

Cílená biologická léčba solidních nádorů

L. Petruželka^{1,2}

¹ Onkologická klinika 1. lékařské fakulty UK a VFN Praha, přednosta prof. MUDr. Luboš Petruželka, CSc.

² Ústav radiční onkologie 1. lékařské fakulty UK a FN Na Bulovce Praha, přednosta prof. MUDr. Luboš Petruželka, CSc.

Souhrn: Klinické využití cílené biologické léčby bylo zahájeno v 70. letech minulého století po objevu hormonálních receptorů a cíleného klinického použití tamoxifenu. Hlubší poznání molekulárních principů celého procesu metastazování, principů buněčné komunikace a přenosu signálů přispělo k rozvoji cílené molekulární biologické léčby využívající přímého zásahu klíčových terčových struktur nádorové buňky. Klinická účinnost cílené biologické léčby byla doložena v klinických studiích fáze III u pokročilých a metastazujících solidních nádorů a významně rozšířila armamentarium farmakoterapie u karcinomů prsu, karcinomů tlustého střeva a konečníku, nemalobuněčných karcinomů plic, karcinomů ledviny, hepatocelulárních karcinomů a gastrointestinálních stromálních nádorů. K plné realizaci cílené léčby stále chybí v řadě tzv. cílených léků spolehlivé prediktory účinnosti, a proto je jejich plná identifikace předmětem intenzivního klinického výzkumu. V současnosti probíhá výběr biologické léčby na základě morfologického, imunohistochemického a částečně molekulárního profilu. Budoucnost biologické léčby spočívá ve výběru na základě úplné molekulární charakteristiky jak primárního nádoru, tak i z místa recidivy.

Klíčová slova: cílená biologická léčba – predikce – biomarkery – algoritmus léčby – individuální léčebný plán

Targeted biological treatment of solid tumours

Summary: Clinical use of targeted biological treatment was initiated in 1970s following a discovery of hormonal receptors and targeted clinical use of tamoxifen. Deeper understanding of molecular principles of the process of metastasizing and cell communication and signalling have contributed to the development of targeted molecular biological treatments based on direct impact on the key target structures of a tumour cell. Clinical effectiveness of targeted biological treatment has been shown in phase III clinical studies in advanced and metastasising solid tumours and importantly expanded our armamentarium of pharmacotherapeutic treatment options in breast cancer, colorectal cancer, non-small cell lung cancer, kidney cancer, hepatocellular carcinoma and gastrointestinal stromal tumour. Full implementation of targeted therapy is precluded by a lack of reliable predictors of efficacy of a number of targeted drugs. Therefore, full identification of such predictors is a subject to intensive clinical research. At present, selection of biological treatment is based on morphological, immunohistochemical and partly also molecular profile of a tumour. The future of biological treatment lies in a selection that is based on full molecular characterization of the primary tumour as well as metastasis.

Key words: targeted biological treatment – prediction – biomarkers – treatment algorithm – individual treatment plan

Úvod

Nádorová onemocnění jsou jedním z nejběžnějších a zároveň nejzávažnějších onemocnění známých v klinické medicíně. Statistika ukazuje, že nějaká forma nádorového onemocnění postihne více než 1/3 populace a způsobí více než 20 % všech úmrtí. Ve vyspělých zemích představuje léčba nádorových chorob více než 20 % výdajů za lékařskou péči [1]. Není-li nádorové onemocnění léčeno, vede vždy k smrti. Bez ohledu na to, zda se zhoubné bujení objevuje sporadicky u jedince nebo opakovaně u mnoha členů rodiny jako dědičný znak, je genetickým onemocněním.

Hlubší poznání molekulárních principů celého procesu metastazování, principů buněčné komunikace a pře-

nosu signálů přispělo k rozvoji cílené molekulární biologické léčby využívající přímého zásahu klíčových terčových struktur nádorové buňky na rozdíl od konvenční chemoterapie působící převážně na proliferující buňky [2]. Předpokladem pro zavedení cílené protinádorové terapie bylo podrobné zmapování celé kaskády nitrobuněčného přenosu signálu, identifikace cílových struktur a identifikace všech možností terapeutické intervence [3]. Klinické využití cílené bioregulační léčby bylo zahájeno v 70. letech minulého století po objevu hormonálních receptorů a cíleného klinického použití tamoxifenu [4]. Akceleraci preklinického výzkumu a klinické aplikace cílené onkologické léčby lze dát do časové souvislosti s přečtením lidského genomu [5].

Koncept stejné léčby pro všechny se stejnou diagnózou je postupně nahrazen konceptem personalizované medicíny. Cílem personalizovaného (individualizovaného, adresného) přístupu je individualizace léčby s respektováním jedinečných znaků nádorového onemocnění i hostitele [6]. Pro klinickou praxi to znamená vybrat správný lék ve správné dávce pro správného pacienta ve správnou dobu [7,8]. Největší překážkou úzce specifické cílené léčby je heterogenita nádorových populací v místě i v čase.

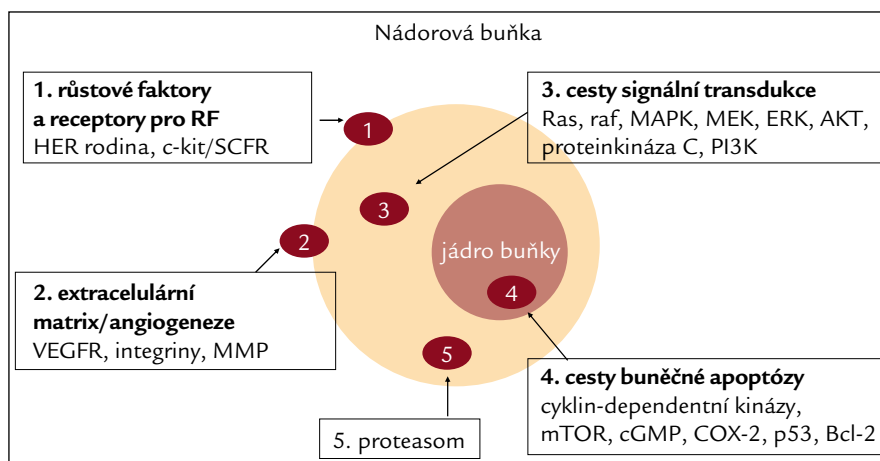
Molekulární identifikace signálních struktur jako předpoklad rozvoje cílené léčby

Onkologická léčba byla ve svých počátcích založena na empirii a postupné roz-

poznávání všech procesů probíhajících na molekulární úrovni postupně umožňuje selektivní vyřazení klíčových signálních struktur. Molekulárně cílené léky narušují základní intracelulární signální dráhy, ale protinádorového účinku může být dosaženo též cílením léčiva proti strukturám nádorového stromatu [9].

Douglas Hanahan a Robert A. Weinberg definovali ve světle nových objevů základní odlišnosti v buněčné biologii charakterizující nádorový růst na molekulární úrovni, které jsou zároveň podkladem nového konceptu cíleného účinku cílených protinádorových léků [10–12]:

- nezávislost na růstových signálech → inhibitory buněčného cyklu a modulatory signální transdukce,
- nezávislost na inhibičních signálech → inhibitory buněčného cyklu a modulatory signální transdukce,
- omezení procesu apoptózy (únik proapoptotické signalizaci) → modulatory apoptózy,
- neomezený replikační potenciál → antitelomerázy a telomery ovlivňující agens,
- trvalý proces angiogeneze → antian-giogenní a antivaskulární agens,



Obr. 1. Terčové struktury biologické cílené léčby.

- invazivita a metastazování → anti-in-vazivní agens.

Doposud rozpoznané terčové struktury cíleného molekulárního zásahu, jako jsou membránové receptorové onkoproteiny, jaderné nebo cytoplasmatické receptory, transdukční tyrozin-kinázy a růstové faktory exprimované v extracelulární matrix, jsou na obr. 1.

Klinická účinnost cílené biologické léčby byla doložena v klinických studiích fáze III u pokročilých a metastazujících solidních nádorů a významně rozšířila armamentarium farmakoterapie

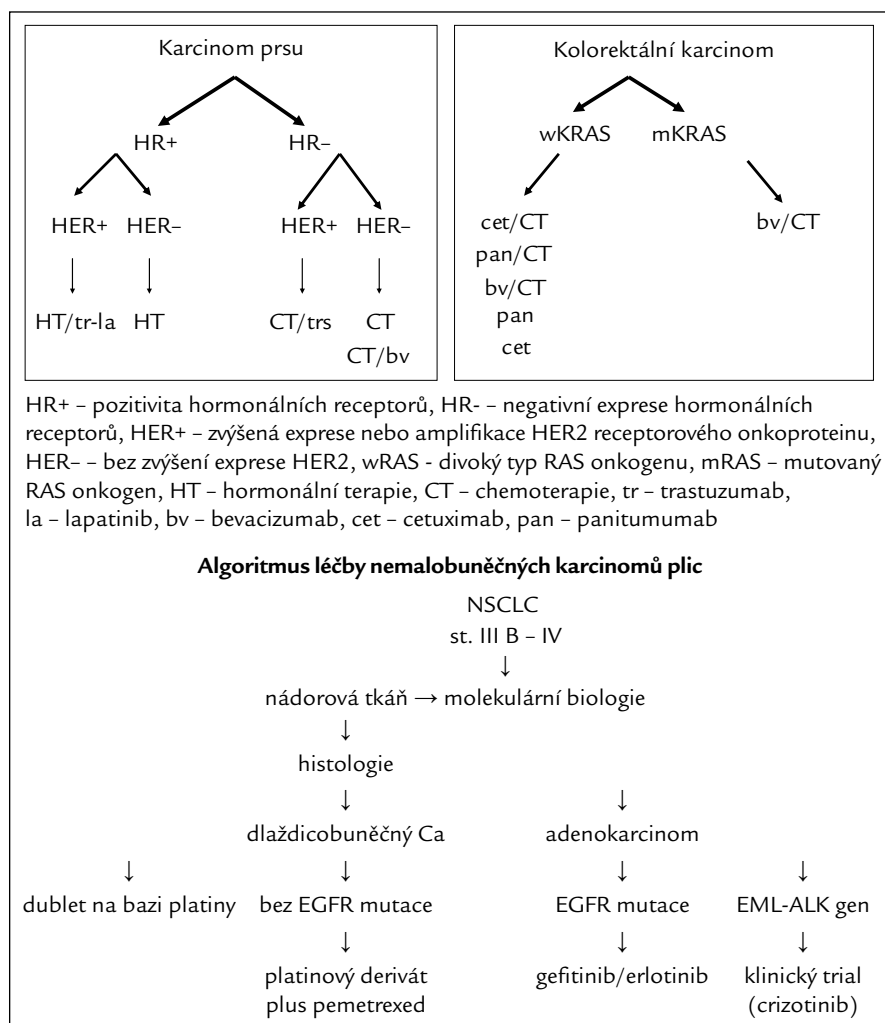
u karcinomů prsu, karcinomů tlustého střeva a konečníku, nemalobuněčných karcinomů plic, karcinomů ledviny, hepatocelulárních karcinomů a gastrointestinálních stromálních nádorů. Největší uplatnění molekulární biologické léčby bylo očekáváno v cílené eliminaci reziduálních nádorových buněk – při adjuvantním podání. Do současnosti byl prokázán přínos pouze při adjuvantní aplikaci trastuzumabu u cErbB2 dependentních časných stadií karcinomů prsu, který byl po adjuvantní hormonální terapii a adjuvantní chemoterapii dalším prů-

Tab. 1. Základní léky užívané pro terčovou léčbu metastazujících solidních nádorů.

Typ nádorového onemocnění	Cílená léčba aplikace podmíněna biomarkerem	„Povinný“ biomarker	Cílená léčba aplikace není podmíněna biomarkerem
GIST	imatinib	cKIT	sunitinib
Ca prsu	trastuzumab lapatinib	cErbB2 cErbB2	bevacizumab
Ca kolorekta	cetuximab panitumumab	wKRAS wKRAS	bevacizumab
NSCLC	gefitinib crizotinib*	mutaceEGFR EML-4 ALK fuzní gen	erlotinib bevacizumab
Ca ledviny			sunitinib bevacizumab sorafenib temsirolimus everolimus
Ca slinivky břišní			erlotinib
Ca žaludku	trastuzumab*	cErbB2	
Ca ORL a orofaciální oblasti			cetuximab
HCC			sorafenib

*zatím není registrace pro klinické použití

GIST – gastrointestinální stromální nádor, NSCLC – nemalobuněčné plicní karcinomy



Obr. 2. Algoritmus léčby metastazujícího onemocnění.

lomovým mezníkem rozvoje adjuvantní léčby karcinomu prsu. U ostatních solidních nádorů kromě GIST zatím nebyl přínos přesvědčivě doložen.

Cílené podávání léčby v klinické praxi

Podání léčby nesprávně vybranému nemocnému může vést k zbytečným nežádoucím účinkům u nemocných s nízkou pravděpodobností léčebného efektu, ztrátě času pro podání správné léčby a neefektivnímu zatížení finančních zdrojů. Naopak nevyužití cílené biologické léčby ve správné indikaci snižuje léčebné vyhlídky nemocných.

K plné realizaci cílené léčby stále chybí u řady tzv. cílených léků spolehlivé prediktory účinnosti, a proto je jejich plná identifikace předmětem intenzivního klinického výzkumu. V současnosti probíhá výběr biologické léčby na základě morfologického, imunohistochemického a částečně molekulárního profilu. Budoucnost biologické léčby spočívá ve výběru na základě úplné molekulární charakteristiky jak primárního nádoru, tak i z místa recidivy. V následujícím přehledu (tab. 1) jsou uvedeny základní léky užívané pro terčovou léčbu metastazujících solidních nádorů. Léky, jejichž klinická aplikace

je podmíněna „povinným“ stanovením biomarkerů, jsou zatím v menšině.

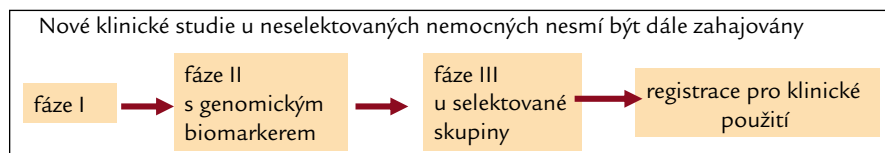
Prediktivní biomarker je v přímé spojitosti s léčebným efektem. Řada biomarkerů má jak prognostický, tak prediktivní význam. Nelze očekávat, že pro všechny cíleně působící léky se podaří identifikovat molekulární prediktory (biomarkery), a naopak pro některé léky bude v budoucnosti k dispozici více prediktorů (např. *KRAS*, *BRAF*, *PIK3CA*, a *PTEN* mutace pro antiEGFR terapii). Další možností je využití negativních biomarkerů („koho neléčit“), které předpovídají rezistenci k léčbě (př. mutace *T790M* pro gefitinib a erlotinib, ztráta exprese *PTEN* pro trastuzumab) nebo zvýšení rizika nežádoucích účinků (např. polymorfismus *UGT1A1* genu).

Z analýz klinických studií jsou známy též prediktivní klinické („nemolekulární“) biomarkery (např. hypertenze pro sunitinib a bevacizumab, hypotyreóza pro sunitinib, kožní projevy pro cetuximab, gefitinib a erlotinib). Nejlepší cestou pro výběr správné léčby bude patrně kombinace všech uvedených faktorů.

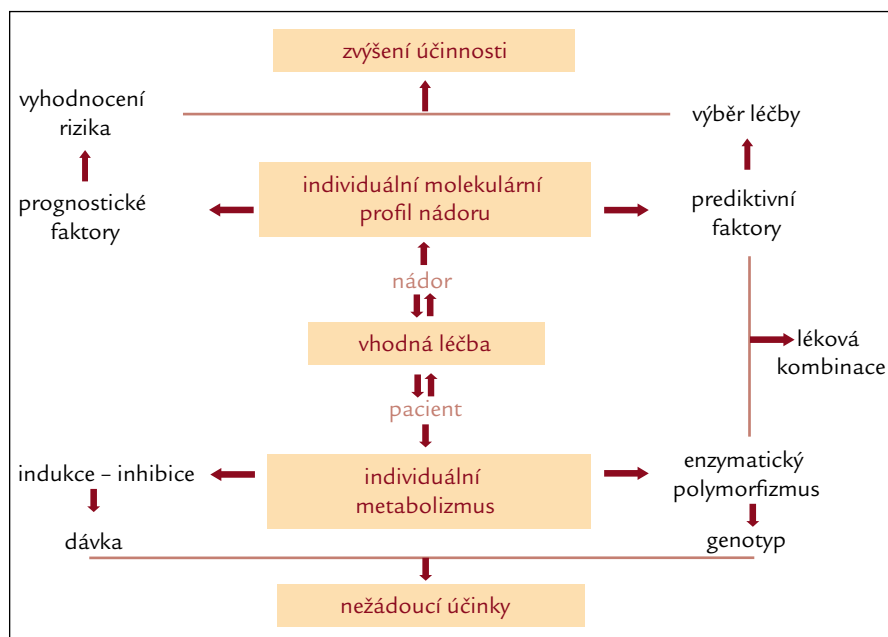
Současná éra cílené onkologické léčby byla započata podáváním tamoxifenu pouze u nemocných s laboratorně prokázanou přítomností hormonálních receptorů v nádorových buňkách. Pro klinika je nepřestavitelné zahájení hormonální léčby bez znalosti stupně exprese hormonálních receptorů. Stejně tak je nepřestavitelné zahájit léčbu trastuzumabem bez znalosti stupně exprese (amplifikace) HER-2 onkoproteinu nebo zahájit léčbu cetuximabem nebo panitumumabem bez znalosti stavu *KRAS* onkogenu [13,14]. Neopominutelnou součástí léčebných algoritmů jsou molekulární faktory, jak demonstrují zjednodušené algoritmy léčby metastazujících karcinomů prsu, tlustého střeva a konečníku a plic (obr. 2).

V éře personalizované medicíny je nutné přehodnotit uspořádání klinických studií s novými léky [15].

Nové klinické studie u neselektovaných nemocných by neměly být dále



Obr. 3. Uspořádání klinických studií s novými léky v éře personalizované medicíny.



Obr. 4. Individuální léčebný plán.

zahajovány. Stanovené cíle klinických studií nesmí podléhat komerčním zájmům. Jedině tak lze předejít „necílenému podávání cílené léčby“. Nový koncept uspořádání klinických studií je na obr. 3.

Budoucnost „cíleného“ podání cílené léčby

Tři zásadní události poslední doby dramaticky ovlivňují a v budoucnosti budou stále více ovlivňovat možnosti onkologické léčby:

1. k dispozici začínají být „stovky“ nových cílených léků, které mohou přímo zasáhnout signální struktury podílející se na onkogenezi;
2. molekulární identifikace rozdílů dříve morfologicky téměř identických nádorů povede k reklasifikaci nádorových onemocnění a expanzivnímu nárůstu nových klinicko-molekulárně patologických jednotek „orphan molecular disease“;
3. implementace nových biotechnologií umožní významně zpřesnit předpověď rizika relapsu (prognostické faktory) časných stadií onemocnění a předpovědět účinnost vybrané léčby (prediktivní faktory) [16]. Nemocným s předurčenou rezistencí ke konvenční léčbě/vysokým rizikem relapsu by měla být nabídnuta léčba

novými léky v klinických studiích nového typu v komplexních výzkumných centrech [17]. Lze předpokládat, že v blízké budoucnosti budou k dispozici klinické triály s novými léky s vysokou pravděpodobností léčebné odpovědi pro vybrané (na podkladě biomarkerů) u vymezené skupiny nemocných. Vyhodnocení výsledků za krátké časové období by mělo umožnit rychlejší zavedení nových léků do klinické praxe a zabránit často zbytečně rozsáhlým časově zdoluhavým klinickým studiím fáze III [18].

Závěr

Podat správnou léčbu s nejvyšší účinností správnému pacientovi je cílem všech onkologů, ale ani v éře cílené molekulární léčby se výběr správných nemocných ne zcela daří. Jak nemocný hostitel, tak zhoubné nádory jsou nesmírně heterogenní. Heterogenita spočívá jak v unikátním profilu každého nádoru, tak v unikátním genovém profilu organismu každého nemocného [19]. Individuální léčebný plán by měl spočívat v kombinaci vyhodnocení individuálního molekulárního profilu nádoru a individuálního farmakogenomického profilu každého pacienta (obr. 4).

V budoucnosti nebude možné, aby byli všichni nemocní léčeni a trvale sledováni v onkologických centrech disponujících zvýšeným vědecko-výzkumným a terapeutickým potenciálem. Do specializovaných center by měli být soustřeďováni nemocní, u kterých je možné dosáhnout trvalého uzdravení („cure“). Do vybraných klinických center by měla být dále soustřeďována péče o nemocné s vysokým rizikem nebo přítomností metastatické diseminace, u kterých není doposud k dispozici účinná farmakoterapie pro možnost využívání inovativních biotechnologií a participace v inovativních klinických studiích [20].

Pro okamžité zefektivnění cílené onkologické léčby je nutná:

- kultivace mezioborové spolupráce,
- zlepšení spolupráce onkologů s histopatologií a molekulárními patologií,
- definice nezbytných (povinných) biomarkerů před zahájením cílené bioterapie,
- sjednocení laboratorních vyšetřovacích postupů a sjednocení hodnocení výsledků,
- kontrola kvality.

Nový rozměr onkologické péče spočívá v individualizaci léčby pro každého nemocného a pro každý nádor na základě molekulární (genové) charakteristiky nádorové choroby a genové výbavy každého pacienta. Individualizovaný přístup by měl být uplatněn v každém stadiu nádorové choroby [21].

Vize onkologické léčby budoucnosti je:

1. plná vyléčitelnost časných stadií onemocnění,
2. léčitelnost diseminovaného onemocnění („rakovina jako chronické onemocnění“).

Budoucnost onkologické léčby je v ukončení necíleného podávání cílené léčby. Necílená snaha o akceleraci klinické aplikace nových léků bez přesné identifikace cílové struktury je slepá,

finančně zablokovaná cesta. Výběr a zahájení léčby bez určení molekulárních biomarkerů nebude v budoucnosti možný. Jedině individualizace léčby může vést k redukci nákladů na léčbu. Individuální přístup přitom paradoxně posílí význam mezioborových týmů. V onkologických centrech bez dostupné adekvátně prováděné molekulární diagnostiky nebude možné rozhodovat o výběru cílené léčby.

Literatura

1. Petruželka L. Pohled na vývoj onkologie ve 3. tisíciletí. *Klin Onkol* 2009; 22: 243–244.
2. Sawyers C. Targeted cancer therapy. *Nature* 2004; 432: 294–297.
3. Petruželka L, Novotný J, Zavadová E. Principy molekulární bioregulační léčby. In: Cibula D, Petruželka L et al (eds). *Onkogynekologie*. Praha: Grada 2009.
4. Pink JJ, Jordan VC. Models of estrogen receptor regulation by estrogens and antiestrogens in breast cancer cell lines. *Cancer Res* 1996; 56: 2321–2330.
5. MacConaill LE, Garraway LA. Clinical Implications of the Cancer Genome. *J Clin Oncol* 2010; 28: 5219–5228.
6. Ramaswamy S, Perou CM. DNA microarrays in breast cancer: the promise of personalised medicine. *Lancet* 2003; 361: 1576–1577.
7. Baselga J. Why the epidermal growth factor receptor? The rationale for cancer therapy. *Oncologist* 2002; 7 (Suppl 4): 2–8.
8. Stricker T, Catenacci DV, Seiwert TY. Molecular profiling of cancer – the future of personalized cancer medicine: a primer on cancer biology and tool necessary to bring molecular testing to the clinic. *Semin Oncol* 2011; 38: 173–185.
9. Petruželka L. Cílená molekulární biologická léčba karcinomu prsu. Referátový výběr z onkologie 2006; 23: 33–37.
10. Hanahan D, Weinberg RA. The Hallmarks of Cancer. *Cell* 2000; 100: 57–70.
11. Hanahan D, Weinberg RA. Hallmarks of Cancer: The Next Generation. *Cell* 2011; 144: 646–674.
12. Mountzios G, Soria JCH. Overview of Existing Therapies. In: Giaccone G, Soria JCH (eds). *Targeted Therapies in Oncology*. Informa healthcare 2007: 1–4.
13. Petruželka L, Petruželková L. Lapatinib. *Farmakoterapie* 2008; 4: 495–507.
14. Petruželka L. Cetuximab v první linii léčby kolorektálního karcinomu. *Farmakoterapie* 2008; 11: 320–321.
15. Gonzalez-Angulo AM, Hennessy BT, Mills GB. Future of Personalized Medicine in Oncology: A systems Biology Approach. *J Clin Oncol* 2010; 28: 2777–2783.
16. Schadt EE, Lamb J, Yang X et al. An integrative genomics approach to infer causal associations between gene expression and disease. *Nat Genet* 2005; 37: 710–717.
17. Tursz T, Fabrice AF, Lazar V et al. Implications of personalized medicine – perspective from a cancer center. *Nat Rev Clin Oncol* 2011; 8: 177–183.
18. Auffray C, Charron D, Hood L. Predictive, preventive, personalized and participatory medicine: back to the future. *Genome Med* 2010; 2: 57–58.
19. Innocenti F, Cox NJ, Dolan ME. The use of genomic information to optimize cancer chemotherapy. *Semin Oncol* 2011; 38: 186–195.
20. Mendelsohn J, Tursz T, Schilsky RL et al. Focus on personalized medicine: WIN Consortium – challenges and advances. *Nat Rev Clin Oncol* 2011; 8: 133–134.
21. Petruželka L. Necílené podávání cílené biologické léčby aneb proč nemusí platit, kdo léčí více nemocných, léčí lépe. *Edukační sborník XIV. dne profesora Staška* 2009: Editorial.

prof. MUDr. Luboš Petruželka, CSc.

www.vfn.cz

e-mail: lubos.petruzelka@seznam.cz

Doručeno do redakce: 16. 5. 2011

www.urologickelisty.cz