

MÁ IMUNOTERAPIE SVÉ MÍSTO V SOUČASNÉ DĚTSKÉ ONKOLOGII?

HAVE IMMUNOTHERAPY PLACE IN CURRENT PEDIATRIC ONCOLOGY?

TOMÁŠ ECKSCHLAGER

KLINIKA DĚTSKÉ ONKOLOGIE, UNIVERSITA KARLOVA, 2.LF A FN V MOTOLE, PRAHA

Souhrn: Imunoterapie, jedna ze základních léčebných modalit, patří k nejstarším léčebným postupům v onkologii. Již v polovině předminulého století byly dělány první pokusy o léčbu maligních nádorů protilátkami a stimulací imunity. V pediatrické onkologii v současné době probíhají klinické studie s některými cytokiny, monoklonálními protilátkami, dendritickými buňkami a genovou imunoterapií. Na klinice dětské onkologie proběhla studie s aplikací kombinace interferonu α a interleukinu-2 po megaterapii s následnou transplantací autologních hematopoetických progenitorových buněk. Tato studie prokázala dobrou toleranci, nebyl však nalezen významný efekt na přežití. Na úrovni kazuistik jsme získali zkušenosti s aplikací interleukinu-2, interferonu a cytostatik u karcinomu ledviny, který je u dětí vzácný, a s použitím rituximabu (terapeutické monoklonální protilátky proti antigenu CD20) u vybraných recidivujících B non-Hodgkinových lymfomů. V současnosti se připravuje randomizovaná studie použití monoklonální protilátky proti GD2 u vysoce rizikového neuroblastomu, ve které bude participovat i Česká republika.

Abstract: Immunotherapy, which is one of the basic therapeutic modalities, belongs to the oldest anticancer therapeutic procedures. First attempts for cure of malignant tumors with antibodies and immunity stimulation were done in nineteenth century. Now are running clinical trials with cytokines, monoclonal antibodies, dendritic cells and gene immunotherapy. We finished study based on interleukin-2 with interferon α administration after high-dosed chemotherapy followed by autologous hematopoietic progenitor cells transplantation. This study demonstrated good tolerance but there was not significant improvement of survival. We have limited experience with combination of interleukin-2, interferon and cytostatic drugs in renal-cell carcinoma, which is rare in childhood, and with rituximab (therapeutic monoclonal antibody against antigen CD20) in selected cases of recurrent B non-Hodgkin lymphomas. Randomised study based on administration of anti GD2 monoclonal antibody in high-risk neuroblastoma is under preparation and Czech republic will take part in this study.

Imunoterapie, jedna ze základních léčebných modalit, patří k nejstarším léčebným postupům v onkologii. Již v polovině předminulého století byly dělány první pokusy o pasivní imunoterapii maligních nádorů. První v odborném časopise publikovaná zpráva o použití séra psů a opic imunizovaných nádory u pacientů s různými solidními nádory je z roku 1895 (citováno v 1). Všechny tyto pokusy o imunoterapii hyperimunními séry a protilátkami skončily neúspěchem a někdy byla progresse nádoru dokonce urychlena jevem zvaným enhancement (1). Současně s tím byla na základě dlouholetých klinických pozorování snaha o využití nespecifické imunoterapie v léčbě zhoubných nádorů. Řada lékařů již od 16. století pozorovala regresu nádorů při současně probíhající infekci. Proto se mnozí lékaři pokoušeli vyléčit maligní nádory naočkováním bakterií nebo bakteriálních vakcín. Nejznámější jsou práce Coleyho, Fehleisena a Brunse, kteří koncem 19. století aplikovali pacientům živé streptokoky kultivované z erysipelu. Později vyvinuli tak zvaný Coleyho toxin- tepelně inaktivovanou vakcínu ze směsi Streptokoků a Serratia marcescens. S touto terapií se podařilo dosáhnout poněkud delší přežívání, ale při zavedení aktinoterapie a později cytostatik tento způsob terapie zcela zapadl. V současné době se s úspěchem používá BCG vakcína v adjuvantní lokální nespecifické aktivní imunoterapii superficiálního karcinomu močového měchýře. BCG vakcína se instiluje do močového měchýře po transuretrální resekcí.

Od prvních uvedených pokusů o imunoterapii nádorů, které nebyly ještě podloženy dostatečnými teoretickými znalostmi, se významně rozšířily naše znalosti o imunitních mechanismech, o imunologii nádorů i o jejich biologii. V oblasti imunoterapie bylo provedeno množství experimentů na zvířatech a proběhla řada klinických studií. V současné době je imunoterapie považována za čtvrtou modalitu protinádorové léčby vedle operace, chemoterapie a aktinoterapie. Použití této léčebné modalit má v současnosti své místo v terapii nádorů dospělých. Kromě již zmíněné aktivní imunoterapie BCG vakcínou se v klinické praxi používají cytokiny a monoklonální protilátky. V některých, byť i velmi omezených indikacích, má své místo i u nádorem

nemocných dětí. Mimoto probíhá v současnosti ve světě několik desítek pediatricko-onkologických klinických studií zaměřených na posouzení účinku různých forem imunoterapie.

V současné době se v pediatrické onkologii výzkum imunoterapie ubírá několika směry. Probíhají studie s dendritickými buňkami, které „nabízejí nádorový antigen“ cytotoxickým a pomačským lymfocytům a působí tak jako velmi účinná vakcína. Perspektivní se jeví i genová imunoterapie, kdy jsou do organismu vpravovány buňky s vloženým genem pro některý z cytokinů, nejčastěji interleukin-2. Další možností je aplikace vektoru s tímto genem přímo do nádoru. Výhodou proti systémovému podání má být dlouhodobá lokální produkce nízkých, tedy fyziologických dávek cytokinu. V posledním desetiletí byla také připravena řada terapeutických monoklonálních protilátek z nichž některé mají své uplatnění v pediatrické onkologii.

Na klinice dětské onkologie jsme získali zkušenosti s aplikací kombinace interferonu α a interleukinu-2 po megaterapii s následnou transplantací autologních hematopoetických progenitorových buněk. Při zařazení této terapie se vychází z předpokladu, že stimulované imunitní mechanismy by mohly likvidovat rezidua chemorezistentních buněk, které v organismu zůstávají po megaterapii a které mohou dát vznik relapsu. Takto jsme léčili skupinu čtyřiceti devíti dětí (viz. tabulka 1). Dětské pacienti tolerují imunoterapii bez závažnějších komplikací. Přehled nejčastějších komplikací imunoterapie shrnuje tabulka 2. Nejčastější komplikací byla teplota 3. stupně podle klasifikace CCG ($>40^{\circ}\text{C}$, >24 hodin), která se vyskytla u pěti dětí. Z hematologické toxicity se vyskytovala anémie eventuálně doprovázená trombocytopenií, které si však nikdy nevyžádaly korekci transfuzí. Hepatotoxicitata byla nejčastěji 1. stupně podle CCG (AST/ALT zvýšené o méně než 2,5násobek referenčních hodnot a normální hladiny bilirubinu). U jednoho dítěte se vyskytl asymptomatický perikardiální výpotek, který ustoupil po protizánětlivé terapii kortikoidy a nesteroidními antirevmatiky. Nevyšly se žádné jiné známky syndromu prosakování kapilár.

Účinnost imunoterapie jsme porovnávali s historickou skupinou 49 dětí se stejnými diagnózami, které byly léčeny shodným

Tabulka 1. Soubor dětí léčených imunoterapií.

* 1CR- první kompletní remise, 1 VGPR- první velmi dobrá parciální remise, 1PR- první parciální remise, >1 CR - druhá nebo další kompletní remise, >1 PR nebo VGPR - druhá nebo další velmi dobrá parciální remise nebo parciální remise, PD- progredující nádor

Ewingův sa/ PNET	12
Hodgkinova choroba	11
Neuroblastom	10
Sarkomy měkkých tkání	7
Non-Hodgkinské lymfomy	6
Germinální nádory	3
Věk /roky, průměr(rozmezí)/	12,4 (2- 22,6)
Stav v době megaterapie *	
1CR	13
1VGPR	11
1 PR	12
>1 CR	6
>1PR nebo VGPR	6
PD	1
Chlapci/ Dívky	30/ 19

Tabulka 2. Hodnocení toxicity imunoterapie.

* Nejčastěji způsobená předchozí chemoterapií, ** - hodnoceno pouze 32 respektive 30 dětí, u zbýlých byla terapie předčasně přerušena pro progresi

Typ toxicity/ Stupeň CCG	0	I	II	III	IV	Σ I-IV
Hematotoxicita	0	7	20	15	7	49
Hepatotoxicita	36	12	1	0	0	13
Nefrotoxicita *	32**	0	0	0	0	0
Pneumotoxicita *	30**	0	0	0	0	0
Kardiotoxicita	44	5	0	0	0	5
Teploty	0	36	8	5	0	49

Tabulka 3. Stav po ukončení chemoterapie.

CR- kompletní remise, VGPR- velmi dobrá parciální remise, PD- progresivní remise, DD- zemřel na nádor

	Imunoterapie	Kontrolní skupina
CR	28	27
VGPR	1	0
PD	1	3
DD	19	19

postupem bez následné imunoterapie. Srovnání stavu po terapii shrnuje tabulka 3. Neprokázali jsme žádné statisticky významné rozdíly. Na hranici významnosti ($p < 0,082$) bylo delší přežívání dětí v parciální remisi. Prokázali jsme delší trvání kompletní remise (EFS) u dětí, kde jsme imunoterapii zahájili do devíti týdnů po transplantaci ve srovnání se skupinou, u které jsme ji mohli zahájit až později. Z laboratorních parametrů jsme zaznamenali zvýšení počtu lymfocytů a známky aktivace T-lymfocytů i NK buněk (3).

Lze tedy uzavřít, že imunoterapie interferonem α a interleuki-

nem-2 je dětmi dobře tolerovaná po předchozí intenzivní terapii. Účinnost této imunoterapie není zcela průkazná, ale zdá se, že v určitých indikacích může přispět ke zlepšení prognózy.

Na úrovni kasuistik je použití kombinované chemo a imunoterapie u dětí s karcinomem ledviny nebo s melanomem, protože tyto nádory se vyskytují u dětí poměrně vzácně (4, 5, 6). Použití této terapie u karcinomu ledviny se zdá oprávněné i jako adjuvantní léčba, protože u prepubertálních dětí má tento nádor poněkud méně agresivní chování (4, 6). Na klinice dětské onkologie jsme za posledních pět let přijali čtyři nové pacienty s karcinomem ledviny. Dvě děti s generalizovaným onemocněním zemřely, u chlapce s metastázami do jater, plic, skeletu a nádorovým tromben dolní duté žíly vyplňujícím i pravou síň jsme se omezili pouze na symptomatickou terapii. U druhé dívky s metastázou do ovaria a implantačními metastázami se podařilo navodit rok trvající remisi. U dvou dětí, kde jsme použili imunoterapii v adjuvantní léčbě, trvá kompletní remise. Důvodem použití u jednoho pacienta bylo postižení lymfatických uzlin a u druhého chlapce punkce nádoru ledviny, kterou provedli na jiném pracovišti.

Objev přípravy monoklonálních protilátek umožnil návrat k pasivní imunoterapii zhoubných nádorů. Monoklonální protilátky ničí cílové buňky vazbou a aktivací komplementu. Uplatňuje se také na protilátce závislá cytotoxicita, kdy se na nádorovou buňku s navázanou protilátkou naváží cytotoxické T lymfocyty, NK buňky a makrofágy pomocí Fc- γ -receptoru a likvidují ji. Při použití vhodných monoklonálních protilátek lze zničit nádorové buňky a za příznivých okolností pacienta dokonce zcela vyléčit. V současnosti se v širší klinické praxi používají dvě monoklonální protilátky- rituximab (proti antigenu CD20) používaná k terapii B non-Hodgkinských lymfomů a trastuzumab (proti genovému produktu HER-2/neu) používaná k léčbě karcinomu prsu. Na klinice dětské onkologie jsme zatím použili rituximab. Tato rekombinantní lidská a myší chimerická protilátka je vhodná k léčbě recidivujících a chemorezistentních B non-Hodgkinských lymfomů, které exprimují antigen CD20. U dívky s opakovaně recidivujícím lymfomem B řady s histologicky prokázaným reziduem se nám podařilo podáváním rituximabu navodit dlouhodobou remisi, která dosud trvá.

V současné době se v rámci mezinárodního léčebného protokolu pro vysoce rizikový neuroblastom, na kterém participuje i naše pracoviště, plánuje zařazení monoklonální protilátky proti GD2 formou randomizované studie. Do použití této protilátky v době kompletní remise navozené komplexní terapií se vkládají naděje. Dosud je totiž přes veškerý pokrok v dětské onkologii prognóza vysoce rizikového neuroblastomu velmi špatná. Dlouhodobé přežití, přes velmi intenzivní terapii včetně megaterapie s následnou autologní transplantací hematopoetických progenitorových buněk, nepřesahuje 25 %.

Z uvedeného stručného přehledu zkušeností kliniky dětské onkologii vyplývá, že imunoterapii rozhodně nelze řadit mezi základní léčebnou metodu u dětí nemocných zhoubnými nádory. Na druhé straně jsou určité indikace, kde lze imunoterapii s úspěchem použít k paliativní a někdy dokonce ke kurativní terapii. Hlavním důvodem zklamání z imunoterapie jsou asi nepřiměřené naděje, které v ní byly vkládány. Již ze známého, mnoha experimenty ověřeného faktu, že k likvidaci jedné terčovité buňky (v našem případě nádorové) je potřeba nejméně dvaceti, ale spíše padesáti efektorových buněk, vyplývá, že imunoterapie může uspět v léčbě malého rezidua, ale ne rozsáhlého nádoru.

Práce vznikla za finanční podpory MŠMT výzkumné záměry č. 11130005

Literatura

- De Vita V. T., Hellman S., Rosenberg S. A.: Biologic therapy of cancer. J. B. Lippincot Co, Philadelphia, 1991
- Vlk V., Eckschlagler T., Kavan P., Kabičková E., Koutecký J., Sobota V., Bubeník J., Pospíšilová D.: Clinical ineffectiveness of IL-2 and/or IFN α administration after autologous PBSC transplantation in pediatric onco-logic patients. Ped. Hematol. Oncol., 17:31-44, 2000
- Vlk V., Eckschlagler T., Kavan P., Bubeník J., Sobota V.: imunologické sledování lymfocytů u dětí s karcinomem ledviny. Klinická onkologie, 11, Zvláštní číslo 1998, 29-33 (1998)
- Pizzo PA a Poplack DG: Principles and practice of pediatric oncology. Lippincot-Raven Publishers, Philadelphia, 1997
- Eckschlagler T., Kodet R.: Renal-cell carcinoma in children- a single institutions experience. Med Pediatr Oncol., 23: 36- 39, 1994
- Bader J. L.: Childhood malignant melanoma. Incidence and etiology. Am. J. Pediatr. Hematol. Oncol., 7: 341, 1985
- Booth C. M.: Renal parenchymal carcinoma in children. Brit. J. Surg., 73:313, 1986