

UNIVERZITA KARLOVA V PRAZE
FARMACEUTICKÁ FAKULTA V HRADCI KRÁLOVÉ
Katedra farmakologie a toxikologie

Moderní přístupy k léčbě nádorových onemocnění

Diplomová práce

Vedoucí diplomové práce: Prof. PharmDr. František Štaud, Ph.D.

Hradec Králové 2012

Lucie Hulová

„Prohlašuji, že tato práce je mým původním autorským dílem. Veškerá literatura a další zdroje, z nichž jsem při zpracování čerpal(a), jsou uvedeny v seznamu použité literatury a v práci řádně citovány. Tato práce nebyla použita k získání jiného či stejného titulu.“

„Tímto bych chtěla poděkovat panu Prof. PharmDr. Františkovi Štaudovi, Ph.D. za to, že se ujal mé diplomové práce jako vedoucí školitel a hlavně za to, že mi podával velmi cenné rady při konzultacích, za ochotu mi pomáhat a za velkou trpělivost, kterou se mnou měl. Dále bych chtěla poděkovat svým rodičům a všem mým blízkým za podporu ve studiu.“

Obsah

Obsah	4
Seznam zkratek	5
1. Úvod a cíl	8
2. Monoklonální protilátky	10
2.1. Registrované v ČR (registrace uvedené na SÚKL).....	14
2.1.1. Monospecifické.....	14
2.1.3. Konjugované	24
2.2. Registrované v zahraničí, ve vývoji	26
2.2.1. Monospecifické.....	26
2.2.2. Bispecifické.....	35
2.2.3. Konjugované	36
3. Inhibitory proteinů s tyrozinkinázovou aktivitou	38
3.1. Registrované v ČR (registrace uvedené na SÚKL).....	39
3.2. Registrované v zahraničí, ve vývoji	48
4. Inhibitory signálního přenosu	53
4.1. Registrované v ČR (registrace uvedené na SÚKL).....	53
4.2. Registrované v zahraničí, ve vývoji	55
5. Inhibitory proteasomu	57
6. Epigenetická cytostatika	60
7. Fotodynamická terapie.....	63
8. Diskuse.....	66
9. Závěr	67
Abstrakt.....	68
Abstract	69
Literatura.....	70

Seznam zkratek

A

ADCC	antibody dependent cellular cytotoxicity
ALL	akutní lymfatická leukemie
ALT	alanin transaminasa
AML	akutní myeloidní leukemie
AST	aspartat transamináza
AUC	plocha pod křivkou

B

Bcl2	B-cell lymphoma 2
B-CLL	B-chronická lymfatická leukemie
B-NHL	B- non-Hodgkinův lymfom

C

CDC	complement dependent cytotoxicity
CLL	chronická lymfocytární leukemie
C_{max}	maximální plazmatická koncentrace
CML	chronická myeloidní leukemie
CNS	centrální nervový systém
CT	computed tomography
CTLA4	cytotoxic T-Lymphocyte Antigen 4

D

DD	doporučená dávka
DNA	deoxyribonukleová kyselina

E

EGFR	epidermal growth factor receptor
EpCAM	epithelial cell adhesion molecule

F

FDA	Food and Drug Administration
FGFR	fibroblast growth factor receptor

G

GIST	gastrointestinální stromální nádory
GIT	gastrointestinální trakt
GO	gemtuzumab ozogamicin

H

HER2/NEU	human epidermal growth factor receptor 2
HLA-DR	human leukocyte antigens-DR

I

IGF1R	Insulin-like Growth Factor 1
IgG2	imunoglobulin G2
ICHS	ischemická choroba srdeční
I κ B	inhibitor of kappa B
IL-2	interleukin-2
IL-6	interleukin-6
IL-5	interleukin-5
IM	infarkt myokardu
INF- α	interferon α
IP	inhibitory protezomu

K

KRAS	kirsten rat sarcoma viral oncogene homolog
------	--

M

mTOR	mammalian target of rapamycin
MÚ	mechanismus účinku
MUC-1	mucin 1

N

NF κ B/NFKB1	nuclear factor of kappa light polypeptide gene enhancer in B cells
NHL	non-Hodgkin lymphoma
NK	natural killer
NSCLC	non small cell lung cancer
NÚ	nežádoucí účinky

P

Ph +	philadelpský chromozom
PSA	prostatický specifický antigen

R

RANKL	receptor activator of nuclear factor kappa-B ligand
RNA	ribonukleová kyselina

T

TKI	inhibitory tyrozinkináz
TRAIL/Apo2L	tumor necrosis factor related apoptosis-inducing ligand Apo2L
TRAIL-R1	tumor necrosis factor related apoptosis-inducing ligand R- 1
TRAIL-R2	tumor necrosis factor related apoptosis-inducing ligand R- 2

U

Ub	ubikvitin
UPS	ubikvitin - proteasomový systém

V

VEGF	vascular endothelial growth factor
------	------------------------------------

X

XIAP	X-linked inhibitor of apoptosis protein
------	---

1. Úvod a cíl

Při nádorových onemocněních dochází k nekontrolovatelnému růstu buněk. Příčiny tohoto jevu je možné nalézt na molekulární úrovni. K mutacím přispívá celá řada rizikových faktorů, které je možno shrnout do dvou velkých skupin. Mezi první skupinu patří faktory zevní, mezi které se řadí např. kouření, strava, infekce, ionizující a UV záření a různé chemické látky (např. azbest, benzen, dioxiny, aflatoxiny, aj.). Tyto zevní faktory se nazývají mutageny. Druhou skupinou jsou vlivy genetické, při nichž mají někteří jedinci poškozenou určitou část genu, kterou předávají svým potomkům.

Zmnožené a zmutované buňky se mohou šířit cestou hematogenní - krevní anebo lymfogenní, do okolních, ale i vzdálených tkání a orgánů. Tomuto procesu se říká metastázování. Pokud dojde k diagnostikování metastázy v těle pacienta, je to většinou charakteristikou pokročilého nádorového onemocnění a léčba je o to složitější.

Nádory se dělí do dvou základních skupin, a to na nádory benigní a maligní. Benigní nádory, pokud neutlačují určitý orgán, neohrožují pacienty bezprostředně na životě. Jsou často ohraničené, nikdy netvoří metastázy, k jejich léčbě stačí chirurgické odstranění nádoru. Mohou se vyskytovat v různých tkáních (svalová, pojivová, tuková, aj.). Mezi maligní řadíme ty nádory, které mají schopnost neoangiogeneze, tedy tvorby metastáz.

I přes pokroky moderní medicíny jsou bohužel nádorová onemocnění stále druhou nejčastější příčinou úmrtí (viz Tab. 1). Z tabulky vyplývá, že dochází k mírnému poklesu incidence, avšak úmrtnost zůstává na prakticky stejných datech.

Léčba nádorových onemocnění se stále vyvíjí. K nejstarším léčebným postupům patří chirurgické odstranění nádoru. S postupem času byla léčba směřována k chemoterapii, radioterapii a k hormonální léčbě. Nejnovější a v budoucnosti pravděpodobně velmi přínosnou se jeví biologická léčba.

Cílem mé diplomové práce je seznámení se s moderními přístupy v terapii nádorových onemocnění, mezi které se převážně řadí cílená terapie, zahrnující léčbu pomocí monoklonálních protilátek, inhibitorů tyrozinkináz, inhibitory proteasomu, dále například léčba epigenetickými cytostatiky a v poslední době i velmi používaná fotodynamická terapie.

Tab. 1 Incidence a úmrtnost na zhoubné nádory u mužů a žen v roce 2008 a 2009

Incidence ZN a novotvary in situ dg.C00-C97 a D00-D09 dle MKN-10	2008			2009		
	muži	ženy	celk.	muži	ženy	celk.
absolutní počet	39	38	77	40	37	78
incidence na 100 000 obyv.	299	242	541	903	943	846
standardizovaná incidence na 100 000 (podle evropského standardu)	768,6	719,3	743,5	794,2	710,4	751,5
	688,5	527,9	584,9	700,2	517,2	584,8

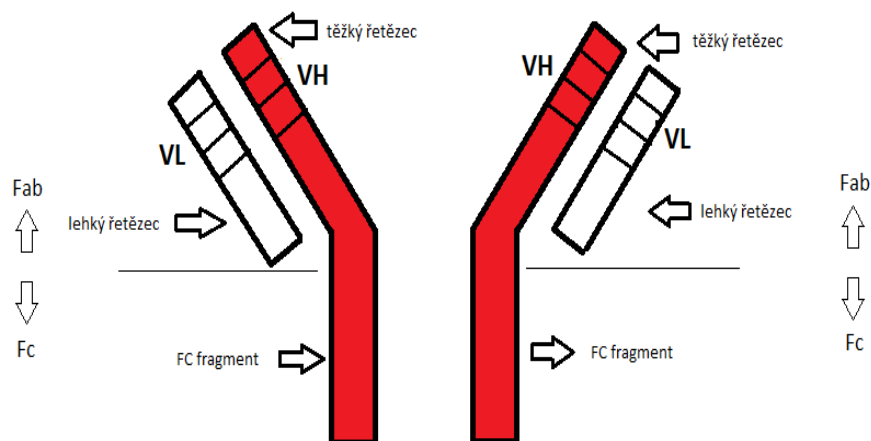
Úmrtnost na ZN dg. C00–C97 dle MKN-10	2008			2009		
	muži	ženy	celk.	muži	ženy	celk.
absolutní počet	15	12	27	15	12	27
Úmrtnost na 100 000 obyv.	333	238	571	498	182	680
standardizovaná úmrtnost na 100 000 (podle evropského standardu)	299,9	230,2	264,4	300,9	228,1	263,8
	269,1	152,9	200,9	265,8	148,4	197,4

Zdroj: <http://www.uzis.cz/>

2. Monoklonální protilátky

Monoklonální protilátky jsou jedny z nejpoužívanějších a nejstarších látek používaných k biologické léčbě. Byly objeveny Emilem von Behringem v 19. století. Jejich hlavní uplatnění v té době spočívalo v léčbě infekčních onemocnění. Pojem imunoterapie poprvé vyslovil německý vědec Paul Ehrlich. Rok 1974 je významným datem pro Cesara Milsteina a Georga F. Köhlera, kdy poprvé popsali přípravu monoklonálních protilátek. (Sobotková M. a Bartůňková J., 2008). FDA v roce 1974 poprvé povolila jejich používání v léčbě nádorových onemocnění.

Struktura monoklonálních protilátek je patrná z obr. 1. Připomíná tvar písmene Y složeného ze čtyř polypeptidových řetězců. Dva jsou těžké řetězce VH a dva jsou lehké řetězce VL. V horní části každého řetězce jsou vždy tři variabilní úseky, které určují specifitu protilátky (monospecifické, bispecifické) a dále části myší nebo lidské, podle kterých se protilátky rozdělují na myší, chimerické, humanizované anebo plně lidské. Horní část řetězce je označována Fab fragment, spodní část je označována Fc fragment (funkce jednotlivých fragmentů je popsána níže).



Obr. 1 Struktura monoklonální protilátky (Cwierka K. et al., 2004)

Monoklonální protilátky vykazují celkem tři hlavní mechanismy účinku. Mechanismus první je ADCC (antibody dependent cellular cytotoxicity), na protilátkách závislá buněčná cytotoxicita. Ze struktury protilátky je patrné, že má dva hlavní fragmenty – Fab a Fc a každý z těchto fragmentů zaujímá jinou úlohu. Fab

fragment slouží k připojení protilátky k antigenu. Fc fragment startuje aktivaci buněk imunitního systému, nejčastěji NK buněk, ale i jiných buněk imunitního systému. Jakmile Fc fragment aktivuje buňky imunitního systému, tyto buňky začnou mířit do nádoru a dochází k aktivaci apoptózy. Druhý mechanismus je CDC (complement dependent cytotoxicity), cytotoxicita závislá na komplementu. Již z názvu vyplývá, že hlavní úlohu hraje komplement, který ničí v těle nežádoucí cizorodé látky. Třetí, poslední mechanismus, je založen na vytvoření kopie původního antigenu. Každá protilátka je typická pro konkrétní antigen, na který se váže pomocí epitopu, což je vlastně sekvence aminokyselin, díky kterým je schopen epitop rozpoznat protilátku. Snažíme se tedy vytvořit protilátku proti epitopu a tím dostáváme kopii původního antigenu (př. protilátky proti inzulinu) (Cwiertka K. et al., 2004).

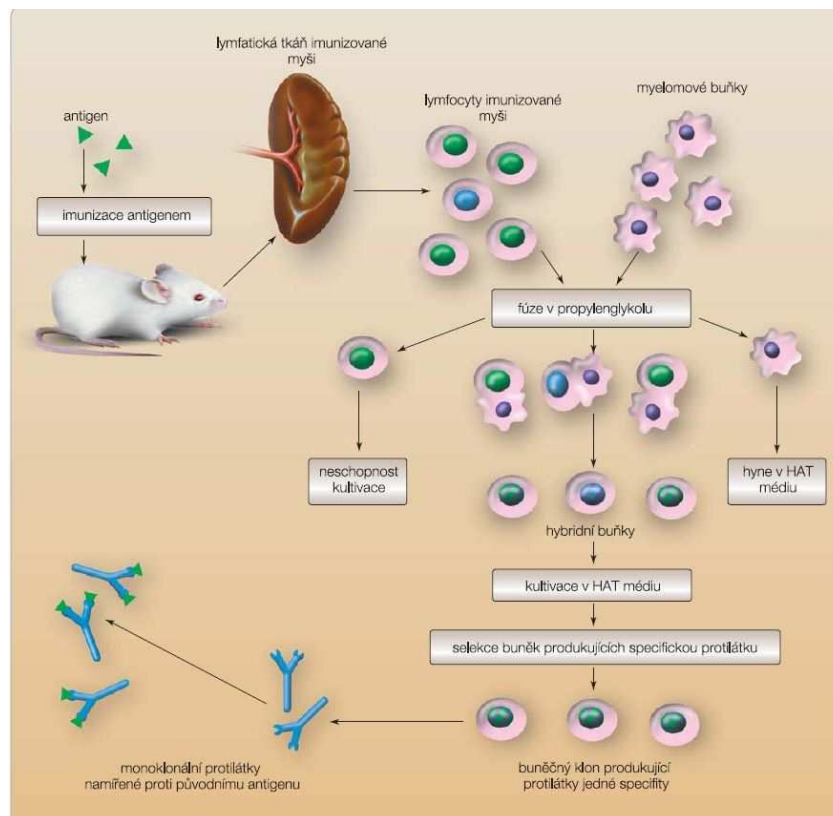
Každá nádorová buňka vykazuje na svém povrchu specifické antigeny nebo proteiny – epitopy (viz výše). Přehled cílových struktur monoklonálních protilátek je uveden v Tab. 2.

Tab. 2 Cílové struktury působení monoklonálních protilátek

Membránové proteiny	Receptory pro růstové faktory	Adhezivní molekuly	Mutované proteiny
CD4	EGFR - receptor pro epiderm. růstový faktor	$\alpha 5$ - $\beta 1$ integrin	protein p53
CD20	FGFR - fibroblastový růstový faktor	EpCAM - epitelová adhezivní molekula	
CD22	IGF1R - inzulinový růstový faktor		
CD23	IL-2 interleukin 2		
CD30	IL-6 interleukin 6		
CD33	VEGF - vaskulární endothel. růstový faktor		
CD40			
CD52			
CD80			

Zdroj: Cwiertka K. et al., 2004

Výroba monoklonálních protilátek je velmi komplikovaná, demonstrováno na obr. 2. Nejprve se musí získat tzv. hybridomová linie. Hybridomová linie je shluk buněk, protilátek, které byly odebrány z tkání myši jako odpověď na imunitní reakci. Tyto protilátky proti antigenu jsou smíchány s myelomovými buňkami. Kultura buněk se přenesle do média, které obsahuje hypoxanthin, aminopterin a tymidin (HAT) a začne se zde množit. Je nutná selekce úseků specifických pro danou protilátku. Tyto potřebné úseky jsou namnoženy (Sobotková M. a Bartůňková J., 2008).



Obr.2 Výroba monoklonálních protilátek (Sobotková M. a Bartůňková J., 2008)

Názvosloví monoklonálních protilátek má čtyři hlavní části:

- První část, předpona je proměnná.
- Druhá část označuje cíl monoklonální protilátky, kterým může být vir (-vir), buňky imunitního systému (-li) anebo nádorové buňky (-tu).
- Třetí část označuje původ protilátky. Myší původ -o, chimerický -xi, humanizovaný -zu a lidský -u.
- Čtvrtá část je přípona -mab.

Pro lepší pochopení vysvětleno na příkladu adalimumabu. Ada je proměnná část, -li označuje, že protilátka je zaměřena na buňky imunitního systému, -u označuje, že protilátka je původu lidského a v neposlední řadě přípona mab (Sobotková M. a Bartůňková J., 2008).

Protilátky můžeme rozdělit z mnoha hledisek, např. podle jejich původu. Jejich přehled je uveden v Tab. 3.

Tab. 3 Rozdělení monoklonálních protilátek podle původu

1.myší	2.chimérická	3.lidská	4.humanizovaná
blinatumomab	baciliximab	adecatumumab	alemtuzumab
catumaxomab	brentuximab ozogamicin	denosumab	apolizumab
edrecolomab	cetuximab	figitumumab	bevacizumab
ertumaxomab	galiximab	ipilimumab	dacetuzumab
ibritumomab	lumiliximab	lexatumumab	epratuzumab
tiuxetan			
oregovomab	rituximab	mapatumumab	gemtuzumab ozogamicin
pemtumomab	SGN-30	ofatumumab	inotuzumab ozogamicin
tositumomab	voloximab	panitumumab	lintuzumab
pemtumomab	81C6	zanolimumab	mepolizumab
tositumomab		zanolimumab	milatuzumab
			nimotuzumab
			pertuzumab
			ranibizumab
			tocilizumab
			trastuzumab
			veltuzumab
			veltuzumab

Dále protilátky dělíme podle vaznosti na antigeny. Monoklonální protilátky monospecifické, ty mají obě ramena identická, bispecifické (nová generace), kdy každé

rameno je zaměřené na rozdílný typ antigenu a na konjugované. Konjugace může být s radionuklidy, toxiny nebo cytostatiky (viz. konkrétní léčiva).

2.1. Registrované v ČR (registrace uvedené na SÚKL)

2.1.1. Monospecifické

- **ALEMTUZUMAB**



Obr. 3 Alemtuzumab (www.procto.ro)

Koncovka – zumab vypovídá o tom, že molekula je plně humanizovaná. V roce 2001 byla tato látka schválena FDA na léčbu B-CLL u pacientů, kterým byly dříve podávány alkylační látky. Obchodní přípravek se nazývá MabCampath. Eliminační poločas je 12 dní.

Mechanismus účinku

Tato monoklonální protilátka je zaměřená na glykoprotein CD52, který se nachází na povrchu jak normálních, tak i neoplastických lymfocytů, dále na monocytech a NK buňkách (Robak T. 2005).

Indikace

- B-CLL – samostatně nebo v kombinaci s chlorambucilem (Hillmen P. et al., 2007)
- Přípravný režim k transplantaci kmenových buněk (Weissenbacher A. et al, 2010)

Dávkování

Léčba se zahajuje podáním 3 mg ve dvouhodinové infuzi. Pokud je tato dávka dobře tolerována, lze ji zvýšit na 10 mg nebo až na 30 mg. Při toleranci 30 mg se podává infuze 3x týdně po dobu 12 týdnů. Alemtuzumab lze indikovat intravenózně

nebo subkutánně (Dearden C.A. et al., 2011). Před podáním vlastní infuze je nutná premedikace pacienta pomocí defenhydraminu (50mg) nebo acetaminofenonu (500 – 1000 mg). Důvodem premedikace je akutní reakce po první dávce (viz. NÚ).

Nežádoucí účinky

- Akutní reakce po první dávce (horečka, zimnice, třesavka, vyrážka)
- Anemie (hemolytická, aplastická)
- Pancytopenie
- Neutropenie
- Trombocytopenie
- Arytmie
- Městnavé srdeční selhání
- Kardiomyopatie
- Zástava dechu a srdce
- Riziko infekcí

• **BEVACIZUMAB**



Obr. 4 Bevacizumab (farma.agoracentral.ro)

Bevacizumab je humanizovaná MA inhibující VEGF s poločasem eliminace 11-50 dní. Lékaři smějí tuto látku předepisovat off-label pro léčbu karcinomu prsu, ovšem mohou se vystavit riziku problémů s úhradou pojišťovny. Je nutné dohlížet na pacienty s ICHS, protože při podávání bevacizumabu se toto onemocnění zhoršuje, důvodem je blokování angiogeneze.

Vyskytuje se pod obchodním názvem Avastin.

Mechanismus účinku

Základním mechanismem účinku je inhibice VEGF, jehož hlavní role je při neoangiogenezi v maligních buňkách. Nádory, které exprimují na svém povrchu VEGF mají vysokou schopnost metastazování.

Indikace

- Metastatický karcinom tlustého střeva – 2004 FDA schválen v kombinaci s chemoterapií (5-fluorouracil)
- Nenalobuněčný karcinom plic – může se kombinovat s karboplatinou nebo paklitaxelem, tato kombinace může zvyšovat celkové přežití (Di Costanzo F. et al., 2008)
- Multifonní glioblastom – testování v kombinaci s temozolomidem (Specenier P., 2012)
- Karcinom ledviny – kombinace s INF- α ve fázi klinických studií
- Karcinom pankreatu – kombinace s gemcitabinem ve fázi klinických studií
- Metastazující karcinom prsu – kombinace s paklitaxelem ve fázi klinické studie
- Metastazující melanom – kombinace s everolimem ve fázi klinických studií (Hainsworth J. D. et al., 2010)

Dávkování

Karcinom tlustého střeva vyžaduje i.v. podání 5-10 mg/kg 1x za dva týdny nebo 15 mg/kg 1x za 3 týdny.

15 mg nebo 7,5 mg/kg i.v. každé 3 týdny u nenalobuněčného karcinomu plic (Di Costanzo F. et al., 2008).

Klinické studie v léčbě metastazujícího melanomu jsou zkoušené podáním 15 mg/kg i.v. bevacizumabu každých 21 dní a everolimu 10 mg denně per os. Léčba má celkem 4 cykly se slibnými výsledky (Hainsworth J.D. et al., 2010).

U klinických zkoušek metastazujícího karcinomu prsu se zkouší 10 mg/kg i.v. bevacizumabu v 1. a 15. dnu cyklu, který trvá 28 dní. V 1., 8., 15. dnu se podává paklitaxel i.v.

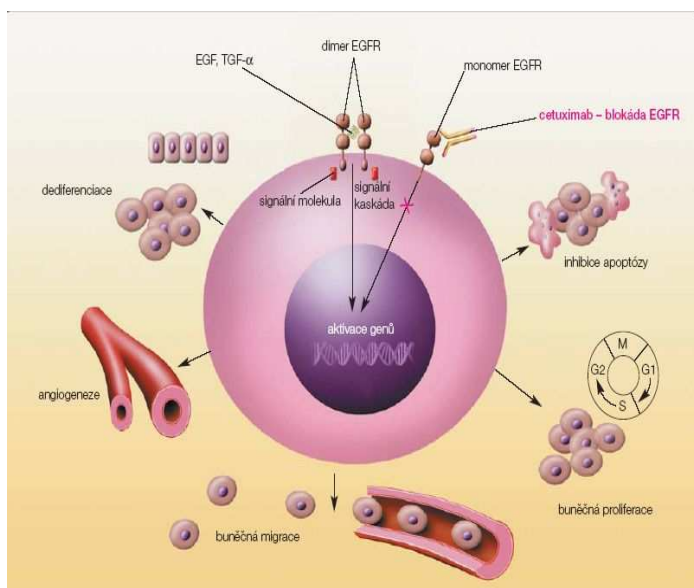
Nežádoucí účinky

- Zvýšený krevní tlak
- Neutropenie
- Trombocytopenie
- Zvýšené riziko krvácení
- Perforace střev
- Hluboká žilní trombóza
- IM

- **CETUXIMAB**

Monoklonální protilátka IgG1 řazená k chimérickým s vysokou afinitou k EGFR. Léčba je velmi drahá. Při léčbě trvajícím 8 týdnů se cena pohybuje kolem 30 000 \$. U nás je registrován jako ERBITUX.

Mechanismus účinku



Cetuximab se naváže na EGFR, ke kterému má vysokou afinitu (viz. Obr. 5). Dochází k zablokování signální kaskády a tím pádem i k omezení jejich funkcí - např. snížená apoptóza, zvýšená proliferace a neoangiogeneze (Harding J. a Burtneš B., 2011).

Obr. 5 Mechanismu účinku cetuximabu (Melichar B., 2007)

Indikace

- Kolorektální karcinom – musí být nemutovaný gen KRAS – wild typ (gen, který je součástí signální kaskády EGFR, mutace tohoto genu vedou k aktivaci signální dráhy, a proto jsou nádorové buňky rezistentní na podání cetuximabu), před aplikací cetuximabu by se mělo provést laboratorní vyšetření na přítomnost genu KRAS, podává se v monoterapii nebo v kombinaci s chemoterapií (fluoropyridin – tato kombinace potlačuje buněčnou proliferaci)
- Spinocelulární karcinom hlavy a krku – kombinace s platinou anebo s radioterapií (u těchto pacientů je zvýšené riziko zástavy dechu nebo úmrtí)
- Nemalobuněčný karcinom plic – kombinace s chemoterapií (platina)
- Karcinom pankreatu – fáze klinického zkoušení

- Hepatocelulární karcinom – fáze klinického zkoušení v kombinaci s 5 - fluorouracilem a cis-platinou, výsledky studií jsou slibné (Poggi G. et al., 2011)

Dávkování

Cetuximab se podává intravenózně v infuzi, která trvá 120 minut po 400 mg/m². Tato dávka je nasycovací a 250 mg/m² po 60-ti minutách podávaných 1x týdně je dávka udržovací. Hodinu po aplikaci se doporučuje pacienta sledovat kvůli nežádoucím účinkům, které mohou být v některých případech fatální, proto je vhodné mít připravené resuscitační vybavení. Je možná premedikace antihistaminiky.

Nežádoucí účinky

- Suchá, popraskaná kůže
- Akneiformní vyrážky – výskyt je u 70 % pacientů, při objevení je nutné podávat ATB, steroidy nebo retinoly
- Deskvamace – olupování kůže
- Hypertrichóza – nadměrné ochlupení
- Zánět nehtového lůžka
- Plicní komplikace spojené s vykašláváním krve
- Rychlý tep

• OFATUMUMAB



Molekula této MA je lidská. V roce 2009 schválena FDA v léčbě chronické lymfatické leukemie. Vyskytuje se pod obchodním názvem Arzerra.

Obr.6 Ofatumumab (chembl.blogspot.com)

Mechanismus účinku

Ofatumumab se zaměřuje na epitop extracelulární smyčky na molekule CD20, antigenu, který se vyskytuje na povrchu zhoubných i nezhooubných B-buňkách. Stejně

jako rituximab vyvolává aktivitu pomocí ADCC a CDC. Aktivita pomocí CDC je lepší ve srovnání s rituximabem. Důvodem je to, že ofatumumab má užší vazbu na buňky (O'Brien S. a Osterborg A., 2010).

Indikace

- Chronická lymfatická leukemie
- Non-hodgkinský B-lymfom
- Autoimunitní choroby – zatím ve stádiu klinických studií

Dávkování

Podává se intravenózně. Počáteční dávka je 300 mg 1x týdně. V případě, že pacientovi dávka vyhovuje, může se postupně zvyšovat až na 2000 mg. Dávka infuze se také může odvozovat na základě tělesné hmotnosti a pohlaví. Ovšem dávkování je stále otázkou diskuze. Před každou infuzí je vhodná premedikace paracetamolem, antihistaminikem anebo i.v. kortikosteroidy.

Nežádoucí účinky

- Akutní reakce na infuzi (pocení, horečka, kopřivka, vyrážka,...)
- Neutropenie
- Zvýšené riziko infekce
- Tachykardie
- Nausea, zvracení, průjem

• PANITUMUMAB

Humánní MA IgG2. V roce 2006 byla tato látka schválena pro léčbu metastatického kolorektálního karcinomu. Vyskytuje se pod obchodním názvem Vectibix.

Mechanismus účinku

Panitumumab je zaměřený na EGFR, který je přítomen v řadě karcinomů, např. v karcinomech hlavy a krku, ovaríí, prostaty, plic, pankreatu. Vazbou na receptor EGFR dochází k indukci imunitní odpovědi a inhibici proliferace buněk (viz. MÚ cetuximabu). Účinek se může zvýšit podáním chemoterapie.

Indikace

- Metastatický kolorektální karcinom bez mutace genu KRAS
- Nemalobuněčný karcinom plic – fáze klinických studií

Dávkování

Na základě výsledků randomizované multicentrické studie u pacientů s karcinomem tlustého střeva se podává i.v. v 60-ti minutové infuzi 6 mg/kg 1x za dva týdny (Keating G.M., 2010). V klinických studiích se zkouší kombinace s chemoterapií, konkrétně s 5-fluorouracilem, leukovorinem a irinotecanem nebo s 5-fluorouracilem, leukovorinem a oxaliplatinou.

Nežádoucí účinky

- Alergická reakce na infuzi - infuze musí být ihned přerušena anebo se musí snížit její rychlost aplikace
- Dehydratace
- Průjem, zácpa, zvracení
- Dermatologická toxicita
- Snížená hladina hořčíku – je uváděna u 17 % pacientů a jsou nutné pravidelné kontroly krve

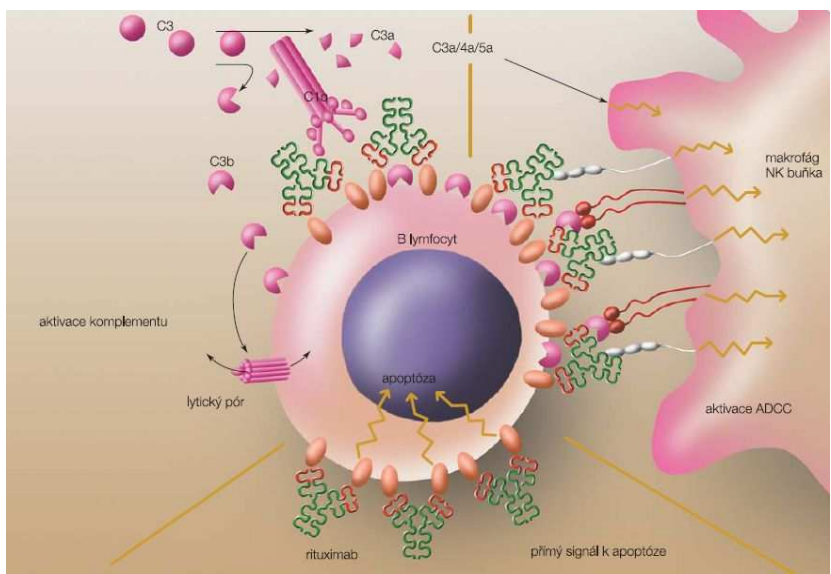
• RITUXIMAB

Rituximab je chimérická MA zaměřená proti antigenu CD20. V roce 1997 schválena na léčbu Non-hodgkinského B-lymfomu. Je významným léčivem při kombinaci s chemoterapií u tzv. dvojitych malignit v trávicím traktu (současně se vyskytuje lymfom a adenokarcinom tlustého střeva).

Před podáním rituximabu je nutné vyšetřit pacienta, zda nemá hepatitidu B. U některých pacientů hrozí reaktivace hepatitidy B i po 18 měsících od ukončení léčby rituximabem (Ceccarelli L. et al., 2011). U nás je registrován jako Mabthera.

Mechanismus účinku

Molekula rituximabu je zaměřená proti antigenu CD20, nacházejícím se na B-buňkách. Rituximab se na antigen naváže pomocí Fab fragmentu mechanismem ADCC nebo CDC (viz. Obr. 7)



Obr. 7 Mechanismus účinku rituximabu (Pavelka K., 2007)

Indikace

- Non-hodgkinský B-lymfom (Ekstrand B.C. et al., 2004)
- B-CLL – v kombinaci s chemoterapií, s bendamustinem u pacientů s relapsem chronické lymfatické leukemie, 78 pacientům byl podáván bendamustin v 1. a 2. dnu cyklu v dávce 70 mg/m² a rituximab ve dnu 0 v dávce 375 mg/m², poté se může zvyšovat až na 500 mg/m² vždy v prvním dnu po dobu až šesti cyklů, při této studii se zvyšuje medián přežití a do budoucna se jeví jako velmi slibná (Fisher K. et al., 2011)
- Wegenerova granulomatoza – v kombinaci s glukokortikoidy

Dávkování

Standardní infuze je 375 mg/m². Tato infuze je podávána každý týden, vždy ve stejný den po dobu 4 týdnů. Vzhledem k tomu, že hrozí infuzní reakce, je nutné podávat infuzi pomalu a to rychlostí 50 mg/hod. Pokud pacient tuto rychlost toleruje, je možné ji zvýšit až na 400 mg/hod. Je vhodné použít premedikaci.

Nežádoucí účinky

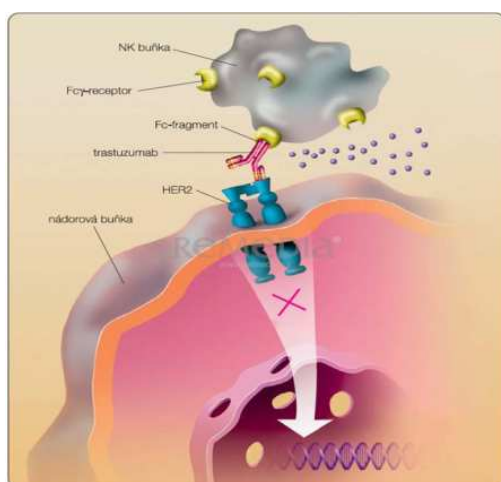
- Infuzní reakce
- Reaktivace hepatitidy B
- Anemie (aplastická)
- Neutropenie

- Syndrom nádorového rozpadu – při podání infuze jsou nádorové buňky rychle usmrcovány, z těla jsou vylučovány velmi pomalu, hromadí se v ledvinách a díky tomu dochází k akutnímu selhání ledvin a rozvratu elektrolytové rovnováhy
- Srdeční selhání

- **TRASTUZUMAB**

Trastuzumab je MA složená z 95% lidských a 5% myších antigenů, je tedy humanizovaná. Léčba je značně nákladná a ne všechny pojišťovny jsou ochotny léčbu pacientům platit. U nás i ve světě se vyskytuje pod obchodním názvem Herceptin.

Mechanismus účinku



Obr. 8 Mechanismu účinku trastuzumabu (Palácová M., 2010)

Trastuzumab vykazuje vysokou afinitu k HER2/NEU receptoru (viz Obr. 8). Tyto receptory mají za úkol regulovat růst buněk, jejich migraci a diferenciaci nejčastěji u pacientů s karcinomem prsu (zde se nacházejí v počtu až 100x vyšším než v normálních buňkách), prostaty, ovaria a u mnoha dalších nádorů. Molekula trastuzumabu se nejdříve naváže na antigen HER2, a s pomocí

fragmentu Fc protilátky se naváže na receptor Fcγ buňky imunitního systému NK

buňky. Tím nasměruje NK buňky proti buňkám nádorovým a vyvolává jejich apoptózu.

Indikace

- Karcinom prsu – používá se monoterapie, ale i kombinace s chemoterapií (paklitaxel, docetaxel, ...), inhibitory aromatázy, α -tocopheryloxyacetovou kyselinou (potlačuje růst nádoru a snižuje výskyt plicních metastáz – fáze klinických zkoušek) (Hahn T. et al., 2011)
- Karcinom prostaty

- Karcinom žaludku – v kombinaci s cis-platinou, kapicitabinem nebo s 5 - fluorouracilem se nachází v klinických studiích, jež přinášejí slibné výsledky

Dávkování

Samotný trastuzumab dosahuje odpovědi 15-30%. I přesto se často monoterapie používá. Úvodní dávka je 8 mg/kg i.v. po dobu 90 minut, následuje další dávka 6 mg/kg i.v. po dobu 30-90 minut každý týden, vždy ve stejný den, pokud to je možné, po dobu tří týdnů. Léčba trvá celkem 52 týdnů. Často se u metastatického karcinomu prsu aplikuje nasycovací, úvodní dávka 4 mg/kg i.v. po dobu 90 minut. Následuje udržovací dávka 2 mg/kg, která trvá zhruba 30 minut a je podávána každý týden pravidelně až do progresu onemocnění. Kombinace s chemoterapií vyžaduje podávání paklitaxelu nebo doxetaxelu prvních 12 týdnů s dávkou trastuzumabu 2 mg/kg 1 x týdně.

Nežádoucí účinky

- Komplikace po infuzi
- Exantém
- Neutropenie
- Anémie
- Kardiotoxita

2.1.2. Bispecifické

• CATUMAXOMAB

Bispecifická, trifunkční myší MA je zaměřená proti EpCAM a CD3, uvolňující protizánětlivé cytokiny Th1, na základě čehož dochází k eliminaci nádorových buněk (Jäger M. et al., 2011). Obchodní název je Removab.

Randomizované studie probíhající na léčbu ovariálního karcinomu. Šest intraperitoneálních infuzí je podáváno ve zvyšujících se dávkách od 10-100 mg ve dnech 0, 3, 7, 10 (Baumann K. et al., 2011).

NÚ jsou gastrointestinální potíže – nauzea, zvracení a alergické reakce v místě vpichu.

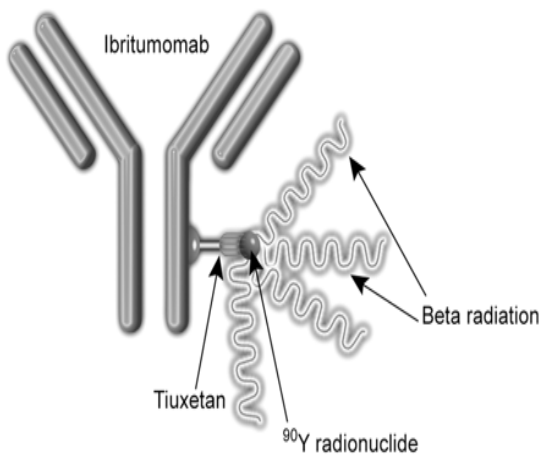
2.1.3. Konjugované

- **IBRITUMOMAB TIUXETAN**

Konjugovaná MA se vyskytuje pod obchodním názvem Zevalin. Tato molekula je stále předmětem dalších studií.

Mechanismus účinku

Myší MA IgG1 se váže na antigen CD20. Zprostředkovává na protilátkách závislou buněčnou cytotoxicitu.



Obr. 9 Molekula ibritumomabu tiuxetanu
(*tech.snmjournals.org*)

Z obrázku (Obr. 9) je patrné, že molekula ibritumomabu je kovalentně spojena s chelátorem tiuxetanem, na kterém je navázaný radionuklid Ytrium 90. Radionuklid je dopravován do nádorových buněk, kde působením β záření napadá postiženou i okolní tkáň. Indukuje tak poškození buněk (Witzig T.E., 2004). Poločas záření je asi 30 hodin.

Indikace

- Non-hodgkinský B-lymfom
- Folikulární lymfom

Dávkování

Léčba NHL zahrnuje kombinaci s rituximabem podávaným první den v dávce 250 mg/m² i.v. Ta samá dávka se podává i v den sedmý, osmý nebo devátý. Čtyři hodiny po podání poslední dávky rituximabu se aplikuje ibritumomab 0,4 mCi, což je 14,8 Mbq/kg tělesné hmotnosti po dobu 10 minut.

Zkouší se i kombinace s bortezomibem 1,5 mg/m² a standardní dávkou ibritumomabu 0,4mCi/kg u NHL. Dávkování se aplikuje na základě tělesné hmotnosti pacienta (Beaven A.W. et al., 2011).

Při aplikaci ibritumomabu jsou nutná zvýšená bezpečnostní opatření zdravotního personálu.

Nežádoucí účinky

- Reakce na infuzi
- Myelosuprese
- Neutropenická horečka
- Toxická epidermální nekrolýza
- Infekční onemocnění
- Exfoliativní dermatitidy
- Poškození z radiace a následné sekundární nádorové onemocnění

• GEMTUZUMAB OZOGAMICIN

Humanizovaná monoklonální protilátka IgG4 blokující antigen CD33, který se nachází na povrchu leukemických buněk ve více než 90 %. Protinádorová aktivita spočívá v tom, že gemtuzumab, který se kovalentně naváže na antigen, uvolní kalicheamycin, který působí velmi destruktivně, cytotoxicky. Kalicheamycin je antibiotikum izolované z *Micromonospora calichensis* (McGavin J.K. a Spencer C.M., 2001).

V USA je registrován pod obchodním názvem Mylotarg na léčbu AML v monoterapii po 9 mg/m² ve dvou dávkách. Zkouší se i kombinace např. s klofarabinem v dávkách 10, 20, 30 mg/m² ve dnech 1-5 a GO se podává v dávce 3 mg/m² ve dnech 1, 4, 7. Na základě výsledků a výskytu NÚ jako myelosuprese a hepatotoxicita se doporučují menší dávky GO a DD klorofabinu je 20 mg/m² (Foster M.C. et al., 2011).

Nejčastěji se vyskytujícími se NÚ jsou nauzea, zvracení, zimnice, horečka, infekce, alopecie, dušnost, zvýšení jaterních AST, ALT a někde se uvádí i selhání ledvin.

2.2. Registrované v zahraničí, ve vývoji

2.2.1. Monospecifické

- **ADECATUMUMAB**

Adecatumumab, označován také jako MT201, je lidská MA IgG1 zaměřená proti EpCAM. EpCAM je protein s protoonkogenními vlastnostmi nacházející se na membráně lymfocytů, monocytů, dendritických, NK a nádorových buněk, zejména u kolorektálního karcinomu, karcinomu prostaty, karcinomu prsu, aj. Mechanismus účinku je zprostředkován ADCC a dochází k zástavě růstu nádoru (Armstrong A. a Eck S.L., 2003).

Dvojitě zaslepená studie fáze II, která je kontrolovaná placebem probíhá u karcinomu prostaty. Pacientům jsou podávány dávky buď nízké, a to 2 mg/kg nebo vysoké 6 mg/kg anebo již zmíněné placebo. Průběžně se sledují hodnoty PSA. Při podávání 6 mg/kg dochází ke zlepšení. Mezi nejčastěji se vyskytujícími NÚ jsou průjem, zimnice, zvracení (Marschner N. et al., 2010).

Randomizovaná studie fáze II probíhá u pacientek s metastatickým karcinomem prsu. Pacientky dostávají monoterapii 6 mg/kg nebo 2 mg/kg každé dva týdny až do progresu onemocnění. NÚ jako zimnice, nauzea, únava a průjem nejsou nijak zvláště závažné, a proto je vhodné další zkoušení (Schmidt M. et al., 2010).

- **APOLIZUMAB**

Lidská MA proti lidskému leukocytárnímu antigenu HLA-DR, který zprostředkovává apoptózu.

Jedna z klinických studií na léčbu CLL uváděla podání apolizumabu 3x týdně po dobu 4 týdnů. Počáteční dávka byla 1,5 mg/kg. Postupně se dávka zvyšovala na 3 a 5 mg/kg (Lin T.S. et al., 2009). Někteří pacienti byli premedikováni difenhydraminem 50mg a paracetamolem 650-1000mg. Studie probíhají i u dalších krevních malignit např. B-NHL, Hodgkinův lymfom.

Trombocytopenie, hemolytická anemie, kopřivka, bolest hlavy patří k nežádoucím účinkům, vzácně se může objevit i hemolytická uremie.

- **BLINATUMOMAB**

Bispecifická MA proti antigenu CD19 a CD3, která aktivuje T buňky pro selektivní lýzu nádorových buněk. Je předmětem mnoha klinických zkoušek zaměřujících se na léčbu ALL a NHL.

U ALL se podává i.v. každých 24 hodin dávka 15 $\mu\text{g}/\text{m}^2$, může dojít k lymfopenii (Topp M.S. et al., 2011).

Již dávky 0,005 mg/m^2 denně u pacientů s NHL stačí k tomu, aby byly odstraněny cílové buňky v krvi. Má schopnost eliminovat nádorové buňky i z kostní dřevě a jater (Bargou R. et al., 2008).

- **DASETUZUMAB**

Další z látek, která je vyvíjená firmou Seattle Genetics. Monoklonální humanizovaná protilátka IgG1 proti CD40.

Chronická lymfocytární leukemie, mnohočetný myelom a non-Hodgkinův lymfom jsou tři hlavní choroby, na které se zaměřuje výzkum. U CLL se pacientům podávala dávka v rozmezí 3 - 8 mg/kg . Vyskytovala se však řada NÚ – únava, bolesti hlavy, zánět spojivek, zvýšená potivost (Furman R.R. et al., 2010). Pacienti s mnohočetným myelomem dostávali dávku 4 mg/kg i.v. v 4-týdenních dávkách. Maximální tolerovaná dávka byla 12 mg/kg . U těchto pacientů došlo ke zvýšení jaterních enzymů (ALT, AST) (Advani R. et al., 2009). 2 mg/kg byla počáteční dávka, která se mohla zvyšovat až na 8 mg/kg jedenkrát týdně po dobu čtyř týdnů pacientům trpícím non-Hodgkinovým lymfomem. I zde se vyskytovaly nežádoucí účinky – chudokrevnost a trombocytopenie (Feldman E.J. et al., 2005).

- **DENOSUMAB**



Obr. 10 Denosumab (www.dailymail.co.uk)

Plně humánní MA proti RANKL, klíčovému regulačnímu faktoru v přestavbě kostí. Vazbou denosumabu na RANKL dochází k narušování cyklu úbytku kostní hmoty. Je tedy silným inhibitorem resorpce kostí (Body J.J., 2011).

Zatím ještě není registrován, ale zkouší se v řadě klinických studií s velmi slibnými výsledky. Jedna taková studie je u pacientek s karcinomem prsu a s kostními metastázami. Podává se zde s.c. ve dvou kohortách. První kohorta je podávání denosumabu každé čtyři týdny v dávkách 30, 120 nebo 180 mg a kohorta druhá jedenkrát za 12 týdnů 60 nebo 180 mg. Má lepší toleranci než zoledronát – bisfosfonát (Lipton A. et al., 2007).

Dále se zkouší u karcinomu prsu bez kostních metastáz, prostaty a postmenopauzální osteoporózy a osteopenie.

Mezi nejčastěji se vyskytujícími NÚ jsou nauzea, zvracení, průjem, bolesti hlavy, bolesti zad, atalgie, zánět nosohltanu, infekce horních cest dýchacích, dušnost, hypercholesterolemie a hypofosfatemie.

- **EDREKOLOMAB**

Myší monoklonální protilátka IgG2 zaměřená proti EpCAM na povrchu glykoproteinu 17-1A. EpCAM je exprimován na epiteliálních tkáních a na povrchu některých nádorů, např. v kolorektálních nádorech. Vyskytuje se pod obchodním názvem Panorex.

Klinická studie fáze III je založená na zlepšení kvality života a regresi onemocnění u pacientů s karcinomem tlustého třeba. 1839 pacientů bylo rozděleno náhodně do dvou skupin. Skupina první dostávala infuze s edrekolomabem. Infuzí bylo celkem pět podávaných společně s fluorouracilem. U této skupiny bylo pětileté přežití u 69,6% pacientů. Skupina druhá dostávala jen fluorouracil s celkovým pětiletým přežitím 68,2%. Z výsledků vyplývá, že podávání edrekolomabu nemělo žádný významný účinek (Fields A.L. et al., 2009).

Dávkování není zatím přesně stanoveno. Vyskytují se NÚ jako nevolnost, průjem a bolest břicha.

- **EPRATUZUMAB**

Tato humanizovaná MA IgG1 je zaměřená proti antigenu CD22 nacházejícím se na maligních B buňkách. Navázání na antigen je způsobeno mechanismem ADCC. Molekula může být samotná nebo v konjugaci s radioizotopem Ytrium 90.

Testování probíhá v léčbě nádorových onemocnění B-NHL, ALL. Zkouší se v monoterapii 360 mg/m² i.v. jedenkrát za týden nebo za dva týdny. Kombinace např.

s rituximabem 372 mg/m² čtyřikrát týdně u NHL a stejné množství epratuzumabu jako v monoterapii (Leonard J.P. et al., 2008).

NÚ se vyskytují v podobě únavy, ztráty chuti k jídlu a infuzní reakci. Z důvodu výskytu infuzní reakce je vhodná premedikace paracetamolem nebo antihistaminiky.

- **FIGITUMUMAB**

Humánní MA IgG2, je zaměřená proti IGF1 receptoru s poločasem rozpadu přibližně 20 dní. Zkouší se samostatně nebo v kombinaci s chemoterapií.

Studie probíhají v léčbě Ewingova sarkomu (maligní kostní nádor) s metastázami, podává se 20 a 30 mg i.v. každé 4 týdny (Juergens H. et al., 2011). Při NSCLC se dávky postupně zvyšují od 6, 10, 20 mg v kombinaci s karboplatinou a paklitaxelem 200mg/m². Dávka se aplikuje i.v. vždy první den 21-denního cyklu. Cykly bývají 4 - 6 (Goto Y., et al., 2011). U pacientů se sarkomem a dalším solidním nádorem se zkouší kombinace s everolimem. Figitumabu se aplikují 2 dávky 20 mg/kg i.v. každých 21 dní a everolimus v dávce 10 mg p.o. 1x denně (Quek R. et al., 2011).

Mezi nejčastěji se vyskytující NÚ se zařazuje nevolnost, nechutenství, únava, hyperglykemie a mukositida.

- **GALIXIMAB**

Chimerická IgG1 MA proti anti-CD80. CD80 je člen rodiny B7 imunitní koagulace bílkovin, které zprostředkovávají imunitní aktivaci (Dakappagari N. et al., 2011). Tento antigen je exprimován na B-buňkách, např. NHL, folikulárním lymfomu a lymfomu z plášťových buněk, ale i T-buněk.

Použití galiximabu se zkouší u NHL. Podává se 4 týdenní infuze v dávkách 125, 250, 375 nebo 500 mg/m². Optimální dávka se stanovila na 500 mg/m² s poločasem 13 - 24 dní (Czuczman M.S. et al., 2005). Může se podávat samostatně nebo v kombinaci s rituximabem.

Mezi nežádoucí účinky se řadí únava, nevolnost, bolest hlavy, anemie, febrilní neutropenie a vzácně cytopenie. Nežádoucí účinky vymizely po ukončení léčby.

- **IPILIMUMAB**

Lidská MA pod obchodním názvem Yervoy. Kvůli nežádoucím účinkům se doporučují pravidelné kontroly hypotalamo – hypofyzárního systému.

Blokuje CTLA4. Díky CTLA4 dochází ke zlepšení buněčné imunitní odpovědi proti nádorovým buňkám (Di Giacomo A.M. et al., 2009). Indikuje se na metastatický maligní melanom – monoterapie nebo kombinace s dacarbazinem, metastatický karcinom prostaty – schváleno 2010, nemalobuněčný karcinom plic – klinické studie.

Dávkování 3 mg/kg i.v. po dobu 90 minut každé 3 týdny, celkem 4 dávky.

Nežádoucí účinky jsou vyrážka, horečka, průjem, nevolnost, zvracení, pankreatitida, dýchací potíže, hepatotoxicita, až 5x zvýšené hladiny AST nebo ALT (jsou nutné pravidelné kontroly), abnormality funkce štítné žlázy, porucha endokrinního systému, špatná funkce nadledvin – vyskytují se 6 - 12 týdnů po zahájení léčby.

- **LEXATUMUMAB**

Plně humánní MA proti TRAIL-R2. Má tedy podobný mechanismus účinku jako mapatumab s tím rozdílem, že se neváže na TRAIL R-1, ale na TRAIL R-2. Tyto látky se mohou spolu kombinovat pro silnější protinádorové účinky.

Ve studiích, do kterých byli zařazeni pacienti s pokročilými solidními malignitami, dostávali dávky 0,1 – 10 mg/kg po dobu čtyř či více cyklů. Podávání 10 mg/kg je bezpečné každých 14 dní (Wakelee H.A. et al., 2010).

- **LINTUZUMAB**

Humanizovaná MA proti anti-CD33, která zabíjí nádorové buňky pomocí ADCC a fagocytózy.

Přežívání pacientů s AML zlepšují již dávky od 3 – 30 mg/kg při monoterapii (Sutherland M.K. et al., 2009). Existují však studie, kdy se lintuzumab v dávce 12 mg/m² kombinuje s chemoterapií. Konkrétními látkami jsou mitoxantron 8 mg/m², etoposid 80 mg/m² a cytarabin 1g/m² (Feldman E.J. et al., 2005).

NÚ jsou nejčastěji horečka, zimnice, hypotenze, srdeční dysfunkce.

- **LUMILIXIMAB**

Chimerická MA zaměřená proti antigenu CD-23. Zprostředkovává apoptózu down-regulací antiapoptických proteinů Bcl-2, Bcl-X, XIAP a aktivuje Bax (Pathan N.I. et al., 2008).

Studie, které probíhají, se zabývají pacienty se stanovenou diagnózou CLL. Studováno je podávání lumiliximabu v monoterapii, kdy testovaná dávka 375 mg/m² vykazuje mírné nežádoucí účinky. Jiné studie zkouší kombinace s chemoterapií.

Příkladem je studie, do které bylo zařazeno 31 pacientů s CLL. Pacienti dostávali 375 mg/m² nebo 500 mg/m² v kombinaci s fludarabinem, cyclofosfamidem a rituximabem (mají synergistické účinky s lumiliximabem) po dobu 6 cyklů. Četnost odpovědí byla 65% s 59% kompletní remise. Medián přežití byl zhruba 28 měsíců (Byrd J.C. et al., 2010).

- **MAPATUMAB**

Lidská MA proti TNF ligandu TRAIL/APO2L. TRAIL indukuje apoptózu interakcí s receptory R1 a R2 (TRAIL-1, TRAIL-2).

Studie jsou zaměřeny na nádorová onemocnění, která vykazují velké množství receptorů pro TRAIL, jako např. adenokarcinom jícnu, NHL a řadu dalších solidních nádorů. Jedna ze studií se zabývá právě pacienty s NHL. Těmto 40-ti pacientům byla podávána 3 nebo 10 mg/kg každých 21 dní v maximálně 6-ti dávkách. Pacienti léčbu velmi dobře tolerovali. Pokud ovšem došlo u pacienta k progresi nebo ke vzniku závažných NÚ, byla léčba ihned ukončena (Younes A. et al., 2010). V některých studiích je testována kombinace. Příkladem jsou např. paklitaxel a karboplatina u pokročilých solidních malignit. Mapatumab se podává v dávkách 3, 10 nebo 20 mg/kg 1x za 21 dní, a to až v 6-ti cyklech (Leong S. et al., 2009). Zkouší se také kombinace s bortezomibem. Tato kombinace zvyšuje intracelulární hladiny regulátorů apoptózy.

Nejčastějšími NÚ jsou alergická reakce, horečka, únava, anemie, anorexie, neutropenie a vypadávání vlasů.

- **MEPOLIZUMAB**

Plně lidská MA zaměřená proti receptoru IL-5. IL-5 je hlavní hematopoetin potřebný pro vývoj a funkci eozinofilů (Roufosse F. et al., 2010).

Z těla se vylučuje velmi pomalu s poločasem přibližně 2 - 20 dní. Plazmatická clearance je v rozmezí 0,064 - 0,163 ml/h/kg, distribuční objem 49 - 53 ml/kg, biologická dostupnost 64 - 75% po podkožní injekci a 81% po intramuskulární injekci (Smith D.A. et al., 2011).

V dávkách 250 - 750 mg i.v. 1x za měsíc se zkouší u hypereosinofilního syndromu, zabraňuje také zhoršení astmatu.

Jako NÚ je uváděna únava.

- **MILATUZUMAB**

Humanizovaná MA proti antigenu CD74, vyskytující se na B-buňkách. CD74 je zodpovědný za buněčnou proliferaci a aktivaci NFκB (Hertlein E. et al., 2010). Milatuzumab se testuje v řadě krevních malignit, příkladem je mnohočetný myelom, CLL, NHL a lymfom z plášťových buněk.

Zkouší se podávat samostatně nebo v kombinaci s dalšími látkami, např. s rituximabem při léčbě lymfomu z plášťových buněk. Jejich kombinací dochází k výraznému zesílení účinku na apoptózu nádorové buňky.

Milatuzumab v kombinaci s bortezomibem, doxorubicinem nebo dexamethasonem u mnohočetného myelomu zvyšuje jejich účinnost (Stein R. et al., 2009).

Tato molekula se jeví velmi přínosnou, ovšem musí projít ještě celou řadou zkoušek.

- **NIMOTUZUMAB**

Lidská MA proti EGFR. Obchodní název je Theraloc. Probíhá celá řada studií na bezpečnost, účinnost, toleranci a maximální tolerovanou dávku, např. u pacientů se spinocelulárním karcinomem, maligním gliomem a metastatickým karcinomem pankreatu, ke kterému v roce 2008 obdržel nimotuzumab statut orphan drug.

Doporučená dávka 200 mg u metastatického karcinomu pankreatu byla podávána 1x týdně po dobu 6 -ti týdnů, po 8 týdnech se provedlo kontrolní CT a podle výsledků byla indikována další léčba (Strumberg D. et al., 2010). Nádory pankreatu jsou velmi odolné vůči jakékoli léčbě a po čase se mohou stát rezistentní, proto je třeba zkoušet různé kombinace.

Pacientům se spinocelulárním karcinomem jícnu byla aplikována chemoterapie spolu s radioterapií každé čtyři týdny po dobu čtyř cyklů. Během této doby je nimotuzumab podáván 1x týdně i. v. po dobu 30 minut se zvyšujícími se dávkami 100 mg, 200 mg, 400 mg/týden po dobu 6 -ti týdnů. Celkové přežití se u pacientů prodloužilo zhruba o 6 měsíců až rok. (Zhao K.L. et al., 2011).

Nejčastějšími nežádoucími účinky jsou leukopenie, kožní vyrážky, nevolnost a zvracení.

- **OREGOVOMAB**

MA proti CA-125 a formám cirkulujících imunitních komplexů. Užívá se v monoterapii nebo v kombinaci s chemoterapií, konkrétně s karboplatinou.

Pacientky s karcinomem vaječníků dostávají 2 mg i.v. během 20 minut v týdnu 0, 4, 8 a 12, potom 1x za čtvrt roku až do progresu onemocnění (Ehlen T.G. et al., 2005).

NÚ nejsou nikde popisovány.

- **PEMTUMOMAB**

MA IgG1 myšního původu zaměřená proti MUC-1. Molekula je kovalentně spojena s radioizotopem Yttrium 90. Do budoucna snad látka s velkým přínosem pro léčbu karcinomu ovaria, prsu, tlustého střeva, rekta a žaludku, kde je MUC-1 produkován.

- **PERTUZUMAB**

Humanizovaná MA anti HER2, která tento receptor inhibuje dimerizací, a proto nedochází ke vzniku nových nádorových buněk. Mechanismus účinku je podobný trastuzumabu (viz. trastuzumab – liší se ve vazbě na jiný epitop), vykazují tedy synergismus, proto se často zkouší jejich kombinace.

Kombinace pertuzumabu a trastuzumabu se zkoumá u karcinomu žaludku. Účinek se zdá být lepší než v monoterapii, dochází totiž ke zvýšené inhibici množení apoptózou (Yamashita – Kashima Y. et al., 2011).

Randomizovaná studie s pacientkami s HER-2 pozitivním karcinomem prsu. Pacientky byly rozděleny do dvou skupin. Skupině první byl podáván trastuzumab, docetaxel a placebo s mediánem přežití 12,4 měsíců. Druhé skupině byl podáván trastuzumab, docetaxel a pertuzumab, medián přežití byl 18,5 měsíců (Baselga J. et al., 2011).

Další studie jsou zaměřeny na nemalobuněčný karcinom plic a karcinom ovaria. U karcinomu ovaria se zkouší kombinace s gemcitabinem (Langdon S.P. et al., 2010).

Dávkování se zkouší od 100 - 400 mg s nejčastějšími NÚ jako je slabost, únava, průjem, vyrážka.

- **SGN 30**

Látka vyvíjená firmou Seattle Genetics je chimérická protilátka anti-CD30 s poločasem 1 - 3 týdny.

Vývoj probíhá v oblasti krevních malignit – Hodgkinův lymfom a anaplastický velkobuněčný lymfom. První dávka se u části pacientů podávala 6 mg a u další části 12

mg jedenkrát týdně. Cyklus trval šest týdnů, pak následovalo dvoutýdenní období bez léčby. Výsledky nebyly moc slibné (Forero-Torres A. et al., 2009). V Americe je zkoušen v léčbě roztroušené sklerózy.

Při podávání se bohužel vyskytuje celá řada nežádoucích účinků od mírných – nevolnost, únava, horečka, vyrážka až po velmi závažné – herpes zooster, chřipka, zápal plic.

- **TOCILIZUMAB**

Humanizovaná MA proti receptoru IL-6, pleiotropního cytosinu, který reguluje růst různých fyziologických funkcí a buněčné proliferace.

Testování probíhá u mnohočetného myelomu, gliomů a spinocelulárního karcinomu.

Snížení počtu krevních destiček, neutropenie, GIT perforace, závažné infekce, hypersenzitivní reakce jsou nejčastěji se vyskytující NÚ.

- **VELTUZUMAB**

Veltuzumab se skládá z 90 - 95% lidských protilátek, které vykazují antiproliferační a apoptické účinky závislé na buněčné cytotoxicitě a jsou zaměřeny proti antigenu CD20 (Goldenberg D.M. et al., 2010).

Látka se nachází ve fázi klinických studií v léčbě jak nádorových onemocnění, např. non-Hodgkinova lymfomu, CLL, tak i nenádorových onemocnění, např. revmatoidní artritidy a trombocytopenické purpury.

Pilotní studie u celkem 17 pacientů s non-Hodgkinovým lymfomem, kterým byl podáván veltuzumab ve čtyřech dávkách subkutánně po 80, 160 nebo 320 mg každé dva týdny, přinesla velmi slibné výsledky. Po subkutánní aplikaci se látka uvolňovala několik dní a dosahovala průměrných hodnot C_{max} 19, 25, 63 mg/ml při podání 80, 160, 320 mg dávky. Nebyly uváděny žádné nežádoucí účinky (Negrea G.O. et al., 2011).

Vývojem se zabývá firma Immunomedics.

- **VOLOXIMAB**

Chimerická MA proti $\alpha 5$ - $\beta 1$ integrinu, který má klíčovou roli v regulaci přechodu nádorových buněk z tzv. „spícího“ stavu k aktivaci proliferace a metastázování (některé nádory se vyskytují v klidovém stadiu delší dobu, např. nádory

prsu, melanomu a ledvin) s poločasem zhruba 30 dní (Barkan D. a Chambers A.F., 2011).

Studie probíhají v léčbě karcinomu ovarií a perinoteálního karcinomu. Podávání voloximabu v dávce 15 mg/kg i.v. 1x týdně až do progresu onemocnění nebo výskytu toxických NÚ. Zkouší se také u karcinomu ledvin a pankreatu v kombinaci s gemcitabinem.

NÚ jsou bolest hlavy, únava, bolest svalů, leukoencefalopatie, hyponatremie a plicní embolie.

- **ZANOLIMUMAB**

Lidská MA IgG1 zaměřená proti antigenu CD4. Účinky jsou cytotoxické a antiproliferační.

Studie pocházející z roku 2007 ve fázi II probíhaly v léčbě T-buněčného lymfomu. V rané fázi nemoci bylo pacientům podáváno 280 a 560 mg a v pokročilém stadiu nemoci 280 a 980 mg v 17 -ti týdenní infuzi. Látka se vždy podávala jednou týdně. U pacientů v pokročilém stadiu byla míra odpovědi 56%. (Kim Y.H et.al., 2007). Novější studie zkoušely 980 mg jednou týdně po dobu 12 týdnů. Odezva pacientů byla 24% (d'Amore F. et al., 2010).

Jako NÚ se uvádějí mírné infekce, hypotenze, ekzematózní dermatitidy, poruchy krvetvorby. Tyto NÚ po vysazení léčby vymizí.

2.2.2. Bispecifické

- **ERTUMAXOMAB**

Bispecifická trifunkční myší MA zaměřená proti HER2/neu a CD3, jež je zodpovědná za protinádorovou buněčnou imunitu.

V současné době probíhají klinické studie u pacientek s metastázujícím karcinomem prsu, kterým byly aplikovány vzestupné dávky od 10 až do 100 µg, což je maximální přípustná dávka ve dnech 1, 7, 13 cyklu (Kiewe P. et al., 2006). Ovšem dávkování není ještě přesně stanoveno.

NÚ jsou bolest hlavy, horečka, nauzea, zvracení, ztuhlost, lymfocytopenie a zvýšení jaterních enzymů. Nežádoucí účinky zpravidla vymizí po vysazení léčby.

2.2.3. Konjugované

- **BRENTUXIMAB VEDOTIN**

Brentuximab vedotin je také označován SGN-35. Chimerická MA anti CD30 je konjugovaná s monomethylauristatinem E (antimikrotubulová látka), ze kterého se po navázání na nádorovou buňku odštěpí auristatin, který je zodpovědný za zničení nádorové buňky (Klener P. a Klener P. jr., 2010).

Na základě klinických studií byl v srpnu 2011 v USA schválen na léčbu Hodgkinova lymfomu. Byl podáván i.v. ve dnech 1, 8 a 15 v 28-denním cyklu v rozmezí od 0,4 - 1,4 mg/kg. Léčba byla hodnocena pravidelně každé dva cykly (Fanale M.A. et al., 2011). Četnost odpovědí byla 75% a maximální tolerovanou dávkou 1,2 mg/kg.

Únava, horečka, nevolnost, průjem, bolesti kloubů a periferní neuropatie patří k nejčastěji se vyskytujícím NÚ.

- **INOTUZUMAB OZOGAMICIN**

Humanizovaná, konjugovaná MA anti-CD22. Konjugovanou látkou je cytostatikum kalicheamycin, který je schopen navodit apoptózu.

Jedna z klinických studií probíhala na 13-ti japonských pacientech s folikulárním lymfomem, kterým byl inotuzumab ozogamicin podáván i.v. 1x za 28 dní v postupně se zvyšujících dávkách 1,3 až 1,8 mg/m². Celková četnost odpovědi byla 87% (Ogura M., et al., 2010). Jsou i pokusy v léčbě akutní myelodní leukemie a NHL.

NÚ jsou neutropenie, trombocytopenie, lymfopenie, zvýšení jaterních enzymů (AST), hyperbilirubinemie, anorexie a nauzea.

- **TOSITUMOMAB**

Konjugovaná s radionuklidem ¹³¹I myší MA proti anti-CD20 s poločasem rozpadu asi 8 dní, jež dostala od Evropské komise statut orphan drug. Je schopen navodit imunitní odpověď na ty B-buňky, na které se připojí, a spouští apoptózu. Obchodní název je Bexxar. Při manipulování s touto látkou jsou nutná přísná bezpečnostní opatření.

Používá se při léčbě folikulárního lymfomu se statutem orphan drug. Probíhá celá řada studií v léčbě B-NHL, kde se dosahuje odpovědi zhruba u 65-80 % pacientů při použití dávky 485 mg.

Mezi nejzávažnější NÚ patří infuzní reakce (horečka, třesavka,...), je možná i premedikace paracetamolem a antihistaminiky, hypotenze. Dále se vyskytuje pocení, dušnost, bronchospasmus, myelosuprese a hypotyreóza.

3. Inhibitory proteinů s tyrozinkinázovou aktivitou

Každá buňka jak nenádorová, tak nádorová, dostává určité signály. Signál se do buňky dostane mnoha různými cestami. Např. pomocí iontových kanálů, difuzí přes membrány buněk a také vazbou na receptor.

Tyrozinkinázové proteiny se připojí na receptor a tím vzniknou receptory s vnitřní tyrozinkinázovou aktivitou - RTK (přehled receptorů je uveden v Tab. 4).

Tab.4. Přehled vybraných receptorových tyrozinkináz

RTK		Malignity
EGFR/	epidermal growth factor receptor/avian	karcinom tlustého střeva, plic
ERBB1/	erythroblastic leukemia viral oncogene	
HER1	homolog/human epidermal growth factor receptor	
ERBB2/	neuroblastoma/glioblastoma derived	karcinom prsu, ovaria
HER2/	oncogene homolog	
NEU		
PDGFR	platelet-like growth factor receptor	AML, karcinom prsu, sarkomy
FGFR	fibroblast growth factor receptor	karcinom plic, prsu, ovaria, endometria, žaludku, prostaty, močového měchýře
FLT3	FMS-like tyrosine kinase	AML
KIT/	stem cell factor receptor	AML, mastocytóza, GIST
SCFR		
CD117		
FLT1/	FMS-like tyrosine kinase/ vascular	nádorové cévy
VEGF1	endothelial growth factor receptor	
SRC		

Zdroj: Klener P. a Klener P. jr., 2010

Tyto receptory se spojují s mitogeny, které jsou zodpovědné za regulaci mitózy, procesu, který je jednou z důležitých částí buněčného cyklu, díky kterému dochází k dělení jádra nebo buňky. Pokud dojde k poškození RTK, tak dochází k nádorovému procesu a buňky se začnou rychle a nevratně množit. Zde je tedy hlavní úloha látek, které působí jako inhibitory těchto poškozených tyrozinkinázových receptorů.

3.1.Registrované v ČR (registrace uvedené na SÚKL)

- **DASATINIB**

Mechanismus účinku, farmakokinetika

Dasatinib je TKI patřící do druhé generace s obchodním názvem Sprycel. Dasatinib inhibuje aktivitu BCR-ABL kinázy, KIT, PDGFR a kináz ze skupiny SRC, které mají hlavní úlohu v neovaskularizaci.

Maximální plazmatické koncentrace je dosaženo po 0,5-3 hodinách s terminálním poločasem 5 - 6 hodin. Metabolizován je enzymem CYP3A4.

Indikace

- CML s Ph⁺ v chronické fázi
- ALL s Ph⁺
- Akcelerovaná nebo blastická fáze CML – tam, kde selhala léčba imatinibem
- Karcinom prostaty – fáze klinických studií (Rice L. et al., 2012)
- Metastatický melanom – klinické studie ve fázi I, zkouší se kombinace s dacarbazinem podávaným vždy v první den v dávce 800 mg/m² a dasatinibem v den druhý a devatenáctý v dávce 50 mg dvakrát denně, celý cyklus trvá 21 dní (Algazi A.P. et al., 2011)
- Solidní malignity – klinické studie fáze I, doporučená dávka dasatinibu 150 mg v kombinaci s cetuximabem (Argiris A. et al., 2011)

Dávkování

Dasatinib se o selhání léčby CML imatinibem doporučuje podávat ve 100 mg jedenkrát denně při léčbě CML, která byla dříve léčena imatinibem. Imatinib nebyl na tuto indikaci účinný.

Nežádoucí účinky

- GIT – průjem, nauzea, zvracení, krvácení
- Myelosuprese – neutropenie, trombocytopenie
- Hepatitida
- Dušnost, pneumonie
- Městnavé srdeční selhání

- **ERLOTINIB**

V ČR je registrován pod obchodním názvem Tarceva.

Mechanismus účinku, farmakokinetika

Erlotinib je zaměřen proti EGFR/ERBB1/HER1. Dochází ke zvýšené antiproliferační aktivitě.

Biologická dostupnost je 60 %, avšak jídlo ji zvyšuje. Proto je vhodné podávání erlotinibu nalačno. Maximální plazmatické koncentrace je dosaženo za 3 – 4 hodiny. Je metabolizován v játrech jaterním enzymem CYP3A4 (nutno dávat pozor na kombinace s induktory nebo inhibitory enzymy CYP3A4). Poločas eliminace je 36 hodin a hlavní eliminační cestou je z 83 % stolice a pak z menší části ledviny.

Indikace

- NSCLC – monoterapie, zkoušela se i kombinace s platinou, avšak neúspěšně
- Nádory ORL – fáze klinických studií
- Karcinom pankreatu – kombinace s gemcitabinem

Dávkování

Doporučená dávka u karcinomu pankreatu je 100 mg jednou denně per os hodinu před jídlem anebo dvě hodiny po jídle. Gemcitabin se podává v dávce 1000 mg/m² i. v. týdně. Po sedmi týdnech se infuze gemcitabinu na týden vysadí.

Při léčbě NSCLC je základní dávka 150 mg/den nalačno.

Nežádoucí účinky

- Alopecie, suchá kůže, vyrážka
- Nauzea, zvracení
- Průjem, GIT krvácení

- Akutní hepatitida
- Hyperbilitubinemie
- Pneumonitida

- **GEFITINIB**

Látka registrovaná pod obchodním názvem Iressa. Je možná kombinace i s radioterapií.

Mechanismus účinku, farmakokinetika

Tyrozinkinázový inhibitor na doménu receptorů EGFR/ERBB1/HER1. Vazba na plazmatické proteiny je kolem 90 %. Maximální plazmatické koncentrace je dosaženo za 5 – 7 hodin. Hlavním enzymem, který se podílí na metabolizaci, je CYP3A4. Poločas eliminace je velmi široký, od 6 – 49 hodin. Nejvíce se eliminuje stolicí, dále močí a spekuluje se i o žluči.

Indikace

- NSCLC
- Karcinom prostaty – fáze klinických studií, kdy se podává dávka 250 mg v kombinaci s docetaxelem i.v. 35 mg/m² po dobu šesti týdnů (Salzberg M. et al., 2007)

Dávkování

Doporučená dávka je 250 mg. Tato dávka se podává per os každý den až do známek progrese onemocnění nebo výskytu závažné toxicity. Podává se nezávisle na jídle vždy ve stejnou denní dobu.

Nežádoucí účinky

- Kožní toxicita – xerodermie, akné, vyrážka
- Nausea, zvracení
- Bolest očí, zánět spojivek
- Ztráta chuti k jídlu, snížení hmotnosti
- Anemie
- Dušnost

- **IMATINIB**

Obchodní název Glivec s širokým spektrem účinku.

Mechanismus účinku, farmakokinetika

TKI proti BCR-ABL, destičkovému růstovému faktoru PDGFR a KIT. Imatinib se ústy vstřebává velmi rychle a maximální plazmatické koncentrace dosáhne již za 3 hodiny s poločasem zhruba 18 - 40 hodin. Metabolizuje se v játrech pomocí izoenzymu CYP3A4 (nutno dávat pozor na kombinaci s induktory nebo inhibitory tohoto enzymu) na N-demetylovaný piperazinový derivát. Tento metabolit se vylučuje do stolice. 25% se vyloučí v nezměněné formě.

Indikace

- CML s Ph+
- ALL s Ph+
- Karcinom vaječníků – fáze klinických studií, buď monoterapie v dávce 400 mg dvakrát denně anebo kombinace s chemoterapií – docetaxel, imatinib se zde podává v 600 mg per os jedenkrát týdně a docetaxel v 30 mg/m² i.v. jedenkrát týdně (Matei D. et al., 2008)
- Peritoneální karcinom – klinické studie ve fázi II s podáváním 400 mg dvakrát denně, vyskytuje se zde ovšem řada nežádoucích účinků např. porucha elektrolytů, dermatologická a hematologická toxicita (Schilder R.J. et al., 2008)
- Hepatocelulární karcinom – klinické studie ve fázi II, ovšem není prokázáný účinek (Eckel F. et al., 2005)
- Renální karcinom – 50 mg per os, s eliminačním poločasem 51 hodin
- Karcinom pankreatu – 50 mg per os, s eliminačním poločasem 51 hodin
- GIST

Dávkování

Doporučená dávka u CML je 400 mg denně. Pokud se vyskytnou NÚ je nutno léčbu přerušit a pokračovat až po odeznění příznaků. Další dávkování viz. indikace.

Nežádoucí účinky

- Závratě, bolest hlavy
- Noční pocení, vyrážka

- GIT – průjem, nevolnost, zvracení
- Hematologická toxicita – trombocytopenie, neutropenie
- Faryngitida, zápal plic
- Hepatotoxičita
- Hypopigmentace

- **NILOTINIB**

Látka řazená do druhé generace TKI známá také jako AMN 107 nebo pod obchodním názvem Tasigna.

Mechanismus účinku, farmakokinetika

Nilotinib je selektivní inhibitor BCR-ABL a KIT (vyskytuje se u melanomu) tam, kde vznikla rezistence na imatinib.

Po podání dochází k nasycení maximální plazmatické koncentrace přibližně za 3 hodiny s poločasem 17 hodin. Hlavní metabolické pochody probíhají v játrech oxidací a hydroxylací. Je substrátem P-glykoproteinu, proto bychom měli dávat pozor na kombinace s léky, které ovlivňují CYP3A4, CYP2C8, CYP2C9 a CYP2D6 (Deremer D.L. et al., 2008).

Indikace

- CML s Ph+ v chronické fázi – schváleno FDA v roce 2007
- Metastázující melanom – klinické studie
- Gastrointestinální stromální nádory – u této indikace je jako orphan drug, používá se u pacientů, kteří nereagovali na léčbu imatinibem nebo sunitinibem.

Dávkování

Doporučená dávka je 300 mg dvakrát denně nebo 400 mg jedenkrát denně per os na lačno. Dávkování se upravuje na základě výskytu nežádoucích účinků. V případě, že se vyskytnou NÚ (viz. níže), je nutno léčbu zastavit a pokračovat podáváním menší dávky 400 mg jedenkrát denně. Na základě výsledků z laboratorního vyšetření krevního obrazu se lze vrátit k 300 mg dvakrát denně (Larson R.A. et al., 2011).

Řada klinických studií, např. u pacientů s metastázujícím melanomem, zkouší větší dávky nilotinibu, kdy se těmto pacientům podává 800 mg za den až do známek

progrese nebo nepřijatelné toxicity. Tyto studie jsou do budoucna velmi slibné (Cho J.H. et al., 2011).

Nežádoucí účinky

- Svědění, vyrážka
- Bolest hlavy, únava
- Zácpa, průjem, zvracení
- Hyperbilirubinemie, hyperglykemie – nutné kontrolovat krevní obraz
- Myelosuprese – neutropenie, trombocytopenie

• PAZOPANIB

Pazopanib (GW786034) je antineoplastická látka s velmi silnou protinádorovou aktivitou. U nás je znám pod obchodním názvem Votrient, v USA jako Armala.

Mechanismus účinku, farmakokinetika

Tento TKI se zaměřuje na VEGFR1-3, PDGFR a cKIT. Hlavním mechanismem redukce nádorových buněk je přerušování jejich signálních drah neoangiogeneze. Po perorálním podání je biologická dostupnost asi 21%, maximální plazmatické koncentrace je dosaženo za 3 – 4 hodiny. Je metabolizován v játrech jaterním izoenzymem CYP3A4, z části CYP1A2 a CYP2C8. Měli bychom tedy dávat pozor na kombinace s inhibitory CYP3A4 (např. ketokonazol, itrakonazol, clarithromycin, ritonavir, grepový džus aj.), jež vedou ke zvýšení plazmatické koncentrace pazopanibu a induktory CYP3A4 (karbamazepin, fenytoin, fenobarbital, třezalka aj.). Eliminují se ledvinami nebo stolicí zhruba za 30 hodin po podání.

Indikace

- Karcinom ledviny – v USA schválen 2009 a v EU statut orphan drug
- Sarkomy měkkých tkání – fáze III randomizované dvojité zaslepené studie
- Karcinom ovaria – fáze I/II klinických zkoušek u pacientek, které nereagovaly na léčbu platinou, zkouší se kombinace s cyclofosfamidem a jejím cílem je zjistit optimální dávky (Eichbaum M. et al., 2011)
- Karcinom štítné žlázy – klinické studie (Cabanillas M.E. et al., 2011)
- Hepatocelulární karcinom – klinická studie fáze I u 28 asijských pacientů, kterým je podávána dávka od 200 - 800 mg jedenkrát denně v 21 denním cyklu.

Pacientům, kteří dostávali 800 mg, se zvýšila hladina jaterních enzymů AST a ALT a trpěli velkou nevolností. Dávka 600 mg denně byla pacienty tolerována lépe, a proto je předmětem dalších studií (Yau T. et al., 2011).

Dávkování

Doporučená dávka je 800 mg denně per os, ovšem může se snižovat i na 400 nebo 200 mg denně. Pazopanib by se měl podávat hodinu před jídlem nebo dvě hodiny po jídle, je to z důvodu toho, že pokud je podáván s jídlem, tak se zvyšuje AUC a C_{max} až na dvojnásobek.

Nežádoucí účinky

- Nausea, zvracení, nechutenství
- Změna barvy vlasů
- Průjem
- Hypertenze
- Zvýšení AST, ALT, hepatotoxicita, hyperbilirubinemie
- GIT perforace
- Krvácení
- Hyponatremie, hypofosfatemie, snížená hladina hořčíku

• SORAFENIB

Látka, která se řadí do skupiny multikinázových inhibitorů. Vyskytuje se pod obchodním názvem Nexavar.

Mechanismus účinku, farmakokinetika

Mechanismus účinku je velmi široký. Sorafenib blokuje enzym RAF, a tím nedochází k buněčně proliferaci a diferenciaci a zároveň dochází k indukci apoptózy. Dále inhibuje VEGFR, PDGFR.

Pokud je sorafenib podáván s potravou, zejména s tou, která obsahuje velké množství tuků, tak dochází ke snížení biologické dostupnosti. Mezi hlavní děje probíhající v játrech patří metabolizace, která je zprostředkována izoenzymem CYP3A4 a dále glukoridace. Jako glukoridový metabolit je vylučován močí. Zhruba 77 % je vyloučeno stolicí. Eliminační poločas je 25 – 48 hodin.

Indikace

- Hepatocelulární karcinom – prodloužení přežití a prodloužení doby progresu
- Renální karcinom – ve fázi III klinických studií
- Adrenokortikální karcinom – ve fázi II klinických studií

Dávkování

400 mg per os 2x denně nalačno je doporučená dávka u hepatocelulárního karcinomu. Léčba trvá až do známek progresu onemocnění. To samé dávkování je i u karcinomu ledvin (Kane R.C. et al., 2006).

V klinických studiích probíhající v léčbě adrenokortikálního karcinomu se podává per os sorafenib v dávce 800 mg. Tato dávka je rozdělena po 400 mg 2x denně. Léčba se kombinuje s infuzí paklitaxelu 60 mg/m² každý týden (Berruti A. et al., 2011).

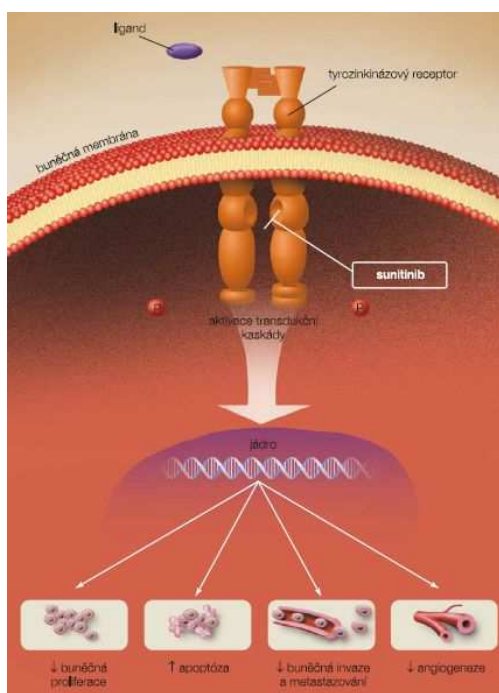
Nežádoucí účinky

- Alopecie, pruritus, rash
- Angioedem
- Nausea, zvracení
- GIT perforace, krvácení
- Hypertenzní krize, prodloužení QT intervalu
- Hypofosfatemie
- Hand – foot syndrom

- **SUNITINIB**

Jeden z dalších multikinázových inhibitorů. Vyskytuje se pod obchodním názvem Sutent.

Mechanismus účinku, farmakokinetika



Obr.11 Mechanismus účinku Sunitinibu (Brančíková D., 2008).

Jak je patrné z obrázku (Obr. 11), sunitinib se naváže na tyrozinkinázový receptor, inaktivuje ho tím, že začne zabráňovat fosforylaci proteinů a přenosu signálu. Celkové účinky jsou tedy indukce apoptózy, antiproliferační a zastavující angiogenezi (Brančíková D., 2008). Inhibičními účinky působí na celou řadu receptorů, např. PDGFR, VEGFR, KIT a CSF1R.

Váže se z 95 % na plazmatické bílkoviny. Metabolizace probíhá v játrech pomocí CYP3A4. Eliminační poločas je 40 - 60 hodin, kdy je z větší části sunitinib vylučován stolicí.

Indikace

- GIST
- Renální karcinom
- Karcinom pankreatu – fáze III klinických studií
- Karcinom prsu – fáze klinických studií

Dávkování

Při léčbě GIST je doporučená dávka 50 mg per os 1x týdně po dobu 4 týdnů. Následuje dvoutýdenní přestávka. Jeden cyklus trvá šest týdnů.

37,5 mg denně je dávka, která se zkouší ve studii při léčbě karcinomu pankreatu. Léčba je kontrolována tím, že je podáváno placebo. Při podávání placebo byly větší nežádoucí účinky a menší medián přežití, který byl jen 5,5 měsíce. Medián přežití u samotného sunitinibu se zvýšil až o 11,4 měsíce (Raymond E. et al., 2011).

Nežádoucí účinky

- Suchá kůže, vyrážka
- Nausea, zvracení
- Zácpa, průjem
- Leukopenie, lymfocytopenie
- Hyperurikemie
- Hypertenze, prodloužení QT intervalu
- Hypothyreóza

3.2.Registrované v zahraničí, ve vývoji

- **AXITINIB**

Látka vyvíjená firmou Pfizer má inhibiční účinky na VEGFR1-3 a PDGFR. Je metabolizována cytochromem P450 CYP3A4, ale také substrátem pro CYP1A2.

Předpokládanou hlavní indikací je léčba metastatického karcinomu ledviny, pankreatu, štítné žlázy nebo prsu. Studie probíhá pro kombinaci s gemcitabinem u karcinomu pankreatu. Axitinib je zde podáván v dávce 5 mg/dvakrát denně per os a gemcitabin 1000 mg/m² i.v. (Spano J.P et al., 2011).

Pacientkám s karcinomem prsu byla podávána kombinace s docetaxelem 80 mg/m² jedenkrát za tři týdny a axatinib 5 mg/dvakrát denně. Míra odpovědi byla dobrá, ale nesla s sebou řadu NÚ jako průjem, únavu, stomatitidu, hypertenzi a febrilní neutropenii. Části pacientek bylo místo axitinibu podáváno jen placebo. Placebo mělo překvapivě mírně pozitivní účinky (Rugo HS. et al., 2011).

- **BIBF – 1120**

Tento angiokinázový inhibitor blokuje VEGFR1-3, FGFR, PDGFR a SRC s vysokou tkáňovou distribucí, terminálním poločasem zhruba 14 hodin a vylučováním metabolitů do žluče a stolice. Testuje se u karcinomu prostaty, NSCLC, vaječníků aj.

U karcinomu prostaty se zkouší BIBF-1120 podávat dvakrát denně po 100, 150, 200 (tato dávka má největší profit pro nemocné) nebo 250 mg per os se standardní dávkou decetaxelu 75 mg/m² každé tři týdny a prednisonem 5 mg dvakrát denně.

Nejčastějšími NÚ zde byl průjem, nauzea, zvracení, astenie, alopecie a zvýšení jaterních enzymů (Bousquet G. et al., 2011).

Dobrý efekt podávání 250 mg dvakrát denně po dobu 36 týdnů byl u karcinomu vaječníků. Pacientky dostávaly tuto látku po dokončení chemoterapie a relapsu onemocnění ve dvojité zaslepené randomizované studii (Ledermann J.A. et al., 2011).

- **BIBW - 2992**

Jiným názvem Afatinib má silné inhibiční účinky současně na dva typy receptorů (duální účinek), a to na EGFR/ERBB1/HER1 a ERBB2/HER2/NEU.

V současné době probíhá celá řada klinických studií. Jednou takovou významnou studií je zkoušení podávání látky u pacientů s NSCLC. Afatinib se podává u pacientů, kteří jsou rezistentní na léčbu TKI 1. generace (erlotinib, gefitinib) buď samostatně od 20–50 mg/den, kdy je maximální plazmatické koncentrace dosaženo za 3-4 hodiny po podání s poločasem 30 - 40 hodin (Murakami H. et al., 2011), anebo v kombinaci s MA cetuximabem. Kombinace se jeví jako velmi slibná a jsou jí podrobovány další studie.

Společností Boehringer je zkoumána účinnost při léčbě řady solidních nádorů, např. prostaty, hlavy a krku a prsu (u pacientek, které jsou rezistentní na léčbu trastuzumabem) (Minkovski N. a Berezov A., 2008).

Nejčastěji se vyskytující NÚ jsou průjem, anorexie, vyrážka, suchá kůže, zánět nehtového lůžka.

- **CEDIRANIB**

Cediranib neboli AZD2171 je TKI proti doménám receptoru VGFR1-3. V současné době se studuje na použití celé řady nádorových onemocnění, jako např. kolorektální karcinom, NSCLC, glioblastom, mezoteliom, ledviny atd.

Klinické studie fáze I u karcinomu žaludku v kombinaci s cis-platinou nebo capecitabinem mají do budoucna významnou protinádorovou aktivitu. Cediranib se podává perorálně ve 20 mg, cis-platina 60 mg/m² i.v. a S-1 40-60 mg dvakrát denně ve dny 1-21 za 5 týdnů, maximálně v osmi cyklech nebo capecitabin (Satoh T. et al., 2011).

Pacienti s maligním pleurálním mezoteliomem po chemoterapii, která u nich nebyla účinná, jsou podrobováni studii, která se nachází ve fázi II. Cediranib se podává

ve 45 mg denně až do progresu onemocnění nebo do známek nepřijatelné toxicity. Celkový medián přežití byl 9,5 měsíce (Garland L.L. et al., 2011).

Další zajímavá studie je kombinace se saracatinibem, inhibitorem SRC u solidních nádorů. Cediranib se podává v dávce 20, 30 nebo 45 mg/den a saracatinib po 175 mg/den. Vyskytuje se však řada NÚ jako hypertenze, průjem, dysfonie, únava, pretinurie (Trarbach T. et al., 2011).

- **LAPATINIB**

Působí inhibičně na dva typy receptorů. Na receptory EGFR a ERBB. Díky tomu je nazýván jako duální inhibitor.

Po perorálním podání je dosaženo maximální plazmatické koncentrace za 3 – 4 hodiny. Je vhodné podávání nalačno. Potrava s vysokým obsahem tuků zvyšuje biologickou dostupnost až o dvojnásobek. Metabolizuje se v játrech enzymem CYP3A4.

Používá se k léčbě pokročilého karcinomu prsu v dávce 1250 mg denně v kombinaci s capecitabinem 2000 mg/m² denně ve dnech 1 – 14 z 21denního cyklu (Medina P.J. et al., 2008).

Zkouší se při léčbě karcinomu vaječníků, NSCLC, GIT aj. Nejčastěji se vyskytující nežádoucí účinky jsou nauzea, zvracení, únava, průjem, hand – foot syndrom.

- **LESTAURTINIB**

Tato látka je zatím stále vyvíjena. Mechanismem účinku je inhibice receptoru FLT3 a JAK2. Předpokládá se indikace na AML v dávce 80 mg 2x denně a dále léčba NHL (Levis M. et al., 2011). Na myších se testuje v léčbě neuroblastomu (Iyer R. et al. 2010).

Nežádoucí účinky se zatím uvádějí jen nauzea a zvracení.

- **MOTESANIB**

TKI blokující PDGFR, VEGFR a KIT, který je stále vyvíjen firmou Amgen. Klinické zkoušky se zaměřují na karcinom štítné žlázy, GIST a dalších solidních nádorů.

Léčba solidních nádorů se testuje motesanibem od 50-125 mg/denně. Podle výsledků je s největším profitem 125 mg/denně nebo 75 mg dvakrát denně perorálně.

Má velmi dobrou biologickou dostupnost. Motesanib se kombinuje s gemcitabinem anebo erlotinibem. Samozřejmě se i zde vyskytují nežádoucí účinky, jako je průjem, nevolnost, zvracení a únava (Kotasek D. et al., 2011).

Motesanib se testuje i u GIST, u kterého neuspěla léčba imatinib mesylátem.

- **NERATINIB**

Neratinib je malá molekula se silnou antiproliferativní aktivitou, která se nevratně váže na pan ERBB/HER2, narušuje předem vytvořené receptorové dimery a zabraňuje down regulaci (Sánchez – Martín M., 2011).

Některé nádory prsu vykazující na svém povrchu HER2 jsou rezistentní na léčbu trastuzumabem, a proto se zkouší podávat neratinib v dávce 240 mg per orálně jedenkrát týdně. NÚ jsou běžné jako únava, nauzea, zvracení a průjem (Burstin H.J. et al., 2010).

Další studie probíhají v léčbě nemalobuněčného karcinomu plic. Zkouší se dávky 320 mg, u některých pacientů je tato dávka silná a vyvolává velmi silný průjem. Dávky se tedy snižují na 240 mg. Ovšem indikace v léčbě nemalobuněčného karcinomu plic je otázkou mnoha dalších studií (Sequist L.V. et al., 2010).

- **SARACATINIB**

Saracatinib je perorální inhibitor SRC (cellular Rous sarcoma viral oncogene homolog). SRC je zodpovědný za metastázování, protože má velmi dobré neovaskularizační vlastnosti (Gucalp A. et al., 2011).

Látka je předmětem klinických zkoušek zaměřených na karcinom prsu, karcinom žaludku, hlavy a krku.

K nežádoucím účinkům patří dušnost, kašel, hyponatremie, zvýšení jaterních enzymů, hypertenze, průjem, únava.

- **TANDUTINIB**

Inhibuje receptory PDGFR a FLT3. Tato látka je stále vyvíjena. Předpokládá se u karcinomu prostaty s metastázami v kostech. Podává se 500 mg 2x denně až do progresu onemocnění (Mathew P. et al., 2011).

- **VATALANIB**

Látka inhibující PDGFR, KIT a VGFR. Inhibuje tedy angiogenezi a tím zabraňuje dalšímu růstu nádoru.

Používá se u GIST rezistentního na léčbu imatinibem a sunitinibem v klinické studii fáze II. Do budoucna se jeví jako velmi vhodná kombinace s pazopanibem u CLL. Kombinace těchto dvou látek snižuje fosforylaci receptoru VEGF a zároveň indukuje apoptózu (Paesler J. et al., 2010).

Nejčastěji se podává 1250 mg jedenkrát denně per os s NÚ jako únava, závratě, nauzea, zvracení a hypertenze (Joensuu H. et al., 2011).

- **VANDETANIB**

Vandetanib uváděný v některé literatuře jako ZD6474 je další z duálních TKI pro VEGFR a EGFR.

Pacienti s pokročilým NSCLC byli zařazeni do dvojité zaslepené randomizované studie fáze III. Vandetanib byl podáván ve 100 mg/den per os v kombinaci s docetaxelem 75 mg/m² i.v. každých 21 dní, při maximálně 6-ti cyklech. Pacienti i přes NÚ jako leukopenie a neutropenie dosáhli výrazného zlepšení (Herbst R.S. et al., 2010).

Další studie se týkala pacientů se solidními maligními nádory. Tito pacienti dostali počáteční dávku 100 mg každý druhý den. V případě, že tuto dávku dobře tolerovali a nevyskytovaly se žádné toxické účinky, bylo jim 100 mg per os dáváno každý den a pak 300 mg jedenkrát denně (Zhang L. et al., 2010).

Metastázující adenokarcinom pankreatu je v poslední době často se vyskytujícím nádorovým onemocněním s velmi špatnou prognózou. Zkouší se tedy kombinace s gemcitabinem 100 mg/m² i.v. ve dnech 1, 8 a 15 28-denního cyklu s vandetanibem 100 mg/den (Saletti P. et al., 2011).

Další studie probíhají u karcinomu štítné žlázy, kolorektálního karcinomu a mezoteliomu.

Mezi NÚ patří únava, bolest hlavy, rash, hypertenze, hypokalcemie a zvýšení ALT a AST.

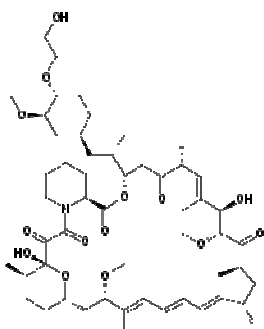
4. Inhibitory signálního přenosu

4.1. Registrované v ČR (registrace uvedené na SÚKL)

- **EVEROLIMUS**

U nás je registrován pod obchodním názvem Certican.

Mechanismus účinku, farmakokinetika



*Obr. 12 Everolimus
(en.wikipedia.org)*

Everolimus je esterový analog antibiotika rapamycinu (viz Obr. 14) působící jako inhibitor mTOR (serin-threonin kináza). Jeho hlavní účinky jsou potlačování angiogeneze a zástava novotvorby nádorových buněk.

Potrava, která obsahuje vysoký obsah tuků, snižuje C_{max} a biologickou dostupnost o 60 %. Je substrátem enzymu CYP3A4.

Vylučuje se převážně stolicí a z menší části i močí.

Indikace

- Neuroendokrinní tumor – statut orphan drug
- Karcinom ledviny
- Solidní nádory – karcinom prsu, GIST, aj., vše je ovšem ve fázi klinických studií

Dávkování

Doporučená dávka everolimu je u nádorových onemocnění 10 mg. Tato dávka je podávána per os 1x denně až do progresu onemocnění nebo výskytu závažných nežádoucích účinků.

Pacientům, kterým je transplantována ledvina se podává 0,75 mg 2x denně. Zároveň se léčba doplňuje cyklosporinem a kortikosteroidy, avšak nejpozději 12 hodin po transplantaci.

Nežádoucí účinky

- Leukopenie, trombocytopenie

- Mikroangiopatie
- Plicní embolie
- Selhání ledvin
- Plicní onemocnění
- Hyperlipidemie
- Zvýšená hladina jaterních enzymů ALT, AST
- Hand – food syndrom

- **TEMSIROLIMUS**

Dihydroxyesterový analog rapamycinu (viz Obr. 15). U nás je registrován pod obchodním názvem Torisel.

Mechanismus účinku, farmakokinetika

Inhibitor mTOR, který zastavuje buněčný cyklus v G1 fázi a dále výrazně snižuje velikost nádoru a zabraňuje angiogenezi.

Metabolizuje se v játrech pomocí CYP3A4, proto lékař musí upravovat dávkování temsirolimu, když je pacient léčen induktory (fenytoin, fenobarbital, dexamethason,...), dávka temsirolimu se musí zvýšit. V případě, že pacienti užívají ještě inhibitory CYP3A4 (ketokonazol, clarithromycin, grep,...), tak by se mělo zvážit snížení dávky temsirolimu.

Indikace

- Renální karcinom
- Metastatický melanom – fáze I klinických studií, kdy se zkouší i.v. podání temsirolimu 1x týdně v dávce 25 mg vždy v den první čtyřtýdenního cyklu spolu se sorafenibem per os v dávce 200 – 400 mg za den, zatím ovšem výsledky nejsou dostatečně uspokojivé na to, aby se mohlo přejít k další fázi testování (Davies M.A. et al., 2012)

Dávkování

Temsirolimus se u karcinomu ledviny dává v 30 – 60 minutové infuzi v dávce 25 mg jednou za týden až do známek progresu nebo nepřijatelné toxicity. Maximální tolerovaná dávka je 50 mg za týden. Je docela vhodná premedikace

antihistaminikem difenhydraminem v dávce 25 – 50 mg vždy 30 minut před infuzí temsirolimu.

Nežádoucí účinky

- Nauzea, ztráta chuti k jídlu
- Vyrážka
- Angioedém
- Leukopenie
- Pneumonie
- Hypoglykemie, hyperlipodemie, hypofosfatemie

4.2.Registrované v zahraničí, ve vývoji

• LONAFARNIB

Stejně tak jako tipifarnib se řadí do skupiny inhibitorů farnesyltransferázy, má tedy velmi podobné vlastnosti.

Zkoumá se např. v léčbě NSCLC, karcinomu prsu, AML. Klinická studie fáze II probíhající u pacientů s NSCLC vyžadovala podání 100 mg lonafarnibu per os 2x denně vždy první den 21 -denního cyklu. Lonafarnib se kombinoval s paklitaxelem, který byl aplikován pomocí tříhodinové infuze v dávce 175 mg/m² osmý den cyklu. Výsledky studie byly velmi slibné, proto je i nadále tato kombinace testována (Kim E.S et al., 2005).

S léčbou přichází i celá řada nežádoucích účinků, kterými jsou neutropenie, trombocytopenie, nauzea a zvracení, průjem a dušnost.

• RETASPIMYCIN

Látka, která patří do skupiny inhibitorů tepelného šoku (HSP – heat shock protein). HSP mají v nádorových buňkách ochrannou funkci, kdy chrání poškozené proteiny, a tak vlastně dochází k tomu, že nádor roste a stává se agresivnější.

Tato látka je stále vyvíjena a zkoumána. Pro řadu nádorových onemocnění přináší novou naději v jejich léčbě. Probíhající studie jsou zaměřeny na NSCLC, karcinom pankreatu, GIST a melanom (Hanson B.E. a Vesole D.H., 2009).

- **RIDAFOROLIMUS**

Ridaforolimus je další z analogů rapamycinu, který inhibuje mTOR. Tato sloučenina je stále vyvíjena v léčbě sarkomu, nádoru prsu, endometria, prostaty a plic.

V současné době probíhá studie u japonských pacientů se solidními tumory. Těmto pacientům je podávána dávka 20 nebo 40 mg vždy 5x týdně od prvního dne 3-týdenního cyklu (Seki Y. et al., 2011).

Vyskytovaly se zde nežádoucí účinky jako stomatitida, proteinurie, nechutenství zvracení (Seki Y. et al., 2011).

- **TIPIFARNIB**

Látka, která se vyskytuje ve světě pod obchodním názvem Zarnestra. Mechanismem účinku se řadí do skupiny inhibitorů farnesyltransferázy. Farnesyltransferáza je enzym, který inaktivuje protein RAS. Dále dochází k indukci apoptózy a zastavení angiogeneze.

Využívá se v léčbě AML se statutem orphan drug. Zkouší se také v terapii karcinomu štítné žlázy v kombinaci se sorafenibem, karcinomu prsu a mnohočetného myelomu.

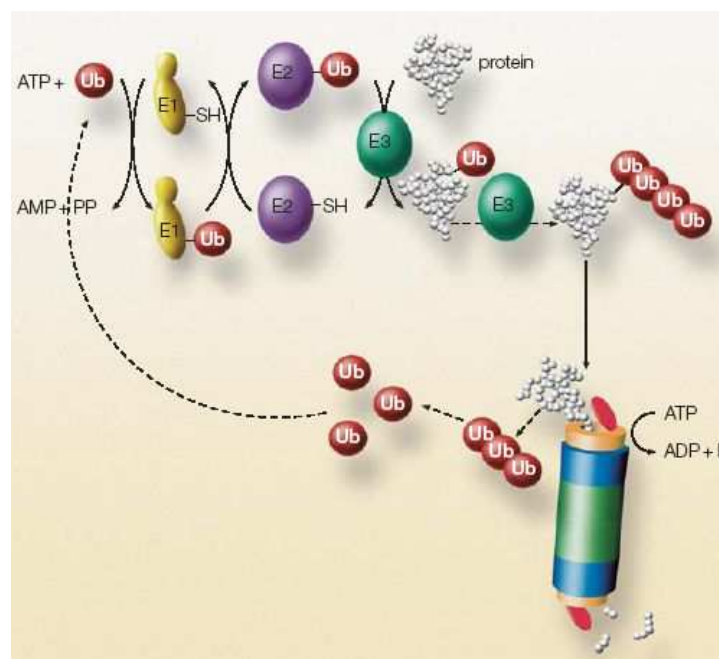
Jeden cyklus trvá čtyři týdny. V prvních dvou týdnech je perorálně podáváno 200 mg/m² a následuje dvoutýdenní přestávka. Cyklus se opakuje až do známek progresu.

Mezi nejčastěji se vyskytující nežádoucí účinky patří vyrážka, únava, neutropenie a trombocytopenie (Hong D.S. et al., 2011).

5. Inhibitory proteasomu

Proteasom je proteinový komplex nacházející se v jádře nebo cytosolu buňky. Funkce proteasomu je nezbytná pro celou řadu buněčných procesů např. pro buněčný cyklus, regulaci genové exprese, regulaci apoptózy a dále při degradaci intracelulárních proteinů, které jsou nepotřebné nebo určitým způsobem poškozené. (Ludwig H. et al., 2005).

Mechanismus degradace je takový, že proteiny, které jsou určeny k degradaci, jsou označeny ubikvitinem, tvoří spolu komplex, který se nazývá ubikvitin proteasomový systém - UPS. (viz. Obr.14). UPS přispívá také k homeostaze.



Obr. 14 Aktivovaný ubikvitin je připojen k proteinu, který je určen k degradaci. Vznikne komplex proteinu a ubikvitinu. Tento komplex je transportován do proteasomu. Celý tento proces vyžaduje dodání energie. (Špička I. et al., 2005).

Degradace, která je způsobená proteasomem, je hlavním důvodem, který je zodpovědný za likvidaci regulačních proteinů (např. inhibitory apoptózy, cyklin dependentní kinázy, atd.) (Špička I. et al. 2005). Pro lepší pochopení je uveden následující příklad.

NFκB/NFKB1 je signál transkripčního faktoru, který podporuje proliferaci nádorových buněk, zánět a angiogenezi. V cytoplasmě buněk je vázán na svůj inhibitor IκB a při ubikvitin-proteasomové degradaci dochází k aktivaci NFκB. Aktivace tohoto

transkripčního faktoru byla zjištěna u řady nádorových onemocnění (Van Waes C., 2007).

Mechanismus účinku vyplývá z předchozího a z názvu IP (inhibitor proteasomu). Inhibují proteazom, a proto nedochází k degradaci a aktivaci různých faktorů. Následkem toho se hromadí intracelulární proteiny a to spouští buněčnou smrt, apoptózu. Po podání terapeutické dávky IP mohou normální buňky přežít, protože mají nižší poměr proliferace než buňky nádorové a může dále probíhat buněčný cyklus. Pokud ovšem buňky nepřežijí, tak se buněčný cyklus zastaví (Chauhan D. et al., 2011).

- **BORTEZOMIB**

Bortezomib je účinný a selektivní inhibitor proteasomu, jehož účinek byl prokázán v řadě klinických studií, které byly prováděny na léčbu mnoha nádorových onemocnění (viz. indikace). FDA schválila použití této látky 13. května 2003 pro léčbu mnohočetného myelomu.

Mechanismus účinku, farmakokinetika

Jako IP se naváže na 26S proteazomu (část proteazomu, která má vliv na transkripční regulaci, apoptózu a onkogenezi). Tato vazba způsobí, že dojde k inhibici buněčného cyklu a zároveň k indukci apoptózy. (Bonvini P. et al., 2007). K indukci apoptózy dochází přes stabilizaci p53, p21, BAX, IκB. (Ludwig H. et al., 2005).

Bortezomib je po podání jedné dávky rychle distribuován do tkání s výjimkou CNS a tukové tkáně (Hájek R., et al., 2005). Poločas rozpadu je menší než 10 minut a eliminační poločas více než 40 hodin (Schwartz R. a Davidson T., 2004). Je metabolizován jaterním cytochromem P450 3A4 a CYP2C19. Proto se nedoporučuje vzájemné podávání se silnými induktory CYP3A4, které vede ke snížení účinnosti bortezomibu. Deboronací je přeměněn na čtyři neaktivní metabolity, které jsou z organismu odstraněny jak žlučí, tak močí.

Indikace

- Mnohočetný myelom – samostatně nebo v kombinaci s prednisonem, vorinostatem, vinkristinem nebo doxorubicinem (Chen R.A. et al., 2011)
- Adenokarcinom pankreatu – v kombinaci s cis-platinou (Nawrocki S.T. et al., 2005)
- Karcinom prostaty – ve fázi klinického zkoušení (Ludwig H. et al., 2005)

- Krevní malignity

Dávkování

1,3 mg/m² tělesného povrchu je výrobcem doporučená dávka. Bortezomib se aplikuje i.v. bolusem 2x týdně. Cyklus podávání bortezomibu trvá tři týdny, kdy po dobu prvních 14 dní se podává ve dnech 1, 4, 8, a 11, pak následuje 10 dní přestávka (Utecht K.N. a Kolesar J., 2008).

Nežádoucí účinky

- Nauzea, zvracení
- Anemie, leukopenie, trombocytopenie
- Rash
- Angioedem
- Hypotenze
- Hypokalemie

6. Epigenetická cytostatika

Na nádorových onemocněních se podílejí jak změny genetické, tak i změny epigenetické. Epigenetické změny se týkají různých chyb na chromatinu, který neobsahuje úsek DNA. Jednou z těchto chyb je hypermetylace, která vede k zástavě transkripce. Látky, které se používají pro zastavení této chyby, se nazývají inhibitory DNA metyl – transferázy. Druhou chybou může být deacetylace histonů. Látky, jež desacetylaci blokují, se nazývají inhibitory histon deacetyláz (Klener P. a Klener P., 2010).

- **AZACITIDIN**

Azacitidin má přímé cytotoxické účinky, dále inhibuje DNA metyltransferasu.

Hlavní indikace je myelodysplastický syndrom, refraktní anemie a AML. Při léčbě AML je látka aplikována i.v. v 50 – 300 mg/m² po dobu pěti dnů anebo 150 – 200 mg/m² 2x týdně po dobu 2 – 8 týdnů (Kaminskas E. et al., 2005).

Biologická dostupnost je zhruba 90 %. Eliminační poločas je 0,7 – 5 hodin, kdy hlavním eliminačním orgánem jsou ledviny.

Febrilní neutropenie, pancytopenie, trombocytopenie, nauzea, zvracení, krvácení do mozku a kardiorespirační zástava jsou uváděné jako nežádoucí účinky.

- **BELINOSTAT**

Derivát hydroxamové kyseliny stejně jako vorinostat a panobinostat. Má tedy velmi podobné účinky.

Zkoumá se u celé řady onemocnění. Např. nádorů brzlíku a T – nehodgkinských lymfomů.

Podává se i.v. v dávce 1g/m² ve dnech 1 – 5 z 2-denního cyklu. Léčba trvá tak dlouho, dokud nedojde k progresi onemocnění nebo výskytu závažných nežádoucích účinků.

Nežádoucí účinky jsou nauzea, zvracení, únava (Giaccone G. et al., 2011).

- **DECITABIN**

Cytosinový analog, který podporuje hypomethylaci DNA. Zkouší se při léčbě ALL, CML a myelodysplastického syndromu (Issa J.P. a Byrd J.C. et al., 2005).

Dávkování zatím není přesně ustanoveno.

Látka má nežádoucí účinky jako nauzea, zvracení, zácpa, hyperglykemie, hyperkalemie, hyponatremie.

- **PANOBINOSTAT**

Látka, která je chemickou strukturou velmi podobná vorinostatu. Stejně jako vorinostat je derivát kyseliny hydroxamové a má tedy i stejný mechanismus účinku. Inhibuje histondeacetylázu. Potlačuje také účinek některých onkoproteinů (BCR, ERBB2/HER2/NEU), aktivuje apoptózu a inhibuje angiogenezi (Klener P. a Klener P., 2010).

Klinické studie probíhají na léčbu T – buněčného lymfomu, karcinomu prostaty, CML a karcinomu prsu.

Je metabolizován enzymem CYP3A4. Dávkování není ještě zcela upřesněno. Nežádoucí účinky jsou běžné, jako nauzea, zvracení a únava.

- **TRICHOSTATIN**

Tato látka je řazena do skupiny antifungálních antibiotik. Zatím o této látce není moc informací, ale předpokládá se, že by mohla mít díky její chemické struktuře podobné vlastnosti jako vorinostat. Dále má účinky antiproliferační a aktivuje apoptózu.

V současné době probíhají studie. Jednou takovou zajímavou studií je podávání trichostatinu s kurkuminem, který má protizánětlivé účinky a aktivuje apoptózu v nádorových buňkách (Yan G. et al., 2012).

- **ROMIDEPSIN**

Histondeacetylazový inhibitor, který je zkoušen u pacientů s periferním T – lymfomem a kožním T – lymfomem. Cyklus léčby trvá 28 dní, kdy ve dnech 1, 8, a 15 je podávána po dobu čtyř hodin infuze s dávkou 14 mg/m².

Vazba na plazmatické bílkoviny je 92 – 94 %. Metabolizace probíhá z největší části prostřednictvím enzymu CYP3A4 a dále také CYP2C19. Je nutné upozornit lékaře na současné užívání induktorů a inhibitorů těchto enzymů, případně upravit dávkování romidepsinu. Eliminační poločas je 3 hodiny.

Nejčastěji vyskytujícími nežádoucími účinky jsou uváděny svědění, nauzea, zvracení, ztráta chutí k jídlu, úbytek hmotnosti, zácpa a průjem. Z důvodu možných elektrolytových změn např. hypokalcemie, hyponatremie, hyperurikemie, je pacientům

pravidelně kontrolována krev. Dále může dojít i k poruchám krve, jako např. anemie, neutropenie a trombocytopenie (Piekarz R.L. et al., 2011).

- **VALPROOVÁ KYSELINA**

Tato látka je běžně používána jako antiepileptikum. Ovšem v poslední době se přišlo na to, že vykazuje silné antiproliferační účinky a indukuje diferenciaci a apoptózu buněk (Schwartz C. et al., 2007).

Zkouší se hlavně u krevních malignit, např. u AML a myelodysplastického syndromu (Kuendgen A. a Gattermann N., 2007).

- **VORINOSTAT**

Vorinostat je kyselina, která inhibuje histondeacetylázu. U nás není registrován. Žádost byla ovšem v roce 2009 podána, ovšem následně stažena.

Maximální plazmatické koncentrace je dosaženo zhruba 4 hodiny po podání. Potrava s vysokým obsahem tuků zvyšuje absorpci, proto je tedy vhodné užívat vorinostat na lačno. Metabolizuje se v játrech glukorinidací. Eliminační poločas je 2 hodiny. Eliminace probíhá ledvinami.

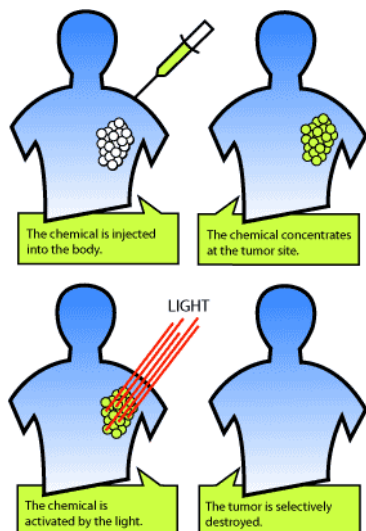
Studie na léčbu kožního T – lymfomu, která probíhala v roce 2006, rozdělila pacienty do dvou skupin. První skupina pacientů dostávala 400 mg vorinostatu 1x denně per os. Skupina druhá dostávala 300 mg 2x denně po dobu tří dnů, poté následovalo čtyřdenní vysazení vorinostatu (Duvic M. et al., 2007).

Další testování probíhá např. při léčbě AML, solidních tumorů, mnohočetného myelomu. Je nutné upozornit lékaře na současné užívání warfarinu a kyseliny valproové (Kavanaugh S.M. et al., 2010).

Nejzávažnějšími nežádoucími účinky jsou nauzea, zvracení, únava, xerostomie, alopecie, svědění, průjmy a plicní embolie. Při léčbě vorinostatem jsou vhodné pravidelné kontroly krve z důvodu výskytu anemie, trombocytopenie, snížené hladiny draslíku a hořčíku a hyperglykemie.

7. Fotodynamická terapie

Fotodynamická terapie je relativně nová metoda využívaná v léčbě nádorových onemocnění. Podstata této metody je velmi jednoduchá (viz. obr.15).



Do těla pacienta se aplikuje látka, tzv. fotosenzibilizátor, pomocí injekce nebo masti. Látka se hromadí v nádorových buňkách, a po její absorpci, která u některých látek může trvat i několik dní, se pacientova napadená tkáň osvítl světlem o požadované vlnové délce. Po osvětlení dojde k tomu, že se daná látka aktivuje a začne uvolňovat kyslíkové radikály. Tyto radikály působí cytotoxicky - apoptóza, nekróza (www.photochembgsu.com).

Obr.15 Aplikace fotodynamické látky (www.photochembgsu.com)

Tato metoda má řadu výhod i nevýhod. Výhody, jako např. častá opakovatelnost terapie (nedochází totiž k dlouhodobým závažným nežádoucím účinkům), ambulantní léčba, přesný cíl podání. Nevýhody, např. krátký dosah světla (důvod nepoužívání terapie při hluboko lokalizovaných nádorech, kde světlo nepronikne a tudíž nemůže dojít k aktivaci látky) a vysoká fotosenzitivita a s tím spojené dodržování přísných podmínek nevystavování se jakémukoli zdroji světla (<http://www.cancer.org/>).

V České republice a ve světě je jen pár sloučenin, které se takto používají (viz. níže).

- **PORFIMERUM NATRICUM**

Látka se u nás vyskytuje pod názvem PhotoBarr. Tento hematoporfirinový derivát se po i.v. aplikaci v dávce 2 mg hromadí v nádorové tkáni, kde je pak zhruba za 40 – 50 hodin pomocí působení světla o vlnové délce 630 nm aktivován (viz. úvod). Eliminační poločas je 11 – 28 dní.

Jeho hlavní indikací je dysplazie Baretova jícnu, endobronchiální nemalobuněčný karcinom plic a karcinom močového měchýře.

Nejčastěji se vyskytujícími nežádoucími účinky jsou dehydratace, nauzea, zvracení, dysfagie, dušnost, tachykardie a fotosenzitivita. Fotosenzitivita se vyskytuje téměř u všech pacientů a je nutné se v následujících 30-ti dnech po aplikaci látky vyvarovat slunečnímu záření.

- **TEMOPORFIMERUM**

Znám jako přípravek Foscan. Aplikuje se i. v. v dávce 0,15 mg / kg tělesné hmotnosti. Osvícení postiženého místa je možné až za 96 hodin po podání temoporfimeru. Světlo je pouštěno po dobu 200 sekund o vlnové délce 652 nm. Maximální plazmatické koncentrace je dosaženo po 2 – 4 hodinách. Je metabolizován v játrech a vylučován žlučí nebo stolicí.

Používá se při karcinomu hlavy a krku.

Mezi nejčastěji se vyskytující nežádoucí účinky patří bolest a pálení v místě vpichu, nauzea, zvracení, zácpa, horečka, anemie, fotosenzitivita. I zde, kvůli fotosenzitivitě, se musí pacienti vyvarovat slunečnímu záření.

- **METHYL - AMINOLEVULINÁT**

Methyl – aminolevulinát je obsažen v přípravku Metvix, jehož lékovou formou je krém. Krém se aplikuje ve velmi tenké vrstvě (asi 1 mm) na postižená místa a dále je rozmazáván i do okolí zdravé tkáně. Krém se na kůži nanáší pomocí špachtle a použitím nitrilových rukavic. Namazané místo je poté zakryto obvazem po dobu následujících tří hodin. Po třech hodinách je obvaz odstraněn a místo je vyčištěno fyziologickým roztokem. Následuje vystavení tkáně světlu o vlnové délce 570 – 670 nm.

Hlavními indikacemi jsou spinocelulární karcinom (Bowenova choroba) a povrchový nebo modulární bazaliom.

Nejzávažnější nežádoucí účinky jsou otok, bolest a zarudnutí v místě aplikace, olupování kůže, parestezie, bolest hlavy, fotosenzitivita.

- **AMINOLEVULANOVÁ KYSELINA**

Aminolevulanová kyselina je součástí přípravku Gliolan. Slouží k léčbě maligního gliomu a to tak, že dělá nádor viditelným a tedy lépe odstranitelným. Aplikuje se tři hodiny před operací ve formě perorálního roztoku.

Nejčastěji se vyskytujícími nežádoucími účinky jsou alergická kontaktní dermatitida, svědění, erytém, fotosenzitivita, nauzea, zvracení, hypotenze, tachykardie a

hepatotoxicita. Ze začátku léčby by se proto měla sledovat funkce jater, aby nedošlo k jejich poškození (Lehmann P. et al., 2007).

8. Diskuse

Je bezpochyby jasné, že biologická léčba vnesla onkologicky nemocným pacientům novou naději v jejich uzdravení nebo zlepšení jejich zdravotního stavu. Děje se tak i u pacientů s nádorovými onemocněními, která nejsou běžnou léčbou (chemoterapie, radioterapie, atd.) zvládnutelná, ba naopak dochází spíše ke stavu zhoršujícímu a dále u pacientů s inoperabilními nádory. Cílená terapie – biologická léčba se tedy stala velkým mezníkem v léčbě nádorových onemocnění. Mezi velmi kladnou stránku patří to, že pomocí této terapie jsou napadány přímo nádorové buňky a zdravé buňky jsou bez povšimnutí zanechány v jejich existenci. Tato léčba se mnohem šetrněji staví k organismu než léčba pomocí chemických látek, a tomu odpovídají i nežádoucí účinky, které jsou většinou mírné. Jestliže nežádoucí účinky mají závažnější charakter, tak po vysazení léčby odezní.

Mezi další výhodu náleží, že léčba je přímo šitá na míru každého pacienta. Pacient se ovšem musí nacházet v relativně dobrém zdravotním stavu, což není vždy možné, a proto není léčba vhodná pro všechny.

Dále se zde vyskytuje otázka, zda s novými léky nepřicházejí i nová rizika pro pacienty? Zatím se na žádné závažné problémy nepřišlo a právě proto se stále provádí nové studie na bezpečnost a výskyt nežádoucích účinků. Je velmi pravděpodobné, že nádorové buňky se mohou geneticky pozměnit, nebo si najít jinou cestu k jejich další proliferaci a léčba nebude účinná.

Stále se špatně u některých onkologických pacientů koriguje léčba bolesti, která velmi znehodnocuje kvalitu života. Proto by bylo vhodné tuto problematiku více prozkoumat a zamyslet se nad možnostmi, které by pacientům více usnadnily jejich každodenní činnosti, aniž by pociťovali bolest, nebo vedlejší účinky analgetik.

9. Závěr

Terapie nádorových onemocnění se velmi rychle rozvíjí. Důvodem je stále velmi vysoký výskyt malignit, a také vznik rezistence nádorů na již běžně používané látky. Klinické studie se zabývají používáním látek již známých, kterým se určitým zásahem do molekuly změní jejich vlastnosti nebo objevováním látek nových, neprozkoumaných. Cílem je, aby látky byly bezpečné, účinné, měly co nejnižší toxický účinek v organismu a nezhoršovaly kvalitu života. Proto se studie zaměřují hlavně na cílenou terapii, při které látky s tímto mechanismem účinku napadají pouze poškozené nádorové buňky.

Stále zůstává největší možná strategie v nádorových onemocněních prevence a včasná diagnostika.

Abstrakt

Univerzita Karlova v Praze

Farmaceutická fakulta v Hradci Králové

Katedra farmakologie a toxikologie

Kandidát: Lucie Hulová

Školitel: Prof. PharmDr. František Štaud, Ph.D.

Název diplomové práce: Moderní přístupy k léčbě nádorových onemocnění

Přes pokroky moderní medicíny jsou stále nádorová onemocnění druhou nejčastější příčinou úmrtí na světě. Důvodem se stala neúplná znalost mechanismů vzniku rezistence nádorů, rozmanitostí charakteristických znaků nádorových buněk, špatná prevence onemocnění a pozdní diagnostika.

Neznalost mechanismů rezistence a charakteristických znaků vedla k celé řadě studií, která se touto problematikou zabývala. Tyto studie odhalily u řady nádorů jejich specifické vlastnosti. Mezi tyto vlastnosti patří např. výskyt povrchových znaků na určitých nádorech a aktivace určitých molekulárních drah v nádorovém procesu. Tato skutečnost dala podnět k výzkumu a výrobě látek, které selektivně zabíjejí pouze nádorové buňky. Terapie pomocí těchto látek se nazývá cílenou terapií, která má nezastupitelné místo v léčebné strategii.

Abstract

Charles University in Prague
Faculty of Pharmacy in Hradec Králové
Department of Pharmacology and Toxicology

Candidate: Lucie Hulová

Supervisor: Prof. PharmDr. František Štaud, Ph.D.

Title of diploma thesis: Modern approaches to cancer treatment

Despite the progress of modern medicine cancer diseases are still the second most frequent cause of death in the world. This is due to the still incomplete knowledge of the sources for tumor resistance mechanics, diversity of tumor cells characteristic signs, poor disease prevention as well as late diagnosis.

Lack of the resistance mechanics knowledge and attributes characteristics of these tumors led to a number of studies dealing with this issue. These studies revealed some specific properties for number of these tumors, for example occurrence of surface changes of some tumors and activation of certain molecular lines in the cancerous process. This fact gave an impulse to the research and production of substances which selectively kill only tumor cells. This is called a targeted therapy having today an utmost importance in the therapeutic strategy.

Literatura

ADVANI, R.; FORERO-TORRES, A.; FURMAN, R.R. Phase I study of the humanized anti-CD40 monoclonal antibody dacetuzumab in refractory or recurrent non-Hodgkin's lymphoma. *J. Clin. Oncol.* 2009;27(26):4371-7.

ALGAZI, A.P.; WEBER, J.S.; ANDREWS, S.C. Phase I clinical trial of the Src inhibitor dasatinib with dacarbazine in metastatic melanoma. *Br J Cancer.* 2011;106(1):85-91.

ALINARI, L.; YU, B.; CHRISTIAN, B.A. Combination anti-CD74 (milatuzumab) and anti-CD20 (rituximab) monoclonal antibody therapy has in vitro and in vivo activity in mantle cell lymphoma. *Blood.* 2011;117(17):4530-41.

ANDREA BUGGINS, G.S.; COOD, J.; ARNO, M. Peripheral blood but not tissue dendritic cells express CD52 and are depleted by treatment with alemtuzumab. *Blood* 2002;100(5): 1715-1720.

ARGIRIS, A.; FEINSTEIN, T.M.; WANG, L. Phase I and pharmacokinetic study of dasatinib and cetuximab in patients with advanced solid malignancies. *Invest New Drugs.* 2011; [abstract].

ARMSTROMG, A.; ECK, S.L. EpCAM: A new therapeutic target for an old cancer antigen. *Cancer. Biol. Ther.* 2003;2(4):320-6.

BADROS, A.; BURGER, A.M.; PHILIP, S. Phase I study of vorinostat in combination with bortezomib for relapsed and refractory multiple myeloma. *Clin Cancer Res.* 2009;15(16): 5250-7.

BALAGULA, Y.; PULITZER, M.P.; MAKI, R.G. Pigmentary changes in a patient treated with imatinib. *J Drugs Dermatol.* 2011;10(9):1062-6.

BAO, T.; ZHANG, R.; BADROS, A. Acupuncture Treatment for Bortezomib-Induced Peripheral Neuropathy: A Case Report. *Pain Res. Treat.* 2011: 920807.

BARGOU, R.; LEO, E.; ZUGMAIER, G. Tumor regression in cancer patients by very low doses of a T cell-engaging antibody. *Science*. 2008;321(5891):974-7.

BARKAN, D.; CHAMBERS, A.F. β 1-Integrin: A Potential Therapeutic Target in the Battle against Cancer Recurrence. *Clin Cancer Res*. 2011;17(23):7219-23.

BASELGA, J.; CORTÉS, J.; KIM, S.B. Pertuzumab plus Trastuzumab plus Docetaxel for Metastatic Breast Cancer. *N Eng. J Med*. 2011;366(2):109-19.

BAUMANN, K.; PFISTERER, J.; WIMBERGER, P. Intraperitoneal treatment with the trifunctional bispecific antibody Catumaxomab in patients with platinum-resistant epithelial ovarian cancer: a phase IIa study of the AGO Study Group. *Gynecol. Oncol* 2011;123(1):27-32.

BEAVEN, A.W.; SHEA, T.C.; MOORE, D.T. A phase I study evaluating ibritumomab tiuxetan (Zevalin®) in combination with bortezomib (Velcade®) in relapsed/refractory mantle cell and low grade B-cell non-Hodgkin lymphoma. *Leuk Lymphoma*. 2011;53(2):254-258.

BELEDA D. Monoklonální protilátky v léčbě lymfomů. *Remedia*. 2008;18:416-423.

BELL - MC'GUINN, K.M.; MATTHEWS, C.M.; HO, S.N. A phase II, single-arm study of the anti- α 5 β 1 integrin antibody volociximab as monotherapy in patients with platinum-resistant advanced epithelial ovarian or primary peritoneal cancer. *Gynecol Oncol*. 2011;121(2):273-9.

BENJAMIN, R.S.; SCHÖFFSKI, P.; HARTMANN, J.T. Efficacy and safety of motesanib, an oral inhibitor of VEGF, PDGF, and Kit receptors, in patients with imatinib-resistant gastrointestinal stromal tumors. *Cancer Chemother Pharmacol*. 2011;68(1):69-77.

BERRUTI, A.; SPERONE, P.; FERRERO, A. Phase II study of weekly paclitaxel and sorafenib as second/third line therapy in patients with adrenocortical carcinoma. *Eur. J. Endocrinol*. 2011;166(3):451-8.

BODY, J.J. Denosumab for the management of bone disease in patients with solid tumors. *Expert Rev Anticancer Ther.* 2012; 12(3):307-22.

BONVINI, P.; ZORZI, E.; BASSO, G. Bortezomib-mediated 26S proteasome inhibition causes cell-cycle arrest and induces apoptosis in CD-30⁺ anaplastic large cell lymphoma Letter to the Editor. *Leukemia.* 2007;21:838-842.

BORRIELLO, A.; CALDARELLI, I.; BASILE, M.A. The tyrosine kinase inhibitor dasatinib induces a marked adipogenic differentiation of human multipotent mesenchymal stromal cells. *PLoS. One.* 2011;6(2):28555.

BOUSQUET, G.; ALEXANDRE, J.; LE TOURNEAU, C. Phase I study of BIBF 1120 with docetaxel and prednisone in metastatic chemo-naive hormone-refractory prostate cancer patients. *Br. J. Cancer.* 2011;105(11):1640-5.

BRANČÍKOVÁ, D.; ADÁMKOVÁ KRÁKOROVÁ, D. Sunitinib. *Remedia.* 2008;18:187-193.

BRENNAN, M.; WILLIAMS, J.A.; CHEN, Y. Meta-analysis of contribution of genetic polymorphisms in drug-metabolizing enzymes or transporters to axitinib pharmacokinetics. *Eur J Clin Pharmacol.* 2011; [abstract].

BURSTEIN, H.J.; SUN, Y.; DIRIX, L.Y. Neratinib, an irreversible ErbB receptor tyrosine kinase inhibitor, in patients with advanced ErbB2-positive breast cancer. *J Clin Oncol.* 2010;28(18):1301-7.

BYRD, J.C.; KIPPS, T.J.; FLIN, I.W. Phase 1/2 study of lumiliximab combined with fludarabine, cyclophosphamide, and rituximab in patients with relapsed or refractory chronic lymphocytic leukemia. *Blood.* 2010;115(3):489-95.

BYRD, J.C.; O'BRIEN, F.; FLINN, I.W. Phase 1 study of lumiliximab with detailed pharmacokinetic and pharmacodynamic measurements in patients with relapsed or refractory chronic lymphocytic leukemia. *Clin. Cancer. Res.* 2007;13(15):4448-55.

CABANILLAS, M.E.; HU, M.I.; DURAND, J.B. Challenges associated with tyrosine kinase inhibitor therapy for metastatic thyroid cancer. *J Thyroid Res.* 2011: 985780.

CECCARELLI L.; SALPINI R.; SVICHER V. Late hepatitis B virus reactivation after lamivudine prophylaxis interruption in an anti-HBs-positive and anti-HBc-negative patient treated with rituximab-containing therapy. *J Infect.* 2011; [abstract].

COHEN, E.E.; KANE, M.A.; LIST, M.A. Phase II trial of gefitinib 250 mg daily in patients with recurrent and/or metastatic squamous cell carcinoma of the head and neck. *Clin. Cancer. Res.* 2005;11(23):8418-24.

CWIERTKA, K.; TROJANEC, R.; ŠPAČKOVÁ, K. Terapeutické monoklonální protilátky v onkologii. *Klin. Farmacol. Farm.* 2004;18:165-170.

CZUCZMAN, M.S.; THALL, A.; WITZIG, T.E. Phase I/II study of galiximab, an anti-CD80 antibody, for relapsed or refractory follicular lymphoma. *J Clin Oncol.* 2005;23(19):4390-8.

DAKAPPAGARI, N.; HO, S.N.; GASCOYNE, R.D. CD80 (B7.1) is expressed on both malignant B cells and nonmalignant stromal cells in non-Hodgkin lymphoma. *Cytometry B Clin Cytom.* 2011;82(12):112-9.

d'AMORE, F.; RADFORD J.; RELANDER, T. Phase II trial of zanolimumab (HuMax-CD4) in relapsed or refractory non-cutaneous peripheral T cell lymphoma. *Br. J. Haematol.* 2010;150(5):565-73.

DAVIES, M.A.; FOX, P.S.; PAPADOPOULOS, N.E. Phase I study of the combination of sorafenib and temsirolimus in patients with metastatic melanoma. *Clin. Cancer. Res.* 2012;18(4):1120-8.

DEARDEN C.E.; KHOT A.; ELSE M. Alemtuzumab therapy in T-cell prolymphocytic leukemia: comparing efficacy in a series treated intravenously and a study piloting the subcutaneous route. *Blood.* 2011;118(22):5799-802.

DEREMER, D.L.; USTUN, C.; NATARAJAN, K. Nilotinib: a second-generation tyrosine kinase inhibitor for the treatment of chronic myelogenous leukemia. *Clin. Ther.* 2008;30(11):1956-75.

DI COSTANZO, F.; MAZZONI, F.; MICOL MELA, M. Bevacizumab in non-small cell lung cancer. *Drugs* 2008;68(6):737-46.

DI GIACOMO, A.M.; DANIELLI, R.; GUIDOBONI, M. Therapeutic efficacy of ipilimumab, an anti-CTLA-4 monoclonal antibody, in patients with metastatic melanoma unresponsive to prior systemic treatments: clinical and immunological evidence from three patient cases. *Cancer Immunol Immunother.* 2009;58(8):1297-306.

DIAZ, T.; NAVARRO, A.; FERRER, G. Lestaurtinib inhibition of the Jak/STAT signaling pathway in hodgkin lymphoma inhibits proliferation and induces apoptosis. *PLoS. One.* 2011;6(4): e18856.

DOUBEK, M.; ŽÁČKOVÁ, D.; MAYER, J. Dasatinib. *Remedia.* 17: 201-206.

DUVIC, M.; TALPUR, R.; NI, X. Phase 2 trial of oral vorinostat (suberoylanilide hydroxamic acid, SAHA) for refractory cutaneous T-cell lymphoma (CTCL). *Blood.* 2007;109(1):31-9.

ECKEL, F.; VON DELIUS, S.; MAYR, M. Pharmacokinetic and clinical phase II trial of imatinib in patients with impaired liver function and advanced hepatocellular carcinoma. *Oncology.* 200;69(5):363-71.

EHLEN, T.G.; HOSKINS, P.J.; MILLER, D. A pilot phase 2 study of oregovomab murine monoclonal antibody to CA125 as an immunotherapeutic agent for recurrent ovarian cancer. *Int. J. Gynecol. Cancer.* 2005;15(6):1023-34.

EICHBAUM, M.; MAYER, C.; EICKHOFF, R. The PACOVAR-trial: a phase I/II study of pazopanib (GW786034) and cyclophosphamide in patients with platinum-resistant recurrent, pre-treated ovarian cancer. *BMC Cancer.* 2001;11-453.

EKSTRAND, B.C.; LUKAS, J.B.; HORWITZ, S.M. Rituximab in lymphocyte-predominant Hodgkin disease: results of a phase 2 trial. *Eur. J. Haematol* 2004;72(2):79-88.

EWER, S.W.; EWER, M.S. Cardiotoxicity profile of trastuzumab. *Drug Saf.* 2008;31(6):459-67.

FANALE, M.A.; FORERO - TORRES, A.; ROSENBLATT, J.D. A Phase 1 Weekly Dosing Study of Brentuximab Vedotin in Patients with Relapsed/Refractory CD30-Positive Hematologic Malignancies. *Clin Cancer Res.* 2011; 18(1):248-55.

FELDMAN, E.J.; BRANDWEIN, J.; STONE, R. Phase III randomized multicenter study of a humanized anti-CD33 monoclonal antibody, lintuzumab, in combination with chemotherapy, versus chemotherapy alone in patients with refractory or first-relapsed acute myeloid leukemia. *J Clin Oncol.* 2005;23(18):4110-6.

FIELDS, A.L.; KELLER, A.; SCHWARZBERG, L. Adjuvant therapy with the monoclonal antibody Edrecolomab plus fluorouracil-based therapy does not improve overall survival of patients with stage III colon cancer. *J Clin Oncol.* 2009;27(12):1914-7.

FISCHER, K.; CRAMER, P.; BUSCH, R. Bendamustine combined with rituximab in patients with relapsed and/or refractory chronic lymphocytic leukemia: a multicenter phase II trial of the German Chronic Lymphocytic Leukemia Study Group. *J Clin Oncol.* 2011;29(26):3559-66.

FORERO-TORRES, A.; LEONARD, J.P.; YOUNES, A. A Phase II study of SGN-30 (anti-CD30 mAb) in Hodgkin lymphoma or systemic anaplastic large cell lymphoma. *Br. J. Haematol.* 2009;146(2):171-9.

FOSTER M.C.; AMIN C.; VOORHEES P.M. A Phase I, Dose Escalation Study of Clofarabine in Combination with Fractionated Gemtuzumab Ozogamicin in Patients with Refractory or Relapsed Acute Myeloid Leukemia. *Leuk Lymphoma.* 2011, [abstract].

FUKUDA, K.; SAIKAWA, Y.; TAKAHASHI, M. Antitumor effect of cetuximab in combination with S-1 in EGFR-amplified gastric cancer cells. *Int J Oncol.* 2011;40(4):975-82.

FURMAN, R.R.; FORERO-TORRES, A.; SCHUSTOV, A. A phase I study of dacetuzumab (SGN-40, a humanized anti-CD40 monoclonal antibody) in patients with chronic lymphocytic leukemia. *Leuk Lymphoma.* 2010;51(2):228-35.

FURY, M.G.; BAXI, S.; SHEN, R. Phase II study of saracatinib (AZD0530) for patients with recurrent or metastatic head and neck squamous cell carcinoma (HNSCC). *Anticancer. Res.* 2011;31(1):249-53.

GARLAND, L.L.; CHANSKY, K.; WOZNIAK, A.J. Phase II study of cediranib in patients with malignant pleural mesothelioma: SWOG S0509. *J. Thorac. Oncol.* 2011;6(11):1938-45.

GIACCONE, G.; RAJAN, A.; BERMAN, A. Phase II study of belinostat in patients with recurrent or refractory advanced thymic epithelial tumors. *J. Clin Oncol.* 2011;29(15):2052-9.

GILES, F.J.; KANTARJIAN, H.M.; LE COUTRE, P.D. Nilotinib is effective in imatinib-resistant or -intolerant patients with chronic myeloid leukemia in blastic phase. *Leukemia* 2011;doi: 10.1038/leu.2011.355.

GOLDENBERG, D.M.; MORSCHHAUSER, F.; WEGENER, W.A. Veltuzumab (humanized anti-CD20 monoclonal antibody): characterization, current clinical results, and future prospects. *Leuk. Lymphoma.* 2010;51(5):747-55.

GOTO, Y.; SEKINE, I.; TANIOKA, M. Figitumumab combined with carboplatin and paclitaxel in treatment-naïve Japanese patients with advanced non-small cell lung cancer. *Invest New Drugs.* 2011; [abstract].

GRÁVALOS, C.; GOMÉZ-MARTÍN, C.; RIVERA, F. Phase II study of trastuzumab and cisplatin as first-line therapy in patients with HER2-positive advanced gastric or gastroesophageal junction cancer. *Clin Transl Oncol.* 2011;13(3):179-84.

GUALBERTO, A. Brentuximab Vedotin (SGN-35), an antibody-drug conjugate for the treatment of CD30-positive malignancies. *Expert Opin. Investig. Drugs.* 2011; 21(2):205-16.

GUCALP, A.; SPARANO, J.A.; CARAVELLI, J. Phase II trial of saracatinib (AZD0530), an oral SRC-inhibitor for the treatment of patients with hormone receptor-negative metastatic breast cancer. *Clin. Breast. Cancer.* 2011;11(5):306-11.

HAHN, T.; BRADLEY-DUNLOP, D.J.; HURLEY, L.H. The vitamin E analog, alpha-tocopheryloxyacetic acid enhances the anti-tumor activity of trastuzumab against HER2/neu-expressing breast cancer. *BMC Cancer.* 2011;11:471.

HAINSTWORTH, J.D; INFANTE, J.R.; SPIGEL, D.R. Bevacizumab and everolimus in the treatment of patients with metastatic melanoma: a phase 2 trial of the Sarah Cannon Oncology Research Consortium. *Cancer.* 2010;116(17):4122-9.

HANSON, B.E.; VESOLE, D.H. Retaspimycin hydrochloride (IPI-504): a novel heat shock protein inhibitor as an anticancer agent. *Expert. Opin. Investig. Drug.* 2009;18(9):1375-83.

HARDING, J.; BURTNESS, B. Cetuximab: an epidermal growth factor receptor chimeric human-murine monoclonal antibody. *Drugs Today (Barc).* 2005;41(2):107-27.

HELLMAN, A.; RULE, S.; WALEWSKI, J. Effect of Cytochrome P450 3A4 Inducers on the Pharmacokinetic, Pharmacodynamic and Safety Profiles of Bortezomib in Patients with Multiple Myeloma or Non-Hodgkin's Lymphoma. *Clin Pharmacokinet.* 2011;50 (12):781-91.

HERBST, R.S.; SUN, Y.; EBERHARDT, W.E. Vandetanib plus docetaxel versus docetaxel as second-line treatment for patients with advanced non-small-cell lung

cancer (ZODIAC): a double-blind, randomised, phase 3 trial. *Lancet Oncol.* 2010;11(7):619-26.

HERRMANN, H.; CERNY - REITERER, S.; GLEIXNER, K.V. CD34+/CD38- stem cells in chronic myeloid leukemia express Siglec-3 (CD33) and are responsive to the CD33-targeting drug gemtuzumab/ozogamicin. *Haematologica.* 2012; 97(2):219-26.

HERTLEIN, E.; TRIANTAFFILOU, G.; SASS, E.J. Milatuzumab immunoliposomes induce cell death in CLL by promoting accumulation of CD74 on the surface of B cells. *Blood.* 2010;116 (14):2554-8.

HIGANO, C.S.; CRAWFORD, E.D. New and emerging agents for the treatment of castration-resistant prostate cancer. *Urol. Oncol.* 2011;29(6):1-8.

HILLMEN, P.; SKOTNICKI, A.B.; ROBAK, T. Alemtuzumab compared with chlorambucil as first-line therapy for chronic lymphocytic leukemia. *J Clin Oncol.* 2007;25(35):5616-23

HO, T.H.; JONASCH, E. Axitinib in the treatment of metastatic renal cell carcinoma. *Future Oncol.* 2011;7(11):1247-53.

HOELZER D.; GÖKBUGET N. Chemoimmunotherapy in acute lymphoblastic leukemia. *Blood Rev.* 2011;26(1):25-32.

HONG, D.S.; CABANILLAS, M.E.; WHEELER, Inhibition of the Ras/Raf/MEK/ERK and RET kinase pathways with the combination of the multikinase inhibitor sorafenib and the farnesyltransferase inhibitor tipifarnib in medullary and differentiated thyroid malignancies. *J. Clin. Endocrinol. Metab.* 2011;96(4):997-1005.

HUANG, H.L.; CHEN, Y.C.; HUANG, Y.C. Lapatinib induces autophagy, apoptosis and megakaryocytic differentiation in chronic myelogenous leukemia k562 cells. *PLoS. One.* 2011;6(12):e29014.

CHAUHAN, D.; ANDERSON, K. Proteasome inhibition, the pursuit of new cancer therapeutics, and the adaptor molecule p130Cas. *BMC Biol.* 2011;9(72).

CHEN, R.A.; TU, Y.; CAO, Y. Bortezomib-dexamethasone or vincristine-Doxorubicin-dexamethasone as induction therapy followed by thalidomide as maintenance therapy in untreated multiple myeloma patients. *J Int Med Res.* 2011;39 (5):1975-84.

CHEUNG, M.G.; MACEACHERN, J.A.; HAYNES, A.E. I-Tositumomab in lymphoma. *Curr Oncol.* 2009;16(5):32-47.

CHO, J.H.; KIM, K.M.; KWON, M. Nilotinib in patients with metastatic melanoma harboring KIT gene aberration. *Invest. New Drugs* 2011; [abstract].

INFANTE, J.R.; SPIGER, D.R.; PEYTON, J.D. Bevacizumab and everolimus in the treatment of patients with metastatic melanoma: a phase 2 trial of the Sarah Cannon Oncology Research Consortium. *Cancer* 2010;116(17):4122-9.

ISSA, J.P.; BYRD, J.C. Decitabine in chronic leukemias. *Semin Hematol.* 2005;42(3 Suppl 2):43-9.

IYER, R.; EVANS, A.E.; QI, X. Lestaurtinib enhances the antitumor efficacy of chemotherapy in murine xenograft models of neuroblastoma. *Clin. Cancer. Res.* 2010;16(5):1478-85.

JÄGER, M.; SCHOBERTH, A.; RUF, P. Immunomonitoring results of a Phase II/III study of malignant ascites patients treated with the trifunctional antibody catumaxomab (anti-EpCAM x anti-CD3). *Cancer Res.* 2012; 72(1):24-32.

JAIN, S.; ZAIN, J. Romidepsin in the treatment of cutaneous T-cell lymphoma. *J. Blood Med.* 2011; 37-47.

JOENSUU, H.; DE BRAUD, F.; GRIGNAGNI, G. Vatalanib for metastatic gastrointestinal stromal tumour (GIST) resistant to imatinib: final results of a phase II study. *Br. J. Cancer.* 2011;104(11):1686-90.

JUERGENS, H.; DAW, N.C.; GEOERGER, B. Preliminary efficacy of the anti-insulin-like growth factor type 1 receptor antibody figitumumab in patients with refractory ewing sarcoma. *J Clin Oncol.* 2011;29(34):4534-40.

KAMINSKAS, E.; FARREL, A.T.; WANG, Y.C. FDA drug approval summary: azacitidine (5-azacytidine, Vidaza) for injectable suspension. *Oncologist.* 2005;10(3):176-82.

KANE, R.C.; FARREL, A.T.; SABER, H. Sorafenib for the treatment of advanced renal cell carcinoma. *Clin. Cancer. Res.* 2006;12(24):7271-8.

KAVANAUGH, S.M.; WHITE, L.A.; KOLESAR, J.M. Vorinostat: A novel therapy for the treatment of cutaneous T-cell lymphoma. *Am J Health Syst Pharm.* 2010;67(10):793-7.

KEATING, G.M. Panitumumab: a review of its use in metastatic colorectal cancer. *Drugs* 2010;70(8):1059-78.

KEATING, G.M.; SANTORO, A. Sorafenib: a review of its use in advanced hepatocellular carcinoma. *Drugs.* 2009;69(2):223-40.

KIEWE, P.; HASMÜLLER, S.; KAHLERT, S. Phase I trial of the trifunctional anti-HER2 x anti-CD3 antibody ertumaxomab in metastatic breast cancer. *Clin Cancer Res.* 2006;12(10):3085-91.

KIM, E.S.; KIES, M.S.; FOSSELLA, F.V. Phase II study of the farnesyltransferase inhibitor lonafarnib with paclitaxel in patients with taxane-refractory/resistant nonsmall cell lung carcinoma. *Cancer.* 2005;104(3):561-9.

KIM, Y.H.; DUVIC, M.; OBITZ, E. Clinical efficacy of zanolimumab (HuMax-CD4): two phase 2 studies in refractory cutaneous T-cell lymphoma. *Blood.* 2007;109(11):4655-62.

KOTASEK, D.; TEBBUTT, N.; DESAI, J. Safety and pharmacokinetics of motesanib in combination with gemcitabine and erlotinib for the treatment of solid tumors: a phase 1b study. *BMC Cancer.* 2011;11-113.

KUENDGEN, A.; GATTERMANN, N. Valproic acid for the treatment of myeloid malignancies. *Cancer*. 2007;110(5):943-54.

LANGDON, S.P.; FARATIAN, D.; NAGUMO, Y. Pertuzumab for the treatment of ovarian cancer. *Expert Opin Biol Ther*. 2010;10(7):1113-20.

LARSON, R.A.; YIN, O.Q.; HOCHHAUS A. Population pharmacokinetic and exposure-response analysis of nilotinib in patients with newly diagnosed Ph+ chronic myeloid leukemia in chronic phase. *Eur J Clin Pharmacol*. 2011;[abstract].

LEDERMANN, J.A.; HACKSHAW, A.; KAYE, S. Randomized phase II placebo-controlled trial of maintenance therapy using the oral triple angiokinase inhibitor BIBF 1120 after chemotherapy for relapsed ovarian cancer. *J Clin Oncol*. 2011;29(28):3798-804.

LEE, K.Y.; JEON, S.Y.; HONG, J.W. CD20 Positive T Cell Lymphoma Involvement of Skin. *Ann Dermatol* 2011;23(4):529-35

LEHMANN, P. Methyl aminolaevulinate-photodynamic therapy: a review of clinical trials in the treatment of actinic keratoses and nonmelanoma skin cancer. *Br. J. Dermatol*. 2007;156(5):793-801.

LEONARD J.P.; SCHUSTER S.J.; EMMANOUILIDES C. Durable complete responses from therapy with combined epratuzumab and rituximab: final results from an international multicenter, phase 2 study in recurrent, indolent, non-Hodgkin lymphoma. *Cancer*. 2008;113(10):2714-23.

LEONG, S.; COHEN, R.B.; GUSTAFSON, D.L. Mapatumumab, an antibody targeting TRAIL-R1, in combination with paclitaxel and carboplatin in patients with advanced solid malignancies: results of a phase I and pharmacokinetic study. *J. Clin. Oncol*. 2009;27(26):4413-21.

LEVIS, M.; RAVANDI, F.; WANG, E.S. Results from a randomized trial of salvage chemotherapy followed by lestaurtinib for patients with FLT3 mutant AML in first relapse. *Blood*. 2011;117(22):3294-301.

LIN, T.S.; STOCK, W.; XU, H. A phase I/II dose escalation study of apolizumab (Hu1D10) using a stepped-up dosing schedule in patients with chronic lymphocytic leukemia and acute leukemia. *Leuk. Lymphoma*. 2009;50(12):1958-63.

LIPTON, A.; STEGER, C.G.; FIGUEROA, J. Randomized active-controlled phase II study of denosumab efficacy and safety in patients with breast cancer-related bone metastases. *J. Clin. Oncol.* 2007;25(28):4413-7.

LOU, P.J.; JÄGER, H.R.; JONES, L. Interstitial photodynamic therapy as salvage treatment for recurrent head and neck cancer. *Br. J. Cancer*. 2004;91(3):441-6.

LUDWIG, H.; KHAYAT, D.; GIACCONE, G. Proteasome inhibition and its clinical prospects in the treatment of hematologic and solid malignancies. *Cancer*. 2005;104(9):1794-807.

MACKAY, H.J.; AU, H.J.; MC'WHIRTER, E. A phase II trial of the Src kinase inhibitor saracatinib (AZD0530) in patients with metastatic or locally advanced gastric or gastro esophageal junction (GEJ) adenocarcinoma: a trial of the PMH phase II consortium. *Invest. New. Drugs*. 2011; [abstract].

MARSCHNER, N.; RÜTTINGER, D.; ZUGMAIER, G. Phase II study of the human anti-epithelial cell adhesion molecule antibody adecatumumab in prostate cancer patients with increasing serum levels of prostate-specific antigen after radical prostatectomy. *Urol. Int.* 2010;85(4):386-95.

MARTINELLI, G.; LACOBUCCI, I.; PAOLINI, S. Farnesyltransferase inhibition in hematologic malignancies: the clinical experience with tipifarnib. *Clin Adv Hematol Oncol*. 2008;6(4):303-10.

MATEI, D.; EMERSON, R.E.; SCHILDER, R.J. Imatinib mesylate in combination with docetaxel for the treatment of patients with advanced, platinum-resistant ovarian cancer and primary peritoneal carcinomatosis: a Hoosier Oncology Group trial. *Cancer*. 2008;113(4):723-32.

MATHEW, P.; TANNIR, N.; TU, S.M. Accelerated disease progression in prostate cancer and bone metastases with platelet-derived growth factor receptor inhibition: observations with tandutinib. *Cancer. Chemother. Pharmacol.* 2011;68(4):889-96.

MC'GAVIN, J.K.; SPENCER, C.M. Gemtuzumab ozogamicin. *Drugs*. 2001;61(9):1317-22.

MEDINA, P.J.; GOODIN, S. Lapatinib: a dual inhibitor of human epidermal growth factor receptor tyrosine kinases. *Clin. Ther.* 2008;30(8):1426-47.

MELICHAR, B. Cetuximab. *Remedia* 2007;17:39-44.

MESTEL, D.S.; BEYER, M.; MÖBS, M. Zanolimumab, a human monoclonal antibody targeting CD4 in the treatment of mycosis fungoides and Sézary syndrome. *Expert Opin Biol Ther.* 2008;8(12):1929-39.

MILANI, C.; CASTILLO, J. Veltuzumab, an anti-CD20 mAb for the treatment of non-Hodgkin's lymphoma, chronic lymphocytic leukemia and immune thrombocytopenic purpura. *Curr. Opin. Mol. Ther.* 2009;11(2):200-7.

MIN, L.; VAIDYA, A.; BECKER, C. Ipilimumab therapy for advanced melanoma is associated with secondary adrenal insufficiency: a case series. *Endocr Pancreat.* 2011;1-13.

MINKOVSKY, N.; BEREZOV, A. BIBW-2992, a dual receptor tyrosine kinase inhibitor for the treatment of solid tumors. *Curr. Opin. Investig. Drugs.* 2008;9(12):1336-46.

MORENO, M.; BONTKES, H.J.; SCHEPER, R.J. High level of MUC1 in serum of ovarian and breast cancer patients inhibits huHMFG-1 dependent cell-mediated cytotoxicity (ADCC). *Cancer Lett.* 2007;257(1):47-55.

MOŠA, M. Fotodynamická terapie maligních nádorů. *Vesmír* 74, 676. 1995. 1995/12.

MURAKAMI, H.; TAMURA, T.; TAKAHASHI, T. Phase I study of continuous afatinib (BIBW 2992) in patients with advanced non-small cell lung cancer after prior chemotherapy/erlotinib/ gefitinib (LUX-Lung 4). *Cancer Chemother Pharmacol.* 2011;69(4):891-9.

NAGORSEN, D.; BAEUERLE, P.A.; Immunomodulatory therapy of cancer with T cell-engaging BiTE antibody blinatumomab.. *Exp Cell Res.* 2011;317(9):1255-60.

NAUNDORF, S.; PREITHNER, S.; MAYER, P. In vitro and in vivo activity of MT201, a fully human monoclonal antibody for pancreatic carcinoma treatment. *Int. J. Cancer.* 2002;100(1):101-10.

NAWROCKI S.T.; CAREW J.S.; PINO M.S. Bortezomib sensitizes pancreatic cancer cells to endoplasmic reticulum stress-mediated apoptosis. *Cancer Res.* 2005;65(24):11658-66.

NEGREA, G.O.; ELSTROM, R.; ALLEN, S.L. Subcutaneous injections of low-dose velutuzumab (humanized anti-CD20 antibody) are safe and active in patients with indolent non-Hodgkin's lymphoma. *Haematologica.* 2011;96(4):567-73.

NEGRIÉR, S.; RAYMOND, E. Antiangiogenic treatments and mechanisms of action in renal cell carcinoma. *Invest New Drugs.* 2011; [abstract].

NEUWIRTHOVÁ J.; SMILEK P.; MECHL Z.; KOSTŘICA R. Význam signální cesty EGFR a prediktivní markery cílené léčby u karcinomů hlavy a krku. *Remedia.* 2009;19:52-56.

O'BRIEN, S.; OSTERBORG, A. Ofatumumab: a new CD20 monoclonal antibody therapy for B-cell chronic lymphocytic leukemia. *Clin Lymphoma Myeloma Leuk.* 2010;10(5):361-8.

OGURA, M.; TOBINAI, K.; HATAKE, K. Phase I study of inotuzumab ozogamicin (CMC-544) in Japanese patients with follicular lymphoma pretreated with rituximab-based therapy. *Cancer Sci.* 2010;101(8):1840-5.

PAESLER, J.; GEHRKE, I.; GANDHIRAJAN, R.K. The vascular endothelial growth factor receptor tyrosine kinase inhibitors vatalanib and pazopanib potently induce apoptosis in chronic lymphocytic leukemia cells in vitro and in vivo. *Clin Cancer Res.* 2010;16(13):3390-8.

PALÁCOVÁ M. Trastuzumab. *Remedia.* 2010;20:4-13.

PATHAN, N.I.; CHU, P.; HARIHARAN, K. Mediation of apoptosis by and antitumor activity of lumiliximab in chronic lymphocytic leukemia cells and CD23+ lymphoma cell lines. *Blood.* 2008;111(3):1594-602.

PAVELKA K. Rituximab v léčbě revmatoidní artritidy. *Remedia.* 2007;17:440-447.

PEREZ, C.A.; SANTOS, E.S.; ARANGO, B.A. Novel molecular targeted therapies for refractory thyroid cancer. *Head Neck.* 2011. [abstract].

PEREZ, D.G.; SUMAN, V.J.; FITCH, T.R. Phase 2 trial of carboplatin, weekly paclitaxel, and biweekly bevacizumab in patients with unresectable stage IV melanoma: a North Central Cancer Treatment Group study, N047A. *Cancer* 2009;115(1):119-27.

PIEKARZ, R.L.; FRYE, R.; PRINCE, R.M. Phase 2 trial of romidepsin in patients with peripheral T-cell lymphoma. *Blood.* 2011;117(22):5827-34.

PIRKER, R.; FILIPITS, M. Monoclonal antibodies against EGFR in non-small cell lung cancer. *Crit Rev Oncol Hematol.* 2011;80(1):1-9.

POGGI, G.; MONTAGNA, B.; MELCHIORRE, F. Hepatic Intra-arterial Cetuximab in Combination with 5-Fluorouracil and Cisplatin as Salvage Treatment for Sorafenib-refractory Hepatocellular Carcinoma. *Anticancer Res.* 2011;31(11):3927-33.

QUEK, R.; WANG, Q.; MORGAN, J.A. Combination mTOR and IGF-1R inhibition: phase I trial of everolimus and figitumumab in patients with advanced sarcomas and other solid tumors. *Clin. Cancer Res.* 2011;17(4):871-9.

RAYMOND, E.; DAHAN, L.; RAOUL, J.L Sunitinib malate for the treatment of pancreatic neuroendocrine tumors. *N. Engl. J. Med.* 2011;364(6):501-13.

RECH J.; REPP R.; RECH D. A humanized HLA-DR antibody (hu1D10, apolizumab) in combination with granulocyte colony-stimulating factor (filgrastim) for the treatment of non-Hodgkin's lymphoma: a pilot study. *Leuk Lymphoma.* 2006;(47)10:2147-54.

RECH, J.; REPP, R.; RECH, D. A humanized HLA-DR antibody (hu1D10, apolizumab) in combination with granulocyte colony-stimulating factor (filgrastim) for the treatment of non-Hodgkin's lymphoma: a pilot study. *Leuk Lymphoma.* 2006;47(10):2147-54.

RICARD A.D.; TOLCHER A.W.; LIU G. Volociximab, a chimeric monoclonal antibody that specifically binds alpha5beta1 integrin: a phase I, pharmacokinetic, and biological correlative study. *Clin Cancer Res.* 2008;14(23):7924-9.

RICART, A.D. Antibody-drug conjugates of calicheamicin derivative: gemtuzumab ozogamicin and inotuzumab ozogamicin. *Clin. Cancer. Res.* 2011;17(20):6417-27.

RICART, A.D.; TOLCHER, A.W.; LIU, G. Volociximab, a chimeric monoclonal antibody that specifically binds alpha5beta1 integrin: a phase I, pharmacokinetic, and biological correlative study. *Clin Cancer Res.* 2008;14(23):7924-9.

RICE, L.; LEPLER, S.; PAMPO, C. Impact of the SRC inhibitor dasatinib on the metastatic phenotype of human prostate cancer cells. *Clin Exp Metastasis.* 2012;29(2):133-42.

ROBAK, T. Alemtuzumab in the treatment of chronic lymphocytic leukemia. *Bio Drugs*. 2005;19(1):9-22.

ROBAK, T.; LECH - MARANDA, E.; ROBAK, P. Rituximab plus fludarabine and cyclophosphamide or other agents in chronic lymphocytic leukemia. *Expert Rev Anticancer Ther*. 2010;10(10):1529-43.

ROUFOSSE, F.; DE LAVAREILLE, A.; SCHANDENÉ, L. Mepolizumab as a corticosteroid-sparing agent in lymphocytic variant hypereosinophilic syndrome. *J Allergy Clin Immunol*. 2010;126(4):828-835.

RUGO H.S.; STOPECK A.T.; JOY A.A. Randomized, placebo-controlled, double-blind, phase II study of axitinib plus docetaxel versus docetaxel plus placebo in patients with metastatic breast cancer. *J Clin Oncol*. 2011;29(18):2459-65.

RUGO, H.S.; STOPECK, A.T.; JOY, A.A. Randomized, placebo-controlled, double-blind, phase II study of axitinib plus docetaxel versus docetaxel plus placebo in patients with metastatic breast cancer. *J. Clin. Oncol*. 2011;29(18):2459-65.

SAIF, M.W. Is there a standard of care for the management of advanced pancreatic cancer? Highlights from the Gastrointestinal Cancers Symposium. *JOP*. 2008;9(2):91-8.

SALETTI, P.; SESSA, C.; DE DOSSO, S. Phase I dose-finding study of vandetanib in combination with gemcitabine in locally advanced unresectable or metastatic pancreatic adenocarcinoma. *Oncology*. 2011;81(1):50-4.

SALZBERG, M.; ROCHLITZ, C.; MORANT, R. An open-label, noncomparative phase II trial to evaluate the efficacy and safety of docetaxel in combination with gefitinib in patients with hormone-refractory metastatic prostate cancer. *Onkologie* 2007;30(7):355-6.

SANCHÉZ - MARTÍN, M.; PANDIELLA, A. Differential action of small molecule HER kinase inhibitors on receptor heterodimerization: Therapeutic implications. *Int J Cancer* 2011; [abstract].

SATOH, T.; YAMADA, Y.; MURO, K. Phase I study of cediranib in combination with cisplatin plus fluoropyrimidine (S-1 or capecitabine) in Japanese patients with previously untreated advanced gastric cancer. *Cancer Chemother Pharmacol.* 2011;69(2):439-46.

SEKI, Y.; YAMAMOTO, N.; TAMURA, Y. Phase I study for ridaforolimus, an oral mTOR inhibitor, in Japanese patients with advanced solid tumors. *Cancer Chemother Pharmacol.* 2011;69(4):1099-105.

SEQUIST, L.V.; BESSE B.; LYNCH, T.J. Neratinib, an irreversible pan-ErbB receptor tyrosine kinase inhibitor: results of a phase II trial in patients with advanced non-small-cell lung cancer. *J Clin Oncol.* 2010;28(18):3076-83.

SHAH N.P.; KANTARJIAN H.M.; KIM D.W. Intermittent target inhibition with dasatinib 100 mg once daily preserves efficacy and improves tolerability in imatinib-resistant and -intolerant chronic-phase chronic myeloid leukemia. *J Clin Oncol.* 2008;26(19):3204-12.

SHEPARD, D.R.; COONEY, M.M.; ELSON, P. A phase II study of tandutinib (MLN518), a selective inhibitor of type III tyrosine receptor kinases, in patients with metastatic renal cell carcinoma. *Invest New Drugs.* 2012; 30(1):364-7.

SCHILDER, R.J.; SILL, M.W.; LEE, R.B. Phase II evaluation of imatinib mesylate in the treatment of recurrent or persistent epithelial ovarian or primary peritoneal carcinoma: a Gynecologic Oncology Group Study. *J Clin Oncol.* 2008;26(20):3418-25.

SCHMIDT, M.; SCHEULEN, M.E.; DITTRICH, C. An open-label, randomized phase II study of adecatumumab, a fully human anti-EpCAM antibody, as monotherapy in patients with metastatic breast cancer. *Ann Oncol.* 2010;21(2):275-82.

SCHNELL, R.; BORCHMAN, P. SGN-30 (Seattle genetics). *Curr. Opin. Mol. Ther.* 2006;8(2):164-72.

SCHWARTZ, C.; PALISSOT, V.; AOUALI, N. Valproic acid induces non-apoptotic cell death mechanisms in multiple myeloma cell lines. *Int J Oncol.* 2007;30(3):573-82.

SCHWARZ, R.; DAVIDSON, T. Pharmacology, pharmacokinetics, and practical applications of bortezomib. *Oncology (Williston Park)*. 2004;18(14 Suppl. 11):14-21.

SMITH, D.A.; MINTHORN, E.A.; BEERAHEE, M. Pharmacokinetics and pharmacodynamics of mepolizumab, an anti-interleukin-5 monoclonal antibody. *Phin Pharmacokinet* 2011;50(4):215-27.

SOBOTKOVÁ, M.; BARTŮŇKOVÁ, J. Monoklonální protilátky a další biologická léčiva užívaná v imunosupresivní léčbě. *Remedia* 2008;18:356-364.

SPANO, J.P.; MOORE, M.J.; PITHAVALA, Y.K. Phase I study of axitinib (AG-013736) in combination with gemcitabine in patients with advanced pancreatic cancer. *Invest New Drugs*. 2011; [abstract].

SPECENIER, P. Bevacizumab in glioblastoma multiforme. *Expert Rev Anticancer Ther*. 2012;12(1):9-18.

SRINIVASAN, A.; MUKHERJI, S.K. Tositumomab and iodine I 131 tositumomab (Bexaar). *AJNR Am J Neuroradiol*. 2011;32(4):637-8.

STADTMAUER, E.A. Proteasome inhibition for treatment of multiple myeloma: clinical update. *J. Natl. Compr. Canc. Netw*. 2004;2 (4):10-5.

STEIN R.; SMITH M.R.; CHEN S. Combining milatuzumab with bortezomib, doxorubicin, or dexamethasone improves responses in multiple myeloma cell lines. *Clin Cancer Res*. 2009;15(8):2808-17.

STEIN, R.; SMITH, M.R.; CHEN, S. Combining milatuzumab with bortezomib, doxorubicin, or dexamethasone improves responses in multiple myeloma cell lines. *Clin. Cancer. Res*. 2009;15(8):2808-17.

STERNBERG, C.N.; DAVIS, I.D.; MARDIAK, J. Pazopanib in locally advanced or metastatic renal cell carcinoma: results of a randomized phase III trial. *J. Clin. Oncol*. 2010;28(6):1061-8.

STILGENBAUER S.; ZENZ T.; WINKLER D. Subcutaneous alemtuzumab in fludarabine-refractory chronic lymphocytic leukemia: clinical results and prognostic marker analyses from the CLL2H study of the German Chronic Lymphocytic Leukemia Study Group, *J Clin Oncol.* 2009;27(24):3994-4001.

STOPFER, P.; RATHGEN, K.; BISCHOFF, D. Pharmacokinetics and metabolism of BIBF 1120 after oral dosing to healthy male volunteers. *Xenobiotica.* 2011;41(4):297-311.

STRUMBERG D.; SCHULTHEIS B.; SCHEULEN M.E. Phase II study of nimotuzumab, a humanized monoclonal anti-epidermal growth factor receptor (EGFR) antibody, in patients with locally advanced or metastatic pancreatic cancer. *Invest New Drug.* 2010; [abstract].

SUNG, M.H.; BAGAIN, L.; CHEN, Z. Dynamic effect of bortezomib on nuclear factor-kappaB activity and gene expression in tumor cells. *Mol. Pharmacol.* 2008;74 (5), s. 1215-22.

SUTHERLAND, M. K.; YU, C.; LEWIS, T.S. Anti-leukemic activity of lintuzumab (SGN-33) in preclinical models of acute myeloid leukemia. *Mabs.* 2009;1(5):481-90.

ŠPIČKA I.; KLEIBL Z., HÁJEK R. Bortezomibum. *Remedia.* 2005;15:196-204.

TOPP, M.S.; KUFER, P.; GÖKBUGET, N. Targeted therapy with the T-cell-engaging antibody blinatumomab of chemotherapy-refractory minimal residual disease in B-lineage acute lymphoblastic leukemia patients results in high response rate and prolonged leukemia-free survival. *J Clin Oncol.* 2011;29(18):2493-8.

TRARBACH, T.; SCHULTHEIS, B.; GAULER, T.C. Phase I open-label study of cediranib, an oral inhibitor of VEGF signalling, in combination with the oral Src inhibitor saracatinib in patients with advanced solid tumours. *Invest. New. Drugs.* 2011, [abstract].

TURAN, H.; KAYA, E.; GURLEVIK, Z. Neutrophilic eccrine hidradenitis induced by cetuximab. *Cutan Ocul Toxicol.* 2011; [abstract].

UTECHT, K.N.; KOLESAR, J. Bortezomib: a novel chemotherapeutic agent for hematologic malignancies. *Am J Health Syst Pharm.* 2008;65 (13):1221-31.

VAKKALANKA, B.K.; BUKOWSKI, R.M. Novel drugs for renal cell carcinoma. *Expert. Opin. Investig. Drugs.* 2008;17(10):1501-16.

VAN CUTSEM, E.; KÖHNE, CH.; HITRE, E. Cetuximab and chemotherapy as initial treatment for metastatic colorectal cancer. *N Engl J Med.* 2009;360(14):1408-17.

VAN WAES, C. Nuclear factor-kappaB in development, prevention, and therapy of cancer. *Clin Cancer Res.* 2007;13 (4):1076-82.

WAGNER, H.N. Jr.; WISEMAN, G.A.; MARCUS, C.S. Administration guidelines for radioimmunotherapy of non-Hodgkin's lymphoma with (90)Y-labeled anti-CD20 monoclonal antibody. *J Nucl Med.* 2002;43(2):267-72.

WAKELEE, H.A.; PATNAIK, A.; SIKIC, B.I. Phase I and pharmacokinetic study of lexatumumab (HGS-ETR2) given every 2 weeks in patients with advanced solid tumors. *Ann. Oncol.* 2010;21(2):376-81.

WEISENNBACHER, A.; BOESMUELLER, C.; BRANDACHER, G. Alemtuzumab in solid organ transplantation and in composite tissue allotransplantation. *Immunotherapy.* 2010;2(6):783-90.

WEITZMAN, J.; BETANCUR, M.; BOISSEL, L. Variable contribution of monoclonal antibodies to ADCC in patients with chronic lymphocytic leukemia. *Leuk. Lymphoma* 2009;50(8):1361-8.

WITZIG, T.E. Yttrium-90-ibritumomab tiuxetan radioimmunotherapy: a new treatment approach for B-cell non-Hodgkin's lymphoma. *Drugs Today (Barc.)* 2004;40(2):111-9.

WITZIG, T.E.; FISHKIN, P.; GORDON, L.I. Treatment recommendations for radioimmunotherapy in follicular lymphoma: a consensus conference report. *Leuk. Lymphoma*. 2011;52(7):1188-99.

YAMASHITA - KASHIMA, Y.; IJIMA, S.; YOROZU, K. Pertuzumab in combination with trastuzumab shows significantly enhanced antitumor activity in HER2-positive human gastric cancer xenograft models. *Clin Cancer Res*. 2011;17(15):5060-70.

YAN, G.; GRAHAM, K.; LANZA-JACOBY, S. Curcumin enhances the anticancer effects of trichostatin a in breast cancer cells. *Mol Carcinog*. 2012;10.1002/mc.21875.

YAU, T.; CHEN, P.J.; CHAN, P. Phase I dose-finding study of pazopanib in hepatocellular carcinoma: evaluation of early efficacy, pharmacokinetics, and pharmacodynamics. *Clin. Cancer Res*. 2011;17(21):6914-23.

YOUNES, A.; VOSE, J.M.; ZELENETZ, A.D. A Phase 1b/2 trial of mapatumumab in patients with relapsed/refractory non-Hodgkin's lymphoma. *Br. J. Cancer*. 2010;103(12):1783-7.

ZEMANOVÁ, M. Getitinib v léčbě pokročilého a/nebo metastázujícího nemalobuněčného karcinomu plic. *Remedia*. 2008;18:458-462.

ZEMANOVÁ, M. Pazopanib. *Remedia*. 2011;20:356-363.

ZENZ, T.; STILGENBAUER, S.; WINKLER, D. Subcutaneous alemtuzumab in fludarabine-refractory chronic lymphocytic leukemia: clinical results and prognostic marker analyses from the CLL2H study of the German Chronic Lymphocytic Leukemia Study Group. *J Clin Oncol*. 2009; 27(24):3994-4001.

ZHANG, L.; LI, S.; ZHANG, Y. Pharmacokinetics and tolerability of vandetanib in Chinese patients with solid, malignant tumors: an open-label, phase I, rising multiple-dose study. *Clin. Ther*. 2011;33(3):315-27.

ZHANG, X.; PECK, R. Clinical pharmacology of tocilizumab for the treatment of patients with rheumatoid arthritis. *Expert Rev Clin Pharmacol*. 2011;4(5):539-58.

ZHAO, K.L.; HU, X.C.; WU, X.H A phase I dose escalation study of Nimotuzumab in combination with concurrent chemoradiation for patients with locally advanced squamous cell carcinoma of esophagus. *Invest New Drugs*. 2011; [abstract].

Elektronické zdroje

<http://farma.agoracentral.ro/medicament-avastin-25mgml-bevacizumabum-1992>

<http://chembl.blogspot.com/2009/11/new-drug-approvals-pt-xxii-ofatumumab.html>

http://tech.snmjournals.org/content/31/2/61/F1_expansion.html

<http://www.bio.davidson.edu/Courses/molbio/MolStudents/01rakarnik/mab.html>

<http://www.biopticka.cz/sluzby/EGFR-KRAS.html>

<http://www.cancer.org/>

<http://www.dailymail.co.uk/health/article-1316261/Bone-disease-drug-protect-breast-cancer.html>

<http://www.ema.europa.eu/>

<http://www.linkos.cz>

<http://www.micromedex.com/>

<http://www.photochembgsu.com/applications/therapy.html>

<http://www.procto.ro/mabcampath/>

<http://www.uzis.cz/>