

Everolimus v léčbě subependymálního obrovskobuněčného astrocytomu

Petra Langerová

Ústav farmakologie LF UP a FN Olomouc

Everolimus je specifické imunosupresivum ze skupiny inhibitorů mTOR. Používá se především u dospělých pacientů po alogenní transplantaci ledviny nebo srdce. Dále je indikován k léčbě pankreatických neuroendokrinních nádorů a pokročilého karcinomu ledviny. Everolimus (přípravek Votubia®) byl v ČR registrován v roce 2011 i k léčbě dětských pacientů, a to pacientů starších 3 let se SEGA spojeným s TSC, kteří nevyžadují urgentní neurochirurgický zákrok, ale vyžadují léčbu. V této indikaci se podává perorálně jednou denně v dávce 2,5–7,5 mg. Je obvykle dobře tolerován. Mezi závažné nežádoucí účinky everolimu patří exantémy, pneumonitidy, mukozitidy a stomatitidy, bolesti hlavy, anorexie, nauzea, zvracení, průjem a častější infekce. Mezi velmi časté laboratorní abnormality patří neutropenie, trombocytopenie, hypercholesterolemie a/nebo hypertriglyceridemie. V klinických studiích bylo po léčbě v trvání průměrně 6 měsíců dosaženo u části pacientů významného zmenšení objemu nádoru.

Klíčová slova: everolimus, subependymální obrovskobuněčný astrocytom, tuberózní skleróza, děti.

Everolimus in treatment of Subependymal Giant Cell Astrocytoma

Everolimus is a selective immunosuppressant, one of the mTOR inhibitors. It is mostly used in treatment of adult patients to prevent the body from rejecting a transplanted kidney or heart and in patients with advanced renal cell carcinoma or pancreatic neuroendocrine tumours. A novel indication is treatment of children with subependymal giant cell astrocytoma (SEGA) with tuberous sclerosis complex who are not suitable for surgical intervention. Everolimus was approved in this indication in 2011. It is administered orally once daily in dosage of 2.5–7.5 mg. The most common adverse effects include elevated liver enzymes, hypercholesterolemia, increased creatinine levels, stomatitis, and infections. Everolimus is usually well tolerated. Evidence for effectiveness is based on reduction of SEGA volume in treated children.

Key words: everolimus, subependymal giant cell astrocytoma, tuberous sclerosis complex, children.

Prakt. lékař. 2013; 9(1): 6–8

Úvod

Everolimus je specifické imunosupresivum ze skupiny inhibitorů mTOR (*mammalian target of rapamycin*). Používá se především u dospělých pacientů po alogenní transplantaci ledviny nebo srdce. Dále je indikován k léčbě pankreatických neuroendokrinních nádorů a pokročilého karcinomu ledviny. Nově je možno jej použít i k léčbě dětí s obrovskobuněčným astrocytomelem při diagnóze tuberózní sklerózy. Jedná se o první kauzální terapii tohoto onemocnění (1, 2).

Tuberózní skleróza je multisystémové onemocnění řazené mezi neurokutánní syndromy, které jako první kompletně popsal Bournville v roce 1880. Slovo „komplex“ v anglickém názvu onemocnění znamená přítomnost multiorgánového postižení při této diagnóze, proto se název choroby obvykle zkracuje „TSC“ (tuberous sclerosis complex). Jedná se o autozomálně dominantně dědičnou chorobu, která se projevuje především mentální retardací, křečemi, kožními lézemi a nádory různých orgánů včetně mozku. Charakteristická je tvorba hamartomů (benigních nádorů) v mozku, na kůži, v ledvinách, plicích, srdci, endokrinních žlázách, skeletu a na sítnici, které se projevují příznaky podle postiženého orgánu. V mozku

je možno nalézt tyto změny: kortikální tubery, subependymální noduly (SEN), subependymální obrovsko-buněčné astrocytomy (SEGA) a migrační linie. Nejcharakterističtější jsou rozsáhlé změny v podobě tuberů. Jedná se o tuhá ložiska různé velikosti, podle kterých bylo onemocnění pojmenováno. Tubery lokalizované kortikosubkortikálně bývají příčinou epileptických záchvatů, jejichž včasná a efektivní léčba může redukovat riziko kognitivního deficitu (2, 3, 4, 5).

Riziko výskytu onemocnění u dítěte nemocného rodiče je 50%. Přibližně jedna třetina případů je vrozená na podkladě genu předaného od jednoho z rodičů, zbytek vzniká na základě nových mutací. Incidence TSC je odhadována na 1:6000–9000 živě narozených dětí. Prevalence obrovskobuněčných subependymálních astrocytomů (subependymal giant cell astrocytoma = SEGA) u pacientů s TSC je udávána mezi 5–20%. SEGA u pacientů bez diagnózy TSC je velmi raritní (2, 4, 5).

TSC je geneticky heterogenní s lokusem na chromozomu 9q34.3 (TSC1) a 16p13.3 (TSC2). Vyjádření fenotypu obou dědičných onemocnění je podobné kromě zjištění, že TSC2 má četnější výskyt neurologických obtíží. Produktem genu pro TSC1 je hamartin. Genem pro TSC2 je

kódován tuberin, který má funkci tumor supresorového genu. Tuberin má funkci aktivátoru GTPázy pro *rap1*, který v některých tkáních velmi účinně urychluje proliferační aktivitu, zvláště proliferaci astrocytů. *Rap1* také ovlivňuje morfogenezi a migraci buněk. Tuberin se nejvíce vyskytuje v šedé hmotě mozku a jeho množství se zvyšuje během prenatálního a postnatálního období vývoje. Tento protein může být také zapojený do diferenciaci neuronů. Důvod fenotypické podobnosti změn vzniklých na podkladě mutací TSC1 a TSC2 genu je příkládána faktu, že funkce obou genů je určitým způsobem společná a že je zřejmá přímá interakce mezi oběma proteiny. Hamartin a tuberin jsou v těle spojeny, proto se předpokládá, že v případě inaktivace jednoho z nich zabráni vzniku funkčního komplexu proteinů, který reguluje buněčný růst a proliferaci. Mutace genu pro TSC2 jsou mnohem častěji nalézány u sporadických výskytů než v případech výskytů rodinných (5).

SEGA se v rámci TSC manifestuje obvykle v prvních dvou dekádách života. Jedná se o benigní, pomalu a ohraničeně rostoucí nádor, který bývá lokalizován převážně v oblasti nad foramen Monroi a vyrůstá z jedné ze stěn postranních komor nebo z přední části třetí komory. Při vy-

šetření mozku magnetickou rezonancí se po podání kontrastní látky sytí, čímž se liší od SEN. SEN (na rozdíl od části SEGA) rostou během života jedince s TSC jen minimálně a po podání kontrastní látky se nesytí vůbec nebo jen velmi málo. SEGA obvykle dorůstá značných rozměrů a bývá velmi často kalcifikován (2, 3, 4, 6).

Chemická struktura a mechanismus účinku everolimu

Everolimus (RAD-001) je 40-O-(2-hydroxyethyl) derivátem rapamycinu (sirolimu) (obrázek 1). Jedná se o selektivní inhibitor mTOR (*mammalian target of rapamycin*). mTOR je klíčová serin/threonin kináza, která ovlivňuje proliferaci a růst buněk, jejich motilitu, přežívání, syntézu proteinů a transkripci. Aktivita mTOR je u velkého počtu lidských nádorů zvýšená. Everolimus má schopnost se vázat na intracelulární protein FKBP-12 a tvořit s ním komplex inhibující aktivitu mTOR komplexu-1 (mTORC1). Inhibice kaskády mTORC1 interferuje s translací a syntézou proteinů redukcí aktivity ribozomální protein-S6-kinázy (P70S6K) a vazebného proteinu 4E (4E-BP1) eukaryotického elongačního faktoru. Výsledkem inhibice této složité kaskády je regulace syntézy proteinů zapojených do buněčného cyklu, angiogeneze a glykolýzy. Everolimus redukuje hladinu vaskulárního endoteliálního růstového faktoru (VEGF), který potencuje nádorové angiogenetické procesy. Dále je také účinným inhibitorem růstu a proliferace nádorových a endoteliálních buněk, buněk hladkého svalstva krevních cév a fibroblastů (obrázek 2) (1, 7).

Indikace: Everolimus v léčbě subependymálního obrovskobuněčného astrocytomu

Everolimus (přípravek Votubia®) byl v ČR registrován v roce 2011 i k léčbě dětských pacientů, a to pacientů starších 3 let se SEGA spojeným s TSC, kteří nevyžadují urgentní neurochirurgický zákrok, ale vyžadují léčbu.

Klinické studie

V práci Kruegera a kol. bylo hodnoceno zmenšení SEGA po podávání everolimu. Do studie bylo zahrnuto 28 pacientů ≥ 3 let věku, kterým byl podáván everolimus po dobu 6 měsíců v dávce 3,0 mg/m² povrchu těla. Plazmatické koncentrace se pohybovaly mezi 5–15 µg/l (ng/ml). U 21 pacientů došlo po půlroční terapii ke zmenšení nádoru o minimálně 30 % a u 9 pacientů došlo ke zmenšení nejméně o 50 % (8, 9).

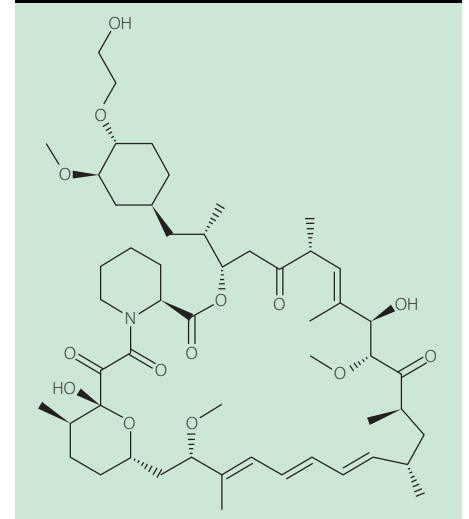
Z této práce pak vycházela studie EXIST-1, která taktéž posuzovala účinnost everolimu v této indikaci. Průkaz účinnosti byl založen především na analýze změny objemu SEGA. Studie EXIST-1 se zúčastnilo 117 pacientů se SEGA asociovaným s TSC. Everolimus byl podáván 78 náhodně vybraným pacientům, placebo 39. U 35 % (27 pacientů) ze skupiny užívající everolimus došlo k redukci objemu nádoru o ≥ 50 % a nebyl popsán nový výskyt nebo zhoršení hydrocefalu. U žádného z pacientů léčených placebem ke zmenšení nádoru nedošlo. Everolimus byl obecně dobře tolerován a většina nežádoucích účinků byla mírná až střední. Nejčastěji se jednalo o ulcerace v dutině ústní a stomatitidu. Žádný pacient neukončil léčbu předčasně z důvodu nežádoucího účinku léku (10).

Dávkování, kontraindikace a možné interakce

Přípravek se podává perorálně jedenkrát denně. Plazmatické koncentrace by se měly pohybovat mezi 5–15 µg/l. Dávka se volí podle povrchu těla dítěte. Při povrchu 0,5 m² až 1,2 m² se podává 2,5 mg jednou denně. Při 1,3–2,1 m² volíme 5 mg jednou denně, a pokud je povrch těla větší než 2,2 m², dáváme 7,5 mg také jednou denně (11).

Léčivo je kontraindikováno v případě SEGA způsobujícího rozvoj hydrocefalu. Tito pacienti by měli podstoupit akutní neurochirurgický

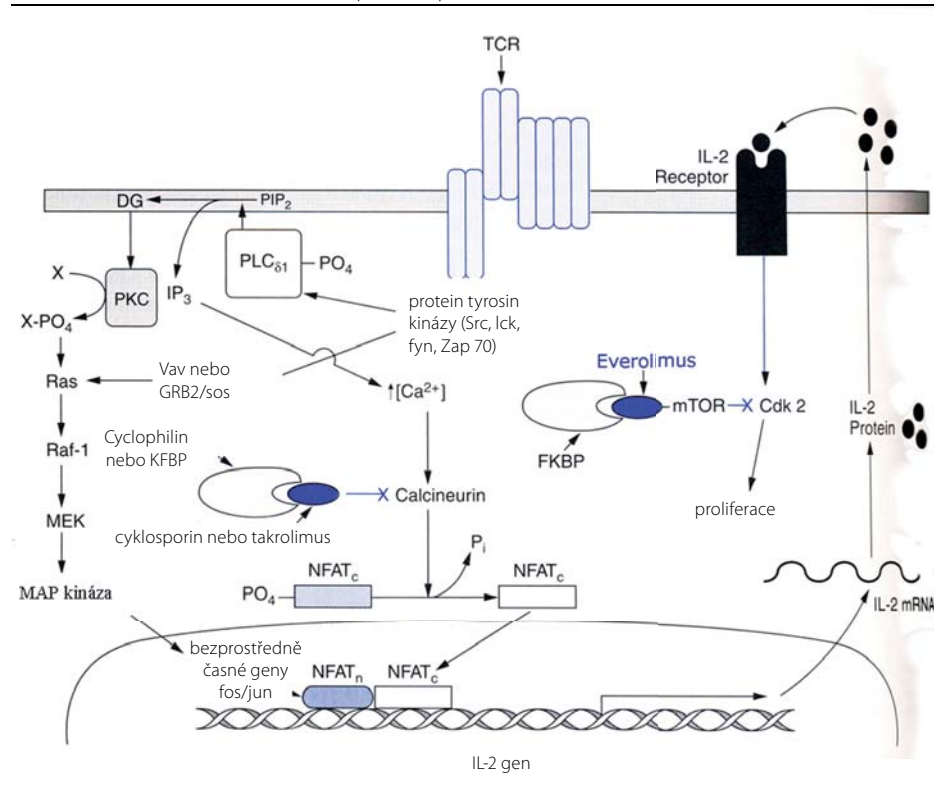
Obrázek 1. Chemická struktura everolimu – upraveno podle (12)



zákrok. Další kontraindikací jsou probíhající závažná infekční onemocnění a alergie na složky přípravku (12).

Everolimus je substrátem pro cytochrom P450 3A4 (CYP3A4) a p-glykoprotein (P-gp). Induktory CYP3A4 a P-gp mohou snížit koncentrace everolimu a inhibitory naopak zvýšit. Epilepsie je častým problémem u pacientů s TSC a řada antiepileptik se metabolizuje cestou CYP3A4. Everolimus proto může mít lékové interakce s těmito léčivy. Známými induktory CYP3A4 jsou například fenytoin, karbamazepin, fenobarbital a rufinamid (11).

Obrázek 2. Mechanismus účinku – upraveno podle (13)



Doporučení a omezení výrobce pro podávání

Přípravek se podává perorálně jednou denně vždy ve stejnou denní dobu, důsledně buď vždy s jídlem nebo bez jídla. Tablety se polykají celé a zapíjejí se sklenicí vody. Tablety se nesmí kousat nebo drtit. Pacientům, kteří nejsou schopni tablety spolknout, se může nechat tableta dispergovat ve sklenici s přibližně 30 ml vody a ihned vypít. Vzhledem k riziku interakce cestou CYP3A4 a následnému riziku zvýšení hladiny everolimu je třeba se vyhnout současné konzumaci grapefruitů nebo grapefruitové šťávy.

Nežádoucí účinky

Mezi závažné nežádoucí účinky everolimu patří exantémy, pneumonitidy, mukozitidy a stomatitidy, bolesti hlavy, anorexie, nauzea, zvracení, průjem a častější infekce. Mezi velmi časté laboratorní abnormality patří neutropenie, trombocytopenie, hypercholesterolemie a/nebo hypertriglyceridemie (10, 11).

Závěr

Everolimus je terapeutickou alternativou u SEGA, který ještě nevyžaduje urgentní neuro-

chirurgický výkon, ale který již vyžaduje léčbu. Užitím everolimu se tak pacient může vyhnout neurochirurgickému výkonu, který je zatížen významnými operačními riziky a/nebo který není u daného pacienta možno provést. V klinických studiích dochází při správném dávkování u části pacientů ke zmenšení objemu nádoru. Délka podávané terapie není jasně doporučena, terapie však bude dlouhodobá, mnohaletá. Vliv na celkovou délku přežívání, ani následná terapie nebyly ve studiích posuzovány.

Zpracováno s podporou grantu IGA UPOL, LF_2012_004 a GAČR 303/0 9/H048.

Literatura

1. Houghton PJ. Everolimus. Clin Cancer Res. 2010; 16(5): 1368–1372.
2. Turner SG, Peters KB, Vredenburgh JJ, et al. Everolimus tablets for patients with subependymal giant cell astrocytoma. Expert Opin Pharmacother. 2011; 12(14): 2265–2269.
3. Gurčík L. Tuberózní skleróza z pohledu neurologa. Neurol. pro Praxi, 2008; 9(3).
4. Beaumont TL, Limbrick DD, Smyth MD. Advances in the management of subependymal giant cell astrocytoma. Childs Nerv Syst. 2012; 28(7): 963–968.
5. Menkes JH, Sarnat HB, Maria BH. Dětská neurologie – II. Díl. Praha: Triton 2011: 1300–1312.
6. Gómez MR, Sampson MR, Whittemore VH. Tuberous Sclerosis Complex (Developmental Perspectives in Psychiatry) Third Edition. New York: Oxford University Press 1999: 89.

7. Suchý D, Komzáková I, Grundmann M. Základní charakteristiky vybraných imunosupresiv. Klin Farmakol Farm 2004; 18: 90–95.

8. Krueger DA, et al. Everolimus for subependymal giant-cell astrocytomas in tuberous sclerosis. N. Engl. J. Med. 2010; 363(19): 1801–1811.

9. Curran MP. Everolimus in patients with subependymal giant cell astrocytoma associated with tuberous sclerosis complex. Paediatr Drugs. 2012; 14(1): 51–60.

10. Franz DN, Belousova E, Sparagana S, et al. Efficacy and safety of everolimus for subependymal giant cell astrocytomas associated with tuberous sclerosis complex (EXIST-1): a multicentre, randomised, placebo-controlled phase 3 trial. Lancet. 2012. pii: S0140-6736(12)61134-9.

11. Campen CJ, Porter BE. Subependymal Giant Cell Astrocytoma (SEGA) Treatment Update. Curr Treat Options Neurol. 2011; 13(4): 380–385.

12. https://online.lexi.com/lco/action/doc/retrieve/docid/martindale_f/1354813 14. 1.2013.

13. Goodman LS, Brunton LL, Chabner B, Knollmann BC. Goodman & Gilman's pharmacological basis of therapeutics. New York: McGraw-Hill; 2011.

Článek přijat redakcí: 5. 12. 2012

Článek přijat k publikaci: 28. 1. 2013

MUDr. Petra Langerová

Ústav farmakologie LF UP a FN Olomouc
Hněvotínská 3, 775 15 Olomouc
petra.langerova@fnol.cz

