

BIOTERAPIE NÁDORŮ: OD POZNÁVÁNÍ PODSTATY NÁDOROVÝCH ONEMOCNĚNÍ K CÍLENÉ LÉČBĚ... A ZPĚT

BIOThERAPY OF TUMOURS: FROM RECOGNITION OF THE TUMOURS DISEASES NATURE TO THE PURPOSEFUL TREATMENT ... AND BACK

ŽALOUĐÍK J.

MASARYKŮV ONKOLOGICKÝ ÚSTAV V BRNĚ

Bioterapie patří dosud k nejméně poznaným oblastem z celého spektra možností protinádorové léčby. Někdy je spojována s extrémě nekritického očekávání, jindy s nadměrnou apriorní skepsí. Spojuje často oblasti problémově dosti vzdálené (*neoangiogeneze, imunologie, inhibice kináz, inhibice telomerázy, genová terapie*). Obecně lze říci, že zahrnuje všechny terapeutické pokusy o bioregulační a negenotoxické ovlivnění nádorového růstu. Odlišuje se tak od standardní genotoxické chemoterapie cytostatiky nebo radioterapie. V praxi však není hranice mnohdy nikterak ostrá a stále více jde spíše o kombinace tradičních a nových forem protinádorové léčby.

Ve dnech 10.-13. září 2003 se v Mnichově konala každoroční mezinárodní konference *Biotherapy of Cancer: From Disease to Targeted Treatment*. V samotném názvu konference je obsažen další aspekt onkologické bioterapie, a to snaha o cílený zásah nádorových buněk a vysokou specificitu protinádorového účinku. Shrnuji závěry i atmosféru tří denního jednání, na kterém se účastnili specialisté jak z Evropy, tak v hojně míře i z USA a Kanady, a to přesto, že v říjnu 2003 se na stejné téma sešel kongres v Bethesda v Marylandu.

Po minulých dvou desetiletích, v nichž převažoval entuziasmus, a mnohdy i mechanistické až naivní chápání některých terapeuticky využitelných bioregulačních mechanismů, je současné období provázeno spíše kritickou analýzou důvodů stále nízké účinnosti této léčby.

Inhibice nádorové neoangiogeneze se ukázala podstatně složitějším úkolem než uváděly silně medializované výsledky experimentálních prací v devadesátých letech. V klinických studiích antiangiogenní preparáty v monoterapii neuspěly, mírná zlepšení byla zaznamenána pouze v kombinaci se standardní chemoterapií. Více pozornosti je však věnováno i antiangiogennímu působení samotných standardních cytostatik, neboť je zřejmé, že kromě nádorových buněk ovlivňují také proliferaci endotelií v nádoru. Testuje se hypotéza, zda jistá úspěšnost režimů s vyšší dávkovou densitou, jak ji známe třeba u taxanů, není způsobena právě interakcí s angiogenezou a blokadou proliferace endotelií. Režimy užívající nižších dávek v krátkých pravidelných intervalech jsou označovány jako „metronomické dávkování“ cytotoxických preparátů s účinky více cytostatickými, avšak trvalejšími než jsou mnohdy přechodné účinky cytotoxické.

Velmi atraktivními látkami, avšak dosud firemně testovanými a ukrývanými, jsou již několik let *combretastatiny*, které v cílové oblasti působí rychlý kolaps kapilární sítě a tedy akutní ischemii nádorového ložiska. K jednomu z testovaných pro tento biologicky nezvyklý účinek patří i preparát CA4-P. Rizika plynou především z dosud nejisté specificity akutního antiangiogenního účinku na nádor ve srovnání se zdravými tkáněmi.

Celkově je však zřejmé, že možností antiangiogenní léčby byly v minulém desetiletí, také vlivem neúměrně medializovaných očekávání, přeceněny. Léčba nádorů, zaměřená na

jejich kapilární cévní zásobení, bude mít patrně jen marginální dopad. Očekávaný úspěch nezaznamenala ani protilátka proti vaskulárnímu růstovému faktoru bevacizumab (anti-VEGF, Avastin), která zatím prokázala jen malý přínos jen v léčbě kolorektálního karcinomu, a to v kombinaci s chemoterapií režimem FOLFOX.

Skepsie narůstá také vůči možnostem **inhibitorů telomerázy** v monoterapii, ačkoli první klinické studie s těmito preparáty mají být zahájeny až v roce 2004. Je zřejmé, že slabinou úzce specifické cílené léčby je především heterogenita nádorových populací v místě i v čase. Kombinace se standardní nespecifickou cytotoxickou léčbou bude v nejbližší budoucnosti stále nezbytná.

V oblasti výzkumu **protinádorových vakcín** se rovněž hovoří o ztrátě dosavadních paradigmat, na nichž specifická aktivní imunoterapie budovala. Byly nalezeny vhodné cílové antigeny a byly vypracovány účinné strategie vakcinačních režimů. Klinicky významné odpovědi však stále nepřesahují magických 10%. Výjimkou je pouze vakcinace proti hepatitidě B, kde je však prevence chronické B hepatitidy jako prekancerózy hepatocelulárního karcinomu až sekundárním účinkem i cílem. Primárně protinádorová vakcinace dosud významné úspěchy nezaznamenala a pozornost se obrací k individualitě imunitního ladění každého nemocného, kostimulačním faktorům a důvodům neúčinnosti paušálního postupu.

Stává se zřejmým, že součástí úspěšné vakcinace bude muset být především blokáda supresorických faktorů, které fyziologicky brání imunitní reakci vůči nádoru, respektive odhrožující protinádorové reakci. Důležitým faktorem je sice expanze cytotoxických buněk a dosažení jejich potřebné koncentrace v cílové tkáni, avšak ani tento požadavek nemusí být bez odblokování supresorických mechanismů dostatečný. Tento potentní mechanismus suprese transplantační reakce, která by v onkologii provedla revoluci v léčbě, není stále přesně rozpoznán. Samotná vakcinace, imunizace vůči rozpoznávanému cílovému antigenu, dokonce ani úspěšná expanze lymfocytů infiltrujících nádor (*TIL*), pro navození efektivní imunitní odpovědi stále nestačí. Existuje ještě „cosí“, co spouští efektivní imunitní reakci. Toto „cosí“ není v případě zhoubného nádoru pouhým antigenem, není zatím přesně rozpoznáno ani pojmenováno, natožpak regulovatelné. Někteří dokonce upozorňují, že eventuelní protinádorová imunitní reakce musí být nutně spojena také se známkami autoimunity v relevantních tkáních či orgánech, že tedy není protinádorové imunity bez autoimunity.

V duchu teorie Polly Matzingerové a Ephraima Fuchse, zdůrazňující v rozvoji efektivní imunitní reakce vůči nádoru nutnost nové kategorie signálu, „*signálu nebezpečí*“ (*danger model*), se objevují zprávy o vakcínách směřovaných vůči *hsp* (*heat shock proteins*). Cílovým antigenem jsou zde proteiny spojené s ohrožením buňky, reprezentující zároveň i onen „*signál nebezpečí*“. Vakcinace *hsp* je prováděna bez adjuvans, neboť *hsp* jsou podle výše uvedeného modelu pokládány za potentní adjuvans samy o sobě. Klinické aplikace vakcín založených na *hsp* jako cílových strukturách jsou v současné době zkoušeny u případů jaterních metastáz kolorektálního karcinomu.

Je ovšem obecným problémem ověřování účinnosti aktivní specifické imunoterapie, že se přizpůsobuje koncepci lékových studií a snaží se hledat účinnost nejprve v pokročilých stadiích nádorů, kde je nesporně naděje na efektivní reakci mizivá. Tento paradox zkoumání protinádorové imunity v pozdních fázích nemoci, kdy imunita evidentně selhává a cel-

ková nálož nádorových buněk přesahuje kapacitu efektorů, nebyl dosud v paradigmatech klinického zkoušení léků překonán. Jsou uváděny především etické důvody, ačkoli etika ověřování nových poznatků vedená logikou biologie je patrně jiná a bližší reálným potřebám.

Protilátky jsou dosud neúspěšnější kapitolou zavádění biopreparátů do léčby nádorů. Ani zde však nejsou mechanismy působení řádně rozpoznány. Protilátky užívané v léčbě buď I) mají vztah k signální transdukcii (*trastuzumab, cetuximab, rituximab, bevacizumab, eprentuzumab*) nebo

II) pouze vážou cílový antigen bez evidentního vlivu na regulaci buněčných funkcí (*CAMPATH-1H, edrecolomab*).

Toto rámcové rozdělení však nemusí odpovídat skutečnému převažujícímu mechanismu účinnosti protilátky. Imunitní mechanismus účinku má být reprezentován především ADCC (*antibody-dependent cell cytotoxicity*) čili vazbou makrofágů nebo NK buněk na Fc fragment navázané protilátky, která tak navozuje kontakt nádorové buňky s protinádorovým efektozem. Finálním cytotoxickým mechanismem je pak fagocytóza (*makrofágy*) nebo přímá granzymem B zprostředkovaná cytolyza (*NK buňky*). Existují tudíž i pokusy různými způsoby zvýšit vazebná místa Fc fragmentu, aby ADCC reakce byla mohutnější. Pravděpodobnou limitací je ovšem počet efektorů v solidní nádorové tkáni, zatímco potenciál ADCC v adjuvantní situaci pro vazbu na menší množství cirkulujících nádorových buněk by mohl být podstatně vyšší. V klinické studii u kolorektálního karcinomu však adjuvantně podávaný edrecolomab (anti-CO17-1A) selhal jak v monoterapii, tak v kombinaci se standardním adjuvantním cytostatickým režimem. Zdá se, že předpoklad protinádorového účinku terapeutických monoklonálních protilátek založený na ADCC je zatím více spekulativní než datově podložený (*„more philosophical than data driven“*).

Ovšem ani u protilátek spojovaných více s blokadou transdukcí signálu vazbou na specifický receptor není situace tak jednoznačná jak by se z teoretických představ zdálo. V případě anti-HER2 protilátky trastuzumab (*Herceptin*) je sice indikace podání preparátu pevně vázána na průkaz HER2/neu receptoru. I zde jsou však různě kombinovány nálezy proteinové exprese (*imunohistochemicky*) a genové amplifikace (*FISH*). Korelace jsou sice dobré, avšak nikoli absolutní, a existuje podskupina diskrepantních nálezů jak z hlediska DNA vs. protein, tak z hlediska receptor vs. účinnost léčby. Navíc jsou při terapii trastuzumabem pozorovány také významné aktivity T lymfocytů a není dosud jisté jaké jsou proporce účinků vázané na blokadou signální cesty HER2 – AKT a imunitně zprostředkovaného mechanismu ADCC. Je potěšitelné, že trastuzumab již vstoupil také do klinického hodnocení v adjuvantním podání v monoterapii v trialu HERA. Podobně i hodnocení humanizované rekombinantní anti-HER2 protilátky pertuzumab (*rhuMab 2C4*), jež brání především heterodimerizaci HER2 receptoru, může pomoci blíže poznat mechanismus působení anti-HER2 terapie, která je efektivní jen asi u čtvrtiny nemocných s karcinomem prsu.

Ještě rozpornější je však léčba založená na blokadě tyrosinázové aktivity EFG receptoru. K dispozici jsou jak protilátky, tak nízkomolekulární blokátory tohoto dosti ubikvitárního receptoru. Ačkoli mechanismus i důsledky blokady EGFR jsou detailně popsány, překvapivě se nedaří prokázat korelací exprese receptoru s účinností anti-EGFR preparátů. To zároveň nabourává jedno ze základních dogmat prediktivní onko-

logie, že efekt cílené léčby je přímo závislý na přítomnosti cílové struktury. Studie zabývající se densitou a heterogenitou exprese cílových struktur, ať již jde o HER2/neu, EGFR i jiných, ve vztahu k výsledku terapie jsou však poměrně vzácné ve srovnání s informačním boomem, který obvykle provází prodej preparátů a popis jejich klinických účinků. Důvodem mohou být i rozpaky ze skutečnosti, že dosud plně nerozumíme diskrepancím mezi mutací či amplifikací genu, jeho transkripcí, proteinovou expresí, posttranslační modifikací a účinností blokátoru jeho funkce.

Kromě očekávané **nové klasifikace nádorů** na základě genových map a transkripčních profilů bude stále nezbytnější také korelace s nálezy v proteomu. Půjde také o *sampling issue* čili otázky metodiky volby, sběru a uchovávání vzorků nádorových tkání, které by synchronní studie genomu i proteomu umožňovaly šířeji a v reálných klinických sestavách.

I v bioterapii nádorů, podobně jako v celé medicíně, tedy začíná platit, že po iniciální fázi simplifikací a překotných závěrů, slibujících převratné léčebné úspěchy novými preparáty, se dostavuje etapa realismu, návratu k detailnějšímu poznání i přesnější diagnostice, a k individualizovaným indikacím spíše než představě o masové úspěšnosti nových preparátů.