

Cílená léčba versus klasická cytostatika

Roman Goněc^{1,2}, Šárka Kozáková¹

¹Ústavní lékárna, Masarykův onkologický ústav, Brno

²Farmaceutická fakulta, Veterinární a farmaceutická univerzita v Brně

Cílená léčba představuje vedoucí odvětví onkologického výzkumu. Poznávání molekulárních jevů, které stojí za nádorovými procesy, umožňuje používat léčiva, proti těmto procesům cíleně zaměřená. Jde buď o monoklonální protilátky, tj. látky proteinové struktury, nebo o small drugs, menší chemické molekuly. V obou případech je jejich cílem protein exprimovaný nádorovou buňkou. I klasická cytostatika si zachovávají své místo v terapii onkologických onemocnění. Jednak proto, že s jejich podáváním je velké množství zkušeností, jednak proto, že u některých diagnóz nejsou zatím jejich nástupci z nových skupin k dispozici. Vlastnosti obou skupin se pak spojují v konjugovaných molekulách, kdy se toxicky působící konvenční molekula díky vazbě na monoklonální protilátku nebo small drug dopraví v těle přímo do nádorové buňky.

Klíčová slova: cílená léčba, cytostatika, monoklonální protilátka, small drug, konjugovaná molekula.

Targeted therapy versus conventional cytostatics

Targeted therapy represents leading branch of oncological research. Understanding of molecular phenomena that stand behind cancer processes enables us to use drugs that are targeted against these processes. Either monoclonal antibodies, e.g. protein molecules, or small drugs, i.e. smaller chemical entities are involved. In both cases, the target is protein molecule expressed by tumour cell. Conventional cytostatics play still major role in the therapy of oncological diseases. This is based on much experience with their use as well as the fact that for some diagnoses there have not been any targeted drugs available yet. The properties of both groups are united in conjugated molecules, where toxic conventional cytostatic thanks to the bond with a monoclonal antibody or small drug can be transported directly to the tumour cell within the body.

Key words: targeted therapy, cytostatics, monoclonal antibody, small drug, conjugated molecule.

Onkologie 2014; 8(5): 231–233

Klasická cytostatika a cílená terapie

Mechanismus účinku cytostatik, která bychom mohli nazvat klasickými nebo konvenčními, spočívá v blokování buněčného cyklu. Zasahují v jeho konkrétním místě a dokáží tak zastavit dělení buněk. Nejen buněk nádorových, ale i jiných, pro které je rychlé dělení charakteristické, především buněk slizničních a krvetvorných. Takový zásah vede k celé řadě nežádoucích účinků, více závažných, ale i takových, které zdraví pacienta přímo neohrožují, ale mohou mít nepříznivý vliv na jeho kvalitu života. Konvenční cytostatika jsou pestrá skupina látek. Celá řada rostlinných produktů má cytotoxický účinek a buď přímo tyto látky nebo jejich stabilnější a/nebo účinnější deriváty se používají u onkologických diagnóz. Antimetabolity, látky odvozené od látek tělu vlastních, byly vyvinuty cíleně a spolu s alkylačními látky patří k nejstarším cytostatikům. K cytostatikům patří i některá antibiotika, tento souhrnný název ale zahrnuje různorodou skupinu látek, od antracyklinů po polypeptidy.

Cílená léčba je produktem posledních desetiletí. Snaha působit pouze na rakovinné buňky a jejich metabolické procesy vedla k širšímu využití dvou naprosto odlišných skupin – monoklonálních protilátek a small drugs. Ovlivňování

pouze nádorových buněk vede k nižší toxicitě a umožňuje účinnější medicínský zásah. Výraz biologická léčba může být zavádějící, protože zahrnuje nejen monoklonální protilátky, ale i vakcíny a imnomodulátory, tj. látky proteinového charakteru. Nezahrnuje ale small drugs, i když některé z nich, stejně tak jako celá řada konvenčních cytostatik, jsou biologického původu.

Monoklonální protilátky

Jedná se o velké proteinové molekuly, které působí proti receptorům, jež jsou exprimované na nádorových buňkách. Vzhledem k jejich charakteru je nezbytné je podávat intravenózně. Protože byly vyvinuty proti zcela konkrétním receptorům, je jejich účinek podmíněn existencí těchto receptorů na nádorových buňkách konkrétního pacienta. Účinek bývá často podmíněn i konkrétními mutacemi dalších proteinů, aby bylo vůbec možné docílit léčebné odpovědi. S rostoucím objemem dat získaných od pacientů, se daří tyto faktory postupně zpřesňovat, např. nedávné zjištění, že kromě dosud stanovené k-ras mutace v exonu 2 má prediktivní význam pro úspěšnou léčbu protilátkami proti epidermálnímu růstovému faktoru (EGFR) i existence mutací k-ras v exonech 3 a 4 a n-ras v exonech 2, 3 a 4 (1). Obdobnou strukturu i me-

chanismus účinku jako monoklonální protilátky mají i fúzní proteiny, např. aflibercept.

Small drugs

Jako small drugs se označují molekuly s molekulovou hmotností řádově nižší než mají proteiny. Pokud jde o small drugs v terapii nádorů, většinu z nich je díky jejich nízké molekulové hmotnosti možné podávat perorálně. To sice zvyšuje komfort pacienta, ale vážně ohrožuje jeho compliance, která může při několikaleté léčbě výrazně klesnout (2, 3). Protože je vývoj i výroba těchto tzv. small drugs jednodušší, rychlejší a tím i levnější než u monoklonálních protilátek, jejich počet v posledních letech výrazně vzrostl. Je to patrné i ze srovnání registrovaných a hodnocených monoklonálních protilátek a small drugs (tabulka 1 a 2). Small drugs používané v terapii nádorů se svými mechanismy účinků řadí mezi kinázové inhibitory, látky působící na regulační procesy v nádorových buňkách. Jestli jsou vhodné pro léčbu konkrétního nádoru lze zjistit na základě rozboru konkrétních genů rakovinné buňky. Podobně jako u monoklonálních protilátek je pak ve většině případů existence konkrétní mutace podmínkou úspěšné léčebné odpovědi. Nevýhodou je to, že buňka často disponuje alternativními signálními drahami, kterými může svou

Tabulka 1. Monoklonální protilátky registrované, nebo v aktivních klinických hodnoceních fáze III¹

Registrované přípravky	Přípravky ve fázi III
Alemtuzumab	Bavituximab
Bevacizumab	Blinatumomab
Brentuximab vedotin	Clivatuzumab tetraxetan
Catumaxomab	Elotuzumab
Cetuximab	Girentuximab
Denosumab	Inotuzumab ozogamicin
Ibritumomab tiuxetan	Lambrolizumab
Ipilimumab	Moxetumomab pasudox
Mogamulizumab ²	Necitumumab
Obinutuzumab	Nimotuzumab
Ofatumumab	Nivolumab
Panitumumab	Onartuzumab
Pertuzumab	Ramucirumab
Racotumomab ³	Rilotumumab
Rituximab	Zalututumab
Tositumomab ⁴	
Trastuzumab	
Trastuzumab emtansin	

¹ – Aktivní studie fáze III podle www.clinicaltrials.gov, stav ke 14. 2. 2014

² – Registrace jen Japonsko

³ – Registrace jen Argentina a Kuba

⁴ – Předpokládán konec ukončení výroby pro ne-rentabilitu v roce 2014

proliferaci a dělení regulovat a tak u některých látek dochází časem ke vzniku rezistence. Typickým příkladem účinku podmíněného mutací je nemalobuněčný karcinom plic. Pokud u pacientova EGFR existuje delece exonu 19 nebo bodová mutace L858R exonu 21, bude pacient profitovat z léčby erlotinibem nebo gefitinibem. V opačném případě zůstávají standardem konvenční platino-vá cytostatika (4). Zastoupení těchto mutací v populaci je častější u žen a nekuřáků, četnost mutací zjišťovaná u vzorku českých pacientů odpovídá údajům získaným v rámci Evropy (5).

Společným rysem většiny inhibitorů tyrosinkináz je to, že se metabolizují přes systém cytochromu C450, co vede k interakcím s celou řadou léčiv, především některých antibiotik a antivirotik. Nezanedbatelné jsou i interakce, které byly dříve připisované grapefruitům. Poslední dobou se podařilo tyto interakce kvalifikovat i kvantifikovat. Aktivním agens jsou furanokumariny, které se vyskytují kromě grapefruitu i v dalších citrusích a konzumace přesahující 200 ml šťávy denně už může významně pozměnit farmakokinetiku podávaných léčiv (6).

Rozdíly v nežádoucích účincích

Vzhledem k tomu, že konvenční cytostatika se používají celá desetiletí, existuje velké množ-

ství informací o jejich podávání a nežádoucích účincích. Celé skupiny léčiv byly vyvinuty, aby dokázaly tyto nežádoucí účinky snížit, nebo jim zcela zamezit. Standardní součástí léčebných protokolů se tak staly kortikoidy, diuretika, antiemetika a růstové faktory podporující činnost krvetvorných buněk.

Protilátky se připravují pomocí genového inženýrství a může se jednat o protilátky zcela nebo částečně humanizované. I zcela humanizované proteiny může organismus vnímat jako látku tělu cizí a mezi nežádoucími účinky tak najdeme různé formy alergických reakcí. Největší nebezpečí hrozí při prvním podání, a proto je standardem pacienta po prvním podání delší dobu sledovat. Riziko lze snížit podáním kortikoidů a antihistaminik v rámci primární prevence. Při prvním podání se také ve většině případů doporučuje delší doba podávání infuze, kterou lze při dalších podáních, pokud k alergickým projevům nedošlo, zkracovat.

Příkladem nežádoucích účinků, které mohou ovlivnit kvalitu života pacienta, jsou kardiiovaskulární účinky. Kardiotoxicita konvenčních cytostatik je už dlouho známá a v případě antracyklinů dostatečně ošetřená vyloučením rizikových pacientů z léčby, dodržováním kumulativní dávky a pravidelnými kontrolami. Ale i některé protilátky a tyrosinkinázové inhibitory mohou poškozovat kardiomyocyty a ovlivňovat srdeční funkci. Jde sice o relativně malý počet pacientů, ale vzhledem k jejich rostoucímu počtu bude absolutní počet takto zasažených pacientů vzrůstat. Pokud jde o kurativní léčbu, nebo léčbu, kde očekáváme několikaletou délku přežití, je nutné tuto toxicitu řešit. Bylo zjištěno, že multikinázové inhibitory jsou rizikovější než specifické inhibitory (7, 8).

Kvalitu života pacienta snižují i oční nežádoucí účinky. Byly popsány u skoro všech používaných konvenčních cytostatik a také u některých inhibitorů tyrosinkináz. K nejčastějším patří rozmazané vidění, keratitida, konjunktivitida, poruchy tvorby slz a motoriky okohybných svalů. Tyto příznaky lze při včasné odhalení léčit (9).

Nežádoucí účinky v dutině ústní jsou typické pro konvenční cytostatika, která působí toxicky na sliznice. U cílené léčby na tento typ nežádoucích účinků narážíme poměrně často, i když obvykle mají menší závažnost ve srovnání s konvenčními cytostatiky. Stomatitida a mukositis patří k častým nežádoucím účinnům u obou používaných mTOR inhibitorů. Přidání cetuximabu k radioterapii pravděpodobně zvyšuje závažnost mukositisy. U sorafenibu a sunitinibu byla popsána celá řada relativně málo závažných,

ale často se vyskytujících nežádoucích účinků na dutinu ústní a obdobné zkušenosti přinese asi i používání ostatních small drugs, u kterých jsou zatím k dispozici data od relativně malého počtu pacientů (10).

Rezistence

Jak konvenční, tak novější cytostatická léčba čelí některým společným překážkám. Nádory nejsou geneticky uniformní, proto u části pacientů jejich onemocnění na léčbu nereaguje. Cytostatika působí na nádor selektivním tlakem, což vede k podpoře růstu těch nádorových buněk, které jsou k léčivu resis-

Tabulka 2. Small drugs registrované nebo v aktivních hodnoceních fáze III⁵

Registrované přípravky	Přípravky ve fázi III
Afatinib	Apatinib
Axitinib	Buparlisib
Bosutinib	Cobimetinib
Cabozantinib	Dacomitinib
Crizotinib	Dinaciclib
Dabrafenib	Icotinib
Dasatinib	Idelalisib
Erlotinib	Lenvatinib
Everolimus	Lestaurtinib
Gefitinib	Masitinib ⁶
Ibrutinib	Neratinib
Imatinib	Niraparib
Lapatinib	Olaparib
Nilotinib	Orantinib
Pazopanib	Palbociclib
Ponatinib	Quizartinib
Radotinib ⁷	Rucaparib
Regorafenib	Selumetinib
Ruxolitinib	Tivantinib
Sorafenib	Tivozanib
Sunitinib	Trebananib
Temsirolimus	Veliparib
Trametinib	Vintafolid
Vandetanib	Volasertib
Vemurafenib	BMN673
Vismodegib	GDC-0199 (ABT199)
	IPI-145
	LDK378
	LEE011
	LGX818
	MEK162

⁵ – Aktivní studie fáze III podle www.clinicaltrials.gov, stav ke 14.2.2014

⁶ – Registrován pro veterinární použití

⁷ – Registrace jen Korea

tentní. Resistence může být podporována různými mechanismy, jako jsou mutace nebo amplifikace enzymů, na které léčiva mají působit, overexprese transportních mechanismů. Mechanismem účinku se mohou konvenční cytostatika a small drugs lišit, ale stále jde o tělu cizí chemické látky (11). Organizmus disponuje mechanismy, jak takovým látkám zabránit v průniku do buněk, např. multi-drug resistance associated protein, u něhož bylo zjištěno, že se u ovariálního karcinomu vyskytuje častěji u pacientek v pokročilejším stádiu nebo recidivujících (12). Kombinace různých látek nadále zůstává jednou z možností, jak proti resistenci bojovat. Dalším nepříznivým faktorem je vysoký tlak intersticiální tekutiny nádorové tkáně. Příčiny zvýšení tlaku nejsou přesně známy, dochází patrně ke změnám vlastností cévních stěn. Snižuje se průnik jakýchkoliv léčiv do nádoru, jak menších molekul, tak protilátek (13).

Konjugované molekuly

Do klinické praxe se pomalu dostávají i látky, která zastupují skupinu založenou na kombinaci obou skupin. Konjugovaná molekula se skládá z protilátky, která se naváže na receptor nádorové buňky a in situ uvolní navázanou cytotoxickou látku. Tou může být toxin (např. emtansin, vedotin) nebo chelatovaný radioaktivní atom (^{90}Y v ibritumomabu tiuxetanu). Používané látky jsou příliš toxické na to, aby bylo možné jejich systémové podání, řešením je právě cílení na nádorové buňky pomocí protilátek.

V hematologické praxi se užívá brentuximab vedotin, schválený v terapii relabujícího nebo refrakterního Hodgkinova nebo systémového anaplastického velkobuněčného lymfomu. Látka kombinuje protilátku proti buněčnému determinantu CD30 a toxin působící proti mikrotubulům, který se od nosné protilátky odštěpí v nitru nádorové buňky. Vedotin je látka odvozená od toxinu tichomořského plže *Dolabella auricularia* (14, 15).

V terapii solidních nádorů je z této skupiny k dispozici jediná látka – trastuzumab emtansin, kombinace protilátky proti HER2 receptoru a antimitoticky působícího toxinu. Emtansin je odvozený makrolid izolovaný z jihoamerických stromů rodu *Maytenus* užívaných v místní lidové medicíně. Trastuzumab emtansin prodlužuje dobu bez progresu a celkové přežití u pacientek ve srovnání s kombinací lapatinib-kapecitabin u pacientek s HER2 pozitivním metastatickým karcinomem prsu předléčených trastuzumabem a taxany. Ve srovnání s kombinací lapatinib-kapecitabin měl trastuzumab emtansin i lepší bezpečnostní profil (16, 17). Přidání pertuzumabu do této kombinace ukazuje nadějný výsledek. (19) Cytostatikum je možné konjugovat i s látkou ze skupiny small drugs, příkladem je u ovariálního karcinomu ve studii fáze III zkoušený vintafolid, složený z vinblastinu a látky, která se váže na folátový receptor (19).

Literatura

1. Tomášek J, Berkovcová J. Onkogeny RAS – prediktivní molekulární marker u kolorektálního karcinomu. *Klin onkol* 2013; 26(5): 366–367.
2. Noens L, van Lierde MA, et al. Prevalence, determinants, and outcomes of nonadherence to imatinib therapy in patients with chronic myeloid leukemia: the ADAGIO study. *Blood*. 2009; 113: 5401–5411.
3. De Both A, Kruse V, et al. Compliance with sunitinib treatment in patients with renal cell cancer. *ESMO* 2012. Abstract 1349.
4. Zhou CC, et al. Erlotinib versus chemotherapy as first-line treatment for patients with advanced EGFR mutation-positive non-small-cell lung cancer (OPTIMAL, CTONG-0802): a multicentre, open-label, randomised, phase 3 study. *Lancet Oncol*. 12, 735–742 (2011).
5. Fiala O, Pešek M, et al. Mutace genu EGFR u pacientů s pokročilým NSCLC. *Klin Onkol* 2012; 25(4): 267–273.
6. Bailey DG, Dresser G, Arnold JMO. Grapefruit-medication interactions: Forbidden fruit or avoidable consequences? *CMAJ* 2012. DOI: 10.1503/cmaj.120951.
7. Hasinoff BB. The cardiotoxicity and myocyte damage caused by small molecule anticancer tyrosine kinase inhibitors is correlated with lack of target specificity. *Toxicol Appl Pharmacol* 2010; 244: 190–195.
8. Jones AL, Barlow M, et al. Management of cardiac health in trastuzumab-treated patients with breast cancer: Updated United Kingdom National Cancer Research Institute recommendations for monitoring. *Br J Cancer* 2009. 100: 684–692.

9. Parul Singh, Abhishek Singh. Ocular adverse effects of anti-cancer chemotherapy and targeted therapy. *Journal of Cancer Therapeutics & Research* 2012, <http://www.hoajonline.com/journals/pdf/2049-7962-1-5.pdf>.

10. Watters AL, Epstein JB, Agulnik M. Oral complications of targeted cancer therapies: A narrative literature review. *Oral Oncology* 47 2011: 441–448.

11. Chabner BA, Roberts TG Jr. Timeline: Chemotherapy and the war on cancer. *Nat Rev Cancer* 2005; 5: 67–72.

12. Sedláková I, Laco J, et al. Proteiny rezistence a chemorezistence u pacientek s karcinomem ovaria. *Klin Onkol* 2012; 25(6): 457–463.

13. Jain RK. Transport of molecules in the tumor interstitium: a review. *Cancer Res* 1987; 47: 3039–3051.

14. Zinzani PL, Viviani S, et al. Brentuximab vedotin in relapsed/refractory Hodgkin's lymphoma: Italian experience and results of the use in the daily clinic outside clinical trials. *Haematologica*. 2013;98:xxx. Pre-published online. Doi: 10.3324/haematol.2012.083048.

15. Pro B, Advani R, et al. Brentuximab vedotin (SGN-35) in patients with relapsed or refractory systemic anaplastic large-cell lymphoma: results of a phase II study. *J Clin Oncol*. 2012; 30(18): 2190–2196.

16. Burris Hill, Rugo H, et al. Phase II study of the antibody-drug conjugate trastuzumab-DM1 for the treatment of human epidermal growth factor receptor 2 (HER2)-positive breast cancer after prior HER2-directed therapy. *J Clin Oncol* 2011; 29: 398–405.

17. Krop IE, LoRusso P, et al. A phase II study of trastuzumab emtansine in patients with human epidermal growth factor receptor 2-positive metastatic breast cancer who were previously treated with trastuzumab, lapatinib, an anthracycline, a taxane and capecitabine. *J Clin Oncol* 2012; 30: 3234–3241.

18. Lewis Phillips GD, Fields CT, et al. Dual Targeting of HER2-Positive Cancer with Trastuzumab Emtansine and Pertuzumab: Critical Role for Neuregulin Blockade in Antitumor Response to Combination Therapy. *Clin Cancer Res* 2014; 20: 456–468.

19. Dosio F, Milla P, Cattel L. EC-145, a folate-targeted Vinca alkaloid conjugate for the potential treatment of folate receptor-expressing cancers. *Curr Opin Investig Drugs*. 2010 Dec; 11(12): 1424–1433.

Článek přijat redakcí: 11. 3. 2014

Článek přijat k publikaci: 29. 9. 2014

Mgr. Roman Goněc

Ústavní lékárna, Masarykův onkologický ústav
Žlutý kopec 7, 656 53 Brno
roman.gonec@mou.cz
