

MODERNÍ MOLEKULY V ONKOLOGII

Kniha byla vydána za laskavé podpory společností:



Prof. MUDr. Samuel Vokurka, Ph.D.

MODERNÍ MOLEKULY V ONKOLOGII

Ilustrace: MUDr. Jan Hugo

HLAVNÍ AUTOR

- **Prof. MUDr. Samuel Vokurka, Ph.D.**, Onkologická a radioterapeutická klinika, Univerzita Karlova, Lékařská fakulta v Plzni a Fakultní nemocnice Plzeň

ILUSTRACE

- **MUDr. Jan Hugo**, Nakladatelství Maxdorf, Praha

ODBORNÁ GARANCE, KONZULTACE A RECENZE

- **Prof. MUDr. Jindřich Finek, Ph.D., MHA**, Onkologická a radioterapeutická klinika, Univerzita Karlova, Lékařská fakulta v Plzni a Fakultní nemocnice Plzeň

DŮLEŽITÉ UPOZORNĚNÍ

Autor i nakladatel vynaložili velkou péči a úsilí, aby všechny informace v knize obsažené týkající se dávkování léků a forem jejich aplikace odpovídaly stavu vědy v okamžiku vydání. Nakladatel však za údaje o použití léků, zejména o jejich indikacích, kontraindikacích, dávkování a aplikačních formách, nenese žádnou odpovědnost, a vylučuje proto jakékoli přímé či nepřímé nároky na úhradu eventuálních škod, které by v souvislosti s aplikací uvedených léků vznikly. Každý uživatel je povinen důsledně se řídit informacemi výrobců léčiv, zejména informací přiloženou ke každému balení léku, který chce aplikovat.

Ochranné obchodní známky (chráněné názvy) léků ani dalších výrobků nejsou v knize zvlášť zdůrazňovány. Z absence označení ochranné známky proto nelze vyvozovat, že v konkrétním případě jde o název nechráněný.

Toto dílo, včetně všech svých částí, je zákonem chráněno. Každé jeho užití mimo úzké hranice zákona je nepřípustné a je trestné. To se týká zejména reprodukování či rozšiřování jakýmkoli způsobem (včetně mechanického, fotografického či elektronického), ale také ukládání v elektronické formě pro účely rešeršní i jiné. K jakémukoli využití díla je proto nutný písemný souhlas nakladatele, který také stanoví přesné podmínky využití díla. Písemný souhlas je nutný i pro případy, ve kterých může být udělen bezplatně.

Samuel Vokurka, Jan Hugo: MODERNÍ MOLEKULY V ONKOLOGII

© Samuel Vokurka, 2019

© Maxdorf, 2019

Illustrations © Jan Hugo, 2015–2019

Cover layout © Maxdorf, 2019

Cover photo © iStockphoto.com / monsitj

Vydal Maxdorf s. r. o., nakladatelství odborné literatury, Na Šejdru 247/6a, 142 00 Praha 4

e-mail: info@maxdorf.cz, internet: www.maxdorf.cz

Jessenius® je chráněná značka [No. 267113] označující publikace určené odborné zdravotnické veřejnosti

Odpovědný redaktor: **Ing. Veronika Pátková**

Jazyková redakce: **Mgr. Irena Kratochvílová, Mgr. Zuzana Samohylová**

Ilustrace a texty v ilustracích: **MUDr. Jan Hugo**

Chemické vzorce: **Mgr. Tereza Janková**

Obálka: **MUDr. Jan Hugo**

Sazba: **Mgr. Tereza Janková, Blanka Filounková**

Tisk: Books Print s.r.o.

Printed in the Czech Republic

ISBN 978-80-7345-608-5

*Mladým onkologům,
nám všem.*

OBSAH

Editorial	11
Vybrané upřesnění pojmů	13
Poznámky k hodnocení hepatální a renální dysfunkce	14
Poznámka k ilustracím molekulárních mechanismů	16
1 Abemaciclib	19
2 Abirateron	23
3 Afatinib	27
4 Aflibercept	31
5 Alectinib	35
6 Alemtuzumab	38
7 Atezolizumab	41
8 Avelumab	44
9 Axitinib	47
10 Bevacizumab	51
11 Blinatumomab	55
12 Bortezomib	59
13 Brentuximab vedotin	63
14 Cabozantinib	67
15 Carfilzomib	71
16 Cetuximab	75
17 Cobimetinib	79
18 Crizotinib	83
19 Dabrafenib	87
20 Daratumumab	91

21	Dasatinib	95
22	Denosumab	99
23	Doxorubicin – lipozom-enkapsulovaný-nepegylovaný	103
24	Doxorubicin – lipozom-enkapsulovaný-pegylovaný	106
25	Durvalumab	109
26	Enzalutamid	112
27	Erlotinib	116
28	Everolimus	120
29	Gefitinib	124
30	Ibrutinib	127
31	Idelalisib	131
32	Imatinib	135
33	Inotuzumab ozogamicin	139
34	Ipilimumab	142
35	Lanreotid	146
36	Lapatinib	149
37	Lenalidomid	152
38	Lenvatinib	156
39	Mifamurtid	160
40	Nab-Paclitaxel	162
41	Nilotinib	165
42	Nintedanib	169
43	Nivolumab	173
44	Obinutuzumab	177
45	Octreotid depot	180
46	Olaparib	184
47	Olaratumab	188
48	Osimertinib	190
49	Palbociclib	194

50	Panitumumab	198
51	Panobinostat	202
52	Pazopanib	205
53	Pembrolizumab	209
54	Pertuzumab	213
55	Pomalidomid	217
56	Radium-223	220
57	Ramucirumab	224
58	Regorafenib	228
59	Ribociclib	232
60	Rituximab	236
61	Sorafenib	240
62	Sunitinib	244
63	Temsirolimus	248
64	Trametinib	251
65	Trastuzumab	254
66	Trastuzumab emtansin	258
67	Trifluridin/Tipiracil	262
68	Vemurafenib	264
69	Venetoclax	268
70	Vismodegib	272
	Literatura k ilustracím	277
	Přehled použitých zkratk	281
	Medailonky autorů	286
	Rejstřík	288

EDITORIAL

a definice moderní molekuly v onkologii

Označit molekulu onkologického léčiva jako moderní znamená vnímat ji obecně jako novinku v aktuálním období. Můžeme ale také hodnocení pojmout ze širšího úhlu pohledu, ve vícero souvislostech, a pak lze podle mého názoru označit jako moderní i takovou molekulu, která je s ohledem na svůj specifický charakter a mechanismus účinku nadále, i když již řadu let, nositelkou významného, poměrně specifického a omezeně nahraditelného klinického efektu. Při rychlém tempu vývoje a nástupu nových léčiv je však zřejmé, že platnost výše uvedených definic bude mít v jednotlivých případech jasná časová omezení, a některé nyní moderní molekuly budou dříve či později odsunuty ze svých zárných pozic, např. z důvodu překonané účinnosti anebo bezpečnosti, jakkoliv mnohé se budou moci při případné zpětné rekapitulaci pyšnit tím, že byly alespoň moderní ve své době.

Tato monografie by měla být vnímána jako základní pomůcka a jakási první pomoc ve smyslu poskytnutí rychlého přehledu podstatných údajů na malém prostoru. Přál bych si, aby texty doprovázené ilustracemi MUDr. Jana Huga, poskytly klinikovi snazší orientaci v charakteristikách vybrané molekuly, mechanismu jejího působení, možných přínosech i rizicích, včetně uvedení dávkování a realizace aplikace s důležitými upozorněními. Použité údaje vycházejí z dat studií, SPC produktů i doporučení odborných společností, ale není cílem a ani nelze je tímto jakkoliv zastupovat. Je tak ovšem nutné počítat i s neustálým vývojem a případnou změnou v některých indikacích a aplikacích jednotlivých molekul, tedy i s relativní pomíjivostí částí uvedených údajů v běhu času. Přes všechna tato omezení jsem si však jist, že mnohým bude kniha velkým přínosem pro denní praxi a pro přiblížení jinak ne vždy snadno uchopitelných vazeb a působení moderních onkologických molekul na buněčné úrovni.

V Plzni, duben 2019

Prof. MUDr. Samuel Vokurka, Ph.D.

VYBRANÉ UPŘESNĚNÍ POJMŮ

Biologická léčba a léčiva, bioterapie: léčba využívající léčiva charakteru velkých proteinových molekul (makromolekul). Některé molekuly, resp. makromolekuly, mohou být součástí tzv. cílené léčby (viz níže), jiná mají spíše obecnější účinek jako např. interferony. Léčiva této skupiny mohou být ale také součástí imunoterapie (viz níže).

Cílená léčba (terčová, targeted therapy): léčba využívající léčiva, které na základě znalostí patofyziologie jednotlivých nádorových onemocnění působí cíleně do konkrétní struktury anebo mechanismu ovlivňujícího nádorové onemocnění (např. buněčný receptor, nitrobuněčný enzym, novotvorba cév, modulace protinádorové imunity, aj.). Cílená léčba a léčiva tedy cílí svůj protinádorový účinek přímo na nádorovou buňku nebo na nádorové mikroprostředí, stroma, či mechanismy imunitního systému, které se na nádorové patogenezi podílejí. Do skupiny cílené léčby lze z pohledu charakteru molekuly řadit jak např. velké molekuly (makromolekuly biologické léčby – viz výše) tak malé molekuly charakteru např. inhibitorů protein-kináz, či inhibitorů proteazomu, ale své místo zde mají i zástupci hormonální terapie a další.

Imunoterapie: léčba zahrnující léčiva nebo procesy, které jsou součástí nebo ovlivňují protinádorovou imunitu – např. necílené imunomodulační interleukiny a interferony, nescifické vakcíny, ale také cílené inhibitory kontrolních (tzv. checkpoint) bodů imunitní tolerance, cílené monoklonální protilátky s vazbou na antigen (receptor) nádorových buněk nebo s antiangiogenním či osteomodulačním efektem, ale patří sem také léčba s využitím alogenní transplantace krvetvorných buněk.

Poznámka k ilustracím molekulárních mechanismů

Molekuly uvedené v této knize jsou ve své většině výsledkem výzkumu vycházejícího z detailního poznání a pochopení nitrobuněčných signalizačních procesů. Molekulární a buněčná biologie prodělala v průběhu jedné generace tak rychlý vývoj, že bylo prakticky nemožné absorbovat do výuky lékařů (pre- i postgraduální) víc než základní principy. Vzniká tak rozpor, který mnozí z nás pocítují – spolu s novými molekulami k nám promlouvá nový, lékařům těžko srozumitelný jazyk, jehož slova sice známe, ale význam nám často uniká. Redukujeme tak často naši představu o léku na verbální „farmakoterapeutické minimum“: *účinná látka–firemní název–indikace*.

Hlavním cílem ilustrací molekulárních mechanismů v této knize je *usnadnit zapamatování pomocí vizualizace*. Rádi bychom ono minimum doplnili alespoň jedním vizuálním prvkem. K tomu by mělo sloužit didaktické zjednodušení, místo kompletního uvádění signálních drah se všemi rozvětveními se obvykle zaměřujeme na určitý detail, který má šanci čtenáři „uvíznout v paměti“. U většiny proteinů je dnes známa nejen velikost a lokalizace, ale obvykle i pravděpodobný tvar. Věříme, že k zapamatování přispěje rovněž respektování strukturních charakteristik klíčových molekul, i když schematické a ne vždy důsledné. V řadě případů se však – z prostorových důvodů či pro přehlednost – nevyhneme prostým rámečkům.

Technické poznámky na závěr: a) styl ilustrací i řada grafických celků vychází z edice *Moderní farmakoterapie* vydávané v nakladatelství Maxdorf od roku 2015; b) zkratky použité v ilustracích jsou spolu se zkratkami ze základního textu uvedeny vždy na konci příslušné kapitoly.

MUDr. Jan Hugo

ABECEDNÍ PŘEHLED JEDNOTLIVÝCH MOLEKUL

1 ABEMACICLIB

▶ MINIMUM PRO PRAXI

- » Typ látky: malá molekula
- » Podání: perorální
- » Hlavní indikace: karcinom prsu
- » Obchodní název: **Verzenio**

Definice

- Malá molekula cílené léčby – inhibitor cyklin-dependentní kinázy 4 a 6 (CDK4/6).

Mechanismus účinku

- Cyklindependentní kinázy 4 a 6 jsou součástí signalizačních drah stimulačních buněčné dělení. Jsou aktivovány vazbou cyklinu D a buněčný cyklus z fáze G1 do S aktivují prostřednictvím fosforylace tumor-supresorového proteinu Rb (retinoblastoma protein).
- Inhibitor CDK4/6 blokuje fosforylaci Rb proteinu, což vede k významnému snížení proliferace buněk (zabránění přechodu z fáze G1 do fáze S buněčného cyklu).
- V kombinaci s antiestrogeny dochází k výraznějšímu antiproliferačnímu efektu.

Indikační oblasti

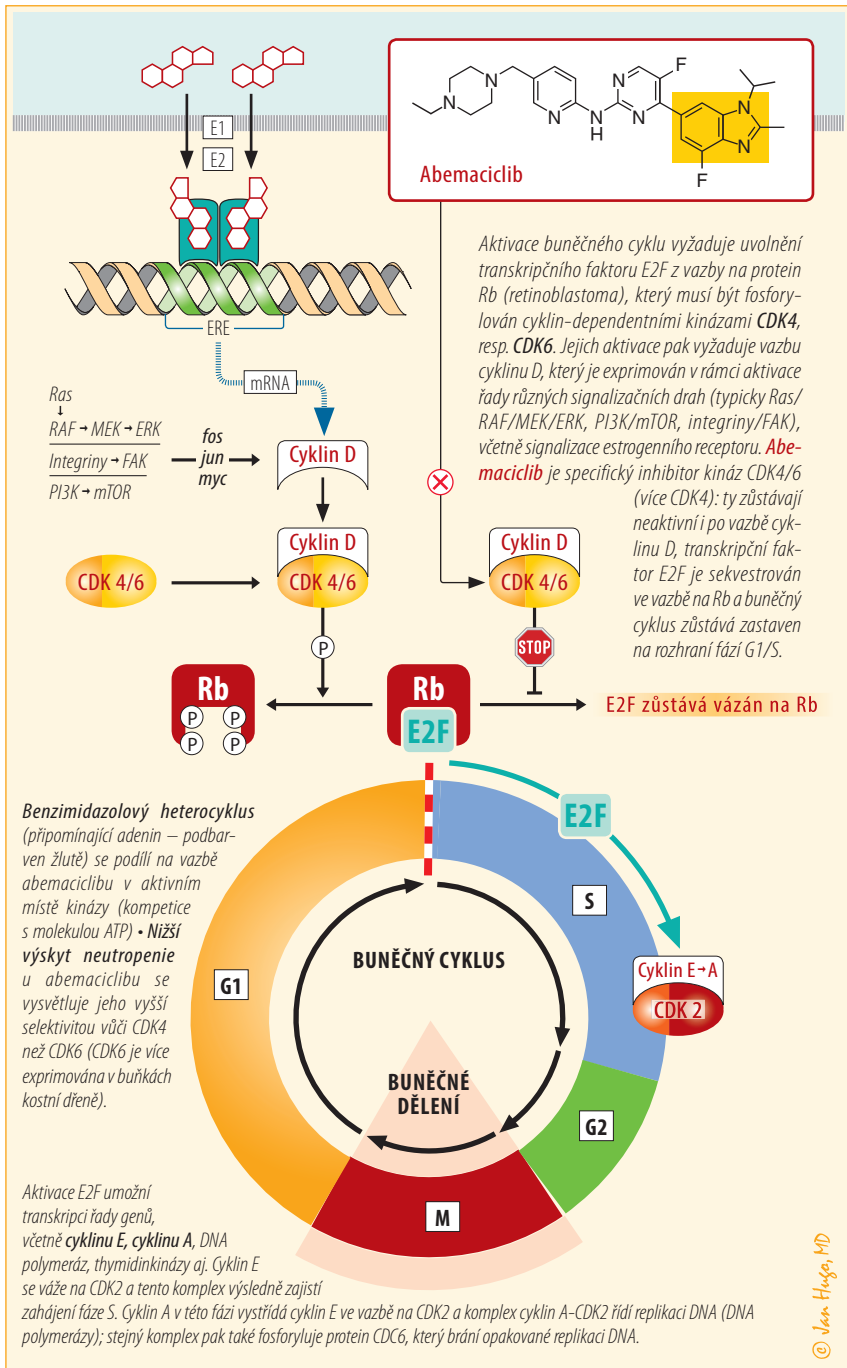
- **Karcinom prsu** – lokálně pokročilý, metastazující, postmenopauzální stav, HR+/HER2–

Kontraindikace

- Hypersenzitivita na léčivo.

Metabolismus

- Metabolismus dominantně v játrech, vliv cytochromu CYP3A; eliminace převážně do stolice, menší podíl renálně.



© Jan Hájek, MD

Interakce

- **Může zvýšit plasmatické koncentrace řady dalších léčiv**, nemá se podávat současně s alfuzosinem, amiodaronem, chinidinem, kvetiapinem, pimozidem, ergotaminem, dihydroergotaminem, cisapridem, lovastatinem, simvastatinem, sildenafilem, midazolamem či triazolamem; u řady dalších léčiv je třeba klinické sledování
- **Expozici léku mohou zvyšovat inhibitory CYP3A4**: např. antimykotika ze skupiny azolů, ATB (makrolidy), specifická antivirotika, verapamil, grapefruitový džus.
- **Expozici léku mohou snižovat induktory CYP3A4**: např. rifampicin, fenytoin, třezalka tečkovaná nebo karbamazepin.

Aplikace a dávka

- **Standardní dávka** 150 mg 2× denně, p.o. tablety, ve stejný čas a stejné vazbě s jídlem nebo na lačno. U mírné a středně těžké poruchy funkce ledvin a jater není redukce dávky nutná. (Kombinace s inhibitory aromatázy nebo fulvestrant).
- **Pokud je vynechána dávka**, nebo pokud pacientka dávku vyzvrací, pak podat až další plánovanou (nenahrazovat dávku).
- **Redukce, přerušování, ukončení** – reagovat dle tíže nežádoucích účinků a především hematologické toxicity (neutropenie), hepatotoxicity a intenzity průjmů, redukce na 100 případně až 50 mg 2× denně.
- **Pozor** – lékové interakce, silné inhibitory CYP3A4 redukce dávky až na 50 mg 1× denně, při těžké poruše jater redukce dávky až na 50 mg 1× denně.

Hlavní rizika

- Kromě únavnosti, případně kožní vyrážky, ale také různého stupně alopecie se objevují také tato významná rizika:
 - ~ **Krvetvorba** – rozvoj neutropenie s těžšími stupni zhruba u čtvrtiny, současně je zvýšené riziko infekcí.
 - ~ **GIT a dutina ústní** – nechutenství, zvracení, nevolnost (cca 30 %), průjmy (cca 80 %).

Praktická upozornění

- Pravidelné kontroly krevního obrazu (diferenciálního rozpočtu) a biochemie (včetně jaterních testů) à 1 měsíc alespoň první 4 měsíce, v úvodních dvou měsících krevní obraz à 2 týdny.
- Antidiarhoika (např. loperamid) při rozvoji průjmů.

▶ OBECNĚ OČEKÁVANÝ PŘÍNOS PRO PACIENTKU

S individuálním ohledem na vstupní parametry a jednotlivé indikace lze v kombinované léčbě rámcově očekávat efekt v podobě významného přispění k prodloužení doby do progresu o 1,5 až téměř o dvojnásobek oproti placebu a zvýšení podílu pacientek s dosaženou objektivní odpovědí na léčbu nebo stabilizací onemocnění.

Odkaz

1. EMA, Souhrn údajů o přípravku – Verzenios, https://www.ema.europa.eu/en/documents/product-information/verzenios-epar-product-information_en.pdf

Zkratky

CDK4/6 – cyklin-dependentní kináza 4, resp. 6; CYP – cytochrom P450; E2F – transkripční faktor schopný vazby na kontrolní úsek adenovirového časného genu E2 (E = early); ERE – estrogen responsive element; ERK – extracellular signal-regulated kinase (obvykle = MAPK); FAK – focal adhesion kinase; HR+ – hormonální receptor pozitivní; MAPK – mitogen-activated protein kinase; MEK – MAPK/ERK kinase; mTOR – mammalian target of rapamycin (někdy nově „mechanistic“ target); PI3K – fosfatidylinositol-3-kináza (phosphatidylinositol-3-kinase); RAF (b-RAF či BRAF) – kináza nadřazená MEK (původně Rapidly Accelerated Fibrosarcoma); Rb – retinoblastoma protein

2 ABIRATERON

▶ MINIMUM PRO PRAXI

- » Typ látky: malá molekula
- » Podání: perorální
- » Hlavní indikace: karcinom prostaty
- » Obchodní název: **Zytiga**

Definice

- Malá molekula cílené léčby (terčové, targeted therapy) charakteru selektivního inhibitoru enzymu 17α -hydroxylázy (resp. CYP17; cytochrom P450-17; 17α -hydroxyláza/C17,20-lyáza), zásadního pro gonadální a extragonadální syntézu androgenů, respektive testosteronu.

Mechanismus účinku

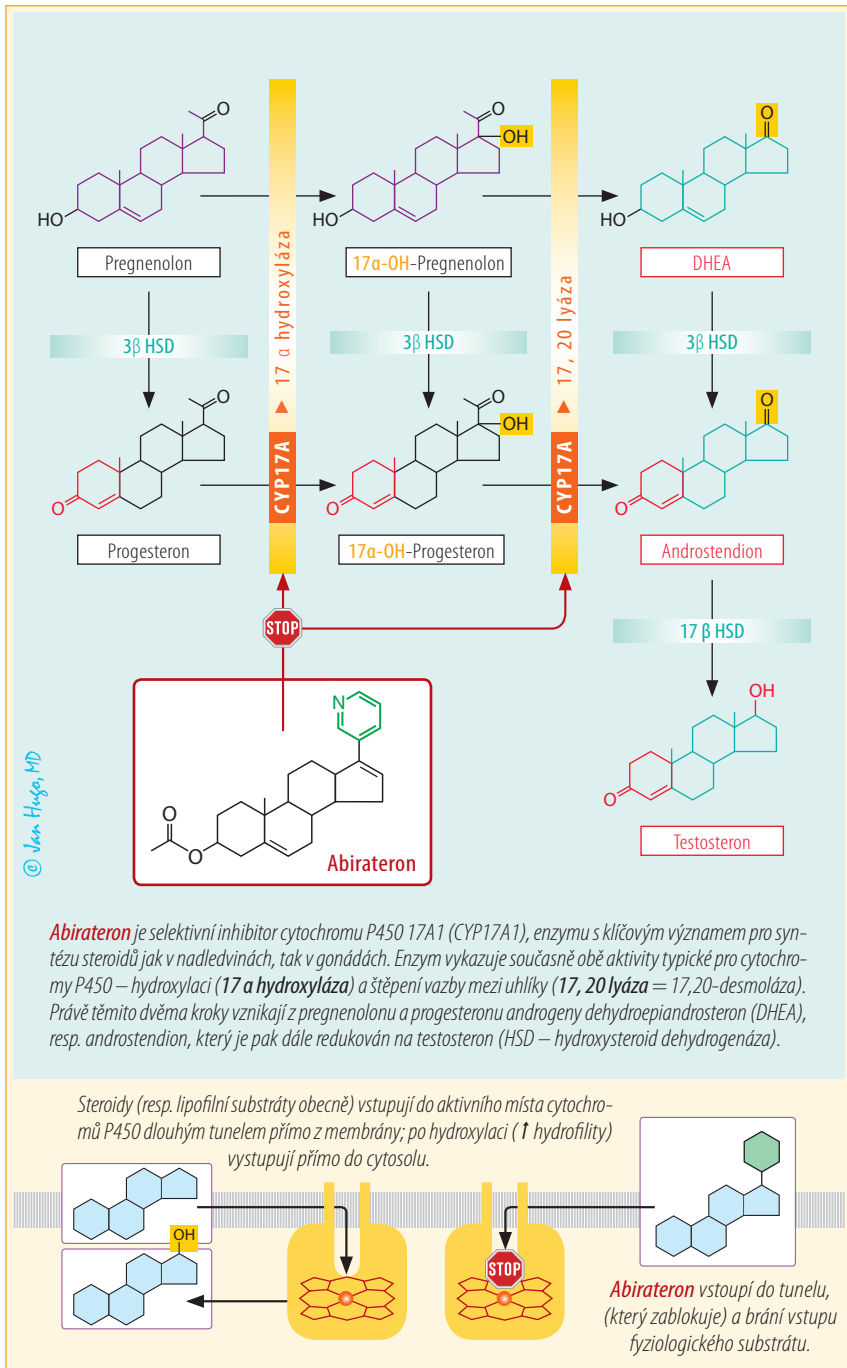
- Enzym 17α -hydroxyláza (resp. CYP17) je nutný pro syntézu androgenů ve varlatech, nadledvinách i tkáni karcinomu prostaty. Katalyzuje přeměnu pregnenolonu a progesteronu na prekurzory testosteronu – DHEA (dehydroepiandrosteron) a androstendion.
- Abirateron inhibuje CYP17 a ovlivňuje tak produkci androgenů i mimo gonády v nadledvinách nebo v tumoru.
- Snižuje testosteron a jiné androgeny v séru na hladiny nižší, než kterých je dosaženo samotnou orchiektomií nebo farmakologickou androgenní blokádou. Tím potlačuje dostupnost zásadního substrátu pro proliferaci nádorových buněk karcinomu prostaty.
- Vedlejším účinkem je zvýšená produkce mineralokortikoidů nadledvinami.

Indikační oblasti

- **Karcinom prostaty** – vysoce rizikový, metastatický, hormonálně senzitivní, kastrálně rezistentní, v kombinaci s prednisonem, s androgenní blokádou.

Kontraindikace a obezřetnost

- Hypersenzitivita na léčivo.
- Závažná hepatopatie.
- Výrazná opatrnost u pacientů s anamnézou kardiovaskulárního onemocnění a rizikovými faktory.



Metabolismus

- Užívání s jídlem mění velmi variabilně absorpci. Metabolizován hlavně hepatálně, vliv cytochromů CYP3A4, CYP2D6 a CYP2D8, eliminace dominantně do stolice. U mírné hepatální dysfunkce není nutná úprava dávky – jinak riziko.

Interakce

- **Možnost četných lékových interakcí a nutnosti úpravy dávek léků** (např. metoprolol, propranolol, haloperidol, propafenon, kodein, oxykodon a tramadol).
- **Koncentraci léku v krvi mohou snižovat induktory CYP3A4:** např. dexamethason, karbamazepin, fenytoin, třezalka tečkovaná.

Aplikace a dávka

- **Standardní dávka** 1000 mg 1× denně, p.o. tablety, ve stejnou denní dobu, nalačno (v kombinaci s prednisonem a androgen deprivační léčbou). U mírné jaterní nebo mírné až středně těžké renální dysfunkce není nutná úprava dávky.
- **V případě vynechání dávky** podat až další plánovanou dávku.
- **Redukce, přerušeni, ukončení** – reagovat podle tíže nežádoucích účinků, a především při hypertenzi, hypokalemii, hepatopatii.
- **Pozor** – lékové interakce, hepatopatii, kardiovaskulární rizika.

Hlavní rizika

Kromě rizik a nežádoucích účinků vázaných na komedikaci s kortikoidem, kastranční stav a možnost prodloužení QT intervalu se objevují následující významné vedlejší účinky:

- **Elepace mineralokortikoidů** – rozvoj hypertenze, hypokalemie, retence tekutin (zhruba u 20 %) s rizikem kardiologických komplikací. Ke snížení rizika komplikace doporučena komedikace s prednisonem (navodí negativní zpětnou vazbu ovlivní sekreci ACTH).
- **Hepatotoxicita** – pozor při hepatopatii v anamnéze, riziko závažného vzestupu transamináz a bilirubinu (do 10 %).
- **Jiné** – vzácněji myopatie, rhabdomyolýza.
- **Pozor** – hypokortikalismus při ukončení dlouhodobé léčby s prednisonem nebo při rozvoji stresové situace.

Praktická upozornění

- Pravidelné kontroly biochemie, především jaterních testů a minerálů, v úvodu častěji (až 2 týdny po dobu 3 měsíců) a dále 1× měsíčně.
- Kontroly krevního tlaku, případně kardiologická vyšetření dle nálezů a klinického stavu.

► **OBECNĚ OČEKÁVANÝ PŘÍNOS PRO PACIENTA**

S individuálním ohledem na jednotlivé indikace a další parametry lze rámcově očekávat oproti placebo významný přínos ve zmírnění bolestí, snížení rizika kostních příhod, prodloužení doby do progresu nemoci a potřeby zahájení další linie léčby s následně prodloužením celkového přežití. Přispívá k chronicitě průběhu onemocnění s karcinomem prostaty.

Odkazy

1. SÚKL, Souhrn údajů o přípravku (SPC) – Zytiga, <http://www.sukl.cz/modules/medication/search.php>
2. Studie PCR3011, COU-AA-301, COU-AA-302.

Zkratky

CYP – cytochrom P450; DHEA – dehydroepiandrosteron; HSD – hydroxysteroid dehydrogenáza