

# Nádorová imunoterapie: Jsme na úsvitu nové éry?

Historicky vzato je ze všech potenciálních přístupů k léčbě nádorových onemocnění systémová léčba přístupem nejmladším. Farmakoterapii využíváme k účinné léčbě zhoubných nádorů pouze několik posledních desetiletí a u řady diagnóz optimální léčebné postupy teprve hledáme. Většina v současné době používaných léků patří mezi cytotoxická léčiva, která neselektivně zasahují dělicí se buněčné populace. Tato relativní neselektivita s sebou nese časté nežádoucí účinky. Navíc je účinnost cytotoxických léků u řady nádorových onemocnění velmi omezená. Z cílených léčebných přístupů se může uplatnit hormonální léčba u nádorů, které jsou závislé na hormonech. Kromě toho se v posledních dvou desetiletích objevila řada léků cílících na mechanismy spojené s nádorovou transformací. Ačkoliv jsou tyto mechanismy společné většině nádorových onemocnění [1], na molekulární úrovni je patogeneze nádorové transformace pro každý nádor specifická, a tudíž i účinnost konkrétního cíleného léku je omezena pouze na určité nádorové onemocnění nebo skupinu nádorů. Na progresi nádoru se navíc většinou podílí několik odlišných molekulárních mechanismů a léčba cílící pouze na jediný z těchto mechanismů je zákonitě nakonec odsouzena k selhání. Tato omezení stran spektra účinnosti a délky účinku znamenají dvě zásadní limitace použití cílené léčby.

Nádorová imunoterapie potenciálně může současně překonat obě tyto limitace. Nádorová imunoterapie je účinná u celého spektra různých nádorových onemocnění a účinnost imunoterapie se zdá být dlouhodobá. I když snahy o využití imunitního systému v léčbě nádorových onemocnění se datují nejméně 100 let zpět, nádorová imunoterapie se stala reálnou léčebnou možností v podstatě až nyní. Kirkwood et al [2] nedávno rozdělili vývoj nádorové imunoterapie v posledních 40 letech do tří fází: fáze

nadšení, fáze skepse a fáze znovuzrození. Počátek současné fáze znovuzrození (renaissance phase) sice Kirkwood klade již do roku 1997, nicméně skutečnou akceleraci zájmu o imunoterapii jako metodu léčby nádorových onemocnění můžeme pozorovat až v posledních pěti letech. Ze zpětného pohledu je zřejmé, že teprve v posledních pěti letech se nádorová imunoterapie stala skutečně rovnocennou modalitou systémové léčby nádorových onemocnění, která je významem srovnatelná s jinými postupy. Tento zásadní obrat je spojen s příchodem monoklonálních protilátek zasahujících regulační mechanismy imunitní odpovědi.

Již v 90. letech minulého století bylo zřejmé, že aktivace imunitního systému může navodit dlouhotrvající, ve své podstatě prakticky trvalou, úplnou léčebnou odpověď u nemocných s metastatickými nádory. Tato dlouhotrvající odpověď se stala podkladem pro registraci interleukinu-2 (IL-2), nicméně bylo ji možno navodit u méně než 10 % nemocných [3,4]. Léčba vysokými dávkami IL-2 byla navíc spojena s vysokou toxicitou a byla také finančně velmi náročná. I když se zdála být léčba vysokými dávkami IL-2 srovnatelně účinná u celého spektra solidních nádorů [5], uplatnila se pouze u metastatických nádorů zcela rezistentních na cytotoxické léky, jako jsou maligní melanom a karcinom ledviny. Nízké procento pacientů odpovídajících na léčbu vedlo k tomu, že v randomizovaných studiích nebylo celkové přežití celé skupiny léčených pacientů statisticky významně ovlivněno. Nízká účinnost spolu s vysokými náklady a toxicitou pak neumožnily významnější rozšíření této léčby.

K obratu, který se z historického pohledu jeví jako zásadní, došlo s příchodem monoklonálních protilátek zasahujících regulační mechanismy imunitní odpovědi. Velmi rychle se tato léčiva stala standardním léčebným postupem u nemocných s metastatickým maligním

melanomem [6–8] a ukazují se účinnými i u jiných nádorů, např. u karcinomu plic [9] nebo karcinomu ledviny [10]. Je velmi pravděpodobné, že tyto léky budou mít významnou aktivitu i u dalších solidních nádorů.

Se zvýšeným zájmem o oblast nádorové imunologie a imunoterapie navíc vyšlo najevo, že jedním z mechanismů protinádorového účinku některých monoklonálních protilátek, které jsme dosud spíše vnímali jako inhibitory proliferace nádorových buněk, např. trastuzumabu nebo cetuximabu, je kromě jiného i aktivace imunitního systému [11–14]. Je rovněž zřejmé, že i na účinnosti cytotoxické chemoterapie se podílí imunitní systém prostřednictvím mechanismu imunogenní buněčné smrti [15,16]. Jako kliničtí onkologové jsme si tedy uvědomili, že imunoterapii ve smyslu manipulace imunitního systému již běžně provádíme, pouze jsme si této skutečnosti dosud nebyli vždy plně vědomi.

Příchod imunoterapie jako reálné léčebné metody samozřejmě znamená zásadní změnu v léčbě nádorových onemocnění. Postupně se mění léčebné postupy u celého spektra nádorů. Příchod imunoterapie jako důležité léčebné metody s sebou samozřejmě nese nutnost posílit vzdělávání klinických onkologů v této oblasti. Články v současném čísle *Klinické onkologie* přináší ucelený pohled na oblast imunologie a imunoterapie nádorových onemocnění a ukazují, že onkologická komunita si tuto problematiku osvojila a dále ji rozvíjí. Při studiu problematiky budou bedlivému čtenáři zřejmé i některé mezery v našem poznání. Za nejzávažnější z těchto mezer je možno považovat absenci prediktivních biomarkerů odpovědi na imunoterapii [17]. Lze však doufat, že intenzivní výzkum v této oblasti tuto mezeru brzy vyplní.

S rostoucí rolí imunoterapie roste samozřejmě i role klinického onkologa jako specialisty kompetentního pro léčbu ce-

lého spektra nádorových onemocnění. Problémy s aplikací léčby, včetně hodnocení odpovědi, jsou podobné u různých nádorů. Interní erudice klinických onkologů je navíc připravuje k zvládnutí nežádoucích účinků této léčby, které jsou rozmanité a mohou být velmi závažné. Opět se zde potvrzuje nutnost zachování klinické onkologie jako celku.

I když další pokrok nádorové imunoterapie je podmíněn pokroky experimentální imunologie, musí zůstat i nadále aplikace protinádorové imunoterapie výlučnou kompetencí klinického onkologa. Podobně jako cytotoxickou chemoterapii neřídí klinický biochemik, je role klinického imunologa jinde. Navíc více než imunologické laboratorní metody, které jsou v současné době v klinické praxi prakticky nepřínosné, se pravděpodobně uplatní v oblasti biomarkerů histologické vyšetření nádorové tkáně, včetně imunohistochemického vyšetření na přítomnost tumor infiltruujících lymfocytů a molekul regulujících imunitní odpověď, takže patolog bude podobně jako v jiných oblastech cílené léčby důležitou součástí týmu.

Musíme si však uvědomit, že jsme pouze na počátku rozvoje nádorové imunoterapie, která se může stát počátkem nové éry rozvoje klinické onkologie. Stav této rodící se nové éry shrnuje toto číslo časopisu *Klinická onkologie*.

#### Literatura

1. Hanahan D, Weinberg RA. Hallmarks of cancer: the next generation. *Cell* 2011; 144(5): 646–674. doi: 10.1016/j.cell.2011.02.013.
2. Kirkwood JM, Butterfield LH, Tarhini AA et al. Immunotherapy of cancer in 2012. *CA Cancer J Clin* 2012; 62(5): 309–335. doi: 10.3322/caac.20132.
3. Fyfe G, Fisher RI, Rosenberg SA et al. Results of treatment of 255 patients with metastatic renal cell carcinoma who received high-dose recombinant interleukin-2 therapy. *J Clin Oncol* 1995; 13(3): 688–696.
4. Rosenberg SA, Lotze MT, Yang JC et al. Experience with the use of high-dose interleukin-2 in the treatment of 652 cancer patients. *Ann Surg* 1989; 210(4): 474–484.
5. Dillman RO, Church C, Oldham RK et al. Inpatient continuous-infusion interleukin-2 in 788 patients with cancer. The National Biotherapy Study Group experience. *Cancer* 1993; 71(7): 2358–2370.
6. Robert C, Long GV, Brady B et al. Nivolumab in previously untreated melanoma without BRAF mutation. *N Engl J Med* 2015; 372(4): 320–330. doi: 10.1056/NEJMoa1412082.
7. Robert C, Schachter J, Long GV et al. Pembrolizumab versus ipilimumab in advanced melanoma. *N Engl J Med* 2015; 372(26): 2521–2532. doi: 10.1056/NEJMoa1503093.
8. Hodi FS, O'Day SJ, McDermott DF et al. Improved survival with ipilimumab in patients with metastatic melanoma. *N Engl J Med* 2010; 363(8): 711–723. doi: 10.1056/NEJMoa1003466.
9. Garon EB, Rizvi NA, Hui R et al. Pembrolizumab for the treatment of non-small-cell lung cancer. *N Engl J Med* 2015; 372(21): 2018–2028. doi: 10.1056/NEJMoa1501824.
10. Topalian SL, Hodi FS, Brahmer JR et al. Safety, activity, and immune correlates of anti-PD-1 antibody in cancer. *N Engl J Med* 2012; 366(26): 2455–2465. doi: 10.1056/NEJMoa1200690.
11. Zhang W, Gordon M, Schultheis AM et al. ECGR2A and FCGR3A polymorphisms associated with clinical outcome of epidermal growth factor receptor-expressing metastatic colorectal cancer patients treated with single-agent cetuximab. *J Clin Oncol* 2007; 25(24): 3712–3718.
12. Hudis CA. Trastuzumab-mechanism of action and use in clinical practice. *N Engl J Med* 2007; 357(1): 39–51.
13. Valabrega G, Montemurro F, Aglietta M. Trastuzumab: mechanism of action, resistance and future perspectives in HER2-overexpressing breast cancer. *Ann Oncol* 2007; 18(6): 977–984.
14. Arnould L, Gelly M, Penault-Llorca F et al. Trastuzumab-based treatment of HER2-positive breast cancer: an antibody-dependent cellular cytotoxicity mechanism? *Br J Cancer* 2006; 94(2): 259–267.
15. Hornychova H, Melichar B, Tomsova M et al. Tumor-infiltrating lymphocytes predict response to neoadjuvant chemotherapy in patients with breast carcinoma. *Cancer Invest* 2008; 26(10): 1024–1031.
16. Denkert C, Loibl S, Noske A et al. Tumor-associated lymphocytes as an independent predictor of response to neoadjuvant chemotherapy in breast cancer. *J Clin Oncol* 2010; 28(10): 105–113. doi: 10.1200/JCO.2009.23.7370.
17. Melichar B. Laboratory medicine and medical oncology: the tale of two Cinderellas. *Clin Chem Lab Med* 2013; 51(1): 99–112. doi: 10.1515/cclm-2012-0496.

prof. MUDr. Bohuslav Melichar, Ph.D.  
Onkologická klinika LF UP a FN Olomouc