

Onkologická léčba 21. století a Kaplan-Meierovy křivky

Je fascinující sledovat, jak dynamicky se rozvíjejícím oborem medicíny se stala onkologie. Pravidelně píšeme články o pokroku ve výzkumu, o přelomových léčích a nových terapeutických postupech. Poslední čtvrtstoletí přineslo v možnostech onkologické léčby zcela nevídaný pokrok. Vyhradil jsem si chvíli, abych se podíval na to, zda a jak se propisuje pokrok v onkologii do jednoduchých populačních charakteristik a statistických parametrů.

Kdysi jsme se učili, že v tomto deseti-letí se očekává, že úmrtnost na nádorová onemocnění předbehne úmrtnost z kardiovaskulárních příčin, a stane se tak nejčastější příčinou úmrtí. Zatím se tak nestalo a nevypadá to, že by k této události v brzké době mělo dojít. Rychlý pokles křivky úmrtnosti na nemoci srdce ve Spojených státech, který začal již v 70. letech 20. století, se začátkem tisíciletí zpomaloval a v posledních letech má křivka opět mírně vzestupný trend [1]. Ano, principy léčby infarktu myokardu a dalších kardiovaskulárních onemocnění doznaly zásadních změn. Za všechny mohou jmenovat moderní léčbu hypertenze, revaskularizační léčbu myokardu či masivní využití statinů pro snížení hladiny cholesterolu. Zatím se však nepodařilo najít efektivní léčbu srdečního selhání (např. regenerací kardiomyocytů pomocí kmenových buněk). Naopak křivka úmrtnosti na nádory ve Spojených státech má setrvale klesající trend (data Centers of Disease Control and Prevention). Nejčastější příčinou úmrtí v roce 2020 byl karcinom plic (23 %), kolorektální karcinom (9 %), následován byl karcinomem pankreatu (8 %), karcinomem prsu (7 %) a prostaty (5 %) a karcinomem jater a žlučových cest (5 %). Za těmito daty stojí vysoká incidence u první, druhé, čtvrté a páté jmenované diagnózy. U třetí a šesté diagnózy je to bohužel stále nedostatek účinných nástrojů pro efektivní léčbu. Mortalita je tedy pochopitelně ovlivněna inci-

dencí nádorových onemocnění. Ta roste s věkem a se stárnoucí populací v rozvíjených zemích s rostoucím průměrným dožitím logicky přibývá i nádorových onemocnění. Vliv mají také nové senzitivnější diagnostické metody a screeningové programy, které odhalí případy, jež by dříve nebyly diagnostikovány. A konečně jsou to specifické příčiny působící v obou směrech: pandemie obezity zvyšuje incidenci řady nádorů, vyšetření PSA odhalí více nádorů prostaty; naopak snížení výskytu infekcí *H. pylori* vede ke snížení počtu nádorů žaludku, použití vakcíny proti HPV sníží výskyt karcinomu děložního čípku.

Jako onkologové jsme zvyklí dívat se na Kaplan-Meierovy křivky přežití. Z jejich průběhu můžeme vyčíst celou řadu důležitých informací. Asi nejčastěji analyzované parametry a cílová kritéria většiny klinických studií jsou přežití bez progresu (progression free survival – PFS) a celkové přežití (overall survival – OS). Ačkoliv PFS je parametrem relativně specifickým ke studovanému typu léčby, OS je nespecifický, ale v obecné rovině velmi dobře srovnatelný parametr. Nejčastěji sledovaným obdobím je 5leté přežití, ačkoliv použití jednoho čísla je oproti komplexní Kaplan-Meierově křivce velmi zjednodušující. Je to jednoduchý parametr, můžeme z něj však vyčíst vliv pokroku v léčbě konkrétní diagnózy? Podle dat srovnávacích 5leté OS ve Spojených státech z 20 sledovaných typů nádorů došlo k největší relativní změně mezi lety 1970 a 2013 u diagnóz karcinomu prostaty (+30,8 %), leukemií (+26,4 %), mnohočetného myelomu (+25 %), non-hodgkinských lymfomů (+24,5 %) a karcinomu ledviny (+24 %). Srovnávací studie však nekorelovala 5leté OS s poklesem mortality, ale naopak s nárůstem incidence [2]. Zatímco u nejčastějšího nádoru u mužů lze předpokládat vliv klasických metod chirurgie, radioterapie a hormonální terapie, rovněž u karcinomu ledviny souvislost

se zlepšením diagnostických a chirurgických metod, dalšími třemi jsou hematologické malignity, což není náhodou. Tyto nádory lze považovat za primárně diseminované, na druhou stranu nádorové buňky jsou u nich částečně nebo úplně izolované, a tedy dobře biologicky přístupné novým léčebným modalitám. Jistě se zde propadlo využití transplantací kostní dřeně, ale také zcela nových skupin léků. V důsledku skutečnosti, že u řady onemocnění dochází k rozvoji subklinických metastáz v časně fázi nemoci, ovšem klinicky je nedokážeme efektivně detekovat, dochází k prodloužení 5letého přežití, ale zároveň ke zvýšení počtu pozdních relapsů onemocnění vzhledem k tomu, že máme stále účinnější modalitky léčby [3]. To však není případ imunoterapie, o tom ale až za chvíli.

Posledních 25 let přineslo v onkologické léčbě skutečně převratné novinky. Jako klinický a experimentální onkolog budu hovořit o vývoji nových léků, nikoliv o chirurgických metodách a možnostech radioterapie, které také doznaly zcela zásadních změn. Od objevu chemoterapie (nitrogen mustard) jako základní modalitky léčby nádorů uplynulo již mnoho let. Hodně času ale také uplynulo od první cílené léčby, kterou byl tamoxifen v léčbě karcinomu prsu a který nyní řadíme do kolonky hormonální léčby [4]. Jaké milníky následovaly tyto objevy v posledním čtvrtstoletí?

Obecně bychom asi mohli hovořit o průlomu v cílené léčbě. Je to léčba, která je na rozdíl od chemoterapie specifická a je namířena proti konkrétnímu cíli. Těmi prvními byly monoklonální protilátky, které jsme do té doby znali z diagnostiky. Od jejich objevu G. Köhlerem a C. Milsteinem v roce 1975 uplynula dlouhá doba, přesto trvalo dalších 23 let, než se monoklonální protilátky dostaly do terapeutického použití. Pouze protilátky zamířené na dobře zvolené cíle mohou být úspěšné. Takovou protilát-

kou byl nepochybně rituximab, anti-CD20 protilátka, neboť úbytek fyziologických B lymfocytů se ukázal jako velmi dobře snášený. Naopak alemtuzumab, anti-CD52 protilátka, se ukázal jako toxický, neboť snižoval počty T lymfocytů a vedl k závažným oportunním infekcím (zejména cytomegaloviru), proto se z onkologických indikací léčby prakticky vytratil. Modifikace protilátek o další účinnou substanci reprezentuje ibritumomab tiuxetan, konjugát protilátky s radioizotopem ^{90}Y -anti-CD20, a brentuximab vedotin, anti-CD30 konjugát s chemoterapeutikem, který se uplatňuje u Hodgkinova lymfomu. Dalším pokrokem jsou bispecifické protilátky, které zpravidla mají za úkol přiblížit nádorový cíl k imunokompetentní buňce.

Průlom v cílené léčbě znamenal také objev molekuly STI-571 a její schválení jako léku v roce 2001. Tato malá molekula patří do dnes už rozsáhlé skupiny tyrosinkinázových inhibitorů a záhy změnila osud nemocných s chronickou myeloidní leukémií. Další typy tyrosinkináz se uplatnily v léčbě renálního karcinomu a postupně i v léčbě řady dalších onkologických diagnóz. Do skupiny malých molekul typu tyrosin a serin/threonin kinázových inhibitorů se dnes řadí mnoho jiných molekul proti odlišným cílům. Jako příklad lze zmínit ALK inhibitory, BRAF a MEK inhibitory, mTOR inhibitory, TRK inhibitory a další.

Samostatnou kapitolu představuje celulární terapie. Léčbu pomocí hematopoetických pluripotentních kmenových buněk představuje transplantace kostní dřeně, resp. periferních hematopoetických kmenových buněk. Ve své autologní či alogenní podobě představuje modalitu léčby zejména pro akutní leukémie, lymfomy a mnohočetný myelom. Novou modalitou využívající principu genové terapie jsou CAR-T cells (chimeric antigen receptor T cells). Do T lymfocytů je vnesen gen rozlišující nejčastěji molekulu CD19. Vazba na cílovou strukturu nádorových buněk B linie dostane do kontaktu cílovou nádorovou buňku

a imunokompetentní T lymfocyt, čímž je zahájena destrukce cíle. Jde o unikátní a efektivní léčbu, která je v současnosti limitována cílovou molekulou, a tedy omezena na akutní lymfoblastickou leukémii, non-hodgkinské lymfomy B linie, mnohočetný myelom a chronickou lymfocytární leukémii.

Nádorové vakcíny nejčastěji využívají principu prezentace nádorového antigenu dendritickou buňkou a lze je připravit kultivací *in vitro* z monocytů periferní krve. Tento koncept zcela změnil nástup imunoterapie, tedy použití monoklonálních protilátek, ale tentokrát proti cílům CTLA-4 a PD-1. Imunoterapie upřela pozornost k rozvoji imunotolerance nádorových onemocnění, která je přirozenou součástí vývoje nádorového onemocnění. Použití imunoterapie zcela zásadně změnilo prognózu nemocných s melanomem a dostává rámec použití v mnoha dalších diagnostických skupinách. Spektrum dalších nových modalit doplňují inhibitory proteasomu, PARP inhibitory, PI3K inhibitory, CDK4-6 inhibitory. Tento výčet však není a nemůže být zdaleka kompletní.

Novou výzvu představuje cena moderní léčby. Za poslední roky jsme si již zvykli na ceny protinádorové léčby v řádu jednotek milionů korun. Náklady na léčbu CAR-T cells tato očekávání ještě přesáhly. Příkladem extrémního nárůstu nákladů může být i nová bispecifická protilátka tebentafusp-tebn pro léčbu uveálního melanomu, jejíž kalkulovaná cena na 1 týden léčby je 440 000 Kč, roční léčba tedy představuje náklady ve výši asi 23 000 000 Kč (1 mil. USD). Je otázkou, jak si s těmito náklady poradí plátcí zdravotní péče.

Nyní se na chvíli vraťme ke Kaplan-Meierovým křivkám. Abychom skutečně odhalili dopady moderní léčby, je nezbytné podívat se na stadia onemocnění, pro něž především je tato léčba určena, což jsou převážně stadia IV, metastatická. Podívejme se na příklad melanomu léčného checkpoint inhibitory. Pacienti léčení kombinací ipilimumab + nivolumab

dosáhli 5letého OS 52 % (PFS pak 36 %), což jsou dosud nevidané hodnoty, ačkoli křivky pacientů léčených dříve chemoterapií se blížily nule [5]. Co je však na těchto křivkách možná ještě důležitější, je skutečnost, že v případě PFS křivka v čase „levels off“ (směrnice její tečny se limitně blíží nule). Je tedy velmi pravděpodobné, že skutečné trvání léčebné odpovědi bude mnohem delší, a v tom je imunoterapie ve svém užším slova smyslu zatím jedinečná.

Možnosti výzkumu vždy předbíhají možnosti diagnostiky a ty opět předbíhají možnosti terapeutické. I v 21. století máme bohužel stále dost typů nádorů, u nichž jsou naše terapeutické možnosti limitované.

U nádorů, u nichž nemáme dostatečné spektrum možností léčby, nám nezbývá než snažit se je diagnostikovat v časných fázích onemocnění, kdy je účinná konvenční léčba. Nové léky nám také mohou umožnit dosažení konverze, tedy radikální operability onemocnění, které bylo původně inoperabilní. Počet těchto případů naštěstí postupně narůstá. Nezbývá než si do budoucna přát stále širší spektrum možností cílené léčby, a to i u nádorů, u nichž jsou dnes tyto možnosti omezené, a stále více takových Kaplan-Meierových křivek, jako je tomu v případě imunoterapie.

Literatura

1. Mensah GA, Wei GS, Sorlie PD et al. Decline in cardiovascular mortality possible causes and implications. *Circ Res* 2017; 120(2): 366–380. doi: 10.1161/CIRCRESAHA.116.309115.
2. Welch HG, Schwartz LM, Woloshin S. Are increasing 5-year survival rates evidence of success against cancer? *JAMA* 2000; 283(22): 2975–2978. doi: 10.1001/jama.283.22.2975.
3. Klein CA. Cancer progression and the invisible phase of metastatic colonization. *Nat Rev Cancer* 2020; 20(11): 681–694. doi: 10.1038/s41568-020-00300-6.
4. Jordan VC. Tamoxifen as the first targeted long-term adjuvant therapy for breast cancer. *Endocr Relat Cancer* 2014; 21(3): R235–R246. doi: 10.1530/ERC-14-0092.
5. Larkin J, Chiarion-Sileni V, Gonzalez R et al. Five-year survival with combined nivolumab and ipilimumab in advanced melanoma. *N Engl J Med* 2019; 381(16): 1535–1546. doi: 10.1056/NEJMoa1910836.

prof. MUDr. Martin Klubusay, Ph.D.