

# Protinádorová imunita

MUDr. Ján Lakota, CSc.<sup>1,2</sup>, MUDr. Milan Žuffa, CSc.<sup>3</sup>

<sup>1</sup>Ústav experimentálnej onkológie, Slovenská akadémia vied, Bratislava

<sup>2</sup>Onkologický ústav svätej Alžbety, Bratislava

<sup>3</sup>Interné oddelenie, NsP Liptovský Mikuláš

Protinádorová imunita predstavuje komplexný súbor reakcií, ktoré organizmus človeka používa proti nádorom. Obsah pojmu imunologický dozor prešiel za posledné desaťročia výraznými zmenami. Charakterizácia nádorových antigénov umožnila pochopiť princípy možnej protinádorovej odpovede. Samotné obranné mechanizmy nádorov proti útoku imunitného systému sú dnes predmetom skúmania a predstavujú v súčasnosti cieľ imunoterapie nádorov. Zaujímavým a málo prebádaným fenoménom je aj spontánna regresia nádorov. Poznanie princípov a samotných dráh pri tomto fenoméne by umožnilo terapiu nádorov postavenú na dosiaľ nepoznaných základoch.

**Kľúčové slová:** protinádorová imunita, imunitný systém, nádorové antigény.

## Antitumor immunity

Antitumor immunity represents a complex collection of reactions used by human organism against tumors. During last decades the content of the concept of immune surveillance has been largely developed and changed. The characterization of tumor antigens brought us the understanding of the possible principles of the immune antitumor activity. The defence mechanisms of the tumors against the immune system attack(s) are today investigated and are an interesting target for therapy. An interesting, nevertheless, rather unknown phenomenon is the spontaneous regression of tumors. The elucidation of the pathways of this phenomenon would possibly open a new modality in the tumor therapy.

**Key words:** antitumor immunity, immune system, tumor antigens.

## Úvod

Nádorové ochorenia predstavujú celosvetovo jednu z najčastejších príčin morbiditu a mortality u dospelých ako aj u detí. Letalita nádorov je spôsobená ich nekontrolovaným rastom v normálnych tkanivách. Nádorový rast zdravé tkanivo poškodzuje a znefunkčňuje. Maligný fenotyp nádorov odzrkadľuje poruchy v bunkovej proliferácii, rezistencii nádorových buniek proti apoptóze, ich schopnosti invadovať do hostiteľského tkaniva, metastázovať do vzdialených miest organizmu a schopnosť uniknúť imunitnej kontrole či obrane imunitného systému hostiteľa.

Paul Ehrlich už v roku 1908 vyhlásil, že hostiteľský organizmus pre nádor je nie kultivačným médiom. Hypotézu imunitného dozoru – ID (immune surveillance) navrhol Burnet v päťdesiatych rokoch minulého storočia. Táto hypotéza postuluje, že imunitný systém (vrodenej ako aj získanej imunity) je schopný rozpoznať a zničiť klony transformovaných buniek predtým, ako z nich vzniknú nádory, respektíve zlikvidovať nádory po tom, keď už vznikli. Existencia ID bola explicitne potvrdená zvýšenou incidenciou nádorov pri imunokompromitovaných pacientoch. Dnes sa táto hypotéza nahrádza hypotézou imunoeditácie – IED, niekedy nazývanou hypotézou troch E (elimination, equilibrium, escape) (1). Pri tejto hypotéze je možné priradiť hypotézu ID len prvej fáze vývoja nádoru – eliminácii (eli-

mination). V nej sú všetky premaligne a maligne bunky imunitným systémom zničené. Druhá fáza rovnováha (equilibrium) je najdlhšia. Môže trvať aj desaťročia. Predstavuje nepretržitú interakciu imunitného systému s heterogénnou, geneticky málo stabilnou populáciou nádorových buniek. Túto populáciu napriek rozličným nádorovým fenotypom imunitný systém permanentne rozpoznáva a likviduje. V dôsledku pokračujúcich mutácií vznikajú nové a nové fenotypy nádorových buniek. V tomto štádiu nádor nespôsobuje svojmu hostiteľovi nijaké ťažkosti. V tretej fáze nastáva únik (escape) nádoru. Môže sa uskutočniť až vtedy, keď vzniknú nové rezistentné fenotypické klony, ktoré imunitný systém nie je schopný rozpoznať a odstrániť. Druhá možnosť je, že imunitný systém už nemá dostatočnú kapacitu na to, aby ich všetky včas odstránil. Týmto spôsobom vznikne terminálna fáza nádorového procesu, ktorá je charakterizovaná agresívnym rastom primárneho nádoru. Sprievodným javom sú metastázy do celého organizmu.

Existencia špecifickej protinádorovej imunity implikuje, že nádory musia exprimovať antigény, väčšina ktorých je imunitným systémom rozpoznávaná ako organizmu cudzia (2). Na jednoduchost uvedieme jednotlivé skupiny a zástupcov každej z nich. Sú to:

1. Produkty mutovaných onkogénov a nádor supresorových génov (mutovaný onkogén ras (cca 10 % karcinómov) a mutovaný pro-

Onkológia (Bratisl.), 2015; roč. 10(2): 111–115

dukt supresorového génu p53 (cca 50 % všetkých nádorov).

2. Nemutované, ale overexprimované produkty onkogénov (HER2/Neu pri karcinóme prsníka a iných karcinómoch).
3. Mutované formy bunkových génov, ktoré sa nepodieľajú v tumorigenéze (mutované proteíny v melanóme).
4. Produkty génov, ktoré sú „tiché“, teda neexprimované vo väčšine normálnych tkanív (nádorové/testikulárne antigény exprimované v melanómoch a vo viacerých karcinómoch, normálne sa exprimujú najmä v testes a placente).
5. Normálne neonkogénne proteíny, ktoré sa overexprimujú v nádorových bunkách (tyrozínáza).
6. Produkty onkogénnych vírusov (E6 a E7 proteín papilomavírusu, EBNA-1 proteín EBV vírusu).
7. Onkofetálne antigény (CEA, alfa-fetoproteín).
8. Glykolipidy a glykoproteíny (GM2, GD2 pri melanómoch).
9. Diferenciačné antigény, ktoré sa nachádzajú v pôvodnom tkanive (PSA pri karcinóme prostaty, CD20 pri B bunkových lymfómoch).

Áké sú možnosti imunitnej odpovede hostiteľa proti nádoru?

Sú to:

- a) **T lymfocyty.** Kľúčovým „hráčom“ sú CD8+ cytotoxické lymfocyty (CTL). Schopnosť

CTL efektívne zabíjať nádorové bunky sa potvrdila opakovane a dávno. CTL usku-točujú surveillance rozpoznávaním a za-bíjaním potenciálne nádorových buniek, ktoré exprimujú časti proteínov nádorových antigénov spojených s MHC I molekulami. Nádorovo špecifické CTL je možné izolovať priamo z nádorov pacientov. Je dokázané, že prognóza pacienta s nádorom (napríklad kolorektálny karcinóm) je priaznivejšia v tom prípade, čím viac CTL je prítomných priamo v nádore. Úloha CD4+ helperových je menej jasná. Môžu sekretovať cytokíny TNF a IFN-gama, ktoré zvyšujú expresiu bielkovín triedy MHC I v nádorových bunkách. Tým sa zvyšuje ich citlivosť proti CTL.

b) **Protilátky.** Hostiteľ s nádorom môže produ-koval protilátky proti rozličným antigénom samotného nádoru. Napríklad pacienti s EBV asociovanými lymfómami majú v sére protilátky, ktoré sú namierené proti antigénom kódovaným EBV. Protilátky môžu zabíjať nádor aktiváciou komplementu alebo spô-sobom antigén-dependent-cell-mediated-cytotoxicity (ADCC).

c) **NK bunky.** NK bunky (natural killer cells) zabíjajú viacej druhov nádorových buniek. Sú to hlavne tie nádorové bunky, ktoré majú zníženú expresiu bielkovín MHC I triedy a ex-primujú ligandy, priamo aktivujúce recep-tory NK buniek. Niektoré nádory exprimujú MIC-A, MIC-B (human MHC class I chain-related genes) (3), ktoré sú ligandami pre NKG2D (CD314) receptor. Tento receptor je aktivačný receptor NK buniek. Tumoricídna aktivita NK buniek sa zvyšuje INF-gama, IL-15 a IL-12. IL-2 aktivované NK bunky, takzvané lymfo-kínom-aktivované-killerové bunky (LAK), sa získavajú v tkanivových kultúrach pôsobení-m vysokých koncentrácií IL-2 na lymfocyty získané z periférnej krvi a/alebo lymfocytov infiltrujúcich nádor pacienta. Takto získané (aktivované) NK bunky sú rádovo účinnejšie ako neaktivované NK bunky.

d) **Makrofágy.** Sú schopné inhibovať (M1), ako aj stimulovať (M2) rast nádoru. Aktivované M1 makrofágy sú schopné zabíjať viaceru druhov nádorových buniek.

Napriek tomu, čo bolo napísané vyššie, väčšina nádorov po prelomení bariéry ID prog-reduje. V tom prípade, keď nádor metastázuje napriek akejkolvek terapii, svojho hostiteľa skôr či neskôr zabije. V ďalšom texte spomenieme mechanizmy, ktorými nádor dosiahne imunolo-gický únik (escape), teda tretiu fázu. Ako sme spomenuli, môže sa uskutočniť až vtedy, keď

vzniknú nové rezistentné fenotypické klony, kto-ré imunitný systém nie je schopný rozpoznať, a teda odstrániť. Druhá možnosť je, že imunitný systém už nemá dostatočnú kapacitu na to, aby ich všetky včas odstránil. Tieto možnosti sú všeobecne známe. Nádor využíva aj stratégie, ktoré vedú k imunologickému rozvratu (subver-sion). V tomto prípade nastáva downregulácia bielkovín MHC I triedy a/alebo kostimulačných molekúl, ako je napríklad CD80/86 na antigén prezentujúcich bunkách (APC). Môže dôjsť aj k zvýšeniu expresie koinhibičnej/inhibičnej mo-lekuly, akou je cytotoxic T-lymphocyte antigen-4 (CTLA-4) alebo programmed death-1 (PD-1) na T lymfocytoch (4). Ďalší vývin nádoru je spo-jený indukciou alebo „náborom“ Treg (CD4+) lymfocytov a s produkciou molekúl, ktoré tlmia protinádorové Tef (CD8+) lymfocyty (5). Samotná sieť imunosupresie zahŕňa Treg lymfocyty, mye-loid-derived suppressor-cells (MDSC), makrofágy typ 2 (M2), ako aj imunosupresívne cytokíny IL10 a TGF-beta (6).

Indukcia efektívnej protinádorovej imunitnej odpovede je brzdená prítomnosťou vysokého počtu imunosupresívnych buniek, ktoré infiltrujú mikroprostredie samotného nádoru. Pri cielenej liečbe zameranej proti tumor infiltrujúcim imu-nosupresívnym bunkám, môžeme bunky roz-deliť do jednotlivých skupín. Zároveň ukážeme spôsob, akým sa daná liečba uskutočňuje:

1. **Treg bunky.** Majú kľúčovú úlohu pri udržia-vaní imunitnej homeostázy, ktorá spočíva v rovnováhe medzi imunitnou odpoveďou kontrolujúcou infekcie patogénmi a nádory a recipročné odpovede, ktoré zabraňujú zápalom a autoimunitným ochoreniam. V nádorovom prostredí je pomer Treg proti Tef vyšší ako v bežnej cirkulácii. Samotné Tref vylučujú IL10 a TGF-beta, ktoré pôsobia imunosupresívne. Stratégie pre depléciu Treg predstavujú syntézu monoklonových protilátok proti antigénu CD25 (prítom-nému na Treg bunkách). Dve anti CD25 protilátky, daclizumab a basilixumab, in-dukujú zánik Treg buniek (5), a to depri-váciou IL2. Iné stratégie zahŕňajú použitie agonistických protilátok, inhibíciu aktivá-cie receptora NF-kB ligandu (denosumab), blokádu transkripčného faktora FOXP3 RNA interferenciou (miR-31). Napriek zjav-ným benefitom pri deplécii Treg buniek (a zvyšovaní Tef buniek) môže byť taký-to postup vysokorizikový na iniciovanie systémového autoimunitného ochorenia. Ďalšou modalitou by mohla byť inhibícia migrácie Treg buniek do nádoru (6).

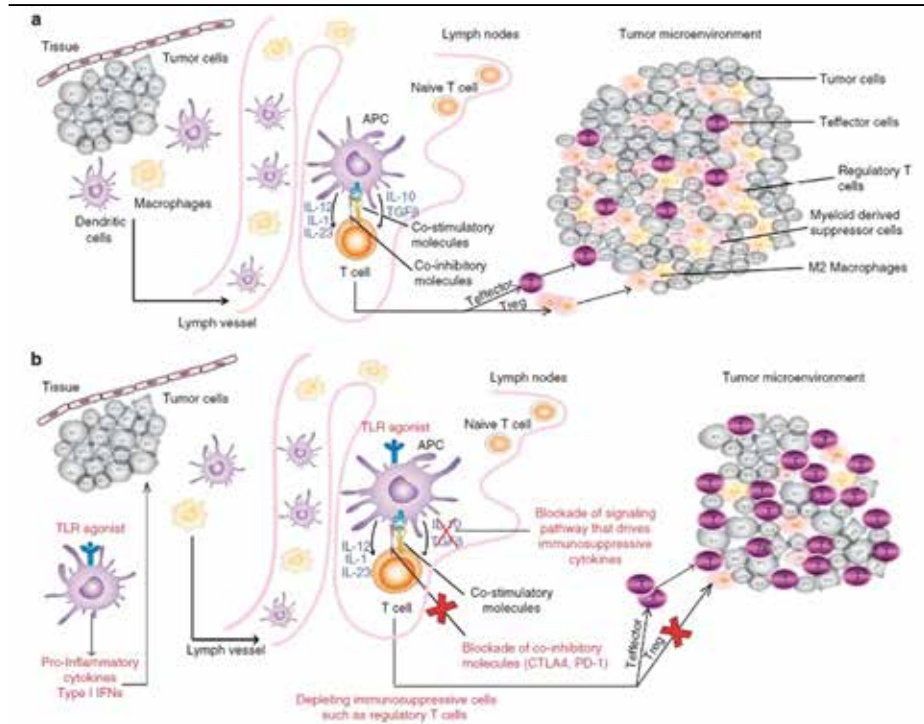
2. **MDSC.** Predstavujú ďalšiu triedu imunosup-resívnych buniek. Je to relatívne heterogén-na skupina nezrelých myeloidných buniek. Akumulujú sa v nádoroch ako reakcia na zápal. Domnievame sa, že MDSC podporujú rast nádoru, a to podporou angiogenézy, metastázovania a inhibíciou Tef buniek. Majú fenotyp Gr-1+ CD11b+, pričom ich diferenc-iácia do zreých granulocytov je blokována. MDSC potláčajú imunitnú odpoveď niekoľ-kými spôsobmi: Depléciou arginínu, mo-duláciou produkcie cytokínov makrofágmí, upreguláciou produkcie NO, nadmernou produkciou kyslíkových radikálov, nadpro-dukciou protizápalových cytokínov (IL10, TGF-beta), supresiou produkcie cytokínov NK a Tef buniek ako aj indukciou apoptó-zy Tef buniek. Jednou zo stratégií zníženia MDSC je pokus o indukciu ich diferenciá-cie použitím all-trans retinovej kyseliny či vitamínu D<sub>3</sub>. Druhým variantom je snaha o ich depléciu. Testujú sa hlavne gemcitabín, sunitinib, 5-FU, docetaxel alebo samotná debulkizácia nádoru (6).

3. **M2 makrofágy.** Tumor asociované mak-rofágy predstavujú dominantnú skupinu imunitných buniek, ktoré sú prítomné v ná-dorovom mikroprostredí. M2 makrofágy sú protizápalové, imunosupresívne a umožňujú progresiu nádoru, na rozdiel od M1 mak-rofágov, ktoré sú prozápalové, mikrocídne a tomorocídne. M2 makrofágy signifikant-ne podporujú nádorový rast, angiogenézu, metastázovanie, remodelovanie nádorovej matrix a uľahčujú imunologickú inváziu via-cerých druhov ľudských nádorov. Zároveň sa podieľajú na rezistencii proti cytostatikám a rádioterapii. Samotný nábor M2 makrofá-gov môže byť blokovaný inhibítormi che-moatraktantov (CCL2), použitím niektorých liekov (dasatinib, bisfosfonáty), bakteriálnou infekciou (*Shigella flexneri*), blokádu STAT3 (sunitinib, sorafenib) (6).

Jedným z najslubnejších prístupov pri ak-tivácii terapeutickú protinádorovej imunity je blokáda „imunitných kontrolných bodov“ („immune checkpoints“, ICH). ICH sú inhibičné dráhy, ktoré používa imunitný systém na udr-žanie tolerancie vlastných antigénov („selftole-rance“), čím zabraňuje vývinu autoimunity. Na zjednodušenie (pozri vyššie) spomenieme len dva CTLA-4 a PD-1, respektíve PDL-1 (PDL-1 je proteín death ligand). Anti CTLA-4 monoklo-nová protilátka ipilimumab, tremelimumab či protilátky proti PD-1 alebo PDL-1 sa používajú priamo v klinickej praxi. Inhibícia CTLA-4 spojená

**Obrázok 1.** Kombinované imunoterapeutické, respektíve vakcinačné prístupy na liečbu nádorov.

(a) V iničiálnych štádiách imunitnej odpovede proti nádoru bunky rozpoznávajú nádorové antigény, aktivované a migrujú do lymfatických uzlín. Tu aktivujú naivné T bunky. Veľké množstvo imunopresívnych buniek (Treg lymfocyty, MDSC, M2 makrofágy) infiltruje nádor/nádorové mikroprostredie. Tieto bunky inhibujú imunitnú odpoveď proti nádoru. (b) Spomenuté kombinované prístupy spôsobujú zvýšenie protinádorovej imunity. Zahŕňajú aktiváciu buniek vrodenej imunity s antagonistami TLR, depléciu alebo inhibíciu Treg lymfocytov, MDSC alebo blokádu koinhibičných molekúl. Prevzaté z (6).



s kolitídou, hnačkami, dermatitídou, hepatitídou a endokrinopatiami je priamy dôsledok premrštenej imunity – autoimunity. Iné ICH môžu predstavovať CD244 (lymphocyte activation gene 2B4), T cell membrane protein, A2a receptor pre adenosín (adenosine A2a receptor) (6). Schematické zobrazenie uvedeného je na obrázku 1. V súčasnosti sa v klinických štúdiách skúšajú viaceré imunoterapeutiká založené na imunoglobulínových fúziách proteínov, ktoré sú zamerané proti koinhibičným molekulám (napríklad fáza III s IMP321 proti lymfocytovému aktivačnému génu 3 pri karcinóme prsníka). Naopak, priama aktivácia signálnych dráh kostimulačných molekúl použitím agonistov, ako je monoklonová protilátka TGN1412, špecifická pre CD28. Táto protilátka má schopnosť stimulovať naivné ľudské T bunky bez toho, aby stimulovala T bunkový receptorový signál. Tu treba zdôrazniť, že po testovaní v klinickej štúdiu približne 90 minút po infúzii protilátky, bol pozorovaný jav, ktorý sa nazýva cytokine storm. Nastalo multiorgánové zlyhanie spojené s lymfocytovou depléciou. Pacientov bolo potrebné napojiť na umelú pľúcnu ventiláciu, podať imunopresívnu liečbu. Našťastie, všetci testovaní prežili. Táto štúdia je varovanie na použitie globálnej neselektívnej stimulácie aktivácie naivných T lymfocytov (26).

### Spontánna regresia nádorov

Ako sme spomínali, organizmus prostredníctvom imunologickej „surveillance“ likviduje neustále sa tvoriace zhubné bunky v zdravom tele. Pri veľkej aktivite v tomto smere imunitný systém neraz „prestreluje“, a to až k autoimunitným ochoreniam. Dokladom toho sú aj včasné paraneoplastické syndrómy (hlavne reumatologické) pri okultných malignómoch, ktoré niekedy aj celé roky prezentujú boj organizmu s nádorom (7). Dôkazom relatívne zriedkavého, ale predsa sa vyskytujúceho efektívneho zásahu imunitného systému proti nádorovému ochoreniu je spontánna regresia nádoru. Spontánna regresia zhubného ochorenia je istý triumf imunitného systému. V minulosti bola opakovane zistená a aj seriózne dokumentovaná. Na tieto problémy pred päťdesiatimi rokmi upozornil aj jeden z autorov tohto článku, keď pohľad na nádorové ochorenia z tohto aspektu nebol u nás ešte bežný (8). Prvú spontánnu regresiu karcinómu prsníka opísal v roku 1901 Osler. Podľa Colea pripadá na 100 000 zhubných nádorov jedna spontánna regresia (9). Najčastejšie sa spontánne regresie vyskytujú pri Grawitzovom nádore obličky, neuroblastóme, malignom melanóme a chorionepitelióme. Zaujímavé je, že kým v celkovej počte malignómov tvoria tieto nádory len 4 %, medzi regresiami dosahujú až

50 %. Lowy ako vzor spontánnej regresie nádoru opisuje chorého s bronchiálnym karcinómom. U pacienta sa neuskutočnila nijaká terapeutická intervencia, pričom bol sledovaný 19 rokov (10). Unikátny prípad „spontánnej regresie“ karcinómu prsníka opísali holandskí autori, keď vlastná metastáza karcinómu do predného laloka hypofýzy viedla k vymiznutiu primárneho ložiska (11). Podľa niektorých správ aj psychogénne faktory môžu ovplyvniť imunitný systém v boji s malignómom. Vypočítaná stresujúca diagnóza zhubného ochorenia redukuje tvorbu Treg (CD4+) a Tef (CD8+) lymfocytov, ktoré sú kľúčovými hráčmi boja organizmu s neoplastickým ochorením (12). V marci roku 1950 bol na Internom oddelení v Liptovskom Mikuláši vyšetovaný 17-ročný stolársky učeň pre neurčité dyspeptické ťažkosti. Nad pupkom mal hmatnú malú nebolestivú rezistenciu. Z pomocných vyšetrení sa zistila ľahká anémia a mierne zvýšený FW. Rtg vyšetrenie žalúdka ukázalo tumor v antrálnej oblasti. Pri laparotómii sa našiel veľký nádor, prerastajúci do pečene, pankreasu a mezentéria s metastázami do regionálnych lymfatických uzlín (histologicky: anaplastický karcinóm). Realizoval sa paliatívny operačný zákrok s odstránením hlavnej nádorovej masy a resekciiu Billroth II. Operačná rana sa hojila per sekundam. Po podaní niekoľkých transfúzií krvi bol pacient po dvojmesačnej hospitalizácii prepustený. V roku 1957 mal absces v hornej časti operačnej jazvy. V júli 1982 a apríli 1984 bol hospitalizovaný na JIS pre akútnu etylickú pankreatitídu. Pacient doma náhle exitoval s klinickým obrazom NCMP. Nebol pitvaný (13). Tento pacient bol veľmi mladý. Dixon et al. (14) však opísali aj prípad 11-ročného kórejského dievčaťa so skirhuskarcinómom. Staršie štatistické údaje ukazujú, že v prepočte na 100 000 obyvateľov je incidencia karcinómu žalúdka do 19 rokov v ázijskej populácii 0,4, v hispánsko-americkej 0,1. V čiernej a bielej populácii karcinóm zachytený nebol (15).

Charlton sa pozastavuje nad tým, že v literatúre neraz vidíme nadpis „Spontánna regresia generalizovaného malignómu“, ale nikdy nie kazuistiku, ktorá by opisovala „spontánnu regresiu nádoru“, ktorý vlastne maligným nádorom nikdy nebol. Vo svojej práci opisuje štyroch chorých, z ktorých u troch išlo o chybnú diagnózu. Jeden však zodpovedal aj najprísnejším kritériám. Išlo o 55-ročného muža s dyspeptickými ťažkosťami, ktorému pri endoskopii zistili karcinóm žalúdka. Chirurgia vykonali pre rozsiahly nález len paliatívny zákrok. O tri roky pri laparotómii pre cholecystektómiu nenašli nádorové ložiská a aj po 9 rokoch sa cítil dobre (16).

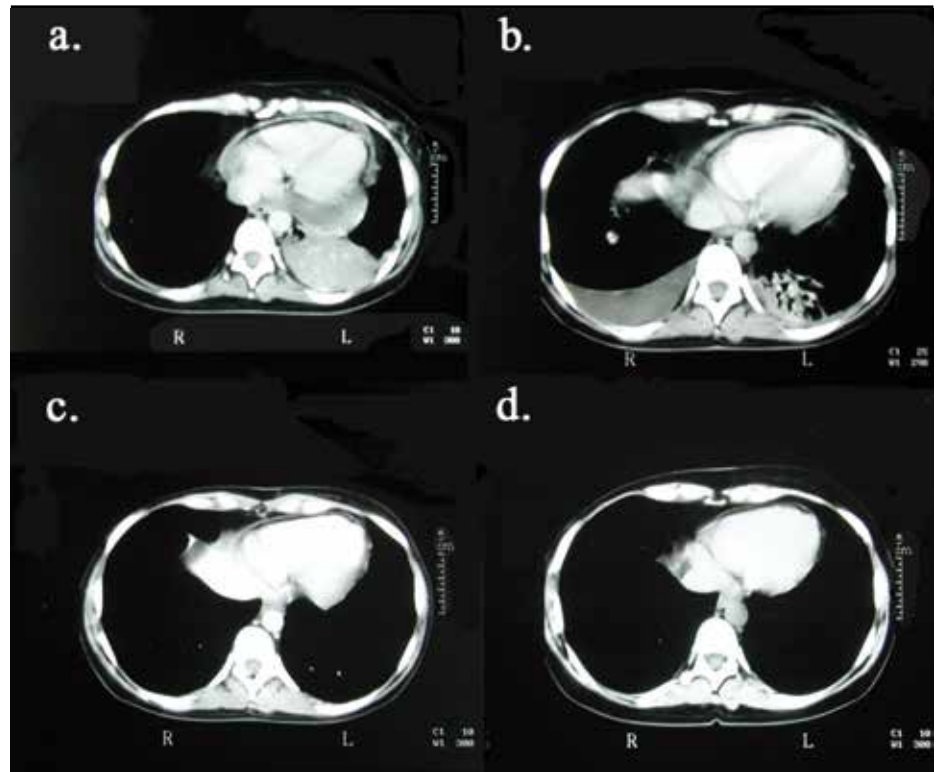
Japonskí autori resekovali 85-ročnej žene žalúdok pre karcinóm. O päť rokov našli v pahlýle recidívu, ale pacientku pre zlý celkový stav neoperovali. Pri pitve tejto vtedy už 100-ročnej ženy sa malignóm žalúdka nenašiel. Bol prítomný len nový karcinóm pankreasu (17). Z Kórey pochádza kauzistika 48-ročného muža s endoskopicky verifikovaným rozsiahlym karcinómom žalúdka, ktorý odmietol operatívny zákrok. Po štyroch rokoch nebolo možné žiadnym vyšetrením potvrdiť zhubné ochorenie (18). Ďalší kórejskí autori komplexným vyšetrením diagnostikovali u 84-ročného muža adenokarcinóm. Odmietol akúkoľvek liečbu a o 6 mesiacov sa vrátil subjektívne v zlepšenom stave. Endoskopia s bioptickou histologizáciou karcinóm nepotvrdili (19). Čínski chirurgovia pripravovali na operáciu 77-ročného muža s raritným neuroendokrinným karcinómom žalúdka. Predoperačná biopsia po troch mesiacoch ukázala len zápalový infiltrát s cytomegalovírusovými inkúziami. Predtým nebola uskutočnená žiadna liečba. Autori si myslia, že cytomegalovírusová infekcia iniciovala skříženú imunitnú reakciu proti bunkám nádoru, pričom táto reakcia neočakávane eliminovala aj nádorové bunky, ktoré majú tiež antigény neuroendokrinného, respektíve neurogénneho pôvodu (27).

Niektorí autori uvažujú o tom, že infekcia (bakteriálna alebo vírusová) v priebehu nádorového ochorenia môže nešpecificky iniciovať imunitný systém, čo následne vedie k vymiznutiu nádoru. Vo všeobecnosti je pomerne málo známy fakt, že v 90. rokoch 19. storočia americký chirurg William Coley po paliatívnej operácii karcinómu žalúdka, ktorá bola komplikovaná sepsou (pacient ju prežil), zistil, že nádor vymizol. Usúdil, že infekcia môže vyvolať silnú imunitnú reakciu, ktorá spôsobí vymiznutie nádoru (20).

### Aplastic anemia like syndrome

Spontánna regresia non-Hodgkinovho lymfómu bola pozorovaná po relapse ochorenia, ktorý nastal po vysokodávkovanej chemoterapii a následnej autológnej transplantácii krvotvornými bunkami (AuTKB) (21). Spektrum diagnóz pacientov, ktorí dosiahli kontrolnú remisiu pri spontánnej regresii nádoru po vysokodávkovanej chemoterapii a AuTKB, je však výrazne širšie (22). V práci boli charakterizovaní štyria pacienti (karcinóm prsníka, non-Hodgkinov lymfóm, Hodgkinova choroba, Ewingov sarkóm), u ktorých choroba napriek terapii pretrvávala, respektíve relabovala. U pacientov po transplantácii pretrvávala dlhodobá bicytopénia alebo pancytopenia. Tento fenomén autori nazvali aplastic anemia like syndrome (AALS) vzhľadom

**Obrazok 2.** Spontánna regresia karcinómu prsníka po relapse po vysokodávkovanej chemoterapii a autológnej transplantácii krvotvornými bunkami (05/96). (a) CT 06/96, (b) CT 11/96 (c) CT 03/97, (d) CT 02/98. CT skeny sú spracované približne v tej istej výške. Prevzaté z (22).



na to, že pripomínal pravú (bona fide) aplastickú anémiu (AA). Pre pretrvávajúce nízke parametre krvného obrazu nebolo týmto pacientom možné podať nijakú chemoterapiu, ostávali vo „vynútenej“ observácii. U všetkých pacientov nádor (histologicky či cytologicky dokumentovaný) spontánne vymizol. Priebeh ochorenia pacientky s karcinómom prsníka je zobrazený na obrázku 2. U pacientky bola iniciálne pozitívna gamagrafia skeletu (Th a L stavce, rebrá). Simultánne s vymiznutím nálezu na CT sa aj gamagrafia stala negatívnou. Po úprave parametrov krvného obrazu („znormizovaní“) pacientka v priebehu niekoľkých týždňov zrecidivovala a napriek podanej terapii na základné ochorenie exitovala. Spektrum ochorení, pri ktorých bola pozorovaná spontánna regresia nádorového ochorenia, ktoré recidivovalo (perzistovalo) po vysokodávkovanej chemoterapii, dopĺňa popri štyroch spomenutých diagnózach ešte myeloma multiplex (MM) a ovariálny karcinóm (nepublikované pozorovania autora). V sére všetkých týchto pacientov s AALS a spontánnou regresiou nádoru boli zistené vysoké titry autoprotilátok proti karbonickej anhydráze I (CA I) (23).

Ako príklad uvedieme pacientku s IgA myelómom, u ktorej bola po vysokodávkovanej chemoterapii a AuTPKB pozorovaná dlhodobá 12-mesačná bicytopénia. Pacientka bola v kompletnej remisii základného ochorenia, v jej sére boli prítomné vysoké titry protilátok proti CA I.

Asi o šesť mesiacov nastala postupná úprava parametrov krvného obrazu, bicytopénia vymizla. Pacientka zrecidivovala (v kostnej dreni bolo prítomných vyše 90 % plazmatických buniek). Súčasne zo séra vymizli protilátky proti CAI (nepublikované pozorovania autora).

Prítomnosť autoprotilátok v sérach pacientov poukazuje na hlbokú súvislosť autoimunitných pochodov a zástavou nádorového rastu či zničením všetkých nádorových buniek v organizme. Nissen a Stern vo svojej práci (24) uvádzajú viaceré príklady AALS, respektíve AA a dlhodobej remisie nádorových ochorení (akútne leukémie, lymfómy, solídne nádory) či myelodysplastických syndrómov.

Pri analýze sér pacientov s AA sa zistilo, že 40 % z nich má vysoké titry autoprotilátok proti CA I. Prítomnosť autoprotilátok proti CA I znamenala refrakteritu na podávanú liečbu (kompletná odpoveď 14 %) oproti pacientom, ktorí autoprotilátky nemali, respektíve mali len nízke titry (kompletná odpoveď 64 %) (25).

Spontánna regresia nádorov (i keď nie trvalá) bola pozorovaná aj pri použití štandardnej chemoterapii pri karcinóme prsníka. Pacientke po bežnej dávke cytostatík poklesli parametre krvného obrazu, takže jej opakovane nebolo možné terapiu podávať. Zároveň jej spontánne zmizli mozgové metastázy a výrazne sa zmenšili metastázy viscerálne. V sére mala temporálne vysoké titry autoprotilátok proti CA I, ktoré pri

normalizácii (a následnej progresii ochorenia) parametrov krvného obrazu vymizli (nepublikované pozorovania autora).

## Záver

Už dnes je možné skonštatovať, že systémy a kapacity v organizme, ktoré sú schopné potlačiť nádorový rast, existujú. Pokus o potlačenie nádoru pozorujeme často ako „prestrelenie“ imunity. Toto prestrelenie môže zahŕňať (a vysvetliť) viaceré paraneoplastické syndrómy. Imunitný systém je však často akoby málo efektívny, nedokáže napriek snahe zabrániť nekontrolovanému rastu. Nejaká rovnováha však existovať musí. Pri potlačení imunity, respektíve vratkej rovnováhy, existujúci nádor doslova exploduje a makroorganizmus zabíja za veľmi krátky čas. Domnievame sa, že zvrátením „pomeru síl“ v prospech imunitného systému je možné nádor podobne ako infekciu eradikovať, a to aj za cenu temporálneho narušenia rovnováhy smerom k autoimunitě.

## Literatúra

- Dunn GP, Bruce AT, Ikeda H, et al. Cancer Immunoediting: from immunosurveillance to tumor escape. *Nature Immunology*, 2002;3:991–998.
- Abbas KA, Lichtman AH, Pillai S. *Cellular and Molecular Immunology*. 8th edition. Elsevier Saunders, 2015.
- Stephens HA. *Trends Immunol*. 2001;22:378–385.
- Pardoll DM. The blockade of immune checkpoints in cancer immunotherapy. *Nat Rev Cancer*. 2012;12:252–264.
- Byrne WL, Mills KH, Lederer JA, et al. Targeting regulatory T cells in cancer. *Cancer Res*. 2011;71:6915–6920.
- Butt AQ, Mills KH. Immunosuppressive networks and checkpoints controlling antitumor immunity and their blockade in the development of cancer immunotherapeutics and vaccines. *Oncogene*. 2014;33:4623–4631.
- Žuffa M, Kubančok J, Rusnák I, et al. Early paraneoplastic syndrome in medical oncology : Clinicopathological analysis of 1694 patients treated over 20 years. *Neoplasma*. 1984;31:231–236.
- Žuffa M. Niektoré imunobiologické aspekty malignómov. *Lek Obzor*. 1965;14:319–322.
- Cole WH. Spontaneous regression of cancer: the metabolic triumph of the host ? *Ann Acad NY Sci*. 1974;230:111–141.
- Lowy AD, Erickson DR. Spontaneous 19-year regression of oat-cell carcinoma with scalene node metastasis. *Cancer*. 1986;58:978–982.
- Brugge RJ, Vandodgen J, Stofberg AMM. Spontane remissie van een gemetastaseerd mammacarcinoma door metastasen in de hypofyse. *Net T Geneesk*. 1965;109:506–510.
- Kaplan HB. Social psychology in the immune system: a conceptual framework and review literature. *Soc Sci Med*. 1991;33:18–23.
- Žuffa M, Devečka D. Príspevok k spontánnej regresii generalizovanej rakoviny žalúdka. *Vnitr Lek*. 1985;31:1017–1019.
- Dixon WL, Patrick FJ. Carcinoma of the stomach in a child. *J Amer Med Ass*. 1976;235:2414–2415.
- Theuer CP, Kurosaki T, Taylor TH, et al. Unique features of gastric carcinoma in the young. *Cancer*. 1998;83:25–28.
- Charlton RC. Spontaneous regression of cancer or misdiagnosis? *Int J Clin Pract*. 1997;34:141–142.
- Kimura W, Ihtsubo K, Miura H. Spontaneous regression of a carcinoma of a residual stomach with latent stomach carcinoma of the pancreas autopsy report. *Jpn J Clin Oncol* 1987;17:187–192.
- Chung HW, Son DK, Chung DY, et al. A case spontaneous regression of advanced gastric cancer. *Korean J Gastroent Endosc* 2003;27:216–219.
- Lee HS., Yong D, Kim JI et al. A case of spontaneous regression of advanced gastric cancer. *J Korean Med Sci*. 2010;25:1516–1521.
- Coley WB, citované podľa Houdek F. Z ďalších lekárskeých výročí JAMA cs 2002;10:79.
- Lewis ID, To LB. Spontaneous regression of relapsed non-Hodgkin's lymphoma in a patient who received an autologous transplant for primary resistant disease. *Bone Marrow Transplant*. 1997;20:251–253.
- Lakota J, Vranovsky A, Ladicka M. Spontaneous regression of tumors relapsed following high dose chemotherapy and autologous stem cell transplantation: A relationship with an aplastic anemia type syndrome? *Exp Oncol*. 2003;25:285–288.
- Lakota J, Skultety L, Dubrovckova M, et al. Presence of serum carbonic anhydrase autoantibodies in patients relapsed after autologous stem cell transplantation indicates an improved prognosis. *Neoplasma*. 2008;55:488–492.
- Nissen C, Stern M. Acquired immune mediated aplastic anemia: Is it antineoplastic? *Autoimmun Rev*. 2009;9:11–16.
- Lakota J, Lanz A, Dubrovckova M, et al. Antibodies against carbonic anhydrase in patients with aplastic anemia. *Acta Haematol*. 2012;128:190–194.
- Suntharalingam G, Perry MR, Ward S et al. Cytokine storm in a phase 1 trial of the anti-CD28 monoclonal antibody TGN1412. *N Engl J Med*. 2006;355:1018–1028.
- Ip YT, Pong WM, Kao SS, et al. Spontaneous complete regression of gastric large-cell neuroendocrine carcinoma: mediated by cytomegalovirus-induced cross-autoimmunity? *Int J Surg Pathol*. 2011;19:355–358.

**MUDr. Ján Lakota, CSc.**

Ústav experimentálnej onkológie, SAV  
Vlárska 7, 833 91 Bratislava  
jan.lakota@savba.sk