

# OBEČNÁ ONKOLOGIE

**Prof. MUDr. Josef Zámečník, Ph.D.**  
*Ústav patologie a molekulární medicíny  
2. FL UK a FN Motol*

---

# PREDIKTIVNÍ PATOLOGIE

PERSONALIZOVANÁ MEDICÍNA

---



# KONCEPT PERSONALIZOVANÉ MEDICÍNY

personalizovaná terapie

prediktivní diagnostika



**cílení léčby** nádorů

---

prognostický marker x **prediktivní marker**

# MECHANISMY ÚČINKU CÍLENÉ LÉČBY

## Cílená léčba / biologická léčba

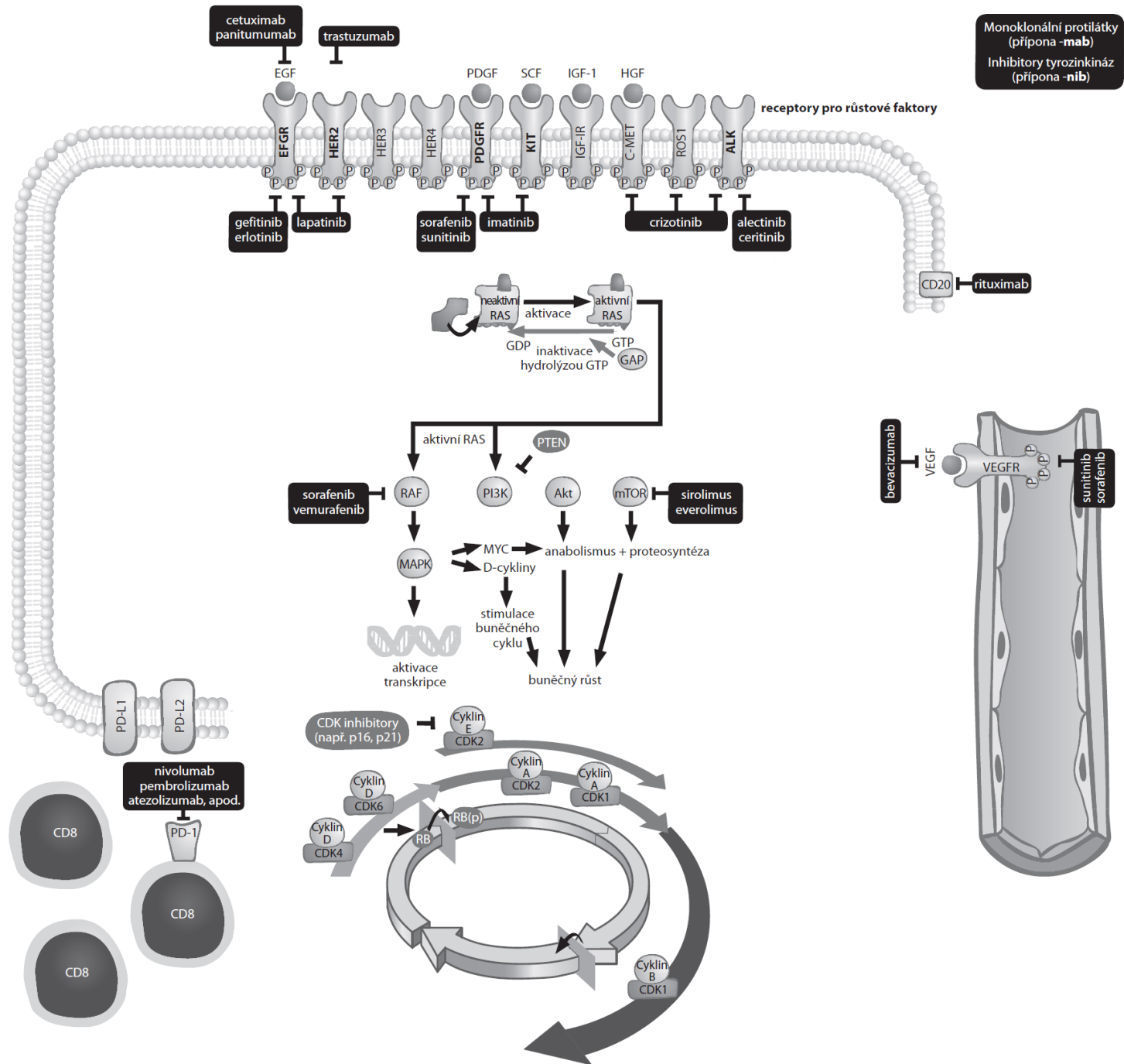
- **řídící mutace** („driver mutation“)
    - somatická genetická změna
      - = mutace, přestavba či amplifikace
      - aktivace signální dráhy
  
  - „drugable mutations“
- 



- Ab - **označení buněk** pro imunitní systém
- **odblokování kontrolních bodů** imunitní reakce (tzv. checkpointy)
- **oslabení růstu** nádoru bloádou signální dráhy
- blokování **angiogeneze**
- zabránění **metastazování** nádoru

# PRINCIPY BIOLOGICKÉ LÉČBY

---



Zdroj obrázku: Zámečník J et al. PATOLOGIE. LD Prager Publishing 2019

# Farmakologické přístupy

## 1. Monoklonální protilátky

blokování signální funkce povrchových molekul

- signální dráhy
- protinádorová odpověď imunitního systému

-mab

chimérické -ximab,

humanizované -zumab

humánní -mumab

*anti-CD20 – rituximab, anti-HER2 - trastuzumab*

---

# Farmakologické přístupy

## 2. **Konjugáty mAb + cytotoxický jed**

*trastuzumab-emtansin (T-DM1)*

## 3. **Inhibitory tyrozinkináz (-inib)**

*gefitinib, afatinib, osimertinib, lapatinib, imatinib...*

## 4. **Imunoterapie checkpoint inhibitory**

„odbrzdění“ buněčné protinádorové odpovědi

*nivolumab, pembrolizumab, atezolizumab*

---



# Cílená biologická léčba

**méně nežádoucích účinků,  
než „necílená“ chemoterapie**

X

**nelze očekávat zcela  
kurativní výsledky**

**REZISTENCE !**

---

# METODIKA

## PREDIKTIVNÍHO TESTOVÁNÍ

- **Imunohistochemie** – HER2, PD-L1
- **In situ hybridizace**
  - přestavby *ALK* a *ROS1* u ca plic
  - kvantitativní změny - amplifikace *HER2*
- **PCR** - mutace DNA
  - *RAS* – kolorektální ca
  - *BRAF* – melanom
  - *EGFR* – ca plic...
- **NGS** – prediktivní panely („balíčky“)

---

**INDIKACE** - reflexně x onkolog x **MDT** KOC

# KARCINOM PRSU

## Expese hormonálních receptorů

### ER + PR

TER: blokátory hormonální dráhy

### HER-2/neu

nejen ca prsu - ca slinných žláz, žaludku, pankreatu, endometria, ovaria ...

příčina - amplifikace genu c-erbB-2 - FISH

---

**anti-HER2 terapie** – *trastuzumab, lapatinib, pertuzumab, trastuzumab-emtansin*

# KOLOREKTÁLNÍ KARCINOM

Léčba metastatického CRca - **anti-EGFR terapie**

*cetuximab, panitumumab*

x anti-EGFR léčba nekoreluje s expresí EGFR

nutná zachovaná funkčnost signální dráhy

→ **detekce mutací KRAS a NRAS**

---

# KOLOREKTÁLNÍ KARCINOM

## Detekce **mikrosatelitní nestability (MSI)**

akumulace mutací v genech, které obsahují velké množství repetitivních sekvencí - např. **BRAF**

→ velký počet mutací v různých genech - neoantigeny  
**imunoterapie tzv. checkpoint inhibitory**

**mismatch repair geny** (*MLH1, MSH2, MSH6, PMS2*)

- germinální mutace – *Lynchův syndrom*
- častěji metylace původně funkčního genu u nefamiliárních nádorů

# KARCINOM PLIC

*nemalobuněčné karcinomy plic (NSCLC)*

**aktivační mutace *EGFR*** 10–15 %

*erlotinib, gefitinib, afatinib*

**fúzní gen *EML4/ALK*** 5 %

inverze části chromozómu

*crizotinib*

*+ ALK inhibitory NG (ceritinib, alectinib, brigatinib, lorlatinib)*

**přestavby genu *ROS1***

*+ BRAF, RET nebo HER2*

---

**Imunoterapie** pomocí **checkpoint inhibitorů**

# MELANOM

**Mutace BRAF V600E** 40 %

**BRAF inhibitory** (inhibitory MAPK dráhy)

*vemurafenib, dabrafenib*

**Imunoterapie** pomocí **checkpoint inhibitorů**

---

# KARCINOM ŽALUDKU

## HER-2/neu

příčina - amplifikace genu c-erbB-2 - FISH

## anti-HER2 terapie

– *trastuzumab, lapatinib, pertuzumab, trastuzumab-emtansin*

---



# GIST

- mutace genu **KIT** (85 % všech GIST) = produkt c-kit
- gen **PDGFRA** (10 %)

*TKI – imatinib mesylát (IM), sunitinib či regorafenib*

## mutace KIT:

- v exonu 11 - nejvíce senzitivní k IM
  - exon 9 – vzácnější, 2x koncentrace, dobře reagují na sorafenib
  - exon 13, 14 + **PDGFRA** v exonu 18 - primární rezistence k IM
-

# IMUNOTERAPIE nádorů

## Principy:

### - stimulace protinádorové imunity

- vakcinace s využitím dendritických buněk,
- „demaskující“ účinek protinádorových mAb

### - odblokování deaktivovaného imunitního systému

- využití **checkpoint inhibitorů**
    - CTLA-4
    - PD-1 – **prediktivní testování PD-L1**
-