

Komplexní sloučeniny platiny a léčba nádorových onemocnění

Zuzana Rychvalská

Bakalářská práce
2013



Univerzita Tomáše Bati ve Zlíně
Fakulta technologická

Univerzita Tomáše Bati ve Zlíně
Fakulta technologická
Ústav inženýrství polymerů
akademický rok: 2012/2013

ZADÁNÍ BAKALÁŘSKÉ PRÁCE

(PROJEKTU, UMĚLECKÉHO DÍLA, UMĚLECKÉHO VÝKONU)

Jméno a příjmení: **Zuzana RYCHVALSKÁ**
Osobní číslo: **T09601**
Studijní program: **B2808 Chemie a technologie materiálů**
Studijní obor: **Chemie a technologie materiálů**
Forma studia: **kombinovaná**

Téma práce: **Komplexní sloučeniny platiny a léčba nádorových onemocnění**

Zásady pro vypracování:

- 1. Definice, rozdělení a možnosti léčby nádorových onemocnění.**
- 2. Vývoj, struktura a význam platinových komplexů obecně.**
- 3. Využití, vlastnosti a mechanismus účinku cisplatiny, karboplatiny, oxaliplatiny.**
- 4. Závěrečné zhodnocení výhod sloučenin platiny a jejich další vývoj.**

Rozsah bakalářské práce:

Rozsah příloh:

Forma zpracování bakalářské práce: **tištěná/elektronická**

Seznam odborné literatury:

1. Keppler, B.K., (ed.) (1993) Metal Complexes in cancer chemotherapy, UCH, Weiheim.
2. Rosenberg, B., Lippert, B. (1999) Cisplatin—Chemistry and Biochemistry of leading anticancer drug, Wiley-VCH, Zurich, 3–30.
3. Drobník, J. (1983) Cancer. Chemother. Pharmacol, 145–153.
4. Klener, P. (1996) Remedia Compendium, Suchopár, J. (ed.) Panax, Praha.

Vedoucí bakalářské práce:

Ing. Michal Kovář

Ústav chemie

Datum zadání bakalářské práce:

11. února 2013

Termín odevzdání bakalářské práce:

31. května 2013

Ve Zlíně dne 11. února 2013


doc. Ing. Roman Čermák, Ph.D.
děkan




doc. Ing. Roman Čermák, Ph.D.
ředitel ústavu

Příjmení a jméno: *Rychrabal Kuzana*

Obor: *CHTM*

PROHLÁŠENÍ

Prohlašuji, že

- beru na vědomí, že odevzdáním diplomové/bakalářské práce souhlasím se zveřejněním své práce podle zákona č. 111/1998 Sb. o vysokých školách a o změně a doplnění dalších zákonů (zákon o vysokých školách), ve znění pozdějších právních předpisů, bez ohledu na výsledek obhajoby¹⁾;
- beru na vědomí, že diplomová/bakalářská práce bude uložena v elektronické podobě v univerzitním informačním systému dostupná k nahlédnutí, že jeden výtisk diplomové/bakalářské práce bude uložen na příslušném ústavu Fakulty technologické UTB ve Zlíně a jeden výtisk bude uložen u vedoucího práce;
- byl/a jsem seznámen/a s tím, že na moji diplomovou/bakalářskou práci se plně vztahuje zákon č. 121/2000 Sb. o právu autorském, o právech souvisejících s právem autorským a o změně některých zákonů (autorský zákon) ve znění pozdějších právních předpisů, zejm. § 35 odst. 3²⁾;
- beru na vědomí, že podle § 60³⁾ odst. 1 autorského zákona má UTB ve Zlíně právo na uzavření licenční smlouvy o užití školního díla v rozsahu § 12 odst. 4 autorského zákona;
- beru na vědomí, že podle § 60³⁾ odst. 2 a 3 mohu užít své dílo – diplomovou/bakalářskou práci nebo poskytnout licenci k jejímu využití jen s předchozím písemným souhlasem Univerzity Tomáše Bati ve Zlíně, která je oprávněna v takovém případě ode mne požadovat přiměřený příspěvek na úhradu nákladů, které byly Univerzitou Tomáše Bati ve Zlíně na vytvoření díla vynaloženy (až do jejich skutečné výše);
- beru na vědomí, že pokud bylo k vypracování diplomové/bakalářské práce využito softwaru poskytnutého Univerzitou Tomáše Bati ve Zlíně nebo jinými subjekty pouze ke studijním a výzkumným účelům (tedy pouze k nekomerčnímu využití), nelze výsledky diplomové/bakalářské práce využít ke komerčním účelům;
- beru na vědomí, že pokud je výstupem diplomové/bakalářské práce jakýkoliv softwarový produkt, považují se za součást práce rovněž i zdrojové kódy, popř. soubory, ze kterých se projekt skládá. Neodevzdání této součásti může být důvodem k neobhájení práce.

Ve Zlíně *14.5.2013*

Rychrabal Kuzana

¹⁾ zákon č. 111/1998 Sb. o vysokých školách a o změně a doplnění dalších zákonů (zákon o vysokých školách), ve znění pozdějších právních předpisů, § 47 Zveřejňování závěrečných prací:

(1) Vysoká škola nevydávalečně zveřejňuje disertační, diplomové, bakalářské a rigorózní práce, u kterých proběhla obhajoba, včetně posudků oponentů a výsledku obhajoby prostřednictvím databáze kvalifikačních prací, kterou spravuje. Způsob zveřejnění stanoví vnitřní předpis vysoké školy.

(2) Disertační, diplomové, bakalářské a rigorózní práce odevzdané uchazečem k obhajobě musí být též nejméně pět pracovních dnů před konáním obhajoby zveřejněny k nahlížení veřejnosti v místě určeném vnitřním předpisem vysoké školy nebo není-li tak určeno, v místě pracoviště vysoké školy, kde se má konat obhajoba práce. Každý si může ze zveřejněné práce pořizovat na své náklady výpisy, opisy nebo rozmnoženiny.

(3) Platí, že odevzdáním práce autor souhlasí se zveřejněním své práce podle tohoto zákona, bez ohledu na výsledek obhajoby.

²⁾ zákon č. 121/2000 Sb. o právu autorském, o právech souvisejících s právem autorským a o změně některých zákonů (autorský zákon) ve znění pozdějších právních předpisů, § 35 odst. 3:

(3) Do práva autorského také nezasahuje škola nebo školské či vzdělávací zařízení, užije-li nikoli za účelem přímého nebo nepřímého hospodářského nebo obchodního prospěchu k výuce nebo k vlastní potřebě dílo vytvořené žákem nebo studentem ke splnění školních nebo studijních povinností vyplývajících z jeho právního vztahu ke škole nebo školskému či vzdělávacího zařízení (školní dílo).

³⁾ zákon č. 121/2000 Sb. o právu autorském, o právech souvisejících s právem autorským a o změně některých zákonů (autorský zákon) ve znění pozdějších právních předpisů, § 60 Školní dílo:

(1) Škola nebo školské či vzdělávací zařízení mají za obvyklých podmínek právo na uzavření licenční smlouvy o užití školního díla (§ 35 odst. 3). Odpírá-li autor takového díla udělit svolení bez vážného důvodu, mohou se tyto osoby domáhat nahrazení chybějícího projevu jeho vůle u soudu. Ustanovení § 35 odst. 3 zůstává nedotčeno.

(2) Není-li sjednáno jinak, může autor školního díla své dílo užít či poskytnout jinému licenci, není-li to v rozporu s oprávněnými zájmy školy nebo školského či vzdělávacího zařízení.

(3) Škola nebo školské či vzdělávací zařízení jsou oprávněny požadovat, aby jim autor školního díla z výdělku jim dosaženého v souvislosti s užitím díla či poskytnutím licence podle odstavce 2 přiměřeně přispěl na úhradu nákladů, které na vytvoření díla vynaložily, a to podle okolností až do jejich skutečné výše; přitom se přihlídí k výši výdělku dosaženého školou nebo školským či vzdělávacím zařízením z užití školního díla podle odstavce 1.

ABSTRAKT

Nádorová onemocnění jsou v dnešní populaci velice častá a způsobují i úmrtí jedince, u kterého se rakovina projeví. Proto je důležité vědět, jak se zhoubné nádory vyvíjí, rostou a jakým způsobem se dají léčit. A to i přes to, že některé druhy léčby mají vedlejší účinky. Jednou z léčebných metod je chemoterapie, kde se užívají definované chemické sloučeniny, zvláště alkylační látky. Do této skupiny patří hlavně komplexní sloučeniny platiny. Nejznámější z těchto komplexů je cisplatina a její dva analogy karboplatina a oxaliplatina. U těchto tří jsou známy i mechanismy vazby na DNA a vedlejší účinky.

Klíčová slova:

Nádorová onemocnění, cytostatika, alkylace, cisplatina, karboplatina, oxaliplatina

ABSTRACT

Malignant diseases are very common today population and even cause death of the individual, at which the cancer occurs. It is therefore important to know how cancer develops, grows and how they can be treated. And despite the fact that some treatments have side effects. One of the chemotherapy treatments, which use defined chemical compounds, especially alkylating agents. This group includes mainly complex compounds of platinum. The best known of these complexes as cisplatin and carboplatin its two analogues and oxaliplatin. For these three mechanisms are known as DNA binding and side effects.

Keywords:

Cancer, cytostatics, alkylation, cisplatin, carboplatin, oxaliplatin

Na tomto místě bych ráda poděkovala všem, kteří přispěli k dokončení mé bakalářské práce. Především děkuji svému vedoucímu panu Ing. Kovářovi za odborné vedení a pomoc při vypracování této práce.

Prohlašuju, že odevzdaná verze bakalářské/diplomové práce a verze elektronická nahraná do IS/STAG jsou totožné.

Motto:

Nejlepší část vzdělání je ta, kterou člověk získal sám.

Walter Scott

OBSAH

ÚVOD	9
1. VYSVĚTLENÍ ZÁKLADNÍCH POJMŮ	10
2. CHARAKTERISTIKA NÁDOROVÝCH ONEMOCNĚNÍ	11
2.1 NÁDOROVÝ RŮST	11
2.2 TYPOLOGIE NÁDORŮ	13
2.3 NÁDORY MALIGNÍ A BENIGNÍ	14
3. MOŽNOSTI LÉČBY NÁDOROVÝCH ONEMOCNĚNÍ	16
3.1 CHIRURGICKÁ LÉČBA	16
3.2 RADIOTERAPIE	17
3.3 CHEMOTERAPIE	18
3.4 HORMONÁLNÍ LÉČBA	20
3.5.1 Pasivní imunoterapie.....	21
3.5.2 Aktivní imunoterapie	21
3.6 IMUNOMODULAČNÍ LÉČBA	22
3.7 CÍLENÁ LÉČBA	22
4. NEŽÁDOUCÍ ÚČINKY PROTINÁDOROVÉ LÉČBY	23
5. CYTOSTATIKA	26
5.1 ALKYLAČNÍ LÁTKY	29
5.2 KOMPLEXNÍ SLOUČENINY PLATINY	30
5.2.1 Reakce komplexních sloučenin platiny s DNA.....	30
5.2.2 Cisplatina.....	31
5.2.2.1 Mechanismus účinku cisplatiny.....	33
5.2.2.2 Syntéza cisplatiny	34
5.2.2.3 Nežádoucí účinky cisplatiny.....	35
5.2.3 Karboplatina	35
5.2.3.1 Mechanismus účinku karboplatiny	36
5.2.3.2 Syntéza karboplatiny	37
5.2.3.3 Nežádoucí účinky karboplatiny	37
5.2.4 Oxaliplatina	37
5.2.4.1 Mechanismus účinku oxaliplatiny	39
5.2.4.2 Syntéza oxaliplatiny	39
5.2.4.3 Nežádoucí účinky oxaliplatiny	40
6. ZÁVĚR	41
POUŽITÁ LITERATURA	42
SEZNAM OBRÁZKŮ	46
SEZNAM TABULEK	47

ÚVOD

Onemocnění rakovinou se v dnešní době stává velice závažným a častým onemocněním a způsobuje jednu z nejčastějších příčin úmrtí člověka. Dnešní onkologický výzkum se proto zabývá stovkami látek, které by mohly v budoucnu sloužit jako účinné léky, jež by neměly negativní vedlejší účinky. Látky využívané k léčbě tohoto onemocnění se nazývají cytostatika a jednou ze skupin, kterým bude věnována větší pozornost, jsou alkylační látky.

Mezi alkylační látky patří komplexní sloučeniny platiny a ty představují významnou skupinu protinádorových léčiv, které jsou v dnešní době hodně rozšířené. Jejich historie se odvíjí od šedesátých let minulého století, kdy byla objevena inhibice dělení bakteriálních buněk pod vlivem cisplatinu.

Za posledních třicet let bylo objeveno popřípadě vytvořeno mnoho sloučenin s protirakovinnými vlastnostmi. Mnohé z těchto látek byly objeveny na základě znalostí získaných během dlouhého výzkumu. Cisplatinu dala vzniknout dvěma analogům, karboplatině a oxaliplatině. Důležité je, že oxaliplatinu má snad méně vedlejších účinků než původní cisplatinu. Každá z těchto sloučenin modifikuje DNA a pozastavuje množení nádorových buněk.

Cílem této bakalářské práce bylo vyhledat, shromáždit a utřídit publikované informace o nádorových onemocněních a cytostaticích, se zaměřením na komplexní sloučeniny platiny – cisplatinu, karboplatinu a oxaliplatinu.

1. VYSVĚTLENÍ ZÁKLADNÍCH POJMŮ

Rakovina – nádorové onemocnění. Název vychází z latinského slova *cancer*, což v češtině znamená rak.

Incidence nádoru – frekvence nově vzniklých onemocnění v dané populaci v určitém časovém období, zpravidla v jednom kalendářním roce.

Letalita – smrtnost – je to poměr počtu zemřelých k celkovému počtu nemocných u dané choroby.

Prevalence – odhadovaný počet nemocných se zhoubným nádorovým onemocněním, kteří žijí k určitému časovému okamžiku v určité populaci.¹

Benigní nádor – nezhooubný nádor. Jeho růst je pouze expanzivní a pomalý. Zůstávají ohraničené, jsou často vazivově opouzdrěné a na okolí působí většinou pouze tlakem.

Maligní nádor – jsou to zhoubné nádory. Na rozdíl od benigních rostou agresivně a jsou neohraničené. Změny povrchu buněk vedou i k získání větší motility (pohyblivosti) nádorové buňky, a tím k usnadnění prostupu hostitelskou tkání a dalšímu šíření.²

Radioterapie – léčba ionizujícím zářením.

Chemoterapie – bývá označována také jako internistická léčba, spočívá v podávání látek definované chemické struktury, přirozeného nebo syntetického původu. Patří zde adjuvantní a neadjuvantní chemoterapie, dále pak využívání cytostatik.

Imunoterapie – léčebná metoda, jejímž cílem je obnovit porušenou funkci protinádorové imunity a zapojit jí do léčby zhoubného nádorového onemocnění.

Imunomodulační léčba – je podpora imunitních mechanismů v nejrůznějších etapách imunitní reakce.

Cytostatika – látky tlumící růst tkání s vysokou proliferační rychlostí.

Cisplatina – planární molekula, v níž jsou koordinačně vázány na dvojmocnou platinu dvě aminokyseliny a dvě molekuly chlóru.

Karboplatina – vzniká dalším vývojem cisplatiny a vstupuje do téhož mechanismu biologické aktivity.

Metalothionein - jedná se o nízkomolekulární (6-10 k Da) na cysteiny bohaté proteiny, které neobsahují žádné aromatické aminokyseliny.³

2. CHARAKTERISTIKA NÁDOROVÝCH ONEMOCNĚNÍ

V lidském organismu neustále probíhají procesy tvorby a obnovy buněk, čímž se zabezpečuje udržování struktury a funkce buněk, tkání, orgánů a celého organismu. Celý tento proces je kontrolovaný geneticky, geny tedy regulují růst, proliferaci, ale i zánik starých a poškozených buněk. Součástí této genetické výbavy je apoptóza neboli geneticky regulovaná smrt buňky. Proces apoptózy zahrnuje proapoptické a antiapoptické mechanismy, které jsou za normálních okolností v rovnováze. V případě že dojde k poruše těchto mechanismů, může dojít k nesmrtelnosti buňky a dochází ke vzniku nádorů popřípadě nádorových onemocnění.⁴

Nádorová onemocnění patří ke druhé nejčastější příčině úmrtí. Česká republika patří z hlediska epidemiologie zhoubných nádorů mezi nejzatíženější státy Evropy i světa. Všechny novotvary vykazují úhrnnou incidenci téměř 518 osob na sto tisíc obyvatel, mortalita činí více než 262 úmrtí na sto tisíc obyvatel. Mezi nejčastější diagnózy v České republice patří karcinom tlustého střeva a konečníku, zhoubné nádory plic, karcinom prsu u žen a karcinom prostaty u mužů.⁵

2.1 NÁDOROVÝ RŮST

Nádory se vyvíjejí hromaděním mutací, představují genetickou nemoc a vznikají v důsledku patologických změn i informací, kterou nese DNA. Od jiných genetických nemocí se liší tím, že s vývojem nádorů souvisí především somatická mutace, tedy mutace, které se projevují v jednotlivých tělních buňkách, na rozdíl od vrozených mutací, které jsou v buňkách zárodečné linie a dávají vznik mnohobuněčnému organismu.⁶

Podstatou růstu je buněčná proliferace, která se vymyká zákonitostem zdravých tkání. Odlišné vlastnosti nádorových buněk jsou důsledkem genetických abnormalit, na jejichž vyvolání se mohou podílet tyto faktory:

- Fyzikální kancerogeny – patří mezi ně především ionizující záření a neionizující záření (ultrafialové záření UV). Oba typy záření jsou přirozenou součástí našeho životního prostředí. Toto přirozené záření má svůj původ v zemském podloží, kde trvale dochází k radioaktivnímu rozpadu. Dále se objevuje ve slunečním a kosmickém záření. Existují ovšem i člověkem vytvářené zdroje záření, nukleární

zbraně, jaderné elektrárny, rentgenové nebo izotopové diagnostické metody, ozařovací léčebné přístroje a zdroje, léčebné a kosmetické zdroje UV záření. Přitom je kancerogenní účinek vázán na poškození buněčné DNA vyvolané přenosem energie na tuto cílovou molekulu. Tento přenos energie může navodit excitací nukleotidových bází v DNA a vést k jejímu přímému poškození, nejčastěji ve formě chromozomálních zlomů nebo vede k ionizaci, což ve vodném prostředí buňky znamená tvorbu hydroxylových a vodíkových radikálů, které vyvolávají nepřímé poškození ve formě mutací nebo zlomů. V dnešní době je potvrzeno, že některá spektra UV záření způsobují při dlouhodobé i krátkodobé intenzivní expozici vznik kožních karcinomů a pigmentových nádorů – melanomů. Prokazatelně kancerogenní účinky má ionizující záření, které způsobují leukémii, nádory prsu, žaludku, štítné žlázy a dalších lokalizací.⁷

- Chemické kancerogeny – jejich kancerogenní účinky byly poprvé popsány v 18. Století londýnským chirurgem Percivalem Pottem, který popsal zvýšený výskyt karcinomů šourku u kominíků, kteří byli vystaveni působení kouřových zplodin. Později se objevovaly další látky: aromatické aminy, amidy, polycyklické aromatické uhlovodíky, azbest, nitrosaminy, dehet, benzpyrenu, benzantracenu, hydraziny, triaziny apod. Jako kancerogeny mohou působit i látky, které obsahují určité prvky (arzen, nikl, chrom), popřípadě i některé prvky jsou samy o sobě kancerogenní. Škála těchto kancerogenů je široká, proto jsou zde uvedeny pouze ty nejznámější.⁷
- Biologické kancerogeny (např. onkogenní viry).

Mutace, které vedou ke změně normálního buněčného fenotypu v nádorový, postihují převážně dva typy genů:

- protoonkogeny,
- nádorové supresorové geny (antionkogeny).¹

Produkty uvedených genů mají významnou funkci v regulaci proliferace. Produkty onkogenů proliferaci stimulují, produkty supresorových genů ji tlumí. V proliferující nádorové populaci se počet nádorových buněk rychle zvětšuje, i když jejich generační čas (tj. délka trvání buněčného cyklu) je v porovnání se zdravými buňkami prodloužený (30 – 150 hodin).¹

Vznik nádoru můžeme rozdělit do několika stádií:

- **Iniciační stádium** představuje prvotní genetickou událost, tj. mutaci určitého kritického genu. Jde o období časově krátké, ale nevratné; iniciovaným buňkám přináší růstovou selekční výhodu. Buňka tak získává potenciál maligní transformace; v tomto stádiu se může proces zastavit.
- **Promoční stádium**, oproti iniciační fázi trvá léta, až desetiletí; postižené buňky jsou stimulovány ještě k intenzivnější proliferaci. Promoční faktory samy o sobě nejsou však schopny vyvolat maligní nádorovou transformaci, jen ji podpořit. Intenzita promočních mechanismů musí dosáhnout určitého stupně, aby byl iniciovaný klon stimulován, a naopak odstranění podpůrných faktorů může proces kancerogeneze zpomalit nebo i zastavit.
- **Stádium progresu** je charakterizováno dalším postupným nahromaděním genetických změn, jako je:
 - a) nekontrolovaný růst pro trvalou aktivaci signální transdukce růstového stimulu,
 - b) alterace kritických bodů buněčného cyklu,
 - c) deregulace DNA transkripčních faktorů.

Nádor zůstává nejprve v místě svého vzniku, ale aktivací dalších faktorů se začne šířit do nejbližšího okolí (invaze) a cestou krevního oběhu na místa vzdálená (**metastázy**). Velmi důležitou podmínkou pro růst nádoru je dostatečný přísun živin a kyslíku, který musí být zajištěn vytvořením cévního zásobení (**nádorová neoangiogeneze**).²

V počátečních fázích nádorového růstu je zpravidla generační čas nádorových buněk krátký. Pokud se proliferace účastní všechny buňky v populaci, zdvojnásobí se i objem nádoru. Růstová frakce (poměr proliferujících buněk neproliferujícím) se v tomto případě rovná 100% a růst má exponenciální charakter.¹

2.2 TYPOLOGIE NÁDORŮ

Většina nádorů je pojmenována dle orgánu, ve kterém se vyskytují, nebo buněk, ze kterých pochází. Jsou rozděleny do těchto kategorií:

- **Karcinom** – zhoubný nádor, který vychází z epitelových tkání. Jedná se o nádory tkání ektodermálního a entodermálního původu.

- Sarkom – je zhoubný nádor pojivové tkáně (kosti, chrupavky, svaly, tuk, cévy apod.)
- Leukemie – zhoubný nádor, který se vytváří v kostní dřeni a způsobuje tvorbu maligních bílých krvinek (většinou leukocytů) vstupujících do krevního řečiště, dále je potlačena normální krvetvorba.
- Lymfom – nádory, které vychází z lymfocytů (podskupina buněk bílých krvinek), jež se projevují jako solidní nádor vycházející z lymfatických uzlin.
- Myelom – nádory, jež vznikají z plazmatických buněk (buňky bílých krvinek). Z plazmatických buněk se stávají buňky myelomové, které postihují kostní dřeň.
- Nádory centrálního nervového systému – tvoří se v mozkových a míšních tkáních.⁸

2.3 NÁDORY MALIGNÍ A BENIGNÍ

Benigní nádory rostou expanzivně, odtlačují okolní tkáně, ale nepronikají do něj. Naopak maligní nádory (zhoubné) nádory na rozdíl od benigních rostou agresivně a jsou nepřesně ohraničené. Změny v povrchové struktuře maligních buněk způsobují i změnu reaktivity při kontaktu s jinými buňkami, a to zapříčiňuje propagaci tkáňových štěrbin - infiltrativní růst. Přítomnost proteáz a dalších enzymů na jejich povrchu vede při proliferaci k destrukci okolních tkání - invazivní růst, který je často provázen krvácením z narušených cév. K neohraničenosti přispívá i snížená kohezivita mezi maligními buňkami a snížená adhezivita nádorových buněk ke tkáňovým membránám. Změny povrchů vedou i k získání větší motility nádorové buňky, a tím k usnadnění prostupu hostitelskou tkání.² Další velmi charakteristickou vlastností maligního nádoru je nádorový rozsev - metastazování. Metastazování nádoru je vytváření dceřiných patologických ložisek v místech vzdálených od primárního nádoru. Celý proces probíhá ve třech fázích. První fází je uvolnění nádorových buněk z primárního nádoru histolytickými faktory agresivního růstu (např. enzymy schopné uvolnit nádorové tkáně), ale i mechanickými vlivy (např. intratumorózní tlak). Druhá fáze je představována transportem nádorových buněk na nové místo. Třetí fází je etablování uvolněných a transportovaných nádorových

buněk na novém místě. Tato fáze je pro výsledný nádorový rozsev nejpodstatnější a její úspěšnost je, stejně jako u obou předchozích, dána faktory nádorové buňky i faktory hostitelskými.⁹ Zhoubné nádory dále rozdělujeme podle histologického stupně malignity (tzv. grading). Grading se opírá především o rozpoznání stupně diferenciacie (podobnost nádorové tkáně s tkání, ze které nádor vycházel). Podle histologického principu rozlišujeme tyto základní skupiny nádorů: epitelové nádory, mezenchymové nádory, neuroektodermální nádory, smíšené nádory, teratomy, nádory ze zárodečných buněk a jiné (např. nádor placenty).⁴

Dalším důležitým pojmem jsou: „Nádorové markery jsou definovány jako laboratorně prokazatelné změny v biologických tekutinách, tkáních nebo buňkách, pomocí kterých je možno prokázat – riziko vzniku, přítomnost, prognózu, účinnost (škodlivost) terapie, vznik metastáz nebo reziduální choroby nádorového onemocnění“.¹⁰

Nádorovým markerem rozumíme chemickou substanci přítomnou v nádoru, produkovanou nádorem nebo hostitelem jako odpověď na přítomnost tumoru. Zmíněná substance se u zdravého jedince nevyskytuje nebo jen v menší koncentraci, než je tomu v přítomnosti nádoru. Přítomnost této chemické substance lze využít k diferenciaci nádoru od normální tkáně během histologického vyšetření. Její přítomnost v plazmě nebo jiných krevních tekutinách signalizuje přítomnost tumoru, navíc její koncentrace je přímo úměrná velikosti nádoru. V případě vyléčení tato substance vymizí.¹¹

Statistická charakteristika markerů:

- Diagnostická senzitivita – určuje se ve skupině nemocných a je definována jako poměr počtu pozitivních nálezů v souboru nemocných k celkovému počtu vyšetřovaných nemocných.
- Diagnostická specificita – určuje se ve skupině zdravých lidí a definuje se jako poměr pozitivních nálezů u všech vyšetřovaných zdravých.
- Analytické metody – stanovují se komerčními analytickými testy.
- Závislost hranice fyziologických a patologických hodnot – koncentrace markerů se obvykle pohybuje ve velmi nízkých koncentracích (mikrogramy, nanogramy/litr). Analytické metody proto musí být velice sofistikované, aby tyto nízké hodnoty dokázaly stanovit.¹¹

3. MOŽNOSTI LÉČBY NÁDOROVÝCH ONEMOCNĚNÍ

Léčba nádorových onemocnění je velice složitá, nákladná a klade vysoké nároky na pacienta i ošetřující personál. Komplikovanost léčby vyplývá hlavně z heterogenity nemocí s různým biologickým chováním a nejednotnou patogenezi. Účinnost léčby lze zvýšit racionální léčebnou taktikou a kombinací různých léčebných metod, tj. multimodální léčbou. Problémem je, že metody používané v praxi nemají selektivní účinek na nádorovou tkáň a léčba tak bývá pravidelně provázená nežádoucími účinky, kterým je třeba čelit **podpůrnou léčbou**. Podpůrná léčba upravuje i četné průvodní příznaky nádorového onemocnění a je tedy neoddělitelnou součástí komplexní léčby. Při vzniku rezistence vůči standardní léčbě nebo při trvající progresi navzdory léčbě je jediným racionálním přístupem symptomatická léčba, která odstraňuje a zmírňuje příznaky onemocnění a zlepšuje kvalitu života nemocného. ¹

3.1 CHIRURGICKÁ LÉČBA

Při léčbě naprosté většiny zhoubných nádorů se využívá takzvaná chirurgická terapie, předpokladem vyléčení je totiž operativní odstranění nádoru. Tato léčba je zmiňovaná jako první, protože i v historii stála chirurgie v první linii v boji se zhoubnými nádory. Již v egyptských papyrech je popisována destrukce rakoviny prsu. ¹

Léčba klade vysoké nároky na přesnou diagnózu: na typizaci a určení stádia maligního nádoru, což je podmínkou pro stanovení léčebného postupu. Maligní nádor by proto měl být před zahájením léčby mikroskopicky otevřen a následně by měl být určen histologický typ (typing) a stupeň diferenciacie (grading) nádoru. Jsou využívány různé metody biopsie, nejčastěji biopsie velmi tenkou jehlou, punkční biopsie silnější jehlou nebo jehlou tru-cut. ¹²

V onkologii rozeznáváme tyto chirurgické postupy:

- Kurativní operace – cílem je kompletní odstranění nádoru, provádí se jen vzácně a přichází v úvahu jen tehdy, jde-li o lokalizovanou formu solidního nádoru nebo u nádorů in situ. U nádorů s regionálními metastázemi nemá operace sama o sobě

ve většině případů kurativní účinek ani při radikálním postupu umožněném dokonalou operační technikou.¹

- Paliativní operace – spočívá v tom, že odstraněním nádoru snížíme celkovou masu nádorových buněk a usnadníme účinnost jiných léčebných metod (radioterapie a chemoterapie). Přichází v úvahu jen tehdy, nelze-li primární nádor a případně jeho metastázy radikálně odstranit a zároveň neexistuje jiná varianta léčby. Užitečnost této léčby spočívá i v tom, že zmírní obtíže nemocného vyvolané tlakem rostoucího nádoru a zabrání komplikacím bezprostředně ohrožujícím život.¹²
- Radikální resekce – cílem je odstranění nádoru ve zdravé tkáni a zpravidla současné odstranění spádových mízních uzlin v jednom bloku s primárním nádorem, což zabraňuje místnímu rozsevu nádorových buněk. Dodržením tohoto principu je předpoklad pro minimalizaci vzniku lokoregionální recidivy nádoru.¹²
- Lymfadenektomie – cílem je odstranění (direkce) regionálních mízních uzlin u většiny solidních tumorů spolu s odstraněním primárního nádoru.
- Endokrinní chirurgie – je využívána u hormonálně dependentních nádorů.
- Rekonstrukční chirurgie – přispívá k částečné anatomické nebo funkční obnově orgánů poškozených předchozí protinádorovou léčbou.¹²

Samostatný chirurgický výkon lze považovat za dostačující pouze u lokalizovaných nádorů menšího rozsahu. Ve všech ostatních případech se tato léčba doplňuje ozařováním nebo chemoterapií. V určitých případech může být výhodné opačné pořadí použitých metod.¹

3.2 RADIOTERAPIE

Radioterapie je léčba ionizujícím zářením a patří mezi nejmladší obory medicíny. Při ozařování živého organismu dochází ke změnám fyzikálním, chemickým i biologickým. K fyzikálním změnám patří excitace a ionizace, k chemickým se řadí tvorba

volných radikálů nebo vytvoření stabilních chemických změn. Biologické změny nastupují ihned po chemických a jejich podstatou je snaha buněk opravit zvláště změny v DNA.¹³

Záření může být přímo ionizující, představované nabitými částicemi (protony, částice alfa, elektrony, ionty), nebo nepřímo ionizující (elektromagnetické nebo fotonové záření, neutrony). Těžištěm radioterapie je využití svazků elektromagnetického záření a elektronů. Klinické využití ostatních typů je zatím pouze předmětem studií.¹³

3.3 CHEMOTERAPIE

Chemoterapie bývá též nazývána jako internistická léčba. Spočívá v podávání látek definované chemické struktury. Tyto látky mohou být přirozeného původu nebo synteticky připravené. Mají cytotoxický účinek. Jejich účinek je však neselektivní, účinky se tedy neprojevují jen na nádorových buňkách, ale i na buňkách zdravých tkání.¹³ Podstatou protinádorového účinku chemoterapie je inhibice buněčné proliferace. Proliferující buňky se nacházejí v aktivním buněčném cyklu. Čím rychleji se buňky dělí, tím jsou citlivější k působení cytostatik. Nádorové buňky se obvykle dělí rychleji než tkáň, ze které vznikly, proto cytostatika ničí především buňky nádorové, ale zasahují i buňky zdravé, které se rychle dělí. To také vysvětluje, proč téměř pravidelným průvodním jevem při chemoterapii jsou vedlejší účinky.¹⁴

Léčbu chemoterapií s využitím cytostatik můžeme rozdělit:

- Kombinovaná chemoterapie - znamená podání dvou nebo několika chemoterapeutik. Tímto způsobem lze dosáhnout lepších léčebných výsledků. Výhodou kombinované léčby je zpomalení vzniku rezistence.
- Monoterapie – jednléková chemoterapie se používá tehdy, když by kombinovaná chemoterapie přinášela neúměrně velké riziko, dále se používá u některých hematologických malignit i u ohraničených nádorů.

- Vysokodávkovaná chemoterapie – high dose therapy, indukční, útočná cytostatická léčba se podává u malignit s horší prognózou a vyšším počtem rizikových faktorů predikujících selhání léčby.¹⁴

Cílem chemoterapie je využívat jednotlivých léčebných možností k co největší redukci nebo úplnému odstranění všech nádorových buněk. Léčbu dle jejího efektu, cíle a vztahu k chirurgické terapii dělíme.¹⁵

- Kurativní protinádorová léčba – vyléčení nemocného nebo úplné odstranění nemoci. Léčba s tímto záměrem se volí v případě, že charakter, rozsah nádoru i celkový stav dávají předpoklad pro úplné odstranění nádoru a vyléčení.
- Adjuvantní léčebné postupy jsou nejčastěji používány u těch nádorů, u nichž se předpokládá přítomnost mikrometastáz, protože ty zvyšují riziko vytvoření vzdálených metastáz a generalizaci nemoci. Adjuvantní léčba se podává s kurativním cílem, jelikož může tyto mikrometastázy zničit. Tím se prodlužuje přežití a počet vyléčených pacientů.
- Neoadjuvantní léčba se podává s cílem zmenšit primární nádor a zničit mikrometastázy. Může zlepšit proveditelnost operačního výkonu a zachovat funkce orgánu nebo tkáně. Neoadjuvantní léčba nepředstavuje standardní postup, používá se v těch indikacích, kde je prokázán její přínos.
- Nekurativní léčba také zabíjí nádorové buňky, ale nezničí je všechny. Volí se tam, kde není možnost dostupnými prostředky dosáhnout vyléčení. Důležitým faktorem je charakter a stupeň pokročilosti nádoru či nemoci, rezistence na léčbu, celkový stav pacienta a jeho ostatní závažná onemocnění, která zabraňují podání agresivní chemoterapie. Nekurativní způsob léčby může někdy vést k roky trvající remisi a prodloužit podstatně život nemocného.

Mezi kurativní a nekurativní léčbou je kontinuální přechod. Hlavním principem je zvážení přínosu léčby versus její nežádoucí účinky.¹⁵

3.4 HORMONÁLNÍ LÉČBA

Hormonální léčba se v onkologii využívá déle než chemoterapie. Původní přístupy spočívající v odstranění endokrinních žláz produkujících stimulační hormon (ablativní hormonální léčba) byla později nahrazeny podáváním hormonů s předpokládaným antagonistickým účinkem.¹³

Hormonální léky se nejčastěji užívají ve formě tablet, méně časté je podávání nitrosvalové nebo podkožní. Jedná se o léčbu dlouhodobou, která může trvat několik měsíců i let. Léčba hormonálními léky je všeobecně lépe snášena než chemoterapie.¹³

Čtyři typy hormonální léčby:

- Ablativní léčba spočívá v operativním odstranění ovarií nebo varlat (chirurgická kastrace), funkci ovarií lze utlumit i ozářením (radiační kastrace). Jinou možností je pak farmakologická kastrace, která se uskutečňuje použitím superaktivních analogů nebo antagonistů gonadoliberinů.
- Kompetitivní léčba spočívá v podání takzvaných antihormonů.
- Inhibiční léčba působí blokádu syntézy hormonu. Příkladem tohoto způsobu léčby jsou inhibitory aromatáz, které brzdí syntézu estrogenů vznikajících aromatizací nadledvinových androgenů.
- Aditivní léčba spočívá v podávání farmakologických dávek gestagenů, androgenů i estrogenů. Mechanismus účinku této léčby není dosud zcela jasný.

Hormonální léčba může být aplikovaná samostatně (metastázující karcinom prostaty), jako adjuvantní léčba (u postmenopauzujících žen s karcinomem prsu) nebo jako léčba neoadjuvantní s cílem dosáhnout předoperačně zmenšení hormonálně citlivého nádoru (u karcinomu prsu nebo u karcinomu prostaty).¹

3.5 IMUNOTERAPIE

Je to léčebná metoda, jejímž cílem je obnovit porušenou funkci protinádorové imunity a zapojit ji do léčby zhoubného nádorového onemocnění. Oproti radioterapii a chemoterapii má imunoterapie tu přednost, že je schopna ničit nádorové buňky nezávisle na jejich generačním cyklu. Buněčná populace není tudíž ničena frakcionovaně ale totálně, pokud tedy není příliš početná a pokud její buňky nesou specifický nádorový antigen. V praxi se proto uplatňuje zejména tam, kde byla hlavní nádorová masa již odstraněna jiným způsobem. Existují různé metody této léčby, ale jen některé mají praktický význam.¹³

3.5.1 Pasivní imunoterapie

Pasivní imunoterapie zahrnuje transfer *ex vivo* pomnožených autologních nebo alogenních imunokompetentních buněk, spadá zde i transplantace hematopoetických buněk. Významnou modalitou pasivní imunoterapie je použití monoklonálních protilátek.

Monoklonální protilátky nacházejí široké uplatnění především v diagnostice prvotních i metastatických ložisek. Monoklonální protilátky jsou směřovány na povrchové buněčné znaky nádorových buněk, jejich vazba na buňky exprimující příslušný povrchový antigen usnadňuje rozpoznání buňky imunologickými protinádorovými mechanismy. Dalším mechanismem účinku monoklonálních protilátek je aktivace komplementu, jehož složky pak penetrují buněčnou membránu a mají cytolytický účinek.¹³

3.5.2 Aktivní imunoterapie

Pokusem o aktivní imunoterapii byla nescifická stimulace imunitní odpovědi proti nádorovým buňkám látkami, které by vedly k polyklonální aktivaci lymfocytů. Výsledky četných klinických studií však spolehlivě neprokázaly reprodukovatelné léčebné výsledky a metoda byla opuštěna s výjimkou lokální aplikace u karcinomu močového měchýře.¹

3.6 IMUNOMODULAČNÍ LÉČBA

Jako imunomodulační léčbu chápeme v širším slova smyslu veškeré léčebné postupy zasahující do imunitního systému. Svým způsobem je imunomodulačním zásahem i antiagregační léčba kyselinou acetylsalicylovou po infarktu nebo mozkové příhodě, neboť zabráněním agregace destiček přímo zasahujeme do zánětlivé kaskády a uvolňování příslušných mediátorů a tím tlumíme nepříznivé imunitní děje, zodpovědné ve svých důsledcích za větší poškození, než způsobí samotná cévní příhoda. Imunomodulační léčbou je i antibakteriální a antivirová léčba, ale také veškerá léčba antialergická (antihistaminová i desenzibilizační), **protinádorová**, ad. K imunomodulačním lékům patří i imunosupresiva, tedy látky potlačující imunitní reakce a také přípravky s obsahem imunoglobulinů, doplňující chybějící protilátky. Podobně je imunita ovlivňována i vakcínami a autovakcínami, navozujícími specifickou imunitu proti danému mikroorganismu nebo jeho toxinu.¹³

3.7 CÍLENÁ LÉČBA

Cílená léčba bývá často nepřesně označována jako biologická léčba. Cíleně bojkotuje nitrobuněčné pochody aktivované u nádorových buněk. Provádí se přesně chemicky definovanými látkami. Lepší označení by bylo „intracelulární chemoterapie“. Tato cílená terapeutika působí poměrně specificky na konkrétní signální proteiny či signální dráhy. Rozdělení těchto léků je obtížné a většinou vychází z úrovně signální dráhy, na kterou cílený lék působí (ligand-receptor-přenašeč-transkripční faktor).¹

4. NEŽÁDOUCÍ ÚČINKY PROTINÁDOROVÉ LÉČBY

Cílem protinádorové léčby je dlouhodobé potlačení nemoci, často jde o terapii paliativní se záměrem prodloužit život a zachovat jeho kvality. U léčby nádorových onemocnění se však objevují nežádoucí účinky velmi často a nezáleží, která léčebná metoda byla použita. Například při chirurgické léčbě jsou časté různé anatomické defekty nebo funkční poruchy, rozsáhlé mutilace (amputace prsu, amputace končetiny, kolostomie) pak kladou na pacienta vysoké psychické a psychosociální nároky. Při radioterapii se dnes již tolik nežádoucích účinků nevyskytuje a to díky moderní technice, ale dříve se vyskytovala porucha krvetvorby, různé poruchy kůže, poruchy polykání apod. U hormonální a cílené léčby jsou nežádoucí účinky mírnější, ale i tak nežádoucí a projevují se kloubní bolestí, hyperplazií děložní sliznice, vyrážkami a mnohým dalším. Při chemoterapii jsou nežádoucí účinky pravidlem a vyplývá to z užívání **cytostatik**, proto je tato kapitola věnována právě chemoterapii.¹

- **Poškození krvetvorby (myelotoxicita)**

Nejčastějším důsledkem užívání **cytostatik** je útlum kostní dřeně. S přibývajícím počtem cyklů chemoterapie se postupně vyčerpává hematopoetická rezerva kostní dřeně. Poškození krvetvorby se pak posuzuje podle úbytku počtu krevních elementů v krvi.²

- **Nevolnost a zvracení**

Nevolnost a zvracení, může být příznakem samotného nádorového onemocnění, ale častěji se objevuje jako následek protinádorové léčby. Tyto symptomy život pacienta přímo neohrožují, ale vedou k celkovému oslabení organismu a dehydrataci.¹⁶ Akt zvracení má své centrum v prodloužené míše, která dostává impulsy z různých oblastí, ale po protinádorové terapii přicházejí impulsy z chemorecepční oblasti.¹

- **Gastrointestinální toxicita**

Mezi pravidelné nežádoucí účinky patří i poruchy trávicího ústrojí, mívají různé klinické příznaky a může postihnout jakoukoli část trávicí trubice. Klinickým projevem je nejčastěji mukozitida, xerostomie, hemoragické průjmy, funkční poruchy apod.¹⁶

- **Poškození kůže a kožních adnex**

Při těchto nežádoucích účincích se setkáváme nejčastěji se změnou pigmentace, akné, celulitidou nebo kožní nekrózou. Z kožních adnex jsou léčbou nejčastěji poškozeny vlasové folikuly, vzniklá alopecie je však vratná a po ukončení léčby vlasová pokrývka dorůstá.

- **Poškození plic**

Pneumotoxicita byla popsána po užívání nejrůznějších **cytostatik**, změny, které po užívání cytostatiky v plicích nastávají, bývají souhrnně nazývány jako „cytostatická plíce“. Toxické látky působí na plicní parenchym a způsobují nejčastěji intersticiální typ poškození. Nečastější známkou tohoto poškození je dráždivý kašel. ²

- **Poškození srdce**

Poškození srdce se může objevit v průběhu léčby libovolným **cytostatikem**, těsně po ní, ale také měsíce až roky po jejím ukončení. Nejčastěji se projevuje poruchou srdečního rytmu, ale mohou nastat i vážnější komplikace jako je vznik cytostatické kardiomyopatie a vývojem městnavé srdeční slabosti. ¹

- **Poškození ledvin a močového ústrojí**

Poškození ledvin při léčbě chemoterapií může být způsobeno přímo – účinkem některých **cytostatik** nebo nepřímo – jako důsledek hyperurikémie vyvolané **cytostatickou léčbou**. Přímé poškození cytostatiky může být způsobeno mechanicky (anurie) nebo toxickým působením cytostatika na ledviny. Nepřímé poškození hyperurikémií vzniká při dezintegraci nádorové tkáně. ²

- **Méně časté projevy toxicity**

Neurotoxicita je také způsobená některými cytostatiky, která způsobují poškození periferních nervů i centrální nervové soustavy. V neposlední řadě je důležité zmínit teratogenní účinky, způsobené antiproliferačním účinkem cytostatik, které pronikla placentou. Chemoterapie ovlivňuje také plodnost. Je tedy vhodné, aby pacienti plánující po ukončení léčby rodinu, podstoupili před nástupem odběr vajíček nebo spermatu. ¹⁶

Toxicita	Společná pro různé cytostatiká	Zvláštní
Bezprostřední (hodiny - dny)	nevolnost a zvracení záněty žil lokální nekrózy hyperurikémie anafylaxe renální insuficience	hemoragická cystitida (cyklofosfamid, ifosfamid) horečka, třesavka (neomycin) hypokalcémie (mitramycin) hypertenze (prokarbin) hypotenze (tenipozid) kožní reakce v místě předchozího ozáření
Časná (dny - týdny)	leukopenie trombocytopenie alopecie stomatitis průjem megaloblastóza	paralytický ileus (vinca alkaloidy) retence tekutin (estrogeny) psychóza (kortikoidy) DIC (L-asparagináza) plicní infiltráty (methotrexát) cerebelární ataxie (5-FU) ototoxicita (cisplatina)
Oddálená (týdny - měsíce)	anémie azoospermie hepatocelulární léze hyperpigmentace plicní fibróza	periferní neuropatie (vinca alkaloidy) kardiotoxicita (antracykliny) zácpa (vinkristin) Cushingův syndrom (kortikoidy)
Pozdní (měsíce, roky)	sterilita hypogonadismus sekundární malignity	katarakta (busulfá) jaterní cirhóza (methotrexát) karcinom moč. měchýře (cyklofosfamid)

Tabulka č.1: Přehled nežádoucích účinku v závislosti na čase¹⁷

5. CYTOSTATIKA

Cytostatika se nazývají také antineoplastika či protinádorová chemoterapeutika. Z hlediska chemické struktury se jedná o velice pestrou skupinu látek, které různým mechanismem zpomalují nebo zastavují růst a množení nádorových buněk.¹⁷ A vzhledem k tomu, že se zvrhlá nádorová tkáň dělí většinou velice rychle, je cytostatiky také nejvíce zasažena. Společně s ní jsou však zasaženy i jiné zdravé tkáně s vysokou frekvencí buněčného dělení. Selektivita cytostatik opravdu není specifická a způsobuje některé už výše uvedené nežádoucí účinky, proto se musí při používání všech léčiv této skupiny počítat současně s útlumem nádorové tkáně i s poruchami funkce „vyměňujících se tkání“. Mezi tyto rychle se měnící tkáně patří kostní dřeň, pohlavní žlázy, střevní sliznice a vlasové kořínky a při léčbě těhotné ženy může dojít i k poškození plodu. Dodnes nebylo dosaženo eliminace maligně zvrhlých nádorových buněk při zachování integrity buněk zdravých. Přesto lze opatrným výběrem a použitím docílit v mnoha případech nádorového bujení výrazného, přechodného zlepšení a při nádorovém onemocnění lymfatického a krvetvorného systému může dojít i k vyléčení. Nejlepších výsledku bývá dosahováno při kombinaci několika cytostatik.³

Využití protinádorových chemoterapeutik patří vedle chirurgické léčby a radioterapie patří k základním metodám nádorové terapie. Význam chemoterapie spočívá v tom, že má možnost ovlivnit procesy podmiňující vznik a rozvoj zhoubného bujení na molekulární úrovni, to znamená na stejné úrovni, na které zhoubné bujení vzniká. Pro specifický zásah do těchto procesů do zmíněných procesů je však nezbytné poznání kvalitativních rozdílů v buněčném metabolismu nádorových a zdravých buněk. Tato znalost je však stále omezená a nepostačuje k obecnějšímu využití. Klinicky využívaná cytostatika mají vyšší toxicitu vůči nádorovým buňkám, než zdravým. Tato selektivní toxicita má však charakter spíše kvantitativní než kvalitativní a z toho důvodu bývají účinkem cytostatik poškozeny i zdravé tkáně.¹⁷

Počátky chemoterapie zhoubných nádorů spadají do 40. let minulého století. Prvními významnějšími chemoterapeutiky se staly především **dušikaté yperity**. Objasněním alkylačního mechanismu pak vedlo k objevu řady dalších alkylancí,¹⁷ například objev protinádorové účinnosti cis-diammindichloroplatnatého komplexu, známého spíše pod běžně užívaným názvem cisplatina došlo náhodně, asi 125 let poté, co

byla poprvé popsána syntéza tohoto komplexu. Na Michiganské státní univerzitě se v 60. letech minulého století pokoušeli studovat biofyzikální problém o vlivu elektrického pole na růst bakterií *Escherichia coli*. Pokusy byly prováděny tak, že vědci dali do nádoby s bakteriemi v živné půdě dvě platinové elektrody a mezi ně vložili elektrické napětí. Výsledkem bylo zastavení dělení bakteriálních buněk a posléze byly identifikovány jako faktor zodpovědný za tento jev platinové koordinační sloučeniny (cisplatina a její analogy), které vznikly při elektrolytických dějích na platinových elektrodách. Hypotézu, že i dělení jiných rychle se dělících buněk, například buněk nádorových, by mohlo být také zastaveno koordinačními platnatými komplexy, se podařilo prokázat i při klinickém zkoušení. V současné době patří cisplatina a její přímý analog karboplatina k nejčastěji předepisovaným protinádorově účinným léčivům.¹⁸

Nové objevy vhodných protirakovinových látek umožnilo vysvětlení biochemických pochodů a poznání významu určitých látek pro buněčný metabolismus. Do této skupiny pak patří látky označované jako **antimetabolity**.¹⁷

Přehled cytostatik se zřetelem na dělení alkylačních látek:

1. Antimetabolity

2. Alkylační látky

- dusíkaté yperity
- deriváty N-nitrosočoviny
- komplexní sloučeniny platiny
- alkylační látky jiné struktury

3. Interkalační látky

4. Inhibitory topoisomeráz

5. Inhibitory mitózy¹⁹

Další způsob klasifikace je dle vlivu cytostatika na jednotlivé fáze buněčného cyklu nádorové buňky.

- Specifické látky působící na buněčný cyklus. Největší cytotoxický efekt probíhá v průběhu dělicí fáze buněčného cyklu. Nejúčinněji působí látky podávány v kontinuálních infuzích. Během buněčného cyklu začíná cytotoxický efekt, je vyjádřen, když se buňky pokouší o obnovu nebo dělení.

- Specifické látky nepůsobící na buněčný cyklus. Množství látek je efektivních bez ohledu na fázi buněčného cyklu. Látky podávané v bolusových injekcích jsou účinnější.²⁰

Převážná část používaných chemoterapeutik jsou látky, které byly vyvinuty na základě empirické vyhledávací metody – screeningu. Z chemického hlediska jsou velmi pestrou skupinou látek zahrnujících sloučeniny přírodního charakteru i jejich analoga a také látky syntetické.¹⁷ Při působení cytostatik se uplatňují hlavně čtyři mechanismy účinku:

1. Inhibice biosyntézy nukleových kyselin spočívá v protinádorovém účinku látek, které buď blokují enzymy, účastní se syntézy nukleových kyselin a jejich komponent. Podobné vlastnosti mají i látky, které jsou strukturálně podobné některým stavebním kamenům nukleotidů, po jejichž včlenění do nukleových bází se vytvořené nukleové kyseliny stávají nefunkčními (převážně antimetabolity).
2. Poškození struktury a funkce již hotových nukleových kyselin způsobují alkylační látky, které se váží kovalentně na DNA a způsobují denaturaci DNA a tím se znemožňuje normální transkripce. Podobné účinky mají i některé antibiotika. Do této skupiny můžeme dále zařadit i interkalační látky, které se nekovalentně navážou do dvoušroubovice DNA a znemožní přepis genetické informace.¹⁹
3. Porušení procesu mitózy – při tomto mechanismu dochází k inhibici depolymerace, což urychluje tvorbu mikrotubulů. Mitóza je narušena v G₂/M kontrolním bodě. Způsobují ji zvláště taxany a Vinca-alkaloidy.²¹
4. Zásah do syntézy proteinů (méně časté).¹⁷

U mnoha cytostatik se mechanismy účinku kombinují. U **alkylačních látek** je účinek nezávislý na buněčném cyklu, ale na rychlosti proliferace buněk. Je známo, že jejich cytostatický účinek je nejsilnější na rychle rostoucí buňky. Alkylace DNA může

vzniknout v kterékoli fázi buněčného cyklu, ale její důsledky jsou nejsilnější při syntéze DNA.¹⁹

Další významnou informací je to, že cytostatika jsou mutagenní a karcinogenní látky, a proto manipulace s nimi podléhá hygienickým předpisům. Mnohá cytostatika jsou labilní sloučeniny, a proto jsou často dodávány ve formě lyofilizované substance, které je stabilnější než substance rozpuštěná ve vodném roztoku. Stabilita cytostatik je čas, po který účinné množství cytostatik nepoklesne pod 90 %. Tato chemická nestálost je jednou z vlastností, která cytostatika odlišuje od jiných léků.¹¹

5.1 ALKYLAČNÍ LÁTKY

Do této skupiny cytostatik řadíme látky různé chemické struktury, které působí stejným mechanismem účinku – **alkylací**. Ve své chemické struktuře všechny obsahují reaktivní alkylové skupiny s relativním deficitem elektronů, které způsobují atak negativně nabitě části molekul.¹¹ Alkylace spočívá v navázání cytostatik pevnou kovalentní vazbou na nukleofilní centra různých buněčných složek. Nejvýznamnější je alkylace jaderné DNA, kdy se nepoškozuje jen její struktura, ale i funkce, což následně způsobuje inhibici buněčného dělení. Hlavním místem alkylace DNA je poloha N₇ purinové báze guaninu, ostatní báze mohou být alkylovány také, ale v menší míře.¹⁷ Důsledkem je „denaturace“ DNA.²²

Účinnost alkylačních látek je úměrná jejich afinitě k nukleofilním centrům buněk. Projevuje se v reakcích s anorganickými nebo organickými anionty s –SH a –NH₂ skupinami, s imidazolovým kruhem a podobně. Alkylace postihuje purinové složky nukleových kyselin, alkyluje se atom dusíku v poloze 7 a imidazolový kruh se otevře za vzniku 2,6- diamino-5-alkylformamido-4-oxo-dihydro-pyrimidinu. V praxi se nejčastěji používají alkylační činidla s dvěma nebo více alkylačními skupinami. Změny v DNA se mohou v průměru následujících dělení upravit, ale mohou mít i ireverzibilní charakter a způsobit trvalou poruchu v genetickém kódu DNA vzhledem k tomu, že blokováním guaninových struktur se změní i pořadí nukleotidů ve vlákně spirály.²³

Dusíkaté yperity – jsou dusíková analoga yperitu, bis (2-chlorethyl) metylaminu, které byly za 1. světové války používány jako zpuchýřující bojová látka. V současnosti se

používané yperity vyznačují selektivnější toxicitou a praktické využití má hlavně **chlorambucil**¹⁷.

Deriváty N-nitrosomočoviny – jsou mladší skupinou alkylačních látek. Jejich jedinečnou vlastností je liposolubilita, a proto lépe pronikají hematoencefalickou bariérou.¹¹ Mezi nejužívanější patří **karmustin, lomustin a fotemustin**.¹⁷

Alkylační látky jiných struktur – do této skupiny patří dále deriváty akridinu, které charakterizuje přítomnost akridinového zbytku a alkylační působí akridinový ion, který atakuje nukleofilní centra buněk. Další skupinou alkylancí jsou estery methansulfonové kyseliny s dvojsytnými alkoholy. Používaným cytostatikem této skupiny je busfan.¹⁷

5.2 KOMPLEXNÍ SLOUČENINY PLATINY

Platina je prvkem 8. vedlejší skupiny periodického systému. Konfigurace základního stavu platiny je (Xe) 4f¹⁴ 5d⁹ 6s¹. Komplexní sloučeniny platiny se ve vodním prostředí vyskytují ve druhém (čtyř vazebném) a čtvrtém (šesti vazebném) oxidačním stupni. Mezi nejvýznamnější platinové komplexy dosud klinicky využívané řadíme cisplatinu. Dále to této skupiny patří karboplatina a oxaliplatina²⁴. Koordináční sloučeniny platiny vytvářejí můstky mezi dvěma molekulami DNA nebo i ve vláknu téže molekuly DNA. Hlavním vazebným místem je pak atom dusíku v poloze 7 purinové báze guaninu, ale jsou možné i vazby s dusíkem aminoskupiny adeninu nebo cytosinu.¹⁷

5.2.1 Reakce komplexních sloučenin platiny s DNA

Cílové místo farmakologického působení platinových cytostatik může být definováno jako místo v buňce, které je působením léčiva pozměněno a jehož modifikace vede k buněčné smrti. Existuje velké množství experimentálních důkazů, které jednoznačně určují, že hlavním cílovým místem cytostatického působení platinových komplexů je DNA. Úspěšnost komplexů platiny usmrcovat nádorové buňky je dána schopností těchto komplexů vázat se koordináční vazbou k bázím v DNA a vytvářet v ní různé typy kovalentních můstků. Nejčastěji se vyskytující můstek spojuje dvě

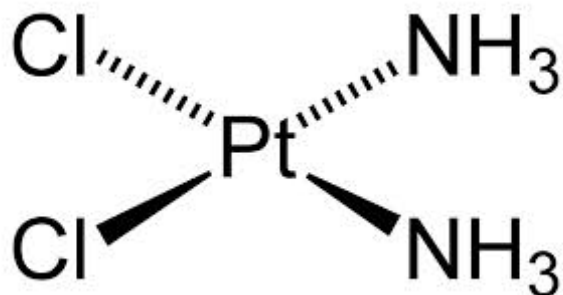
bezprostředně sousedící báze v jednom řetězci DNA, přednostně zbytky guaninu. Tyto můstky výrazným způsobem ovlivňují strukturní a další fyzikální vlastnosti DNA. Tvorba tohoto můstku je spojena s odvinutím dvojité šroubovice DNA o 13° , ohnutím podélné osy dvojité šroubovice o 32° směrem do jejího velkého žlábků, narušením vodíkových vazeb a dále se úzký žlábek DNA v místě naproti tomuto můstku rozšíří a stane se mělkým. Další důležitou vlastností těchto můstků je jejich schopnost zastavovat v místech jejich vzniku replikaci DNA, tj. pro dělení buňky klíčový proces, během kterého jsou před rozdělením buňky syntetizovány nové molekuly DNA. Na takové výrazné změny v DNA samozřejmě buňka rovněž výrazným způsobem reaguje. Bylo ukázáno, že po poškození DNA je okamžitě aktivován proces vedoucí k jeho opravě. Nejčastěji jde o tzv. excisní nukleotidovou opravu, během které je poškození vystřiženo a vystřižené místo nahrazeno novým nepoškozeným fragmentem DNA. Rychlá oprava poškození DNA by však vedla ke ztrátě cytostatického efektu, je tedy zřejmé, že existuje i další proces, který tuto opravu pozastavuje.¹⁸

5.2.2 Cisplatina

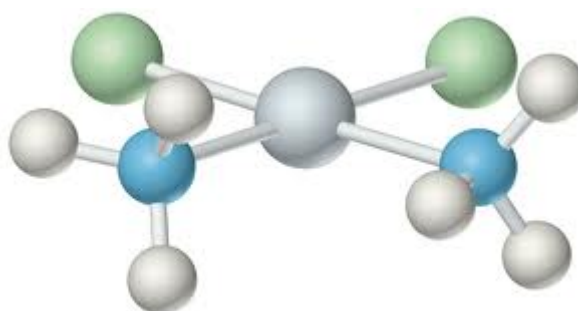
Cisplatina (obr.1a,1b) je cis-diammin-dichlorido-platnatý komplex, $\text{cis-[PtCl}_2(\text{NH}_3)_2]$ s cytostatickými účinky. Na světle a ve vodných roztocích se snadno rozkládá na méně účinné metabolity. Je silně vázána na bílkoviny, volná frakce bývá glomerulární filtrací z těla odstraňována a její dávkování je proto závislé na funkci ledvin. Terminální poločas cisplatin je 5,4 dne, během 24 hodin je z těla vyloučeno 28 % podané látky.¹⁹ Chemická struktura je jednoduchá. Je to čistě anorganická molekula složená z 11 atomů, přičemž 6 z nich jsou nejjednodušší atomy vodíku. K centrálnímu atomu platiny v druhém oxidačním stupni jsou vázány dvě skupiny NH_3 a dva atomy Cl. A právě chloridové skupiny představují reaktivní místa, což je podstatné pro chemickou reaktivitu cisplatin²⁵

Efekt cisplatin se poprvé ukázal v roce 1974 na experimentálních tumorech.²⁶ Dnes je to komerčně nejúspěšnější protinádorový preparát a je klinicky využívána s úspěšností dosahující až 90 % při léčbě nádorů urogenitálního traktu. Úspěšně je také aplikována v případě léčby malobuněčného karcinomu plic a některých nádorů hlavy a krku. V kombinaci s radioterapií je pomocí cisplatin dosahováno uspokojivých výsledků také při aplikaci proti nádorům kostí, plic, mozku, tenkého střeva a nádorům v oblasti hlavy a

krku. Přibližně 30 % všech pacientů umírajících na rakovinu má však nádory prsu, plic, konečníku či tlustého střeva, kde je terapie cisplatinou bohužel neúspěšná.²⁷



Obr.1a: Strukturální vzorec cisplatin²⁸



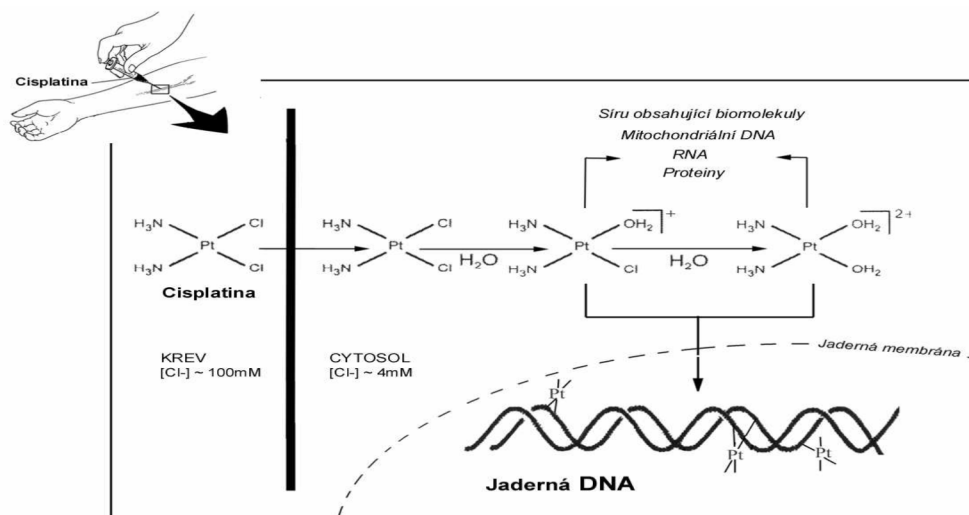
Obr.1b: 3D model cisplatin²⁹

5.2.2.1 Mechanismus účinku cisplatiny

Mechanismus účinku je podobný alkylačním cytostatikům. To znamená poškozování DNA a vznik interkalačních vazeb mezi řetězci, což zamezuje replikaci nukleových kyselin. Cisplatina je podávána nitrožilně a stává se aktivní až v intracelulárním prostředí, kde se vyskytuje menší množství chloridových iontů. V tomto prostředí pak dochází k uvolňování kovalentně vázaného atomu chlóru a vzniku nukleofilního radikálu.¹¹ Cytostatikum se naváže na purinovou bázi a dochází ke vzniku zejména vnitrořetězcových a v menší míře meziřetězcových kroslinků. Vzniklé kovalentní vazby mezi řetězci brání jejich separaci při replikaci a zároveň dochází k inhibici transkripce.

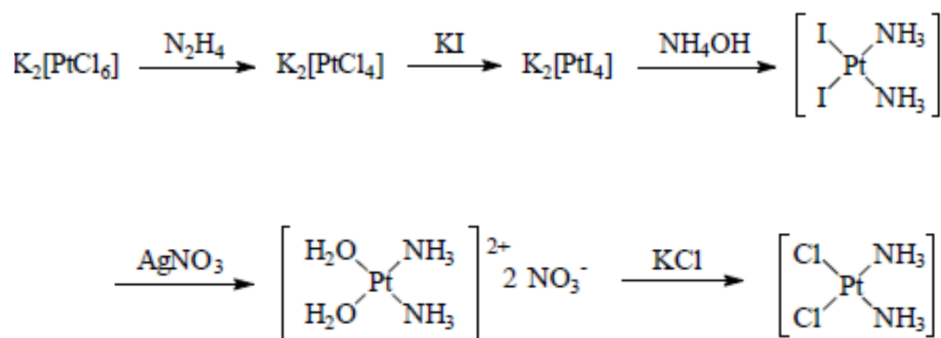
Přesto, že je cisplatina jedním z nejčastěji používaných cytostatik, její použití je limitováno zejména rezistencí a také vedlejšími účinky na organismus. Rezistence je podmíněna řadou mechanismů, které přispívají k zabránění akumulaci poškození DNA, jako je snížené vychytávání nebo zvýšené vylučování cytostatika buňkou, inaktivace prostřednictvím intracelulárních thiolů (např. glutathionu) a v neposlední řadě zvýšenou schopností buňky reparovat poškození a sníženou schopností podléhat apoptotickému procesu. Po rozpoznání poškození DNA se současně rozbíhá řada proapoptotických i antiapoptotických signálních cest, dochází k akumulaci a aktivaci řady proteinů regulujících buněčný cyklus a vedoucích k reparaci nebo k odstranění zasažené buňky a zástava buněčného cyklu umožní reparaci nukleotidovým vystřížením DNA aduktů a podpoří buněčné přežívání. V případě nekompletní opravy DNA nebo rozsáhlého poškození dojde ke spuštění apoptotického procesu.¹⁸

Před tím, než se cisplatina naváže na DNA, musí dojít k hydrolyze komplexu a odstoupení chloridových iontů. Jakmile se cisplatina dostane do krve, zůstává v neaktivní dichloro -formě díky vysoké koncentraci (100mM) chloridových iontů v krvi. Teprve po průchodu buněčnou membránou vlivem nižší koncentrace chloridových iontů (4mM) dojde k odstoupení jednoho Cl⁻ ligandu a jeho výměně za vodu. Kladně nabitý monoaqu komplex je elektrostaticky přitahován k záporně nabitě DNA v buněčném jádře. Voda je nahrazena nukleofilnějším N7 guaninu, čímž vzniká monofunkční adukt. Ve druhé fázi je hydrolyzován i druhý Cl⁻ ligand a nahrazen N7 guaninu nebo adeninu.³

Obr. 2: Mechanismus účinku cisplatiny³

5.2.2.2 Syntéza cisplatiny

Výchozí hexachloroplatičitan draselný se nejprve zredukuje hydrazinem na tetrachloroplatnatan draselný a poté se provede série výměn ligandů v koordinační sféře Pt²⁺: reakcí s jodidem draselným se připraví tetrajodoplatnatan draselný a následně působením vodného amoniaku diamokomplex. Z komplexu se reakcí s dusičnanem stříbrným připraví diamodiaquokomplex. Poslednou výměnou ligandů (vody za chloridové ionty) vznikne cisplatina.³⁰

Obr. 3: Schéma syntézy cisplatiny³⁰

5.2.2.3 Nežádoucí účinky cisplatiny

Vlastní léčba s sebou nese celou řadu doprovodných vedlejších účinků. Nejčastějšími komplikací je nefrotoxicita. Cisplatina poškozuje tubulární funkce, což se projevuje poklesem glomerulární filtrace a izolovanými poklesy magnézia, což může vést až k tetanii. Nežádoucím účinkem je i myelotoxicita, což je porušení nervových drah v míše. Dále je to periferní neuropatie a poškození sluchu, které mají kumulativní účinek. Výpadky sluchu pro vysoké tóny jsou běžné. V menší míře se pak vyskytuje i poškození zrakového nervu, kortikální slepota nebo edém papily.¹¹ Některé z těchto vlivů se daří potlačovat vhodnou volbou léčebného postupu, přesto ale představují vedlejší účinky tohoto cytostatika velká omezení při chemoterapii. Dalším problémem jsou kancerogenní a mutagenní účinky, jejichž rozsah nebyl dosud zcela prozkoumán. Právě kvůli vedlejším účinkům cisplatiny je důležité vyvinout léčivo, které by mělo stejné účinky, ale menší nežádoucí účinky.³¹

Registrované přípravky cisplatiny:

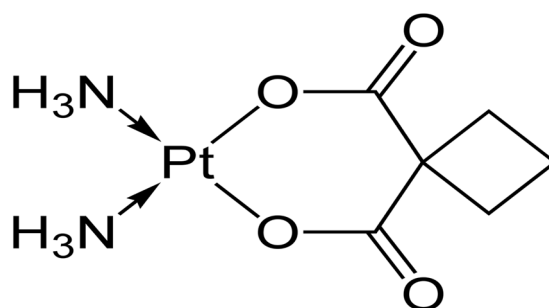
- Cisplatin Ebewe inj.
- Cisplatin Teva inf.
- Platidiam inj.
- Platidiam inj. Sicc¹¹

5.2.3 Karboplatina

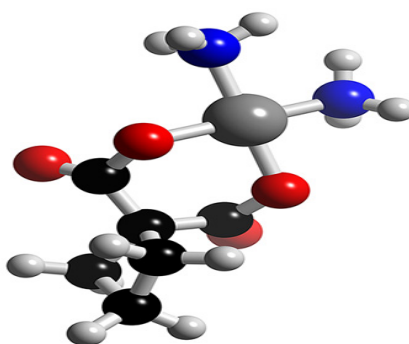
Karboplatina (Obr.4a,4b) je biologicky aktivním derivátem cis-platiny. Byla odvozena náhradou dvou snadno odstupujících chloridových skupin chelatující 1,1-cyklobutandikarboxylovou kyselinou a její systematický název je diammin [1,1-cyklobutandikarboxylato(2-)]-O,O'-platnatý komplex. Jako léčivo byla schválena v roce

1985 ve Spojeném Království a Kanadě, nedlouho poté i v USA. Porovnáním účinků cis-platiny a karboplatiny bylo dosaženo závěru, že karboplatina je lépe tolerovanou látkou³², která má mnohem menší vedlejší účinky na lidský organismus. Může tak být nemocnému podávána v mnohem vyšších dávkách než cis-platina (až 2000 mg denně),³³ ale má nižší účinnost na zárodečné nádorové buňky³² a je účinná na stejné druhy nádorových buněk jako cis-platina³⁴ Používá se především pro léčbu rakoviny hlavy, krku a jícnu.³²

Karboplatina je také mnohem stabilnější sloučeninou než cis-platina, a to především proto, že jsou ligandy uspořádány v chelátovém kruhu. Díky chelátově vázanému ligandu se méně váže na bílkoviny a tím se vylučuje v moči převážně v nezměněném stavu.³²



Obr.4a: Strukturální vzorec karboplatiny³⁵



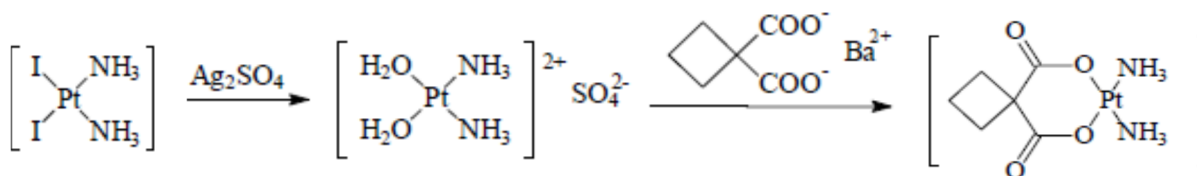
Obr.4b:3D model karboplatiny³⁶

5.2.3.1 Mechanismus účinku karboplatiny

Mechanismus účinku je shodný s cisplatinou a ve srovnání s ní má menší nežádoucí účinky¹¹.

5.2.3.2 Syntéza karboplatiny

Karboplatina se připravuje analogicky jako cisplatina. Komplex se reakcí se síranem stříbrným převede diamodiaquokomplex, který reakcí s barium-1,1-cyklobutandikarboxylátem poskytne karboplatinu (obr.5).³⁰



Obr. 5 Schéma syntézy karboplatiny³⁰

5.2.3.3 Nežádoucí účinky karboplatiny

Karboplatina je podstatně méně nefrotická, emetogenní a má i menší ototoxicitu než cisplatina³, i když je také vylučována ledvinami. Limitujícím nežádoucím účinkem karboplatiny je útlum krvetvorby. Ototoxicita a emetogenní působení je menší, ale pravidelná je alopecie. Karboplatina dále způsobuje dermatitidu, mukozidu, alergické reakce, svědění kůže a změny chuti.¹¹

Registrované přípravky karboplatiny:

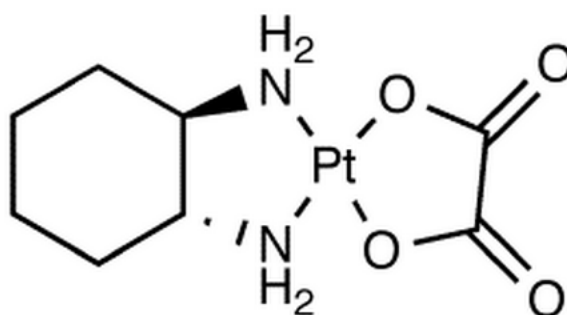
- Carboplatin-Ebewe inj.
- Carboplatina – Teva inj.
- Cycloplatin inj¹¹

5.2.4 Oxaliplatina

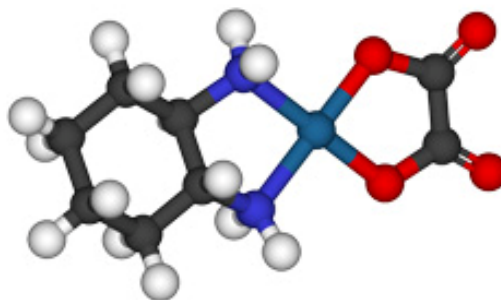
Oxaliplatina (Obr.6a,6b) je dalším analogem cis-platiny, který vznikl náhradou chloridových skupin.³⁷ Její plný název je 1R,2R-diammin-cyklohexan-oxalátplatnatý komplex.¹¹ V roce 1990 byla oxaliplatina schválena pro klinické použití na území

Evropské unie a na území Spojených Států byla schválena v roce 2002³⁷. Oxaliplatina je jako léčivo schválena i na území Asie.³⁸ Schéma přípravy je naznačeno na Obr.7.

Tato látka byla syntetizována Kidaniem na univerzitě v Nagoyi v Japonsku a její vývoj probíhal ve Francii s podporou Debiopharm Laboratories a Roger Bellon Laboratories. Poprvé byla použita na pacientech v letech 1985-1986.³⁹ Je první sloučeninou platiny, která vykazuje účinnost proti kolorektálnímu karcinomu, a to v kombinaci s 5-fluorouracilem a kyselinou listovou.³² Její účinnost oproti cis-platině je vyšší, ovšem toxicita vůči ledvinám je nižší, což bylo dokázáno v preklinických studiích prováděných *in vivo*. Bylo také potvrzeno, že nevykazuje zkříženou rezistenci s cis-platinou.³⁹ Optimální protinádorová aktivita je evidována v kombinaci oxaliplatiny s jinými protirakovinnými léčivy, jako jsou například cis-platina, gemcitabin (analog pyrimidinového nukleosidu deoxycytidinu, v němž jsou vodíkové atomy na druhém uhlíku nahrazeny atomy fluoru, používaný v chemoterapii pro léčbu malobuněčného nádoru plic⁴⁰), nebo karboplatina³² Oxaliplatina bývá užívána pro léčbu nádorů, které jsou rezistentní k působení cis-platiny.³⁷



Obr.6a: Strukturní vzorec oxaliplatiny⁴¹



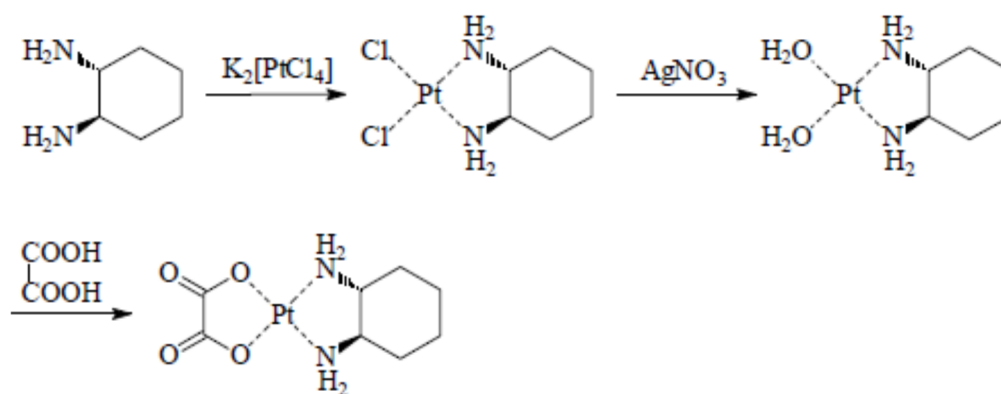
Obr.6b: 3D model oxaliplatiny⁴²

5.2.4.1 Mechanismus účinku oxaliplatinu

Cytostatický účinek oxaliplatinu a jejích aktivních derivátů je způsoben jejich vazbou na DNA. Mimo poškozování již stávající DNA brzdí tvorbu nové DNA. K tomuto efektu dále přistupuje efekt apoptózy. Oxaliplatina v organismu podléhá neenzymatické biotransformaci za vzniku četných reaktivních intermediárních metabolitů. Oxaliplatina a její deriváty jsou poměrně intenzivně vázány na bílkoviny krevní plazmy a také na erythrocyty. Terminální poločas metabolitů oxaliplatinu je devět dnů. Exkrece metabolitů probíhá dominantně močí, stolicí se vylučuje jen něco kolem 2,1% platinových derivátů.

5.2.4.2 Syntéza oxaliplatinu

Oxaliplatina se připravuje z tetrachloroplatinatanu draselného a (1R,2R)-cyklohexan-1,2-diaminu. Vzniklý dichlorokomplex se dusičnanem stříbrným převede na diaquokomplex. Ten reakcí s kyselinou šťavelovou poskytne oxaliplatinu.³⁰



Obr.7: Schéma syntézy oxaliplatinu³⁰

5.2.4.3 Nežádoucí účinky oxaliplatiny

Limitujícím nežádoucím účinkem je senzorická neuropatie, která se objevuje v několika formách. Nejčastěji vzniká dysestezie končetin, případně dysestezie v obličeji kolem úst. Tyto potíže vznikají brzy po infuzi a mizí během několika dnů. Při opakovaných cyklech léčby jsou tyto symptomy výraznější a mohou mít delší trvání.¹¹ Tato nervová porucha proto limituje dávkování tohoto druhu léčiva.³ Celkové potíže po ukončení léčby však po několika měsících vymizí. Způsobuje i nervové poruchy, které mohou způsobovat poruchy polykání. Dalším závažným nežádoucím účinkem je nevolnost a zvracení. Tyto obtíže nastávají akutně po nitrožilním podání a jsou dobře ovlivnitelné serotony. Oxaliplatina není na rozdíl od cisplatiny nefrotická a ototoxická.¹¹

6. ZÁVĚR

Zhoubná nádorová onemocnění představují celosvětový problém. Ačkoli různé nálezy dokazují, že rakovina se objevovala například už ve starém Egyptě, do popředí zájmu se dostala až v minulém století. To hlavně z důvodu, že lékařství se zabývalo více léčbou nejrůznějších závažných a smrtících onemocnění a nádorová onemocnění zůstávala opomíjena a jejich léčba byla nedokonalá. Jediná léčebná metoda, která se využívala při léčbě této nemoci, byly léčba chirurgická, i když její možnosti byly omezené. Zcela nový způsob byl objeven spolu s rentgenovými paprsky a tehdy vznikla radioterapie. Chirurgická léčba i radioterapie se stále zdokonalovaly, vyvíjely a měly méně nežádoucích účinků. Dalším důležitým objevem byla chemoterapie a využívání definovaných chemických látek k léčbě rakoviny. Rakovina je opravdu závažné onemocnění, a proto je důležité se tímto problémem zabývat. Zvláště důležité je zkoumat další možnosti protinádorových léků, které by měly cytostatický účinek a co nejmenší vedlejší účinky. Celá tato práce je zaměřená na vyhledání a zpracování informací, zabývající se touto problematikou. Práce byla zaměřena hlavně na dvě oblasti, v jedné jsou důležité informace týkající se nádorových onemocnění, druhá část se zabývá cytostatiky, zvláště pak alkylačními látkami a mezi ně patřícími komplexy platiny. Tyto sdružené informace mohou být využity i k dalším účelům.

POUŽITÁ LITERATURA

- [1] KLENER, P.: Základy klinické onkologie. Praha: Galén, 2011, 96 s. ISBN 978-80-7262-716-5
- [2] VORLÍČEK, J.: Klinická onkologie II. Brno: Vydavatelství Masarykovy univerzity, 1995, 223 s. ISBN 80-210-1257-9
- [3] LÜLLMANN H., MOHR K., WEHLING M.: Farmakologie a toxikologie, překlad 15, zcela přepracované vydání Praha: Grada Publishing, 2004, 728 s. ISBN 80-247-0836-1
- [4] HANÁČEK J., PLANK L., ET. AL.: Patologická anatomia a patologická fyziológia. Martin: Grafické studio Osveta, 2007, 286 s. ISBN 978-80-8063-241-0
- [5] DUŠEK L., MUŽÍK J.: Praktický lékař a onkologická onemocnění. Podolí i Brna: Protis spol., s. r. o., 2011, 56 s. ISBN 978-80-904650-4-6
- [6] ŠMARDOVÁ J., KOPTÍKOVÁ J., SABO A., ŠPAJDELOVÁ J., in JURDA L. et al.: Klinická a radiačná onkologia. Martin: Osveta, 2010, 768 s. ISBN 978-80-8063-302-8
- [7] KONOPÁSEK L., PETRUŽELKA L.: Klinická onkologie. Praha: Karolinum, 2003, 274 s. ISBN 80-246-0395-0
- [8] ČERNÁ, K.: Metody pro odhad celoživotního rizika zhoubných nádorových onemocnění. Brno, 2012, 58 s.
- [9] POTĚŠIL, D.: Využití elektroanalytických metod v diagnostice nádorových onemocnění. Brno, 2006, 59 s. Diplomová práce
- [10] MASOPUST, J.: Nádorové markery včera, dnes a zítra (1. část). *Labor Aktuell*(4). Miles AT, Hawksworth GM, Beattie JH, Rodilla V. 2000. Induction, regulation, degradation, and biological significance of mammalian metallothioneins. *Crit. Rev. Biochem. 2004, Mol. 35* (1):35-70.
- [11] ADAM Z., KOPTÍKOVÁ J., VORLÍČEK J.: Obecná onkologie a podpůrná léčba. Praha: Grada publishing, 2003, 788 s. ISBN 80-247-0677-6
- [12] CZUDEK S., DUDA M. in JURGA M.: Klinická a radiačná onkológia. Martin: Osveta, 2010, 68 s. ISBN 978-80-8063-302-8

- [13] DVOŘÁK P., KUBEŠ J., NEUMANOVÁ R., ODRÁŽKA K., PETERA J., ŠIMONOVÁ G., ŠLAMPA P., VOŠMIK M., ZOUHAR M. in JURGA M.: Klinická a radiační onkologie. Martin: Osveta, 2010, 768s. ISBN 978-80-8063-302-8
- [14] KLENER, P.: Klinická onkologie, první vydání. Praha: Galén, 2002, 686s. ISBN 80-7262-151-3
- [15] ABRAHÁMOVÁ J., VORLÍČKOVÁ H., VORLÍČEK J. ET AL.: Klinická onkologie pro sestry, první vydání. Praha: Grada Publishing, 2006, 328s. ISBN 80-247-1716-60
- [16] TOMÁŠEK, J.: Praktický lékař a onkologická onemocnění. Brno: Portis, 2011, 56 s. ISBN 978-80-904650-4-6
- [17] DOLEŽAL M., HARTL J., MILETÍN M., OPLETALOVÁ V., ZIMČÍK P.:
Farmaceutická chemie 4. Praha: Karolinum, 2008, 66 s. ISBN 978-80-264-1169-3
- [18] BRABEC V., KAŠPÁRKOVÁ J. Akademický bulletin Akademie věd ČR. 10/2001
- [19] HYINE, S. SPECIÁLNÍ FARMAKOLOGIE.: Protinádorová chemoterapeutika a imunomodulační látky. Praha: Karolinum, 2003, 166 s. ISBN 80-246-0656-9
- [20] BENEŠ M., HRUBÁ M, VORLÍČKOVÁ H.: Chemoterapie a ošetrovatelské diagnózy, první vydání. Brno: Masarykův onkologický ústav, 2002, 95. s.
- [21] KELNER P., KELNER P. JR.: Nová protinádorová léčiva a léčebné strategie v onkologii. Praha: Grada Publishing, 2010, 209 s. ISBN 978
- [22] BURŠÍK J., SUCHOPÁR J., ŠIMEK R., VALENTOVÁ Š.: Compendium, třetí vydání. Praha: Panax, 1999, 772 s. ISBN: 80-902126-5-4
- [23] MELICHAR B. ET AL.: Chemická léčiva, třetí přepracované vydání. Praha: Zdravotnické nakladatelství Avicenum, 1987, 980 s.
- [24] BRABEC, V.: Molekulární aspekty mechanismu protinádorového působení cisplatiny, Biophysical Chemistry 1989, s. 42-43.
- [25] BRABEC, V.: Nové možnosti v léčbě zhoubných nádorů sloučeninami platiny a ruthenia, Brabec V., Živa, 4/1998, 148-149 s.
- [26] KOCÁKOVÁ I., SOUMAROVÁ R., ŠLAMPA P ET AL.: Konkomitantní chemoradioterapie solidních nádorů. Praha: Galén, 167 s. ISBN 80-7262-276-5

- [27] VILLANI, G., LE GAC, N. T., HOFFMANN, J. S., LIPPERT, B.: Cisplatin - Chemistry and Biochemistry of the leading anticancer drug. Weinheim: Wiley-VCH, 1999, 557, s. ISBN 3-906390-20-9
- [28] Arzneistoffe von a-z, Cisplatin [online].[citace 2013-05-26]. Dostupné z <http://www.arzneistoffe.net/Cisplatin.html>
- [29] U. Porto, Faculdade de farmácia, A Císplatina [online].[citace 2013-05-26] Dostupné z <http://www.acisplatina.pt.to/>
- [30] HAMPL F., PALEČEK J.: Farmakochemie, 1. vyd. VŠCHT, Praha, 2002, 350-351 s. ISBN:80-7080-495-5
- [31] YAREMA, K. J., LIPPARD, S. J., ESIGMANN, J. M.: Nucleic Acids Research, Oxford Journals 1995, 23, 4066-4072 s.
- [32] PASETTO, L. M. et al.: Crit. Rev. Oncol. Hem. **60**, 2006, 59-75 s.
- [33] REEDIJK, J.: Chem. Commun., 1996, 801 s. (z článku 24)
- [34] WONG E., GIANDOMENICO CH. M.: Chem. Rev. **99**, 1999, s. 2415-2466
- [35] Chemistry Reference, Carboplatin [online],[citace 2013-05-26], dostupné z http://www.chemistry-reference.com/q_compounds.asp?CAS=41575-94-4
- [36] Chemistry, Structures, and 3D Molecules [online], [citace 2013-05-26], dostupné z <http://www.3dchem.com/inorganics/carboplatin.jpg>
- [37] DABROWIAK J. C.: Metals in medicine, Wiley, 2009, ISBN: 978-0-470-68196-1
- [38] GIELEN M., TIEKINK E. R. T.: Metallotherapeutic Drugs and Metal-based Diagnostic Agents, Eley, 2005, ISBN: 0-470-86403-6
- [39] DESOZIE B., MADOULET C.: Crit. Rev. Oncol. Hem. **42**, 2002, 317-325 s.
- [40] Zdravotnické noviny, (článek), [online], [citace 2013-05-26], dostupné z <http://zdravi.e15.cz/clanek/priloha-lekarske-listy/gemcitabin-v-lecbe-nemalobunecneho-caplic-131152>
- [41] TRC products for Innovative Research, Oxaliplatin, [online], [citace 2013-05-26], dostupné z http://www.trc-canada.com/detail.php?CatNum=O845075&CAS=61825-94-3&Chemical_Name=Oxaliplatin&Mol_Formula=C8H14N2O4Pt&Synonym=%5BSP-4-2

[42] University of Leicester, [online], [citace 2013-05-26], dostupné z <http://www2.le.ac.uk/news/blog/2010-archive/october-2010/can-curry-cure-cancer-no-of-course-not>

SEZNAM OBRÁZKŮ

Obrázek č. 1a Strukturní vzorec cisplatiny.....	32
Obrázek č. 1b 3D model cisplatiny.....	32
Obrázek č. 2 Mechanismus účinku cisplatiny.....	33
Obrázek č. 3 Schéma přípravy cisplatiny.....	34
Obrázek č. 4a Strukturní vzorec karboplatiny	35
Obrázek č. 4b 3D model karboplatiny.....	36
Obrázek č. 5 Schéma přípravy karboplatiny.....	36
Obrázek č.6a Strukturní vzorec oxaliplatiny.....	37
Obrázek č.6b 3D model oxaliplatiny.....	38
Obrázek č 7 Schéma syntézy oxaliplatiny.....	38

SEZNAM TABULEK

Tabulka č.1 Přehled nežádoucích účinků v závislosti na čase.....	25
--	----