

## STRUČNÁ HISTORIE CHEMOTERAPIE

ZBYNĚK OKTÁBEC<sup>a,b</sup> a JOSEF JAMPÍLEK<sup>a</sup>

<sup>a</sup> Ústav chemických léčiv, Farmaceutická fakulta, Veterinární a farmaceutická univerzita Brno, Palackého 1/3, 612 42 Brno, <sup>b</sup> Ústav soudního lékařství a toxikologie, 1. lékařská fakulta Univerzity Karlovy a Všeobecná fakultní nemocnice v Praze, Ke Karlovu 2, 128 08 Praha 2  
jampilekj@vfu.cz

Došlo 18.12.12, přijato 8.1.13.

**Rukopis byl zařazen k tisku v rámci placené služby urychleného publikování.**

---

Klíčová slova: antineoplastika, historie chemoterapie, alkylační látky, antimetabolity, deriváty platiny, inhibitory tyrosinkinas

---

### Obsah

1. Úvod
2. Skupiny antineoplastik
  - 2.1. Yperit a alkylační látky
  - 2.2. Antimetabolity
  - 2.3. Deriváty přírodních látek
  - 2.4. Platinová antineoplastika
  - 2.5. Léčiva získaná molekulárně-biologickým přístupem
3. Vývoj chemoterapie
4. Závěr

### 1. Úvod

Jednou z nejčastějších příčin onemocnění a úmrtí jsou nádory různé etiologie. Dle Světové zdravotnické organizace byla v roce 2008 rakovina nejčastější příčinou smrti s prevalencí cca 7,6 milionů, což je přibližně 13 % všech úmrtí<sup>1</sup>. Data Národního onkologického registru spravovaného Ústavem zdravotnických informací a statistiky ČR a databáze demografických údajů Českého statistického úřadu uvádějí, že pro rok 2008 pro diagnózy C00-C97, mimo C44 (Jiný zhoubný novotvar kůže)<sup>2</sup>, byla incidence nádorů v ČR 761 na 100 000 osob. Mortalita pak dosahovala pro tytéž diagnózy 277 na 100 000 obyvatel<sup>3</sup>. Z těchto, ale i celosvětových dat je jasně patrný trend nárůstu incidence nádorového bujení. Také stojí za povšimnutí, že výše zmiňované diagnózy, resp. jejich incidence je v přímém spojení s příjmy daného regionu. Vysoko příjmové regiony měly v roce 2008 přibližně dvakrát větší

počet zhoubných bujení než nízkopříjmové země (až na některé výjimky)<sup>1</sup>. Zajímavé je, že hrubá mortalita se v ČR mění jen málo a od 90. let 20. století poprvé začíná její klesající tendence<sup>3</sup>. Snižující se trend je možné jednoznačně spojit s nárůstem nových léčiv na špatně léčitelné diagnózy, ale také s vývojem dalších léčiv 2., 3. a 4. linie na onemocnění, která již mají dlouhou dobu svou zaběhlou terapii, jež v daném případě selhala. Tento článek přibližuje historii chemoterapie od počátků a objevů účinků bojových látek, přes nejdůležitější objevy v průběhu vývoje nových léčiv až k nejmodernějším cíleným léčivům.

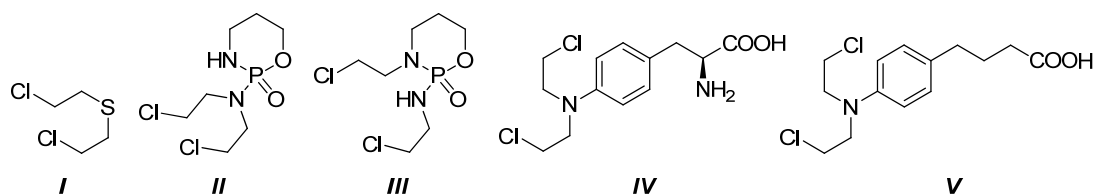
### 2. Skupiny antineoplastik

V průběhu předešlých dekád bylo vyvinuto několik hlavních skupin cytostatik, mezi které lze řadit různé typy alkylačních látek (L01A: analoga dusíkatých yperitů L01AA, alkylsulfonáty L01AB, ethylenaminy L01AC, deriváty nitrosomočoviny L01AD, epoxidy L01AG a jiné alkylační látky L01AX), deriváty kyseliny listové L01BA, různé alkaloidy a rostlinná léčiva (L01C: Vinka alkaloidy a analoga L01CA, deriváty podofylotoxinu L01CB, deriváty kolchicinu L01CC, taxany L01CD a jiné rostlinné alkaloidy a přírodní léčiva L01CX), dále pak cytotoxická antibiotika (L01D: aktinomyciny L01DA, antracykliny a příbuzné látky L01DB a jiná cytotoxická antibiotika L01DC), komplexotvorné látky ze skupiny platinových cytostatik L01XA a methylhydraziny L01XB. Další skupinou jsou různé senzitivizéry používané při fototerapii a radioterapii L01XD. Velkou anatomicko-terapeuticko-chemickou (ATC)<sup>4,5</sup> klasifikační skupinou jsou jiná cytostatika L01XX, např. hydroxymočovina (L01XX05), estramustin (L01XX14), topotekan (L01XX17) a další. S výzkumem a vývojem nových cytostatik souvisí i nálezy nových antivirotik – velmi dobře lze tento jev pozorovat u skupin analogů purinu L01BB a analogů pyrimidinu L01BC, na jejichž základě byly zavedeny do léčby např. aciklovir (J05AB01), ribavirin (J05AB04) atd. Rozvoj biologie, fyziologie a chemických věd umožnil vznik a syntézu monoklonálních protilátek L01XC, např. rituximabu (L01XC02), trastuzumabu (L01XC03), cetuximabu (L01XC06), bevacizumabu (L01XC07) a dalších. K nejmladším můžeme řadit skupinu, která se záhy po svém objevu stala jednou z nejdůležitějších tříd látek proti zhoubnému bujení<sup>6</sup> – inhibitory proteinkinas L01XE. Jak již bylo řečeno, cílená léčba pomocí monoklonálních protilátek a inhibitorů proteinkinas, resp. jejich příprava, výzkum a výroba byla umožněna především rozvojem molekulární biologie a schopností dekodovat a modelovat sekvence enzymových aminokyselin.

## 2.1. Yperit a alkylační látky

Je velmi obtížné přesně stanovit časový úsek začátku protinádorové léčby, protože se dříve používaly především rostlinné přípravky<sup>7</sup>. Počátky novodobé protinádorové chemoterapie (inhibice proliferace nádorových buněk) mohou být nalezeny ve 40. letech 20. století<sup>8</sup>. Vycházelo se z pozorování námořníků zasažených yperitem (bis(2-chlorethyl)sulfid, **I**) po náletu Luftflotte 2 na přístav Bari za 2. světové války. Gilman, Goodman a spol. si povšimli výrazné hypoplasie lymfoidních a myeloidních buněk jednoho z námořníků vystavených účinkům bojového plynu. Následně byly vyvinuty různé deriváty, resp. analoga yperitu, tzv. dusíkaté yperity<sup>9,10</sup>, z nichž některé se používají dodnes. Je nutné poznamenat, že v National Cancer Institute (NCI) v USA byl poprvé v roce 1955 spuštěn program „The National Chemotherapy Program“ a tak započal systematický screening nových léčiv<sup>10,11</sup>. Dalším rokem, který stojí za pozornost, je rok 1959, kdy Úřad pro kontrolu potravin a léčiv (FDA) v USA schválil cyklofosfamid (2-[bis(2-chlorethyl)amino]-1,3,2-oxazafosfanin-2-oxid, **II**, L01AA01)<sup>12</sup> a tato alkylační látka se dostala do praxe<sup>11</sup>. Například ke konci roku 2012 byl v ČR v ATC skupině L01AA (Analoga dusíkatých yperitů) registrován cyklofosfamid, ifosfamid (*N*-3-bis(2-chlorethyl)-1,3,2-oxazafosfanin-2-amin-2-oxid, **III**, L01AA06)<sup>13</sup>, melfalan (4-bis(2-chlorethyl)amino-*L*-fenylalanin, **IV**, L01AA03)<sup>14</sup>, chlorambucil (4-{4-[bis(2-chlorethyl)amino]fenyl}butanová kyselina, **V**, L01AA02)<sup>15</sup> a bendamustin (4-[5-[bis(2-chlorethyl)amino]-1-methylbenzimidazol-2-yl]butanová kyselina, L01AA09); vybrané látky viz obr. 1. Obecným mechanismem účinku těchto derivátů je propojení vláken DNA a RNA ireverzibilní kovalentní vazbou na dusík v poloze 7 baze guaninu a to mechanismem nukleofilní substituce<sup>16</sup>.

Thiotepa (L01AC01) je další látkou s alkylačním mechanismem účinku. Byla vyvinuta v USA v roce 1953 a do terapie byla zavedena v průběhu 60. let 20. století. Thiotepa byla používána pro různé typy rakovin, nicméně nejlepších výsledků bylo dosaženo u adenokarcinomu prsu, vaječníků a karcinomu močového měchýře. Největším nežádoucím účinkem je myelosuprese. Tento nežádoucí efekt byl však využit a od roku 2007 je thiotepa určena Evropskou lékovou agenturou (EMA) v Evropě a FDA v USA jako „orphan drug“, pro medikaci pacientů, která bezprostředně předchází transplantaci kostní dřeně<sup>17,18</sup>.

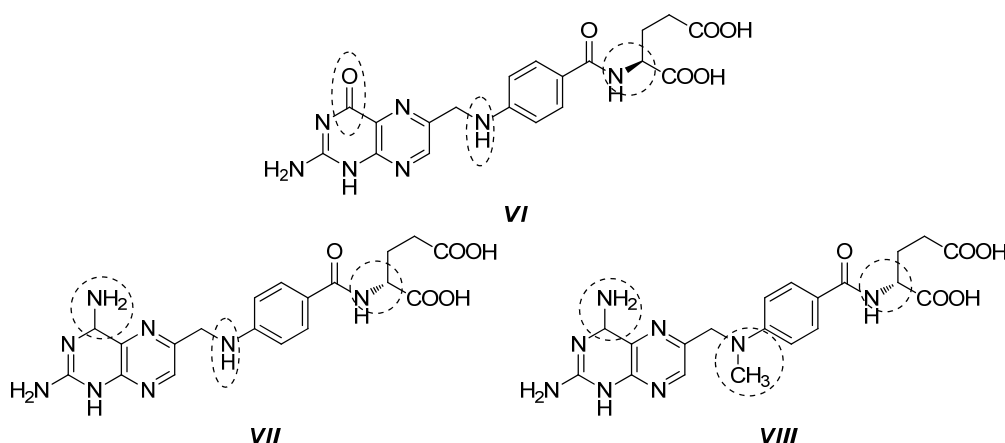


Obr. 1. Yperit (**I**) a analoga dusíkatých yperitů: cyklofosfamid (**II**), ifosfamid (**III**), melfalan (**IV**), chlorambucil (**V**)

V roce 1962 byla pro klinický výzkum přijata nově syntetizovaná látka ze skupiny derivátů nitrosomočoviny (L01AD) – karmustin (1,3-bis(2-chlorethyl)-1-nitrosomočovina, L01AD01), u které se zjistila aktivita proti leukémii u myši (model L1210)<sup>19,20</sup>. Toto léčivo bylo velkým pokrokem v léčbě onkologických onemocnění, protože prochází hematoencefalickou bariérou a umožnilo tak léčbu do té doby velmi obtížně léčitelných nádorů centrálního nervového systému – maligních gliomů<sup>11,21</sup>. Vzhledem k tomu, že deriváty nitrosomočoviny jsou chemicky odvozeny od dusíkatých yperitů, mají mechanismus účinku podobný se zmíněnými deriváty<sup>16</sup>. Karmustin, kromě výše zmíněného, také inhibuje glutathionreduktasu<sup>19</sup> – enzym odpovědný za udržování vysokých hladin redukovaného glutathionu v cytosolu<sup>22,23</sup>. Inhibice glutathionreduktasy vede k buněčné smrti<sup>19</sup>.

## 2.2. Antimetabolity

Pro další vývoj cytostatik byl významný objev nezbytnosti kyseliny listové (folát, **VI**, B03BB01)<sup>24</sup> v metabolismu DNA<sup>25,26</sup>. Téměř desetiletí po objevu funkce folátu v metabolismu DNA (ačkoli se ještě nevědělo o funkci DNA) bylo Sidney Farberem zjištěno, že podávání folátu pacientům stimuluje růst leukemických buněk a zrychluje progresi onemocnění. Velmi záhy Farber položil hypotézu, že antagonisté folátu by měly mít schopnost inhibice nádorového bujení a zpomalení progresu nemoci<sup>27</sup>. V roce 1948 publikoval studii, ve které byly popsány účinky antagonistů folátu, resp. (2*S*)-2-(4-[(2,4-diaminopteridin-6-yl)methyl]amino)benzamido)pentandiové kyseliny (aminopterin, **VII**)<sup>28</sup>. Farber také poprvé popsal další derivát kyseliny listové – (2*S*)-2-(4-[(2,4-diaminopteridin-6-yl)methyl]methylamino)benzamido)pentandiovou kyselinu (ametopterin), dnes známý jako methotrexát (**VIII**, L01BA01)<sup>27,29</sup>. Na obr. 2 je znázorněna podobnost kyseliny listové, aminopterinu a methotrexátu. Dnes je mechanismus účinku methotrexátu dobře prozkoumán a je známo, že zasahuje do biosyntézy DNA, při které blokuje enzym dihydrofolátreduktasu, což je enzym zodpovědný za redukci dihydrofolátu na tetrahydrofolát<sup>30</sup>. Je třeba zdůraznit, že methotrexát, resp. obecně antifolika, mají mnohem vyšší afinitu k dihydrofolátreduktase, než její fyziologický substrát – dihydrofolát<sup>16,31</sup>. Po podání aminopterinu 5 dětem s akutní leukémií popisuje Farber nadějný směr



Obr. 2. Kyselina listová (VI), aminopterin (VII) a methotrexát (VIII); zvýrazněny jsou chemické obměny

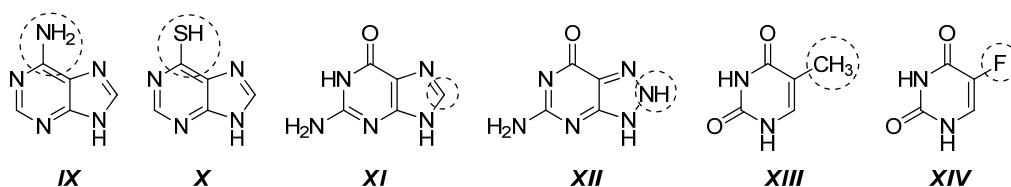
léčby pomocí analogů, resp. antagonistů folátu<sup>28</sup>. Takto se naskytla první možnost léčby onemocnění, o kterém se do té doby věřilo, že je neléčitelné. Bohužel se ve své době nesetkal Farber s pochopením, avšak již v roce 1958 pracovníci NCI v USA, Hertz a Li, popsali vyléčení choriokarcinomu methotrexátem, tedy první vyléčení solidního tumoru u lidí<sup>11</sup>. Léčiva raltitrexed (L01BA03)<sup>32</sup> nebo pemetrexed (L01BA04)<sup>33</sup> jsou dokladem dalšího vývoje nových sloučenin ve skupině antagonistů kyseliny listové.

Z práce Farbera a myšlenky antifolátů vznikla teze George Hitchingse a Gertrudy Elion z firmy Burroughs Wellcome Co. (v současnosti GlaxoSmithKline), kteří se zabývali podobnou myšlenkou jako Farber, tj. že malé změny v molekulách potřebných buněk, mohou mít za následek změny fyziologických vlastností těchto látek a mohou tak inhibovat růst nádorových buněk svojí schopností zasahovat do *de novo* stavby RNA a DNA<sup>34</sup>. Takto vznikly první antimetabolity, resp. analoga purinových bází adeninu (IX) a guaninu (XI), mezi která patří i 6-merkaptopurin (X, 6-MP, L01BB02)<sup>35</sup>, viz obr. 3. Ve své publikaci z roku 1954 popsali účinky merkaptopurinu, 8-azaguaninu (XII)<sup>36</sup>, viz obr. 3, a kombinace merkaptopurinu a methotrexátu na buňky adenokarcinomu, sarkomu a buněk leukémie<sup>37</sup>. Mezi klasické antimetabolity pyrimidinové base thyminu (XIII) může být zařazen 5-fluoro-

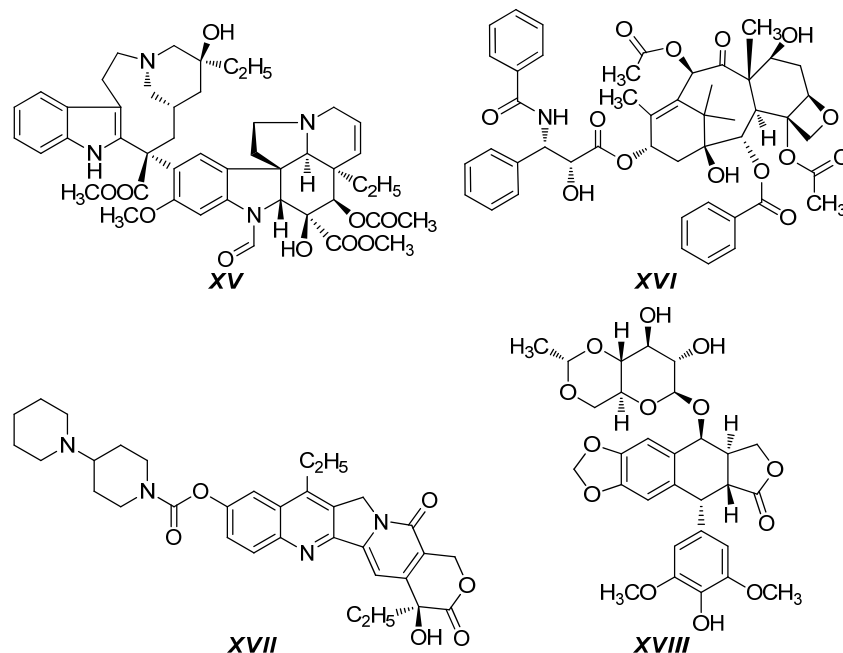
uracil (XIV, L01BC02), který byl patentován Charlesem Heidelbergerem v 1957 a v současnosti patří mezi nejpoužívanější cytostatika<sup>38,39</sup>. Přestože přesný mechanismus účinku této látky není zcela znám, předpokládá se, že látka, resp. deoxyderivát fluorouracilu, ovlivňuje thymidylátsyntasu – enzym zodpovědný za katalýzu reakce, při které vzniká thymidinmonofosfát<sup>40</sup> (není však specifickým inhibitorem tohoto enzymu – specifickým inhibitorem thymidylátsyntasy je např. výše zmíněný raltitrexed (L01BA03)<sup>31</sup>, který však patří mezi analoga kyseliny listové). Fluorouracil dále interferuje se stavbou DNA a v menší míře také RNA a tak destabilizuje jejich vlákna<sup>38</sup>.

### 2.3. Deriváty přírodních látek

Důležitým milníkem je objev alkaloidů rostliny *Catharanthus roseus* (dříve *Vinca rosea*) z čeledi *Apocynaceae*. V roce 1963 byla publikována společností Eli Lilly obsáhlá práce o více jak 30 alkaloidech poskytnutých touto rostlinou, z nichž vinblastin (L01CA01)<sup>41</sup>, vinleurosine, vinkristin (XV, L01CA02)<sup>42</sup>, viz obr. 4, a vinrosidin vykázaly protinádorovou aktivitu. Také byla navržena struktura těchto látek<sup>43</sup> a byly tak položeny základy nové skupiny protinádorových léčiv – Vinka alkaloidy a analoga – L01CA. Z původních látek jsou odvozena analoga jako



Obr. 3. Purinové baze adenin (IX), guanin (XI), resp. pyrimidinová baze thymin (XIII) a jejich používané antimetabolity – 6-merkaptopurin (X), 8-azaguanin (XII) a 5-fluorouracil (XIV); zvýrazněny jsou chemické obměny



Obr. 4. Příklady antineoplastik odvozených od přírodních látek: vinkristin (XV), paklitaxel (XVI), irinotekan (XVII) a etoposid (XVIII)

vinorelbin (L01CA04)<sup>44</sup> – s modifikací v obou částech molekuly – a vinflunin (L01CA05), což je v podstatě hydrogenovaný (poloha 4 a 5) a difluorovaný (1,1-difluoethyl v poloze 4 catharantinu) derivát vinorelbinu. Je nutné zdůraznit, že na rozdíl od všech dříve jmenovaných skupin protinádorových látek (tj. alkylační látky a antimetabolyty) mají vinka alkaloidy zcela nový mechanismus účinku, který byl objeven v roce 1968 – svojí vazbou na bílkovinu dělicího vřeténka, tubulin, ruší schopnost polymerace a inhibují tak mitózu během metafáze buněčného cyklu<sup>16,31</sup>. Kromě toho mohou také ovlivňovat další buněčné systémy jako je syntéza RNA a DNA, cyklický adenosinmonofosfát (cAMP), lipidovou biosyntézu a kalmodulin-dependentní  $\text{Ca}^{2+}$  transportní ATPasu<sup>42,45</sup>.

Dalším velmi významným milníkem byl objev prozatím neznámé skupiny protinádorových léčiv – taxanů (L01CD) z kůry stromu *Taxus brevifolia* (*Taxaceae*). V roce 1964 byla zjištěna cytotoxická aktivita a provedená izolace a identifikace aktivní substance poskytla jednu z nejznámějších protinádorových látek – paklitaxel (XVI, L01CD01)<sup>46</sup>, viz obr. 4. Po dlouhém testování a obtížné syntéze byla v 70. letech 20. století potvrzena jeho aktivita a v roce 1984 vstoupil paklitaxel do klinických studií, ale až v roce 1992 byl registrován pro léčbu karcinomu ovarii<sup>47</sup>. V současnosti se paklitaxel získává polosyntetickou cestou z prekurzoru 10-deacetylbatatinu III izolovaného z jehlic *Taxus baccata* (*Taxaceae*)<sup>48</sup>. V ČR jsou registrovány ještě další dvě semisyntetické látky ze skupiny taxanů – docetaxel (L01CD01)<sup>49</sup> a kabazitaxel (L01CD04)<sup>50</sup> a další

deriváty jsou ve fázi klinických testů<sup>28</sup>. Taxany mají obdobné místo účinku jako vinka alkaloidy. Na rozdíl od nich však taxany inhibují depolymeraci mikrotubulů dělicího vřeténka (stabilizují již vytvořené mikrotubuly a urychlují stavbu nových)<sup>31</sup>.

V roce 1966 byla objevena v extraktu připraveném ze stromu *Camptotheca accuminata* (*Nyssaceae* často přiřazované k čeledi *Cornaceae*)<sup>11,31</sup> další látka přírodního původu – kamptotecin<sup>51</sup>. Při preklinických studiích prokázal slibné výsledky, v průběhu prvních klinických studií však nevykazoval vysokou aktivitu a zároveň se projevil významné nežádoucí účinky v tubulech ledvin kvůli nestabilitě laktónového kruhu v neutrálním pH a jeho obnovení v kyselém pH moči. Až v roce 1996 byl FDA schválen derivát kamptotecinu – irinotekan (XVII, L01XX19)<sup>52</sup>, viz obr. 4, pro léčbu nádorů tlustého střeva<sup>11</sup>, dalším derivátem je topotecan (L01XX17)<sup>53</sup> na léčbu gynekologických nádorů<sup>31</sup>. Mechanismus účinku těchto látek je zaměřen na inhibici DNA topoisomerasy I<sup>51–53</sup>, která je zodpovědná za rozpojení a opětovné spojení jednoho vlákna DNA<sup>31,54</sup>. Kromě těchto farmakodynamických vlastností irinotekan inhibuje acetylcholinesterasu<sup>55</sup> a v účinku topotekanu hraje také roli schopnost interkalace<sup>53</sup>.

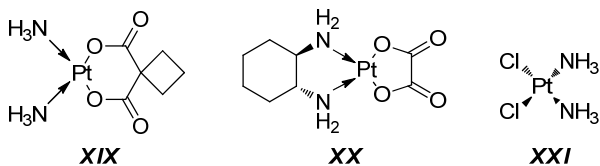
DNA topoisomerasa II může být také cílem protinádorové terapie<sup>16</sup>. Mezi látky, které inhibují tento enzym, zodpovědný za přerušování a opětovné spojení dvoušroubovice DNA<sup>31</sup>, patří podofylotoxin, resp. jeho deriváty (L01CB). Ten představuje dalšího zástupce z řady látek, které byly nalezeny screeningem přírodních zdrojů<sup>7</sup>. Účinn-

ky extraktu z rostlin rodu *Podophyllum* (*Berberidaceae*) byly popsány již v 19. století a v roce 1880 byl izolován a chemicky popsán podofylotoxin<sup>56</sup>. Teprve v roce 1946 byl popsán jeho mechanismus účinku, vazba na tubulin<sup>7,56</sup>. Jeho analoga etoposid (**XVIII**, L01CB01)<sup>57</sup>, obr. 4, a teniposid<sup>58</sup>, patří mezi epipodofylotoxiny syntetizované v roce 1966 a 1967, jsou již klasickými inhibitory DNA topoisomerasy II<sup>56,59</sup>.

#### 2.4. Platinová antineoplastika

V 60. letech 20. století byla rovněž objevena aktivita další skupiny látek. Na rozdíl od všech výše jmenovaných léčiv bylo dříve možné zařadit původní platinová cytostatika mezi anorganické látky, i když v současnosti již platinové deriváty nemají jen anorganickou strukturu; registraci v ČR má z části organická karboplatina (**XIX**, L01XA02)<sup>60</sup> a oxaliplatin (**XX**, L01XA03)<sup>61</sup>, viz obr. 5. Jedná se o velmi významnou kategorii léčiv, která patří do skupiny jiných cytostatik (L01X), resp. do skupiny platinových cytostatik (L01XA). Prvně si zajímavých vlastností všiml v roce 1965 Barnett Rosenberg, když pozoroval, že kolem platinové elektrody ponořené do živné půdy bakterie *Escherichia coli* je zóna, ve které se výrazně inhiboval růst této bakterie<sup>31,62</sup>. Později také zjistil, že tuto inhibici způsobují komplexy platiny<sup>31</sup>. Po různých syntetických pokusech byla objevena v té době neúčinnější substance – cisplatin (*cis*-diammin-dichloroplatinatý komplex, **XXI**, L01XA01)<sup>63</sup>, viz obr. 5.

Zavedení cisplatinu do praxe nebylo jednoduché – tehdejší prvotní studie popisovaly vážné renální, gastrointestinální, hematologické a otologické nežádoucí účinky. Až posléze se podařilo nefrotoxicitu snížit hyperhydratací a forsírovanou diurézou<sup>31,62</sup>. Vaisrub však hodnotil, že výsledky nejsou nikterak neobyčejné a že nemá žádná velká očekávání. Zároveň však také popisoval, že Sako a spol. předpokládají lepší výsledky, pokud se podaří nastavit správný režim<sup>62</sup>. V současné době je cisplatin považována za velmi významné cytostatikum<sup>31</sup>. Cisplatin byla FDA schválena pro léčbu karcinomu ovarií a v průběhu dalších dekád dokázala, že je velmi účinnou látkou proti širokému spektru rakovinného bujení. Na Rosenbergovu práci navázali někteří pracovníci Institute of Cancer Research, NCI, USA, kteří rozšířili skupinu platinových komplexů o karboplatinu, derivát s nižší nefrotoxicitou<sup>11,16</sup>.

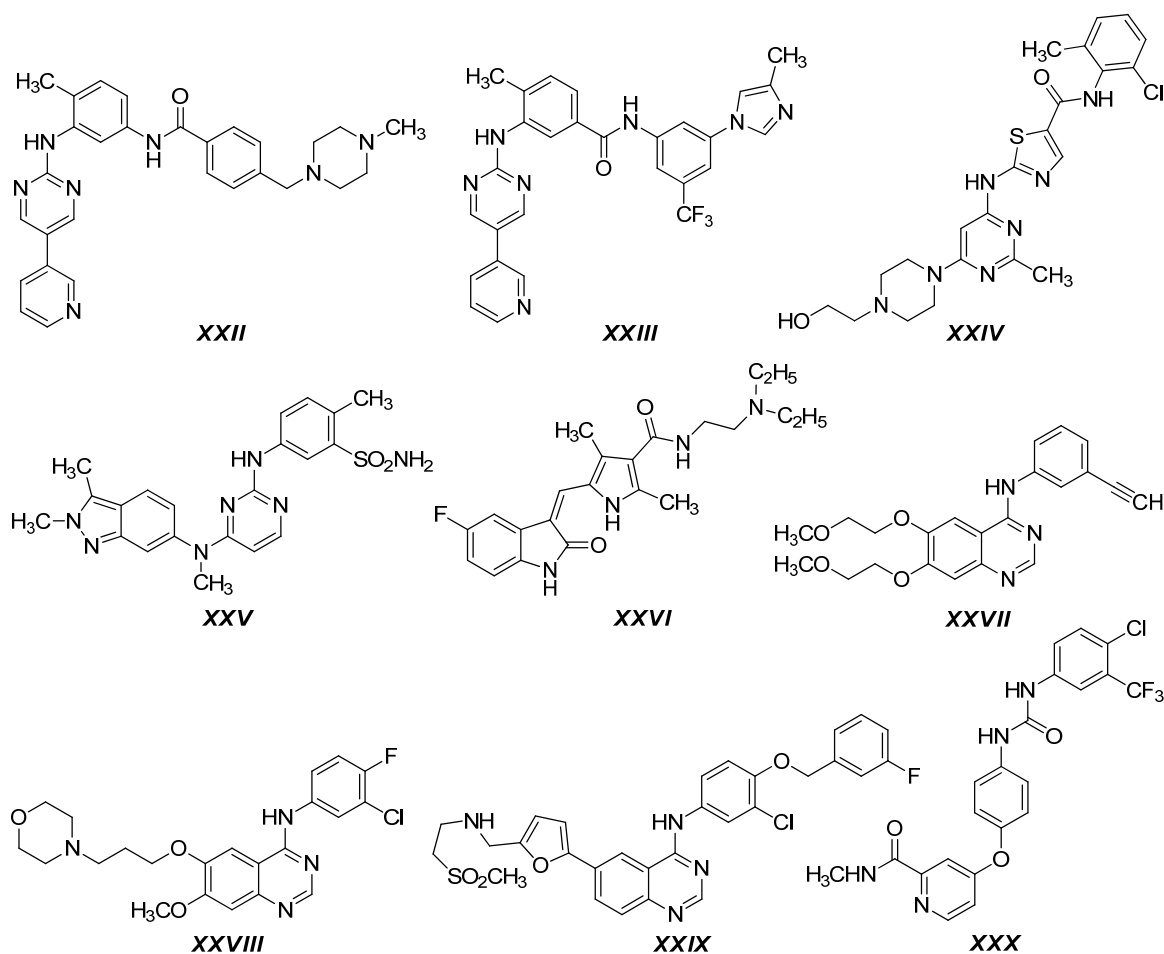


Obr. 5. Struktura karboplatiny (**XIX**), oxaliplatinu (**XX**) a cisplatinu (**XXI**)

#### 2.5. Léčiva získaná molekulárně-biologickým přístupem

Začátkem 80. let 20. století se rozvoj výzkumu cytostatik zpomaluje, avšak v roce 1989 (i když systematický screening je znám již od roku 1955) NCI oznámil novou screeningovou strategii, která zahrnovala 60 buněčných linií různých druhů rakovinného bujení získaných ze 7 různých typů lidských nádorů tlustého střeva, mozku, plic, kůže, vaječníků, ledvin a leukémie, později byly přidány buněčné linie rakoviny prsu a prostaty. Do této doby probíhala většina screeningových testů *in vivo* na myších modelech leukémií L1210 a P388 (cit.<sup>7,11</sup>). V roce 1968 byl objeven geldanamycin, makrocyclický polyketidový derivát ansamycinu (v současnosti není v ČR registrován) jako první inhibitor proteinů tepelného šoku (iHSP), resp. inhibitor HSP90, obě molekuly mají funkce chaperonů<sup>64,65</sup>. Po syntetických pokusech byly připraveny polosyntetické deriváty geldanamycinu – tanespimycin (*N*-17-allylamino-17-demethoxygeldanamycin, 17-AAG) a retaspimycin (*N*-17-allylamino-18,21-didehydro-17-demethoxy-18,21-dideoxy-18,21-dihydroxygeldanamycin, 17-DMAG)<sup>31</sup>. V roce 2010 však byla klinická studie použití tanespimycinu u mnohočetného myelomu pozastavena<sup>65</sup>, avšak některé studie probíhaly, resp. probíhají dále, dokonce i v ČR<sup>66</sup>. Druhý analog, ratespimycin, v ČR není registrován, stejně jako tanespimycin, avšak i s ním probíhaly a probíhají klinické studie<sup>67</sup>.

Koncem 80. let 20. století molekulární a genetické přístupy umožnily lepší porozumění buněčné biologii a umožnily tak objev signálních sítí regulujících takové aktivity jako proliferace nebo přežití buněk. Bylo totiž odhaleno, že tyto signální dráhy jsou značným způsobem změněny v nádorových buňkách. Tento přelom v buněčné biologii předznamenal vzestup nového přístupu v protinádorové chemoterapii – cílenou léčbu. Cílem nových léčivých látek se tak staly růstové faktory, signální molekuly, proteiny buněčného cyklu, modulátory apoptózy a molekuly ovlivňující angiogenezi<sup>11</sup>. Příkladem pro takovou látku je imatinib (4'-methyl-4-[(4-methylpiperazin-1-yl)methyl]-3'-{[4-(3-pyridyl)-2-pyrimidyl]amino}benz-anilid, **XXII**, L01XE01)<sup>68</sup>, viz obr. 6, vyvinutý v druhé polovině 90. let 20. století (1996)<sup>69,70</sup> a v roce 2000 schválený pro léčbu chronické myeloidní leukémie. Jeho objevení předcházela v roce 1961 identifikace chromosomální translokace t(9;22), také známá jako filadelfský chromosom, jejímž výsledkem je tvorba fúzního genu pro tvorbu BCR-Abl tyrosinkinasy (Breakpoint Cluster Region – Abelson Tyrosine Kinase)<sup>31,71</sup>. Imatinib je první a základní molekulou ve skupině inhibitorů proteinkinasy (L01XE). Není selektivním inhibitorem BCR-Abl tyrosinkinasy, ale inhibuje další tzv. nerekceptorové tyrosinkinasy<sup>31,72</sup>. Po úspěchu imatinibu se skupina tyrosinkinasy inhibitorů, resp. obecně inhibitorů proteinkinasy, rozrostla o několik desítek nových molekul – v ČR je v současné době registrovaných a dostupných devět látek **XXII-XXVI** s inhibiční aktivitou proti různým typům tyrosinkinasy, viz obr. 6. Z uvedeného obrázku je zřejmé, že základní struk-



Obr. 6. Struktury v ČR dostupných léčiv s inhibiční aktivitou proti tyrosinkinázám: imatinib (XXII), nilotinib (XXIII, L01XE08), dasatinib (XXIV, L01XE06), pazopanib (XXV, L01XE11), sunitinib (XXVI, L01XE04), erlotinib (XXVII, L01XE03), gefitinib (XXVIII, L01XE02), lapatinib (XXIX, L01XE07), sorafenib (XXX, L01XE05)

turní fragment v této skupině látek tvoří především relativně jednoduché aryl-*N*-hetarylové seskupení.

Revoluce v biotechnologii, zlepšení pochopení vzniku a molekulární podstaty nádorových onemocnění a možnost zacílit léčbu na konkrétní dráhu, resp. na inhibici velmi specifického a konkrétního děje probíhajícího selektivně v nádorových buňkách, je esenciální pro úspěšnou léčbu rakovinného bujení<sup>11</sup>. Tento průlom dal možnost vzniku i další skupině cílených léčiv – monoklonálním protilátkám (L01XC), viz skupiny antineoplastik. Daleko větším a obtížnějším úkolem se v současném vývoji léčiv protinádorové terapie stává vývoj látek, které by byly schopny léčit pacienty netolerující konvenční terapii nebo by byly schopny léčit pacienty s primární nebo sekundární rezistencí na tuto terapii<sup>11,31</sup>.

### 3. Vývoj chemoterapie

S objevením vinka alkaloidů úzce souvisí průlom v protinádorové terapii. V roce 1965 byla Hollandem a spol. publikována práce, ve které ukazují prospěšnost kombinační terapie u dětí s akutní lymfoblastickou leukémií. Pacientům byl podáván merkaptopurin, methotrexát, prednison a vinkristin v tzv. POMP režimu (Purinethol<sup>®</sup> (merkaptopurin), Oncovin<sup>®</sup> (vinkristin), methotrexát, prednison) a závěry byly jasné: kombinací léčiv je možno dosáhnout kompletní remise lépe než monoterapií, např. kombinací prednisonu a merkaptopurinu bylo dosaženo kompletní remise u 82 % pacientů; kombinace prednisonu a vinkristinu měla ještě lepší výsledek – 84 % (cit.<sup>73</sup>). Nezávisle byla Moxleyem a spol. aplikována pro léčbu Hodgkinových lymfomů kombinace methotrexátu, vinkristinu, cyklofosfamidu a prednisonu s následnou radioterapií

(min. dávka 3600 R) a rovněž v roce 1965 byl definován tzv. MOMP režim (analog dusíkatého yperitu, vinkristin, methotrexát, prednison). V roce 1967 byla publikována práce popisující výsledky 14 pacientů, z nichž 12 dosáhlo kompletní remise (86 %) a zbývajícím dvěma pacientům se zmenšila velikost nádorových ložisek o více jak 80 % (cit.<sup>74</sup>). Později byly publikovány také další práce DeVity o kombinační terapii, jako např. o MOPP režimu (analog dusíkatého yperitu, vinkristin, prokarbazin a prednison)<sup>75,76</sup>. Výsledky těchto studií pevně zakotvily kombinační terapii v systému léčby onkologických onemocnění, resp. v doporučeních pro léčbu onkologických onemocnění.

Konec 60. let a 70. léta 20. století byla ve znamení vzniku adjuvantní chemoterapie, jejíž koncept léčby měl největší úspěšnost při užití léčiv v brzkých stádiích rakovinného bujení. Pacienti, kteří byli v pokročilejších stádiích onemocnění a nepřipadala pro ně v úvahu samotná terapie léčivy, byli podrobeni operacím, popř. radioterapii, které měly za úkol nádor zmenšit, popřípadě úplně odstranit a chemoterapeutika byla podávána až následně jako doplňující, podpůrná léčba, např. při mikrometastázách a nikoli tak, aby se samotné léčivo muselo potýkat s celým solidním tumorem. Průkopníkem tohoto typu léčby byl Bernard Fisher, který se svým týmem provedl prvotní adjuvantní studii s thiotepou nebo fluorouracilem podávanými postoperačně k dodatečnému zničení rakovinných buněk po mastektomii<sup>70</sup>. Studie publikována Fisherem byla rozdělena do dvou fází, provedena byla jako dvojitě zaslepená, kontrolovaná placebem; v první fázi bylo zahrnuto 826 osob po dobu 5 let a ve druhé fázi 1341 pacientů, kteří byli sledováni po dobu nejméně 18 měsíců. V první fázi byla používána thiotepa, která byla zvolena kvůli svému úspěšnému paliativnímu užívání u rakoviny prsu a předpokládalo se tak, že bude mít prospěšné účinky. Ve druhé fázi byl používán fluorouracil, který se porovnával s thiotepou, jako adjuvantní terapie k radikální mastektomii<sup>77</sup>. Po této studii byly publikovány ještě další, týkající se rakoviny prsu, resp. adjuvantní terapie.

#### 4. Závěr

Problematika vývoje antineoplastik, chemoterapie a onkologie obecně je rozsáhlá a samozřejmě není možné v tomto stručném historickém přehledu postihnout veškerý vývoj v průběhu let a všechny skupiny léčiv. Je však nutno konstatovat, že skupina antineoplastik je v současnosti jednou z nejrychleji se rozvíjejících skupin léčiv zahrnující mnoho strukturních typů látek. Předmětem tohoto souhrnu bylo představit nejdůležitější milníky v protinádorové terapii a rovněž stručně nastínit vývoj v přístupu k léčbě.

#### LITERATURA

1. WHO – Cancer mortality and morbidity: *World Health Organization. Global Health Observatory (GHO). Cancer mortality and morbidity*. [http://www.who.int/gho/ncd/mortality\\_morbidity/cancer\\_text/en/index.html](http://www.who.int/gho/ncd/mortality_morbidity/cancer_text/en/index.html), staženo 10.1.2013.
2. Ústav zdravotnických informací a statistiky České republiky: *Aktualizace MKN-10 s platností od 1. ledna 2013*. <http://www.uzis.cz/cz/mkn/seznam.html>, staženo 10.1.2013.
3. SVOD – Masarykova univerzita: *Epidemiologie zhoubných nádorů v České Republice. Report diagnózy*. <http://www.svod.cz/report.php?diag=&type=pdf>, staženo 10.1.2013.
4. WHO Collaborating Centre for Drug Statistics Methodology: *International language for drug utilization research ATC/DDD*. <http://www.whocc.no>, staženo 10.1.2013.
5. *Automatizovaný informační systém léčivých přípravků – AISLP*. <http://www.aislp.cz/>, staženo 10.1.2013.
6. Bologna M., Vicentini C., Muzi P., Pace G., Angelucci A.: *Curr. Med. Chem.* 18, 2827 (2011).
7. Baguley B. C.: *Anticancer Drug Development* (Baguley B. C., Kerr D. J., ed.). Academic Press, London 2002.
8. Goodman L. S., Wintrobe M. M., Damesek W., Goodman M. J., Gilman A., McLennan M. T.: *JAMA* 251, 2255 (1984).
9. Gilman, A.: *Am. J. Surg.* 105, 574 (1963).
10. National Cancer Institute. Developmental Therapeutics Program: *DTP 50th Anniversary Timeline*. <http://www.dtp.nci.nih.gov/timeline/noflash/index.htm>, staženo 10.1.2013.
11. Chabner B. A., Roberts T. G.: *Nat. Rev. Cancer* 5, 65 (2005).
12. DrugBank: *Cyclophosphamide*. <http://www.drugbank.ca/drugs/DB00531>, staženo 10.1.2013.
13. DrugBank: *Ifosfamide*. <http://www.drugbank.ca/drugs/DB01181>, staženo 10.1.2013.
14. DrugBank: *Melphalan*. <http://www.drugbank.ca/drugs/DB01042>, staženo 10.1.2013.
15. DrugBank: *Chlorambucil*. <http://www.drugbank.ca/drugs/DB00291>, staženo 10.1.2013.
16. Hartl J., Doležal M., Miletín M., Opletalová V., Zimčík P.: *Farmaceutická chemie IV*. Karolinum, Praha 2009.
17. DrugBank: *Thiotepa*. <http://www.drugbank.ca/drugs/DB04572>, staženo 10.1.2013.
18. Pauwels B., Korst A. E. C., Pattyn G. G. O., Lambrechts H. A. J., Kamphuis J. A. E., De Pooter C. M. J., Peters G. J., Lardon F., Vermorken J. B.: *BMC Cancer* 6, 142 (2006).
19. DrugBank: *Carmustine*. <http://www.drugbank.ca/drugs/DB00262>, staženo 10.1.2013.
20. DeVita V. T., Denham C., Davidson J. D., Oliverio V. T.: *Clin. Pharmacol. Ther.* 8, 566 (1967).
21. National Cancer Institute, Developmental Therapeutics Program: *Success Story – Carmustine*. <http://www.dtp.nci.nih.gov/timeline/noflash/index.htm>, staženo 10.1.2013.
22. GeneCards. The Human Gene Compendium: *GSR Gene – GeneCards, Protein, Antibody*. <http://www.genecards.org/cgi-bin/carddisp.pl?gene=GSR>, staženo 10.1.2013.

23. ExPASy – Bioinformatics Ressource Portal: *ENZYME entry – EC 1.8.1.7*. <http://enzyme.expasy.org/EC/1.8.1.7>, staženo 10.1.2013.
24. DrugBank: *Folic acid*. <http://www.drugbank.ca/drugs/DB00158>, staženo 10.1.2013.
25. Wills L., Clutterbuck P. W., Evans B. D. F.: *Lancet* 229, 311 (1937).
26. Wills L., Clutterbuck P. W., Evans B. D. F.: *Biochem. J.* 31, 2136 (1937).
27. Miller D. R.: *Brit. J. Haematol.* 134, 20 (2006).
28. Farber S., Diamond L. K., Mercer R. D., Sylvester R. F., Wolff J. A.: *New Engl. J. Med.* 238, 787 (1948).
29. DrugBank: *Methotrexate*. <http://www.drugbank.ca/drugs/DB00563>, staženo 10.1.2013.
30. ExPASy – Bioinformatics Ressource Portal: *ENZYME entry – EC 1.8.1.7*. <http://enzyme.expasy.org/EC/1.8.1.7>, staženo 10.1.2013.
31. Klener P., Klener Jr. P.: *Nová protinádorová léčiva a léčebné strategie v onkologii*. Grada Publishing a.s., Praha 2010.
32. DrugBank: *Raltitrexed*. <http://www.drugbank.ca/drugs/DB00293>, staženo 10.1.2013.
33. DrugBank: *Pemetrexed*. <http://www.drugbank.ca/drugs/DB00642>, staženo 10.1.2013.
34. Hitchings G. H., Elion G. B., Falco E. A., Russell P. B., Vanderwerff H.: *Ann. N. Y. Acad. Sci.* 52, 1318 (1950).
35. DrugBank: *Mercaptopurine*. <http://www.drugbank.ca/drugs/DB01030>, staženo 10.1.2013.
36. DrugBank: *8-Azaguanine*. <http://www.drugbank.ca/drugs/DB02377>, staženo 10.1.2013.
37. Skipper H. E., Thomson J. R., Elion G. B., Hitchings G. H.: *Cancer Res.* 14, 294 (1954).
38. DrugBank: *Fluorouracil*. <http://www.drugbank.ca/drugs/DB00544>, staženo 10.1.2013.
39. Chu E.: *Clin. Colorectal Canc.* 6, 609 (2007).
40. ExPASy – Bioinformatics Ressource Portal: *ENZYME entry – EC 2.1.1.45*. <http://enzyme.expasy.org/EC/2.1.1.45>, staženo 10.1.2013.
41. DrugBank: *Vinblastine*. <http://www.drugbank.ca/drugs/DB00570>, staženo 10.1.2013.
42. DrugBank: *Vincristine*. <http://www.drugbank.ca/drugs/DB00541>, staženo 10.1.2013.
43. Johnson I. S., Armstrong, J. G., Gorman M., Burnett J. P.: *Cancer Res.* 23, 1390 (1963).
44. DrugBank: *Vinorelbine*. <http://www.drugbank.ca/drugs/DB00361>, staženo 10.1.2013.
45. Gietzen K., Wüthrich A., Bader H.: *Mol. Pharmacol.* 22, 413 (1982).
46. DrugBank: *Paclitaxel*. <http://www.drugbank.ca/drugs/DB01229>, staženo 10.1.2013.
47. Goodman J., Walsh V.: *The Story of Taxol: Nature and Politics in the Pursuit of an Anti-cancer Drug*. Cambridge University Press, New York 2001.
48. Fu Y., Li S., Zu Y., Yang G., Yang Z., Luo M., Jiang S., Wink M., Efferth T.: *Curr. Med. Chem.* 16, 3966 (2009).
49. DrugBank: *Docetaxel*. <http://www.drugbank.ca/drugs/DB01248>, staženo 10.1.2013.
50. DrugBank: *Cabazitaxel*. <http://www.drugbank.ca/drugs/DB06772>, staženo 10.1.2013.
51. DrugBank: *Camptothecin*. <http://www.drugbank.ca/drugs/DB04690>, staženo 10.1.2013.
52. DrugBank: *Irinotecan*. <http://www.drugbank.ca/drugs/DB00762>, staženo 10.1.2013.
53. DrugBank: *Topotecan*. <http://www.drugbank.ca/drugs/DB01030>, staženo 10.1.2013.
54. ExPASy – Bioinformatics Ressource Portal: *ENZYME entry – EC 2.1.1.45*. <http://enzyme.expasy.org/EC/2.1.1.45>, staženo 10.1.2013.
55. Irinotekan – SPC27481: *Příloha č. 3 k rozhodnutí o prodloužení registrace sp.zn.sukls4097/2008*. <http://www.sukl.cz/download/spc/SPC27481.pdf>, staženo 10.1.2013.
56. Liu Y. Q., Yang L., Tian X.: *Curr. Bioact. Compd.* 3, 37 (2007).
57. DrugBank: *Etoposide*. <http://www.drugbank.ca/drugs/DB00773>, staženo 10.1.2013.
58. DrugBank: *Teniposide*. <http://www.drugbank.ca/drugs/DB00444>, staženo 10.1.2013.
59. Hande K.R.: *Eur. J. Cancer* 34, 1514 (1998).
60. DrugBank: *Carboplatin*. <http://www.drugbank.ca/drugs/DB00958>, staženo 10.1.2013.
61. DrugBank: *Oxaliplatin*. <http://www.drugbank.ca/drugs/DB00526>, staženo 10.1.2013.
62. Vaisrub S.: *JAMA* 241, 2738 (1979).
63. DrugBank: *Cisplatin*. <http://www.drugbank.ca/drugs/DB00515>, staženo 10.1.2013.
64. DrugBank: *Geldanamycin*. <http://www.drugbank.ca/drugs/DB02424>, staženo 10.1.2013.
65. Bristol-Myers Squibb Halts Development of Tanespimycin – The Myeloma Beacon. In: *The Myeloma Beacon* <http://www.myelomabeacon.com/news/2010/07/22/tanespimycin-development-halted/>, staženo 10.1.2013.
66. SÚKL: *Detail klinického hodnocení – tanespimycinu*. <http://www.sukl.cz/modules/evaluation/detail.php?id=16098>, staženo 10.1.2013.
67. ClinicalTrials: *ClinicalTrials of Retaspimycin*: <http://clinicaltrials.gov/ct2/results?term=retaspimycin>, staženo 10.1.2013.
68. DrugBank: *Imatinib*. <http://www.drugbank.ca/drugs/DB00619>, staženo 10.1.2013.
69. Druker B. J., Tamura S., Buchdunger E., Ohno S., Segal G. M., Fanning S., Zimmermann J., Lydon N. B.: *Nat. Med.* 2, 561 (1996).
70. DeVita V. T., Chu E.: *Cancer Res.* 68, 8643 (2008).
71. Druker B. J., Lydon N. B.: *J. Clin. Invest.* 105, 3 (2000).
72. Robinson D. R., Wu Y. M., Lyn S. F.: *Oncogene.* 9, 5548 (2000).
73. Frei E., Karon M., Levin R. H., Freireich E. J., Taylor R. J., Hananian J., Selawry O., Holland J. F., Hoogstraten B., Wolman I. J., Abir E., Sawitsky A., Lee S.,



- Mills S. D., Burgert E. O., Spurr C. L., Patterson R. B., Ebaugh F. G., James G. W., Moon J. H.: *Blood* 26, 642 (1965).
74. Moxley, J. H., DeVita V. T., Brace K., Frei E.: *Cancer Res.* 27, 1258 (1967).
75. DeVita V. T., Serpick A.: *Proc. Am. Assoc. Cancer Res.* 8, 13 (1967).
76. DeVita V. T., Serpick A. A., Carbone P. P.: *Ann. Intern. Med.* 73, 881 (1970).
77. Fisher B., Radvin R. G., Ausman R. K., Slack N. H., Moore G. E. Noer R. J.: *Ann. Surg.* 168, 337 (1968).

**Z. Oktábec<sup>a,b</sup> and J. Jampilek<sup>a</sup>** (<sup>a</sup> *Department of Chemical Drugs, Faculty of Pharmacy, University of Veterinary and Pharmaceutical Sciences, Brno,* <sup>b</sup> *Department of Toxicology, Institute of Forensic Medicine and Toxicology, First Faculty of Medicine, Charles University and Faculty Hospital, Prague*): **Brief History of Chemotherapy**

Tumors of various etiology are considered to be one of the most frequent reasons for disorders and death. According to the WHO, cancer is a leading cause of death accounting for 7.6 million deaths (ca. 13 % of all deaths) in 2008. The present review deals with discoveries, research and development in the field of antineoplastics, spanning substances from yperite derivatives to biological therapy and tyrosine kinase inhibitors. The important milestones of the development of antitumor drugs as well as cancer chemotherapy are mentioned.