

POTŘEBUJEME PREDIKTIVNÍ ONKOLOGII

J. ŽALOUDEK, R. VYZULA, L. DUŠEK
UNIVERZITNÍ ONKOLOGICKÉ CENTRUM V BRNĚ

Vědecké poznání v onkologii postupně ovládá molekulární biologie. Do hodnocení dat i šíření vědeckých poznatků pronikají informační technologie. Množství nových poznatků narůstá exponenciálně. Pokrok v onkologické praxi se však děje spíše jen pozvolna, tekne lineárně. Více než aplikací nových biologických poznatků je u nás pokrok v klinické onkologii určen aktivitou farmaceutických firem. Převládá dojem, že zlepšení léčebných výsledků je možné jen za pomoci nových léků. Vzniká pocit, že spolehlivým zdrojem informací z klinického výzkumu jsou pouze randomizované klinické studie. V diagnosticko-léčebných standardech je ražena zásada tzv. *evidence-based medicine* (medicíny založené na průkazných výsledcích).

V rutinní praxi se často zapomíná, že standardní postupy přinášejí pouze standardní výsledky a ty nelze na současnou úroveň nazvat uspokojivými. Zapomíná se, že *evidence-based medicine* stojí v současném pojetí pouze na statistické pravděpodobnosti a statistická úspěšnost léčby neznamená úspěch v každém jednotlivém případě. Zapomíná se, že stratifikační parametry skupin v klinických studiích neodpovídají molekulárně biologickým poznatkům a skutečně heterogenitě nádorového onemocnění definovaného dosud pouze morfologicky. Slabinou randomizovaných klinických studií jistě není propracovanost metodiky, nýbrž v zoufale povrchní stratifikace případů. Pro běžnou léčebnou praxi máme k dispozici informaci o typu nádoru, případně stupni jeho histologické diferenciace a stadiu onemocnění. To není více informací než měly generace onkologů před námi.

Jednou z progresivních cest v onkologii je individualizovaný přístup založený na důkladnějším poznání nádoru samotného v každém jednotlivém případě. Neznamená to odmítání randomizovaných klinických studií, nýbrž lépe cílené studie založené na podrobnější stratifikaci, respektive hlubším popisu vlastností nádorů srovnávaných skupin. Biomatematické multivariační postupy umožňují vytvářet prediktivní modely, které do značné míry nahradí potřebu velkých souborů a urychlí získání klinicky relevantních výsledků. Je pravděpodobné, že i dosavadní léčebný arzenál aplikovaný cíleně podle biologických charakteristik nádoru má stále značný potenciál zlepšit léčebné výsledky. Metodické požadavky na diagnostiku a interpretaci nových biologických parametrů přesahují běžné možnosti dosud diagnosticky angažovaných oborů jako jsou patologická anatomie a biochemie. Dozrál čas pro nový diagnostický obor - prediktivní onkologii. Bude znamenat nové požadavky na formulování klinických otázek, odběr a zpracování nádorového materiálu, metodické vybavení laboratoří i analýzu výsledků (viz Schéma 1). Při narůstajících nákladech na léčbu je třeba proporcionálně investovat do diagnostické infrastruktury a měnit vědomí klinických onkologů spolu s novými parametry pro jejich rozhodování. Tento proces bude nesporně obtížnější než dodržování léčebného standardu nebo zavádění nového léku.

Je třeba odlišovat současné pojetí prognostických parametrů a nádorových charakteristik s prediktivní hodnotou. Využití prognostických parametrů je omezené zejména tam, kde nemáme účinné léčebné alternativy pro skupinu prognosticky příznivější a nepříznivou. Navíc mají prognostické faktory smysl jen v časných stádiích nádorových onemocnění, kdy mohou spolupřispívat k indikaci pooperační systémové léčby nebo zajišťovací radioterapie. U pokročilejších stádií je prognóza jasně nepříznivá a otázkou je spíše volba optimálního způsobu léčby, její intenzity, kompromisu mezi očekávanou citlivostí nádoru a nežá-

doucími účinky terapie. Do prognostických znaků nejsme ostatně ochotni ani příliš investovat jak o tom svědčí běžná onkologická a patologická praxe. Důvodem je zčásti i jejich matoucí množství, metodicky neujasněný způsob použití výsledků multivariačních analýz v klinické praxi a zejména jejich směřování s charakteristikami pokročilosti onemocnění (viz publikované závěry, že „stadium onemocnění je nevýznamnějším prognostickým faktorem“).

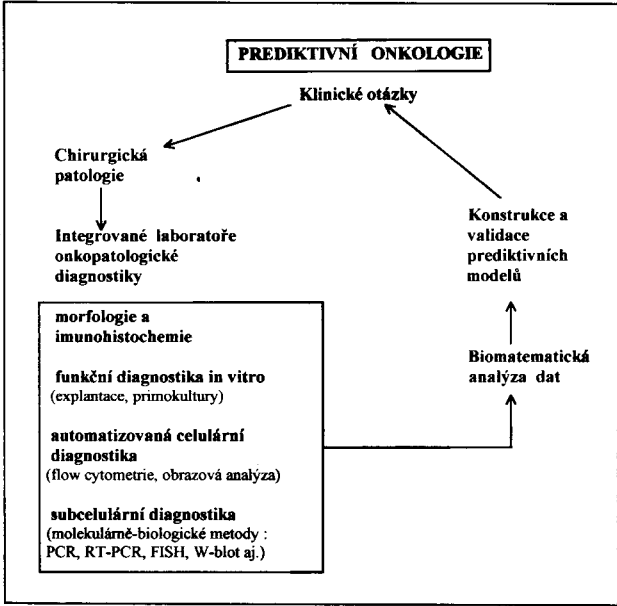
Musí však jít o pragmatickou analýzu biologických vlastností, které nám poodhalí zejména „slabé stránky“ nádoru pro co nejúčinnější léčbu v jednotlivém případě, tak i při zobecnování většího množství výsledků. Faktory, které nám pomohou racionálně volit a průběžně usměrňovat individuálně účinnou léčbu je lépe než prognostickými nazývat prediktivními, protože mají především pomoci předpovědět optimální léčebný postup bez ohledu na obecně požímanou prognózu choroby bez terapie. Je přitom zcela zřejmé, že nové informace už nenajdeme v morfologicko-anatomických znacích ověřovaných po mnoho desetiletí jako jsou histopatologický typ nádoru, stupeň diferenciace nebo jeho anatomické šíření místní, regionální či do vzdálených orgánů.

Znaky, které charakterizují biologické vlastnosti nádoru lze rozdělit do několika skupin: 1. proliferační parametry vypovídající o dynamice buněčného dělení, 2. parametry apoptózy či přirozeného zániku nádorových buněk 3. proliferačně-apoptotický poměr (index, ratio) charakterizující celkovou růstovou dynamiku nádoru, 4. znaky charakterizující celkovou genomovou instabilitu nádoru, desintegraci genomu, diverzifikaci znaků a v důsledku i vulnerabilitu nádorové tkáně vůči zevním vlivům, 5. znaky charakterizující metastatický potenciál nádorových buněk, 6. parametry neoangiogenní aktivity v nádoru, respektive jeho vaskularizace a angiogenní dependence, 7. znaky související s odezvou imunitního systému organismu na přítomnost abnormální nádorové tkáně, 8. receptory regulující růstové a jiné vlastnosti nádoru, které je možno farmakologicky ovlivnit, 9. znaky nebo funkční testy vypovídající o individuální chemorezistenci (chemosenzitivitě) či radiorezistenci (radiosenzitivitě) nádoru, 10. metabolické produkty nádoru, které je možno využít pro monitorování choroby či které přímo ovlivňují průběh nádorového onemocnění. Ke každé z těchto skupin lze již v současnosti u většiny nádorů přiřadit příslušné parametry, tedy biomarkery, a zároveň i metody stanovení, z nichž lze volit podle dostupnosti, spolehlivosti a ekonomických ukazatelů v rutinní praxi. Takto pojatá charakteristika nádorů však vyžaduje splnění dvou podmínek na vstupu i výstupu.

Na vstupu, tedy na počátku, je nutná formulace potřebnosti a klinických otázek, které chceme novými vyšetřeními zodpovědět. Je-li nádorové onemocnění daného typu a stadia zcela spolehlivě vyléčitelné dosavadními postupy, bylo by další diagnostické úsilí neefektivní. Není-li, je třeba si ujasnit jaké informace nám chybějí a k čemu jich využijeme. To klade nesporné nároky na onkologické vzdělání lékaře, který se odhodlal převzít odpovědnost za léčbu nemocného se zhoubným nádorem.

Aby mohla být příslušná dosud nestandardní vyšetření provedena, je třeba předoperační nebo peroperační rozvahy o uchování a distribuci nádorového materiálu, které jsou odlišné od rutiny odložené biopsie nebo resekátu do formaldehydu. Nový přístup označovaný jako chirurgická onkopatologie vyžaduje změny ve stereotypch hlavních aktérů a angažovanost nejen patologa, nýbrž i chirurga, který je s tkáňovým materiálem v bezprostředním styku jako první. Má-li část nádoru přežít v médiu pro funkční testy v primokultuře a část být zamražena pro specializované molekulárně-biologické vyšetřovací metody, nesmí být resekát fixován jako celek a nesmí být na druhé straně ani znemožněno či ztíženo patologovi provést standardní

Schéma 1 :
Nezbytné složky vize prediktivní onkologie a jejich zpětnovazebná souvislost



morfologické hodnocení. Má-li být jakékoli specializované vyšetření uvedených parametrů relevantní, musí být jistota o reprezentativnosti nádorového vzorku apod.

Lpění na prioritě standardního patologického vyšetření se stává samoúčelným u nádorů pokročilých, recidivujících a opakovaně histologicky ověřených. Zde bychom se rádi dozvěděli více o citlivosti nádoru na léčbu, dynamice růstu nebo metabolických produktech nádoru. U časných stádií s minimální nádorovou masou a nepředpokládanou systémovou léčbou zůstane naopak standardní morfologické posouzení a potvrzení iniciálního sta-

dia v popředí diagnostiky a snahy o analýzu dalších biologických vlastností budou limitovány malým množstvím zpracovatelného tkáňového materiálu. Význam chirurgické patologie pro moderní onkologii je dosud opomíjen jak ve vzdělávání chirurgů tak i patologů a v rutinní praxi se stereotypy dosud mnoho nezměnily od dob Billrotha a Virchow. Hematoonkologové mají diagnostiku z tohoto hlediska již vyspělejší a situaci snazší, a to především pro dostupnost opakovaných odběrů jak periferní krve tak i kostní dřeně zejména v případech leukemií.

Provedené analýzy a nové informace o nádoru si ovšem vynucují také změnu na výstupu, tedy v klinických interpretacích. Na rozdíl od současného rozhodování ve dvou, třech, zřídkaždy více variantách se dostane klinik do multifaktoriálního prostředí a nutnosti vícerozměrného chápání vztahů naměřených parametrů. V souborech nemocných to znamená rutinní zavedení kvalifikované biostatematické analýzy, a to nikoli jako prostředku pro prezentaci nebo vylepšení publikačního designu studií, nýbrž především jako praktického nástroje k vytváření prediktivních modelů použitelných jako vzorce diskriminačních funkcí. Do validovaných vzorců z větších souborů si informovaný lékař při své rozvaze o léčebném postupu dosazuje hodnoty naměřené u daného nádoru, respektive u konkrétního onkologického pacienta. Je jisté, že takto popsaný stav je cílový a nejde o primární nabídku ihned po zavedení molekulárně-biologických metod jak se někteří naivně domnívají.

Přirovnáme-li nové přístupy v klasifikaci individuálních vlastností nádorů (*prediktivní onkologii*) například ke změně v pojetí dopravy při přechodu z pozemní na leteckou, je zřejmé, že pro její funkčnost nepostačuje pouze nabídka letadel a letišť (*metod detekce biomarkerů*), nýbrž je zapotřebí také nové kvalifikace pilotů a techniků (*onkochirurgů, patologů a onkologů*), systému organizace a monitorování letů (*biostatematické zpracování*) a konečně i nabídky letových řádů cestujícím (*zpracovávání nových parametrů do klinické praxe*). Používání prediktivních testů v onkologii nám má pomoci, aby cíle onkologické léčby byly naplňovány efektivněji a s návratností investovaných sil a prostředků, především však s omezením zbytečné toxicity neefektivní léčby. Že jde o cestu kloudoucí zvýšené nároky na práci, informovanost i motivaci lékařů je přitom jisté.