

OMEZILO ZAVÁDĚNÍ TZV. CÍLENÉ LÉČBY VÝZNAM PROTINÁDOROVÉ CHEMOTERAPIE?

Pavel Klener

1. interní klinika 1. LF a ÚHKT, Praha

Protinádorová chemoterapie patří k základním metodám léčby nádorových onemocnění. Mechanismus jejího účinku je však nespecifický a postihuje i normální buňky a tkáně. Naproti tomu v posledních letech bylo objeveno větší množství specifických inhibitorů kancerogeneze, označovaných termínem cílená léčba, které znamenaly obohacení léčebných možností. Nejslibnějšími prostředky cílené léčby se zdají inhibitory proteinkináz a monoklonální protilátky. V tomto přehledu jsou shrnuty informace o širokém spektru používaných monoklonálních protilátek a o jejich významu pro léčbu různých maligních onemocnění. Jsou též zmíněna nově zaváděná cytostatika a jejich úloha pro možné kombinace s cílenou léčbou. Ačkoliv je cílená léčba přínosem, nemůže nahradit standardní protinádorovou chemoterapii. **Klíčová slova:** protinádorová chemoterapie, cílená léčba, monoklonální protilátky, nová cytostatika.

DID THE INTRODUCTION OF TARGETED THERAPY LIMIT THE IMPORTANCE OF CYTOSTATIC TREATMENT?

Anticancer chemotherapy is one of the basic methods for cancer treatment. However, its mechanism of action is not specific, and therefore it may cause a damage on a normal cells and tissues. On the other hand, in recent years, many specific inhibitors of cancerogenesis has been discovered. This so called targeted therapy significantly improved therapeutic outcome. The most promising seems to be inhibitors of proteinkinases and monoclonal antibodies. This review gives a detailed information of a broad spectrum of monoclonal antibodies, and compare its impact on the treatment of different malignancies. There is also mentioned the role of newly introduced cytotoxic drugs and their role for combination with targeted therapy. Although the targeted therapy is an effective contribution to the treatment results in oncology, it could in any case replaced the conventional chemotherapy.

Key words: anticancer chemotherapy, targeted therapy, monoclonal antibodies, new cytotoxic drugs.

Onkologie, 2008; 2(1): 33–37

Protinádorová chemoterapie patří dodnes přes všechny skeptické prognózy mezi základní metody protinádorové léčby. V posledním desetiletí se však do klinické praxe začaly zavádět nové léčebné modalit, které se pro svůj specifický účinek v různých fázích složitěho procesu kancerogeneze označují termínem cílená léčba (targeted therapy). Je pravda, že značnou nevýhodou klasické chemoterapie je nespecifický účinek, tj. omezení proliferčních pochodů a zvýšení citlivosti k apoptóze postihující i normální buňky a tkáně. To je pak příčinou nežádoucích účinků a z nich pramenícího omezení dostatečně účinné léčby. Cílená léčba však přes svou specifitu nemůže zatím protinádorovou chemoterapii nahradit, neboť v samostatném podání nepřináší – až na ojedinělé výjimky – lepší terapeutické výsledky. Nicméně zavedení metod cílené léčby lze považovat za významné obohacení našich léčebných možností. Spektrum modalit cílené léčby je mimořádně široké. Zahrnuje inhibici růstových faktorů, inhibici membránových a cytoplazmatických receptorů, inhibici transdukční kaskády blokádou různých tyrosinkináz, inhibici regulačních proteinů buněč-

ného cyklu, inhibici angiogeneze a metastazování, indukci apoptózy a diferenciace (12). Všechny tyto modalit jsou předmětem intenzivního experimentálního výzkumu. V klinické praxi se v současné době využívá zejména inhibice tyrosinkináz nízkomolekulárními látkami a dále účinku monoklonálních protilátek (2, 16). Současně se studují možnosti kombinace prostředků cílené léčby vzájemně i kombinace se standardní chemoterapií.

Monoklonální protilátky

Monoklonální protilátky představují významné obohacení léčebných možností u hematologických malignit. Od r. 1997, kdy americký FDA povolil první použití monoklonální protilátky k léčbě nádorových onemocnění, byl do klinické praxe zaveden větší počet protilátek a několik desítek nově připravených je předmětem klinického zkoušení.

První monoklonální protilátky zaváděné do klinické praxe jsou směřovány na povrchové buněčné znaky nádorových resp. lymfomových buněk. Vazba protilátky na buňky exprimující příslušný povrchový antigen usnadní rozpoznání buňky imunologickými

protinádorovými mechanizmy (cytotoxickými NK buňkami, makrofágy). Z cytotoxických buněk se uvolňuje perforin a granzym, které mají význam pro indukci apoptózy. Dalším mechanismem účinku monoklonálních protilátek je aktivace komplementu, jehož složky pak penetrují buněčnou membránou a mají cytolytický účinek. Většina používaných protilátek navíc zvyšuje účinnost protinádorové chemoterapie. Účinek monoklonálních protilátek se uplatňuje převážně na cirkulujících lymfocytech, kdežto lymfocyty v mízních uzlinách jsou méně citlivé.

V klinické praxi se používají protilátky čistě myší, chimerické, humanizované nebo čistě lidské. Rozdíl je znázorněn na obrázku 1. Kromě toho mohou být monoklonální protilátky konjugovány s radionuklidem či toxinem a slouží pak jako „nosič“ kancerostatice k jejímu dopravení do cílové tkáně.

Většina používaných monoklonálních protilátek je směřována proti povrchovým znakům a nachází uplatnění v léčbě hematologických onemocnění (8). Méně často jsou cíleny na iniciační etapu transdukční kaskády, tj. proti růstovému faktoru (ligandu) nebo proti extracelulární doméně membránových receptorů. Uplatní se pak i v léčbě solidních nádorů.

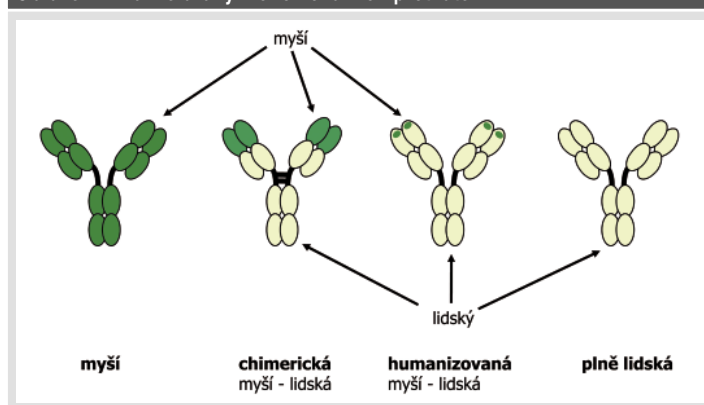
Lidské a myší monoklonální protilátky (tabulka 1)

Otatumab (HU-Max CD20) je lidská monoklonální protilátka anti CD20, která podle klinických studií jeví efektivitu i u nemocných s nehodgkinskými lymfomy, kteří přestali odpovídat na rituximab.

Tabulka 1. Lidské (mumab) a myší (momab) monoklonální protilátky

generický název	obchodní přípravek	cílová struktura	indikace
ofatumumab (Humax CD20)	–	CD20	NHL
zanolimumab (Humax CD4)	UltiMab	CD4	mycosis fungoides, T-lymfomy
iratumumab	–	CD30	Hodgkinův lymfom
ibritumomab tiuxetan	Zevalin	CD20	NHL
tositumomab	Bexxar	CD20	NHL
NHL – nehodgkinské lymfomy			

Obrázek 1. Různé druhy monoklonálních protilátek



Výhodná se zdá jeho kombinace s fludarabinem a cyklofosfamidem (19). Protože B-lymfocyty hrají důležitou roli i v patogenezi revmatoidní artritidy, začalo se s jeho testováním i v léčbě tohoto onemocnění. Dávkování není ještě ustáleno, jedno z doporučených schémat doporučuje jako vstupní dávku 300 mg a podávání dalších dávek po 1 000 mg 1x týdně.

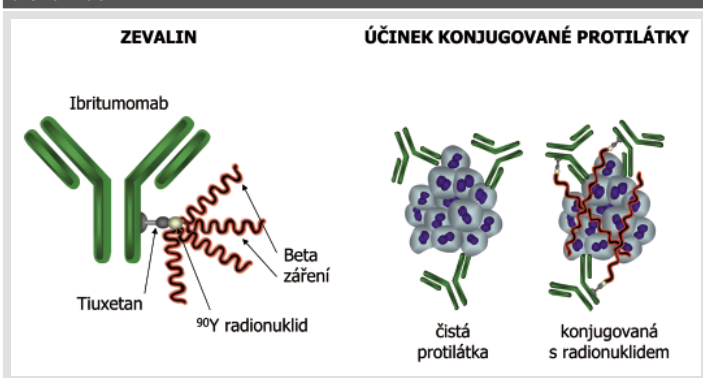
Zanolimumab (HU-Max CD4) – (UltiMab) je další z lidských monoklonálních protilátek, která je určena pro léčbu kožních T-lymfomů, zejména mycosis fungoides nereagující na bexaroten. Dále jeví účinnost u Sézaryho syndromu a zkouší se i u nekožních T-lymfomů exprimujících CD4 (angioimunoblastický lymfom nebo T-velkobuněčný lymfom). Podává se v dávkách 560–980 mg u 70 kg pacienta 1x týdně po 12 týdnů. Odpověď byla zaznamenána u 42 % nemocných exprimujících CD4. Léčba se dobře toleruje, z nežádoucích účinků byly nejčastější trombocytopenie, hypertermie a hypotenze (9).

Iratumumab je protilátka anti CD30, která se zkouší v léčbě Hodgkinova lymfomu a jiných CD30 pozitivních lymfomů.

Ibritumomab tiuxetan (Zevalin) je myší IgG1 monoklonální protilátka konjugovaná s yttriem ⁹⁰Yt. Používá se i v ČR k léčbě ne Hodgkinských lymfomů (NHL). Protilátka se naváže na lymfocyt v obvodové krvi i v lymfatické tkáni uzlin a jiných lymfatických orgánů (tonzily, střevo). Efektivní poločas zářiče je 30 hod. Beta záření poškozuje okolní buňky a působí vznik volných radikálů (6). Proniká až do vzdálenosti 11,9 mm (obrázek 2). Tiuxetan je chelační látka, která váže nejen yttrium, ale též indium ¹¹¹In, které může být využito k imunoscintigrafii a posouzení rozsahu uzlinového postižení. Existují různé algoritmy aplikace, v návaznosti na podání rituximabu, dávka je zpravidla 0,4 mCi (14,8 MBq) při normálním počtu destiček, jinak je nutno dávku redukovat.

Tositumomab (Bexxar) je rovněž myší IgG2-lambda protilátka konjugovaná s jodem ¹³¹I, s analogickou indikací i účinností jako ibritumomab, v ČR není dostupná. Radionuklid vyzařuje gama záření, poločas je 8 dní.

Obrázek 2. Schematické znázornění účinku protilátky konjugované s radionuklidem



Chimerické protilátky (tabulka 2)

Rituximab – jde o chimerickou monoklonální protilátku anti CD20, jejíž zavedení do klinické praxe bylo skutečným převratem v léčbě NHL. Kombinace s chemoterapií zlepšila léčebné výsledky jak u folikulárních lymfomů, tak i u difúzních velkobuněčných lymfomů (20). Kromě NHL má rituximab uplatnění i v léčbě Waldenstromovy choroby, chronické lymfatické leukemie a některých autoimunitních chorob. Léčba se dobře toleruje, v poslední době byla opakovaně popsána aktivace některých virových infekcí v souvislosti s léčbou rituximabem (zejména HBV a CMV) (1).

Galiximab je chimerická (makak-lidská) protilátka anti CD80, jež se osvědčila v léčbě relabujících a rezistentních folikulárních NHL. Podává se nitrožilně v dávce 250–500 mg/m² týdně x 4. Kombinace s rituximabem potencuje terapeutický účinek (3).

Lumiliximab je chimerická protilátka (makak-lidská) anti CD23. Tento antigen je exprimován téměř na všech buňkách chronické lymfatické leukemie. Kromě aktivity zprostředkované komplemtem a ADCC byl prokázán stimulační účinek na apoptózu, neboť snižuje expresi bcl-2 a aktivuje kaspázy

3 a 9. Má synergní účinek s rituximabem a posiluje efektivitu chemoterapie (fludarabin + cyklofosfamid). Zdá se slibným prostředkem pro léčbu chronické lymfatické leukemie.

SGN-30 je chimerická monoklonální protilátka anti CD-30, která je určena k léčbě Hodgkinova lymfomu. Ke zhodnocení její efektivnosti chybí dosud výsledky na početnějších souborech nemocných.

Humanizované protilátky (tabulka 3)

Alemtuzumab (Mab Campath) humanizovaná IgG1 kappa monoklonální protilátka proti antigenu CD 52, který je exprimován na povrchu T i B lymfocytů, ale nenachází se na povrchu hematopoetických kmenových buněk. Alemtuzumab je účinný u chronické lymfatické leukemie rezistentní na chemoterapii. Pokles buněk CD4+ a CD8+ má za následek poruchu imunity. Doporučuje se proto profylaxe infekcí antibiotiky. Je méně efektivní na vypuzení leukemických buněk ze sekundárních lymfatických orgánů, ale je účinný u buněk s defektem p53 rezistentních k chemoterapii. Hodí se pro léčbu minimální reziduální choroby. Vzhledem k efektu alemtuzumabu na

Tabulka 2. Chimerické (ximab) monoklonální protilátky

generický název	obchodní přípravek	cílová struktura	indikace
rituximab	Mabthera	CD20	NHL
galiximab	Primatized	CD80	NHL
lumiliximab	–	CD23	CLL
SGN-30	–	CD30	Hodgkinův lymfom

NHL – ne Hodgkinské lymfomy
CLL – chronická lymfatická leukemie

Tabulka 3. Humanizované (zumab) monoklonální protilátky

generický název	obchodní přípravek	cílová struktura	indikace
alemtuzumab	Mab-Campath	CD52	CLL
apolizumab	Remitogen	HLA-DR	NHL
sipilizumab	–	CD2	T-lymfomy
epratuzumab	Lympho-Cide	CD22	NHL
gemtuzumab ozagamycin	Mylotarg	CD33	AML
lintuzumab	–	CD33	AML
daclizumab	Zenapax	IL-2R	prevence GVHR
atlizumab	Actemra	IL-6	Castelmannova choroba plazmocytom

AML – akutní myeloidní leukemie
GVHR – graft versus host reaction (reakce štěpu proti hostiteli)

T-lymfocyty i na normální populaci T- a B-buněk exprimujících CD52 přináší léčba zvýšené riziko oportunních infekcí, zejména riziko aktivace cytomegalovirové infekce. Zdá se, že podkožní aplikace má nižší toxicitu než aplikace nitrožilní.

Apolizumab (Remitogen) reaguje s beta řetězcem HLA-DR. HLA antigen II. třídy je silně exprimován během diferenciaci B-buněk a hraje roli při jejich proliferaci. Nachází se na buňkách různých typů lymfomů, zejména velkobuněčných. V klinické praxi se zkouší též jeho konjugovaná forma s navázaným jodem ¹³¹I (Oncolym).

Siplizumab je anti CD2 monoklonální IgG1-kappa protilátka. Antigen CD2 je exprimován na T-lymfocytech a NK-buňkách. Protilátka se tedy uplatní především v léčbě T-buněčných leukemií a lymfomů (4).

Epratuzumab (LymphoCide) je monoklonální protilátka anti-CD22. Antigen je exprimován na povrchu zralých B-lymfocytů a v cytoplazmě pro-B a pre-B lymfocytů. Po vazbě protilátky je komplex rychle internalizován, což se jeví výhodné pro konjugaci s radionuklidem ¹³¹I. Podává se 1x týdně 210 mg/m² v nitrožilní infuzi.

Daclizumab (Zenapax) protilátka proti antigenu CD25, který je exprimován na aktivovaných lymfocytech. Současně jde o protilátku proti interleukinu 2 (IL-2). Využívá se spíše tohoto druhého účinku protilátky a zkouší se proto zejména jako imunosupresivum k profylaxi rejekční reakce po transplantacích. Studuje se též účinek této protilátky v léčbě roztroušené sklerózy.

Gentuzumab ozagamycin (Mylotarg) rekombinantní humanizovaná monoklonální protilátka anti-CD33 konjugovaná s protinádorovým chemoterapeutikem kalicheamycinem izolovaným z *Microspora calichensis*. Po internalizaci protilátky se uvolní cytotoxický kalicheamycin. Mylotarg se používá k léčbě akutní myeloidní leukemie v 1. relapsu, kde navodí až 30 % odpovědi. Doporučená dávka je 9 mg/m² ve 2hodinové infuzi. Tolerance léčby je většinou dobrá, z nežádoucích účinků je nejčastější myelosuprese, horečka a nevolnost.

Lintuzumab (Zamyl) je humanizovaná protilátka anti-CD33 určená k léčbě akutních leukemií, ale její efektivita dosud nebyla zhodnocena na početnějších souborech nemocných (5).

Altizumab (Actemra) je protilátka proti receptoru pro IL-6. Tento pleiotropní cytokin má významnou roli v patogenezi některých hematologických onemocnění, a to zejména Castelmannovy choroby a mnohočetného myelomu. Řada klinických studií dokládá účinnost altizumabu, ústup adenomégalie, normalizaci laboratorních nálezů. Dávkování je různé, např. 10 mg/kg i.v. týdně po 12 měsíců nebo 2,4–8 mg každé 2 týdny po 6 měsíců. Z nežádoucích

Tabulka 4. Monoklonální protilátky ovlivňující transdukční kaskádu a proces apoptózy

generický název	obchodní přípravek	cílová struktura	indikace
protilátky ovlivňující transdukční kaskádu			
bevacizumab	Avastin	VEGF	kolorektální karcinom, jiné solidní nádory
trastuzumab	Herceptin	HER-2/neu	karcinom prsu
cetuximab	Erbix	EGFR	karcinom kolorekta
panitumumab	Vectibix	EGFR 1, EGFR 2	karcinom kolorekta
pertuzumab	Omnitarg	inhibice HER dimerizace	prostata, ovarium
ertumaxomab	Rexomun	HER CD 3	karcinom prsu
protilátky indukující apoptózu			
mapatumumab	–	TRAIL-1R	různé nádory
lexatumumab	–	TRAIL-2R	dtto

Tabulka 5. Nově zaváděná cytostatika

generický název	obchodní přípravek	indikace
bendamustin	Trenada	NHL, CLL
homoharingtonin	Ceflatonin	CLML
clofarabin	Evoltra	ALL
troxacitin	Troxatyl	ALL
5-azacytidin	Vidaza	MDS
2'-deoxy-5-azacytidin	Decitabin	MDS
vorinostat (SAHA)	Zolinza	kožní T-lymfomy
pemetrexed	Alimta	mezotheliom
pralatrexat	Propel	NHL
vinflunin	Javlor	karcinom prsu, plíc
ixabepilon	Ixempra	karcinom moč. měchýře
anagrelid	Xagrid, Thromboreductin	trombocytémie
tretinoin	Vesanoid	APL
arsentrioxid	Trisenox	APL
thalidomid*)	Myrin	plazmocytoz, MDS
lenalinomid*)	Revlimid	plazmocytoz, MDS
actimid*)	–	MDS

*) jde o látky s komplexním imunomodulačním účinkem

NHL – ne Hodgkinské lymfomy
CLL – chronická lymfatická leukemie
ALL – akutní lymfoblastická leukemie
MDS – myelodysplastický syndrom
APL – akutní promyelocytární leukemie

účinků se popisuje přechodná leukopenie, únava a horečky (15).

Monoklonální protilátky s přímým účinkem na transdukční kaskádu a apoptózu

Jak bylo zmíněno, monoklonální protilátky mohou účinně blokovat i tzv. transdukční kaskádu nebo proces apoptózy přímým účinkem. Lze je totiž použít k inhibici ligandů (růstových faktorů) nebo k blokádě extracelulární domény receptoru (tabulka 4).

V léčbě solidních nádorů se již používá monoklonální protilátka proti endoteliálnímu růstovému faktoru VEGF (*bevacizumab-Avastin*). Je účinným inhibítozem angiogeneze (10). Základní indikací byl kolorektální karcinom, kde se ukázala výhodná nejen kombinace s chemoterapií, ale např. i s cetuximabem. Postupně se indikace rozšiřují, neboť zvýšená angiogeneze provází i většinu dalších solidních nádorů (zejména karcinom ledviny, karci-

nom prsu). Patologická novotvorba cév má význam i v patogenezi hematologických malignit, a lze proto předpokládat, že by se bevacizumab mohl uplatnit i v hematologii.

Monoklonální protilátky blokující extracelulární domény receptorů se využívají v léčbě různých solidních nádorů. *Trastuzumab (Herceptin)* je humanizovaná rekombinantní protilátka proti receptoru HER-2/neu, který patří do rodiny receptorů pro epidermální růstový faktor (erb-b2). Protože až u 30 % nemocných s karcinomem prsu se nachází zvýšená exprese HER-2/neu, našla tato protilátka uplatnění právě v této indikaci, tj. u pacientek s vysokou expresí HER2/neu a amplifikací erb-B2. V ČR je trastuzumab již řadu let používán a v odborném tisku bylo o něm opakovaně referováno (10, 17). *Cetuximab (Erbix)* je rekombinantní chimerická protilátka cílená proti receptorům epidermálního růstového faktoru (EGFR, resp. EGFR1/HER) s předpokládanou účinností u nádorů zvýšeně exprimujících tyto

Tabulka 6. Modifikované formy některých cytostatik

generický název	obchodní přípravek	indikace
liposomální formy		
daunorubicin	Daunoxom	AML
doxorubicin	Myocet	karcinom prsu
tretinoin (ATRA)	Atragen	APL
vinkristin	Marquibo	Hodgkinův lymfom, NHL
pegylované formy		
doxorubicin (liposomální)	Caelyx, Doxil	Kaposiho sarkom
peg-asparagináza	Oncaspar	ALL
vazba na bílkovinu		
paklitaxel	Abraxane	karcinom prsu
vazba na polyglutamát		
paklitaxel	Xydis, Xyotax	karcinom prsu

AML – akutní myeloidní leukémie
 APL – akutní promyelocytární leukémie
 ALL – akutní lymfoblastická leukémie
 NHL – ne Hodgkinské lymfomy

receptory (13). V praxi se uplatňuje v léčbě kolorektálního karcinomu u nemocných, u nichž se imunohistochemicky prokáže exprese EGFR. Může být podáván samostatně, nebo v kombinaci s chemoterapií (většinou s irinotecanem). Předpokládá se, že může být užitečný i v léčbě dalších solidních nádorů exprimujících EGFR. Podává se jedenkrát týdně, iniciační dávka je 400 mg/m², další dávky 250 mg/m² v nitrožilní infuzi. Tolerance je dobrá, z nežádoucích účinků se popisuje hypersenzitivní reakce, dušnost a kožní změny. *Panitumomab (Vectibix)* je lidská monoklonální protilátka IgG2 s vysokou afinitou k EGFR. Jeví účinnost u metastazujícího kolorektálního karcinomu (14). Ukazuje se, že je účinný i v léčbě nemocných neodpovídajících na cetuximab, což se vysvětluje současnou bloádou receptorů EGFR 1 i EGFR2. *Ertumaxomab (Rexomun)* je nově zaváděná bispecifická monoklonální protilátka anti-HER2 a anti CD3. Zkouší se v léčbě karcinomu prsu.

Pro hematologii i léčbu solidních nádorů se zdá perspektivní využití monoklonálních protilátek k indukci apoptózy. K dispozici a v klinickém zkoušení jsou zatím 2 protilátky, *Mapatumumab* – agonistická protilátka pro receptor TRAIL-R 1 a *lexatumumab* pro receptor TRAIL-2. Aktivací těchto receptorů se spustí apoptotická kaskáda a zejména aktivace kaspázy 3, která je finálním efektem pro apoptotický proces. Předběžně doporučené dávky pro mapatumumab činí 10 mg/kg každé 2 týdny. Účinnost těchto agonistických protilátek se dramaticky zvyšuje v kombinaci s inhibitory histon-deacetylázy.

Posílení cílené terapie chemoterapií ukazuje na významný podíl cytostatické léčby na dosažení léčebného efektu. I když přírůstek nových cytostatik je značně omezen, přece byla do klinické praxe zavedena některá nová (či staronová) chemoterapeutika (tabulka 5). Za zvláštní zmínku stojí látky,

kteří se od ostatních cytostatik poněkud liší svým mechanismem účinku. Působí epigenetické úpravy DNA metylací nebo acetylací (7). Inhibicí metylace účinkuje *5-azacytidin (Vidaza)* a *2'-deoxy-5-azacytidin (Decitabin)*, z inhibitorů histon-deacetylázy se zkouší SAHA (suberoylanilide hydroxamic acid), jejíž generický název je *vorinostat (Zolinza)*. Kromě vorinostatu se zkouší i další inhibitory histon-deacetylázy jako např. kyselina valproová (Valproate) používaná dosud jako antiepileptikum, nebo panobinostat či belinostat. S uvedenými inhibitory je však zatím málo zkušeností. Praktické uplatnění vorinostatu, 5-azacytidinu a 2'-deoxy-5-azacytidinu se dosud nachází zejména v hematologii, v léčbě myelodysplastického syndromu a některých NHL (20). Za výhodu těchto inhibitorů lze považovat potenciaci účinku klasických cytostatik i některých monoklonálních protilátek a vliv na omezení mnohočetné lékové rezistence. V klinickém zkoušení se testuje *vinflunin (Javlor)*, derivát vinorelbinu, u něhož výrobce deklaruje nižší toxicitu. Zkouší se ve stejných indikacích jako vinorelbin, tj. zejména u karcinomu prsu a plic. *Ixabepilon (Ixempra)* je nově zaváděné cytostatikum ze skupiny epothilonů. Stabilizuje mikrotubuly, podobně jako taxany (18). První příznivé výsledky byly popsány u karcinomu močového měchýře a u metastazujícího karcinomu prsu rezistentního na taxany. Podobné účinky má i *patupilon (EPO906)*, u něhož byly zjištěny i radiosenzibilizační účinky.

Nově zaváděným cytostatikem je též pralatrexat (Propel) doporučovaný k léčbě ne Hodgkinských lymfomů.

Do klinické praxe se zavádějí také modifikované formy základních cytostatik, kde tato modifikace přispívá ke zvýšení efektivity a snížení toxicity. Je to především vazba na lipozomy nebo na polyetylen glykol (tabulka 6). Ačkoliv byly tyto výhody v praxi potvrzeny, většímu rozšíření brání jejich vysoká cena.

Z liposomálních konjugátů se používají hlavně antracykliny, u nichž je výhodou snížená kardiotoxicita. Adriblastin je k dispozici jak ve formě liposomální, tak v kombinované vazbě na polyetylen glykol a lipozomy. Kombinovaná forma (Caelyx) má poněkud odlišnou distribuci, zejména kožní, a je vhodná např. k léčbě Kaposiho sarkomu, kdežto čistě liposomální forma (Myocet) má distribuci podobnou mateřské substanci a hodí se k léčbě solidních nádorů. Novinkou jsou i přípravky s vazbou cytostatika na bílkovinný nosič, mezi něž patří např. abraxan. První výsledky ukázaly u karcinomu prsu až dvojnásobnou protinádorovou účinnost proti mateřské substanci.

Nadějná se zdá i vazba protinádorových chemoterapeutik na vodorozpustný polymerní nosič. Konjugát jeví zvýšenou účinnost, nižší systémovou toxicitu a vyšší intracelulární koncentraci. Selektivitu účinku lze zvýšit „směrováním“ konjugátu např. monoklonální protilátkou. Tato metoda se vyvíjí v Mikrobiologickém ústavu AV ČR a v Ústavu makromolekulární chemie AV ČR. Jako nosiče se používá N-(2-hydroxypropyl) metakrylamid (HPMA), na nějž je oligopeptidickou vazbou navázáno cytostatikum (např. antracyklin). Tato vazba zaručuje neúčinnost konjugátu během transportu v cévním řečišti a možnost intracelulární degradace účinkem lysozomálních enzymů.

Přes tyto novinky jsou perspektivy klasické chemoterapie značně omezené. Nově zaváděné prostředky cílené léčby však v žádném případě význam protinádorové chemoterapie neomezují. Právě naopak, experimentální práce i klinické zkušenosti ukázaly, že kombinace obou modalit je výhodná jak pro posílení účinnosti chemoterapie, tak pro větší efektivitu prostředků cílené léčby.

*Práce byla podpořena výzkumným záměrem
 VZ MSM0021620808.*

prof. MUDr. Pavel Klener, DrSc.
 1. interní klinika VFN
 U nemocnice 2, 128 08 Praha 2
 e-mail: pavel.klener@ruk.cuni.cz

Literatura

1. Aksoy S, Harpuoglu H, Kilickap S et al. Rituximab-related viral infections in lymphoma patients. *Leuk. Lymphoma* 2007; 48: 1307–1312.
2. Bayes M, Rabasseda X, Prous JR. Gateways to clinical trials. *Methods Find Exp. Clin. Pharmacol.* 2007; 29: 231–245.
3. Czuczman MS, Thall A, Witzig TE et al. Phase I/II study of galiximab, an anti-CD80 antibody, for relapsed or refractory follicular lymphoma. *J. Clin. Oncol.* 2005; 23: 4390–4398.
4. Fanale MA, Younes A. Monoclonal antibodies in the treatment of non-Hodgkin's lymphoma. *Drugs* 2007; 67: 333–350.
5. Feldman EJ, Brandwein J, Stone R et al. Phase III randomized multicenter study of a humanized anti-CD33 monoclonal antibody, Lintuzumab, in combination with chemotherapy, versus chemotherapy alone in patients with refractory or first relapsed acute myeloid leukemia. *J. Clin. Oncol.* 2005; 23: 4110–4116.
6. Fing-Bennett DM, Thomas K. 90Y-ibritumomab tiuxetan in the treatment of relapsed of refractory B-cell non Hodgkin's lymphoma. *J. Nucl. Med. Technol.* 2003; 31: 61–68.
7. Ghoshal K, Bai S. DNA methyltransferases as targets for cancer therapy. *Drugs today (Barc.)*; 43: 395–422.
8. Hajdúch M, Michálek J, Papajík T et al. Monoklonální protilátky v onkologii, Praha: Mediforum, 2000.
9. Kim Y, Duvic E, Obitz E et al. Clinical efficacy of zanolimumab (HuMax-CD-4): Two phase 2 studies in refractory cutaneous T-cell lymphoma. *Blood*, 2007; 109: 4655–4662.
10. Klener P. Klinická onkologie. Praha: Galén Karolinum, 2002.
11. Klener P. Bevacizumabum. *Remedia* 2005; 15: 312–315.
12. Klener P. Cílená terapie v onkologii. *Postgrad. Med.* 2007; 9: 128–134.
13. Labianca R, La Verde N, Garassimo MC. Development and clinical indication of cetuximab. *Intj. Biol. Markers* 2007; 22 (Suppl 4): 40–46.
14. Messersmith WA, Hidalgo M. Panitumomab, a monoclonal antiepidermal growth factor receptor antibody in colorectal cancer: another one or one? *Clin. Cancer Res* 2007; 13: 4664–4666.
15. Nishimoto N, Sasi M, Shima Y et al. Improvement in Castelman's disease by humanized anti-interleukin 6 receptor antibody therapy. *Blood* 2000; 95: 56–61.
16. Sharkey RM, Goldenberg DM. Targeted therapy of cancer: New prospects for antibodies and immunoconjugates- *CA Cancer J. Clin.* 2006; 56: 226–243.
17. Skállová A, Vaněček T, Losan F et al. Detekce HER. 2/neu u karcinomu prsu. *Čas. lék. čes.* 2003; 142: 93–98.
18. Tabernero TE, Fornieri M, Conté P et al. Phase II clinical trial of ixabepilone (BMS-247550), an epothilone analogue in patients with taxane-resistant metastatic breast cancer. *J. Clin. Oncol.* 2007; 25: 3399–3406.
19. Teeling JL, French RR, Cragg MS et al. Characterization of new human CD20 monoclonal antibodies with potent cytolytic activity against non-Hodgkin lymphomas. *Blood* 2004; 104: 1793–1800.
20. Trněný M, Klener P. Deset let od úspěšného zavedení první monoklonální protilátky (rituximabu) do léčby lymfomů. *Čas. lék. čes.* 2007; 146: 578–585.
21. Xu WS, Parmigiani RB, Marks PA. Histone deacetylase inhibitors: molecular mechanisms of action. *Oncogene* 2007; 26: 5541–5552.