

CO MÁ SPOLEČNÉHO PROTINÁDOROVÁ A PROTIBAKTERIÁLNÍ CHEMOTERAPIE?

WHAT DO THE ANTITUMORAL AND ANTIBACTERIAL CHEMOTHERAPIES HAVE IN COMMON?

MECHL Z., VORLÍČEK J.

ODD RADIAČNÍ ONKOLOGIE FN U SV. ANNY, BRNO
INTERNÍ HEMATOONKOLOGICKÁ KLINIKA FN BRNO, PRACoviŠTĚ BOHUNICE
UNIVERZITNÍ ONKOLOGICKÉ CENTRUM

Souhrn: V roce 1912 zařadil Paul Ehrlich nádorové onemocnění do účinného spektra chemoterapie. V dalším vývoji bylo zjištěno, že je mnohem těžší odlišit chemicky normální buňku od nádorové, než selektivně z organismu odstranit určité mikroorganismy. Dnes jsou považovány protinádorová a antibakteriální chemoterapie za dvě rozdílné entity. Vznikly ale obě ze stejných principů a dodnes nacházíme řadu situací vzájemného ovlivnění, například při výzkumu rezistence nebo objevech nových antibiotik s protinádorovým účinkem.

Klíčová slova: protinádorová chemoterapie, protibakteriální chemoterapie, vývoj chemoterapie

Summary: In 1912 Paul Ehrlich included malignant diseases in the spectrum of effectivity for chemotherapy as well. But it has been found during the following development, that to differentiate normal cells from tumor ones, is chemically much more uneasy, comparing to the selective elimination of a microorganism from the body. Today, we understand antitumor and antibacterial chemotherapy as two different entities. But both originated from the same principles and even nowadays we are detecting situations of common influence, as in the research of resistance, or discoveries of new antibiotics with antitumor activity.

Key words: antitumor chemotherapy, antibacterial chemotherapy, development of chemotherapy

Chemoterapii chápeme v současné době jako léčebnou disciplinu používající k léčbě infekčních onemocnění nebo maligních nádorů antibiotika nebo cytostatika. Ve svých počátcích byla ovšem chemoterapie koncipována, dle tehdejších teoretických a metodologických znalostí, poněkud jinak. Dle oblasti použití dnes hovoříme o chemoterapii antibakteriální, antimykotické, protinádorové a antivirové. Je dobré stále si uvědomovat, že chemoterapie protinádorová vyšla z principů chemoterapie antibakteriální, a mnohdy i dnes se k nim vrací, například při řešení problému buněčné rezistence.

Vzájemný vztah lze dobře ozřejmit sledováním vývoje chemoterapie. PAUL EHRLICH byl první, kdo použil termín chemoterapie k označení metody eliminace příčiny chorob pomocí systémově podaného léku (1).

EHRLICH považoval za příčinu některých onemocnění parazity, bakterie, houby, viry ale i nádorové buňky. Specifické postavení nádorových buněk předpokládal v jejich charakteristice. Na rozdíl od bakterií a parazitů nefiltrují do organismu zvenku, také nejsou životními formami, klasifikovatelnými ve smyslu botanickém nebo zoologickém. PAUL EHRLICH nazýval nádorové buňky „nepřátelští bratři“ (feindliche Bruder). Podobně jako původci infekcí se nádorové buňky vymkly regulaci makroorganismu, žijí na jeho účet a nakonec ho zničí. Pro tyto paralely zastával EHRLICH názor, že principy chemoterapie mohou být použitelné nejen pro léčbu infekcí, ale i pro léčbu protinádorovou.

Jen málo autorů se zabývalo sledováním vývoje chemoterapie. Asi nejzasvěcenější analýzu najdeme v publikacích GRE-ENSPANNA (2), DRĚWSE (3) a ISSEKUTZE (4).

Historie začíná v dávných dobách, kdy na základě empirie,

náhody nebo instinktu vznikaly prvé znalosti o použití extraktů z určitých rostlin k léčbě některých infekčních onemocnění nebo infikovaných ran. Zprávy ze staré Číny doporučují použití některých plisní k léčbě povrchových infikovaných ran. Velmi často citovaná je znalost léčby malarie extraktem z kůry chinovníku peruánských Indiánů nebo použití kořenů z ipeky k léčbě amébové dyzenterie. Rostlinné extrakty byly dobře známy a používány ve starém Egyptě k léčbě povrchových infekcí a nádorů, jak je dokumentováno v Ebersově papyru.

Základy moderní antimikrobiální chemoterapie byly položeny mnohem později. Někteří autoři uvádějí PARACELSA jako jednoho z prvních, který formuloval názor o systémovém léčení některých chorob, (from inward outward). Názor fyziologa Ferdinanda COHNA, že infekční choroby jsou způsobovány některými druhy bakterií, potvrdil Robert KOCH a publikoval je v pracích „O etiologii antraxu“ (1876) a „O etiologii infekcí z ran“ (1878). Tyto a další práce KOCHA a jeho spolupracovníků o etiologii a epidemiologii bakteriálních a parazitárních infekcí byly základem moderní bakteriologie a nauky o infekčních chorobách (5).

Jiným významným milníkem pro vznik a formulaci chemoterapie byla práce EHRLICHA z r. 1873. Na základě HEUBELOVY práce o otravě olovem studoval EHRLICH problém specifčnosti distribuce cizích látek v organismu. HEUBEL zjistil, že obsah olova v různých tkáních otrávených osob se výrazně liší. Ježto na konci 19 století nebyly k dispozici citlivé analytické metody k průkazu farmak v jednotlivých orgánech, napadlo ho, zda by nebylo účelné použít k těmto studiím barviva, jejichž distribuce v organismu jsou přístupné mikroskopickému pozorování. Barvení některých tkání bylo



Paul Ehrlich



Robert Koch



Larry Norton

již z mikroskopické anatomie známo. Rozšíření barviv v organismu živého tvora, tak zvané vitální barvení, se stalo dalším předpokladem pro rozvoj chemoterapie.

V roce 1880 EHRlich vyjádřil domněnku, že metylenová modř by mohla být dobrým barvivem ke znázornění bakterií a plasmodií. Leopold LANDAU mu poté navrhl použít toto barvivo k vnitřní antisepsi. Společně s GUTTMANEM EHRlich zkoušel účinnost metylenové modři u dvou případů endemické malarie, s určitým, byť velmi krátkým pozitivním účinkem. V roce 1891 oba autoři publikovali výsledky studie, ve které prokazovali principiální možnost kauzální léčby infekčních onemocnění chemickými přípravky.

Klinické využití těchto poznatků mohlo být založeno až na výsledcích laboratorních a klinických pokusech účinných látek. LAVERAN a MESNIL referovali v roce 1902 o možnostech léčení experimentální infekce trypanosomami u myši sloučeninou arsenu, s pozitivními, ale krátkodobými výsledky (6). SHIGA a EHRlich experimentovali s barvivem z řady benzopurinů, především s trypanovou červení. Pokud byla léčba zahájena včas, dosáhli vyléčení u experimentálně vyvolané infekce „mal de calderas“ u morčat. U jiných trypanosomových kmenů, např. trypanosoma brucei a trypanosoma gambiense ale léčba selhala.

Následovaly pokusy s benzidinovými barvivy a basickými trifenylaminy, z kterých se ukázal být účinný zvláště parafuchsin. Z organických arsenových sloučenin se ukázala zajímavá kyselina arsanilová, zvaná atoxyl. Studie prováděné EHRlichem a jeho žáky SHIGOU, FRANKEM, ROHLEM a BROWNINGEM měly zásadní význam pro další vývoj chemoterapie. V jejich pracích byla věnována pozornost řadě nových faktorů, jako je význam velikosti dávky studované látky, zpětná vazba mezi chemickými a biologickými aktivitami a rezistence na danou látku. Významným krokem bylo použití standardních zvířecích modelů.

V průběhu těchto studií s trypanosomami byly zjištěny kmeny odolné na zkoušenou látku, tj. trypanovou červeně a jiné organické sloučeniny arsenu. Nerozřešená zůstala otázka, zda rezistence vzniká spontánně nebo byla indukována podáním lékem. Rezistence na určitou substanci byla vždy spojena s rezistencí na jiné látky stejné chemické řady. Problém rezistence byl vysvětlen až mnohem později v pracích DELBRÜCKA, LURII a LEDERBERGERA s bakteriofágem, ve smyslu mutační a selekční teorie (7).

BECHHOLD a EHRlich v pokusech s halogenovanými fenoly zjistili jejich silný dezinfekční účinek. Kresol a fenol zabíjely původce difterie a E. coli i ve velkém zředění a mohly být aplikovány pokusným zvířatům i ve vysokých dávkách. K léčebnému efektu to ale nestačilo. Aby ho bylo dosaženo,

muselo mít dezinficiens větší afinitu k bakterii než k ostatním tělesným tkáním (3).

Tohoto cíle bylo ale brzy dosaženo. V roce 1906 BERTHEIM a EHRlich identifikovali atoxyl, známý již od roku 1902, jako p-aminofenylarsenovou kyselinu. Tato látka s vysokou reaktivitou byla výchozí substancí k celé řadě sloučenin, z nichž nejvýznamnější byla ta, označená číslem 606, dioxyamino-arsenobenzen, známý později pod jménem salvarsan (8). Následovala řada experimentů, v kterých zvláště SAHACHIRO HATA, Ehrlichův spolupracovník a žák, prokázal výrazný účinek této látky u různých forem experimentálních trypanosomias, infekcí způsobených borelia recurrentis, experimentální spirillose kuřat a dalších. Zvláště příznivý byl vztah kurativní a toxické dávky, který umožnil podání vysokých dávek a tím dosažení výrazného léčebného účinku u těchto experimentálních infekcí (9).

Následující použití Salvarsanu v léčbě lues a návratné horečky bylo skutečným počátkem éry chemoterapie. Poprvé v historii medicíny se objevila možnost úspěšně léčit nebezpečnou infekční chorobu chemicky definovanou látkou. A skutečně dalších 30 let zůstal Salvarsan lékem volby při léčbě lues, než byl nahrazen penicilinem a zatlačen do zapomnění.

I dnes, v době antibiotik, antivirové a antimitotické chemoterapie a účinné protinádorové chemoterapie, je experimentální i klinická praxe v této disciplíně založena na Ehrlichových teoriích, které se staly solidním základem pro další vývoj současné chemoterapie. EHRlich byl přesvědčen, že účinné látky mohou ovlivnit pouze takové struktury, s kterými mohou vstoupit do chemické reakce. To je podstatou jeho slavného výroku Corpora non agunt nisi fixata (substance nejsou účinné, pokud nejsou vázány). Selektivita této fixace byla nazvána tropie. Chemické substance, které se vázaly na parazity, byly nazvány parazitotropní, když vazba na parazita byla prvním předpokladem účinnosti. Vazba je sice předpokladem pro účinnost, ale ne pro intenzitu účinku. Dalším stupněm je organotropie, tedy vztah k hostiteli. Od účinné látky se očekává vysoká parazitotropie, ale malá organotropie. Parazitotropie musí být dostatečně vysoká, aby vedla k poškození nebo zničení parazita, aniž by ale poškodila hostitele.

Další významnou postavou podílející se na vývoji chemoterapie byl GERHARD DOMAGK. V roce 1935 publikoval práci, kde prezentoval výsledky svých experimentů s diaminobenzen sulfonamidem, nazvaným později Prontosil (10). Tato substance byla syntetizována MIETZCHEM a KLAREREM v roce 1932, je strukturálně blízká sulfonamidu chrysoidinu, známému již od roku 1877 jako barvivo používané v mikrobiologii. V roce 1913 zjistil EISENBERG, že chrysoidinu

v ředění 1 : 1.000 blokuje růst gram negativních bakterií a v ředění 1 : 10.000 i bakterií gram pozitivních .

Bylo ale překvapivě, že tato účinnost in vitro neodpovídala účinnosti in vivo. Při pokusech s Prontosilem byla zjištěna zcela chybějící antibakteriální účinnost in vitro, ale výrazná účinnost proti experimentálnímu streptokokovému infekcím u myši. DOMAGK prokázal, že při použití této relativně netoxické substance bylo možno i při nízkých dávkách dosáhnout kompletní eliminace bakteriální infekce. Prvé práce o použití Prontosilu u člověka prokázaly pozitivní účinek v léčbě streptokokové anginy, erysipelu a sepsis lenta . COOLEBROOK a KENNY uveřejnili v roce 1936 práce, dokazující účinnost Prontosilu u horečky omladnic. Použití Prontosilu v této indikaci mělo v Anglii za následek výrazný pokles úmrtnosti na toto onemocnění (11).

Zůstávalo ale velkou otázkou, proč Prontosil neprokázal žádnou účinnost in vitro. TRÉFOUËL a spol. publikoval v roce 1935 názor, že v organismu se z Prontosilu oddělí sulfanilamid a tato složka, která byla jinak již známá od roku 1908, je vlastní aktivní částí této látky (12). Krátce nato FULLER prokázal, že Prontosil je v lidském organismu skutečně takto metabolizován (13) DOMAGK se na tyto práce díval nejprve s určitou skepsí. Prontosil vznikl na základě známého barviva, jehož afinita k bakteriálním strukturám a antibakteriální účinek in vitro byl již dlouho znám. A použití barviva k antibakteriální chemoterapii – to je přece starý náhled Paula EHRLICH! Ověšem této koncepci neodpovídalo, že barvivo chrysoidin nemělo žádný význam pro antibakteriální účinek.

Syntéza sulfanilamidu byla popsána již v roce 1908 a tato látka nebyla patentově chráněna. Není se co divit, že po rozšíření informací o antibakteriální účinnosti se tato substance stala základem pro hledání nových sulfonamidů a v krátké době bylo v prodeji již více jak 70 přípravků, když řada z nich byla charakterizována lepší snášenlivostí, vyšší antibakteriální aktivitou, lepší rozpustností a pomalejším vylučováním.

Až do počátku padesátých let sulfonamidy hrály rozhodující roli v léčbě řady infekčních chorob. Penicilin a další antibiotika je však vytlačily z léčebného arzenálu. Nebyly však zcela odsunuty stranou . Zvláště v posledních letech byly opět syntetizovány nové sulfanilamidové deriváty. Jejich cena opět stoupla při zjištění výskytu mnohočetné rezistence na některá antibiotika. Významný je i jejich synergismus s jinými inhibitory kyseliny listové.

Již koncem 19 století bylo známo, že některé mikroorganismy mohou potlačit růst jiných bakterií. PASTEUR a JOUBERT zjistili v roce 1877, že kultury B. antracis nerostou v přítomnosti obyčejných bakterií (14). Podobně bylo pozorováno potlačení růstu Salmonela typhimurium nebo Stafylokokus pyogenes bakterií, která byla nazvána Mikrokokus antrakototoxicus.

Pyocyanasa, extrakt z Pseudomonas pyocyanus byl schopen provést lýzu celé řady bakterií, jako je B. antracis, Corynebakterium, Pasteurella pestis, Salmonela typhimurium a další.

EMMERICH a LOW použili tento extrakt k místní antisepsi. V krátké době byla zveřejněna celá řada prací, dokladujících účinek pyocyanasy. ESCHERICH ji použil k léčbě konjunktivity, abscesů v Plaut-Vincentovy anginy. RAPPIN prokázal tlumící účinek kultur B. subtilis, B. mesentericus a B. megaterium na tuberkulózního bacila. GRATIA popsal tlumící účinek jednoho kmene E. coli na jiný kmen. LIESKE upozornil na bakteriolytické vlastnosti určitých aktinomycet. KIMMELSTIEL našel jeden kmen B. mycoides, který produkoval lysin, později použitý k výrobě vakcín. Není se tedy co divit, že v záplavě podobných informací zaniklo pozorování Alexandra FLEMMINGA v r 1929, který popsal antibakteriální vlastnosti jedné plísně, která náhodou kontaminovala stafylokokovou kulturu (15) Ve výčtu významným objevů je nutno se ještě zmínit o práci DUBOSE z r. 1939, který izoloval selektivně velmi účinné antibiotikum z kultury Bacilus brevis a který byl později označen jako thyrotricin(16). Značná toxicita však dovolila pouze jeho místní použití

CHAIN a FLOREY studovali chemické a biologické vlast-

nosti antibakteriálních látek, produkty metabolismu plísni a bakterií. Narazili při tom na Flemmingův penicilin, s nezájmem odložený. Již v roce 1940 informují CHAIN a FLOREY o prvních úspěšných výsledcích dosažených s tímto preparátem (17). Tlumící růstový účinek in vitro byl prokázán především u klostridií, corynebakterií a streptokoků. V krátké době se jim podařilo připravit čistý preparát s vynikající účinností u experimentálních infekcí u myši. Byl tím podán důkaz, že některé metabolity produkované mikroorganismy, mohou být účinnými chemoterapeutiky. Původně z názvu principu antibiosa vznikl název **antibiotika**, který zavedl WAKSMAN. Tento autor společně s SCHATZEM a BUGIEM v roce 1944 popsal účinek streptomycinu(18). Další antibiotika rychle následovala. Na následujícím přehledu je uveden časový sled uvedení nejdůležitějších antibiotik.

1929–1940	penicilin	1949	neomycin
1939	gramicidin a thyrotricin	1950	nystatin
1939	griseofulvin	1955	erytromycin
1944	streptomycin	1956	vancomycin
1945	bacitracin	1957	kanamycin
1947	chloramfenikol	1958	rifamycin
1947	chlortetracyklin	1962	linkomycin
1948	cefalosporin	1963	gentamycin

V současné době má klinik k dispozici širokou škálu účinných antibiotik, více jak 15 derivátů penicilinu prvé až třetí generace, cefalosporiny první až třetí generace, nové beta-laktamáty aztreonam a impenem, aminoglykosidy, clindamycin který nahradil linkomycin, nově byla ohodnocena účinnost vancomycinu a řady dalších látek, které svým spektrem účinku, farmakologickými vlastnostmi a účinností vysoce převyšují první přípravky (19).

Úspěchy antiparazitální a antibakteriální chemoterapie pocho-pitelně stimulovaly hledání účinných substancí i v dalších léčebných oblastech. Byla to především **antimykotika**.

První antimykotikum s antimykotickým účinkem bylo izolováno již v roce 1938 z kultury Penicillium griseofulvum. GENTLES popsal účinek griseofulvinu, který byl použit s úspěchem v léčbě povrchových mykós. Další přípravek s antimykotickým účinkem byl uveden v roce 1950, byla to látka získaná ze Streptomyces noursei a nazvána nystatin. Amfotericin B, významný přípravek pro léčbu aspergillozy, byl uveden v roce 1955 (20).

Je ovšem skutečností, že na počátku byl zájem o mykotické infekce jen podřadný. V dalších letech postupně antimykotika nabývala na významu, ukázala se velmi potřebná při intenzivní protinádorové léčbě, při komplikacích chirurgické léčby a u imunosupresivních stavů..

Vedle amfotericinu B je do léčby zařazován flucytosin, ketokonazol a další imidazolová antibiotika – clotrimazol, miconazol, flukonazol a itraconazol .

Vývoj účinné chemoterapie s **antivirovým** účinkem se značně opožďoval za efektivní antibakteriální chemoterapií. Bylo pro to několik důvodů.

V padesátých letech panoval názor, že není možné vyvinout účinnou protivirovou látku, která by měla selektivní účinek jen na virus a přitom bude zcela bezpečná pro nositele. Tento názor byl založen na chybné představě, že jakákoliv látka toxická pro virus, který vyžaduje replikaci v buňce hostitele, bude toxická i pro neinfikované buňky. Znalosti o replikačním cyklu virů byly donedávna nedostatečné. Podstatné bylo, že klinická virologie s možností laboratorních diagnostických testů byla k dispozici jen v malém počtu léčebných zařízení.

Spektrum účinných antivirových přípravků je úzké. Jejich podání je provázáno často problémy, ježto klinická prezentace virové symptomatologie je často nespecifická. Různé viry mohou zapříčinit stejné syndromy, takže je často těžké učinit diagnózu jen na klinickém základě.

První látky s antivirovým účinkem zůstaly téměř nepovšimnuty. V roce 1946 DOMAGK popsal antituberkulózní účinek

thiosemikarbazolu (21) HAMRE, BERNSTEIN a DONOVICK studovali účinek této látky v léčbě varioly a Vaccinia virem infikovanými kuřecími vejci a u myši (22). V průběhu těchto prací se prokázal antivirový účinek beta-aminobenzaldehyd thiosemikarbazonu. BAUER v roce 1963 popisuje v Lancetu vynikající výsledky podání thiosemikarbazonu během epidemie neštovic v Madrasu (23).

V roce 1960 STETTER syntetizoval substanci nazvanou amantadin (derivát adamantanu), jejíž antivirové vlastnosti ověřil DAVIES a spol. Hydrochlorid této substance blokoval množení in vitro viru chřipky A1, A2 a C (24).

Víme dobře, že viry nejsou schopny samostatného života. Nesou s sebou genetický program i některé chemické enzymy, které jim umožní průnik do buněk a replikaci nukleových kyselin. Na hostiteli jsou však závislí pro obstarání základních kamenů pro syntézu svých nukleových kyselin. Vznikl nápad, zda nabídnutím falešných stavebních kamenů by nemohlo dojít k zablokování množení virů. Joddeoxyuridin, látku blízkou thymidinu uvedl PRUSOFF v r. 1959 původně jako protinádorové chemoterapeutikum. Ale krátce nato, v roce 1961 upozornil HERRMAN, že tato látka má silně blokující účinek na herpes viry a byl s úspěchem použit rok nato KAUFMANEM v léčbě herpesových infekcí oka.

Jiná látka, cytosin arabinosid, původně deklarovaná jako protinádorový přípravek, vykazala rovněž antivirové vlastnosti a byla použita v léčbě místních herpes keratitid a zosterových infekcí.

Účinek antivirových přípravků je často jen omezený. Příčina léčebných neúspěchů spočívá většinou v pozdním nasazení přípravku v době již rozvinuté virového onemocnění, kdy tkáňové poruchy jsou již irverzibilní.

V současné době máme k dispozici celou řadu účinných přípravků s antivirovým účinkem.

- ZIDOVUDIN (azidothymidin) je první antivirový přípravek s účinkem u lidských imunodeficienčních virových infekcí (HIV)
- GANCICLOVIR acyklický nukleosidový analog guanosinu, účinný u herpesvirových infekcí
- ACYKLOVIR acyklický nukleosid analog guanosinu, účinný u herpesvirus infekcí, herpes simplex a varicella-zoster virus
- VIDARABIN purinový nukleosid účinný v léčbě herpetické keratokonjunktivitidy, herpes simplex encefalitidě, herpes zoster u imunokomprimovaných nemocných
- IODODEOXYURIDIN analog thymidinu, indikací jsou herpetické keratokonjunktivitidy, dnes již není látkou první volby
- TRIFLURIDIN fluorovaný pyrimidin – použití ve stejných indikacích
- AMANTADIN profylaxe a léčba chřipky A
- RIMANTADIN analog amantadinu, stejné indikace
- RIBAVIRIN (virazol) široké protivirové spektrum, chřipka A a B, RSV infekce
- INTERFERON ALFA látka s ověřeným protinádorovým a antivirovým účinkem, účinný u papillomavirus infekcí, varicella-zoster virů, hepatitis B a C.

Zajímavé jsou zprávy o vývoji nových léků ze skupiny antivirotik pomocí počítače. Příkladem je zanamivir, selektivní inhibitor neuraminidázy, produkt nové epochy krystalografických studií (25).

Vývoj chemoterapie antiparazitární, antibakteriální, antimykotické a antivirové je úzce spojen s rozvojem chemoterapie **protinádorové**.

První pokusy o systémovou léčbu nádorových onemocnění můžeme vystopovat již v roce 1865, kdy LISSAUER a později BILLROTH dosáhli určitých, časově velmi omezených úspěchů v léčbě chronické myeloidní leukemie a lymfosarkomu podáním nasyceného roztoku chloridu arseničitého, tak zvanou Fowlerovu soluci (2).

Zajímavá byla i historie jiného z řady prvních pokusů protinádorové chemoterapie. W.B. COLEY popsal v roce 1893 neočekávané, i když přechodné regrese akutní leukemie a lymfosarkomu po některých akutních bakteriálních infekcích, zvláště streptokokového původu. COLEY věnoval 50 let svého života úsilí sestavit bakteriální polysacharidovou bílkovinu, schopnou navodit nádorovu regresi. Tato látka, nazvaná Coleyův toxin, byla první protinádorovým průmyslově vyráběným přípravkem. Byla to vlastně první forma imunoterapie. Řídké regrese byly ale provázeny toxicitou vysokého stupně, takže brzy musel být přípravek stažen (26).

EHRlich již v roce 1912 přednesl názor, že jím vytýčené principy platí i pro chemoterapii maligních onemocnění. Přes řadu spojitostí mezi protinádorovou a antibakteriální chemoterapií, je zde řada závažných faktorů, které je odlišují. Úloha chemicky odlišovat normální buňky od maligních je mnohem složitější, než selektivně odstranit bakterie z organismu. Není známá specifická aktivita proti nádorovým buňkám, jak ji známe například z antibakteriálního účinku antibiotik.

První experimentální práce DUSTINA o antimetabolickém účinku kolchicinu z r. 1934 zapadly bez zájmu. Vlastní počátek protinádorové chemoterapie klademe do roku 1942, kdy studiem osob zasažených yperitem bylo zahájeno zkoumání cytostatické aktivity derivátů této bojové látky. Na základě prací KRUMBHAARA a KRUMBHAARA z dob první světové války, GILMAN, GOODMAN, LINDSKOG a další autoři prozkoumali vlastnosti této látky na experimentálních nádorech. Následoval rychlý vývoj látek s alkylojícím účinkem a jejich uvedení do protinádorové léčby v letech 1953 – 1960 (HADDOW, TIMMIS, GALTON, ELSON, BROCK, WILMANS, BLOCHIN a další).

Jiný výzkum pokračoval v identifikaci a syntéze kyseliny listové, která se ukázala být rozhodující pro růst některých nádorů. Tento výzkum vedl k vyvinutí koncepce metabolit – antimetabolit. Klinické použití antagonistů kyseliny listové otevřelo cestu pro syntézu a použití dalších antimetabolitů. Klinické nasazení dalších antimetabolitů bylo časově shodné s objasněním metabolismu nukleových kyselin. V r. 1957 HEIDELBERGER syntetizuje 5-fluorouracil, následuje 5-fluorodeoxyuridin, a řada dalších látek, které byly s úspěchem uvedeny do kliniky.

Úspěchy dosažené antibiotiky stimulovaly hledání podobných látek s cytostatickým účinkem. Tak byly uvedeny aktinomyciny, daunomycin, doxorubicin, bleomycin a další. Podobně jako ve vývoji antibakteriální chemoterapie byl často pokrok založen na náhodných objevech, jako například objev alkaloidů vinky.

Zcela zásadní význam pro další vývoj protinádorové chemoterapie bylo uvedení kinetických koncepcí SKIPPERA, WILCOXE, NORTONA a dalších. (27). Snaha přizpůsobit protinádorovou chemoterapii růstové křivce nádorových buněk, korelace mezi cytotinikou a klinickým průběhem nádorového onemocnění významně ovlivnila klinickou praxi a výrazně zlepšila léčebné výsledky. Koncepce nádorového růstu se stává základem onkologické teorie a praxe. Kinetika buněčné proliferace je podkladem kinetiky nádorového růstu, oboje souvisí s klinicky relevantní biologickou charakteristikou nádorového růstu, tj. tendence k invazivitě, metastazování a odpověď na léčbu. Základní koncepcí je, že buněčná proliferace způsobuje nejen nádorový růst, ale i nádorovou heterogenitu. Matematicky vypracovaná růstová křivka sumarizuje klinický průběh nádoru, souvisí rovněž s mutacemi vzhledem k metastazování a nádorové rezistenci. Pochopení růstových křivek je významným klíčem ke stanovení léčby a prevenci.

V následujícím textu uvádíme jen stručný přehled hlavních kinetických modelů a jejich dopad na chemoterapeutickou praxi. Odráží se v nich i zásadní rozdíl od přístupu k bakteriálním infekcím.

Model Skipper, Schabel a Wilcox:

- růst nádorů probíhá dle Gompertzova zákona, kde počáteční exponenciální růst je následován růstovou retardací,

■ likvidace nádorových a buněk probíhá dle kinetiky prvního řádu,

■ mezi počtem nádorových buněk a jejich kurabilitou cytostatiky je nezměnitelný inverzní vztah.

Pro klinickou praxi se prosadil model: zahájit léčbu cytostatiky co nejdříve, pokud je počet nádorových buněk co nejmenší. Definitivně byly odbourány metody nízkých, homeopatických dávek. Důležitým výstupem bylo použití adjuvantní chemoterapie a rozvoj kombinačních chemoterapeutických režimů.

Klinická zkušenost však nepotvrdila optimistické předpoklady, které vyplývaly z výše uvedených metod. Ukázalo se, že model nefunguje, když některá buňka v nádoru je biochemicky refrakterní na podanou dávku cytostatika. SKIPPER a spol. vytvořili koncepci, kde rezistence je získána náhodnou mutací během života nádoru. V tomto případě, jediná cesta jak garantovat absenci rezistentních buněk je zahájit léčbu ještě v době, když nádor je malý a bez mutantů.

Léková rezistence je známým faktorem v protinádorové léčbě. Původní teorie o výskytu lékové rezistence byla založena na experimentech v bakteriologii z roku 1940 Luria a Delbrücka. Tito autoři zjistili, že různé kultury téhož bakteriálního kmene vyvinou rezistenci na infekci bakteriofága v různých časech před expozicí na virus. Deset let po původním pozorování na bakteriích byl stejný model aplikován na rezistenci na metotrexát u myší leukemie L 1210. Rezistence na antimetabolit vzniká spontánně, náhodně ještě před dobou léčení.

Model Goldie – Coldman. Tito autoři vypracovali matematický model předpovědi procenta mutací a vzniku lékové rezistence, vycházející z genetické instability daného nádoru (28). Geneze kombinační chemoterapie, jeden z hlavních výstupů tohoto modelu a základu moderní chemoterapie, byla úzce svázána s kinetickými pozorováními, které provedli Delbrück, Luria a Law. Therapeut může stát před onemocněním heterogenním v lékové senzitivitě i v době prvé diagnózy, pokud nádor může získat rezistenci na cytostatikum ještě před jeho první expozicí. V tomto případě spočívá jediná naděje na eradikaci nádoru kombinací cytostatik.

Model Norton – Simons.

Ikdyž gompertziánský růst, jako funkce iregulární růstové charakteristiky, je shodný pro růst některých lidských nádorů, problém známké regrese nádoru jako odpověď na chemoterapii zůstává. Model Norton-Simon předpokládá, že použitím režimů s novým časováním a dávkováním by mohl zlepšit výsledky klinické protinádorové chemoterapie. Pomalu rostoucí nádorové buňky mají tendenci regredovat mnohem pomaleji jako odpověď na danou léčbu než rychle rostoucí nádorové buňky té stejné biochemické senzitivity. U nádorové heterogenity nádorového růstu proto pomalu rostoucí klony jsou nejvíce kineticky rezistentní na chemoterapii. Tyto pomalu rostoucí buňky budou spíše překryty rychle rostoucími buňkami již v době diagnózy, i když mohou zvýšit proporcii selektivního prostředří chemoterapie, nebo paradoxně, z diferenciacního efektu subkurativní chemoterapie.

Model Norton-Simon předpokládá, že nejlepší cestou léčby je snažit se o likvidaci rychle rostoucí populace co nejučinněji jak je možné, a posléze se teprve věnovat léčbě numericky inferiorní, pomalu rostoucí populace. Jak ukázal SKIPPER a spol, a klinické zkušenosti, nejefektivnější terapií je použití vysokých dávek v nejkratším čase. Ani to nemusí být cestou nejlepší, zvláště když neznáme vztah dávka/odpověď. Lepší metodou je zvýšení denzity dávek cestou sekvenčního podání cytostatik (29).

Vzestup chemoterapie v současné době, od nedostatečně účinné léčby k legitimní klinické metodě závisí ani ne tak na zvyšujícím se počtu existujících přípravků, jako na pečlivých kontrolovaných klinických studiích, hodnotících nové režimy a metody podání, nové kombinace a poslední poznatky molekulární biologie v praxi.

Predikce modelu Norton-Simon ale ukazuje, že opětý nádorový růst vylučuje v mnohých případech eradikaci onemocnění.

Analýza růstových křivek má v moderní onkologii důležitě místo, k vysvětlení historie, dat a zlepšení léčení a k predikci cest ke zlepšení léčby.

Sledovali jsme vývoj chemoterapie od prvních objevů, až na rozdělení se na jednotlivé směry léčebného určení. Přesto, že vývojem se protinádorová chemoterapie v současné době výrazně od antibakteriální chemoterapie vzdálila, existuje zde stále řada spojujících vlastností. Sám termín chemoterapie již dnes nestačí a nutno jej blíže upřesnit.

Jak jsme uvedli, chemoterapeutika jsou látky se selektivní toxicitou proti bakteriím, virům, parazitům nebo nádorovým buňkám a používají se v léčbě infekcí nebo maligních onemocnění. Od takové látky vyžadujeme, aby měla vysokou specifitu ve zničení cílových buněk, ale aby při tom nepoškozovala hostitele. Chemoterapeutika ale mají řadu vedlejších účinků, přímých či nepřímých, které mohou být závažné a omezovat jejich použití. Za zmínku stojí například kancerogeneza cytostatik, alergické reakce mohou být vyvolány oběma skupinami látek, orgánová toxicita, imunosuprese a další.

Výrazné rozdíly mezi chemoterapeutiky jsou ve strategii použití. V léčbě bakteriálních infekcí lze někdy dosáhnout úspěchu i špatně koncipovanou a nevhodně dávkovanou chemoterapií. Naproti tomu nedostatečná selektivita protinádorových přípravků vyžaduje přesné indikace a dávkování. Při léčbě rozvaze maligních onemocnění musí být zohledněny všechny aspekty, tj. nejen histologie, ale i lokalizace, rozsah – stadium onemocnění, celkový stav nemocného a funkční stav organismu.

Obě chemoterapie se liší charakterem léčby. Zatím co antibakteriální terapie je použita většinou v monoterapii kontinuálně až do úplného vyléčení, chemoterapie protinádorová je podávána většinou v kombinaci a intermitentně, v maximálně tolerovaných dávkách. Chybějící biochemická selektivita je příčinou hledání různých modifikací podání a kombinací, které v chemoterapii antibakteriální nejsou časté.

Rozdíl je ve zhodnocení účinnosti. Účinek antibakteriální chemoterapie je patrný z vymizení klinických příznaků choroby, potvrzení účinnosti může být doloženo mikrobiologickou kontrolou. Potvrzení účinnosti protinádorové léčby je mnohem komplexnější a nesnadnější.

Souhrnem - je celá řada skutečností společných pro obě chemoterapie:

1. Záměrem obou chemoterapií je eliminace bakterií nebo nádorových buněk z organismu.
2. U každého chemoterapeutika hodnotíme spektrum a intenzitu účinnosti. Spektrum účinnosti pro antibakteriální chemoterapii lze určit poměrně snadno in vitro a je základem pro klinické použití. Pro cytostatika se dá určit účinné spektrum pouze na experimentálních nádorech. Metody stanovení účinnosti in vitro jsou vysoce diskutabilní a v současné době nemohou být zdrojem informací pro účinek in vivo.
3. Jiný vzájemný vztah : během cytostatické léčby je mnohdy nutné použití antimikrobiální chemoterapie , jako například při neutropenické sepsi.
4. U některých látek dochází dokonce k prolínání antimikrobiálního a cytostatického účinku, například u cytosin arabinosidu.
5. Stejně posuzujeme klinicko-farmakologické aspekty , tj. distribuce účinné látky v organismu, invaze a eliminace, metabolismus a koncentrace na místě účinku.
6. Obě chemoterapie jsou založeny na společných principech, podobné jsou i rysy rozvoje a určitá stagnace v posledních letech.
7. Pokusy na zvířatech se záměrem ověření účinnosti jsou významné pro obě chemoterapie.
8. Obě chemoterapie používají kombinací více látek.

Obě chemoterapie odlišuje:

1. U cytostatik chybí biochemická selektivita, která je významná pro antibakteriální chemoterapii.

- 2 Pro cytostatickou terapii je důležité stanovení klasifikace, určení stadia onemocnění pro určení pořadí léčebných disciplin a prognózu onemocnění. Léčba bakteriálních infekcí musí být založena na diagnóze, dle možnosti ověřené mikrobiologickými parametry.
- 3 Odlišný je režim podání. Zatím co antibakteriální chemoterapie se podává trvale až do vymizení příznaků, cytostatika se podávají intermitentně v maximálních dávkách, často v kombinacích, v časově omezených režimech.

	CHEMOTERAPIE	
	antibakteriální	protinádorová
biochemické rozdíly mezi cílovou buňkou a hostitelem	podstatné	jen velmi omezené
senzibilita cílové buňky na chemoterapeutikum a leukemii	vysoká	nízká, vyjma lymfomů
buněčná skladba	pro bakterie méně komplexní	
kombinační terapie	méně významná	významná
vedlejší účinky	jen vzácně	závažné, zvláště myelosuprese časté
rezistence	významná	významná, stoupá s časem podání
postavení v léčbě	dominující	většinou jen doplňkové, vyjma lymfomů a leukemii
hodnocení in vitro	významné pro orientaci léčby	základem pro znalost účinku cytostatika, pro kliniku prozatím není hodnověrná
rozdílná citlivost	méně významná	významná

- 4 Poněkud rozdílné je i určení účinnosti léčby. Účinek antibakteriální chemoterapie je uveden normalizací klinických příznaků, event. doplněný mikrobiologickými testy. Při cytostatické léčbě i při dosažení klinické kompletní remise není jistota trvalé eradikace všech nádorových buněk
5. Bakterie jsou méně komplexní než nádorová buňka.

Některé další rozdílnosti mezi antimikrobiální a protinádorovou chemoterapií (3):

Z výše uvedených srovnání a tabulky je patrné, že základní předpoklady antibakteriální a protinádorové chemoterapie se dnes liší.

Závěrem

V roce 1912 Paul Ehrlich zařadil nádorová onemocnění do účinného spektra chemoterapie (1). Brzy se ale ukázalo, že je mnohem nesnadnější odlišit chemicky normální buňku od nádorové, než selektivně odstranit určité mikroorganizmy z organismu. Přesto, že protinádorová a antibakteriální chemoterapie jsou dnes považovány za dvě rozdílné entity, není tomu tak docela. Poukázali jsme na jejich vznik ze společných principů, které se však vývojem vzdalovaly. Nejen v otázce rezistence se vývoj protinádorové léčby obracel zpět o radu k antibakteriální léčbě. I když je dnes víc skutečností, které obě léčby rozdělují, je nutno mít na mysli výše uvedené historické a existující vzájemné vztahy.

Protinádorová a antibakteriální chemoterapie výrazně rozšířily naše léčebné možnosti. Je otázkou, kde jsou hranice jejich možností.

Autoři děkují za laskavé připomínky prof. Dr. J. Švihovcovi Dr.Sc., Ing. F. Kissovi C.Sc a prof. Dr. Z.Adamovi Csc. Díky patří prof. Spurné za laskavou jazykovou úpravu.

Literatura

- Ehrlich O.: Gesammelte Arbeiten, F.Himmelweit edit., Berlin-Göttingen-Heidelberg, Springer Verlag, 1957.
- Greenspan E.M., Bruckner H.W., Goldsmith M.A.: Aspects of Clinical Pharmacology, in Clinical Interpretation and Practice of Cancer Chemotherapy, E.M.Greenspan edit., Raven Press, New York, 1982.
- Drewns J.: Grundlagen der Chemotherapie, Springer Verlag, Wien - New York, 1979
- Issekutz Béla: Die Geschichte der Arzneimittelforschung. Akadémiai Kiadó Budapest, 1971
- Koch R.: Die Aetiologie der Tuberkulose. Berl Klin Wocheschr, 1882; 19: 221
- Laveran M., Mesnil F.: Recherches sur le traitement et la prévention du nagana. Annales de l'Institut Pasteur, 1902; 16: 785-817
- Luria S.E., Delbruck M.: Mutations of bacteria from virus sensitivity to virus resistance. Genetics 1943; 28: 491
- Ehrlich P.: Gesammelte Arbeiten (Himmelweit, F., Hrsh). Berlin - Göttingen- Heidelberg; Springer 1957
- Ehrlich P., Hata : Die experimentelle Chemotherapie der Spirillosen, Springer, Berlin, 1910
- Domagk G.: Ein Beitrag zur Chemotherapie der Bakteriellen Infektionen. Dtsch med Wocheschr 1935; 61: 250-253
- Colebrook L., Kenny M.: Treatment of human puerperal infections, and of experimental infection in mice, with Prontosil. Lancet 1936; I: 1279-1286
- Tréfouel J., Tréfouel J., Schwarz M. et al.: Activité du p-aminophényl sulfamide sur les infections streptococciques expérimentales de la souris et du lapin. C.R. Soc.Biol, 1935; 120: 756-758
- Fuller A.T.: Is p-aminobenzenesulphonamide the active agent in Prontosil therapy? Lancet, 1937; I: 194 - 477
- Pasteur L., Joubert J.: Charbonne et septicémie. C.R.. Acad Sci (Paris) 1877; 85: 101-115
- Fleming A.: On the antibacterial action of cultures of a penicillium with special references to their use in the isolation of B. influenzae. Brit J Exp Pathol 1929; 10: 226
- Dubos R.: Studies on a bactericidal agent extracted from a soil bacillus, I. Preparation of the agent. Its activity in vitro. J exp med 1939; 10: 1 - 10
- Chain E., Florey H.W., Gardner A.D. et al.: Penicillin as chemotherapeutic agent. Lancet 1940; 2: 226
- Schatz A., Bugie E., Waksman S.A.: Streptomycin, a substance exhibiting antibiotic activity against Gram-positive and Gram-negative bacteria. Proc Soc exp Biol (N.Y.), 1944; 55: 66
- Reese R.E., Betts R.F.: Antibiotic use. In: A Practical Approach to Infections Diseases, Third edit., R.E. Reese, R.F. Betts edits., Little, Brown and Co, Boston, Toronto, London, 1983.
- Levitz S.: Aspergillosis, Infect Dis Clin North Am 1989; 3: 1
- Domagk G., Behnisch R., Mietzsch F et al.: \leq Über eine neue, gegen Tuberkel-bazillen in vitro wirksame Verbindungsklasse. Naturwissenschaften, 1946; 33:315
- Hamre D., Berstein J, Donovick R.: Activity of p-aminobenzaldehyde, 3-thiosemicarbazone in the chick embryo and in the mouse. Proc Soc Exp Biol (N.Y.)1950; 73: 275-278
- Bauer D.J., St.Vincent L., Kempe C. et al.: Prophylactic treatment of smallpox contacts with A-methyl-isatin b-thio-semicarbazone, Lancet 1963; II:494-496
- Oxford J.S., Galbraith A.: Antiviral activity of amantadine: A review of laboratory and clinical data. Pharmacol Ther 1980; 11: 137
- Patriarca P.A.: New Options for Prevention and Control of Influenza, JAMA, 1999; 282 :75-77.
- Coley W.B.: The treatment of inoperable sarcoma with the mixed toxins of erysipelas and bacillus prodigiosus: Immediate and final results in 140 cases. JAMA 1898; 31: 389 - 395
- Skipper H.E., Schabel F. Jr., Wilcox W.S.: Experimental evaluation of potential anticancer agents. XIII. On the criteria and kinetics associated with potential curability of experimental leukemia. Cancer Chemoth Rep 1964; 35: 2 - 12
- Goldie J.H., Coldman A.J.: A mathematical model for relating the drug sensitivity of tumor to their spontaneous mutation rate. Cancer Treat Rep 1979; 63: 1727-1733
- Norton L.: The Norton-Simon Hypothesis, in: The Chemotherapy Source Book, Michael C.Perry editor, Williams and Wilkins, Baltimore 1997; 43 - 61