

Protinádorová léčiva

Úvod

Rakovina (pojem, který onkologové nemají rádi) není jedinou nemocí, ale zahrnuje velký počet různých onemocnění s určitými společnými rysy, zejména poměrně rychlým a nekontrolovaným růstem a množением buněk. Lékaři hovoří o tom, že existuje téměř 2000 typů zhoubných (maligních) nádorů a příbuzných hematologických onemocnění.

Nádory neboli tumory (z latinského *tumeo*, nadýmat se), jsou tvořeny abnormálně narostlou hmotou tkáně. Narušují původní tvar tkáně a proto bývají také nazývány novotvary. Mohou být nezhoubné, benigní, které neprorůstají do sousedních tkání, nebo zhoubné, maligní, které se nekontrolovaně rozrůstají a šíří. Z původního, primárního nádoru se mohou uvolňovat nádorové buňky, zachycovat ve vzdálených tkáních a tam vytvářet sekundární nádory, metastáze. Zhoubné nádory rakovinového původu bývají nazývány karcinomy (z řeckého *karkínos* – rak). K označování různých typů nádorů se často používá lékařský název tkáně nebo buněk, z nichž nádor vychází a koncovka –om: např. lymfom – nádor vycházející z lymfatické tkáně, myelom nádor vycházející z kostní dřevě (z řeckého *myelos* – morek kosti), -karcinom, např. adenokarcinom je nádor vycházející ze žláзовého epitelu (*adenos* = žláza), nebo někdy i -sarkom, který obecně označuje zhoubné nádory vycházející z pojivové (vazivo, chrupavka, kost), krvevorné a lymfatické tkáně (fibrosarkom, osteosarkom, lymfosarkom).

Některá nádorová onemocnění jsou poměrně častá, jako např. nádory plic nebo prsu, jiná se vyskytují jen zřídka. Všechna jsou však obávaná. Léčba je obtížná, zatěžuje pacienta nežádoucími vedlejšími účinky a mnohdy jen o něco prodlouží život pacienta. V žebříčku příčin úmrtí populace vyspělých zemí zaujímá dnes rakovina druhé místo za onemocněními a poruchami kardiovaskulárního systému a očekává se, že brzy se dostane na místo první.

Všude ve světě stoupá výskyt nádorových onemocnění. V ČR bylo posledních letech diagnostikováno každý rok v průměru o 2,5% případů více než v roce předchozím. V celé Evropě byl v r. 2006 zjištěno 3,2 mil. nových případů, což je překvapivě velký nárůst ve srovnání s 2,9 mil. v r. 2004. Možné příčiny jsou často hledány v různých environmentálních faktorech. Střízlivý rozbor dat však ukazuje, že tyto faktory mohou přispívat ke vzniku onemocnění jen v určitých specifických případech nebo oblastech, rozhodně však nejsou zodpovědné za globální nárůst nově diagnostikovaných případů. Látky, které jsou prokazatelně kancerogenní nebo jsou z kancerogenity podezřívány již byly nebo jsou z našeho prostředí vylučovány, popř. se zlepšuje ochrana proti jejich účinkům tam, kde je třeba s nimi pracovat. Někdy se však objeví fámy, o nichž se při rozsáhlých studiích zjistí, že nejsou opodstatněné. Např. mikrovlnné záření z mobilních telefonů bylo podezříváno, že může způsobit nádory mozku, hlavy a krku nebo leukemii. Nedávno však byly zveřejněny výsledky dánské studie, při níž byl sledován výskyt nádorových onemocnění u 400 tis. obyvatel země používajících 10-21 let mobilní telefony. Vyplývalo z ní, že sledované ukazatele (výskyt – incidence, nemocnost – morbidita a úmrtnost – mortalita na nádorová onemocnění) se nezvyšovaly nebo byly dokonce o něco nižší (v rámci statistických chyb ale stejně), než ukázaly výsledky prozkoumání statistických dat z doby před zavedením mobilní technologie. V podstatě stejná čísla byla zjištěna i při jiných, méně rozsáhlých studiích. Mnozí lidé s domnívají, že riziko vzniku nádorových onemocnění zvyšují jaderné elektrárny, a to jak při běžném provozu, ale zejména při haváriích. Při příležitosti 20 výročí havárie v Černobylu byla však publikována 600 stránková zpráva zpracovaná experty OSN a WHO. Vyplývalo z ní, že počet obětí byl mnohem nižší, než se předpokládalo. V blízkém okolí (do 30 km od elektrárny) se výrazně zvýšil výskyt nádorů štítné žlázy. Zjištěno bylo asi 4000 případů, zejména u dětí a adolescentů. Díky zvýšené léčebné péči však žilo 20 let po havárii 99% postižených. S výjimkou pracovníků, kteří havárii likvidovali a byli vystaveni mimořádným dávkám záření, překvapivě nenarostl výskyt leukemie. I když v důsledku havárie došlo k zamoření rozsáhlých území radioaktivním spadem, trendy výskytu rakoviny ve střední a východní Evropě se ani po Černobylu výrazně nezhoršily. V ČR představuje přirozená radioaktivita prostředí a bydlení v „radonových domech“ nesrovnatelně větší riziko než spád z Černobylu. Lidé však rádi svádí svá onemocnění na příčiny, které nemohou ovlivnit.

Hlavní rizikové faktory, které prokazatelně přispívají k nárůstu nádorových onemocnění, jsou přitom dva: kouření a ultrafialová složka slunečního záření. V obou případech může prakticky každý omezit jejich škodlivý vliv na své zdraví.

Dehtovité látky vdechované při kouření obsahující polycyklické aromatické uhlovodíky jsou silně kancerogenní. Ještě na počátku 20. století byly nádory plic poměrně vzácným onemocněním. V souvislosti s kouřením však od 30. let výskyt těchto nádorů i úmrtnost na rakovinu plic trvale rostou. Výjimkou je USA, kde již boj proti kuřáctví začal přinášet pozitivní výsledky. Druhým rizikovým faktorem je působení ultrafialové složky slunečního záření, která k nám ve zvýšené míře proniká oslabenou ozónovou vrstvou. Ultrafialové záření vyvolává vznik volných radikálů, které poškozují DNA v ozářených buňkách. Výsledkem je nárůst počtu nádorů kůže, včetně zhoubných melanomů.

K růstu výskytu nádorových onemocnění prokazatelně přispívají i dva nerizikové faktory. Prvním je stárnutí populace. S růstem průměrné doby života se zvyšuje pravděpodobnost poruch mechanismů regulujících růst a dělení buněk. K vyšší incidenci dále přispívá i častější a časnější vyhledávání známek nádorového onemocnění. To sice zvyšuje počet diagnostikovaných případů, ale současně snižuje úmrtnost pacientů, protože včasný zásah zvyšuje pravděpodobnost vyléčení.

Statistiky ukazují, že růst úmrtnosti na nádorová onemocnění je výrazně pomalejší než růst jejich výskytu a v některých vyspělých zemích se v posledních letech dokonce mortalita snížila. Např. v USA klesala od r. 1993 úmrtnost mužů na nádorová onemocnění v průměru o 1,5% za rok, u žen od r. 1992 o 0,8%. Toto snížení je jednak způsobeno úspěchy boje proti kouření, jednak včasnější diagnózou, k poklesu mortality však významně přispěla i moderní protinádorová léčiva. Pokrok je ještě výraznější, bere-li se v úvahu počet pacientů přežívajících dobu 5 let od diagnózy nádorového onemocnění, celková doba přežití nebo kvalita života nemocných. V r. 1976 mělo naději, že budou žít ještě za 5 let, jen 50% pacientů, kterým byla právě diagnostikována rakovina. V r. 1993 to už bylo 64% a toto procento se nadále zvyšuje, i když už pomaleji. Zlepšily se zejména vyhlídky pacientů s nádory prsu, prostaty nebo s lymfomy, ale u některých nádorů (plíce, pankreas apod.) zůstává mortalita stále vysoká. Situace proto ještě není uspokojivá a je třeba trvale usilovat o zlepšení vyhlídek pacientů.

Základní a často jedinou možností naprostého vyléčení je chirurgické odstranění nádoru. Účinný chirurgický zákrok lze však provést jen u některých typů nádorového onemocnění, a to v jejich časných stádiích. Tam, kde chirurg nemůže zasáhnout nebo nemůže při svém zákroku zajistit úplné odstranění všech nádorových buněk ze zasažené tkáně i případných metastáz, musí onkologové sáhnout k dalším možnostem boje s rakovinou. Jednou z nich je **nasazení protinádorových léčiv**.

Vývoj protinádorových léků nebyl v minulosti farmaceutické firmy příliš lukrativní. Situace se však změnila. Protinádorové léky začaly přinášet výrobcům zisky srovnatelné s léky jiných skupin. Prodeje Taxolu (paklitaxel) dosahovaly těsně před nástupem prvních generických ekvivalentů asi 1,5 mld. \$ za rok, tržní potenciál některých nových léčiv je ještě vyšší. Úspěchy vývoje protinádorových léků mají velkou publicitu a příznivý ohlas u veřejnosti. To zlepšuje jméno výrobce a tím i hodnotu jeho akcií. Podle jedné statistiky je v současné době protinádorovým léčivům věnována téměř polovina kapacity farmaceutického výzkumu. Nových protinádorových léčiv přibývá rychleji než léčiv jiných skupin, povolovány jsou nové indikace nebo kombinace již dříve schválených léčiv. Roste i počet pacientů léčených chemoterapií. Tržby farmaceutických firem za protinádorová léčiva proto rýce rostou: v r. 2006 se ve světě prodalo protinádorových léčiv za cca 46 mld. \$, což proti roku 2004 představuje nárůst o 18%. Rychlý růst o 10-14% ročně – má pokračovat nejméně do r. 2010. Výzkum léčby rakoviny je podporován granty vládních i dalších institucí, takže je pro farmaceutické firmy méně nákladný než vývoj plně financovaný z vlastních zdrojů. Navíc mohou farmaceutické firmy využívat výsledky výzkumu prováděného na vysokých školách nebo v různých vládních institucích. Např. již v r. 1954 zahájil v americkém Národním ústavu pro rakovinu (National Cancer Institute, NCI) rozsáhlé vyhledávání nových protinádorových léčiv. Do 80. let přitom bylo v NCI otestováno na protinádorovou účinnost 83 tis. syntetických látek, 17 tis. přírodních látek izolovaných z rostlin a prakticky všechna antibiotika a další produkty fermentace, které byly připraveny v různých laboratořích celého světa. Přitom byla objevena některá významná protinádorová léčiva např. paklitaxel z kůry tisu. Výsledky byly za výhodných podmínek nabídnuty farmaceutickým společnostem k dokončení vývoje. NCI pokračuje v testování různých potenciálně zajímavých látek dodnes. Každý, kdo připraví nové zajímavé látky, může NCI požádat o bezplatné základní otestování jejich účinnosti proti nádorovým onemocněním a HIV.

Dosáhnout úspěchu při výzkumu a vývoji nových léčiv léků je však v současné době obtížnější než dříve. Vyšší nároky jsou kladeny zejména na účinnost a bezpečnost nových léků.

Protinádorové léky (podobně jako celá řada jiných léků určených pro terapii onemocnění ohrožujících život) nejsou zkoušeny proti placebo, ale srovnávají se s momentálně nejlepší dostupnou léčbou. Nové léky proto musí mít prokazatelně lepší vlastnosti než dosavadní, např. musí prodloužit průměrnou dobu přežití pacienta nejméně o 15%.

Na druhé straně usnadňuje dnes vývoj moderních protinádorových léků stále se prohlubující poznání mechanismů regulace růstu a dělení buněk, jakož i příčin, proč se normální buňka změní na maligní, zhoubnou nádorovou buňku, která se pak nekontrolovaně množí. Výsledkem hlubšího poznání buněčné biologie a biochemických procesů probíhajících v nádorových buňkách přineslo nová protinádorová léčiva, která jsou mnohem selektivněji než dosavadní cytostatika. Ta jsou někdy označována **cíleně směřovaná léčiva** (targeted drugs). O jejich použití hovoří někteří autoři jako o „biologické léčbě“, jiní za „biologická léčiva“ považují jen monoklonální protilátky určené pro terapii.

Příčiny nádorových onemocnění.

Příčinou nádorových onemocnění je **nahromadění poruch genů**, které řídí množení, diferenciaci a smrt buněk v organismu. Na vzniku poruch genů, **mutacích**, se podílí řada faktorů.

Mutace mohou být genové, chromosomální nebo genomové. **Genové mutace** jsou způsobeny záměnou basí DNA, vložením nadbytečných (inzerce) nebo naopak vynecháním (delece) basí. Záměna jedné base v řetězci DNA genu se také označuje jako jednonukleotidový polymorfismus (pozor – nezaměňovat s polymorfii krystalů látek). Někteří autoři rozlišují mezi mutacemi a polymorfismem genů na základě jejich četnosti: jako mutace označují takové změny genomu, které postihují méně než 2% populace, jsou-li změny četnější, mluví o polymorfismu. Výsledkem záměny basí v nukleotidových sekvencích DNA jsou změny struktury bílkovin, které jsou genem kódovány. Pokud tyto změny znamenají záměnu aminokyseliny v aktivním nebo alosterickém místě, může mít mutovaná bílkovina nižší aktivitu nebo úplně ztratit svoji funkčnost. Některé změny však naopak mohou mít za následek i zvýšení aktivity bílkovinného produktu. Vložení nebo vynechání base se projeví změnou čtecího rámce. Část nebo i celý bílkovinný produkt je pak tvořen zcela jinými aminokyselinovými řetězci než původní bílkovina. Přitom je většinou změněna aminokyselinová struktura aktivního místa, takže genem kódovaný protein ztratí svoji původní funkci. **Chromosomální mutace** jsou charakterizovány zlomy a přestavbou struktury chromosomů, při nichž dochází ke ztrátám nebo přemístění (translokaci) genů. Mutace pak mohou vést k nedostatečné nebo naopak nadměrné expresi genu, popř. změnám genového produktu. Za **genomové mutace** jsou považovány ztráty nebo naopak nadbytečná přítomnost chromosomů v buněčném jádře. Trisomie 21. chromosomu (trojice chromosomů místo páru) je příčinou Downova syndromu, jiné trisomie byly zjištěny i u některých pacientů trpících leukemií.

Při záměně basí se mohou neškodné **protoonkogeny** přeměnit na **onkogeny**, které pak stimulují buněčnou proliferaci. Jiné mutace mohou **inaktivovat tumorsupresorové geny** kódující bílkoviny, které naopak růst a dělení buněk zastavují tím, že poškozeným buňkám dávají signály k buněčné smrti – apoptose (viz dále). Nebezpečí představují i mutace **genů kódujících reparační enzymy**, které dovedou opravovat poškozenou DNA. Při chromosomálních mutacích může dojít ke **zvýšené nebo trvalé aktivaci genů, které se podílejí na regulaci růstu a dělení buněk**. K mutacím může docházet **spontánně** (chybami při replikaci DNA) nebo **vlivem mutagenních faktorů**.

Ke změně protoonkogenu na onkogen může stačit záměna jediné base, např. onkogen *ras* vznikne, je-li v sekvenci protoonkogenu GCG GGC GGT nahrazen jeden guanin za thymin: GCG GTC GGT. Frekvence mutací je největší v těch buňkách, které rychle rostou a dělí se, protože v těchto buňkách se častěji replikuje DNA a může tedy i častěji docházet k chybám. Některé faktory, jako je krátkovlnné záření, působení určitých chemických látek, trvalé fyzikální dráždění, infekce a zděděný charakter genů mohou frekvenci nežádoucích mutací zvyšovat. Pravděpodobnost mutací v buňkách plicního epitelu vedoucích ke vzniku nádorů je např. nejméně 10x vyšší u kuřáků, kteří zásobují svoje plíce kancerogenními látkami vznikajícími při hoření cigaret, než u nekuřáků.

Genové mutace jsou v buňkách poměrně časté, zdravý organismus se však s nimi dokáže vyrovnávat. K mutacím protoonkogenů nebo tumorsupresorových genů může ale přistoupit vrozené nebo postupně vznikající narušení **reparačních systémů buňky**, které umí vadné geny opravovat, nebo **poruchy imunitního systému organismu**, který dokáže buňky s mutacemi likvidovat. Hromadění poruch v genomu má pak za následek, že se buňka postupně přemění na nádorovou.

Mutace způsobující inaktivaci tumorsupresorů nebo genů kódujících reparační enzymy mohou být děděny. Tím se vysvětluje zvýšená náchylnost k onemocnění v některých rodinách. Mutacemi vznikající onkogeny se zpravidla nedědí. Charakter onkogenů mají však některé onkogenní viry, které si během evoluce doplnily svůj genom o onkogen „ukradený“ ze savčích nádorových buněk. Při infekci pak mohou onkogen zanašet zpět do buněk a v nich vyvolávat nádorovou přeměnu.

K nádorové transformaci buňky nestačí mutace jednoho genu, mutací musí být více.

Kdyby stačila jedna mutace, pak by pravděpodobnost nádorového onemocnění byla u sedmdesátníků jen 7x vyšší než u desetiletých. Ve skutečnosti je ale tato pravděpodobnost nejméně o dva řády vyšší, např. u kolorektálního karcinomu, nádoru střev a konečníku asi 1000x. V buňkách se geny vyskytují v párech, alelách. Je-li poškozen jeden gen z páru, nemusí ještě být normální funkce buňky narušena. Je-li v lidském genomu asi 23 tisíc genů a každý má v průměru 4 exony s celkem 1.350 párů basí, pak pravděpodobnost, že k mutaci dojde v obou alelách je asi $1:10^{12}$. Někdy se však dva chromosomy, z nichž každý nese jednu alelu genu, seřadí vedle sebe a dojde k porovnání sekvencí DNA následovanému tzv. rekombinací homologní DNA. Přitom se sekvence DNA na jednom genu nahradí odpovídající sekvencí na druhém chromosomu. Obě alely genu z jednoho páru chromosomů pak dále nesou totožnou genetickou informaci, která může být nežádoucí. Tato změna se nazývá **ztrátou heterozygotnosti buňky**. Dochází k ní asi jedenkrát na každých tisíc dělení buněk a to už představuje poměrně vysokou pravděpodobnost.

Ke vzniku nádorů je nutná kombinace nejméně tří mutací – dvě mutace protoonkogenu a jedna u tumorsupresorového genu. Vznik některých nádorů může však být podmíněn mutacemi více genů.

Situace je poměrně složitá. S tím, jak roste poznání lidského genomu, přibývají i poznatky o mutacích genů v nádorových buňkách. Nedávno zahájené mapování genomu v nádorových buňkách zatím ukázalo, že četnost mutací souvisejících se změnami normální buňky na nádorovou je mnohem vyšší, než se v minulosti předpokládalo. Výsledkem analýzy 13 tis. genů z 11 buněčných linií z nádorů prsu a konečnicku bylo zjištění, že téměř 11% všech genů bylo mutovaných. Po kontrole výsledků dospěli vědci k názoru, že nejméně 71 mutací genů má určitý vztah ke vzniku nádorů prsu a nejméně 52 mutací může souviset s nádory střev a konečnicku. Při dalším porovnávání genů v nádorových a normálních buňkách bylo nalezeno kolem 1000 mutací specifických pro nádorové buňky a z toho asi 150 mutovaných genů může spouštět nádorovou transformaci.

V buňkách organismu přitom dochází nejen k mutacím, ale i k tzv. **epigenetickým změnám**, při nichž jsou biochemicky modifikovány některé base DNA nebo pozmeněny histony, bázičké bílkoviny doprovázející DNA. Výsledkem takových změn může být znesnadnění transkripce („umlčení“ genu – gene silencing), jindy však může být přepis genetické informace naopak usnadněn.

Epigenetické změny mají významnou úlohu při vývoji organismu, mohou však přispívat i k nádorové transformaci buněk. Epigenetické změny vyvolává enzymatická methylace cytosinových zbytků DNA nebo modifikace (acetylace a desacetylace, nethylace, fosforylace apod.) koncových aminoskupin histonů, bázičkých bílkovin, kolem nichž je v buněčném jádře ovinuta DNA. V lidském genomu je určité množství cytosinových zbytků (asi 4%) nahrazeno 5-methylcytosinem. Stupeň methylace cytosinu se přitom mění během vývoje, v některých sekvencích genů dochází k methylaci, v jiných k demethylaci. Vysoký stupeň methylace znesnadňuje interakce enzymů řídících transkripci DNA a tím potlačuje transkripci genetické informace z hypermethylovaných genů na m-RNA. Podobně jako methylace cytosinu ovlivňují i modifikace histonů přístupnost DNA pro transkripční faktory, acetylace přitom přepis DNA usnadňuje a odštěpení acetylskupin naopak geny „umlčuje“.

Ke vzniku nádorů dochází postupně, tak jak roste počet nežádoucích genetických i epigenetických změn v buňkách a jak se množí takto transformované buňky.

V některých tkáních se nejprve objevují abnormální struktury, které jsou však tvořeny buňkami, které ještě mají znaky normálních buněk (hyperplazie). Pak vznikají shluky buněk, které již mají některé rysy nádorových buněk (dysplazie). Ty pak mohou přerůstat do tumorů, shluků nádorových buněk, které se pak již nekontrolovaně množí (neoplazie). Tyto buňky mohou zůstat lokalizované v primárním nádoru nebo se mohou uvolnit, proniknout do dalších tkání a tam vyvolat vznik sekundárního nádoru (metastáze).

Mezi nové důležité objevy související s nádorovým bujením patří nalezení **kmenových nádorových buněk**. Studium těchto buněk je na samém začátku, zdá se však, že významně ovlivní budoucí zaměření protinádorové terapie.

Kmenové buňky jsou nediferencované buňky, které mají schopnost se obnovovat i diferencovat na různé typy tkáňových buněk. Nejuniverzálnějšími (totipotentními) kmenovými buňkami jsou buňky raného embrya, z nichž se vyvíjejí všechny tkáně. Předpokládá se, že by perspektivně mohly být využity k opravě poškozených tkání dospělého organismu, jejich získávání ale naráží na etické problémy. V dospělém organismu se vyskytují některé méně univerzální pluripotentní kmenové buňky, které mohou diferencovat na různé typy tkáňových buněk. Při dělení vzniknou z kmenové buňky buď dvě dceřinné kmenové buňky nebo jen jedna kmenová a druhá buňka progenitorová. Ta se pak dále dělí za vzniku jednoho nebo více typů diferencovaných tkáňových buněk. V kostní dřeni jsou např. obsažené hematopoetické kmenové buňky, které se mohou přeměnit na různé typy krvinek, jiné kmenové buňky se vyskytují v tukové tkáni nebo pokožce. V normální tkáni kmenové a progenitorové buňky „spí“, mohou však být aktivovány růstovými faktory a cytokiny k dělení. V r. 2004 byly objeveny nádorové kmenové buňky, které nemohou diferencovat na normální tkáň a mohou se z nich vyvinout pouze tkáň nádorově přeměněné. Tvoří sice jen malý podíl (5 i méně % ze všech nádorových buněk), ale jsou značně odolné vůči současným protinádorovým lékům nebo radioterapii. Když nejsou při terapii eliminovány, může z nich po čase vzniknout nový nádor – dojde k relapsu onemocnění. Jak se kmenové nádorové buňky podílejí na vzniku a obnově nádorů zatím není zcela objasněno. Podle jednoho modelu vznikají nádorové kmenové buňky mutacemi tkáňových kmenových buněk, které tím získávají schopnost vyvinout se v nádor. Podle jiného modelu dochází v kmenové buňce k onkogenním mutacím, ale nádorová přeměna proběhne až u dceřinných progenitorových buněk.

Cílem protinádorové terapie byla likvidace co největšího počtu nádorových buněk, aby se zbývajících buňkami vypořádal organismus sám. Nyní se ukazuje, že to asi nestačí a hledají se proto léčiva, která budou likvidovat i odolné kmenové nádorové buňky a mohla tedy pacienty úplně vyléčit.

Jen pár let po objevu kmenových nádorových buněk několik farmaceutických firem hledá možnosti specificky je zasáhnout monoklonálními protilátkami (viz Farm10), ale i některými nízkomolekulárními léčivy. Hledání takových léčiv usnadnilo to, že se nádorové kmenové buňky vyznačují vysokou expresí antigenu CD44 a sníženou expresí antigenu CD24. Díky tomu lze nádorové kmenové rozpoznat, izolovat a testovat na nich různá léčiva. Využití je však ještě vzdálené, v prvé řadě bude třeba prokázat bezpečnost nových léčiv – doložit, že nenapadají jiné kmenové buňky organismu.

Charakteristiky nádorových buněk

Nádorové buňky se odlišují od normálních tkáňových buněk v těchto vlastnostech:

- Zatímco tkáňové buňky jsou diferencované a vysoce specializované, nádorové buňky mají spíše **charakter nezralých a nediferencovaných buněk**.

Je to způsobeno mutacemi vedoucími k inaktivaci genů regulujících diferenciaci buněk a/nebo naopak aktivaci genů řídících rychlý růst buněk embrya a „umlčených“ ve zralých tkáňových buňkách. Skutečnost, že v některých nádorových, ale ne normálních buňkách, jsou produkovány látky stejné jako v buňkách embrya je využívána v diagnostice (např. CEA, karcinoembryonální antigen, nebo α -fetoprotein se řadí mezi tzv. tumormarkery)

- Nádorové buňky se **dělí rychleji** než normální buňky.

Rychlost růstu nádoru je zpočátku exponenciální, s narůstající hmotností nádoru se růst zpomaluje, když začíná vážnout přísun živin a kyslíku. Jednou z příčin rychlého a trvalého růstu nádorových buněk jsou mutace inaktivující tumorsupresorové geny, jejichž produkty určují, zda se buňka bude dále dělit, přejde do klidového stavu nebo podlehe buněčné smrti. Další příčinou může být aktivace onkogenů nesoucích informace vedoucí k malignímu bujení.

- Normální buňky musí k dělení dostat z vnějšího prostředí signál zprostředkovaný růstovými faktory, nádorové buňky jsou v tomto směru úplně nebo částečně soběstačné a **vnější signály k buněčnému dělení nepotřebují nebo vystačí i s velmi slabými stimuly**

Tato skutečnost se zřetelně projevuje v tkáňových kulturách – normální buňky tam bez přídavku růstových nebo podobných faktorů nerostou. Signály k růstu a dělení buněk jsou zprostředkovány buněčnými receptory na povrchu buňky, které jsou spřaženy s vnitrobuněčnými proteinkinasami. Nádorové buňky mohou receptorové proteiny nadměrně exprimovat. Buňky se zvýšeným množstvím receptorů pak jsou stimulovány k růstu a dělení i nízkými koncentracemi růstových faktorů, které jsou pro stimulaci normálních buněk nedostatečné. Někdy si nádorové buňky mohou samy produkovat větší množství růstových faktorů nebo jejich proteinkinasy jsou mutacemi pozměněné tak, že jejich aktivita je trvalá a nezávisí na tom, zda receptor interaguje s růstovými faktory.

- Nádorové buňky produkují ve zvýšené míře **angiogenní růstové faktory**

Nádorové buňky rychle rostou a proto potřebují přívod živin a k tomu potřebují, aby se v nádorové tkáni vytvářel cévní systém, který zásobování živinami (a také kyslíkem) zajistí. Proto, stejně jako embryonální buňky, produkují specializované růstové faktory, jako je vaskulární endoteliální růstový faktor, který vyvolává angiogenezí, vznik nových cév.

- Některé vnější signály naopak zastavují růst normálních buněk. Ty pak vyplní jen ohraničený tvar tkáně. Nádorové buňky nejsou na protirůstové signály citlivé, takže **nerespektují integritu okolních tkání** a prorůstají je.

Tkáňové buňky jsou pevně zachyceny v extracelulární matrici pomocí adhesivních bílkovin, integrinů. Integriny lze považovat za receptory, které při interakci s extracelulární matricí dávají buňce signál, aby zastavila svůj růst a dělení nebo aby dokonce zahájila procesy vedoucí k buněčné smrti. Obsah a zastoupení jednotlivých integrinů v nádorových buňkách se liší od normálních buněk. Nádorové buňky mohou produkovat takové integriny, které protirůstové signály nezprostředkovávají nebo dokonce vysílají signály prorůstové. Invazivní charakter nádorových buněk souvisí také s aktivací matricových metaloproteinů a dalších proteinů (kolagenasa) v buňkách podpůrného vaziva, stromy. Tyto proteolytické enzymy odbourávají extracelulární matrici tkání a uvolňují tak prostor pro nádor.

- Se změnami integrinů a aktivací proteinů souvisí i **nedostatečná soudržnost buněk** v primárním nádoru. Ty se mohou uvolnit a dostat se do dalších míst organismu, kde vyvolávají růst sekundárních nádorů, **metastází**.

Uvolněné nádorové buňky pronikají přes proteasami narušenou bazální membránu nádoru a cévní stěny až do krevních nebo lymfatických cév a jimi putují organismem. V cévách vytvářejí nádorové buňky mikroemboly, shluky s krevními destičkami, které se mohou přichytit na stěny cév. Přes cévní stěny pak mohou buňky proniknout do blízkých orgánů a tam se začít nekontrolovaně dělit až vznikne sekundární nádor. Primární nádory nejsou samy o sobě příliš zhoubné, příčinou převážné většiny úmrtí na nádorová onemocnění jsou spíše metastázy.

- Nádorové buňky se vyznačují **genetickou nestabilitou** projevující se nestejnorodostí buněk.

Nejmenší rentgenologicky zjiřitelný nádor o průměru cca 1 cm a hmotnosti cca 1 g obsahuje asi 10^9 buněk, většinou jsou však diagnostikovány až nádory s počtem buněk kolem 10^{12} . Buněčná populace v nově zjiřtřeném nádoru je po geneticky značně heterogenní, při terapii však narůstá podíl odolnějších buněčných klonů tvořených buňkami po genetické stránce identickými. Působení cytostatik nebo záření na nádorové buňky vyvolává selekční tlak. Terapii mohou přežit jen nádorové buňky s mutacemi, které jim zajistí, že budou účinkům cytostatikům lépe odolávat. Takové geneticky nejlépe vybavené buňky pak při dalším dělení vytvoří rezistentní klony, které pak v nádorové tkáni převládají. **Rezistence proti chemoterapeutikům** může být způsobena příliš rychlým odbouráním cytostatika na neaktivní metabolity nebo naopak nedostatečnou přeměnou neúčinných derivátů na aktivní formu působením různých vnitrobuněčných enzymů, např. cytochromů P 450. Vedle toho existuje tzv. mnohočetná rezistence způsobená vytlačení cytostatik ven z buněk. Přitom se v buněčné membráně zvyšuje množství transportních bílkovin, které působí jako buněčná „pumpa“ čerpající cytostatikum ven z buňky i proti koncentračnímu gradientu.

- V nádorových buňkách dochází k jiným **epigenetickým změnám** než v normální tkáni.

Ve většině nádorových buněk je obsah 5-methylcytosinu poloviční ve srovnání s normálními buňkami. Brzdící vliv methylace na expresi genů se v nich proto neprojevuje. Někdy však byly v nádorech nalezeny hypermethylované geny, pozorována byla např. hypermethylace v sekvencích řídících přepis tumorsupresorových genů. Rozdíly mohou být i ve stupni modifikace histonů. Zvýšená nebo naopak potlačená exprese genů vyvolaná takovými epigenetickými změnami pak může zvyšovat množství onkogenů nebo snižovat výskyt tumorsupresorů a reparačních enzymů v buňce

- Další základní charakteristikou nádorových buněk je jejich **„nesmrtelnost“**.

Zatímco běžné tkáňové buňky mají naprogramovaný počet dělení asi na 200, nádorové buňky se mohou dělit neomezeně. Ukazuje se to např. v tkáňových kulturách buněk. Důležitou roli v procesu stárnutí buněk má postupující zkracování konců chromosomů - telomerů, k němuž dochází při buněčném dělení zralých diferencovaných buněk. Zkrácení telomerů na kritickou délku je buněčným signálem, který další dělení buněk zastavuje a případně zahajuje procesy vedoucí k buněčné smrti – apoptose. V zárodečných buňkách k tomuto zkracování nedochází, protože **obsahují aktivní formu enzymu telomerasy**. Tento enzym připojuje na konce chromosomů opakující se sekvenci nukleotidů, čímž eliminuje jejich zkracování. Ve většině normálních buněk dospělých organismů je telomerasa inaktivní, ale ukázalo se, že v asi 85% nádorových buněk je aktivita telomerasy obnovena a tyto buňky tak získávají nesmrtelnost. Při studiu vlivu protinádorových léčiv se dodnes používají v různých laboratořích celého světa buněčné kultury tvořené tzv. HeLa buňkami. Ty byly získány při biopsii nádoru děložního čípku Henriety Lachs, která na rakovinu zemřela již v r. 1951 a stále neztratily schopnost se dělit.

- „Nesmrtelnost“ nádorových buněk nesouvisí jen s délkou telomerů, ale obecně s **narušením mechanismů řídících buněčnou smrt, apoptosu**.

Apoptosa je proces řízený geny resp. jejich bílkovinnými produkty, kterým se organismus zbavuje buněk přestárých, zbytečných (např. přebytečných lymfocytů po imunitní odpovědi) nebo poškozených (např. chromosomálními nebo genomovými mutacemi). Je iniciována interakcemi vnějších faktorů s „receptory smrti“ na povrchu buňky nebo i přímo vnitrobuněčnými signály (zkrácení telomerů) a signálními molekulami. Jiné vnější nebo vnitrobuněčné faktory mohou apoptosu zablokovat. Mezi geny, které v závislosti na typu buňky a na fyziologických podmínkách určují, zda dojde k apoptose, patří tumorsupresorové geny, např. gen označovaný *p53*. U nejméně 40% typů nádorů bylo zjiřtřeno, že obsahují mutantní formy tohoto genu. U řady dalších nádorů buňky obsahovaly protein kódovaný tímto genem, který sice měl normální složení, byl však inaktivní.

Léčba nádorových onemocnění

Vzhledem k různorodosti nádorových onemocnění a většinou také i neznalosti skutečné příčiny vzniku konkrétního nádoru je účinná léčba obtížná. V současné době jsou základními metodami léčby nádorových onemocnění chirurgický zásah, léčba ozařováním a chemoterapie resp. hormonální terapie, prosazovat se začíná imunoterapie a zatím v plenkách je genová terapie.

Všechny tyto postupy se vzájemně doplňují a často kombinují. O jejich uplatnění rozhoduje rozsah, lokalizace a diseminace (rozsev) nádoru, které závisí na včasnosti diagnózy. U lokalizovaných nádorů stojí na prvním místě chirurgické vyříznutí nádoru, někdy i radioterapie. Před zákrokem může být nasazena preoperativní (neoadjuvantní) chemoterapie s cílem dosáhnout zmenšení nádoru, po zákroku následuje doplňková (adjuvantní) chemoterapie, jejímž cílem je likvidace nádorových buněk, které v organismu mohou po zákroku zbývat buď na místě původního nádoru nebo ve formě metastáz v dalších orgánech. U diseminovaných nádorů a u nádorů, které nelze chirurgicky odstranit pro riziko poškození životních funkcí, je chemoterapie postupem první volby. Hormonální terapie je založena na zjiřtřeni, že růst některých nádorů je hormonálně závislý. Léčiva používaná při hormonální terapii jsou sice řazena mezi protinádorová chemoterapeutika, mechanismus jejich účinku je však jiný než u cytostatických léčiv.

Chemoterapie se začala uplatňovat v léčbě nádorových onemocnění od konce 40. let, zpočátku jako doplňková metoda pro pacienty s metastázujícím nebo recidivujícím onemocněním, kde chirurgická léčba nebo radioterapie nemohla mít kurativní účinek. Jako rovnocenná s ostatními léčebnými postupy se prosadila až v 60. letech. Úspěch jí přinesly objevy nových účinných cytostatik a rozšiřující se poznání molekulárně biologických mechanismů vzniku rakoviny i podstaty účinku cytostatik. To umožnilo formulovat základy racionální léčebné taktiky. Při svém vývoji prošla chemoterapie obdobími nadšeného přijímání, ale i skepse a tvrdé kritiky vyvolané vedlejšími účinky cytostatik. Přes tuto kritiku patří mezi základní metody léčby nádorových onemocnění.

Podle citlivosti k chemoterapii lze nádorová onemocnění rozdělit do 4 skupin.

- První skupinu tvoří nádorová onemocnění, u kterých může mít chemoterapie kurativní účinek, tj. vést k vyléčení, a to i v pokročilém stadiu. Do této skupiny patří akutní myeloblastická leukemie dětí, Burkittův nebo Wilmsův nádor, Hodgkinův a histiocytární lymfom, Ewingův sarkom, nádory varlat a vaječníků, kožní a některé další karcinomy.
- Do druhé skupiny jsou řazeny nádory, u kterých chemoterapie nevede k vyléčení, má však významný paliativní efekt – u značného počtu pacientů vyvolává regresi nádoru, zvyšuje dobu přežití a umožňuje jim návrat do každodenního života, i když někdy jen na omezenou dobu. Četnost nádorových onemocnění z této skupiny je 25 – 30%. Patří sem např. karcinomy prsu, endometria (děložní sliznice), prostaty a kůry nadledvin, malobuněčný karcinom plic, akutní myeloblastická leukemie dospělých, chronické leukemie, myelom, neuroblastom, insulinom a osteosarkom.
- Nejčetnější je 3. skupina nádorových onemocnění s incidencí 30-35%, u nichž může být chemoterapie účinná, avšak citlivost vůči chemoterapii ani výsledky nejsou jednoznačné. Přesto je v těchto případech chemoterapie důležitou doplňkovou metodou. Do této skupiny jsou řazeny nádory orofaciální oblasti ("nádory hlavy a krku"), trávícího ústrojí, centrálního nervového systému, maligní melanom, karcinoid a sarkomy měkkých tkání
- Čtvrtou skupinu s přibližně 20% výskytem tvoří nádory s malou citlivostí na současná cytostatika. Patří do ní nemalobuněčný nádor plic, nádory jater, močového měchýře, jícnu, pankreatu, žlučníku a štítné žlázy a některé další.

Zařazení jednotlivých nádorových onemocnění do skupin je pouze **orientační**.

Se zaváděním nových cytostatik a zdokonalováním léčebných režimů se situace mění a některé nádory proto mohou být brzy přeřazeny do nižší skupiny s lepší prognózou. Neoperabilní nádory ledvin byly nedávno prakticky vůbec neléčitelné. Nový lék temsirolimus sice pacienty také nevyлéčí, alespoň prodlužuje však dobu jejich přežití.

Převážná většina dosavadních cytostatik působí především na nádorové buňky, které právě rostou a dělí se. Účinek cytostatik na nádorové buňky v klidové fázi, mezi něž patří i nedávno objevené kmenové nádorové buňky, je poměrně malý. K tomu, aby se projevil, jsou zapotřebí velké dávky léčiva, kdy však cytostatika již působí i na normální tkáňové buňky.

Vysokodávková chemoterapie je proto často možná jen při podání antidot, látek, které do jisté míry omezují toxické účinky cytostatik (např. thioly) nebo jeho působení ve vhodném okamžiku zastaví (leukovorin při léčbě methotrexátem), popř. faktorů podporujících krvetvorbu (erythropoietin a další), jinak by byla nevratně poškozena krvetvorba a jiné důležité životní funkce. Vysokodávková chemoterapie byla hojně využívána zejména v 90. letech minulého století, dnes se od ní onkologové spíše odklání a nahrazují ji sekvenční kombinovanou terapií.

Ta je založena na převedení klidových buněk do stavu, kdy se začnou dělit a jsou tak citlivé k působení cytostatik. K novému dělení obvykle dochází po snížení počtu nádorových buněk chirurgickým zákrokem, ozářením nebo předchozí chemoterapií.

S výjimkou vyoperování lokalizovaných nádorů některých tkání se při chirurgickém zákroku nedaří úplně odstranit všechny nádorové buňky z organismu. Podobně je tomu při ozáření nádorové tkáně.

Chemoterapie dokáže snížit počet nádorových buněk v průměru o dva řády.

Nejmenší nádory, který lze zjistit diagnostickými postupy, mají $10^9 - 10^{10}$ buněk, což odpovídá hmotnosti 0,1 – 1 g, často však bývá nádorové onemocnění diagnostikováno až počet nádorových buněk dosáhne řádově 10^{12} . Nádorové buňky "zbytkového onemocnění", tj. buňky zbývající v těle po eliminaci primárního nádoru se mohou po zotavení organismu znovu množit, takže dochází k relapsu nádorového onemocnění. Chemoterapie se proto nasazuje v několika cyklech, které po sobě následují v optimálních časových intervalech zvolených tak, aby se mohly dostatečně zotavit normální tkáňové buňky, ale aby přitom současně neúměrně nenarostl počet nových nádorových buněk. Po opakovaném působení cytostatik může počet nádorových buněk klesnout natolik, že je už dokáže eliminovat imunitní systém organismu, zejména je-li podpořen podáváním imunoterapeutik.

Výsledky protinádorové terapie se hodnotí podle terapeutické odezvy a doby jejího trvání.

U nových protinádorových léků rozhodují odborníci FDA, EMEA nebo jiných lékových autorit, zda lék povolí podle toho, jak výsledky provedených klinických zkoušek odpovídají předem stanoveným cílům.

Optimálním výsledkem léčby je tzv. **kompletní remise**, za níž je považováno úplné vymizení všech známek onemocnění zjištěné nejméně 2 x v průběhu 4 týdnů. Za **částečnou remisi** je považováno zmenšení nádoru nejméně o 50% přetrvávající rovněž nejméně 4 týdny. **Stabilizace onemocnění** je stav, kdy se velikost nádoru pohybuje v rozmezí 50 – 125% původní hodnoty před základem. **Progrese onemocnění** je charakterizována zvětšením nádoru nebo existujících patologických změn nejméně o 25% nebo objevením nového nádorového poškození organismu.

Pokud jde o dobu trvání terapeutické odezvy na protinádorovou terapii, má stejná doba remise jiný význam u rychle a pomalu rostoucích nádorů. Stanovení délky terapeutické odpovědi je obtížné. V praxi se za ni obvykle považuje doba od léčebného zákroku do prvních známek relapsu – tj. délka období bez příznaků nemoci. Pro obtížnost určení této doby se při klinickém zkoušení často hodnotí účinnost chemoterapeutik podle prodloužení průměrné doby přežití pacientů léčených novým přípravkem proti přežití pacientů v kontrolní skupině nebo uváděné v databázích a statistikách.

Vedle toho se pozitivní výsledek léčby hodnotí i podle doplňkových hledisek, jako je subjektivní pocit zlepšení zdravotního stavu, přírůstek tělesné hmotnosti a/nebo podle zlepšení tělesné aktivity udávané podle škály Světové zdravotnické organizace.

Pětistupňová škála WHO popisuje stavy od schopnosti normální tělesné aktivity bez omezení až po trvalé upoutání na lůžko. Vedle toho stanovila WHO i měřítka pro posuzování toxicity protinádorové chemoterapie, kde se hodnotí parametry krvetvorby (obsah hemoglobinu, počty bílých a červených krvinek a krevních destiček, krvácivost), stupně nevolnosti a zvracení, poškození sliznic, průjmů a vypadávání vlasů.

Mechanismus účinku protinádorových léčiv.

Nejrozsáhlejší skupinu protinádorových léčiv tvoří **cytostatika**, tj. látky blokující růst a dělení nádorových buněk. Dělení buněk lze zastavit nebo alespoň zpomalit:

- Zablokováním mechanismů tvorby nukleových kyselin tzv. antimetabolity, a to:
 - inhibicí enzymů podílejících se na tvorbě stavebních kamenů nukleových kyselin „*de novo*“
 - inhibicí enzymů participujících na vzniku nukleových kyselin
 - inhibicí metabolických přeměn nukleových kyselin a jejich složek, což mechanismem zpětné vazby ovlivňuje syntézu nových nukleových kyselin
 - zabudováním analog přirozených basí do nukleových kyselin, které se tak stanou nefunkčními
- Poškozením struktury a ovlivněním funkce již hotových nukleových kyselin
 - alkylacemi basí nukleových kyselin majícími za následek mutace (monofunkční alkylační činidla) nebo spojení basí a tím zamezení vzájemného oddělení řetězců DNA nutného pro replikaci (bifunkční alkylační činidla)
 - vmezežením (interkalací) cytostatika mezi řetězce dvojité spirály DNA, čímž se blokuje replikace a transkripce
 - inhibicí topoisomerasy, enzymů ovlivňujících prostorovou strukturu DNA a její replikaci
 - štěpením molekuly DNA působením kyslíkatých radikálů (účinek podobný ozáření: radiomimetika, endiiny)
 - inhibicí ligasy a dalších enzymů podílejících se na opravě poškozené DNA
- Ovlivněním mechanismu buněčného dělení (mitozy):
 - zablokováním tvorby mikrotubulů vytvářejících mitotické vřetenko, útvaru podílejícího se na dělení buněk: inhibicí syntézy a polymerace tubulinu na mikrotubuly vytvářející vlákna mitotického vřetenka nebo inhibicí depolymerace mikrotubulů zpět na tubulin
 - zablokováním funkce kinesinu a dalších bílkovin zprostředkávajících přitahování chromosomů na opačné póly buňky, k němuž dochází před rozdělením buňky na dvě buňky dceřinné
- Inhibicí proteosyntézy, což má za následek nutriční defekty nádorových buněk
- Poškozením buněčné membrány, které vede k poruchám funkčnosti buňky
 - narušením integrity membrány
 - změnami permeability a fluidity membrány
- Zábranou přenosu signálů pro růst a množení buněk blokováním receptorů pro růstové faktory nebo inhibicí receptorových proteinkinasy i dalších proteinkinasy buněčných signálních drah.

Další skupinu protinádorových léčiv tvoří látky s **hormonálním účinkem**. Mechanismus účinků hormonů na nádorové buňky spočívá ve vazbě na vnitrobuněčné receptory, čímž jsou aktivovány mechanismy transkripce DNA. Přírodní hormony stimulují růst některých nádorů (nádory prsu, prostaty, vaječnicků apod.). Naproti tomu mohou růst nádoru zastavit:

- **Antagonisté přírodních hormonů** blokuující buněčné receptory
Podle hormonálního účinku to mohou být antiestrogeny, antiandrogeny, antiprogesteriny
- **Inhibitory enzymu aromatasu**
Aromatasa je enzym, který katalyzuje přeměnu mužských pohlavních hormonů na estrogény.
- **Analoga gonadoliberinů**,
Gonadoliberiny jsou hormony produkované hypothalamem, které regulují sekreci gonadotropinů v hypofýze a ty pak řídí produkci steroidních hormonů v pohlavních žlázách. Analoga gonadoliberinů zastavují sekreci pohlavních hormonů (vyvolávají farmakologickou kastraci, která je na rozdíl od chirurgické kastrace jen dočasná).

Poslední důležitou skupinu protinádorových léčiv představují **imunomodulační látky** aktivující komponenty imunitního systému, které se podílejí na rozpoznávání a likvidaci nádorových buněk. V 70. letech minulého století byly k dispozici jen nespecifické imunostimulátory, které později nahradily specifičtější a účinnější léčiva ovlivňující imunitní systém. Jsou to zejména:

- **Cytokiny**, malé regulační bílkoviny resp. glykoproteiny.
Mezi cytokiny patří interleukiny zajišťující komunikaci mezi jednotlivými typy leukocytů (bílých krvinek), jako je aktivace přírodních zabíječských buněk (natural killer cells), které se tím stávají cytotoxické a mohou likvidovat nádorové buňky a dále interferony, které se podílejí na regulaci růstu a diferenciaci buněk a mají cytotoxický účinek na buňky napadené viry a nádorové buňky.
- **Růstové faktory**, které indukují a řídí růst krevních buněk.
V protinádorové terapii se využívají růstové faktory kmenových buněk kostní dřeně jako doplňková léčiva k povzbuzení krvetvorby narušené cytostatikami nebo zářením. Tím umožňují zvýšit účinnost protinádorové léčby podáváním vyšších dávek cytostatik nebo zvýšením intenzity ozařování.
- **Protilátky a protinádorové vakcíny**
Protilátky proti specifickým antigenům na povrchu nádorových buněk mohou dávat dávají signál imunitnímu systému, aby nádorové buňky likvidoval. Protinádorové vakcíny tvorbu takových protilátek vyvolávají.

Nově zaváděná nebo studovaná protinádorová léčiva mohou blokovat růst nádorů, popř. jejich metastázování dalšími, ještě mnohem selektivnějšími mechanismy účinku. Tato léčiva poškozují normální tkáňové buňky méně než standardní léčba cytostatiky. Jsou proto označována jako „**cílená**“, „**cíleně směřovaná**“ nebo i „**biologická**“ léčiva. Mechanismy jejich účinku zahrnují zejména:

- Ovlivnění funkce genů a jejich bílkovinných produktů regulujících replikaci, transkripci a translaci DNA
 - Zablokováním exprese genů monoklonálními protilátkami a komplementárními (antisensními) oligonukleotidy, popř. malými interferujícími RNA (siRNA)
 - zablokováním enzymatické farnesylace nutné pro aktivitu bílkovinných transkriptů onkogenů
 - využitím ribozymů ke štěpení m-RNA vznikajících při transkripci onkogenů
 - blokováním nežádoucích regulačních miRNA se zvýšeným výskytem v invazivních nádorech
 - vnášením funkčních tumorsupresorových genů do buněk (genová terapie)
 - potlačením nežádoucích epigenetických změn
- Zásah do mechanismu regulace buněčného cyklu (např. inhibicí cyklin-dependentních kinas)
- Inhibici telomerasy
- Inhibici proteasomu
- Obnovení nebo indukce mechanismů apoptosy
- Inhibici matricových metaloproteinů, které se podílejí na uvolnění nádorových buněk a vzniku metastáz
- Inhibici angiogeneze – vzniku nových cév zásobujících nádorovou tkáň krví
- Lepší využití mechanismů vrozené nebo získané imunitní obrany organismu proti nádorovým buňkám založené na
 - využití a zvýšení rozdílů v povrchových antigenech nádorových a normálních buněk
 - inhibici látek blokuujících aktivaci cytotoxických T-lymfocytů
 - použití protilátek k blokování receptorů pro látky předávající signál k růstu a dělení buněk
 - zlepšení účinnosti protinádorových vakcín
 - využití protilátek ke směřování protinádorových léčiv k nádorovým buňkám
- Indukci rediferenciaci nádorových buněk

Toxicita protinádorových léčiv

S výjimkou cíleně směřovaných protinádorových léčiv působí současná cytostatika nejen na nádorové, ale i na všechny ostatní buňky, které se v organismu za normálních podmínek trvale dělí a rostou.

Jsou to zejména buňky kostní dřene, z nichž diferenciací vznikají krevní buňky, buňky epitelu trávicího ústrojí, kořínků vlasů, zárodečné pohlavní buňky a buňky embryonální tkáně. Projevem toxického účinku cytostatik proto jsou poruchy krvetvorby, nevolnost, zvracení a funkční poruchy střevní pasáže (průjemy nebo naopak zácpa), alopecie (vypadávání vlasů) a sterilita a poškození plodu (zejména v prvních 3 měsících těhotenství). S výjimkou posledního případu bývají tyto poruchy dočasné a po vysazení chemoterapie dříve či později vymizí, ovlivňují však kvalitu života pacienta.

Závažným nežádoucím účinkem cytostatik je i poškození imunitního systému, které se projevuje alergiemi na některá cytostatika a imunosupresí, potlačením imunitní odpovědi organismu.

Imunosuprese souvisí do značné míry s poruchami krvetvorby. Některá cytostatika (např. cytarabin nebo cyklofosfamid) však navíc tlumí i protilátkovou odpověď organismu. Výsledkem potlačení imunity je zvýšená citlivost pacienta vůči infekcím. Na druhé straně mohou být imunosupresivní účinky některých cytostatik využity i k terapii některých autoimunitních onemocnění, např. reumatické artritidy (methotrexát) nebo roztroušené sklerózy (mitoxantron).

Řada cytostatik zasahuje buňky na úrovni DNA. Tato cytostatika jsou současně kancerogenní, protože při delším podávání mohou způsobit mutace genů a tím vyvolat vznik nádorů i v původně zdravých tkáních. Příčinou vzniku nových nádorů mohou však být i účinky hormonů nebo imunosuprese.

Vedle obecných projevů cytotoxicity mohou některé protinádorové léky specificky poškozovat různé orgány. Kardiotoxicky působí zejména anthracyklinová antibiotika a mitoxantron. Platinová cytostatika a methotrexát poškozují ledviny, cyklofosfamid a zejména ifosfamid škodí močovému ústrojí. Častá je i neurotoxicita projevující se neuropatií (Pt cytostatika, alkaloidy *Vinca*, taxany), encefalopatií a dalšími symptomy trvalého nebo dočasného poškození nervového systému. Méně časté je poškození jater, pankreatu, plic, poruchy vidění a sluchu (cisplatina), vaskulární toxicita a narušení endokrinních funkcí. I když je u nových „cílených“ léčiv potlačena systémová toxicita, toxické účinky na různé orgány se projevují i u nich.

K potlačení nežádoucích vedlejších účinků cytostatické léčby se používají různá antidota a podpůrné prostředky, které dnes tvoří nedílnou součást arsenálu chemoterapie. Antidota umožňují zvýšit účinnost chemoterapie podáváním vyšších dávek cytostatik. Podpůrné prostředky zvyšují kvalitu života pacientů a chrání důležité orgány před dočasným, ale často i trvalým poškozením.

Nákladovost chemoterapie.

Vstup nových přípravků na trh protinádorových chemoterapeutik je nyní obtížnější než dříve. Příčinou je mnohem složitější, nákladnější a zdlohavější klinické zkoušení nových léčiv. Nová schválená léčiva jsou sice stále účinnější a působí selektivněji, jsou však také dražší než dosavadní léky.

V r. 2005 dosáhly v ČR náklady na léky z ATC skupiny L (která však zahrnuje i léky používané v jiných než onkologických indikacích, na druhé straně však nezahrnuje antidota a jiné pomocné a podpůrné léky používané při protinádorové léčbě) 8,47 mld. Kč, což byla druhá nejvyšší částka vynaložená na léky určité terapeutické kategorie (po léčivých kardiovaskulárního systému (ATC skupina C). Prodeje cytostatik (skupina L01) přitom činily 3,7 mld. Kč. Na celkových nákladech na léky za rok 2005 se léky skupiny L podílely téměř 15%. Nárůst nákladů na léky skupiny L proti roku 2004 činil 12,5%, růst se však výrazně zpomalil (v r. 2004 činil nárůst 23,7%). V r. 2006 se ale spotřeba léků skupiny L v ČR snížila o 8,5 % na 7,79 mld Kč, přičemž prodeje cytostatik (L01) klesly ve srovnání s předchozím rokem dokonce o 15% na 3,19 mld. Kč. Ceny protinádorových léčiv přitom vzrostly v r. 2006 o 4% na 3,057 Kč, takže se o 12% snížil počet dodaných balení. Mezi protinádorovými léčivy se v letech 2006 na první místo dostal s prodeji za 467 mil. Kč imatinib pro léčbu některých typů leukemie. V r. 2005 byl na prvním místě paklitaxel pro léčbu metastázujících nádorů prsu a vaječníků, jehož spotřeba představovala 871 mil. Kč, ale v r. 2006 to už bylo jen 414 mil. Kč. V r. 2007 bylo na léky ze skupiny L vynaloženo 9,1 mld. Kč, tj. o 17,3% více než v r. 2006, počet balení přitom vzrostl jen o 6,5%, protože jejich průměrná cena vzrostla na 3.365 Kč/bal. Spotřeba cytostatik (L01) činila v r. 2007 4,1 mld. Kč.

Průměrná cena protinádorových léků je řádově vyšší než u léků ostatních terapeutických kategorií. Příčinou vysokých cen není jen snaha farmaceutických firem o vysoké zisky, ale spíše o kompenzaci nákladů na preklinické a klinické zkoušení s velkým rizikem neúspěchu.

Např. výzkum a vývoj paklitaxelu byl zahájen již v r. 1962, kdy byly shromážděny první vzorky rostlinného materiálu z tisu a zahájeno testování protinádorové účinnosti extraktů. Účinná složka byla v dostatečně čistém stavu připravena do poloviny roku 1966, samotný přípravek (Taxol) však byl zaveden na trh až v první polovině 90. let. V roce 2005 schválila americká FDA jako „nový“ protinádorový lék 5-azacytidin, který vyvinul A. Pískala v ÚOChB AV ČR před více než 40 lety.

Přestože protinádorová léčiva často dostávají statut nezbytného léčiva, u něhož je urychlováno posuzování a povolování, většinou mezi přihlášením léčiva k patentové ochraně a jeho vstupem na trh často uplyne poměrně dlouhá doba.

Aby si výrobci zajistili právo přednosti, musí si nové léčivo včas zapatentovat. Klinické zkoušky jsou však zdoluhavé, vzhledem k různorodému charakteru nádorových onemocnění se obvykle provádějí postupně pro různé indikace. Časově ještě náročnější může být preklinická fáze. Do expirace patentů pak zbývá poměrně krátká doba. Pokud si ji výrobci nepodaří některými triky prodloužit, snaží se zajistit návratnost vynaložených prostředků jejich rozpočítáním na poměrně krátkou dobu, po níž budou mít na výrobu nového léčiva zaručený monopol.

K vysokým cenám nových protinádorových léčiv přispívá i technologická náročnost jejich výroby.

Extrémně složitá je např. výroba humanizovaných monoklonálních protilátek, značné technologické nároky však jsou kladeny i na výrobu nízkomolekulárních léčiv. Výrobu přitom prodražují náklady na složitá výrobní zařízení. Zařízení jsou sice podobná jako při výrobě necytostatických léků, ale jejich cena se rozpočítává na podstatně menší šarže. Cenu výroby zvyšují i velké nároky na ochranu pracovníků – cytostatika jsou považována za látky, které mohou rakovinu nejen léčit, ale ji i vyvolávat.

Značně vysoké je také riziko neúspěchu při klinických zkouškách nových protinádorových léčiv.

Klinické zkoušení bývá povolováno u pacientů s pokročilým stadiem nádorového onemocnění, kdy standardní terapeutické postupy buď úplně selhaly nebo jsou málo účinné. Zkouší se tedy jako tzv. léky druhé nebo i třetí volby. Pacienti v kontrolních skupinách většinou nedostávají placebo, ale jsou léčeni standardními postupy léčby. Někdy se provádí „historická kontrola“, kdy se srovnávají dosažené výsledky se starými záznamy o neléčených nebo jinak léčených pacientech. Zkoušení léku i u pacientů s časnými stadii onemocnění nebo „naivních“ (dosud neléčených) pacientů je většinou povolováno, až se lék osvědčí. To bývá předmětem kritiky, jiný postup by však byl neetický.

Nová léčiva jsou povolována jen když se prokáže, že jsou skutečným přínosem pro terapii.

FDA až do nedávné doby považovala za prokazatelný přínos pouze prodloužení doby přežití nebo doby do výskytu nových příznaků onemocnění nejméně o 15%, u vysoce agresivních onemocnění ještě o více. Např. temozolomid nebyl doporučen panelem expertů FDA pro léčení metastázujícího melanomu, protože prodloužení doby přežití pacientů bylo ve srovnání s léčbou dakarbazinem sice zřetelné, ne však dostatečně velké (7,7 proti 6,4 měsíců).

Ve snaze zastavit prudký růst nákladů na zdravotní péči hledají mnohé země možnosti úspory nákladů v úhradě léčiv. Do konfliktu s omezenými zdroji se přitom dostává zejména vysoká cena moderní protinádorové chemoterapie. To pak má za následek, že přístup pacientů k nejnovějším terapeutickým přístupům a možnostem efektivní protinádorové léčby bývá omezen.

Zavedení taxanů (paklitaxel, docetaxel) přineslo výrazné zlepšení výsledků léčby nádorových onemocnění vaječníků, prsu a plic, avšak současně značně zvýšilo nákladovost protinádorové léčby. Např. terapie kombinací cisplatinu a paklitaxelu stojí 10 x více než standardní léčba používající kombinaci cisplatinu a cyklofosfamidu. Proto jsou taxany předepisovány v průměru pouze asi 50% pacientům, kterým by mohly pomoci. Ve Velké Británii byla např. léčba taxany hrazena pouze 20% pacientů. Po protestech pacientů proti šetření na protinádorových lécích, které se mimo jiné projevilo v tom, že země vykazovala nadprůměrnou mortalitu pacientů, musela britská vláda přislíbit nápravu. Situace však není příznivá ani v jiných zemích, jak ukázal výše zmíněný velký pokles preskripce paklitaxelu v ČR r. 2006. Vysoká nákladovost léčby brzdí preskripce dalších léčiv, např. širší zavádění irinotekanu a gemcitabinu. Ještě větší cenovou náročnost přináší léčba vyonoklonálními protilátkami. Např. náklady na léčbu nádorů pankreatu protilátkou bevacizumabem (Avastin) dosahují 800 tis. Kč za rok a za tuto částku se dosáhne prodloužení života pacienta o cca 6 měsíců. Roční léčba kolorektálního karcinomu protilátkou cetuximab (Erbix) je ještě dražší a stojí až asi 2 mil. Kč. O mnoho nižší cenu nemá ani léčba nejstarší protinádorovou protilátkou trastuzumabem (Herceptin), která stojí cca 590 tis. Kč za rok. Trastuzumab, který přinesl pozoruhodné výsledky léčení metastázujících nádorů prsu – zejména při kombinaci s taxany, není pro vysoké náklady terapie běžně dosažitelný pro převážnou většinu evropských pacientek. Vysoké náklady na protinádorovou léčbu ještě více zvyšuje podávání moderních chemoprotektiv, antiemetik a dalších přípravků podpůrné léčby – a samozřejmě i hospitalizace, nemocniční ošetření a kontroly. Výše uvedená čísla o poklesu nákladů na protinádorové léky v ČR v r. 2006 však svědčí o tom, že se na protinádorové terapii začalo u nás šetřit více než bylo žádoucí. To ostatně vyvolalo protesty onkologů, kteří si nakonec vynutili příslib, že budou navržena taková opatření, která účinnou protinádorovou léčbu moderními léky umožní. Situace by se nyní mohla změnit. V r. 2007 se podařilo uzavřít dohodu České onkologické společnosti se Všeobecnou zdravotní pojišťovnou o úhradách nákladné onkologické léčby a v letošním roce by mělo dojít k podobným dohodám s dalšími pojišťovnami.

I když vztah mezi náklady na zdravotnictví a úspěšností protinádorové léčby není jednoznačný, ukazuje se, že největší úspěchy na poli boje s rakovinou dosahují ty země, kde je do zdravotnictví vkládáno nejvíce prostředků.

V popředí stojí USA, kde je doba přežití nemocných v průměru vyšší, mortalita má sestupný trend a s výjimkou kožních nádorů je nižší než v Evropě. V letech 1975-79 přežívalo v USA 5 let od diagnózy kolorektálního karcinomu 51% bílých a 44% černých mužů a 53/48% žen, v letech 1995-2001 se podíl přežívajících zvýšil na 65,5/55,5% u mužů a 59,5/54,5% u žen. V USA se ale vydaje na zdravotnictví (ze státních i soukromých zdrojů) v pohybovaly od 12,7% do 14% hrubého domácího produktu. V r. 1990 vynakládaly Spojené státy na léčbu nádorových onemocnění celkem 104 mld. \$, kolem r. 2000 již 240 mld. \$. Nemalý podíl na tom představují náklady na protinádorové léky. V 80. letech se v USA spotřebovalo protinádorových léků za 200 mil. \$ ročně, v r. 1994 to již bylo 2,9 mld. a v r. 2000 už 9 mld. \$.

Různé státy se snaží rostoucí náklady na drahou léčbu snížit ne jejím přímým omezováním, ale vydáváním doporučení pro terapii a standardů léčby, případně vazbou určitých způsobů léčení na výši pojistného nebo připojištění.

Podle předního brněnského onkologa a předsedy České onkologické společnosti profesora Vorlíčka by náklady na léčbu všech českých pacientů s nádorovým onemocněním využívající nejnovější možnosti medicíny činily asi 700 mld. Kč ročně. Takové náklady uhradit nelze, protože jsou trojnásobkem celkových nákladů na zdravotnictví v ČR. Onkologové ale říkají, že najdou alespoň prostředky pro léčbu těch pacientů, jimž protinádorové léky zachraňují nebo alespoň významně prodlužují život. Na léky, které život jen prodlouží o několik měsíců, ale prostředky již nejsou.

Stanovení výše úhrad léčiva stále ještě vychází spíše z jeho ceny než z farmakoeconomických dat.

V ČR jsou protinádorové léky většinou plně hrazeny. To však neznamená, že by mohly být libovolně předepisovány. Většina protinádorových léků je zařazena do kategorie "X", kde jsou hrazeny pojišťovny jako „ZÚLP“, zvlášť účtované léčivé přípravky. Ty mohou být předepsány buď po předchozím souhlasu revizního lékaře pojišťovny nebo v rámci lékového paušálu zdravotnického zařízení. Bohužel, při schvalování preskripce se často hledí pouze na cenu léku a nepřihlíží k celkovým nákladům léčby, kam patří i cena hospitalizace a další přímé i nepřímé zdravotní výdaje.

Omezenost zdrojů a nákladovost protinádorové terapie staví do popředí otázku optimální volby terapeutického přístupu z hlediska prospěchu pacienta i minimalizace nákladů na léčbu. Cílem je dosáhnout co nejlepšího poměru celkových nákladů na léčbu k dosaženému přínosu léčby pro pacienta (cost/benefit ratio). Přitom je však třeba brát v úvahu nejen cenu léku, ale celkové náklady na léčbu pacienta. Srovnání celkových nákladů na různé způsoby terapie umožňuje **farmakoeconomika**.

Farmakoeconomická analýza může vést ke zjištění, že použití dražšího léku je ekonomicky výhodnější než použití léku levnějšího, protože se sice zvýší náklady na lék, ale uspoří celkové náklady na léčebnou péči o pacienta. Např. dražší perorální cytostatikum může pacient užívat doma, zatímco podávání levnějšího přípravku formou infuze přináší sebou náklady na hospitalizaci. Podle studie Asociace britského farmaceutického průmyslu posuzující nákladovost terapie u nádorů prsu činí u pokročilých stadií nemoci cena léků jen 5% celkových nákladů léčby, zatímco náklady spojené s hospitalizací 56%. Z toho připadá 80% nákladů na nemocniční péči a jen 20% na vlastní léčení. Asociace ukázala, že zvýší-li se náklady na léky o 5,5%, mohou náklady na hospitalizaci klesnout o 6,4% a celkové náklady tak klesnou o 3,3%. Ve Švýcarsku bylo provedeno farmakoeconomické srovnání nákladů na antiemetickou léčbu drahými inhibitory 5 HT₃ receptorů (ondansetron, tropisetron, granisetron) s konvenční léčbou metoklopramidem a dexamethasonem. Ačkoliv náklady na drahé „setrony“ byly podstatně vyšší, celkové náklady na ošetření pacientů a doplňkovou medikaci byly při jejich použití nižší (105 SFr proti 126 SFr) a přitom účinnost léčby byla výrazně vyšší (67% : 42%). V ČR je farmakoeconomika stále ještě v plenkách a farmakoeconomická srovnání protinádorových preparátů se v české medicínské literatuře objevují jen sporadicky. Na pražských klinikách byly např. porovnány náklady na léčbu vlasatobuněčné leukemie drahým kladribinem (Leustatin) a 10 x levnějším interferonem α . Přesto činily při léčbě kladribinem náklady na navození remise onemocnění 133 tis. Kč, při použití INF α byly při stejném nebo horším efektu 190 tis. Kč. Ve FN Brno Bohunice bylo provedeno farmakoeconomické zhodnocení velmi nákladné léčby hemopoietickými růstovými faktory, jejichž podávání zabraňuje infekčním komplikacím spojeným s poruchou krvetvorby po podání cytostatik. Zatímco léčba septického stavu stála v průměru asi 8000 Kč denně (bez doprovodné léčby), denní dávka růstových faktorů stála 3.800 – 4.700 Kč.

V ČR mají být farmakoeconomické rozbory využívány jako podklady pro kategorizaci léčiv.

Buď se však na ně zapomělo nebo na ně nebyl brán zřetel nebo nebyly dostatečně průkazné a objektivní (studie předkládá výrobce, který má zájem farmakoeconomické parametry svého léčiva vylepšit, např. vynecháním nákladů na potlačení vedlejších účinků). Většinou proto kategorizace léčiv vycházela z porovnání cen léků určité terapeutické kategorie, bez ohledu na celkové náklady terapie. V zahraničí porovnávají nákladovost terapie s jejími přínosy nezávislé orgány, např. britská NICE (National Institute for Clinical Excellence), u nás má nyní podobnou roli plnit SÚKL.

Nové protinádorové nebo pomocné léky mohou přispět ke zkrácení doby hospitalizace nebo intenzivní péče, snížení počtu návštěv v ordinaci lékaře, potřeby diagnostických testů, léků k potlačení vedlejších účinků apod. V takových případech je jasné, jak má být farmakoeconomická analýza provedena.

Otázkou však je jak postupovat, jestliže výsledkem nasazení nového léku **prodloužení doby a/nebo zlepšení kvality života pacienta**. Celkové náklady na léčbu přitom mohou narůst, takže klasická farmakoekonomická analýza by ukázala, že nový lék není pro terapii přínosem. Situace se však změní, zahrneme-li mezi přínosy i prodloužení života pacienta. Otázkou však je, jak tento parametr objektivizovat, tj. jaké kritérium použít k rozhodování, kdy je účelné pacientův život prodlužovat.

Např. v případě nemalobuněčného karcinomu plic zvyšují různé režimy kombinované chemoterapie ve srovnání s pouhou podpůrnou péčí medián přežití 2 – 3 x (z 9 – 22 týdnů na 20 – 37 týdnů). Tři měsíce života navíc však mohou pacientovi současně přinést zhoršení kvality života, protože bude přitom vystaven toxickým účinkům cytostatik. Nabízí se proto otázka, zda je v takovém případě drahá chemoterapie pro pacienta vhodnější než paliativní léčba zmírňující příznaky onemocnění. A zda je přitom chemoterapie účelná, protože při omezených zdrojích prostředků mohou náklady na léčbu jednoho pacienta znamenat, že budou chybět peníze na léčbu jiného pacienta s příznivější prognózou.

Má-li takové rozhodování být objektivní, je třeba určit určitou hranici nákladů, kdy je prodloužení života pacienta přínosem a kdy už ne.

I když se to může zdát neetické, mělo by být jasně řečeno, jaké nejvyšší náklady lze v průměru vynaložit na prodloužení života pacienta s nádorovým onemocněním o 1 rok. Současně s tím musí ovšem být definována kritéria pro určování pacientovy prognózy. V USA jsou náklady na prodloužení života o jeden rok obecně považovány za efektivně vynaložené, jestliže jsou nižší než průměrné roční náklady na dialýzu pacientů v konečném stadiu selhání ledvin. Ty se pohybují kolem 50 tis. \$. Většina expertů považuje cenu dialýzy za celospolečensky použitelné měřítko efektivnosti léků při prodlužování života pacientů.

Vedle pouhého prodloužení života je však třeba brát v úvahu i **kvalitu života pacienta**.

Náklady, které je třeba vynaložit na získání „roku života standardní kvality“, QALY (Quality Adjusted Life Year)⁶, se proto přepočítávají na dobu přežití vynásobením koeficientem vyjadřujícím stupeň poškození zdraví. Ten např. u pacienta s jednou amputovanou končetinou činí 0,5. Jestliže se při nasazení nového léku doba prodlouží průměrná doba přežití pacientů o půl roku při kvalitě života vyjádřené koeficientem 0,7, pak se novou léčbou získá 0,35 QALY. Zvýší-li se přitom ve srovnání se současnou terapií náklady na léčení o 5 tis. \$, pak náklady na 1 QALY navíc představují 14.285 \$. Podle některých pramenů se terapie považuje za nákladově výhodnou, jestliže její cena nepřesáhne 48.600 \$/QALY, jiné evropské prameny udávají limit 25 000 €/QALY. V ČR se někdy za podobný ukazatel považuje částka 1,2 mil. Kč. Ze srovnání nákladů a přínosů léčby novými léčivy vyvodila britská NICE, že léčba fludarabin fosfátem a monoklonálními protilátkami bevacizumabem a cetuximabem není nákladově efektivní.

V budoucnosti bude patrně možné snížit nákladovost léčby nádorových onemocnění zlepšením selektivnosti preskripce. Umožní to lepší znalost mechanismů účinku jednotlivých protinádorových léčiv a nové **diagnostické postupy** pro stanovení obsahu jejich cílových struktur v nádorové tkáni. To by jednak mělo na jedné straně umožnit volbu léčiv, u nichž je největší šance, že budou účinkovat a neztrácet čas a nezatěžovat pacienta neúčinnou léčbou preparáty, které nebudou na jeho onemocnění působit, avšak jsou mimořádně nákladné, popř. se dokonce po jejich podání projeví nežádoucí vedlejší účinky.

V současné době jsou např. k dispozici postupy stanovení exprese genu *Her2/neu*, který kóduje molekulu receptoru pro epidermální růstový faktor. Podle výsledků stanovení pak lze určit, zda pacientce s nádorem prsu může léčba drahou monoklonální protilátkou trastuzumabem pomoci nebo ne. Není-li v buňce gen exprimován, pak je zbytečné receptor blokovat. Podobně tomu může být i v jiných případech cílené terapie, kdy lze předem odhadnout podle výsledků diagnostických vyšetření, zda léčba vyvolá žádoucí účinek nebo ne.

Současné možnosti diagnostiky při predikci účinnosti léčiv jsou zatím omezené. Genomické nebo proteomické analýzy jsou také poměrně nákladné. Vzhledem k extrémně vysokým cenám zejména u nových „biologických“ léčiv se specifickým účinkem, jsou však už nyní ekonomicky výhodné. V budoucnosti význam molekulární diagnostiky ještě více vzroste v souvislosti s tzv. individualizovanou terapií, kterou čeká velký rozvoj právě při terapii nádorových onemocnění.

Prevence nádorových onemocnění

Obecně platí, že je lepší nemocím předcházet než je léčit. U nádorových onemocnění je však otázka možností prevence poměrně složitá. Je to dáno jednak rozmanitostí a multifaktoriálním charakterem onemocnění, jednak stále ještě omezenými znalostmi o příčinách nádorových onemocnění. Navíc jsou zkoušky preventivního účinku různých látek zatíženy značnými statistickými i metodickými chybami, takže jejich výsledky jsou často rozporné a zkreslené.

Velký a nesporný preventivní význam má eliminace některých faktorů, jejichž souvislost s nádorovým onemocněním byla spolehlivě prokázána. Známým příkladem je vliv kouření na vznik nádorů plic. Pokles mortality na nádorová onemocnění ve Spojených státech souvisí mimo jiné s poklesem kuřáctví. Nádory mohou způsobovat některé složky dehtovitých látek, které při kouření vznikají a které se dostávají do plic, dýchacích cest, ale i úst a zažívacího traktu.

Protinádorovou prevencí lze rozdělit podle toho, na co se zaměřuje. Cílem **primární prevence** je zabránit vzniku nádorových onemocnění. **Sekundární prevence** je zaměřena na odhalování již vzniklých nádorových onemocnění. Je-li nádor odhalen v časném stadiu, kdy je ještě malý a lokalizovaný, má pacient šanci na úplné vyléčení. Jestliže je nádorové onemocnění diagnostikováno pozdě a nádor už prorůstá do sousedních tkání nebo metastázuje, pak často ani ta nejnákladnější terapie nemá pozitivní výsledek. **Terciální prevence** představuje opatření, která mají snížit mortalitu pacientů, kteří již mají za sebou terapeutický zásah. Patří mezi ni pravidelná kontrola pacientů po ukončené onkologické léčbě, při níž se zjišťuje, zda dochází k recidivě onemocnění. Terciární prevencí je i podávání léčiv, která mají likvidovat nádorové buňky, které v organismu zůstaly navzdory předchozí léčbě.

Nejúčinnější primární prevencí je změna životního stylu. Vztah mezi kouřením a výskytem nádorových onemocnění plic již byl zmíněn. Do stejné kategorie preventivních opatření patří i omezování slunění, které může vyvolávat vznik nádorů kůže nebo změna dietních zvyklostí. Některé složky potravy mohou snižovat výskyt nádorů zažívacího traktu i dalších orgánů, jiné však mohou riziko vzniku rakoviny naopak zvyšovat. Nepříznivý vliv na zdraví mohou mít především některé mutagenní látky v potravinách. Vína je svalována především na rezidua pesticidů, kterých podle různých „odhalení“ v médiích přibývá. Pravdou je však spíše opak. Řada pesticidů byla zakázána a u těch, které se udržely je jejich bezpečnost přísně kontrolována. Vyšší počet nálezů reziduí pesticidů a dalších kontaminantů v potravinách vesměs souvisí se zvýšením četnosti jejich kontrol, zpřesněním a zvýšením citlivosti kontrolních postupů. Některé kontrolní metody mohou také poskytovat zkreslené výsledky. V 90. letech minulého století vznikla panika s červeným vínem. Různé druhy červeného vína se jeví jako silně mutagenní. Ukázalo se, že příčinou byl obsah flavonoidu kvercetin. Mutagenita byla kontrolována Amesovým testem, který je založen na zjišťování mutagenního účinku testovaných látek bakterie *Salmonella typhimurium*. Látky mutagenní pro bakterie bývají mutagenní i pro vyšší organismy, ne však vždy. Mezi výjimky patří právě kvercetin, který je sice silným mutagenem pro salmonely, jeho účinek na člověka je však spíše příznivý, protože je účinným antioxidantem a dokonce byla u něho prokázána protinádorová účinnost. Kdyby ovšem nešlo o víno a zájmy vinařů, mohl by být neškodný kvercetin ztracen. Příklad ukazuje, že posuzování výsledků nálezů zkoušek by měl být uvážlivý a realistický. To ovšem neznamená, že by různé škodlivé látky neměly být z potravin a životního prostředí eliminovány. Určitou zárukou neškodnosti mohou skýtát tzv. biopotraviny. Ty však jsou pro běžné konzumenty drahé, což může vést k omezování nákupu zeleniny a ovoce s ještě horšími dopady na zdravotní stav populace než mají rezidua pesticidů v běžných potravinách. V USA odhadli, že kontaminanty v běžných potravinách mohou způsobit předčasné úmrtí asi 1000 Američanů za rok. Pokud by však byl prodej těchto potravin zakázán a konzumenti odkázáni jen na drahé „biopotraviny“, zvýšil by se počet předčasně zemřelých na 26.000, protože by poklesla spotřeba potravin obsahujících antioxidanty.

Právě **antioxidanty**, jakými jsou antioxidační vitaminy (C a E), flavonoidy, selen, některé sloučeniny síry a řada dalších látek, jsou obecně považovány za prospěšnou protinádorovou prevencí.

Selen spolu s vitamínem E může snížit riziko vzniku rakoviny prostaty asi o třetinu. Ti, kteří často jedí zeleninovou stravu bohatou na β -karoten, prekurzor vitamínu A, onemocní rakovinou méně často, než ti, kteří konzumují β -karotenu podstatně méně. Retinoidy odvozené od vitamínu A našly dokonce uplatnění v protinádorové terapii. Výsledky zkoušek preventivního účinku vitamínu A a jeho prekurzorů jsou však rozporné. Studium vlivu β -karotenu na výskyt nádorového onemocnění u 29 tis. kuřáků ve Finsku přineslo zjištění, že u kuřáků, kterým byl podáván β -karoten, se naopak dokonce zvýšil výskyt rakoviny plic o 28% proti těm, kterým bylo podáváno placebo. Z nedávné metaanalýzy výsledků celkem 68 různých klinických studií s více než 200 tisíci účastníky, vyplynulo, že vitamin A může zvyšovat úmrtnost o 16% a β -karoten o 7%. Statisticky nevýznamné zvýšení mortality (o cca 4%) měl způsobit i vitamin E, podávání vitamínu C nebo selenu na rozdíl od obecně přijímaných závěrů mortality v průměru nezvyšovalo, ale ani nesnižovalo. Úmrtnost byla přitom však posuzována obecně, specifický vliv antioxidačních vitaminů a selenu na nádorová onemocnění zjišťován nebyl. Protinádorový účinek mohou mít i vitaminy B₆, B₁₂ a kyselina listová. Bylo prokázáno, že jejich nedostatek má za následek, že místo thyminu se do DNA zabudovává uracil. Ten se sice páruje s adeninem stejně jako thymin, ale když vyskytne na blízkých místech opačných řetězců DNA, může dojít ke zlomu chromosomů, který může vést k nádorové transformaci buňky.

Stejně jako antioxidantní vitaminy může mít protinádorové účinky celá řada dalších látek z rostlin, jako jsou různé deriváty síry v cibuli a česneku, žluté barvivo kurkumin (z kurkumu, která je složkou karí), polyfenoly ze zeleného čaje, zmíněný kvercetin z červeného vína apod. Dostí diskutovaný je vliv různých fytoestrogenů (obsažených např. v sóji) na nádorová onemocnění. Některé fytoestrogeny mohou být agonisty estrogenních receptorů, jiné naopak antagonisty. Řada fytoestrogenů má kromě toho charakter antioxidantů. Účinek některých fytoestrogenů závisí na jejich koncentraci. Např. genistein (obsažen v jeteli) v nízkých koncentracích podporuje růst buněk nádorů prsu, ve vyšších koncentracích jej naopak brzdí. Protinádorové účinky mohou mít i některé složky živočišné potravy, např. tzv. ω -3 nenasycené mastné kyseliny (označené ω -3 udává polohu dvojné vazby od konce uhlíkatého řetězce), které jsou zejména obsaženy v tucích některých ryb.

Protinádorový vliv má mít i nestravitelná složka potravy, vláknina, která pomáhá transportovat z těla ven zbytky po trávení. Tím se omezí účinek různých toxických látek, které zbytky strávené potravy obsahují. Přímý preventivní vliv vlákniny však nebyl prokázán. Obecně platí, že ovoce a zelenina, které jsou bohaté na antioxidanty a na vlákninu, mají na zdraví příznivý vliv. Na druhé straně nemusí být jednostranný příklon k rostlinné stravě nejlepší prevencí nádorových onemocnění: některé nádory zažívacího traktu jsou čtenější u vegetariánů, než u těch kteří konzumují stravu smíšenou. Vysvětleno to bylo kontaminací některých složek vegetariánské potravy aflatoxiny, výrazně kancerogenními produkty plísně *Aspergillus flavus*.

Vystopovat účinek některých složek potravin na výskyt rakoviny je však obtížné. Situaci komplikuje to, že se obsah různých složek může měnit při zpracování potravin.

Hlavním způsobem zpracování potravin je tepelná úprava. Ta je často nezbytná i ze zdravotního hlediska (ničení choroboplodných zárodků), mnohé složky potravy jsou však termolabilní a při tepelné úpravě jejich obsah klesá, někdy mohou za vyšších teplot vznikat více či méně nebezpečné látky, např. různé deriváty pyrazinu při smažení masa nebo akrylamid nedávno zjištěný ve smažených bramborových hranolcích a lupíncích.

Ve snaze řešit problémy s nedostatečným výskytem nebo rozkladem některých zdraví prospěšných složek potravy byly na trh uvedeny syntetické nebo izolované vitaminy a některé další látky s antioxidantním nebo podobným účinkem ve formě „doplňků stravy“.

S takovými přípravky jsou prováděny různé studie účinnosti. Jejich výsledky jsou často neuspokojivé, protože preventivní účinky různých látek se nedaří spolehlivě prokázat. Jak už bylo zmíněno, v některých případech může být výskyt určitých forem nádorových onemocnění při suplementaci potravy různými vitaminy a dalšími doplňky dokonce zvýšen.

Podávání syntetických vitaminů lze považovat za jeden ze způsobů **chemoprevence** založené na podávání léčiv, která mohou u některých skupin lidí snížit riziko vzniku nádorového onemocnění.

Příkladem primární chemoprevence může být podávání antiestrogenů (tamoxifenu nebo raloxifenu) ženám po přechodu, u nichž je z různých důvodů (častý výskyt onemocnění v rodině, nadměrná exprese nebo mutace určitých genů) zvýšeno riziko vzniku nádorů prsu. V budoucnosti se bude primární prevence rozšiřovat s tím, jak budou při genetickém testování odhalovány vrozené dispozice ke vzniku rakoviny (např. poškozené tumorsupresorové geny).

Nová chemická léčiva, která by byla vyvíjena pouze pro protinádorovou prevenci, mají jen malou šanci na širší uplatnění. Vhodné přípravky by musely obsahovat dostatečně účinné a přitom netoxické látky, u nichž by se ani při dlouhodobém podávání neprojevovaly vedlejší účinky, vyloučeny by měly být i možnosti lékových a potravinových interakcí. Kromě toho musely být poměrně levné, aby byly přístupné pro významnou část populace. To však nelze zaručit u nových léčiv, jejichž zkoušení je nákladné, protože se musí provádět u velkých souborů pacientů, účinky se projeví až po řadě let a mezi tím se mohou projevit nežádoucí účinky, které chemopreventivní účinek znehodnotí. Největší šanci na zavedení do praxe proto mají léčiva dlouhodobě podávaná pacientům s nenádorovým chronickým onemocněním, jejichž bezpečnost je známa a u nichž se doplňují údaje o onkologických indikacích.

Chemopreventivní účinnost je nyní studována u asi 60 různých léčiv. Již zmíněný raloxifen, lék proti osteoporóze, může potlačovat vznik nádorů prsu u některých rizikových skupin žen, podobně jako tamoxifen. Navíc nemá některé vedlejší účinky tamoxifenu (má však jiné nežádoucí účinky). Statistické údaje o pacientech trpících aterosklerózou a léčených statiny – léky snižujícími hladinu cholesterolu v organismu – svědčí o výrazném snížení rizika vzniku nádorů plic, a to jak u kuřáků, tak i nekuřáků. K tomu, aby statiny mohly být používány v prevenci rakoviny plic, popř. i dalších nádorových onemocnění, bude však zapotřebí další řádné klinické zkoušky jejich chemopreventivního účinku. Účinnou prevencí by mohl být podávání protizánětlivých léků inhibujících cyklooxygenasy. Pravidelné dlouhodobé užívání kyseliny acetylsalicylové (aspirinu) snižovalo riziko vzniku nádorů střev a konečníku a pravděpodobně i nádorů prsu, u některých pacientů však přitom docházelo ke krvácení do gastrointestinálního traktu. U členů rodin se zvýšeným výskytem kolorektálního karcinomu by však přínosy aspirinu měly převládat. Podobně, i když hůře zdokumentované, preventivní účinky by měly mít i další nesteroidní protizánětlivé léky, např. ibuprofen. Podávání inhibitoru cyklooxygenasy celecoxibu pacientům se střevními polypy (coxiby byly zmíněny v souvislosti s aspirinem – viz Farm01) může snížit riziko přeměny polypů v nádory. Primární prevencí je i vakcinace chránící před infekcí papilomaviry, které mohou vyvolat vznik nádorů pohlavních orgánů.

Některé ze zmíněných látek, které se osvědčují v prevenci vzniku nádorů, mohou ale mít negativní efekt, pokud navzdory prevenci k onemocnění už došlo a byla zahájena protinádorová terapie.

Při radioterapii, ale i při podávání některých chemoterapeutik, jsou nádorové buňky likvidovány především působením reaktivních kyslíkatých radikálů. Současné lékařem nekontrolované podávání antioxidantů může v takovém případě snižovat efektivnost terapie. Podobně je třeba vždy zvažovat, zda podávaná látka, která se osvědčila v prevenci, má imunostimulační nebo naopak imunosupresivní vlastnosti, zda nemůže ovlivnit srážlivost krve jako prokoagulant nebo antikoagulant, zda nemá hormonální aktivitu (jako např. fytoestrogeny) a zda při jejich současném podávání s některými protinádorovými léky nemůže dojít k potlačení terapeutického účinku nebo naopak zesílení nežádoucích efektů. Problémy přitom mohou vznikat zejména u některých přírodních látek obsažených ve volně prodejných doplňcích stravy, u nichž nebyl řádně prozkoumán mechanismus účinku, bezpečnost a nejsou známy lékové interakce a o nichž pacient lékaře neinformuje.

Primární prevence je nákladná a její úhrady se obtížně prosazují. Může však být farmakoekonomicky výhodná, bude-li vakcinace nebo testování a podávání určitých léků stát méně než léčba pacientů, kteří onemocní.

Ekonomicky výhodná mohou být i opatření sekundární nebo terciární prevence. Objektivní porovnání jejich přínosů a nákladů však bývá obtížné, protože náklady se projeví okamžitě, zatímco přínosy až po delší době.

Nástrojů **sekundární prevence** nádorových onemocnění je zatím jen málo, lze však očekávat, že jich bude přibývat a zpřesní se jejich výsledky.

Při plošném zjišťování výskytu nádorového onemocnění se uplatňuje zejména mamografický screening (vyšetření prsů), stanovení hladiny prostatického specifického antigenu v krvi (zvýšená hladina může signalizovat nádor prostaty), průkaz „okultního“ krvácení (zjišťování přítomnosti krve ve stolici založené na testu na hemoglobin; výskyt krve může signalizovat výskyt nádorů střev a konečníku, který však spolehlivě prokáže až další podrobnější vyšetření), popř. dermatologické vyšetření (odhalení melanomů). K dispozici jsou diagnostické testy ke zjišťování hladiny různých nádorových antigenů, které ale nejsou vhodné pro široké nasazení. Velký význam však mají pro kontrolu úspěšnosti terapeutického zásahu a zjišťování případné recidivy nádorového onemocnění, které provází pokles resp. opětný nárůst hladiny nádorových antigenů v krevním oběhu. V budoucnosti lze jako součást sekundární prevence očekávat zejména nástup genomických testů, které by měly odhalit riziko vzniku nádorového onemocnění a nasměrovat pacienta na primární prevenci. Kromě toho genomické testování určí, zda a kdy se rizikový pacient bude muset podrobit dalšímu testování, aby případné onemocnění bylo včas odhaleno.

Důležitou součástí **terciární prevence** je **adjuvantní chemoterapie**, podávání protinádorových léčiv po léčebném (např. chirurgickém) zákroku s cílem zabránit recidivě nebo alespoň prodloužit dobu bez příznaků onemocnění.

Snad nejznámějším přípravkem pro adjuvantní terapii je již zmíněný tamoxifen, který se podává ženám po odoperování nádoru prsu. Jeho podávání po dobu cca 5-6 let výrazně snižuje výskyt nádoru v druhém prsu nebo návrat onemocnění u žen s vyšším rizikem vzniku nádorového onemocnění. Součástí adjuvantní chemoterapie je i podávání různých cytostatik a jejich kombinací po kratší dobu po jiných chirurgických zákrocích, kdy jde o to, aby byly pokud možná zlikvidovány i zbytkové nádorové buňky, které při zákroku nebylo možné odstranit.