

# Cílená léčba v onkologii

Prof. MUDr. Zdeněk Adam, CSc.<sup>1</sup>; MUDr. Luděk Pour<sup>1</sup>; Prof. MUDr. Jiří Vorlíček, CSc.<sup>1</sup>; Doc. MUDr. Roman Hájek, CSc.<sup>1</sup>; Mgr. Jana Koptíková, Ph.D.<sup>2</sup>; Doc. RNDr. Jana Šmardová, CSc.<sup>3</sup>

Interní hematologická klinika FN Brno<sup>1</sup>; Centrum biostatistiky a analýz MU Brno<sup>2</sup>; Patologicko-anatomický ústav FN Brno<sup>3</sup>

## Úvod

Při pohledu do historie medikamentózní léčby nádorů lze vystopovat první pokusy o nalezení účinného protinádorového léku na počátku minulého století. Šlo o empirii získané poznatky (například podávání Fowlerovy soluce pacientovi s chronickou myeloidní leukémií). Rozvoj v oblasti protinádorové medikamentózní léčby začal v podstatě až po druhé světové válce v padesátých a šedesátých letech, kdy se po klinickém testování dostala do standardní praxe alkylační cytostatika a posléze cytostatika dalších skupin. Podstatou účinku cytostatik je poškozování genetické informace buňky. Vývoj nových léků ze skupiny cytostatik sice pokračuje dále, ale zdá se, že potenciál této skupiny léků poškozujících nespecificky nukleové kyseliny je vyčerpán a nové preparáty z této skupiny nepřinášejí zásadní průlom [2].

V letech osmdesátých a devadesátých vzbudily novou naději preparáty ovlivňující (modulující) imunitu: interferony a interleukin-2. Od obou léků se očekávalo zásadní zlepšení. Po desetiletích klinického zkoušení se zjistilo, že přinášejí malé prodloužení života, řádově v měsících, a to jen u omezeného počtu diagnóz. Dnes již mají pevně stanovené indikace ve standardní léčbě [3].

S prudkým rozvojem oblasti molekulární biologie v posledních desetiletích souviselo hlubší poznání regulačních pochodů fyziologických i maligních buněk. Molekulární biologové postupně odhalovali stále hlouběji podrobnosti procesu kancerogeneze. Zjistili, že je to neobyčejně složitý proces podmíněný několikačlennými genetickými změnami buňky. Následkem těchto pochodů v genomu jsou produkovány aberantní a fúzní molekuly RNA a jimi kódované proteiny, kterými se nádorové buňky liší od jejich fyziologických protějšků. Rozdíly však nemusí být vždy jenom v kvalitě regulačních proteinů, ale někdy i v pouhé kvantitě, v níž jsou určité regulační molekuly tvořeny maligními anebo fyziologickými buňkami [47].

Jakmile byly tyto odchylky a rozdíly mezi maligními a fyziologickými buňkami rozpoznány, soustředily farmaceutické firmy svoje úsilí na hledání nových léků, které by tyto signální cesty ovlivnily. A tak vzniká nová generace léků, které na rozdíl od cytostatik nezasahují a nepoškozují genetickou informaci buňky, ale zasahují o několik úrovní níže, v oblasti proteinů s regulačními a signálními účinky.

Zatím pro tuto lékovou skupinu není standardně zaveden a všeobecně akceptován odborný termín. V literatuře lze nej-

častěji nalézt termín cílená terapie – **targeted therapy**. Použijme tedy tohoto termínu pro všechny protinádorové léky, jejichž mechanismus účinku je jiný než necílené poškozování nukleových kyselin.

Pokud akceptujeme tuto definici, je na první pohled zřejmé, že tato skupina léků sestává z více podskupin, nejzřetelnější skupinou jsou monoklonální protilátky, které jsou namířeny proti některému proteinovému cíli. Druhou výraznou skupinou jsou léčiva o nevelké molekulové hmotnosti, jejichž cílem je obvykle zablokovat aktivní centrum některého regulačně důležitého enzymu. V anglické literatuře se tyto léky velmi často nazývají termínem **small drugs**.

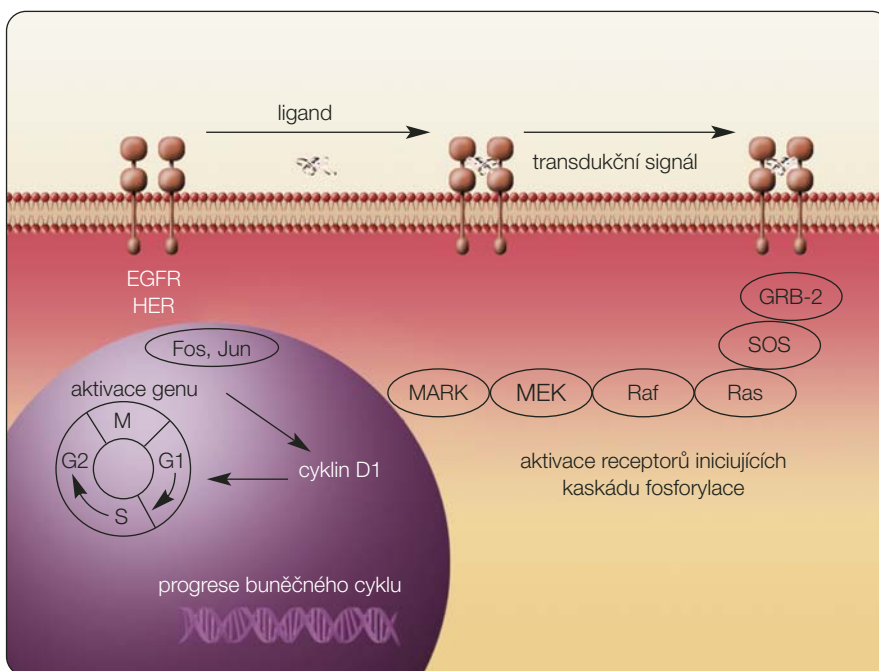
Nové léky pro léčbu maligních chorob si kladou za cíl zasáhnout přímo a cíleně do klíčových mechanismů kancerogeneze na úrovni buňky. Tyto léky zpravidla specificky ovlivňují jeden určitý buněčný proces s cílem poškodit dominantně buňku nádoru (případně jeho mikroprostředí), pokud možno s minimálními nežádoucími vedlejšími účinky [27].

Bohužel však ani tyto léky nejsou bez výraznějších nežádoucích účinků, neboť do určité míry ovlivní i některé fyziologické buňky. Ovlivnění klíčových procesů kancerogeneze viz **tab. 1**.

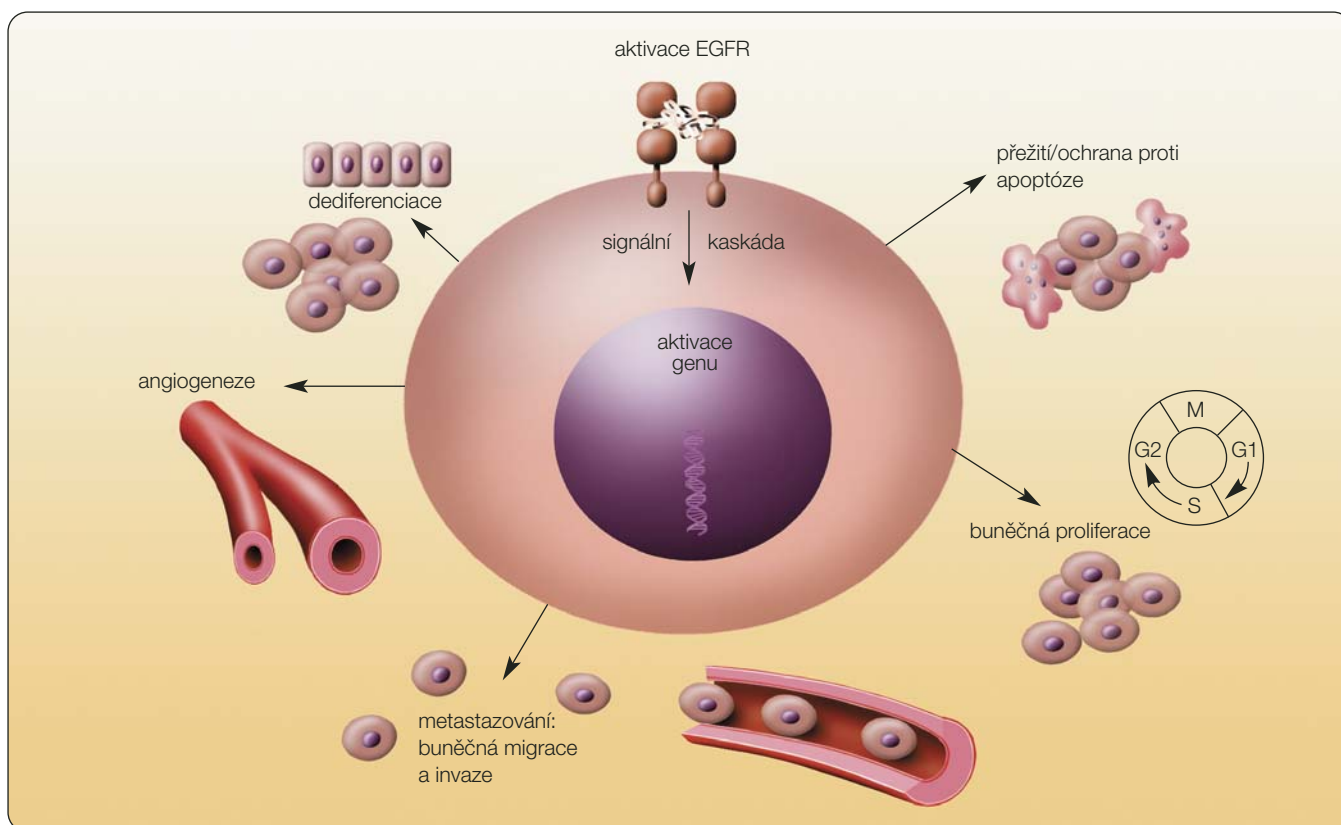
Jejich použití v monoterapii nebo v kombinaci s konvenčními postupy přináší pokrok v léčbě doposud obtížně léčitelných a nevléčitelných nádorů. Toto sdělení poskytuje obecné shrnutí poměrně nové a velmi široké problematiky. Shrnuje mechanismy účinku targeted therapy a pouze zmiňuje jednotlivé preparáty. Právě obšírnost tématu nutí autory k zařazení pouze těch léků, jež překročily hranice klinických studií fáze II. Neboť kdyby byla zmíněna všechna klinicky testovaná farmaka ve fázích I a II klinických studií, text by byl neúnosně rozsáhlý, a navíc velká část těchto léků se pravděpodobně vůbec nedostane do klinické praxe [57].

Velmi obtížné je zvolit didakticky přehledné rozdělení preparátů pro cílovou léčbu. Za nepřehlednější se nám jeví vyjít z cílového působení jednotlivých léků.

Čtenář se může setkat i s jiným schematickým dělením, neboť uvedené léky se často v mnohém prolínají, například všechny léky s účinkem na EGFR jsou ve své podstatě inhibitory tyrosinkinázy a mají vzato do důsledku také účinek antiangiogenní, antiapoptotický, antiproliferativní apod.



**Obr. 1** Aktivace EGFR spouští signální kaskádu a stimuluje buněčné dělení.



**Obr. 2** Aktivace EGFR přispívá ke stimulaci proliferace, ke zvýšení životnosti buněk (chrání je před apoptózou, stimuluje je k dediferenciaci, angiogenezi a metastazování).

Pro ilustraci, jakými cestami se ubíral vývoj, začneme přehledem léků, které ovlivňují receptor pro epidermální růstový faktor.

### Léčebné možnosti ovlivnění receptoru pro epidermální růstový faktor

Receptor pro epidermální růstový faktor je přítomen u řady karcinomů a významně se podílí na jejich vzniku. Jeho ovlivnění je proto žádoucí u mnoha nádorových onemocnění. Proto byl receptor pro epidermální růstový faktor vybrán jako jeden z cílů moderních léčebných postupů [56].

Léky ovlivňující tuto receptorovou skupinu tvoří v současnosti klinicky nejvýznamnější a nejširší skupinu, jednotlivé látky však mají odlišný níže uvedený mechanismus účinku [15, 49].

#### Základní údaje o receptoru pro epidermální růstový faktor (EGFR)

EGFR (známý také jako ErbB-1 nebo HER1) patří spolu s HER2/Neu (ErbB-2), ErbB-3/HER3 a ErbB-4/HER4 do rodiny epidermálních receptorů růstových faktorů. Tato receptorová skupina hraje klíčovou roli v homeostáze normálních tkání a fetálního vývoje u rozmanitých druhů organismů včetně člověka. Změny v rodině receptorů EGFR často doprovází vznik a rozvoj řady karcinomů a zcela zásadně

u nich zasahuje do procesu kancerogeneze. Jeho ovlivnění je proto žádoucí u mnoha nádorových onemocnění. Zvýšená exprese EGFR v nádorové tkáni má navíc negativní prognostický význam [37, 35, 40, 47].

#### Aktivace receptoru pro epidermální růstový faktor

EGFR je aktivován některým z růstových faktorů (EGF, TGF- $\alpha$ ) či obecně liganem, který se váže na extracelulární část receptoru. Intracelulární část receptoru má tyrozinkinázovou aktivitu a je po aktivaci vnější části autofosforylována. Tato fosforylace vede k dimerizaci (párování) receptorů. Tím je zahájena signální kaskáda, ve které je řadou navazujících fosforylací přenesen signál až do jádra, kde se projeví aktivací transkripce cílových genů.

Aktivace EGFR genu je znázorněna na obr. 1 [47, 79].

#### Gen kódující receptor epidermálního růstového faktoru

Jde o protoonkogen umístěný na chromozomu 7q22. Jeho onkogenní aktivace může být způsobena genovou amplifikací, genovou mutací, ale také intracelulárními interakcemi nebo prostou nadprodukcí růstových faktorů či jiných molekul se schopností vazby na receptor a aktivace příslušné signální kaskády. EGFR je protein,

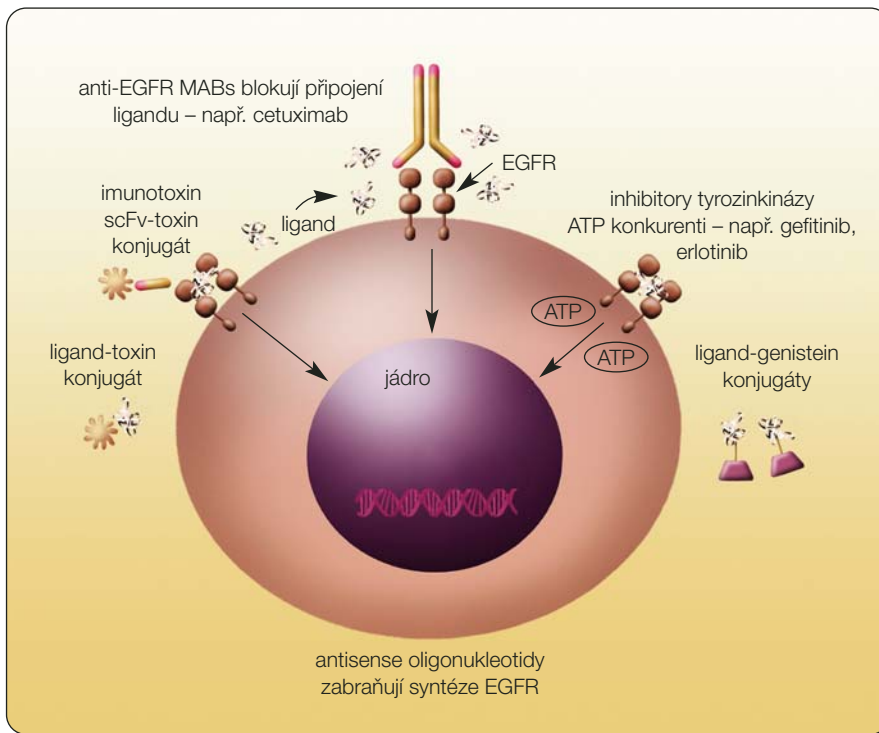
který zasahuje do řady klíčových procesů buňky. Podílí se na ochraně buňky před apoptózou, na stimulaci proliferace, angiogenezi, buněčné diferenciaci a migraci, jak je znázorněno na obr. 2 [49].

#### Význam zvýšené exprese receptoru pro epidermální růstový faktor

Zvýšená exprese EGFR ve srovnání s buňkami okolních tkání je prokázána u mnoha buněčných nádorových typů (viz tab. 2). Navíc u karcinomu hlavy a krku, vaječníků, čípku děložního, močového měchýře a karcinomu jícnu je značně zvýšená exprese EGFR spojena s kratší dobou do relapsu i kratším celkovým přežitím a EGFR status je potvrzen i jako nezávislý prognostický faktor. U ostatních nádorů není tento vztah zcela jednoznačný. Jsou rovněž známa data prokazující souvislost mezi zvýšenou expresí receptorů rodiny EGFR a rezistencí k hormonální terapii, chemoterapii a radioterapii.

Důvody, proč právě EGFR se dostal do centra pozornosti, lze shrnout do následujících bodů:

- zapojení signální dráhy EGFR do vývoje nádorů;
- výskyt u řady nádorových onemocnění;
- prokázaný vztah exprese EGFR s negativní prognózou nádorů;
- jiný mechanismus účinku cílených léčeb-



**Obr. 3** Schematický přehled možností ovlivnění EGFR. Jeho blokady je možné dosáhnout více způsoby: nativními monoklonálními protilátkami proti jeho struktuře, případně monoklonálními protilátkami konjugovanými s imunotoxiny, nebo na druhé straně malými molekulami blokujícími jeho enzymatickou aktivitu (blokátory tyrozinkinázy).

ných přístupů ve srovnání s konvenčními postupy, (chemoterapie, radioterapie, hormonální terapie) snižuje možnost zkřížené rezistence;

- prokázána anti-EGFR aktivita některých látek v experimentech *in vitro* a *in vivo*;
- potenciace účinku cytotoxických látek a radioterapie látkami s anti-EGFR aktivitou v preklinických experimentech [49].

Na obr. 3 a v tab. 3 je uveden základní přehled dostupných léčebných strategií určených k ovlivnění EGFR. Mezi tzv. anti-EGFR přístupy patří použití monoklonálních protilátek volných či s navázaným toxinem či radionuklidem, použití malých molekul inhibitorů tyrozinkináz, antisense oligonukleotidů nebo protinádorových vakcín. O možnostech genové terapie se uvažuje. V další části jsou stručně uvedeny klinické aplikace a výsledky u jednotlivých anti-EGFR léčebných strategií. K dispozici jsou v současnosti nejméně 4 anti-EGFR monoklonální protilátky (monoclonal antibody MoAb). Stručně se zmíníme pouze o dvou, které mají větší klinický význam.

**Monoklonální protilátky blokující EGFR**  
**Cetuximab**

Cetuximab je chimérická monoklonální protilátka. Cetuximab se kompetitivně váže na extracelulární doménu EGFR, tímto inhibuje vazbu dalších možných aktivátorů.

A takto je zabráněno autofosforylaci receptoru a následně celé kaskádě dějů, které vedou k aktivaci onkogenu a následně způsobí růst tumoru. Léčba MoAb není doprovázena hematologickou a gastrointestinální toxicitou pozorovanou po použití většiny konvenčních cytostatik. U pokročilých onemocnění se léčbou MoAb často dosahuje stabilizace. Fáze III klinických studií právě probíhají u nemocných s karcinomem hlavy a krku a metastazujícím kolorektálním karcinomem. U pacientů s pokročilým nebo recidivujícím karcinomem hlavy a krku ve studii fáze III bylo dosaženo odpovědi u 23 % nemocných léčených cisplatinou v kombinaci s cetuximabem oproti 9 % pacientů léčených cisplatinou a placebem. Celkové přežití však nebylo rozdílné v obou skupinách. Cetuximab je rovněž testován u nemalobuněčného karcinomu plic, karcinomu pankreatu a dalších EGFR pozitivních nádorů, někdy v kombinaci s cytostatiky. Studie s monoterapií cetuximabem prokázaly velmi dobrou toleranci bez hematologické toxicity. Hlavním vedlejším účinkem byla kožní reakce vyskytující se téměř u všech nemocných, která však nebyla limitující pro zvyšování dávky. V současné době je cetuximab povolen jako léčba druhé linie pro metastazující karcinom kolorekta v USA i v Evropě. A probíhají studie fáze III testující cetuximab v kombinaci s cytostatiky jako léčbu první linie a adjuvantní léčbu [8, 9, 16, 35, 51, 54].

**Trastuzumab**

Jde o protilátku proti epidermálnímu růstovému faktoru kódovanému genem HER-2/neu (proteinu p185HER-2). Receptor HER-2 je transmembránový glykoprotein, je součástí rodiny receptorů pro epidermální růstový faktor. Trastuzumab se váže na extracelulární část receptoru, a blokuje tak jeho funkci. Přestože lze nadměrnou expresi HER-2 prokázat u více druhů solidních nádorů (např. u karcinomů ovaria, endometria, pankreatu, žaludku, prostaty a meduloblastomu), největší klinické zkušenosti jsou s využitím trastuzumabu v léčbě karcinomu prsu. Základním předpokladem úspěšné léčby trastuzumabem je přesné a spolehlivé určení nadměrné exprese či amplifikace HER-2 v nádoru. Vyskytuje se u 25–30 % žen s karcinomem prsu a koresponduje se špatnou prognózou onemocnění. Trastuzumab je podle výsledků klinických studií účinný v monoterapii i v kombinaci s chemoterapií u pacientek s karcinomem prsu a zvýšenou expresí HER-2/neu. Léčba trastuzumabem je obvykle velmi dobře tolerována, časným nežádoucím účinkem je cytokinová reakce. Závažným pozdním nežádoucím účinkem je kardiotoxicita. Může způsobit jen asymptomatický pokles ejekční frakce levé komory, ale i manifestní srdeční selhání. K této komplikaci dochází častěji u pacientek s předchozím srdečním onemocněním a také při současné nebo předchozí léčbě antracykliny [45, 59].

**ABX-EGFI**

Jde o plně humanizovanou protilátku anti-EGFR zkoušenou ve fázích II klinických studií u kolorektálního karcinomu, karcinomu prostaty, ledvin a plic. Rozporně interpretovány jsou výsledky získané u karcinomu ledvin, kde byla pozorována buď minimální léčebná odpověď, nebo stabilizace u 58 % nemocných s pokročilým onemocněním, zatímco nemoc u 42 % nemocných dále progredovala. Z těchto dat vyplývá, že žádaného cíle (vyléčení) tyto léky nedosahují [57].

**Další možnosti využití protilátek proti EGFR**

Jen pro úplnost uvádíme, že monoklonální protilátky proti EGFR mohou být využity jako nosiče radioaktivního izotopu nebo toxinu. Po navázání protilátky dojde k aktivaci receptoru, ale současně je internalizován toxin, který nádorovou buňku usmrtí. V případě navázaného izotopu je zdroj záření v přímém kontaktu s nádorovou buňkou a rovněž ji dokáže zničit. Radioaktivně značené monoklonální protilátky mohou být využity terapeuticky i diagnosticky. Takové protilátky existují i pro EGFR, zatím však nepřešly z klinického experimentu do standardní praxe [57].



### Inhibitory blokující tyrozinkinázovou aktivitu pro epidermální růstový faktor

Další léčebnou možností ovlivnění EGFR jsou inhibitory blokující tyrozinkinázovou aktivitu receptoru, tyrosine kinase inhibitors, TKI (viz níže).

Malé molekuly těchto aktivních látek se kompetitivně vážou na vazebné místo pro makroergní fosfát ATP na intracelulární doménu receptoru. Tím dojde k zablokování fosforylace a přenosu signálu [6]. Stručně se zmíníme o dvou s větším klinickým významem, což jsou gefitinib a erlotinib. Tyto inhibitory blokující tyrozinkinázovou aktivitu receptoru EGFR jsou perorálními léky s velmi dobrou tolerancí. Nežádoucími vedlejšími účinky jsou průjem a kožní toxicita.

#### Gefitinib

Je to malá molekula, derivát chinazolinu, inhibující tyrozinkinázovou aktivitu EGFR, s dobrou biologickou dostupností po perorálním podání. Nadějně výsledky byly zaznamenány u nemocných s pokročilým nemalobuněčným karcinomem plic progredujícími po selhání chemoterapie. Odpověď na léčbu byla zaznamenána u 18 % pacientů, stabilizace choroby byla zaznamenána u cca 50 % pacientů. Na základě těchto dat byl již tento inhibitor EGFR povolen pro léčbu inoperabilního nemalobuněčného karcinomu plic ve třetí linii. Zkouší se u nemocných s karcinomem ledvin, karcinomem hlavy a krku či pokročilými solidními nádory. Gefitinib prokázal velmi dobrou toleranci bez hematologické toxicity. Nejčastějšími vedlejšími účinky jsou vyrážky typu akné, svědění a mírné gastrointestinální potíže. V současnosti probíhají studie fáze III [14, 32].

#### Erlotinib

U tohoto inhibitoru tyrozinkinázy byla prokázána účinnost u karcinomu ovarií, hlavy a krku a nemalobuněčného karcinomu plic, kde byly pozorovány parciální nebo minimální léčebné odpovědi či stabilizace onemocnění u 30–45 % nemocných předléčených jinými chemoterapeutickými agens. Nežádoucí účinky jsou podobné jako u gefitinibu, průjem a kožní toxicita. V současnosti probíhají studie fáze III [31, 32].

### Antisense oligonukleotidy ovlivňující expresi receptoru pro epidermální růstový faktor

Další skupinou, kterou uvádíme pouze pro úplnost, neboť nemá zatím větší klinický význam, jsou antisense oligonukleotidy ovlivňující expresi receptoru pro epidermální růstový faktor. Jsou to jednotlivé krátké sekvence oligonukleotidů komplementárních ke známé sekvenci

bází cílové mRNA. Obecně je smyslem použití antisense oligonukleotidů snížení exprese určitého genu. Jak EGFR, tak jeho ligand (TGF, EGF) mohou být cílem této strategie. Z preklinických výzkumů *in vitro* vyplývá, že použití EGFR antisense oligonukleotidů vede ke snížení exprese EGFR, inhibici proliferace nádorových buněk a k indukci apoptózy. Tento účinek může být posílen současným použitím cytostatik jako cisplatina, doxorubicin, paclitaxel a topotecan. Uplatnění v klinické praxi však doposud antisense oligonukleotidy nenašly [27].

### Diferenciační terapie

Vznik a progresse nádoru je zpravidla spojena s poruchou vyžívání a diferenciací nádorových buněk. Jednou z možností, jak ovlivnit nádor a zastavit jeho progresi, je donutit nádorové buňky vyžrát do podoby diferencovaných buněk s malou či žádnou proliferací, jejichž biologický cyklus je zakončen normální buněčnou smrtí neboli apoptózou. Taková léčebná strategie není zaměřena přímo na zničení nádorové buňky. Prozatím jedinou skupinou, která se dostala do klinického použití, jsou retinoidy, konkrétně tretinoin a bexaroten, o nichž se zmíníme podrobněji. Retinoidy indukují buněčnou diferen-

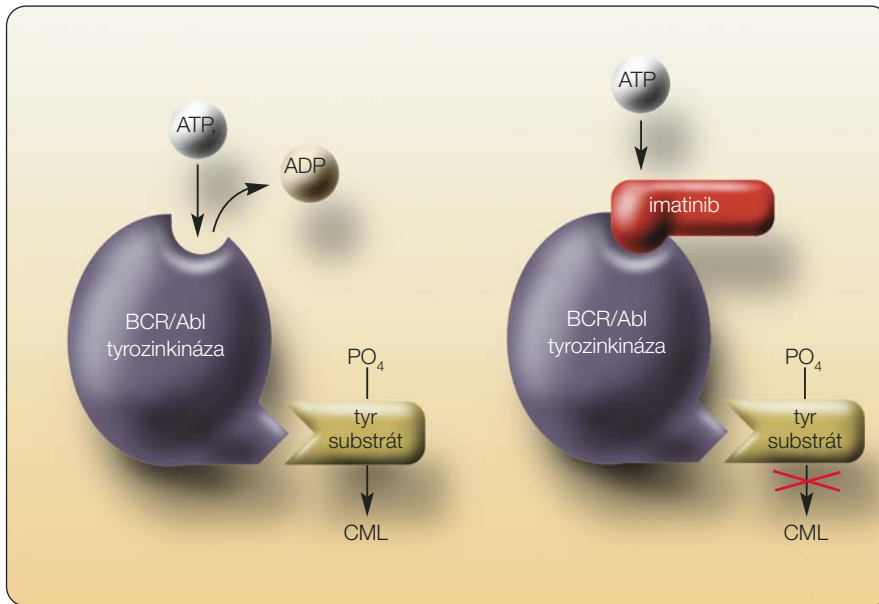
ci a brzdí proliferaci různých buněk organismu včetně buněk maligních (epiteliální karcinomy melanom, neuroblastom, karcinom prsu a leukémie). Retinoidy také potlačují karcinogenezi v pokusech *in vitro* na buněčných kulturách [54, 55].

#### Tretinoin, kyselina all-trans retinová

Tretinoin je přirozeným metabolitem retinolu. Největším úspěchem tretinoinu a vůbec všech retinoidů je vliv kyseliny all-trans retinové na akutní promyelocytární leukémii (APL), u níž velmi často indukuje remisi. Odpovědí na aplikaci kyseliny all-trans retinové je indukce diferenciací maligních promyelocytů a přechod aktivní choroby do remise nemoci. Pacienti s APL mají chromozomální translokaci v genu pro receptor  $\alpha$  kyseliny retinové (RAR $\alpha$ ). RAR $\alpha$  patří do skupiny jaderných receptorů, které tvoří osobitou skupinu transkripčních faktorů. RAR tvoří heterodimery s příbuzným receptorem RXR a po vazbě ligandu – kyseliny retinové (RA) – aktivuje transkripci svých cílových genů. V nepřítomnosti ligandu dimer RAR/RXR interaguje s korepresory, mezi něž patří také histon deacetyláza (HDAC). Histon deacetylázy jsou enzymy, které odstraňují acetylové skupiny z lysinu na histonech. Tato deacetylase histonů má za následek tzv. uzavření

Tab. 1 MOŽNOSTI OVLIVNĚNÍ KLÍČOVÝCH PROCESŮ KANCEROGENEZE

cíl terapie	biologické procesy ovlivnitelné cílenou terapií	příklad využití cílené terapie
přímé ovlivnění nádorových buněk	uchování genetické informace (DNA)	– náhrada defektního nádorového supresoru
	transkripce (DNA, RNA)	– blokáda transkripce specifické sekvence onkogenu antisense oligonukleotidem
	translace (RNA)	– inhibice translace specifické sekvence onkogenu antisense oligonukleotidem
	posttranslační modifikace (proteiny)	– inhibice farnesyltransferáz
	signální kaskády (proteiny)	– blokáda receptoru pro růstový faktor – inhibice intracelulárního přenosu signálu pro proliferaci (kinázy) – inhibice jaderných transkripčních faktorů
	buněčný metabolismus (proteiny)	– inhibice enzymů metabolizujících nebo odstraňujících cytotoxické látky
	diferenciacie a apoptóza (proteiny)	– navození diferenciacie nebo apoptózy buňky
	exprese povrchových znaků (proteiny)	– cílená doprava cytotoxických látek do buňky (imunotoxiny); – imunodiagnostika
ovlivnění procesů mimo nádorové buňky	angiogeneze	– blokáda novotvorby cév v nádoru inhibicí růstového faktoru pro endotel
	imunitní systém	– navození protinádorové imunitní odpovědi vakcinací nádorovým antigenem – použití monoklonální protilátky proti nádorovému antigenu
	extracelulární přenos signálu	– neutralizace růstových faktorů (cytokinů, chemokinů) pro nádorovou buňku monoklonální protilátkou



**Obr. 4** Mechanismus působení imatinibu

chromatinu, tj. vytvoření takové struktury chromatinu, která zabraňuje přístupu transkripčního aparátu a znemožňuje transkripci. Po vazbě RA na heterodimer RAR/RXR dojde ke konformační změně dimeru, z něhož je uvolněn represivní komplex, a naopak se tvoří aktivující komplex, jehož součástí jsou i histon acetyltransferázy (např. p300/CBP, PCAF). Histon acetyltransferázy (HAT) acetylují histony a v důsledku zvýšené míry acetylace histonů se mění struktura chromatinu v tzv. otevřenou strukturu, která je nutná k aktivaci transkripce genů.

Chimérické proteiny PML/RAR i PLZF/RAR obsahují vždy takový podíl proteinu RAR $\alpha$ , který nese DNA vazebnou doménu, a proto tyto chiméry rozpoznávají cílové geny jaderného receptoru RAR $\alpha$ . Dimer

tvořený RXR a chimérickým proteinem PML-RAR $\alpha$  má ale silnější afinitu k represivnímu komplexu než dimer RXR/RAR. Tuto vazbu ke korepresorům lze překonat pouze vysokými farmakologickými dávkami kyseliny retinové. Chiméra PLZF-RAR $\alpha$  neaktivuje transkripci ani po působení farmakologických dávek RA. Příčinou je to, že PLZF má své vlastní vazebné místo pro korepresor a tato vazba je nezávislá na ligandu. Proto i při vysokých dávkách kyseliny retinové váže heterodimer RXR/PLZF-RAR korepresory včetně histon deacetylázy a důsledkem je tvorba uzavřeného chromatinu v dané oblasti. Tento blok může být překonán pouze společným působením kyseliny retinové a inhibitorů histon deacetyláz (například trichostatin A, butyrát sodný) [43].

Tretinoin se dobře vstřebává při perorální aplikaci. Indikace je omezena na akutní promyelocytární leukémie, v lokální aplikaci je částečně účinný u bazaliomu a intraepidermálních dysplazií. U promyelocytární leukémie zcela změnil prognostické výhledy všech pacientů. Výsledky léčby promyelocytární leukémie dokumentují, že léčba antracykliny a tretinoinem má vysoký kurativní potenciál. Vyléčení je možné až u 80 % nemocných. Velmi závažným nežádoucím účinkem je syndrom kyseliny retinové, který je pozorován asi u 40 % pacientů léčených kyselinou all-trans retinovou. Je charakterizován vysokou horečkou, dušností, plicními infiltráty zřejmými na rentgenovém snímku, vzestupem váhy a vznikem výpotků v serózních prostorách. Leukocytóza může tento syndrom doprovázet, není však podmínkou. Časný záchyt tohoto syndromu je podmínkou úspěšné kortikoidní léčby [54].

**Bexaroten – další v onkologii používaný retinoid**

O něco později se do klinického použití dostal další derivát retinoidů, bexaroten. V zahraničí již získal standardní místo v léčbě kožních lymfomů a testuje se u nemocných s karcinomem plic [11, 30, 54, 50].

**Inhibitory tyrozinkináz**

Tyrozinkináza je enzym, který fosforyluje cílový protein na zbytku tyrozinu a moduluje jeho regulační aktivitu.

U savců bylo do současnosti popsáno už více než 200 tyrozinkináz, enzymů podílejících se na nitrobuněčném přenosu informací a uplatňujících se v procesech buněčného dělení, diferenciace, růstu a apoptózy. Již v 80. letech 20. století byl zahájen vývoj selektivních proteinkinázových inhibitorů [53].

**Funkce tyrozinkináz a význam jejich ovlivnění pro onkologickou léčbu**

Tyrozinkináza je enzym, který fosforyluje cílový protein na zbytku tyrozinu. Všechny tyrozinkinázy se aktivují adenosintrifosfátem (ATP) a katalyzují fosforylaci svých substrátů, které jsou často součástí buněčných signálních drah. Těmito drahami se informace či signál zachycený na buněčném povrchu prostřednictvím specifických receptorů přenáší k cílovým strukturám v cytoplasmě nebo jádře. Aktivační mechanismus je univerzální: obsazení vazebného místa pro ATP tímto makroergním fosfátem. Konečným efektem signalizace je transkripční faktor, který se podílí na regulaci exprese cílového genu. Výstupem jednoho nebo více transkripčních a translačních dějů je produkt či produkty – peptidy nebo proteiny s definovanou funkcí [53].

Inhibitory tyrozinkináz jsou jednou z nejperspektivnějších lékových skupin pro cíle-

**Tab. 2** EXPRESE EGFR JE BĚŽNOU VLASTNOSTÍ LIDSKÝCH NÁDORŮ

typ nádoru	četnost nádorových buněk s expresí EGFR
kolorektální karcinom	25–77 %
karcinom hlavy a krku	95–100 %
karcinom prostaty	65 %
karcinom pankreatu	3–89 %
karcinom plic	40–80 %
karcinom ledvin	50–90 %
karcinom prsu	14–91 %
karcinom jícnu	43–89 %
karcinom vaječníků	35–70 %
karcinom čípku děložního	90 %
karcinom močového měchýře	31–48 %
gliomy	40–63 %

podle [8] – Baselga, 2002

né terapie. Po dlouhou dobu nebylo možné vyvinout inhibitory kináz zaměřené cíleně na části molekuly obsahující vazebné místo – „kapsu“ pro ATP (ATP-binding pocket). Až v devadesátých letech dvacátého století byly klinicky testovány první inhibitory receptorů tyrozinkinázového typu. Tyto inhibitory patří do dvou kategorií léčiv: monoklonálních protilátek a malých molekul kinázových inhibitorů, kterým je věnována tato část. Je zajímavé, že léčebné použití inhibitorů EGFR typu malých molekul nebo monoklonálních protilátek vyvolává obdobné nežádoucí účinky. Pro malé molekuly tyrozinkinázových inhibitorů je z klinického pohledu podstatná skutečnost, že existuje dostatečná strukturní variabilita v oblasti vazebného místa pro ATP, která umožňuje použití daného inhibitoru pro inhibici kináz různého typu. Cílem klinicky testovaných zásahů jsou v současnosti zejména EGFR, PDGFR (platelet-derived growth factor receptor), VEGF (vascular endothelial growth factor), FGFR (fibroblast growth factor receptor) a tyrozinkináza BCR-Abl. Existuje velký počet kináz podílejících se na aktivaci onkogenních signálních drah. Jejich inhibice může ovlivnit fenotyp nádoru, ale neřeší základní poruchu, kterou představuje genetická změna. Tento typ léčby může být velmi účinný, nepovede však velmi pravděpodobně k vyléčení [53].

**Imatinib mesylat**

Imatinib mesylat blokuje především BCR-ABL tyrozinkinázu, která se nachází zejména v buňkách chronické myeloidní leukémie (CML), a dále Ph1 pozitivní akutní lymfoblastické leukémie (ALL). Podání imatinibu vede k zablokování ATP kapsy BCR-ABL tyrozinkinázy, čímž tyrozinkináza pozbývá schopnosti fosforylovat svůj substrát a dochází k potlačení maligního buněčného klonu, jehož proliferace je na funkci tyrozinkinázy závislá (viz obr. 4). Imatinib je schopen už v monoterapii navodit terapeutickou odpověď u CML i Ph1 pozitivní ALL. Je účinný zejména v chronické fázi CML, ale lze jej použít též v akceleraci a při blastickém zvratu. U CML v chronické fázi navozuje monoterapii imatinibem už během několika týdnů podávání kompletní hematologickou odpověď (> 90 % nemocných) a velkou cytogenetickou odpověď (> 40 % nemocných). V případě CML v akceleraci a blastickém zvratu jsou výsledky terapie imatinibem v monoterapii horší, nicméně i tak dávají nemocným velkou naději na zlepšení jejich zdravotního stavu. Velká cytogenetická odpověď je imatinibem navozena u 20–30 % nemocných v akceleraci a u asi 15 % nemocných v blastickém zvratu. Kompletní hematologická odpověď není u těchto pacientů častá, ale zlepšení

parametrů krevního obrazu lze pozorovat u více než 60 % nemocných v akceleraci a u čtvrtiny nemocných v blastickém zvratu. 20–30 % nemocných v pokročilých stadiích CML se při léčbě imatinibem vrací do chronické fáze nemoci. V případě Ph1 pozitivní ALL navodí monoterapii imatinibem kompletní remisi u 1/3 nemocných. Při dlouhodobějším podávání imatinibu se může rozvinout rezistence na léčbu. Lék se má podávat nemocným s CML dlouhodobě, pokud se ale nedostaví do 6 měsíců cytogenetická odpověď na léčbu, měl by být vysazen a nahrazen jiným léčebným postupem. Stejně tak by měl být vysazen při rozvoji rezistence onemocnění na preparát. Všechny nežádoucí účinky jsou většinou mírné. K závažnějším nežádoucím účinkům patří pouze myelosuprese, pro kterou je někdy třeba imatinib na přechodnou dobu vysadit.

Ostatními chorobami, kde je léčba imatinib mesylatem přínosem, jsou další myeloproliferativní onemocnění s eozinofilii charakterizovaná mutací genu PDGFRB nebo PFGFRA. Proto se dnes doporučuje otestovat účinnost tohoto léku u všech osob s chronickou myeloproliferativní chorobou provázenou eozinofilii a u pacientů s léčebnou odpovědí pak dále pokračovat v léčbě.

Třetí oblastí, kde je imatinib účinný, je oblast stromálních gastrointestinálních nádorů, což je relativně nově vytvořená nozologická jednotka [17, 38, 50].

**Inhibitory tyrozinkináz specifické pro EGFR**

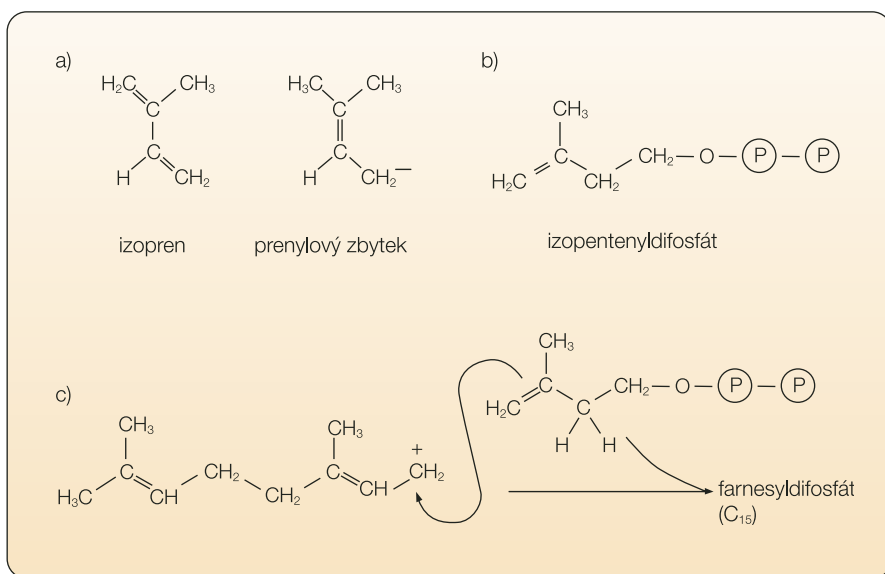
Několik tyrozinkinázových inhibitorů selektivně ovlivňuje receptor EGFR. Jejich charakteristika je uvedena výše.

**Inhibitory cyklin-dependentních a jiných kináz**

Cyklin-dependentní kinázy (CDK) regulují postup buňky jednotlivými fázemi buněčného cyklu. Buněčný cyklus představuje velmi komplexní proces, který může být ovlivněn řadou strategií. Jedním z perspektivních léčebných směrů je vývoj malých molekul, které inhibují aktivitu CDK tím, že interagují s vazebným místem pro ATP. V současnosti se testují dva vysoce selektivní inhibitory CDK: flavopiridol a 7-hydroxystaurosporin (UCN-01). Flavopiridol je semisyntetický flavon, který inhibuje jak CDK (CDK2 a CDK4), tak proteinkinázu C a indukuje zastavení buněčného cyklu ve fázi G1. 7-hydroxystaurosporin je rovněž inhibitor proteinkinázy C, který současně inhibuje CDK. Jedním z mechanismů rezistence nádorových buněk na cytostatika poškozující DNA je zastavení buněčného cyklu ve fázi G1 a/nebo G2, jehož smyslem je získání času pro opravu poškozené DNA před začátkem replikace nebo mitózy. Zpomalení buněčného cyklu ve fázi G2 je typické pro nádory exprimující mutovaný p53. 7-hydroxystaurosporin tento proces inhibuje [19].

**Inhibitory dalších kináz**

V buňce existuje řada mitogenních a antimitogenních signálních kaskád, ve kterých hrají dominantní roli kinázy. Mnoho proteinů, které jsou zapojeny do těchto signálních drah, představuje vhodné cíle pro působení inhibitorů v rámci protinádorových terapií. Patří mezi ně například MAP kinázy (mitogen-activated protein kinases), IKK1 a IKK2 kinázy, regulační dráhy NF-κB (nuclear factor kappa B), JNK kinázy (Jun N-terminal kinases) a mnoho



**Obr. 5** Prenylace je posttranslační modifikace, kterou se k proteinům připojují izoprenoidy. Izopren je nenasycený uhlovodík s pěti atomy uhlíku a jedním metylovým rozvětvením (a). Při řetězení izoprenových jednotek je aktivním izoprenem izopentenyl difosfát (b). Spojení dvou izoprenových jednotek tvoří geranyl, spojením tří izoprenových jednotek vzniká farnesyl (c).





kázán u celé řady nádorových linií [37, 41]. Bortezomib působí selektivně inhibičně na chymotrypsin-like aktivitu  $\beta 5$  podjednotky 20S proteazomu. Proteazomální degradace hraje zásadní roli v proteinovém metabolismu buňky, a podílí se tedy na řízení buněčného cyklu a apoptózy, reparaci genomové DNA či na mezibuněčné komunikaci, pomocí tohoto děje jsou v buňce eliminovány chybně přepsané či nesprávně sestavené proteiny. Jeho účinnost je zatím ověřena u mnohočetného myelomu, ale velmi povzbudivě vypadají výsledky i u jiných lymfoproliferací a dalších nádorových onemocnění [4, 23, 46].

Podle dnešních doporučení v USA i EU je indikován pro léčbu nejméně prvního relapsu mnohočetného myelomu. Probíhající klinické studie hodnotí efekt bortezomibu v primoléčbě mnohočetného myelomu. Nežádoucí účinky jsou většinou mírné, i když pestré, největším problémem se zdá být přechodná trombocytopenie a neutropenie [48].

Bortezomib inhibuje však pouze jednu enzymatickou aktivitu proteazomu. V klinickém zkoušení jsou již i další, účinnější blokátory proteazomu s širším spektrem účinnosti [5, 26, 39, 40].

### Standardně používané monoklonální protilátky pro léčbu maligních chorob

Objev hybridomové techniky umožnil téměř neomezenou produkci monoklonálních protilátek pro diagnostické, ale i léčebné účely. Pomocí genových vektorů kódujících těžké řetězce humánních protilátek lze myší protilátky produkované hybridomem dále upravit. Výsledkem tohoto postupu je vytvoření chimérických protilátek, v nichž ta malá část imunoglobulinu zodpovědná za vazbu na antigen je myšího původu, zatímco zbytek molekuly imunoglobulinu je původu lidského. Pokud je na protilátce navázána další molekula (např. radioizotop, toxin apod.), hovoříme o protilátce konjugované.

V roce 2005 se stává oblast terapeuticky testovaných monoklonálních protilátek poměrně nepřehlednou. Proto zde uvedeme obecný úvod s následným výčtem několika protilátek, které se již používají v rámci standardní léčby nebo se při této léčbě velmi pravděpodobně brzy používat budou. Záměrně pomineme velké množství protilátek, které jsou ve fázi preklinického či klinického výzkumu a jejichž popis by činil text nepřehledným.

Účinnost monoklonální protilátky závisí na homogenitě antigenu, na míře jeho exprese neboli na hustotě antigenů na povrchu maligní buňky. Účinnost monoklonální protilátky může být negativně ovlivněna přítomností volných antigenů v extracelulární tekutině, špatným krevním zásobením tumoru a velikostí tumoru. Z tohoto pohledu je nutno volit antigeny, proti nimž jsou namířeny připravované monoklonální protilátky [29, 46].

#### Myší monoklonální protilátky

Myší monoklonální protilátky jsou obvykle východiskem pro vytvoření humanizované protilátky. Získávají se po stimulaci myšího imunitního systému vybranými antigeny. Myší protilátky jsou často používány v prvních fázích klinického výzkumu s cílem zodpovědět otázku, zda protilátka dosáhne léčebné odpovědi. Jejich obecnou nevýhodou je fakt, že jde o bílkovinu cizorodou pro člověka, proti níž se vytvoří protilátky.

Zavedení genových čipů znamená i akceleraci vývoje pro oblast monoklonálních protilátek. Čipová technologie umožňuje detekci zvýšeně exprimovaných genů a jejich proteinů a nasměrování výroby monoklonálních protilátek právě proti nim a následně ověřování jejich účinnosti [29, 46].

#### Humanizované monoklonální protilátky

Humanizované monoklonální protilátky nekonjugované s dalšími látkami jsou dnes nejvíce používány. Po aplikaci těchto huma-

nizovaných protilátek se nevytvářejí protilátky. Principem účinku nekonjugovaných protilátek jsou následující imunologické procesy ústící v destrukci buňky:

- aktivace buněčné cytotoxicity ADCC (antibody dependent cellular cytotoxicity). Tato reakce je zahájena navázáním efektorových buněk na Fc protilátky.
- aktivace komplementové kaskády.
- přímý účinek.

Mimo tyto základní mechanismy účinku byly prokázány *in vitro* další účinky související s funkcí proteinu, proti němuž je protilátka zaměřena [29, 46].

#### Humanizované protilátky s konjugovaným radioaktivním izotopem

Příprava humanizované protilátky s navázaným radioizotopem je nejjednodušší konjugací reakcí. Tyto látky se používají jak pro diagnostiku, tak pro terapii. Navázaný radioizotop umožňuje cytotoxicky působit také na nádorové buňky uvnitř chudě vaskularizovaných nádorů. Monoklonální protilátka může způsobovat podobnou cytotoxickou reakci jako způsobují nekonjugované protilátky, a navíc radiativní izotop emitující záření  $\beta$  může letálně poškodit sousední nádorové buňky, na něž se pro špatné cévní zásobení protilátka nenavázala. Protilátky s navázaným radioizotopem jsou nejúčinnější pro radiosenzitivní krevní choroby (maligní lymfomy).

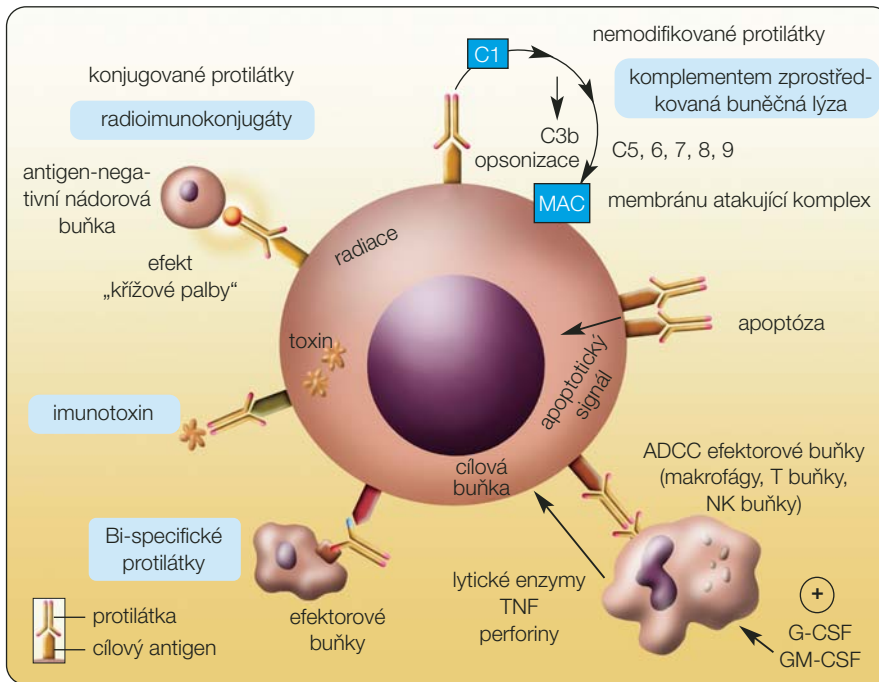
Problémem této terapie je však nespecifická vazba radioaktivních protilátek v jiných tkáních. Pouze část aplikovaného množství je deponována v maligní tkáni, zbytek je nespecificky vychytán v plicích, slezině či játrech vazbou Fc struktury radiokonjugátu na Fc receptory. To způsobuje nežádoucí účinky a snižuje účinek terapie. V zemích EU je zatím standardně používána monoklonální protilátka, z níž byl chimerizací odvozen rituximab, konjugovaná s  $\beta$ -zářičem yttrium – ibritumomab tiuxetan [46].

Tab. 3 MOŽNOSTI LÉČEBNÉHO OVLIVNĚNÍ SIGNÁLNÍ DRÁHY EGFR

léčebná strategie	mechanismus účinku	účinek
anti-EGFR MoAb	vazba na extracelulární doménu EGFR	blok vazby aktivních ligandů
malé molekuly inhibitorů tyrozinkináz – TKI	vazba na intracelulární tyrozinkinázovou doménu EGFR	blok přenosu signálu
antisense oligonukleotidy	vazba na mRNA EGFR nebo ligand	blok transkripce a produkce EGFR či ligandu
vakcína proti EGFR nebo ligandu	stimulace produkce MoAb vázajících EGFR	blok vazby růstových faktorů indukce protinádorové imunity zvýšení protinádorové imunity
imunokonjugáty MoAb konjugované s radioaktivním izotopem nebo toxinem	vazba na extracelulární doménu EGFR	aktivace receptoru, po svém přechodu do buňky izotop nebo toxin usmrtí buňku

MoAb – monoklonální protilátka; TKI – inhibitor tyrozinkinázy





**Obr. 7** Schéma účinku monoklonálních protilátek

(ADCC = *antibody dependent cell-mediated cytotoxicity*); C = komplement, G-CSF = *granulocyte colony stimulating factor*, GM-CSF = *granulocyte-macrophage colony-stimulating factor*, MAC = *membrane attack complex*, NK = *natural killer*, TNF = *tumor necrosis factor*

**Humanizované protilátky konjugované s imunotoxiny**

Existují mnohé toxiny, které mají letální účinek na buňky a které nelze jinou formou léčebně použít (například toxicita ricinu je tak vysoká, že jej lze použít jako zbraně hromadného ničení). Pro léčbu byly připraveny četné konjugáty humanizovaných monoklonálních protilátek proti určitému antigenu s toxinem (pseudomonádový exo-

toxin, difterický toxin, ricin, saponin) nebo proti toxickým antibiotikům (calicheamicin). Na rozdíl od nekonjugovaných monoklonálních protilátek, které jsou účinné při vazbě na povrchové antigeny, musí tyto protilátkové nosiče toxinů zaručit dopravení toxinu do nitra buňky. Teprve po vstupu konjugátu do nitra buňky může dojít k jeho uvolnění z vazby. Po disociaci toxinu od protilátky dochází teprve k cytotoxickému

působení toxinu, obvykle na struktury DNA či na proteosyntézu. Při použití těchto imunotoxinových konjugátů dochází často k nežádoucím účinkům limitujícím zvyšování dávek (například vascular leak syndrom) a dále také ke stimulaci tvorby protilátek. Ze všech imunotoxinů je nejvíce pozornosti věnováno gemtuzomab ozogamicinu [46].

**Bispecifické protilátky**

Jsou syntetizovány za účelem aktivace a namíření imunitní cytotoxické reakce proti nádorové buňce. Jedna tato uměle vytvořená molekula je schopna navázat se jednou svojí strukturou na maligní buňku a druhou strukturou na imunokompetentní buňku a případně ji aktivovat.

V klinické praxi jsou testovány monoklonální protilátky zaměřené na antigeny Fc receptoru CD64, CD16, CD89 v kombinaci se zaměřením proti antigenu maligní buňky, CD20, CD30 a CD33. Například u Hodgkina lymfomu je testována protilátka s antigenní determinantou zaměřenou proti antigenu Hodgkinových buněk CD33 a s antigenní determinantou proti CD64 (Fc receptor). Touto chimérickou uměle vytvořenou molekulou je možné zacílit buněčnou imunitu, na níž je tato molekula navázána svojí anti-CD33 částí. Bispecifické látky však jsou ve fázi klinického výzkumu a zatím nepatří do standardní léčby, proto se o nich více nezmiňujeme [46].

Mechanismy působení monoklonálních protilátek ilustruje **obr. 7**.

**Toxicita monoklonálních protilátek**

– Akutní cytokinová reakce při nebo po infuzi

Vyvolává ji uvolněný interleukin-6 a tumor nekrotizující faktor (tumor necrosis factor, TNF). Tato reakce se vyskytuje u 50–90 % nemocných po prvním podání látky. Způsobuje také teplotu, třesavku, nevolnost. Při opakovaných aplikacích se postupně snižuje. Tuto reakci lze zmírnit premedikací antihistaminiky a antipyretiky. Vzácnější formou této reakce je bronchospasmus, pruritus a urtika.

– Deplece fyziologických buněk exprimujících stejný antigen

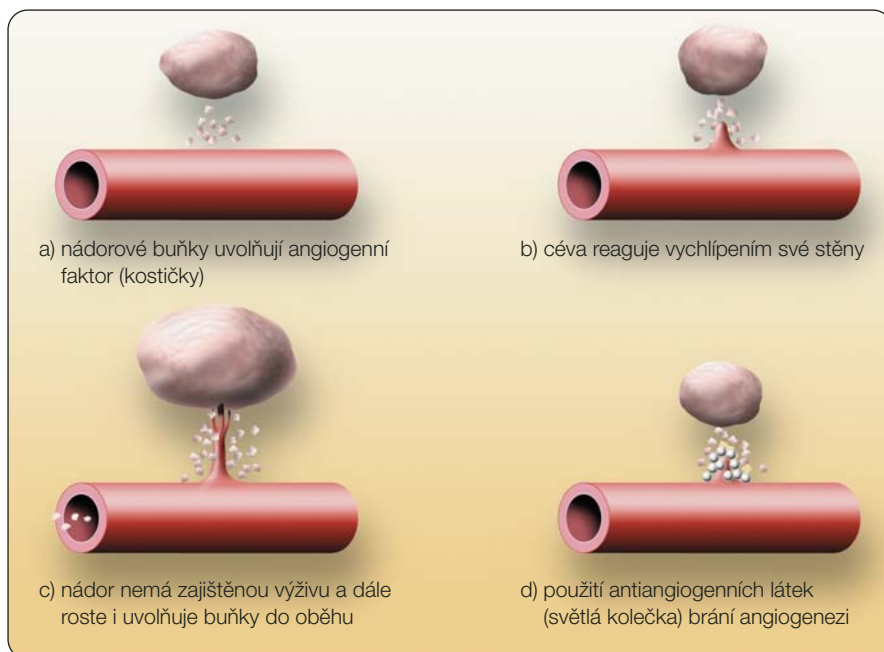
V případě protilátky proti anti-CD20 následuje snížení počtu B lymfocytů, klinicky závažnější je však důsledek aplikace protilátky anti-CD52, po níž následuje pokles počtu T lymfocytů a B lymfocytů čili globální imunosuprese.

– Vznik protilátek

Proti nekonjugovaným terapeuticky podaným protilátkám vznikají protilátky poměrně vzácně, častější je tato reakce při podání protilátek konjugovaných s imunotoxiny. Tato reakce snižuje účinnost opakovaných aplikací těchto protilátek.

**Tab. 4** VYBRANÉ LÁTKY A NÁZVY JEJICH PŘÍPRAVKŮ

generický název	název přípravku	firma
cetuximab	Erbitux	Merck
trastuzumab	Herceptin	Roche
gefitinib	Iressa	AstraZeneca
erlotinib	Tarceva	Roche
tretinoin	Vesanoid	Roche
bexaroten	Targretin	Ligand Pharmaceuticals
imatinib	Glivec	Novartis
bortezomib	Velcade	Janssen
ibritumomab tiuxetan	Zevalin	Schering
rituximab	Mabthera	Roche
alemtuzumab	Mabcampath	Schering/Illex
gemtuzumab ozogamicin	Mylotarg	Wyeth
denileukin diftitox	Ontak	Ligand Pharmaceuticals
bevacizumab	Avastin	Roche
thalidomid	Myrin	Lipomed



**Obr. 8** Význam angiogeneze pro růst nádoru

– Toxické projevy na protilátku navázaného toxinu

I při veškeré snaze nelze omezit působení toxinu pouze na maligní buňky, je nutno vždy počítat s určitou necílenou toxicitou. Nejčastěji dochází k poškození endotelu cév, což se projeví hypoalbuminemií, periferním a plicním otokem, hypotenzí a v případě gemtuzumab ozogamicinu také poškozením jater.

### Přehled nejčastěji používaných monoklonálních protilátek

#### Protilátka anti-CD20 – rituximab

Rituximab je složen z lidského těžkého řetězce IgG1, z lidské konstantní části lehkého řetězce  $\kappa$ , pouze variabilní část lehkého řetězce  $\kappa$  je myšího původu. Tato látka se ukázala přínosem pro maligní lymfoproliferace s expresí CD20 antigenu. Je účinná v monoterapii, častěji se však dnes používá v kombinaci s chemoterapií. Její aplikace je vyjma časných cytokinové reakce poměrně velmi dobře tolerována a je velkým přínosem pro léčbu maligních B-lymfoproliferativních chorob [29].

#### Protilátka anti-CD52, alemtuzumab

Antigen CD52 je přítomen na fyziologických i maligních T lymfocytech a B lymfocytech (ne však na plazmocycytech), na eozinofilních granulocytech, na monocycytech a makrofázích a na některých epitelových buňkách mužského reprodukčního systému, není však přítomen na hematopoetických kmenových buňkách. Tuto protilátku lze použít pro léčbu chronické B-lymfocytární leukémie, ale také T-lymfocytární leukémie, případně další maligní T-lymfoproliferace [42, 46].

#### Protilátka anti-CD33, gemtuzumab ozogamicin

U akutních myeloidních leukémií byly zkoušeny různé protilátky proti struktuře CD33. Ta je exprimována na většině leukemických buněk. Gemtuzumab ozogamicin je preparát nyní registrovaný pro léčbu starších nemocných v relapsu leukémie, kteří nejsou kandidáty pro klasickou chemoterapii a jejichž blasty exprimují CD33. Lék lze ovšem obstarat i v ČR. Jde o humanizovanou rekombinantní anti-CD33 protilátku spojenou s potentním antitumorózním antibiotikem calicheamicinem. Nežádoucí účinky však nejsou způsobeny pouze neselektivním působením na buňky myeloidní řady. Lék po uvolnění z vazby na monoklonální protilátku působí systémově, což se projeví dominantně poškozením jater. K výraznému zvýšení hladiny bilirubinu a transamináz (stupeň III a IV) dochází u 26 % léčených. Vážným nežádoucím účinkem je vznik venookluzní choroby jater (s bolestivou hepatomegalií, žloutenkou a retencí tekutin). Tato komplikace postihuje asi 2 % léčených. Počet fatálních forem této komplikace se odhaduje na méně než 1 % ze všech léčených [46].

#### Protilátka RFB4(dsFv)-PE38

Jiným novým imunokonjugátem značeným RFB4(dsFv)-PE38 (BL22) dle Developmental Therapeutic Program, National Cancer Center Bethesda, je protilátka anti-CD22 nazývaná RFB4 s navázaným fragmentem pseudomonádového exotoxinu s názvem PE38. Expresí antigenu CD22 je poměrně vysoká na nádorových buňkách u vlasatobuněčné leukémie. První klinické

zkoušky prokázaly poměrně vysokou účinnost této látky (69 % kompletních remisí) při poměrně dobré toleranci. Z nežádoucích účinků byla pozorována hypoalbuminémie, zvýšení transamináz, nevolnost po podání, edémy, mírné zvýšení kreatininu v séru. Výjimečnou komplikací byl hemolyticko-uremický syndrom, který byl však reverzibilní [46].

#### Denileukin diftitox

Tento preparát není sice monoklonální protilátkou, ale je vyroben na podobném principu, proto jej na tomto místě také zmíníme. Jde o rekombinantní fúzní protein sestávající z části difterického toxinu a interleukinu 2. Nedávno jej FDA schválila k léčbě nemocných s rekurentními nebo přetrvávajícími formami kožních T-buněčných lymfomů, jejichž buňky exprimují CD25 (receptor pro IL-2). Tato látka dosahuje asi 30 % léčebných odpovědí [46].

### Antiangiogenní terapie u nádorů

Angiogeneze je novotvorba cév. Fyziologicky se uplatňuje při embryogenezi, hojení ran a v ovariích a děložní sliznici při menstruačním cyklu. Souvislost nádorového bujení a angiogeneze byla objevena Folkmanem v roce 1971. Cílem následných výzkumů bylo detailnější poznání mechanismu regulace angiogeneze a jeho využití při terapii nádorů a jiných onemocnění závislých na angiogenezi. Od druhé poloviny devadesátých let 20. století lze pozorovat nástup klinických studií využívajících antiangiogenní léky. V současné době je zkoušeno více než 40 látek s antiangiogenním účinkem, z nichž některé již podstupují fázi III klinických studií. Nelze si nepovšimnout skutečnosti, že u řady dobře známých léčiv (například u bisfosfonátů a interferonu) je nyní nově dokladován i antiangiogenní účinek a znovu je ověřována jejich protinádorová aktivita.

Původní Folkmanova hypotéza (obr. 8), že nádorový růst je závislý na angiogenezi a každé zvýšení objemu nádoru je úzce spojeno s růstem nových kapilár, byla opakovaně experimentálně potvrzena. Růst nádoru nezbytně vyžaduje dostatečné zásobení živinami a kyslíkem, které zajišťují nově vytvořené cévy. Původně se předpokládalo, že antiangiogenní léky je možno využít jen u solidních nádorů, pro jejichž růst je kritickým faktorem dostatečné cévní řečiště. Překvapivě však angiogeneze hraje významnou roli i u hematologických malignit.

Nádorové buňky stimulují proliferaci endotelových buněk, ale zároveň endotelové buňky působí parakrinně na vlastní nádorové buňky. Stimulace je tedy oboustranná – reciproční. Angiogeneze je velmi složitý proces, ve kterém je zapojeno

obrovské množství genů a produktů těchto genů z nádorových i normálních tkání. Za hlavní iniciátory angiogeneze se považují vaskulární endotelový růstový faktor (VEGF), bazický fibroblastový růstový faktor (bFGF) a hepatocytární růstový faktor (HGF). Existuje však řada dalších aktivních látek, které se mohou podílet na udržení rovnováhy mezi inhibitory a aktivátory angiogeneze. Patří sem onkogeny a supresorové geny, růstové faktory a endogenní inhibitory, proteázy a proteázové inhibitory, stopové prvky a další. Podle výsledné převahy jednotlivých zapojených faktorů je angiogeneze tlumena, nebo aktivována. Důležitou úlohu zde hrají proteázy, zvláště MMP (matrixové metaloproteázy), které se podílejí na regulaci migrace endotelových buněk a také na regulaci migrace a šíření nádorových buněk. Většina antiangiogenních léků má proto rovněž účinek antimetastatický a antiinvazivní [13].

Největší význam pro proces angiogeneze má vaskulární endotelový růstový faktor (VEGF), který reguluje vaskulární proliferaci i permeabilitu, funguje jako endotelově specifický mitogen a rovněž jako antiapoptotický faktor v endotelových buňkách novotvořených cév. Je známo celkem šest členů rodiny VEGF – VEGF A–E a placentární růstový faktor. VEGF se uplatňuje ve všech procesech angiogeneze. Jeho exprese je zesílena mnoha různými faktory, mezi které patří hypoxie. Při zvýšené produkci VEGF je zvýšena permeabilita cév, což vede k úniku plazmatických proteinů a vytvoření tzv. extravaskulárního fibrinového gelu, který funguje jako substrát pro růst endotelových a nádorových buněk. Biologický účinek VEGF je zprostředkovan tyrozinkinázovými receptory VEGFR1 (Flt1), VEGFR2 (Flk1/KDR), NP1, a VEGFR3. Expres VEGF je asociována s nádorovým růstem, angiogenezí a metastazováním, a proto je hladina VEGF důležitým prognostickým faktorem u mnoha lidských nádorů. Expres VEGF je např. asociována se zhoršenou prognózou u akutní myeloidní leukémie, karcinomu prsu, karcinomu tlustého střeva, hepatocelulárního karcinomu, bronchiálních tumorů a ovariálního karcinomu. U pacientů s primárním plicním nádorem činil medián přežití u nemocných s nízkou hladinou VEGF 151 měsíců ve srovnání s 8 měsíci u těch, kteří měli vysokou hladinu VEGF. Tyto skutečnosti vedou k snahám o cílenou inhibici VEGF jako prostředku protinádorové terapie.

Angiogeneze je fyziologicky tlumena jedním nebo více endogenními inhibitory, jako např. endostatinem, trombospodinem, angiostatinem nebo tkáňovými inhibitory proteáz (TIMP). Existují také endogenní látky, které mohou působit jako stimulatory i jako inhibitory. Důležitým kofaktorem

růstových faktorů zapojených do regulace angiogeneze je měď. Nedostatek mědi angiogenezi brzdí a tohoto pozorování se snaží současně výzkumy využít i pro klinické aplikace. Důležitým proteinem, který se rovněž podílí na řízení angiogeneze, je nádorový supresor p53. Mutace genu p53 koreluje se sníženou expresí trombospodinu, zvýšenou angiogenezí a maligní progresí. Za přítomnosti nemutovaného p53 je naopak novotvorba cév inhibována. Skutečnost, zda dochází či nedochází k novotvorbě cév, je vysvětlována hypotézou rovnováhy (obr. 9) [47].

Antiangiogenní léčiva mají několik odlišností ve srovnání s klasickou cytostatickou léčbou. Obecně účinkují pomaleji a jsou lépe tolerována. Při jejich použití však může být narušeno hojení ran a fertilita. Terapie není orgánově specifická a je možné ji kombinovat s ostatními protinádorovými léčebnými postupy. Protože antiangiogenní terapie nemusí nutně zasahovat nádorové buňky, není pro hodnocení léčebné odpovědi nejpodstatnější redukce objemu nádoru, ale čas k progresi, případně délka přežití. Velkou výhodou je, že doposud nebyl popsán vznik rezistence na antiangiogenní agens. Léky inhibující angiogenezi mohou účinkovat dvěma způsoby: blokovat účinek stimulatorů angiogeneze nebo zvyšovat aktivitu endogenních inhibitorů angiogeneze.

V současnosti je klinicky nejdůležitějším inhibitorem angiogeneze bevacizumab. A dále se zmíníme o thalidomidu a jeho derivátech. Ostatní antiangiogenní léky nemají v současnosti větší klinický význam.

#### *RhuMab-VEGF (bevacizumab)*

Tato látka představuje první klinicky zkoušenou antiangiogenní monoklonální protilátku. Rekombinantní humanizovaná monoklonální protilátka anti-VEGF nazvaná bevacizumab prošla nyní řadou klinických zkoušek fáze III. Uzavřeny jsou klinické zkoušky u kolorektálního karcinomu. Přidání k paliativní chemoterapii výrazně zvýšilo počet léčebných odpovědí a prodloužilo délku remise. Na základě těchto zkoušek schválila v USA agentura FDA bevacizumab pro léčbu metastatického kolorektálního karcinomu v rámci 1. linie chemoterapie, podání této léčby je možné i v ČR. Prodloužení celkové doby přežití při přidání bevacizumabu k standardním chemoterapeutickým protokolům oproti standardním chemoterapeutickým protokolům se pohybuje v řádu několika málo měsíců. V literatuře lze nalézt četné publikace popisující přínos tohoto léku u nemocných s bronchogenním karcinomem a také s karcinomem ledviny, který bývá obvykle zcela chemorezistentní. Nezodpovězenou otázkou je, zda tato monoklonální protilátka bude přínosem pro

léčbu život ohrožujících hemangiomatóz a hemangiomů [7, 22, 24, 25, 33, 35].

#### *Thalidomid, actimid, revimid*

Thalidomid se po letech zatracení po conterganové aféře s těžkými malformacemi plodů matek užívajících tento lék znovu dostal do léčebné praxe. První maligní chorobou, u níž znamenal signifikantní přínos, byl mnohočetný myelom. Jeho účinek byl zpočátku vysvětlován antiangiogenním působením. Teprve později se zjistilo, že jeho protinádorový účinek je komplexní, tedy nejen antiangiogenní, ale i imunomodulační.

Vzhledem k tomu, že thalidomid má četné nežádoucí účinky, byly hledány další deriváty, které by měly menší nežádoucí účinky při stejném či lepším léčebném efektu. Imunomodulační léky mohou zvyšovat proliferaci T lymfocytů, aktivitu NK buněk, zvyšovat u různých typů buněk produkci IL-2, IL-12, protizánětlivých cytokinů včetně IL-10, a naopak snižovat či blokovat produkci prozánětlivých cytokinů typu TNF, IL-1 a jiných. Výsledným účinkem imunomodulačních léků tedy může být přímý i nepřímý inhibiční efekt na růst nádorových buněk. Zatímco novější, účinnější deriváty (actimid, revimid) podstupují intenzivní testování, u thalidomidu jsou známy i dlouhodobé výsledky léčby. Je dobře účinný u relabujícího či refrakterního mnohočetného myelomu, zvláště pak v kombinaci s dexamethasonem. Probíhají klinické studie zkoušející jeho efekt v primoléčbě. Má řadu nežádoucích účinků včetně závažné teratogenity. Nejčastěji se objevují sedace, únava, závažná periferní neuropatie, kožní problémy a hluboká žilní trombóza. Je standardně dostupný i v ČR pro léčbu relapsu mnohočetného myelomu [20, 28, 36, 44].

#### **Imunoterapie – buněčná adoptivní imunoterapie a protinádorové vakcíny**

Imunoterapie je intervence do imunitních mechanismů s cílem obnovit, upravit nebo modifikovat funkce imunitního systému. Imunoterapii můžeme podle terapeutického cíle rozdělit na substituční, supresivní nebo stimulační, podle původu imunitních efektorů na aktivní a pasivní a podle specifity navozené imunitní odpovědi na specifickou a nespecifickou. U aktivní imunoterapie jde o navození imunitní odpovědi zprostředkované vlastním imunitním systémem organismu, u pasivní imunoterapie jsou efektoři imunitní odpovědi protilátky nebo buňky přenesené od jiného hostitele. Pouze u aktivní imunoterapie dochází ke vzniku imunitní paměti.

Specifická imunoterapie je postup, při kterém se do organismu vpravují malá množství antigenu, zpravidla v kombinaci



s vhodnou pomocnou látkou (adjuvans). Navozená imunitní odpověď je specificky nasměrována pouze proti tomuto antigenu.

Při nespecifické imunoterapii se snažíme o posílení (nebo oslabení) schopnosti reagovat na cizorodý antigen obecně a terčem vzniklé imunitní odpovědi může být celá řada antigenů. V praxi se nespecifické imunoterapie užívá také tehdy, je-li cílový antigen neznámý.

Důvodem využití buněk imunitního systému k léčbě nádorového onemocnění je potenciálně imunogenní povaha nádorových buněk, která je dána přítomností antigenů specifických pro nádorové buňky. Buňky imunitního systému jsou za jistých podmínek schopny nádorové buňky rozpoznat a v konečném důsledku je zničit. Nádorové buňky se však v průběhu svého růstu vymykají kontrole imunitního systému a ztrácejí svoji imunogenost nebo je imunitní systém v průběhu růstu nádoru natolik poškozen, že ztrácí schopnost efektivně kontrolovat růst nádoru. Kombinací těchto a dalších faktorů pak dochází k množení nádorových buněk, které se vymknou kontrole imunitního systému.

### Buněčná imunoterapie

Spočívá v podání buněk imunitního systému s protinádorovou aktivitou jedinci postiženému nádorovým onemocněním. Úspěch buněčné terapie závisí na typu podaných buněk, jejich schopnosti cíleně zasáhnout nádorovou tkáň a překonat toleranci a imunosupresi vyvolanou nádorem. Přestože většina studií byla provedena na myších modelech, několik terapeutických přístupů již prokázalo účinnost v klinických studiích. Různé druhy buněk jsou schopny rozpoznat nádor a vést k jeho zničení. Nespecifický protinádorový potenciál byl potvrzen u NK buněk, LAK (lymphokine-activated killer) a aktivovaných monocytů/makrofágů. Specifický protinádorový účinek byl prokázán u CD4<sup>+</sup> a CD8<sup>+</sup> T lymfocytů po jejich aktivaci antigen prezentujícími buňkami (APC), především buňkami dendritickými [47].

### Nádorové antigeny

Genetické změny, které nastávají v buňce během kancerogeneze, mají kromě jiného za následek vznik nových antigenů, kterými se nádorové buňky liší od buněk nenádorových. Tyto antigeny asociované s nádory se mohou stát terčem pro imunitní reakci. Mohou být odvozeny z proteinů nádorových virů, proteinových produktů mutovaných buněčných genů a nadměrně nebo abnormálně exprimovaných proteinů. Nádorovým antigenem nemusí být jen protein či peptid, ale i glykolipid a glykoprotein.

Existuje mnoho přístupů, jak využít nádorové antigeny v klinické praxi. Pacienti

mohou být imunizováni DNA, RNA, proteiny nebo peptidy odvozenými z těchto antigenů (viz níže). Lymfocyty imunizovaných pacientů izolované z periferní krve nebo z lymfatické uzliny drénující místo vakcinace mohou být dále manipulovány a expandovány *in vitro* se selekcí cytotoxických lymfocytů s vysokou specifitou k danému nádorovému antigenu [47].

### Klinické uplatnění aktivní imunoterapie

Ideu stimulovat organismus k obraně proti nádoru lze vystopovat do počátku minulého století. Již před druhou světovou válkou byl publikován případ, kdy infekce s horečkami vedla ke zmenšení nádoru. A od tohoto pozorování se vyvíjely nespočetné experimenty s cílem povzbudit imunitu a zničit nádor. Klinicky významného efektu však zatím dosaženo nebylo. Nicméně tato myšlenka je natolik přitažlivá, že přes všechny klinické neúspěchy pokračují experimentální práce v této oblasti s vysokou intenzitou. V roce 2005 se však stále žádný z výše naznačených postupů nedostal do klinické praxe, oblast aktivní imunoterapie zůstává zatím vázána pouze na experimenty na různé úrovni. Nicméně doufejme, že v budoucnu bude přece jenom objevena cesta, která přinese úspěch, stejně jako jej přinesla vakcinace proti infekčním chorobám [2].

### Genová terapie

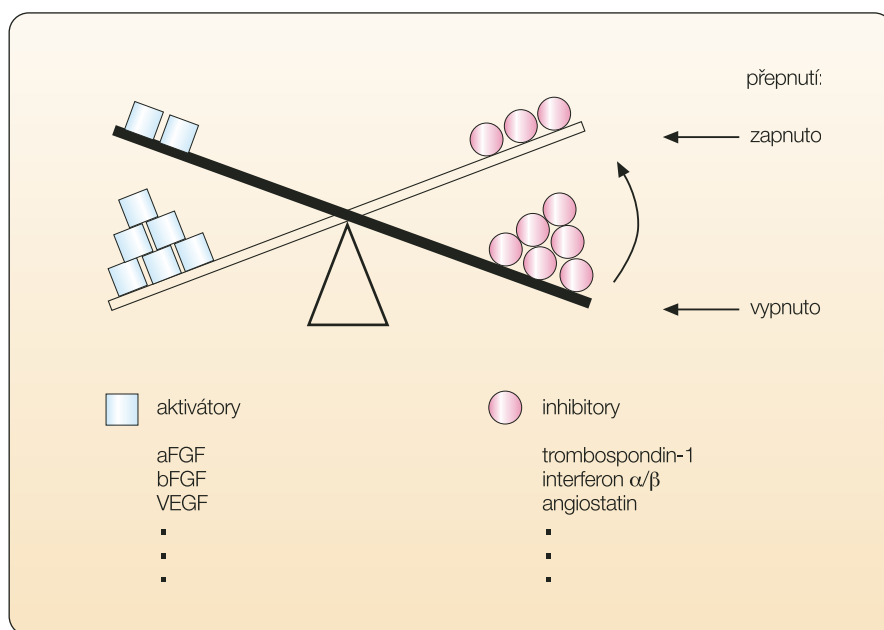
Genová terapie nádorových onemocnění je postup, který se uvnitř somatických buněk snaží napravit genetickou odchylku, která způsobila vývoj zhoubné nádorové buňky. Přestože se v posledních letech preklinický výzkum výrazně posunul smě-

rem ke klinickým studiím fáze I/II a bylo zahájeno několik studií fáze III, první klinické aplikace v onkologii zatím nepřinesly žádné mimořádné výsledky. Jsou však dokladem skutečnosti, že tento přístup má léčebný potenciál, který je třeba dále zkoumat a zdokonalovat.

Pokud další výzkum upřesní, jaké geny hrají klíčovou roli u jednotlivých nádorů a které jejich mutace se významně podílejí na jejich vzniku, bude možné uvažovat o cílené změně této genetické poruchy genovou terapií. To však není příliš pravděpodobné, protože kancerogeneze je obecně považována za následek vícečetných mutací genomu, které poškodí několik buněčných signálních drah, jak uvádí Šmardová a kol. [47]. Protokoly genové terapie zaměřené cíleně na nádorové buňky se zaměřují především na onkogeny, nádorové supresory (např. přenos funkčního genu kódujícího p53) či geny nejdůležitějších signálních molekul [47].

Cílem řady preklinických i klinických aplikací genové terapie není vlastní nádorová buňka. V řadě případů genové antiangiogenní terapie nebo imunoterapie jde o přebudování tkání organismu (např. svalů) na malou „továrnu“ produkující určité aktivní látky, které přímo nebo nepřímo blokují růst nádoru. Výběr optimálního místa pro přenos genů se řídí typem a lokalizací nádoru a cílových buněk. Pro přenos genetického materiálu lze využít DNA i RNA. Každá z těchto molekul má své výhody i nevýhody.

Genová terapie je velmi zajímavou léčebnou metodou, jejíž význam musí zhodnotit budoucí výzkum jak v onkologii, tak v řadě dalších medicínských oborů. Důležitým aspektem celého procesu zůstá-



**Obr. 9** Zapnutí angiogeneze – hypotéza rovnováhy – zapnutí angiogeneze je regulováno mezi jejími aktivátory a inhibitory. Převaha inhibitorů angiogenezi vypíná, převaha aktivátorů ji zapíná.

vá přenos genu, jeho dostatečná přesnost a kvalita a především dlouhodobá stabilita modifikovaných buněk. Neméně důležitým aspektem je bezpečnost zvláště při použití virového vektoru. Varováním může být například zastavení francouzské studie genové terapie u dětí s primárním těžkým imunodeficitem, neboť u dvou dětí vedla ke vzniku leukémie. V nejbližších letech lze očekávat rozšíření klinických protokolů v oblasti protinádorové genové terapie [47].

### Ekonomický pohled na cílenou léčbu

Oblast cílené léčby (targeted therapy) se rozvíjí mnohem rychleji, než jsme si představovali. V roce 2005 je již zřetelné, že maligní růst buňky je obvykle spojen s patologicky zvýšenou expresí většího počtu důležitých regulačních molekul. Po identifikaci těchto klíčových signálních molekul následuje intenzivní farmaceutický výzkum s cílem najít látku, která tuto signální cestu zablokuje.

Zatím futuristickou představou je, že současně s histologickou diagnostikou proběhne analýza, která identifikuje všechny pro nádor důležité signální dráhy. Dle výsledků těchto testů se zvolí kombinovaná léčba dvěma až třemi léky z této skupiny a jejich kombinace nádor vyléčí.

Domníváme se, že molekulárněbiologický výzkum nádorových buněk se tak urychlil, že uvedená představa je reálná do konce tohoto desetiletí.

Neřešeným problémem je však ekonomická stránka této léčby. Terapie jedním typem léku z této nové skupiny (cílené léčby) se dnes pohybuje v cenách mezi půl až jedním milionem Kč za kompletní léčebný cyklus. Pokud se bude v budoucnu používat jejich kombinace, je nutno tuto sumu vynásobit počtem použitých léků.

Uvedeme několik ilustrativních čísel: Bevacizumab bude mít pravděpodobně cenu 105 Kč za 1 mg jakožto konečnou nákladovou cenu pro pláče péče. Dávkování je 5 mg na 1 kg, počítejme průměrnou spotřebu pro ženu 300 mg/dávka a pro muže 400 mg/dávka. Bevacizumab je podáván 1x za 14 dní a medián trvání léčby (do progresu onemocnění) je u pacientů s metastazujícím kolorektálním karcinomem v 1. linii (registrovaná indikace) 10 měsíců. Za těchto pravidel by stála léčba průměrně 730 000 Kč.

Podobný objem nákladů je spojen s léčbou bortezomibem, pokud vychází z aktuální úhrady podle vyhlášky MZ ČR a číselníku VZP, tedy 36 000 Kč/balení. Podle výsledků klinických studií počítáme na pacienta průměrně 5,5 cyklu, tedy 22 balení. Výsledná cena léčby (včetně DPH!) je pak  $22 \times 36\,000 = 792\,000$  Kč. Bez DPH cca 754 000 Kč.

V roce 2004/2005 se do klinického použití dostávají dvě malé molekuly – gefitinib a erlotinib, i monoklonální protilátka proti struktuře této signální cesty – cetuximab. U gefitinibu a erlotinibu nemůžeme zatím uvést náklady na léčbu. Naproti tomu cetuximab je již kategorizován pro kolorektální karcinom. Obvyklá dávka jen 1 800 mg, což při úhradě 6 792 Kč/100 mg činí 122 256 Kč na jednu dávku, která se podává v měsíčním intervalu. Průměrné trvání léčby do progresu je u nemocných s pokročilým karcinomem a předlčených nemocných 6 měsíců, takže průměrné náklady na jednu kúru činí 733 536 Kč. V celkových nákladech je též zahrnuta marže pro distributora, lékárnou a 5% DPH.

Pokud tento vývoj ekonomicky zobecníme, vidíme, že na počátku dráhy cytostatik se náklady na jeden léčebný cyklus pohybovaly řádově v tisících, při použití nejnovějších cytostatik se náklady přibližně zesdesateronásobily, tedy na ceny řádově v desetitisících, zapojení preparátů ze skupiny cílené léčby však opět zvýšilo náklady desetkrát. Obecně je možno stav charakterizovat exponenciální závislostí mezi náklady na léčbu a jejími výsledky. V postatě lze říci, že posledních 10 let se náklady na optimální léčbu zvýšily minimálně desetkrát. Tyto změny je nutno vztáhnout k ukazateli změny ekonomického potenciálu země, kterým je například hrubý národní produkt. Za optimální meziroční nárůst hrubého národního produktu se považuje 3–5 %, v mnoha zemích je však nárůst nižší.

Všechny země EU nyní hledají odpověď na otázku, jak dále upravovat systém zdravotnictví založený na principu solidarity, neboť nárůst nákladů na možnou zdravotní péči je mnohem rychlejší než nárůst hrubého národního produktu. Nezodpovězenou otázkou je, zda je to vůbec možné.

### Možná řešení exponenciálního růstu cen léků

Vzhledem k tomu, že suma peněz, kterou je možno vynaložit na léčbu maligních chorob, se v posledních 15 letech zvýšila o 1–2 řády, je nutné hledat a zvažovat filosoficko-politicko-ekonomické řešení. Domníváme se, že existují následující možnosti, jak řešit tuto situaci.

#### *Politické akceptování exponenciálního růstu cen léků a nereálnosti hrazení maximální léčby pro všechny nemocné*

Pokud by byla politická vůle veřejně přiznat, že náklady na léčbu maligních chorob se zvýšily v posledních 10–15 letech ze sumy řádově v desetitisících na sumy řádově v milionech korun a že není možné ze zdravotního pojištění uhradit všem nemocným maximální léčbu, pak by jedním z možných řešení bylo definovat vedle nej-

lepší známé léčby (golden standard) také optimální standardní léčbu pro danou společnost (silver standard). Tato léčba byla v dané společnosti ekonomicky realizovatelná, nebyla by však absolutně nejúčinnější. Principem rozhodování by zde musela být teze, že za uzdravení a za prodloužení života je ochoten zdravotnický systém země vydat určitou maximální částku, kterou nelze překročit, a že léčebné postupy, které tuto definovanou částku překračují, nebudou ze základního zdravotního pojištění hrazeny. Z našeho pohledu by to byl asi optimální postup. Zatím jsme však neslyšeli, že by politické vedení či zástupci ministerstva prohlásili, jaká je výše konkrétní maximální částky, kterou může zdravotnický systém utratit za prodloužení života o 1 rok. A ptáme se, jaká by tato částka měla být.

#### *Zavedení nejnovějších léků do spektra léčebných postupů (s omezením jejich podání na vyjmenovaná centra a limitovaný počet nemocných)*

Toto je pragmatické řešení, které je proveditelné v současnosti a možná i v několika dalších letech. Principem je skutečnost, že nový lék prodlouží medián přežití o určitý čas, ale z pohledu jednotlivých případů pomůže někomu více a jinému méně. Z toho pak plyne snaha podat drahé léky pouze nemocným osobám s teoretickou nadějí na nejvýraznější účinek. Prostředkem, jak toho dosáhnout, je omezit podávání drahých léků na největší centra a omezit i celkový počet pacientů, kteří mohou být těmito léky léčeni. Toto řešení je asi jediné, které je za uvedené politické i odborné situace realizovatelné. Aby se rozhodování o podání či nepodání co nejvíce blížilo optimu, vydávají výbory České onkologické společnosti i České hematologické společnosti svoje metodické pokyny a léčebná doporučení pro léčbu maligních chorob dostupné na adrese [www.linkos.cz](http://www.linkos.cz).

Domníváme se, že při růstu užívání preparátů ze skupiny targeted therapy však toto řešení, které omezuje výdaje peněz za ty nejdražší léky, nebude dostačující, byť ještě několik let může tento systém rozdělování financí dobře fungovat. Opět zde dochází k situaci, že lék by pomohl většímu počtu lidí, než kolik jich jej nakonec dostane.

Problémem omezení léčby drahými léky na definovaná centra jsou také rozdíly v incidenci jednotlivých diagnóz. Snáže je to realizovatelné u méně častých maligních diagnóz (hematologické nemoci), hůře realizovatelné je to u maligních diagnóz s vysokou incidencí (kolorektální karcinom, karcinom plic, karcinom prsu, karcinom ledviny).

Při velkém nárůstu počtu léků ze skupiny cílené léčby a schválení jejich podání

velmi malému počtu nemocných není ani tento systém dostačující na delší dobu.

### Částečné či úplné opuštění principu solidarity

Jedním ze snadných řešení je zavedení připojištění k základnímu zdravotnímu pojištění v takové výši, aby pojištěnci měli možnost dostávat kompletní cílenou léčbu maligních chorob. Znamenalo by to opuštění principu solidarity a další rozvíření nůžek mezi bohatými a chudými se všemi negativními dopady na společnost.

### Klamné deklarování optimální péče všem lidem i při její nerealizovatelnosti ve stylu socialistického realismu

Za neférový postup lze označit systém, kdy politicky je hlášána premisa poskytování maximální a optimální léčby naprosto všem nemocným. Je zřejmé, že určité omezené množství peněz přidělené zdravotnickému zařízení neumožňuje realizaci maximální péče o každého nemocného člověka. V tom případě musí lékaři sami rozhodovat, u kterého nemocného sáhnou do pokladny více, u kterého méně, kterému pacientovi podají nejlepší známou léčbu a kterému podají léčbu levnější a o něco méně účinnou. Tento tlak je do určité míry nefér pro lékaře, neboť vedoucí politici státu deklarují maximální zdravotní péči a potichu nutí lékaře, aby poskytovali o něco méně, než je nejlepší známá léčba.

Nutno připomenout, že situace, kdy na určitou věc mají všichni nárok, ale pro ome-

zenou dostupnost lze tuto věc podat omezenému počtu žadatelů, navozuje korupční prostředí.

### Kroky, které povedou k racionálnějšímu nakládání s financemi ve zdravotnictví

Tyto kroky jsou důležité, ale zřejmě nemají potenciál problém vyřešit. Domníváme se, že hodně peněz je odčerpáno částečně zbytečně na takzvané **self limited diseases** neboli nemoci, které samy pominou (běžné virové nemoci a jiné dočasné zdravotní problémy). Praktičtí lékaři jsou vystavováni nátlaku svých klientů, kteří je žádají o vystavení žádosti na ne zcela nutná vyšetření, která si již sami pacienti u odborníků domluvili. Spřežení ambulance se soukromou laboratoří je při dobrém hrazení laboratorních vyšetření dolem na peníze. Je zcela jednoznačné, že problém zbytečného čerpání zdravotní péče není možné řešit tlakem na ty složky zdravotnictví, které se tím živí. Problém nadužívání zdravotní péče lze jedině účelně řešit vtažením pacientů do ekonomické části zdravotnických procesů. Je vhodné se zamyslet nad tím, zda by nebylo možné zavést nějaký systém, aby si sami pojištěnci hlídali, kolik vyčerpají peněz ze svého pojištění na různé úkony.

Co třeba podobně jako u pojištění auta hodnotit přídatné riziko, které je způsobeno obezitou či kouřením a ignorováním zdravotní preventivní prohlídky. Nárokovat havarijní pojištění auta a nemít platnou tech-

nickou prohlídku, to nikoho nenapadne, nemělo by to být podobné s nárokováním úhrady zdravotní péče bez preventivní zdravotní (technické) prohlídky?

Oblastí, v nichž by se úpravou pravidel zdravotního pojištění dalo něco ušetřit, je jistě hodně. Nastavení pravidel, která by lidi motivovala nevynucovat si nenutné výdaje, by bylo jistě cestou, jak racionálně šetřit.

Myslíme si, že by bylo vhodné, kdyby se nejen na stránkách zdravotnického tisku, ale hlavně ve veřejných médiích diskutovalo o otázce, jak by mělo vypadat ekonomicky motivující zapojení pojištěnce do zdravotnického procesu, tak aby zdravotní pojištění vedlo k péči o vlastní zdraví a k nevyžadování lékařské péče, když to není nutné, a aby peníze byly ušetřeny pro pacienty s život ohrožujícími nemocemi.

Domníváme se, že i když by se upravila pravidla zdravotního pojištění a zmenšily náklady na nenutnou péči, přece by to nevedlo k takové úspoře, aby každý nemocný mohl dostat při závažném onemocnění tu nejlepší léčbu, která se objevuje v roce 2005 a která se bude bouřlivě rozvíjet v letech příštích.

Z uvedeného je zřejmé, že pro další úspěšný vývoj medicíny nepotřebujeme jen moudré lékaře a úspěšné vědce na poli molekulární biologie, onkologie a v laboratořích farmaceutických firem, ale také moudré a odvážné politiky věnující se zdravotní politice, kteří povedou další vývoj zdravotnictví.

## Literatura

- [1] Adam Z, Ševčík P, Vorlíček J, et al. Nádorová kostní choroba. Praha, Grada, 2004.
- [2] Adam Z, Vorlíček J, Koptíková J, et al. Obecná onkologie. Praha, Grada, 2003.
- [3] Adam Z, Vorlíček J, Vaníček J, et al. Diagnostické a léčebné postupy u maligních chorob. II. aktualizované a doplněné vydání. Praha, Grada, 2004.
- [4] Adams J, Palombella VJ, Sausville EA, et al. Proteasome inhibitors: a novel class of potent and effective antitumor agents. *Cancer Res* 1999; 59: 2615–2622.
- [5] Aghajanian C, Soignet S, Dizon DS, et al. A Phase I Trial of the Novel Proteasome Inhibitor PS341 in Advanced Solid Tumor Malignancies. *Clin Cancer Res* 2002; 8: 2505–2511.
- [6] Albanell J, Gascon P. Small molecules with EGFR-TK inhibitor activity. *Curr Drug Targets* 2005; 6 (3): 259–274.
- [7] Badros A, Porter N, Zimrin A. Bevacizumab therapy for POEMS syndrome. *Blood*. 2005; 106 (3): 1135.
- [8] Baselga R. Anti-EGFR therapy: A new targeted approach to cancer treatment. *Oncology Biotherapeutics* 2002; 2: 1–36.
- [9] Bianco R, Daniele G, Ciardiello F. Monoclonal antibodies targeting the epidermal growth factor receptor. *Curr Drug Targets* 2005; 6 (3): 275–287.
- [10] Buske C, Dreyling M, Unterhalt M. Isoprenylation of intracellular proteins as a new target for the therapy of human neoplasms: preclinical and clinical implications. *Curr Drug Targets* 2005; 6 (3): 301–323.
- [11] Coors EA, Von den Driesch P. Treatment of mycosis fungoides with bexarotene and psoralen plus ultraviolet. *A Br J Dermatol* 2005; 152 (6): 1379–1381.
- [12] Doll RJ, Kirschmeier P, Bishop WR. Farnesyltransferase inhibitors as anticancer agents: critical crossroads. *Curr Opin Drug Discov Devel* 2004; 7 (4): 478–486.
- [13] Frank RE, Saclarides TJ, Leurgans, S et al. Tumor angiogenesis as a predictor of recurrence and survival in patients with node-negative colon cancer. *Ann Surg* 1995; 222: 695–699.
- [14] Fukuoka M, Yano S, Giaccone G, et al. A multi-institutional randomized phase II trial of gefitinib for previously treated patients with advanced non-small-cell lung cancer (the IDEAL 1 trial). *J Clin Oncol* 2003; 21: 2237–2246.
- [15] Giaccone G. Epidermal growth factor receptor inhibitors in the treatment of non-small-cell lung cancer. *J Clin Oncol* 2005; 23 (14): 3235–3242.
- [16] Goldberg RM. Cetuximab. *Nat Rev Drug Discov* 2005; (Suppl): 10–11.
- [17] Gottlieb J, Cools J, Malone M, et al. The FIP1L1-PDGFR alpha fusion tyrosine kinase in hypereosinophilic syndrome and chronic eosinophilic leukemia: implication for diagnosis, classification and management. *Blood* 2004; 103 (8): 2879–2891.
- [18] Graaf MR, Richel DJ, van Noorden CJ. Effects of statins and farnesyltransferase inhibitors on the development and progression of cancer. *Cancer Treat Rev* 2004; 30 (7): 609–641.
- [19] Grimm CF, Blum HE, Geissler M. [Tyrosine kinase inhibitors in tumour therapy – part 2. Current position and perspectives]. *Dtsch Med Wochenschr* 2005; 130 (23): 1438–1442.
- [20] Hájek R, Maisnar V, Krejčí M. Thalidomid. *Klin Farmakol Farm* 2005; 19: 43–46.
- [21] Head J, Johnston SR. New targets for therapy in breast cancer: farnesyltransferase inhibitors. *Breast Cancer Res* 2004; 6 (6): 262–268.
- [22] Hedrick E, Hurwitz HI, Sarkar S, et al. Post-progression therapy (PPT) effect on survival in AVF2107, a phase III trial of bevacizumab in first-line treatment of metastatic colorectal cancer (mCRC). *Proc Am Soc Clin Oncol* 2004; 23: 249a.
- [23] Hideshima T, Mitsiades C, Akiyama M, et al. Molecular mechanisms mediating antimyeloma activity of proteasome inhibitor PS-341. *Blood* 2003; 101: 1530–1534.
- [24] Hurwitz HI, Fehrenbacher L, Novotny W, et al. Bevacizumab plus irinotecan, fluorouracil, and leucovorin for metastatic colorectal cancer. *N Engl J Med* 2004; 350: 2335–2342.
- [25] Isobe T, Herbst RS, Onn A. Current management of advanced non-small cell lung cancer: targeted therapy. *Semin Oncol* 2005; 32 (3): 315–328.
- [26] Jagannath S, Barlogie B, Berenson J, Siegel D, Irwin D, Richardson PG, et al. A phase 2 study of two doses of bortezomib in relapsed or refractory myeloma. *Br J Haematol* 2004; 127: 165–172.
- [27] Koziner B. Potential therapeutic applications of oblimersen in CLL. *Oncology* 2004; 18 (13 Suppl 10): 32–38.



- [28] Lokhorst HM, Breitkreuz B, van der Holt E, et al. First interim analysis of the joint HOVON-50/GMMG-HD3 randomized study effect of thalidomide combined with adriamycin, dexamethasone and HD melphalan in patients with multiple myeloma. *Haematologica* 2005; 90: Suppl. 1, PL10.06.
- [29] Mayer J. Klinické využití monoklonální protilátky Rituximab. Brno, Masarykova univerzita 2004.
- [30] McFarlane V, Friedmann PS, Illidge TM. What's new in the management of cutaneous T-cell lymphoma? *Clin Oncol (R Coll Radiol)* 2005; 17 (3): 174–184.
- [31] Minna JD, Dowell J. Erlotinib hydrochloride. *Nat Rev Drug Discov* 2005; (Suppl): S14–15.
- [32] Morrow PK, Kim ES. New biological agents in the treatment of colorectal cancer. *Expert Opin Biol Ther* 2005; 5 (7): 997–1005.
- [33] Mulcahy MF, Benson AB. Bevacizumab in the treatment of advanced non-small cell lung cancer. *Expert Opin Biol Ther* 2005; 5 (7): 997–1005.
- [34] Normanno N, Bianco C, Strizzi L, et al. The ErbB receptors and their ligands in cancer: an overview. *Curr Drug Targets* 2005; 6 (3): 243–257.
- [35] Nygren P, Sorbye H, Osterlund P, et al. Targeted drugs in metastatic colorectal cancer with special emphasis on guidelines for the use of bevacizumab and cetuximab. *Acta Oncol* 2005; 44 (3): 203–217.
- [36] Palumbo A, Bertola A, Cavallo F, et al. Low-Dose Thalidomide and Dexamethasone Improves Survival in Advanced Multiple Myeloma. *Blood* 2002; 100: 211a.
- [37] Panwalkar A, Verstovsek S, Giles F. Nuclear factor-kappaB modulation as a therapeutic approach in hematologic malignancies. *Cancer* 2004; 100: 1578–1589.
- [38] Pardanani A, Tefferi A. Imatinib targets other than bcr/abl and their clinical relevance in myeloid disorders. *Blood* 2004; 104 (7): 1931–1939.
- [39] Richardson PG, Sonneveld P, Schuster MWA, et al. Assessment of Proteasome Inhibition for Extending Remissions (APEX) Investigators. Bortezomib or high-dose dexamethasone for relapsed multiple myeloma. *N Engl J Med* 2005; 24: 2487–2498.
- [40] Richardson PG, Barlogie B, Berenson J, Singhal S, Jagannath S, Irwin D, et al. A phase 2 study of bortezomib in relapsed, refractory myeloma. *N Engl J Med* 2003; 348: 2609–2617.
- [41] Richardson PG, Hideshima T, Anderson KC. Bortezomib (PS-341): a novel, first-in-class proteasome inhibitor for the treatment of multiple myeloma and other cancers. *Cancer Control* 2003; 10: 361–369.
- [42] Robak T. Alectuzumab in the treatment of chronic lymphocytic leukemia. *BioDrugs* 2005; 19 (1): 9–22.
- [43] Ruhl R. Induction of PXR-mediated metabolism by beta-carotene. *Biochim Biophys Acta* 2005; 1740 (2): 162–169.
- [44] Singhal S, Mehta J, Desikan R, et al. Antitumor activity of thalidomide in refractory multiple myeloma. *N Engl J Med* 1999; 1565–1571.
- [45] Slamon DJ, Leyland-Jones B, Shak S, Fuchs H, Paton V, Bajamonde A, et al. Use of chemotherapy plus a monoclonal antibody against HER2 for metastatic breast cancer that overexpresses HER2. *N Engl J Med* 2001; 344: 783–792.
- [46] Stern M, Herrmann R. Overview of monoclonal antibodies in cancer therapy: present and promise. *Crit Rev Oncol Hematol* 2005; 54 (1): 11–29.
- [47] Šmardová J, Pacholík K. Molekulární podstata kancerogeneze: in: Adam Z, Vorlíček J, Kopčíková J, et al. *Obecná onkologie*. Praha, Grada, 2003.
- [48] Špička I, Hájek R, Kleibl R. Bortezomibum. *Remedia* 2005; 15: (3) 196–204.
- [49] Tagliaferri P, Tassone P, Blotta S, et al. Antitumor therapeutic strategies based on the targeting of epidermal growth factor-induced survival pathways. *Curr Drug Targets* 2005; 6 (3): 289–300.
- [50] Tefferi A. Modern diagnosis and treatment of primary eosinophilia. *Acta Haematol* 2005; 114 (1): 52–60.
- [51] Thomas M. Cetuximab: adverse event profile and recommendations for toxicity management. *Clin J Oncol Nurs* 2005; 9 (3): 332–338.
- [52] Thomas X, Elhamri M. [Farnesyltransferase inhibitors: preliminary results in acute myeloid leukemia. *Bull Cancor* 2005; 92 (3): 227–238.
- [53] Tibes R, Trent J, Kurzrock R. Tyrosine kinase inhibitors and the dawn of molecular cancer therapeutics. *Annu Rev Pharmacol Toxicol* 2005; 45: 357–384.
- [54] Tsai DE, Aquilino NA, Vogl DT, et al. Successful treatment of T-cell post-transplant lymphoproliferative disorder with the retinoid analog bexarotene. *Am J Transplant* 2005; 5 (8): 2070–2073.
- [55] Vallbohmer D, Lenz HJ. Epidermal growth factor receptor as a target for chemotherapy. *Clin Colorectal Cancer* 2005; 5 (Suppl 1): S19–27.
- [56] van Spronsen DJ, de Weijer KJ, Mulders PF, et al. Novel treatment strategies in clear-cell metastatic renal cell carcinoma. *Anticancer Drugs* 2005; 16 (7): 709–717.
- [57] Wiedmann MW, Caca K. Molecularly targeted therapy for gastrointestinal cancer. *Curr Cancer Drug Targets* 2005; 5 (3): 171–193.
- [58] Wojcik C, DeMartino GN. Intracellular localization of proteasomes. *Int J Biochem Cell Biol* 2003; 35: 579–589.
- [59] Xia W, Lau YK, Zhang HZ, et al. Combination of EGFR, HER-2/neu, and HER-3 is a stronger predictor for the outcome of oral squamous cell carcinoma than any individual family members. *Clin Cancer Res* 1999; 5: 4164–4174.
- [60] Yen WC, Lamph WW. The selective retinoid X receptor agonist bexarotene (LGD1069, Targretin) prevents and overcomes multidrug resistance in advanced breast carcinoma. *Mol Cancer Ther* 2005; 4 (5): 824–834.