

Cílená léčba u nádorových onemocnění krve

Lenka Doležalová

Ústavní lékárna Masarykova onkologického ústavu

Hematologické malignity představují široké spektrum nádorových onemocnění, která postihují kostní dřeň (leukemie) a lymfatické uzliny (lymfomy). V léčbě se uplatňuje celá řada postupů, které se mohou i vzájemně kombinovat. U pacientů s nízkým stupněm rizika postačuje v začátcích léčby pouze observace či podpůrná léčba, u pokročilejších a akutních stadií podstupují pacienti autologní, alogenní transplantaci krvetvorných buněk, chemoterapii, radioterapii či cílenou léčbu. Další léčebné postupy zahrnují aplikaci růstových faktorů, imunomodulační léčbu, transfuzi, protinfekční či chelatační léčbu. Léčebný postup a výběr léčiva se vždy odvíjí od typu onemocnění, jeho stadia a klinického stavu pacienta (potíže nemocného, přidružené choroby, věk). Tento článek se věnuje cíleným léčivům, která se v léčbě hematologických malignit používají.

Klíčová slova: cílená léčba, hematatoonkologie, leukemie, lymfomy.

Targeted therapy in treatment of blood cancer

Hematologic malignancies represent a broad spectrum of tumor diseases affecting the bone marrow (leukemia) and lymph nodes (lymphomas). In the treatment a number of procedures are applied, which can also be combined. In low-risk patients at the beginning of treatment, only observation or supportive therapy are sufficient; in advanced and acute stages patients have to undergo allogeneic stem cell transplantation, chemotherapy, radiotherapy, or targeted therapy. Other treatment includes the application of growth factors, immunomodulatory therapy, transfusions, anti-infective or chelation therapy. Medical procedure and selection of drugs is always based on the type of disease, its stage and patient clinical status (with respect to patient's comorbidities, age). This article is focused on targeted drugs that are used in the treatment of hematological malignancies.

Key words: targeted therapy, hematatoonkology, leukemia, lymphoma.

Zkratky

ALL: akutní lymfoblastická leukemie
Ph+/-: pozitivní/negativní filadelfský chromozom
TKI: tyrozinkinázový inhibitor
CML: chronická myeloidní leukemie
MF: myelofibróza
CLL: chronická lymfocytární leukemie
BCR: B-buněčný receptor
PI3K: fosfatidylinositol-3-kináza
HL: Hodgkinský lymfom
NHL: non-hodgkinský lymfom

Hematologické malignity jsou klonální choroby vznikající z hemopoetických buněk buď zcela nezralých, nebo v buňkách na již určitém stupni vývoje. Klonální vývoj znamená,

že v jedné buňce vznikne změna v genetické výbavě, která představuje pro tuto buňku růstovou výhodu. V dceřiných buňkách se takto vzniklá odchylka opakuje, a tak vzniká populace nádorových elementů, která postupně díky svým vlastnostem utlačuje normální krvetvorbu (1).

Hematologická nádorová onemocnění lze dělit na nemoci **myeloidní** a **lymfoidní**. Myeloidní onemocnění vycházejí z pluripotentní kmenové buňky, která je již nasměrována na vývoj k myeloidním buňkám (vznikají z ní erytrocyty, trombocyty, monocyty, neutrofil, eozinofily a bazofily). Lymfoidní nádory vycházejí z progenitorové buňky pro lymfatickou řadu, nebo z vyzrálých lymfatických buněk (1).

Další dělení hematologických malignit, které předznamenává i průběh onemocnění, je na **akutní** a **chronické**. Neléčené akutní leukemie vedou ke smrti nemocného obvykle v týdnech až měsících, zatímco chronická onemocnění představují přežití v měsících až letech. U akutních leukemií se vyskytují morfologicky nezralé elementy (blasty), u chronických stavů buňky vyzrálé (1).

Do komplexní léčby hematologických malignit patří bezpochyby cílená léčiva, jež přináší prodloužení a zlepšení kvality života pacientů u jinak rezistentních či relabujících typů malignit. Cílená léčiva představují novější skupinu látek, které cíleně blokují nitrobuňčné pochody u nádorových buněk a působí specificky na

konkrétní signální proteiny a dráhy. Název je odvozen z anglického názvu targeted therapy. Chemicky jsou to přesně definované látky, lze je označit jako „intracelulární chemoterapii“ (2).

U léčiv ze skupiny inhibitorů proteintyrozinkináz (např. imatinib, dasatinib, nilotinib, ibrutinib) je třeba zdůraznit jejich výrazný interakční potenciál přes cytochrom CYP3A4. Při jejich užívání je třeba se vyhnout současnému podávání se silnými inhibitory tohoto enzymu (např. itraconazol, klarithromycin, erythromycin, inhibitory HIV proteázy, grapefruitová šťáva) či induktory (např. fenytoin, fenobarbital, dexamethason, karbamazepin, rifampicin, či třezalka tečkovaná).

Následující přehled je věnován cíleným léčivům, která se aktuálně v hematologii používají. Z konkrétních diagnóz se jedná o akutní lymfoblastickou leukemii, myelodysplastický syndrom, chronickou myeloidní leukemii, mnohočetný myelom, myelofibrózu, chronickou lymfocytární leukemii a maligní lymfomy. U každé nemoci je vždy uvedena její stručná charakteristika.

Cílená léčba u akutní lymfoblastické leukemie

Akutní lymfoblastická leukemie dospělých (ALL) je vysoce agresivní maligní lymfoproliferativní onemocnění kostní dřeně typické pro dětský věk, s relativně nízkým výskytem v dospělé populaci. Incidence u dospělých v České republice činí 1,2 případů na 100 000 obyvatel. ALL tvoří asi 20 % všech akutních leukemií. U pacientů s pozitivitou filadelfského chromozomu (Ph+) a/nebo fúzního genu BCR-ABL je indikováno podání tyrozinkinázového inhibitoru (TKI) **imatinibu** či **dasatinibu** společně s chemoterapií a alogenní transplantací krvetvorných buněk. U pacientů s negativitou filadelfského chromozomu (Ph-) a refrakterním/relabujícím onemocněním lze použít monoklonální protilátku blinatumomab (3).

Imatinib (Glivec®) je selektivní inhibitor mnoha tyrozinkináz (KIT, PDGFRA, ABL a BCR-ABL). Používá se u širokého spektra hematologických diagnóz (Ph+ chronická myeloidní leukemie, chronická eozinofilní leukemie, myelodysplastický syndrom), ale i v léčbě gastrointestinálního stromatálního tumoru či dermatofibrosarkomu. V léčbě ALL se dává 600 mg denně. Tablety se užívají s jídlem, případně lze rozpustit ve sklenici vody nebo jablečného

džusu. Z nežádoucích účinků lze očekávat hematologickou toxicitu, gastrointestinální potíže, poruchy vnitřního prostředí či pohybového aparátu (4).

Dasatinib (Sprycel®) je inhibitor tyrozinkináz 2. generace. Je účinný u většiny mutovaných forem BCR-ABL tyrozinkináz rezistentních k imatinibu. Inhibuje také některé další onkogenní kinázy včetně c-KIT, kináz receptoru pro efrin a receptoru pro destičkový růstový faktor (PDGF-beta). Používá se v léčbě leukemií. U ALL je doporučené dávkování 140 mg jednou denně, u chronické fáze chronické myeloidní leukemie pak 100 mg jednou denně. Tablety se užívají s jídlem nebo bez jídla, nesmějí se drtit ani krájet. Z nežádoucích účinků se může objevit retence tekutin, krvácení, hypertenze, myelosuprese, gastrointestinální diskomfort, bolesti hlavy a svalů (4).

Blinatumomab (Blincyto®) je monoklonální protilátka s novou konstrukcí molekuly. Jedná se o bispecifický protilátkový fragment, který se váže na CD19, jež se nachází na povrchu všech B-buněk včetně ALL buněk a CD3 na povrchu T-buněk (buňky imunitního systému odpovědné za hubení patogenů a nádorových buněk). Takto stimulované cytotoxické T-lymfocyty lépe rozpoznají nádorově změněné B-lymfocyty. V prvním cyklu léčby se ve dnech 1–7 aplikuje zahajovací dávka 9 µg/den, ve dnech 8–28 (a při všech dalších podáních) se aplikuje 28 µg/den. Kromě reakce na podání se z nežádoucích účinků může objevit periferní edém, febrilní neutropenie, infekce, hypokalemie, nauzea a zácpa (4).

Cílená léčba u myelodysplastického syndromu

Myelodysplastický syndrom je maligní onemocnění kmenových buněk kostní dřeně. Je charakterizované neúčinnou krvetvorbou vedoucí k cytopenii v periferní krvi a u mnoha pacientů progreduje do akutní myeloidní leukemie. Incidence onemocnění v ČR je 4–5 případů na 100 000 obyvatel. Z cílených léčiv je k dispozici **lenalidomid** (3).

Lenalidomid (Revlimid®) je látka ze skupiny analogů thalidomidu s imunomodulačními, antiproliferativními a antiangiogenními účinky. Dávkuje se 10 nebo 25 mg jednou denně 1. až 21. den v rámci 28denních cyklů. Tablety se užívají s jídlem nebo bez jídla. Z nežádoucích

účinků se mohou objevit poruchy krvetvorby (neutropenie, trombocytopenie), gastrointestinální diskomfort, únava, vyrážka, bolesti zad, svalové křeče. Lenalidomid je strukturálně podobný thalidomidu, který způsobuje těžké a život ohrožující vrozené vady. Držitel rozhodnutí o registraci je povinen poskytnout zdravotníkům a pacientům osvětové materiály s varováním před jeho možnými teratogenními účinky a rady ohledně antikoncepce před začátkem terapie (4).

Cílená léčba u chronické myeloidní leukemie

Chronická myeloidní leukemie (CML) je myeloproliferativní onemocnění charakterizované přítomností Ph+ a patologicky aktivované tyrozinkinázy BCR-ABL. Věkový medián nemocných se pohybuje kolem 50–55 let, celková incidence v ČR činí 1–1,5 případů na 100 000 obyvatel. V léčbě se úspěšně používá **imatinib**, u kterého se odhaduje medián přežití na více než 25 let. Při selhání či intoleranci této léčby jsou k dispozici další TKI – **nilotinib**, **dasatinib**, **ponatinib** a **bosutinib**. Charakteristika imatinibu a dasatinibu byla již uvedena u ALL, ponatinib nemá prozatím v ČR stanovenou úhradu ze zdravotního pojištění.

Nilotinib (Tasigna®) je inhibitor tyrozinkináz 2. generace se schopností silné inhibice tyrozinkinázy BCR-ABL (30× silnější než u imatinibu). Nilotinib inhibuje i většinu BCR-ABL mutovaných kináz rezistentních na imatinib. V ČR je u Ph+ CML používán od roku 2007, u nově diagnostikovaných pacientů se užívá 300 mg 2× denně, v druhé linii pak 400 mg 2× denně. Užívá se nalačno. Z nežádoucích účinků je třeba počítat s neutropenií, trombocytopenií, vyrážkou, svěděním, bolestmi hlavy či nauzeou (4).

Bosutinib (Bosulif®) je další inhibitor tyrozinkináz 2. generace, kromě BCR-ABL tyrozinkinázy inhibuje kinázy rodiny Src. U Ph+ CML se používá ve 2. linii léčby, při selhání či intoleranci imatinibu, nilotinibu, dasatinibu. Dávkuje se 500 mg 1× denně, tablety se užívají s jídlem. Profil nežádoucích účinků je podobný s předchozí látkou (4).

Cílená léčba u mnohočetného myelomu

Mnohočetný myelom se vyznačuje proliferací myelomových buněk (abnormální neoplastické elementy B-lymfocytární linie), produkcí

monoklonálního imunoglobulinu a projevy orgánového poškození (anémie, osteolytické změny skeletu, renální insuficience). Mnohočetný myelom tvoří asi 10% všech hematologických malignit, jeho incidence v ČR je 3–4 případy na 100 000 obyvatel. Medián věku při stanovení diagnózy je kolem 66 let (3). Úvodní léčba se skládá z kombinace alkylačních látek a vysokých dávek glukokortikoidů, od roku 2014 je pro relaps onemocnění používán **lenalidomid**. Kombinace lenalidomidu (charakteristika uvedena u myelodysplastického syndromu) a dexamethasonu je spojena se zvýšeným rizikem žilní tromboembolie (především hluboké žilní trombózy a plicní embolie) a arteriální tromboembolie (především infarkt myokardu a cerebrovaskulární příhody). Pacienti by měli být edukováni o minimalizaci všech modifikovatelných rizikových faktorů (např. kouření, hypertenze, hyperlipidemie). Z dalších cílených léčiv jsou k dispozici **thalidomid**, **pomalidomid**, **bortezomib**, **karfilzomib**.

Thalidomid (Myrin[®]) je látka s imunomodulačními, protizánětlivými a potenciálně protinádorovými účinky. V historii proslul thalidomid negativně pod názvem Contergan[®], kdy byl podáván těhotným ženám (5). V současné době představuje u pacientů s mnohočetným myelomem (v kombinaci s melfalanem a prednisonem) léčbu první volby. Je indikován u pacientů ve věku 65 let a starších nebo u pacientů neschopných podstoupit vysokodávkovou chemoterapii. Předepisování a vydávání přípravku upravuje „Program prevence početí“. Doporučená dávka je 200 mg denně po dobu maximálně 12 cyklů po 6 týdnech. Doporučuje se užívat v jedné dávce před spaním s jídlem nebo bez jídla. Z nežádoucích účinků je častá neutropenie, leukopenie, zácpa, ospalost, parestzie, periferní neuropatie, ke klinicky závažným nežádoucím účinkům patří: hluboká žilní trombóza a plicní embolie, periferní neuropatie, závažné kožní reakce (4).

Pomalidomid (Imnovid[®]) je další imunomodulační léčivo ze skupiny analogů thalidomidu. Ve srovnání s ním má výhodnější účinky. Inhibuje proliferaci a indukuje apoptózu hematopoetických nádorových buněk, působí i na buněčné linie, které jsou rezistentní vůči lenalidomidu. Zvyšuje imunitu zprostředkovanou T- a NK buňkami, inhibuje tvorbu prozánětlivých cytokinů a také angiogenezi. V kombinaci s dexamethasonem je indikován do 3. linie léčby

(po lenalidomidu a bortezomibu). Dávkuje se 4 mg jednou denně 1. až 21. den v rámci 28denních cyklů. Tablety se užívají s jídlem nebo bez jídla. Nežádoucí účinky se vyskytují častěji v prvních 2 cyklech léčby a postihují krev a lymfatický systém (anémie, neutropenie, trombocytopenie). Ze závažných nežádoucích účinků je třeba počítat s pneumonií a febrilní neutropenií (4).

Bortezomib (Velcade[®]) je inhibitor proteazomu (multikatalytický enzymový komplex, který hraje klíčovou úlohu v řízení proteinů kontrolujících vývoj buněčného cyklu a proces apoptózy). Kromě mnohočetného myelomu (monoterapie či v kombinaci) se používá také k léčbě lymfomu z plášťových buněk. Dávkuje se 1,3 mg/m², podává se jednou nebo 2x týdně (až 3 týdny nebo až 6 týdnů). Z nežádoucích účinků se často objevuje gastrointestinální diskomfort, únava, poruchy krvetvorby a periferní neuropatie. Ze závažných nežádoucích účinků je třeba počítat se srdečním selháním, syndromem z rozpadu nádoru či plicní hypertenzí.

Karfilzomib (Kyprolis[®]) je další inhibitor proteazomu, který je indikován v kombinaci do druhé linie léčby. Podává se jako 10minutová infuze dva po sobě jdoucí dny, každý týden po dobu tří týdnů v rámci 28denního cyklu. Dávka se při dobré toleranci postupně zvyšuje z 20 mg/m² na 27 mg/m². Profil nežádoucích účinků je podobný předchozí látce, závažná může být kardiální a plicní toxicita, dušnost, hypertenzní krize či akutní selhání ledvin (4).

Cílená léčba u myelofibrózy

Myelofibróza (MF) je myeloproliferativní onemocnění s Ph⁻, které se může vyskytovat v podobě primární myelofibrózy, nebo se vyvine na základě progresu polycythaemia vera či esenciální trombocytopenie. Medián přežití pacientů je 5,9 roku, 10leté celkové přežití činí cca 30%. Onemocnění postihuje převážně starší populaci, medián věku pacientů je 65 let. Mezi hlavní klinické rysy MF patří splenomegalie, cytopenie a omezující příznaky spojené s hyperkatabolickým stavem a systémovým zánětem. Potenciálně kurativní terapií je zde alogenní transplantace kmenových buněk, která má značná omezení, jimiž jsou již zmiňovaný věk pacientů, komorbidita, špatný výkonnostní stav či vhodný dárce (6). Úvodní léčba se skládá obvykle z kombinace alkylačních cytostatik (cyklofosfamid nebo melfalan) a nárazových

vysokých dávek glukokortikoidů. Z cílených léčiv jsou k dispozici již zmiňované antiangiogenní látky **thalidomid**, **lenalidomid**, **pomalidomid** a od roku 2012 také **ruxolitinib** (3).

Ruxolitinib (Jakavi[®]) zasahuje do nadměrně aktivované JAK/STAT dráhy a selektivně inhibuje Janus kinázy JAK1 a JAK2, které hrají důležitou roli v hematopoeze a v imunitním systému (6). Velikost dávky se řídí počtem trombocytů a může být od 5 mg do 20 mg 2x denně. Tablety se užívají s jídlem nebo bez něj. Z nežádoucích účinků bývá častá hematologická toxicita, tvorba hematomů, závrať, bolest hlavy, zácpa, poruchy jaterních funkcí, infekce močových cest a krvácení (4).

Cílená léčba u chronické lymfocytární leukemie

Chronická lymfocytární leukemie (CLL) je častá maligní proliferace ze zralých B-lymfocytů. Je charakterizována progresivní akumulací periferních malfunkčních CD5+ B-lymfocytů v lymfoidních tkáních, kostní dřeni a periferní krvi. Jedná se o onemocnění s velmi variabilním klinickým průběhem, někteří nemocní přežívají až desítky let bez nutnosti léčby, jindy má CLL rychlý průběh s nutností agresivní terapie (7). CLL představuje nejčastější leukemii bělochů v dospělé populaci – incidence v ČR se pohybuje okolo 6 případů na 100 000 obyvatel za rok. CLL je onemocnění starších pacientů, incidence roste s věkem, medián věku při stanovení diagnózy se pohybuje mezi 65. a 72. rokem (3). Základem léčby je chemoterapie s anti-CD20 protilátkou **rituximabem**, v rámci specifického léčebného programu lze použít **alemtuzumab**. Velký obrat v léčbě nastal v roce 2014, kdy byly schváleny 4 nové molekuly: dvě anti-CD20 monoklonální protilátky **obinutuzumab** a **ofatumumab** a 2 inhibitory B buněčného receptoru (BCR) **ibrutinib** a **idelalisib**.

Rituximab (MabThera[®]) je monoklonální protilátka, která byla v roce 1997 jako první použita v onkologii. Je namířena proti transmembránovému antigenu CD20. Tento antigen je exprimován u více než 95% všech ne Hodgkinských lymfomů B-typu, kde se rituximab hojně používá. V léčbě CLL představuje v kombinaci s fludarabinem a cyklofosfamidem vysoce účinný standard terapie (8). Vykazuje komplexní mechanismus účinku, který zahrnuje přímý cytotoxický účinek, aktivaci komplementu

i buněčnou cytotoxicitu závislou na protilátce (9). Léčba zahrnuje celkem 6 cyklů, kdy v prvním cyklu je dávkování 375 mg/m² a poté 500 mg/m². Asi u 40 % pacientů dochází zejména během první infuze k reakci, která je podmíněna pravděpodobně lýzou cirkulujících B-lymfoidních buněk s následným uvolněním celé řady cytokinů (TNF- α , IL-6, IL-8), což způsobuje příznaky, jako je horečka, třes, hypotenze nebo dušnost (10). Proto je při první aplikaci nutné postupně zvyšovat rychlost infuze a pacienta premedikovat kombinací antihistaminika, antipyretika a kortikosteroidu. K omezení rizika syndromu z rozpadu nádoru (hyperurikémie, hyperkalemie, hypokalcémie, hypofosfatémie, renální selhání) je doporučována profylaxe s dostatečnou hydratací a podáním antiuratik (4).

Alemtuzumab (Campath®) je monoklonální protilátka proti povrchovému glykoproteinu CD52, který je přítomen na všech B- a T-lymfocytech, granulocytech, monocitech, thymocytech a makrofázích. V léčbě CLL se alemtuzumab díky novým molekulám (ibrutinib, idelalisib) dostává do pozadí a je indikován pro refrakterní či rezistentní formy (10). V transplantologii se používá na léčbu rejekce a v roce 2012 byl schválen pro léčbu roztroušené sklerózy (4). Dávka se u CLL postupně titruje až na 30 mg. Léčba je spojena s dlouhodobou a výraznou deplecí zdravých B- a T-lymfocytů, a tedy i zvýšeným rizikem oportunních infekcí a rizikem reaktivity cytomegaloviru. Proto musí pacienti užívat antimikrobiální profylaxi (10). Z dalších nežádoucích účinků je třeba počítat s reakcí na zvyšování dávky či hematologickou toxicitou (4).

Obinutuzumab (Gazyvaro®) je nová humanizovaná anti-CD20 protilátka II. generace. Zásadní je u ní úprava Fc fragmentu, který významně zvyšuje cytotoxicitu závislou na protilátce. Podává se v kombinaci s chlorambucilem v šesti 28denních cyklech. V prvním cyklu se první dávka 1 000 mg rozdělí (100 mg v den 1 a 900 mg v den 2), v den 8 a 15 se aplikuje plných 1 000 mg. Od druhého cyklu se podává 1 000 mg vždy v den 1. Při léčbě je třeba pacienta vhodně premedikovat z důvodu častého výskytu reakce na infuzi a syndromu z nádorového rozpadu. Z nežádoucích účinků se dále může objevit útlum krvetvorby, průjem a pyrexie (7).

Ofatumumab (Arzerra®) je plně humanizovaná anti-CD20 protilátka, která se váže na uni-

kátní epitop antigenu CD20. V porovnání s rituximabem vykazuje vyšší cytotoxicitu závislou na komplementu a silnější vazbu s molekulou CD20 (výhodné zejména při nízké expresi CD20, jež je pro CLL typická). Ofatumumab se kombinuje s chlorambucilem či bendamustinem, léčebné schéma zahrnuje 3–12 28denních cyklů. V prvním cyklu se podává 300 mg v den 1 a 1 000 mg v den 8, od druhého cyklu pak 1 000 mg v den 1. Pacienta je třeba premedikovat z důvodu reakce na infuzi a syndromu z uvolnění cytokinů, další nežádoucí účinky jsou obdobné jako u předchozí látky (7).

Ibrutinib (Imbruvica®) je první TKI schválený pro léčbu CLL, dále se používá u lymfomu z plášťových buněk a Waldenströmovy makroglobulinémie. Ibrutinib inhibuje Brutonovu kinázu, což je důležitá signální molekula drah B-buněčného receptoru (BCR) a cytokinového receptoru. BCR je transmembránový protein významný pro vývoj, proliferaci a přežití B-lymfocytů. U CLL se ibrutinib užívá 420 mg 1x denně, nezávisle na jídle. Léčba s sebou přináší vyšší riziko krvácení (opatrnost při souběžné antikoagulační či antiagregační terapii), riziko fibrilace síní, poruchy krvetvorby, gastrointestinální diskomfort (7).

Další důležitou tyrozinkinázou v dráze BCR je fosfatidylinositol-3-kináza (PI3K), jejíž delta podjednotka (PI3K δ) je exprimována pouze v buňkách hematopoetického původu a bývá zvýšeně aktivní u B-lymfocytárních malignit, včetně CLL.

Idelalisib (Zydelig®) je první selektivní inhibitor PI3K δ , který nevykazuje významnou cytotoxicitu k normálním NK-buňkám a T-lymfocytům (7). Kombinuje se s rituximabem, užívá se 150 mg 2x denně s jídlem či bez něj. Nežádoucí účinky zahrnují neutropenii, infekce, evelaci jaterních testů, průjem, kolitidu, pneumonitidu (4).

Cílená léčba u maligních lymfomů

Maligní lymfomy jsou nádorová onemocnění vznikající z lymfatické tkáně, tedy z B-, T-lymfocytů nebo NK-buněk. Historicky se dělí na samostatně vyčleňovaný Hodgkinův lymfom a skupinu non-hodgkinských lymfomů (NHL), která zahrnuje všechny ostatní klinické jednotky.

Hodgkinův lymfom (HL) je maligní onemocnění krvetvorby, vycházející z B-lymfocytů. Tvoří

jen 1% všech malignit. Od ostatních lymfomů se liší především histologickým obrazem postižené uzliny. Nádorových buněk, tzv. Hodgkinových a Reedových-Sternbergových buněk, je v postižené uzlině jen 0,5–1 %. Ostatní tkáň tvoří buňky zánětlivého pozadí (lymfocyty, leukocyty, fibroblasty). Incidence HL je v ČR 2,9 případy na 100 000 obyvatel, 70–80 % pacientů jsou mladí lidé ve věku 17–35 let. Léčba HL patří mezi největší úspěchy v moderní onkologii. V závislosti na stadiu a rizikových faktorech je vyléčeno 75–95 % všech pacientů. V 1. linii léčby se používá chemoterapie či radioterapie, problémem zůstávají pozdní následky léčby zvyšující morbiditu a mortalitu vyléčených pacientů, jako je kardiotoxicita a sekundární malignity. Velikým přínosem v léčbě rezistentního a relabujícího HL je cílené léčivo **brentuximab vedotin** (11).

Brentuximab vedotin (Adcetris®) je konjugát monoklonální protilátky anti-CD30 a cytotoxicky působícího mitotického jedu methyauristatinu E. Uplatňuje se především v léčbě rezistentního a relabujícího HL, další indikací je pak anaplastický velkobuněčný lymfom. Brentuximab vedotin se podává v 3týdenních cyklech v dávce 1,8 mg/kg. Z nežádoucích účinků je nejvýznamnější neurotoxicita, kterou způsobuje methyauristatin E v distálních neuronech. Periferní senzorkou neuropatií má více než 50 % pacientů (< 10 % stupeň 3), periferní motorickou neuropatií 10 % pacientů (< 5 % stupeň 3). V průběhu léčby lze neuropatii zmírnit prodloužením intervalu nebo snížením dávky (11).

Non-hodgkinské lymfomy (NHL) představují různorodou skupinu maligních lymfomů (vznikající z B-, T-lymfocytů nebo NK-buněk), která zahrnuje všechny klinické jednotky kromě HL. Incidence se pohybuje kolem 12–15 případů na 100 000 obyvatel za rok. Incidence narůstá s věkem, až 2/3 pacientů jsou v době diagnózy starší 60 let. Dle klinického průběhu se maligní lymfomy dělí na nízké agresivní (indolentní), agresivní a vysoce agresivní. Neléčené indolentní onemocnění probíhá řádově několik let, u agresivních typů měsíce a u vysoce agresivních lymfomů je medián přežití bez léčby pouze několik týdnů (3). V léčbě NHL se v současné době uplatňuje radioterapie, autologní transplantace, chemoterapie kombinovaná s **rituximabem**, z TKI je používán **ibrutinib**. Charakteristika obou léčiv již byla uvedena u předchozích diagnóz, rituximab je od roku 2014 pro diagnózu non-

-hodgkinských lymfomů k dispozici také v subkutánní formě (5minutová aplikace do břišní stěny). Léčebná dávka je 1 400 mg bez ohledu na velikost tělesného povrchu (4).

Cílená léčiva přináší (nejen) hematoonkologickým pacientům šanci na prodloužení a zlepšení kvality života. Klinické studie nad novými látkami z řad tyrozinkinázových inhibitorů, inhibi-

torů speciálních receptorů, imunomodulačních léčiv i monoklonálních protilátek stále probíhají a pro pacienty představují další „zbraně“ v boji se zhoubnými nemocemi.

LITERATURA

1. Penka M, Tesařová E, a kol. Hematologie a transfuzní lékařství I. Grada 2011: 289–373.
2. Klener P. Základy klinické onkologie. Galen 2011: 58–66.
3. Tomášek J, a kol. Onkologie – minimum pro praxi. Axonite CZ, s.r.o. 2015.
4. Micro-verze AISLP – 2015. 3. stav k 1. 1. 2016.
5. http://technet.idnes.cz/sedativum-contergan-s-latkou-thalidomid-poskozovalo-deti-pn0-/veda.aspx?c=A160104_152640_tec_reportaze_vse.

6. Seltenreichová K. Účinnost, celkové přežití a bezpečnost terapie ruxolitinibem během tříletého sledování pacientů s myelofibrózou ve studii COMFORT-I. Farmakoterapie 2/2015: 165–166.
7. Špaček M. Nové léky v terapii chronické lymfocytární leukemie. Farmakoterapie 5/2015: 556–562.
8. Tam CS, O'Brien S, et al. Long-term results of the fludarabine, cyclophosphamide, and rituximab regimen as initial therapy of chronic lymphocytic leukemia. Blood. 2008;

112(4): 975–980.

9. Cheson BD. Monoclonal antibody therapy of chronic lymphocytic leukemia. Cancer Immunol Immunother. 2006; 55(2): 188–196.

10. Obrtlíková P, Urbanová R. Monoklonální protilátky v léčbě chronické lymfocytární leukemie v roce 2015. Klinická onkologie 2015; 28(Suppl 3): 3522–3529.

11. Marková J. Postavení a účinnost brentuximab vedotinu v léčbě Hodgkina lymfomu. Farmakoterapie 2/2015: 151–154.

INFORMACE

Zpráva o konání 45. konference „Syntéza a analýza léčiv“ 22. až 24. června 2016 v Hradci Králové

Sekce syntetických léčiv v rámci České farmaceutické společnosti České lékařské společnosti Jana Evangelisty Purkyně (ČFS ČLS JEP) vznikla před padesáti lety. Hlavním posláním této sekce bylo organizování konference „Syntéza a analýza léčiv“, která byla od r. 1966 koncipována jako bilaterální česko-slovenská odborná platforma, a kdy se místo konání pravidelně střídalo v Čechách, na Moravě a na Slovensku. Na organizaci konference se podíleli rovněž kolegové ze Sekce farmaceutické kontroly a bioanalitiky ČFS ČLS JEP. Konference tak byla vždy významným multidisciplinárním setkáním odborníků z farmaceutických fakult či dalších vysokých škol, dnes již zaniklého Výzkumného ústavu pro farmacii a biochemii (VÚFB), dále pracovníků Akademie věd (AV) a farmaceutického průmyslu, kteří se zabývali vývojem chemických léčiv.

Letos se 45. konference „Syntéza a analýza léčiv“ ve dnech 22. až 24. června 2016 vrátila do Hradce Králové, do zrekonstruovaných prostor Farmaceutické fakulty UK. Konferenci zahájili a na devadesát účastníků přivítali děkan hradecké fakulty doc. PharmDr. Tomáš Šimůnek, Ph.D., a prof. PharmDr. Martin Doležal, Ph.D., předseda ČFS ČLS JEP a zároveň předseda organizačního výboru konference. Odborný program otevřel doc. Ing. Stanislav Rádl, CSc., ze Zentivy, k.s., zajímavou plenární přednáškou „Jsou generická léčiva pouhými plagiáty originálních léčiv?“. Farmaceuticko-analytické tematické bylo věnováno plenární přednáškou doc. RNDr. Petera Mikuše, Ph.D., z bratislavské Farmaceutické fakulty

„Inovativní analytické přístupy pro chirální biologicky aktivní látky v farmaceuticky významných systémech“. Po skončení odborné části následoval welcome drink v prostorách Zahrady léčivých rostlin Farmaceutické fakulty UK.

Čtvrteční dopolední program byl věnován životnímu jubileu prof. PharmDr. Alexandra Hrabálka, CSc., a připomenutí jeho vědeckých úspěchů. Plenární přednášku na téma „Modely lipidové kožní bariéry“ přednesla doc. PharmDr. Kateřina Vávrová, Ph.D., z Farmaceutické fakulty v Hradci Králové. Další plenární přednáškou pokračoval PharmDr. Jan Zítka, Ph.D., rovněž z hradecké fakulty na téma „Recent research on molecular targets of antimycobacterial pyrazinamide and p-aminosalicylic acid: implications for design of potential antituberculars“. Součástí konference byla odpolední návštěva východočeské barokní perly – hospitalu Kuks, kde se v krásném prostředí refektáře konala plenární přednáška RNDr. Václava Čerovského, CSc., z AV ČR na téma „Antimikrobiální peptidy“. Následoval koncert pěveckého sdružení Cantus Jaroměř v kapli hospitalu a prohlídka Českého farmaceutického muzea, účelového zařízení Farmaceutické fakulty UK. Večer byl zakončen rautem v restauraci Baroque v obci Kuks.

Páteční program byl zahájen plenárními přednáškami Mgr. Radima Nencky, Ph.D., z AV ČR s názvem „Phosphatidylinositol 4-Kinase IIIb Inhibitors as Broad Spectrum Antiviral Agents“ a doc. Ing. Jiřího Dohnala, CSc., z Farmaceutické fakulty VFU Brno na aktuální téma „Padělky léčiv“.

Účastníci konference vyslechli a diskutovali celkem 23 přednášek převážně mladých vědeckých pracovníků. Součástí konference byla i posterová sekce, která prezentovala více než padesát plakátových sdělení. Program konference, fotogalerii a abstrakty všech sdělení lze prohlédnout či stáhnout na stránkách konference (<http://www.faf.cuni.cz/SAL2016/>). Pokroky v analytickém hodnocení nových molekul, rozvoj počítačových technologií a jejich uplatnění v molekulárních modelovacích přístupech významně rozšířil rozsah a využití farmaceutické chemie a v konečném důsledku přinesl rozšíření možností poskytovat nová léčiva s novým terapeutickým potenciálem. Na počátku dvacátého prvního století farmaceutická (medicínální) chemie poskytuje nové molekuly se stále větší strukturální rozmanitostí. Kromě malých syntetických ligandů a přírodních produktů se farmaceutičtí chemici věnují vývoji modifikovaných peptidů a proteinů, biologických léčiv či multifunkčních molekulárních komplexů. Konference tak jistě přispěla k prohloubení spolupráce nejen mezi učiteli a vědci, ale také mezi všemi zúčastněnými institucemi. Poděkování patří nejen organizačnímu výboru a vedení Farmaceutické fakulty UK, ale rovněž sponzorům konference Teva, ChromSpec, Labicom, Chromservis, Donau Lab Prague, Analytica a Merck. V roce 2017 budou další konferenci „Syntéza a analýza léčiv“ pořádat kolegové z Farmaceutické fakulty Univerzity Komenského v Bratislavě.

prof. PharmDr. Martin Doležal, Ph.D.