

# Využití imunoterapie v dětské onkologii

MUDr. Viera Bajčiová, CSc.

Klinika dětské onkologie FN Brno

V současnosti lze vyléčit standardní léčbou (chemoterapií, radioterapií) většinu onkologicky nemocných dětí. Limitujícím faktorem zůstává její těžká akutní toxicita a pozdní následky. Pokroky v poznání biologie nádorů a technické pokroky vedly k prudkému rozvoji imunoterapie v onkologii. V dětské onkologii má imunoterapie jisté zpoždění, ale iniciální klinické studie s imunoterapií prokazují dobrou toleranci a slibné výsledky. Další studie s imunoterapií jako součástí standardní léčby jsou nutné.

**Klíčová slova:** imunoterapie, dětské nádory, monoklonální protilátky, vakciny, buněčná terapie.

## The use of immunotherapy in pediatric oncology

Currently the most children with cancer can be cured with standard treatment (chemotherapy, radiotherapy). The only limiting factor is its severe acute toxicity and late adverse events. Advances in understanding of tumor biology and new technologies have led to the rapid development of immunotherapy in oncology. In pediatric oncology immunotherapy has some delay, but the initial clinical trials with immunotherapy shows a good tolerance and promising results. Further clinical studies with immunotherapy as a part of standard treatment are needed.

**Key words:** immunotherapy, pediatric cancer, monoclonal antibodies, vaccines, cell therapy.

Onkológia (Bratisl.), 2014; roč. 9(1): 34–38

## Úvod

Dětská onkologie dosáhla v posledních třiceti letech dramatických výsledků s poklesem mortality onkologicky nemocných dětí o více než 50 %. V současnosti pět let přežívá více než 85 % dětských onkologických pacientů. Tento úspěch byl dosažen především zavedením chemoterapie a multimodální léčby na základě přesně definovaných léčebných protokolů platných na mezinárodní úrovni, ale taky zlepšením podpůrné péče a léčby akutních komplikací protinádorové léčby. V nemalé míře se na zlepšení přežívání podílí i organizace péče o dětské onkologické pacienty s centralizací do dětských onkologických center (obrázek 1).

Tyto úspěchy mohou vést k domněnce, že v dětské onkologii není nutné hledat nové možnosti a způsoby léčby. Nicméně po období dramatických úspěchů a prudkém vzestupu

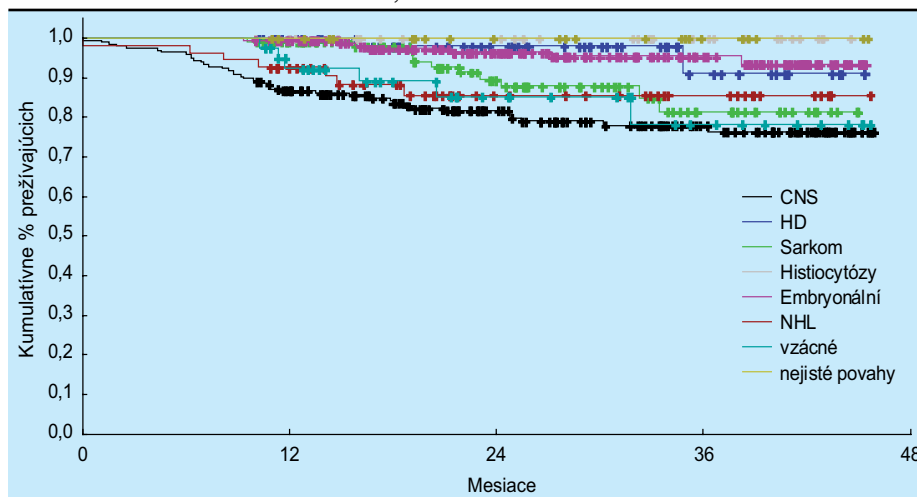
křivky přežívání bylo v posledních deseti letech dosaženo určité plateau a stále existuje 15–20% dětí, u kterých nedokážeme zvrátit nepříznivý průběh jejich nemoci. Dosud se zásadně ne zlepšily výsledky léčby neuroblastomů vysokého rizika, metastatických sarkomů měkkých tkání, kostí či některých vysoce rizikových nádorů CNS (1, 2, 3). Pro tyto nádory je nutné hledat nové možnosti a strategie léčby.

Dalším limitujícím faktorem efektivní cytotoxické chemoterapie a radioterapie v dětské onkologii zůstává její závažná pozdní toxicita (ovlivnění růstu, orgánová toxicita, endokrino-patie, neurokognitivní změny, poruchy fertility a v neposlední řadě sekundární malignity). Tyto faktory mohou vést nejen ke snížení kvality života, ale i k pozdním (přesto předčasným) úmrtím u „vyléčeného“ dětského onkologického pacienta.

Vztah mezi imunitním systémem a malignitou je komplexní. Dlouho je známý fakt, že pacienti s primárním imunodeficitem nebo imunodeficitem sekundárním (nejčastěji po transplantaci orgánů) mají vyšší incidenci maligních onemocnění. Onkologický pacient je imunosuprimován již v čase prezentace malignity ještě před zahájením onkologické léčby. Příčiny imunosuprese u onkologického pacienta (a nejen dětského) jsou multifaktoriální (malnutrice, poškození slizničních bariér, dlouhodobé centrální žilní katetry atd). Následně k tomu přistupuje imunosupresivní onkologická léčba (v pediatrii dávkově intenzivní s dramatickou deplecí neutrofilů a monocytů, deplecí CD4+ buněk) dále prohlubující imunodeficit (4, 5, 6). I když je dětský organizmus v mnoha ohledech nezralý, děti všeobecně tolerují agresivní chemoterapii lépe než starší adolescenti a dospělí. Imunosuprese s deplecí T buněk asociovaná s podáním chemoterapie je u nich kratší než u starší populace (4).

Jedním z nejstarších způsobů protinádorové léčby podporujících imunitní odpověď organismu je operace, a to zlepšením poměru sil mezi objemem nádoru a objemem efektivních složek imunitního systému. Významné objevy v biologii nádorů a pokroky v technologiích vedly v posledních letech k dramatickému rozvoji protinádorové imunoterapie jako specifické léčebné modality (2). Hlavním cílem imunoterapie v onkologii všeobecně je rozpoznat nádor, zaktivovat imunitní systém ve prospěch obrany organismu a nádor eliminovat.

**Obrázek 1.** Přežívání solidních nádorů a lymfomů u dětí v ČR



## Struktura imunitního systému

Lidský imunitní systém se skládá ze 2 složek:

**a) vrozená imunita (nespecifická, přirozená)** představuje první obrannou linii organismu. Tvoří jí mechanické bariéry (kůže, sliznice dýchacích cest, zažívacího traktu a močových cest), dále efektorové buňky vrozené imunity (neutrofilové, makrofágy, dendritické buňky, NK buňky, bazofily) a proteiny komplementu. Jednou z příčin, že nádor obchází mechanismy vrozené imunity a tudíž není organizmem včas rozpoznán, je fakt, že mnohé nádory mají sníženou nebo nulovou expresi hlavního histokompatibilního komplexu třídy I, a proto jsou pro organizmus „neviditelné“ (2, 6, 7). Aktuálně se studuje vztah a interakce mezi zánětem a procesem karcinogeneze, především u karcinomů v onkologii dospělého věku, kde chronický zánět může vést ke vzniku nádoru (například hepatocelulární karcinom). Byly prokázány 2 třídy makrofágů jako efektorových buněk vrozené imunity, a to makrofágy M1 (tzv. pro-inflamatorní) a M2 (anti-inflamatorní, tumor asociované). M2 makrofágy jsou obvykle nalezeny v hypoxických částech nádorové tkáně a produkují různé imunopresivní cytokiny. M2 makrofágy byly hojně nalezeny v dětských rychle proliferujících nádorech, takže lze předpokládat, že hrají jistou roli v růstu a progresi dětských typů nádorů (5).

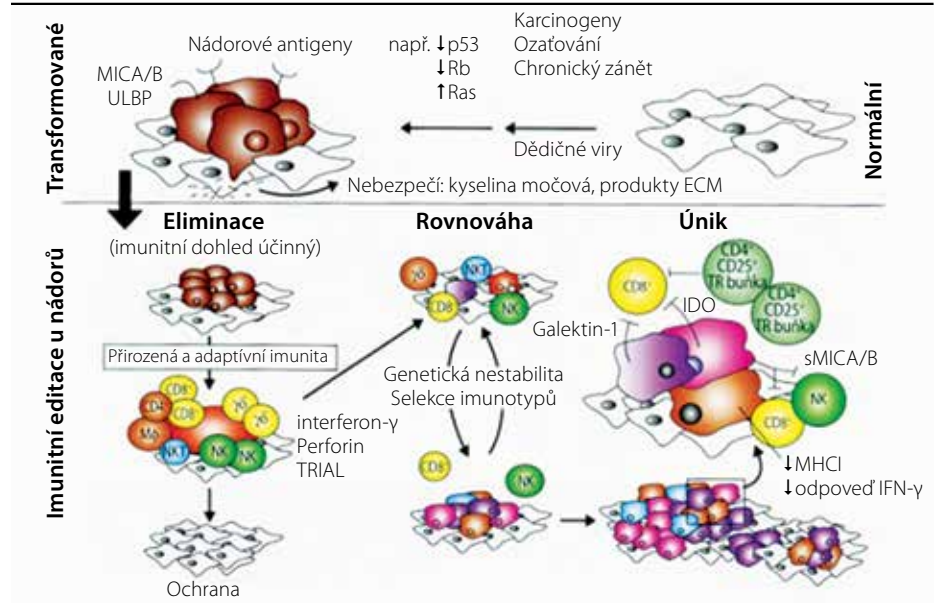
**b) získaná (adoptivní) imunita (specifická)** se rozvíjí v čase jako reakce na specifický antigen. V raném dětském věku je získaná imunita nezralá. Jejimi hlavními efektorů jsou hlavně B-lymfocyty, CD4+ pomocné T lymfocyty a CD8+ cytotoxické T-lymfocyty. Pro účinnou imunitní odpověď je důležitý fakt, že lymfocyty, které na svém povrchu exprimují receptory pro nejrůznější antigeny, se začnou po rozpoznání příslušného antigenu prudce množit (klonální expanze). T-lymfocyty napadají antigeny přímo (buněčná imunitní odpověď), B-lymfocyty reagují tvorbou protilátek (humorální imunitní odpověď) (2).

**c) vztah nádoru a imunitního systému** je velmi složitý a dynamický proces. Nádory jsou heterogenní tkáň složená nejen z nádorových buněk, ale i buněk stromatu. Na svém povrchu mají řadu antigenů a receptorů, které se mohou v čase měnit (6). Tlumivé účinky nádoru na imunitní systém (tzv. imunitní editace) a jednotlivé etapy rozvoje nádoru ve vztahu k imunitnímu systému jsou znázorněny na obrázku 2.

## Imunoterapie v dětské onkologii

Imunoterapie je velmi perspektivní možností protinádorové léčby. Imunologické metody v boji proti nádoru se zaměřují na a) zvýšení imunogenicity nádorových buněk a dělají je

**Obrázek 2.** Interakce mezi nádorem a imunitním systémem (Dunn GP et al: The immunobiology of cancer immunosurveillance and immunoeediting. *Immunity* 2008; 21: 137-148)



tak rozpoznatelné pro efektorové buňky, b) aktivaci imunitního systému nositele nádor-asociovanými cílovými antigeny a c) potlačení nádor-asociovaných supresorických buněk (2). Mezi faktory limitující efekt imunoterapie patří heterogenita cílových antigenů a především nepoměr mezi objemem nádoru a relativním nedostatkem efektorových buněk v nádoru. V dětské onkologii imunoterapie zatím nepatří mezi základní léčebné modality.

**Aktivní imunoterapie** vede k specifické imunitní odpovědi na vhodně aplikované nádorové antigeny v různých formách. Vytváří paměťovou imunitní odezvu. Mezi hlavní způsoby aktivní imunoterapie patří protinádorové vakcíny.

**Pasivní imunoterapie** znamená dodávání již hotových imunitních efektorových mechanismů (monoklonální protilátky, allogenní transplantace hematopoetických kmenových buněk, interleukiny, interferon, tumor necrosis faktor) (5, 7, 8).

## I. Monoklonální protilátky

V poslední dekádě nastal přímo dramatický vzestup rozvoje monoklonálních protilátek (mAb) používaných v onkologii. Na rozdíl od dospělé onkologie je v dětské onkologii tento rozvoj méně výrazný, v současnosti v rámci National Cancer Institute (NCI) probíhá 31 klinických studií fáze 1 a 2 s mAb v dětské onkologii.

Mechanismus účinku monoklonálních protilátek je založen na blokování povrchových signálních receptorů a tím jejich funkční neutralizaci (8, 9). Jejich použití předpokládá přítomnost a identifikaci tumor specifického antigenu na

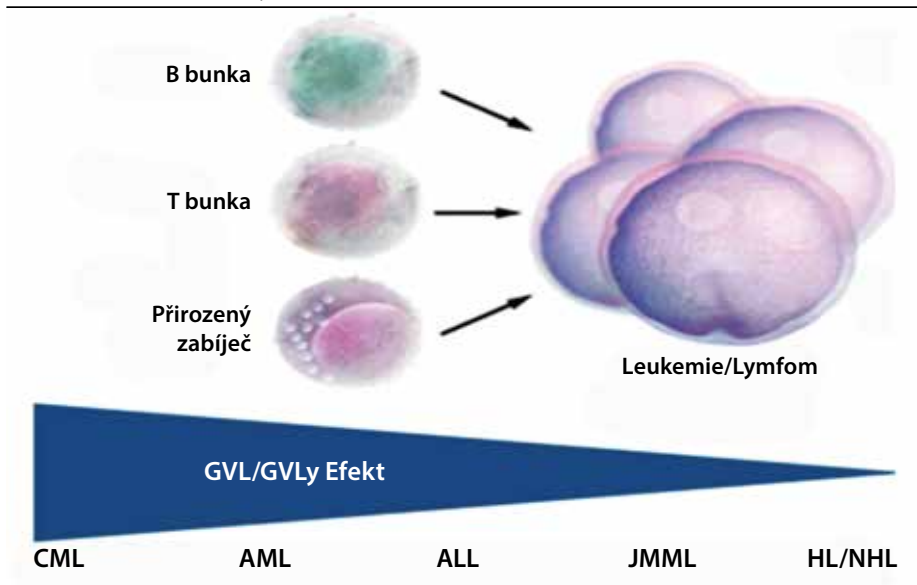
povrchu nádorové buňky nebo cirkulujícího antigenu či ligandu. Pro efektivní cílenou léčbu monoklonální protilátkou proto musí být splněny 2 podmínky – povrchový antigen musí být nádor specifický a jeho exprese na povrchu nádorové buňky musí být dostatečně vysoká (2, 5). Mezi další mechanismy účinku monoklonálních protilátek s protinádorovým účinkem patří cytolyza cestou aktivace komplementu, aktivace na protilátkách závislé buněčné cytotoxicity, zmírnění nádorem indukované imunoprese (aktivace vlastních imunitních buněk nositele zablokováním CTLA4 molekuly či PD-1) a „non-tumor“ cíle v heterogenní tkáni nádoru (stromální fibroblasty, VEGF, či již dříve zmiňované tumor infiltrující makrofágy – TIM) (2, 4, 8, 9).

Ve snaze o zvýšení protinádorového účinku mAb se na ně navazují další látky, vznikají tak tzv. konjugované mAb. Tyto fungují jako nosiče pro aktivní látku, která je na ně navázána. Jde například o cytotoxické látky (gemtuzumab ozogamicin), toxiny (pseudomonádový exotoxin, ricin), cytokiny (anti disialogangliosid GD2/IL-2) nebo radioizotopy (EF8 -131I konjugát sGD2) (2, 9, 10).

**Rituximab** je chimerická mAb (anti CD20) na povrchu B lymfocytů. Působí cytolyzu B lymfocytů, indukuje apoptózu B buněk a zvyšuje chemosenzitivitu. V dětské onkologii je součástí kombinované léčby – immunochemoterapie. V dětském věku byl stále rituximab používán v tzv. off label indikacích (relaps non-Hodgkinova lymfomu a leukémie, u hematologických non-maligních onemocnění v léčbě autoimunitní hemolytické anemie, chronické idiopatické trombocytopenické purpury (ITP) či hemofilie s pozitivním inhibitorem a systémového lupus

**Tabulka 1.** Monoklonální protilátky v dětské onkologii

Název	cílová struktura	indikace	studie
Rituximab	CD20	B-NHL, B-ALL, OMA syndrom	fáze 3
Denosumab	RANKL	OBN	fáze 2
Nimotuzumab	EGFR	DBSG	fáze 2
GD2disialogangliosid		HR-NBL	fáze 3
Ipilimumab	CTLA4	MM, rezistentní dětské solidní nádory	fáze 2
Vemurafenib	BrafV600E	BRAF pozit. MM	fáze 1
Bevacizumab	VEGF	tumory CNS metastatické STS	fáze 3 fáze 3
Trastuzumab	HER-2	HER-2 pozit OS, synoviální sarkom	fáze 2
Gemtuzumab Ozogamicin	CD33	1. relaps AML,	fáze 3
Cetuximab	EGFR	nádory ORL oblasti, CRC	-
Alemtuzumab	CD52	T-ALL, CLL, CTLC	fáze 3
Epratuzumab	CD22	B-NHL, relaps B-ALL	fáze 2
Brentuximab vedotin	CD30	3. linie léčby Hodgkinova lymfomu	fáze 1/2
Blinatumomab	CD19/CD3	B-NHL, relapsed B-ALL	fáze 1
Lexatumumab	TRAIL	refrakterní solidní nádory, sarkomy	fáze 1
Bortezomib		rekurentní/refrakterní AML	fáze 2
IMC-A12	IGF-1	refrakterní solidní nádory, sarkomy	fáze 2

**Obrázek 3.** GvL efekt (zdroj - 25)

erythematos) (11, 12). V současnosti je rituximab v řadě zemí v dětské onkologii součástí indukční fáze léčby 1. linie u B-non Hodgkinova lymfomu (B-NHL), zralé B-ALL. Rovněž je standardní léčbou 1. linie EBV indukovaného lymfoproliferativního onemocnění po transplantaci, 1. linií léčby opsoklonus-myoklonus syndromu (OMA) u neuroblastomu (1, 2, 4, 5, 9, 13, 14).

**Bevacizumab** (anti VEGF mAb) je součástí léčby metastatických sarkomů měkkých tkání, metastatického Ewingova sarkomu, studie fáze III léčby nádorů CNS vysokého rizika (embryonální supratentoriální nádory, high-grade gliomy). Rovněž je efektivní u low-grade gliomů u dětí s neurofibromatosou typ I (9, 15, 16, 17). Bevacizumab v kombinaci s metronomickou léčbou dosáhl významnou terapeutickou odpověď u refrakterních a rekurentních solidních nádorů dětského věku, u kterých není k dispozici žádná další léčba vyšší

priority a u nádorů s vysokým rizikem časného relapsu. Nízké dávky chemoterapie zvýší imunogenitu nádoru a společně s bevacizumabem zvyšují antiangiogenní efekt léčby (18).

**Denosumab** (anti RANKL mAb) je indikován u refrakterních, progredujících a metastatických obrovskobuněčných nádorů kostí, ve studii fáze II byla dosažena terapeutická odpověď až v 86% (19, 20).

**Nimotuzumab** (humanizovaná mAb anti EGFR) je testován u difúzních pontinních gliomů a gliomů mozku velmi vysokého rizika. Má antiproliferativní, antiangiogenní, pro-apoptotický účinek. Rovněž funguje jako radiosenzitizér (21, 22).

**Ipilimumab** (anti CTLA4) CTLA4 je klíčová molekula negativní regulace u získané imunitní odpovědi. CTLA4 je exprimován na povrchu T lymfocytů, má významnou v roli v kontrole autoimunity. Aktivace CTLA4 vede k utlumení aktivity T-lymfocytů. Blokáda CTLA4 inhibuje tento

supresivní signál a zvyšuje tak imunitní odpověď zprostředkovanou T lymfocyty. V dětské onkologii je ipilimumab součástí studie fáze II v léčbě metastatického a progredujícího maligního melanomu a rezistentních nádorů dětského věku (neuroblastom, sarkomy měkkých tkání) (2, 3, 9, 23).

U typického nádoru dětského věku neuroblastomu je velmi slibnou **monoklonální protilátka proti gangliosidu G2** (neuroektodermálnímu antigenu). Indikací pro anti GD2 monoklonální protilátku je neuroblastom vysokého rizika IV. klinického stadia po autologní transplantaci hematopoetických kmenových buněk (1. generace antiGD2) nebo spolu s navázanými růstovými faktory či interleukinem -2 (IL-2) (2. generace anti GD2). V současnosti je k dispozici již 3. generace anti GD2 terapeutik ve formě CARs (1, 2, 3, 7, 9, 13, 24).

V posledním roce je velká pozornost věnována protilátkám proti receptoru PD-1/PD-L1 (programmed death receptor) – plně humanizovaná mAb **nivolumab**. Cílem je zesílit protinádorovou odpověď T-lymfocytů narušením interakce mezi inhibičním receptorem PD-1 na T-lymfocytech a PD-L1 exprimovaným na nádorových buňkách. V dospělé onkologii probíhají studie fáze III s nivolumabem v léčbě renálního karcinomu, nemalobuněčného karcinomu plic a 2. linie léčby metastatického maligního melanomu. V dětské onkologii je v přípravě studie fáze I a II (25, 26).

Přehled monoklonálních protilátek používaných v dětské onkologii je v tabulce 1.

## II. Buněčná imunoterapie

Buněčná imunita je zprostředkována CD4+ a CD8+ T-lymfocyty. V dětské onkologii je tento způsob imunoterapie realizován 2 způsoby.

### a) Allogenní transplantace kmenových buněk hematopoézy, GvL efekt

Allogenní transplantace kmenových buněk (SCT) představuje jednu z nejstarších metod buněčné imunoterapie v dětské onkologii, především v léčbě hematologických malignit. Graft versus leukemia (GvL) efekt zprostředkovaný dárčovskými cytotoxickými T-lymfocyty (NK buňkami) je jedním z nejlepších příkladů významu imunitního systému v boji proti nádoru. GvL je závislý na typu leukemie (CML>AML>ALL), buněčnosti a množství T-lymfocytů ve štěpu (T deplece štěpu je spojena s vyšším rizikem relapsu), přítomnosti reakce štěpu vůči hostiteli (GvHD), objemu nádoru u hostitele v čase převodu a správném načasování transplantace. Tak jako u jiných způsobů imunoterapie, nejlepší GvL efekt je dosažen ve stadiu MRD (2, 3, 4, 5) (obrázek 3).

Obdobnou metódou je infúze lymfocytů dárcu (donor lymphocyte infusion, DLI), která dosáhla až v 70% kompletní remise u chronické myeloidní leukémie. V současnosti probíhají klinické studie s haploidentickou SCT s KIR-mismatched NK buňkami u dětských leukemií i solidních nádorů (2, 3, 5, 7, 27).

### b) Protinádorové vakcíny

Cílem protinádorové vakcíny je vystimulování a aktivace vlastního imunitního systému hostitele proti antigenům nádoru. Imunologická tolerance indukovaná nádorovými antigeny není absolutní a lze ji překonat specifickou imunizací antigen prezentujícími buňkami (APC buňky). Dětské onkologické pacienti jsou obvykle po intenzivní chemoterapii hluboce lymfopeniční, a tedy nelze dosáhnout žádaný efekt protinádorové vakcíny pro nízký počet efektorových buněk. I když protinádorové vakcíny nevyvolají dostatečný terapeutický efekt u měřitelné nádorové masy pro nepříznivý poměr mezi velikostí nádoru a efektorovými mechanismy imunitního systému, jejich podání ve stadiu minimální reziduální nemoci (MRD) po ukončení intenzivní protinádorové léčby v období imunologické restituace organismu se jeví jako optimální – tzv. „konsolidační imunoterapie“ (2, 3, 4, 5, 8, 9, 28).

Nádorové vakcíny v dětské onkologii toho času nejsou součástí standardní léčby, non-randomizované klinické studie proběhly u celé řady solidních dětských nádorů (rekurentní high-grade gliomy mozku, maligní melanom, rekurentní sarkomy měkkých tkání, neuroblastom vysokého rizika, Ewingův sarkom) prokázaly dobrou toleranci, ale, bohužel, pouze nesignifikantní odpověď nádoru. Dalším problémem je, že imunologický efekt vakcíny je pomalý, což je problematické hlavně u proliferačně vysoce aktivních dětských nádorů. V současnosti probíhá v USA 14 klinických pediatrických studií fáze I a II s protinádorovou vakcínou (3, 5, 7, 23, 28).

Z komerčně dostupných protinádorových vakcín je v dětské onkologii a široké dětské a adolescentní populaci používaná anti HPV vakcína v prevenci karcinomu krčku děložního či u jinak neřešitelných recidivujících papilomatóz hrtanu (29, 30).

## III. Aktivace vrozené imunity

Imunoterapie v podobě aktivace vrozené imunity je v dětské onkologii teprve v začátcích a informace jsou limitovány. V dospělé onkologii nejdříve používaným způsobem aktivace vrozené imunity je aplikace **BCG vakcíny** u karcinomu močového měchýře (2). V dětské onkologii se tento typ nádoru nevyskytuje, ale probíhá kli-

nická studie fáze I s BCG a antiidiotypovou mAb A1G4 u progredujících neuroblastomů vysokého rizika (3).

**MTP-PE** (lipidový muramyl tripeptid fosfatyletanolamin) aktivuje monocyty a makrofágy, při jejichž aktivaci se uvolňují cytokíny (IL2, IL7, IL8, TNF). Efekt MTP-PE závisí od počtu makrofágů v nádoru. Podání MTP-PE u nemetastatického osteosarkomu vedlo ke zlepšení 5-ti letého přežití (5-ti leté přežití v ramenu s MTP-PE 53% versus 40% v ramenu bez MTP-PE). Výsledky studie fáze 3 u osteosarkomu s plicními metastázami prokázaly prodloužení intervalu do progresu, ale nebylo dosaženo statisticky významné prodloužení celkového přežití (3, 4, 5, 31, 32).

## V. Cytokíny a růstové faktory

Cytokíny hrají klíčovou roli v regulaci imunitního systému – stimulují imunitní odpověď proti cizorodému antigenu a regulují odpověď nositele ve spektru od cytotoxické po imunotolerantní reakci (7).

**Interferon  $\alpha$  (IFN)** je produkován lymfocyty, makrofágy a dendritickými buňkami jako primární odpověď na virovou infekci. V dětské onkologii je pegylovaný INF součástí léčby devastujících progredujících hemangiomů, plexiformních neurofibromů u dětí s neurofibromatosou typu I. Je součástí standardní léčby 1. linie u maligního melanomu, renálního karcinomu, obrovskobuněčného nádoru kostí nebo low grade neuroendokrinních nádorů (3, 5, 23). Rovněž je součástí imunoterapie relapsu Hodgkinova lymfomu po autologní SCT (13). Recentně vyhodnoceno rameno s pegylovaným IFN  $\alpha$  v rámci studie EURAMOS nesplnilo očekávání a nevedlo ke zlepšení výsledků u metastatického osteosarkomu.

**Interleukin-2 (IL2)** je součástí standardní terapie renálního karcinomu a maligního melanomu v dospělé onkologii. Očekávaný efekt nebyl splněn u dětských typů nádorů (5). U neuroblastomu vysokého rizika po autologní SCT spolu s anti GD-2 mAb a GM-CSF prokázal zlepšení a prodloužení času do progresu (7, 9).

**GM-CSF** je obvykle podáván v průběhu standardní cytotoxické chemoterapie na zkrácení období útlumu krvetvorby a tím zkrácení období těžkého imunodeficitu. Klinická studie s inhalací GM-CSF u plicních metastáz osteosarkomu nesplnila své očekávání (3, 4, 33). V kombinaci GM-CSF a protinádorové vakcíny může vést ke zvýšení účinku vakcinace cestou hromadění dendritických buněk v místě vakcinace (5).

**Tumor necrosis faktor alfa (TNF)** je cytokín akutní fáze produkován makrofágy. Je

popsán jistý efekt TNF alfa u rekurentního Ewingova sarkomu, Wilmsova nádoru nebo sarkomů měkkých tkání, ovšem jeho aplikace je spojena se systémovou toxicitou, která limituje jeho podání v dětské onkologii (3, 5).

## Závěr

Od prvního využití mechanismů imunitního systému v léčbě nádorů dětského věku (Coleyův toxin v roce 1922) uběhlo již 91 let (9, 13). Současná protinádorová léčba založená především na cytotoxické chemoterapii je sice efektivní ve většině případů, ale za vysokou cenu pozdních následků.

Zavedení imunoterapie (s výjimkou transplantace kmenových buněk hematopoézy) do léčebného algoritmu zhoubných onemocnění v dětském věku má ve srovnání s onkologií dospělého věku zpoždění téměř 10 let. Tento časový rozdíl je způsoben nejen odlišnými, věkově specifickými tzv. dětskými typy nádorů, ale především nízkou incidencí dětských nádorů a vysokou efektivitou protinádorové léčby (1).

Dětské nádory patří v populaci mezi vzácné typy onemocnění a tudíž není zájem ze strany farmaceutických firem realizovat klinické studie zaměřené na dětské onkologické pacienty. Akademické klinické studie jsou často jedinou možností použití nových léků v dětské onkologii (1). Jejich realizaci na mezinárodní úrovni komplikují často rozdílné legislativní předpisy v jednotlivých zemích Evropské unie a v České republice v praktické rovině legislativa, která klade na akademické non-profitní klinické studie stejné (především finanční) nároky jako na studie organizované farmaceutickými firmami.

Imunoterapie je efektivní léčebná modalita, význam které v dětské onkologii kromě slibného terapeutického efektu potencuje její dobrá tolerance, absence pozdní toxicity a urychlení rekonstituce imunitního systému po absolvování standardní cytotoxické onkologické léčby. V dětské onkologii se standardní léčbou podaří dostat většinu nádorů do stadia MRD, kdy je efekt imunoterapie nejprokazatelnější. Proto klinické studie s použitím konsolidační imunoterapie především u solidních nádorů vysokého rizika projektovány pro dětský věk jsou v nejbližších letech nezbytné.

## Literatura

1. Mackall CL. In search of targeted therapies for childhood cancer. *Front Ped Oncol* 2011;1:18.
2. Wayne AS, Capitini CHM, Mackall CL. Immunotherapy of childhood cancer: from biologic understanding to clinical application. *Curr Opin Pediatr* 2010;22(1):2–11.

3. Capitini CHM, Mackall CI, Wayne AS. Immune-based therapeutics for pediatric cancer. *Expert Opin Biol Ther* 2010;10(2):163–178.
4. Mackall CL, Sondel PM. Tumor immunology and pediatric cancer. Chapter 5 in Pizzo. *Poplack textbook of pediatric oncology*. 6th edition. Lippincot: 2011:97–120.
5. Mackall CL, Arceci RJ. Immunotherapeutic targeting in children. *Medscape reference, Drugs, Disease and Procedures*, March 2012. Available from [www: <http://emedicine.medscape.com/artikle/991158-overview>](http://www.medscape.com/artikle/991158-overview).
6. Hatina J. Imunologie nádorů – současný stav a poznatky z 1. mezinárodní konference základní a klinické imunogenomiky. Část I. Interakce nádoru a imunitního systému. *Klinická onkologie* 2005;4:119–125.
7. Navid F, Armstrong M, Barfield RC. Immune therapies for neuroblastoma. *Cancer Biol Ther* 2009;8(120):874–882.
8. Hatina J. Imunologie nádorů – současný stav a poznatky z 1. mezinárodní konference základní a klinické imunogenomiky. Část II. Protinádorová imunoterapie. *Klinická onkologie* 2005;4:126–133.
9. Grupp SA, Verneris M, Sondel PM, et al. Immunotherapy for pediatric cancer. *Biol Blood Marrow Transplant* 2008;14(1Suppl):33–43.
10. Cwiertka K, Trojanec R, Špačková K, et al. Terapeutické monoklonální protilátky v onkologii. *Klin Farmakol Farm* 2004;18:165–170.
11. Borker A, Choudhary N. Rituximab. *Indian Pediatr* 2011;48(8):627–632.
12. Plosker GL, Figgitt DP. Rituximab: a review of its use in non-Hodgkin's lymphoma and chronic lymphocytic leukaemia. *Drugs* 2003;63(8):803–843.
13. Eckschlager T. Má imunoterapie své místo v současné dětské onkologii? *Klinická onkologie* 2003;Suppl:125–126.
14. Meyer-Wentrup F, De Zwart V, Bierings M. Antibody therapy of pediatric B-cell *Lymphoma*. *Frontiers Oncol* 2013;3:1–8.
15. Dasgupta T, Haas-Kogan DA. The combination of novel targeted molecular agents and radiation in the treatment of pediatric gliomas. *Front Oncol* 2013;3:110.
16. Minturn JE, Fisher MJ. Gliomas in children. *Curr Treat Options Neurol* 2013;15(3):316–327.
21. Barone A, Rubin JB. Opportunities and challenges for successful use of bevacizumab in pediatrics. *Front Oncol* 2013;3:92:1–12.
28. Zapletalova D, Andre N, Deak L, et al. Metronomic chemotherapy with the COMBAT regimen in advanced pediatric malignancies: a multicentre experience. *Oncology* 2012;82(5):249–260.
19. Biermann JS. Updates in the treatment of bone cancer. *J Nation Compr Cancor Network* 2013;11(5 Suppl):681–683.
20. Thomas DM. RANKL, denosumab, and giant cell tumor of bone. *Curr Opin Oncol* 2012;24(4):397–403.
21. MacDonald TJ, Aguilera D, Kramm CM. Treatment of high-grade glioma in children and adolescents. *Neuro-Oncology* 2011;13(10):1049–1058.
22. Lam C, Bouffet E, Bartels U. Nimotuzumab in pediatric glioma. *Future Oncol* 2009;5(9):1349–1361.
23. Nikolaou VA, Stratigos AJ, Flaherty KT, et al. Melanoma: new insight and new therapies. *J Invest Dermatol* 2012;132:854–863.
24. Pardone K, Bernhardt B, Stickland B. Targeted immunotherapy for high-risk neuroblastoma – the role of monoclonal antibodies. *Ann Pharmacother* 2013;47(2):210–218.
25. Reichert JM. Which are the antibodies to watch in 2013? *Landes Bioscience* 2013;5(1):1–4.
26. Menzies AM, Long GV. New combinations and immunotherapies for melanoma: latest evidence and clinical utility. *Ther Adv Med Oncol* 2013;5(5):278–285.
27. Labelle JL, Cunningham JM. Stem cell transplant as an immunomodulatory tool for children with hematologic malignancies. *ASCO Educ Book* 2013;347–352.
28. Shah AH, Bregy A, Heros DO, et al. Dendritic cell vaccine for recurrent high grade gliomas in pediatric adult subjects: clinical trial protocol. *Neurosurgery* 2013;72:17–18.
29. Zimet GD, Buffler P. Prevention of human papillomavirus-related diseases: impediments to progress. *Prev Med* 2013;57(5):407–408.
30. Mudry P, Vavrina M, Mazanek P, et al. Recurrent laryngeal papillomatosis: successful treatment with human papillomavirus vaccination. *Arch Dis Child* 2011;96:476–477.
31. Chou AJ, Kleinerman ES, Krailo MD et al. Addition of muramyl tripeptide to chemotherapy for patients with newly diagnosed metastatic osteosarcoma: a report from the Children's Oncology Group. *Cancer* 2009;115(22):5339–5348.
32. Anderson PM, Tomaras M, McConnell K. Mifamurtide in osteosarcoma – a practical review. *Drugs Today* 2010;467(5):327–337.
33. Orentas RJ, Lee DW, Mackall CL. Immunotherapy targets in pediatric cancer. *Front Oncol* 2012;2:1–10.



**MUDr. Viera Bajčiová, CSc.**  
Klinika dětské onkologie FN Brno  
Černopolní 9, 613 00 Brno  
[vbajciova@fnbrno.cz](mailto:vbajciova@fnbrno.cz)