

Nová léčiva v terapii zhoubných nádorů

prof. MUDr. Zdeněk Adam, CSc.¹,

prof. MUDr. Jiří Vorlíček, CSc.¹, Mgr. Šárka Sedláčková²

¹Interní hematologická klinika FN Brno

²Lékárna Fakultní nemocnice FN Brno

Ve vývoji protinádorové farmakologické léčby dominovala do roku 2000 cytostatika, poškozující genetickou informaci buňky. Po roce 2000 se výzkum soustřeďuje na podrobnější analýzu regulačních pochodů ovlivňujících růst maligní buňky, na detekci klíčových regulačních cest, které jsou v maligních buňkách podstatně více exprimovány než v buňkách zdravých. Jakmile se podaří tuto regulační odlišnost nádorové od zdravé buňky odhalit, je dalším cílem farmaceutického výzkumu najít vhodnou molekulu, která ovlivní tuto regulační cestu a regulační enzym, bílkovinu. S cílem ovlivnit nalezenou regulační cestu jsou sestrojovány jednak malé molekuly (small drugs) a jednak monoklonální protilátky. Následující text pojmenovává a charakterizuje léky ze skupiny malých molekul a monoklonálních protilátek, které se již dostaly do standardní praxe, v žádném případě se však nesnaží nastínit celou paletu těchto léků, které jsou ve stadiu klinického výzkumu. Do skupiny nových léčiv řadíme také stručnou zmínku o hormonoterapii, neboť i zde se prosazují nové a účinnější léky. Klíčová slova: cílená léčba (targeted therapy), malé molekuly (small drugs), monoklonální protilátky, hormonoterapie.

1. Protinádorové léky ze skupiny malých molekul (small drugs)

Nejnovější skupinou protinádorových léků jsou preparáty, které cíleně působí na určité patologicky změněné či ve zvýšené míře tvořené proteiny (enzymy) jednotlivých nádorových buněk. Jedná se o léky s cíleným účinkem namířeným proti určitému regulačnímu mechanismu, který je dominantně důležitý pro maligní potenciál určitého typu nádoru. Jednotlivé nádory se liší molekulárně biologickými změnami, které vedly k maligní transformaci, a proto tyto léky mají cílené působení jen na určitý typ maligních chorob.

Vývoj nových cytostatik měl svoji neplodnější periodu od roku 1950 do roku 2000. Od roku 2000 se do klinické praxe dostávají nové protinádorové léky, které mají vyšší pravděpodobnost cíleně zasáhnout maligní buňku a nepoškodit přitom genetickou informaci maligní i zdravých buněk.

Oblast cílené léčby (targeted therapy) se rozvíjí mnohem rychleji, než jsme si představovali. V roce 2006 je již zřetelné, že maligní růst buňky je obvykle spojen s patologicky zvý-

šenou expresí některé důležité regulační molekuly, která se výrazným způsobem podílí na nádorovém růstu. Současný molekulární výzkum se soustřeďuje na odhalování těchto metabolických odlišností – na identifikaci molekul, většinou enzymů, které jsou v maligní buňce mnohem více aktivní než v nenádorových buňkách a které se výraznou měrou podílejí na maligním růstu. Poté, co se podaří tuto molekulu identifikovat, následuje pak krátké období intenzivního farmaceutického výzkumu s cílem najít látku, která tuto zvýšeně aktivní regulační cestu zablokuje. Zatím futuristickou představou je, že poté, co bylo diagnostikováno nádorové onemocnění, proběhne analýza patologické buňky, která ozřejmí, které regulační cesty jsou v tomto typu nádoru zvýšeně aktivní a tedy, které blokující molekuly by byly pro ovlivnění tohoto nádoru optimální.

Domnívám se však, že tento molekulárně biologický výzkum nádorových buněk se tak urychlil, že uvedené představa – analýzy maligní buňky, zjištění patologicky zvýšených regulačních cest a podání vhodné kombinace cílených blokátorů – je reálná do konce tohoto desetiletí. Problémem, který by měli řešit po-

litici a ministerstvo zdravotnictví, je však filozoficko-ekonomický. Tyto nové léčebné postupy cílené léčby se dnes pohybují v cenách kolem 1 milionu korun za kompletní léčebný cyklus. Vzhledem k tomu, že výzkum těchto cílených léků je nákladný, nelze očekávat výrazné zlevňování.

Politicko-ekonomická otázka je jak tento problém řešit – přiznat, že společnost nemá na udržení principu solidarity, dle něhož musí každý pojištěnec dostat optimální, nejúčinnější léčbu. Nebo stále se tvářit, že tento princip politické vedení dodržuje a přitom dá zdravotnickému zařízení finanční limit, který neumožňuje, aby tyto nejúčinnější léky měli všichni? Nebo změnit pojištění? Pokud změnit, tak jak? I o tom by se mělo diskutovat, protože jinak medicínský vývoj předstiuje společensko-politický vývoj.

1.1 Deriváty vitamínu A (retinoidy)

Prvním z těchto preparátů byl Tretinoin, kyselina all-trans retinová, která podstatně zlepšila výsledky léčby jednoho typu leukemie (takzvané promyelocytární leukemie). Dalším retinoidem, který je v zahraničí používaný pro léčbu kožních lymfomů, je bexaroten.

Registrovaný přípravek: Vesanoideps

1.2 Imatinib mesylát

Z hlediska vstupu do standardní léčby je z této skupiny druhým lékem v pořadí imatinib mesylát. Je to nový lék pro nemocné s chronickou myeloidní leukémií a dále Ph1 pozitivní akutní lymfoblastické leukémie (ALL). Imatinib zablokuje enzym, který je specifický pro tuto chorobu – BCR-ABL tyrozinkinázu a jehož funkce je pro život těchto leukemických buněk nezbytná. Leukemické se zablokovaným enzymem umírají a jejich místo v kostní dřeni zpátky obsadí buňky normální krevetvorby. Výsledky léčby tímto lékem výrazně předčí všechny dřívější léčebné postupy.

Registrovaný přípravek: Glivec tbl

1.3 Látky blokující řídicí úlohu receptoru pro epidermální růstový faktor – gefitinib

Epidermální růstový faktor a receptor pro tento faktor představují jednu z důležitých regulačních systémů, které slouží k tomu, aby výstelka sliznic či žláz se obnovovala tak, jak je potřeba. Z výsledky sliznic a žláz (epitelu) však velmi často vznikají maligní tumory. Při zkoumání těchto nádorů bylo zjištěno, že mnohé tyto nádory mají oproti zdravým buňkám

pozměněnu (mutovánu) část tohoto receptoru. Tato pronádorová mutace způsobuje, že epidermální růstový faktor se na tento mutovaný receptor naváže pevněji a na delší dobu, což znamená, že stimulační signály k růstu jsou vysílány po delší dobu do jádra, než je tomu v případě normální buňky. Výsledkem této dlouhodobější stimulace je pak nádorový růst. V roce 2004/2005 se do klinického použití dostával další malá molekula, zvaná gefitinib. Tato molekula účinněji blokuje mutované než nemutované receptory. První klinické úspěchy tohoto léku byly popsány u bronchogenního karcinomu.

Přípravek: Iressa – není registrovaná

1.4 Erlotinib

Dalším selektivním inhibitorem EGFR tyrozinokinázy je další quinazolinový derivát **erlotinib** označený **OSI-774 („Tarceva“)**, **jejíž protinádorový účinek je srovnatelný s gefitinibem („Iressou“)**. V monoterapii při dávce 150 mg/den perorálně byla u chemoterapií předléčených nemocných s nemalobuněčným bronchogenním karcinomem popsána odpověď v rozmezí 15–20 %. Ani výsledky klinických studií nepotvrdily zvýšení účinnosti společně podávané konvenční cytostatické léčby s erlotinibem. Nežádoucí účinky léčby erlotinibem jsou výraznější než gefitinibem a zahrnují podobně jako u předchozího přípravku kožní rash typu akné, průjemy, zvracení. Je uváděna možnost korneálního poškození očí včetně epitelopatií. Kožní projevy mohou zahrnovat akné, akneiformní pustulky se zarudnutím v okolí, makulózně-papulózní erytém, pruritus, suchou kůži, dermatitidu. Tyto kožní změny jsou nejvýraznější na tváři, na hlavě i ve vlasech, na krku a horní polovině trupu – na zádech i na hrudi a také na pažích.

1.5 Thalidomid

Thalidomid je znovuobjeveným lékem. Poté, co byl pro malformace plodu zatracen, byl několik desítek let mimo lékařskou praxi. Až v posledních letech bylo zjištěno, že tento lék, původně používaný proti ranní nevolnosti gravidních žen, je přínosem pro některé maligní choroby. Největší úspěchy slaví při léčbě mnohočetného myelomu. Mechanismus jeho účinku je komplexní, původně se jeho účinnost vysvětlovala bloádou novotvorby kapilár, které jsou nutné pro výživu maligních buněk (antiangiogenní působením). To však není jediný mechanismus jeho protinádorového účinku.

Thalidomid má však také závažné nežádoucí účinky – jimiž beze sporu je poškození funkce všech periferních nervových vláken. Poškození útrobních vláken způsobuje zácpu, dochází však také k poškození citlivosti povrchu těla (parestezie) a hybnosti.

Přípravky: Myrin – není registrovaný

1.5 Bortezomid

Velcade je dalším lékem ze skupiny malých molekul. Podobně jako ostatní léky této skupiny, neovlivňuje nukleové kyseliny, ale působí opět na jednu důležitou regulační úroveň. Každá buňka si vyrábí hodně signálních bílkovin. Poté co splní svoji úlohu, jsou označeny za přebytečné a tím odsouzeny k zániku ve speciální organelle, zvané proteasom, kterou lze přirovnat k drtiči odpadků, kterými jsou vybaveny domácnosti zbohatých lidí. Velcade je vlastně blokátor tohoto drtiče odpadků. A když nezaničí signální molekuly, vznikne v buňce chaos, který může vést k jejímu zániku, stejně jako by vznikl v kuchyni bez vynášení odpadků. Velcade našel použití zatím u mnohočetného myelomu a jednoho typu maligního lymfomu (lymfom z pláštěvých buněk).

Nežádoucími účinky je někdy zácpa, jindy průjem, někdy může vzniknout poškození nervů způsobující páliovou bolest kůže.

Registrovaný přípravek: Velcade inj

2. Hormonální protinádorová léčba

Přítomnost hormonů je důležitá pro růst takzvaných „hormon-senzitivních“ nebo též „hormon-dependentních“ nádorů. Nejvýraznější je tato závislost na hormonech u karcinomu prsu a karcinomu prostaty. Z toho plyne snaha zaměřit proliferaci těchto hormon-senzitivních nádorových buněk potlačením fyziologické produkce těchto hormonů v těle, nebo zablokováním navázání těchto hormonů na jejich receptory. Míra léčebné odpovědi a počet dosažených remisí závisí hlavně na množství hormonálních receptorů, které má buňka na svém povrchu a na míře závislosti maligních buněk na pohlavních hormonech.

Hormonálně aktivní léčiva používaná v onkologii lze rozdělit do následujících skupin:

2.1 Léky blokující účinek ženských pohlavních hormonů

Pokud nádor prsu potřebuje ke svému růstu estrogeny, nabízí se možnost zpomalit či zastavit růst nádorových buněk tím, že

nějakým způsobem zabráníme, aby estrogeny mohly splnit svoji stimulační funkci. A tak je možné si představit, že nějaká molekula zablokuje (zasedne) místo estrogenu na jeho receptorech, nebo že jiná molekula přibrzdí tvorbu estrogenů zásahem do mechanismu jejich syntézy. Třetí možností je ovlivnit vyšší hormonální regulační centrum v hypotalamu, neboli zablokovat tvorbu takzvaných gonadotropinů.

2.1.1 Léky obsahující receptory pro estrogeny – antiestrogeny

Nejrozšířenější látkou této skupiny je bezesporu tamoxifen, který se stal zlatým standardem léčby karcinomu prsu, ale k dispozici jsou nyní i další látky (raloxifen a toremifen). Tyto léky se vážou na vazebná místa pro estrogen na maligních buňkách a toto vazebné místo pevně obsadí, ale nestimulují je. Zablokují však možnost, aby se na ně navázal hormon estrogen cirkulující v krvi. Pokud jsou buňky nádoru prsu citlivé na estrogeny a potřebují estrogeny ke svému růstu, pak jim v tom tamoxifen zabránil. Léčba tamoxifinem je obvykle dlouhodobá (několik let). Při dlouhodobém podávání tamoxifenu je nutno pravidelně jednou za rok kontrolovat výšku sliznice v děloze intravaginálním ultrazvukem, neboť dlouhodobé jeho podávání zvyšuje četnost karcinomů této sliznice.

Registrovaný přípravek: Tamoxifen tbl

2.1.2 Léky tlumící syntézu estrogenů – blokátory aromatázy

Tyto léky představují dnes prudce se rozvíjející skupinu léků a vypadá to, že budou o něco účinnější než tamoxifen. Svým účinkem brzdí tvorbu estrogenů, takže nádorovým buňkám chybí pro spokojený růst, což může vést ke zmenšování nádoru. Některé tyto léky jsou v depotní formě (formestan – přípravek Lentaron Depot.), jiné jsou ve formě tablet (anastrozol – přípravek Arimidex tbl a letrozol – přípravek Femara tbl).

2.1.3 Gestageny (progesterony)

Farmakologické dávky progesteronu tlumí zpětnou vazbou produkci gonadotropinů. Tím snižují tvorbu kortizolu, dehydroepiandrosteronu, androstenedionu, testosteronu, estronu a androstendionu v nadledvinách. Pro léčbu karcinomu prsu je podstatné, že vysoké dávky progesteronu snižují plazmatické koncentrace estrogenu, což je žádoucí. V praxi jsou používány dvě látky: megestrol acetát

a medroxyprogesteron acetát. Vysoké dávky gestagenů zlepšují chuť k jídlu a používají se k léčbě nádorové kachexie.

2.2 Antiandrogeny

Antiandrogeny se dle mechanismu účinku rozdělují na specifické (nesteroidní) antiandrogeny (flutamid, nilutamid a bicalutamid) a nespecifické (steroidní) antiandrogeny (cyproteronacetát). Specifické antiandrogeny blokují androgenní receptory nejen v prostatě, ale i v hypotalamu. Tím, že antiandrogeny zneškodní androgenům z krve obsadit příslušné receptory na nádorových buňkách, zastaví se jejich růst. Antiandrogeny se používají pouze pro léčbu pacientů s hormonálně závislým karcinomem prsu. Mimo onkologii je používají psychiatři pro agresivní mužské sexuální deviandy, pokud u nich neindikují kastraci.

2.3 Kortikosteroidy

V onkologii se hlavně používají prednison a dexametazon, výjimečně hydrokortizon při zvládání akutní stavů. Kortikosteroidy jsou používány pro léčbu maligních lymfoproliferativních a histiocytárních chorob, neboť u těchto maligních buněk mají potenciál navodit buněčnou smrt.

U solidních nádorů se kortikosteroidy podávají v rámci antiedematózní léčby u mozkových a jaterních metastáz a jsou také součástí antiemetické léčby. U autoimunitních chorob jsou používány pro imunosupresivní účinek (například u hemolytické anémie či autoimunitní trombocytopenie).

Nežádoucí účinky krátkodobého podávání vysokých dávek

Již po čtyřdenním podávání vysokých dávek kortikosteroidů (například 40 mg dexametazonu) se mohou objevit následující nežádoucí účinky:

- podráždění žaludku a žaludeční vřed
- dekompenzace stávajícího diabetu, nebo manifestace latentního diabetu mellitu
- oportunní infekce, kandidóza dutiny ústní, ale i jícnu s bolestmi při polykání
- změna chuti k jídlu, zvýšená chuť nebo naopak nechut k jídlu a dále porucha vnímání chuti až naprostá ztráta vnímání chuti jídla, která je dočasná
- změna psychiky. Vzácně je indukována manická psychóza, halucinace nebo výrazná deprese. Naopak běžná je nervozita, neklid, nespavost, excitovanost nebo naopak mírnější forma deprese

- zadržování tekutin s následným vzestupem krevního tlaku. Hypokalemie brání anabolismu aminokyselin ve svalu a posune tak rovnováhu na stranu katabolismu
- syndrom z náhlého vysazení. Tento syndrom je méně známý, nicméně při podávání vysokých dávek se s ním každý zdravotník může setkat. Charakteristické pro něj je, že po dobu užívání kortikosteroidů se pacient cítí výborně. Potíže typu bolestí celého těla, únava, slabost, malátnost nastupují po náhlém vysazení. Například při podání 40 mg dexametazonu po 4 dny začínají tyto potíže 1 až 2 dny po přerušení podávání a za další 3 dny zcela vymizí. Patofyziologie tohoto syndromu není jasná. Odstranit tyto potíže lze postupným snižováním dávek.
- vysoké dávky mají obzvláště u pacientů s maligní chorobou protrombotický vliv a mohou přispívat ke vzniku žilní trombózy a plicní embolie.

Nežádoucí účinky dlouhodobého podávání kortikosteroidů

- atrofie svalů, redistribuce tuku, steroidní akne, atrofie kůže, strie, zvýšená fragilita cév a tvorba hematomů, růst drobných chloupků na kůži, edém podkoží
- rozvoj osteoporózy, vznik aseptické nekrózy kloubních hlavic (nejčastěji kyčelních)
- zhoršené hojení ran
- steroidní myopatie (častější při léčbě triamcinolonem).

3. Bioterapie

Termínem „bioterapie“ označujeme aplikaci látek, které jsou chemicky shodné či podobné látkám produkovaným buňkami lidského těla. Proti fyziologické situaci se bioterapie liší aplikovanou dávkou a terapeutickými koncentracemi, které vysoce překračují fyziologické hodnoty.

V terapii používané dávky vysoce překračují množství účinné látky, která je v těle fyziologicky tvořena. V těchto případech hovoříme o dávkách farmakologických. Cílem podávání farmakologických dávek hematopoetických růstových faktorů je stimulace krvetvorby, cílem interferonů, interleukinu-2 je ovlivnění (stimulace) imunity a ale i přímé zpomalení rychlosti růstu nádorových buněk. Do bioterapie přiřazujeme i aplikaci terapeutických monoklonálních protilátek, které se váží na maligní buňky a způsobují jejich destrukci.

Skupinu farmak, používaných pro bioterapii, rozdělíme pro přehlednost na 3 skupiny:

- hematopoetické růstové faktory
- imunomodulační cytokiny
- rekombinantní humánní protilátky.

3.1 Hematopoetické růstové faktory

Jde o molekuly, které v organismu regulují procesy krvetvorby. Genetická informace pro tyto molekuly byla izolována a přenesena do bakterií. Technologie velkých bakteriálních nebo buněčných kultur umožňuje výrobu těchto látek farmaceutickým průmyslem. Pro léčbu se používají v dávkách, které mnohonásobně překračují fyziologické koncentrace.

3.1.1 Leukocytární růstové faktory

Leukocytární růstové faktory se do klinické praxe dostaly v posledním desetiletí předchozího století. Zkrácení neutropenického intervalu umožnilo vytvořit některé nové chemoterapeutické režimy, neproveditelné bez jejich použití. Leukocytární růstové faktory umožnily sběr kmenových hematopoetických buněk z periferní krve pro autologní či alogenní transplantaci. Nejvíce se používá filgrastim – rekombinantní lidský „granulocyte-colony stimulating factor“, registrovaný přípravek: Neupogen, 300 nebo 480 µg v ampulce. Pegylovaný filgrastim, přípravek Neulasta, je novinkou s mnohem delším poločasem účinku.

3.1.2 Erythropoetin

Erythropoetin je hormon, který stimuluje tvorbu červených krvinek. Uměle vyrobený erythropoetin lze podávat nemocným, jejichž chudokrevnost je způsobena jeho absolutním nedostatkem (dialyzovaní nemocní s těžkým poškozením ledvin) nebo relativním nedostatkem (anémie chronických chorob, která je typická pro nemocné s nádorovými nemocemi). Rekombinantní technologií jsou připravovány celkem tři preparáty, erythropoetin alfa (přípravek Eprex) a erythropoetin beta (přípravek Recormon), které se liší pouze konfigurací oligosacharidů. Darbepoetin (přípravek Aranesp) je novou molekulou, která ještě účinněji stimuluje tvorbu červených krvinek než klasický erythropoetin.

3.2 Imunomodulační cytokiny

Zásadní průlom v léčbě maligních chorob byl očekáván od přípravy molekul, které ovlivňují imunitu (interferony, interleukin 2). Zkušenosti ukázaly, že jejich přínos pro určité diagnózy je nepochybný, ale není převratný.



Do praxe se z nich dostaly molekuly interferonů a interleukin-2.

3.2.1 Interferon alfa

Interferony jsou cytokiny, které interferují s množením virů v buňkách (odtud jejich název) a které mají další imunomodulační vlivy. V onkologii se v současnosti používá dominantně interferon alfa v relativně malém počtu indikací. Nejvýraznější a snad nejspěšnější indikace interferonu alfa jsou všechny myeloproliferativní nemoci. Zde se používá v monoterapii mnohdy jako iniciální léčba, která při léčebném úspěchu přechází do dlouhodobé udržovací léčby. To znamená, že pacienti si interferon alfa sami píchají s.c. obvykle každý druhý den či denně. Další hematologickou indikací je udržovací léčba v době remise u mnohočetného myelomu a případně u folikulárních lymfomů. Z velkého spektra solidních nádorů se v praxi používá pouze a jen u adenokarcinomu ledviny.

Interferon alfa má některé pravidelně se vyskytující nežádoucí účinky (bolesti svalů, horečka, dušnost, nevykonnost – prostě příznaky podobné chřipkovému onemocnění), které obtěžují nemocného v prvních týdnech aplikace. U některých lidí při pokračování léčby tyto nežádoucí účinky vymizí, u jiných nevymizí a jsou pak důvodem k ukončení léčby. Interferon alfa má také ale specifické pozdní nežádoucí účinky. Imunitu stimuluje nespecificky, nejen imunitu proti nádoru, a tak nemůže být překvapením, když po mnoha měsících léčby se objevují důsledky léčby ve formě autoimunitního poškození organismu (imunita působí proti tělu člověka). Nejčastějším nežádoucím účinkem je snížená funkce štítné žlázy, výjimečně jakékoliv další onemocnění vzniklé na základě reakce autoimunity. Třetím typem nežádoucích účinků je vliv na centrální nervový systém, který se projevuje nejčastěji depresemi a patologickou únavou.

Registrované přípravky: IntronA, Roferon, Pegintron inj.

3.2.2 Interleukin-2

Interleukin-2 (aldesleukin) stimuluje buňčnou obranu a zasahuje do imunitních dějů i na dalších místech. Interleukin-2 má v rámci standardní léčby maligních chorob velmi omezenou indikaci, kterou je opět na imunitní odpovědi závislý adenokarcinom ledviny. Léčba je opět dlouhodobá, v případě léčebné odpovědi až do relapsu nemoci a je podobně jako léčba interferonem alfa spojena s četnými

mi a pestrými nežádoucími účinky, které velmi snižují kvalitu života.

Registrovaný přípravek Proleukin.

3.3 Léčebně používané monoklonální protilátky

Oblast terapeuticky testovaných monoklonálních protilátek se stává v roce 2003 poměrně nepřehlednou. Proto v rámci této kapitoly uvedeme obecný úvod a pak připojíme výčet několika protilátek, které se již používají v rámci standardní léčby, nebo se velmi pravděpodobně budou brzy v rámci standardní léčby používat. Tím, že se protilátka naváže na nějaký antigen nádorové buňky, nastartuje imunologické procesy, které vedou ke zničení buňky, podobně jako kdyby se navázala na nějakou bakterii. Monoklonální protilátky však nabízejí ještě další možnosti léčebného využití. Je možné na ně navázat buněčný jed (toxin) nebo radioaktivní prvek a tak jejich účinek na nádorové buňky zesílit. Jejich účinek zobrazuje obrázek 1.

Myší monoklonální protilátky jsou obvykle východiskem pro vytvoření humanizované protilátky. Získávají se po stimulaci myšího imunitního systému vybranými antigeny. Myší protilátky jsou často používány v prvních fázích klinického výzkumu s cílem zodpovědět otázku, zda protilátka dosáhne léčebné odpovědi. Obecnou nevýhodou myších monoklonálních protilátek je skutečnost, že jde o cizorodou bílkovinu pro lidský organismus a ten

si ihned začne proti ní tvořit protilátky. Proto zvířecí protilátky se pro léčbu maligních nemocí nepoužívají.

3.3.1 Chimérické monoklonální protilátky

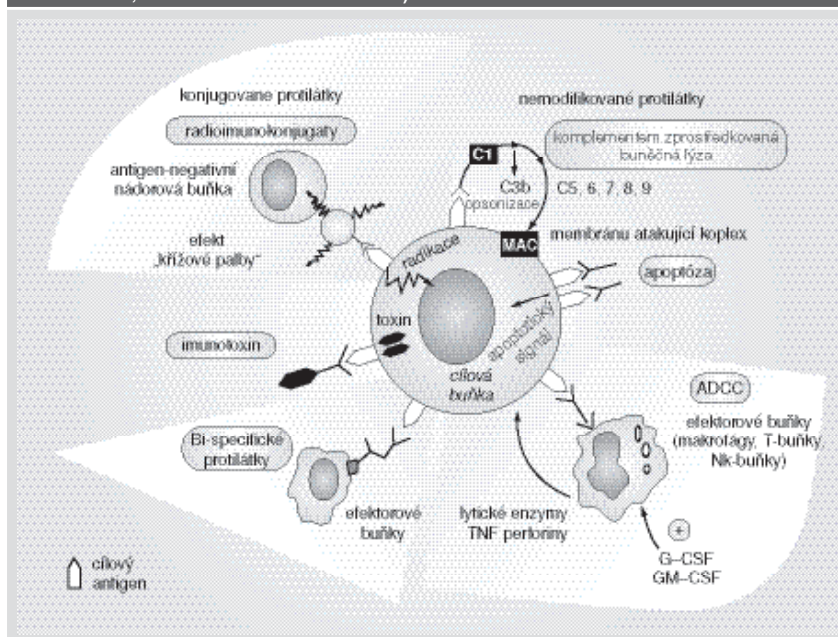
Objevení hybridomové techniky umožnilo téměř neomezenou produkci monoklonálních protilátek pro diagnostické, ale i léčebné účely. Principem tohoto postupu je vytvoření chimérických molekul, v níž ta malá část imunoglobulinu, zodpovědná za vazbu na antigen, je myšího původu, zatímco zbytek molekuly imunoglobulinu je původu lidského. Poznámka: chiméra je obluda z řeckých bájí, která měla hlavu zvířete a tělo člověka a podobně chimérická monoklonální protilátky mají základní tělo imunoglobulinu z člověka a pouze to nejdůležitější pro rozpoznání cizorodé látky, tvořené krátkým řetězcem bílkoviny (hlava chiméry) je ze zvířete.

Po aplikaci těchto chimérických protilátek se nevytvářejí protilátky, takže je možné je podat bez rizika závažné nežádoucí reakce.

3.3.2 Monoklonální protilátky, které jsou používány již několik let v rámci standardní léčby

- rituximab (přípravek Mabthera) – používá se u B lymfomů
- ibritumomab tiuxetan (přípravek Zevalin, není registrovaný) – používá se u B buněčných lymfoproliferací, jde o rituximab s na-

Obrázek 1. Schéma účinku monoklonálních protilátek (ADCC = antibody-dependent cell-mediated cytotoxicity; C = komplement; G-CSF = granulocyte colony-stimulating factor; GM-CSF = granulocyte-macrophage colony-stimulating factor; MAC = membrane attack unit; NK = natural killer; TNF = tumor necrosis factor)



vázaným radioaktivním prvem s beta zářením krátkého dosahu (řádově v mm)

- campath-1H (přípravek MabCampath) používá se pro léčbu chronické lymfatické leukemie
- protilátka proti epidermálnímu růstovému faktoru HER-2/neu – trastuzumab (přípravek Herceptin), tato protilátka se používá u karcinomu prsu.

Monoklonální protilátky registrované pro léčbu karcinomu rekta počínaje rokem 2004

3.3.3 Bevacizumab

Nádorové ložisko může bez cévního zásobení dosáhnout rozměru maximálně 1–2 mm. Pro růst nádoru je proto nezbytné, aby nádorové buňky produkovaly působky stimulující tvorbu cév – angiogenezu. Jedním z nejúčinnějších působků je takzvaný *vascular endothelial growth factor* – VEGF. Je to růstový faktor pro cévní endotelie, zvyšuje cévní propustnost, má hlavní podíl na vzniku fyziologické i patologické tvorby cév.

Rekombinantní humanizovaná monoklonální protilátka – anti-VEGF, nazvaná bevacizumab, firemním názvem Avastin, prošla nyní řadou klinických zkoušek fáze III. Uzavřené jsou klinické zkoušky u kolorektálního karcinomu. Přidání Avastinu k paliativní chemoterapii výrazně zvýšilo počet léčebných odpovědí a prodloužilo délku remise. Na základě těchto zkoušek schválila v USA agentura FDA bevacizumab pro léčbu metastatického kolorektálního karcinomu v rámci 1. linie chemoterapie.

Registrovaný preparát: Avastin

3.3.4 Cetuximab

Cetuximab je chimérická monoklonální IgG protilátka zaměřená proti receptoru epidermálního růstového faktoru (EGFR). Receptory pro epidermální růstový faktor jsou hojně zejména u epidermálních nádorů.

Přibližně 80 % pacientů s kolorektálním nádorem exprimuje ve zvýšené míře tento receptor. V klinických studiích vedlo přidání cetuximabu (přípravek Erbitux) k chemoterapii založené na irinotekanu ke zvýšení počtu klinických odpovědí. Cetuximab byl zaregistrován v EU v roce 2004.

Další vývoj léků na základě monoklonálních protilátek

Idea najít léčebně působící protilátky je testována mnoho let. Idea zde stále zůstává, zásadně se však v průběhu let změnil způsob výběru antigenů, proti nimž je tato protilátka vytvářena. V začátcích této éry bylo experimentální zvíře imunizováno homogenátem z nádoru a zjišťovalo se, na které nádorové antigeny organizmus nejvíce reaguje. V pozdějších letech byly rozpoznávány různé, s nádorem spojené antigeny, případně nádorovými buňkami exprimované CD antigeny a ty byly použity pro výrobu monoklonálních protilátek. Převrat zde zřejmě způsobí technologie genových čipů. Pomocí této technologie je možné ozřejmit ty geny, jejichž expresí se nádor zásadně liší od fyziologické tkáně a které mají zásadní význam pro růst nádoru. Proti produktům těchto genů pak budou vytvářeny monoklonální protilátky a testovány v klinické praxi.

Rozvoj monoklonálních protilátek a vůbec všech nových a drahých léků staví do popředí zásadní otázku: jak s těmito protilátkami a te-

dy i náklady na tyto protilátky v praxi naložit. Dle údajů z USA náklady na paliativní léčbu kolorektálního karcinomu se při použití nejmodernějších léků oproti standardní chemoterapii (5-fluorouracil a acidum folicum) zvýšily 340x, zatímco přežití pacientů s metastatickou chorobou pouze 2x.

Závěrem této kapitoly plně názvů léků musíme zdůraznit, že pouze u malého počtu nádorů mají tyto léky potenciál člověka zcela uzdravit. Velmi citlivé jsou některé nádory dětí, a proto je možné je léky zcela vyléčit.

V dospělém věku je relativně malý seznam maligních chorob, které může pouze medikamentózní léčba zcela vyléčit. Samotná medikamentózní léčba může vést k vyléčení u některých krevních maligních chorob a dále u seminomu, u některých germinálních tumorů a u trofoblastického karcinomu.

V ostatních případech dosáhne medikamentózní léčba pouze částečné zmenšení nádorů. Pořád tedy platí, i přes explozi farmakologických preparátů, že pro léčbu maligních chorob zůstává základním předpokladem k úspěchu léčby solidních nádorů jejich včasné rozpoznání, které umožňuje radikální léčbu. Radikální a včasné odstranění nádoru zůstává i přes velký pokrok farmakologické léčby tím nejdůležitějším pro uzdravení člověka.

prof. MUDr. Zdeněk Adam, CSc.
Interní hematologická klinika FN Brno
Jihlavská 20, 625 00 Brno
e-mail: z.adam@fnbrno.cz

Literatura

1. Adam Z, Vorlíček J, Koptíková J, a kol. Obecná onkologie. Praha, Grada 2003: 780 s.
2. Adam Z, Vorlíček J, Vaníček J, a kol. Diagnostické a léčebné postupy u maligních chorob. Praha, Grada 2004: 820 s.
3. Adam Z, Ševčík P, Vorlíček J, a kol. Nádorová kostní choroba, Praha, Grada 2005: 301 s.
4. Skříčková J, Babičková L. Ovlivnění receptoru pro epidermální růstový faktor – nová perspektiva v léčbě nemalobuněčného bronchogenního karcinomu. Stud. Pneumol. Phtiseol., 64, 2004; 3: 111–116.
5. Skříčková J, Pálková I, Špelda S, a kol. Některé aspekty v chemoterapii bronchogenního karcinomu. Vnitřní lékařství 47, 2001; 8: 561–567.
6. Skříčková J, Babičková L, Tomášková M. Perspektiva v léčbě nemalobuněčného bronchogenního karcinomu – ovlivnění receptoru pro epidermální růstový faktor. Vnitřní Lék., 2005 (doplňím do korektury celou citaci).

