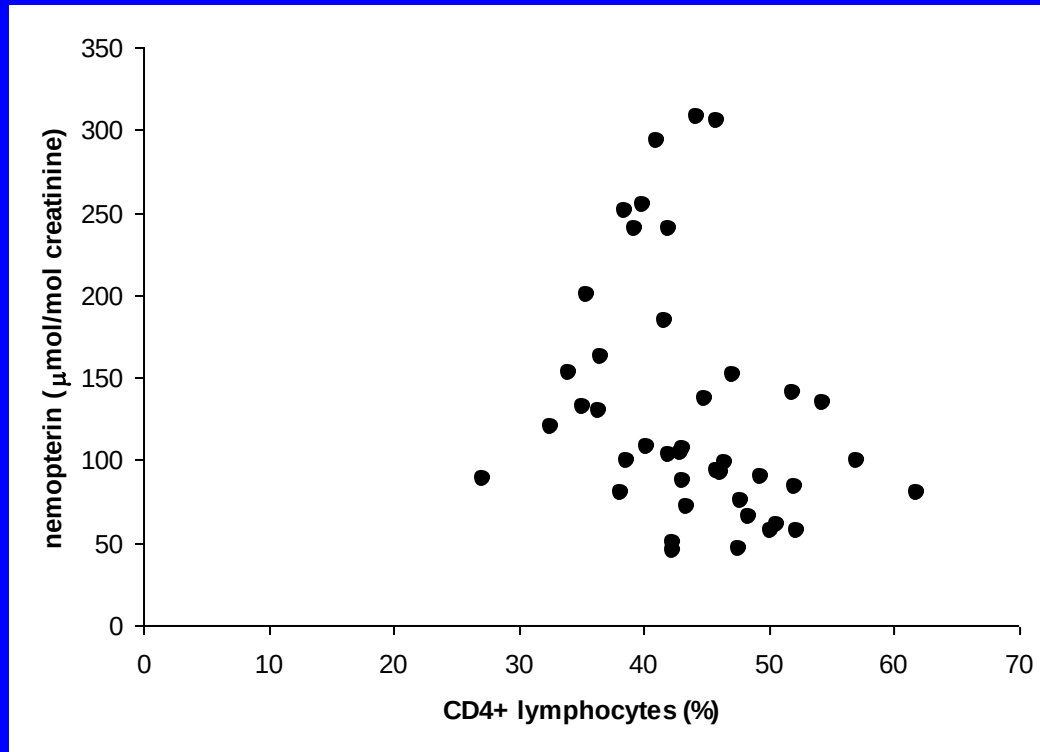
- 1967 Sakurai a Goto izolovali neopterin z lidské moči
- 1979 Wachter et al. popsali zvýšené koncentrace neopterinu u nemocných s nádory a virovými infekcemi
- následně prokázána zvýšená produkce neopterinu u autoimunitních onemocnění a při rejekci transplantátu
- 1984 popsána regulace produkce neopterinu interferonem-g
- 1993 popsána antioxidační aktivita redukováného neopterinu
- možnost stanovení v moči (HPLC) i séru (RIA nebo ELISA)

Přežití nemocných s metastatickým kolorektálním karcinomem dle hladiny neopterinu (≥ 214 vs. < 214 $\mu\text{mol/mol}$ kreatininu)



Melichar B, et al. Int J Biol Markers 2006, 21, 190 – 198

Korelace mezi neopterinem a procentem CD3+CD4+ lymfocytů ($r_s = -0.41$, $p < 0.01$)



Negative correlations between ascitic fluid neopterin concentration and TIL expression of CD28 ($r_s = -0.39$, $p < 0.05$) and CD86 ($r_s = -0.52$, $p = 0.05$)

