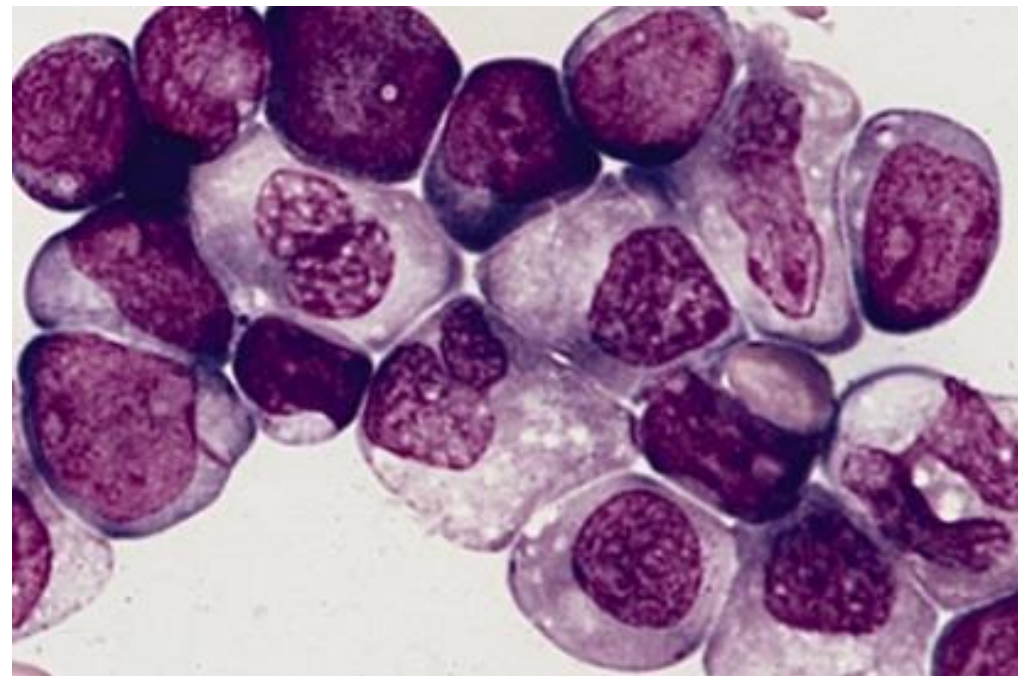


Protinádorová terapie



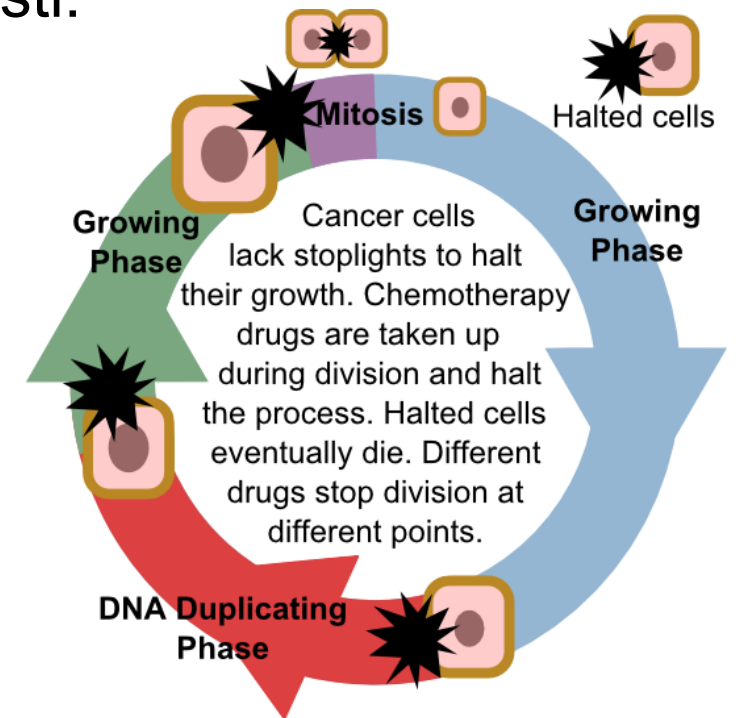
Problematika nauzey a zvracení | Nutriční podpora v onkologii
Vybraná cytostatika | Cílená protinádorová terapie

Nádorová onemocnění

- Všechny věkové kategorie
- 2. nejčastější příčina úmrtí v ČR
- **Hemato-onkologická onemocnění** – leukemie, lymfom, myelom
- **Solidní nádory** – karcinom, adenom, sarkom, glioblastom aj.
- Některá jsou vyléčitelná – pacient se zcela uzdraví
- Některá zůstanou jako chronická onemocnění
- Některá jsou nevyléčitelná, ale pacient má před sebou rok(y) života
- Některá rychle progredují a pacient umírá do několika týdnů či měsíců

Čím se liší nádorová buňka od zdravé?

- Sporadické/hereditární mutace genů → maligní vlastnosti:
 - Patologická signalizace **růstových faktorů**
 - Necitlivost k signálům zastavujícím **buněčný cyklus**
 - Poškození mechanismů vstupu do **apoptózy**
 - Neomezený **replikační** potenciál
 - Schopnost migrace a založení vzdálených **metastáz**
 - Schopnost iniciovat nebo posilovat **novotvorbu cév**
 - Schopnost uniknout **imunitní kontrole** organismu



Protinádorová léčba

- Chirurgická léčba
- Radioterapie
- Farmakologická léčba:
 - Cytostatika (chemoterapie) = potlačení proliferace
 - Hormonální léčba = při přítomnosti receptorů pro hormony na nádor. bb.
 - Cílená terapie = zaměření na konkrétní molekulární patologii
 - Např. monoklonální protilátky („biologická léčba“)
- **Podpůrná léčba:** prevence a řešení NÚ, **nutriční terapie**,
paliativní péče, psychoterapie, spirituální péče



Chemoterapie



- Kombinace cytostatik s různými MÚ, méně často monoterapie
- Způsob podání: **i.v. infuze**, méně často *per os*, intrathekálně aj.
- Opakované podávání v tzv. blocích a cyklech
- Za hospitalizace nebo ambulantně

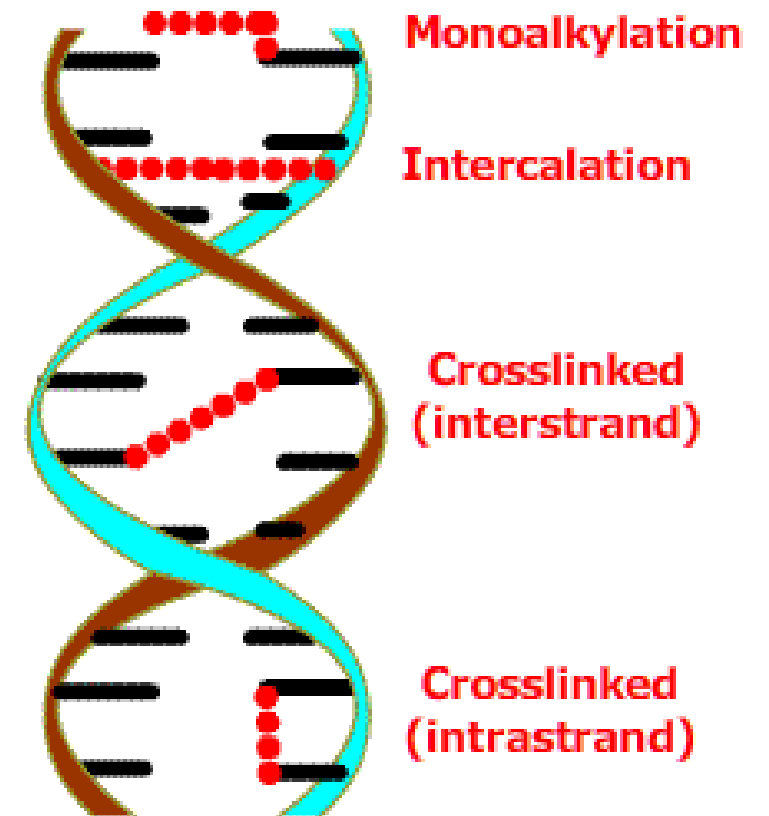
Jak cytostatika působí

1.) Přímě poškozují strukturu DNA

- alkylační cytostatika
- platinové deriváty
- interkalační cytostatika

2.) Inhibují enzymy biosyntézy a replikace DNA

- antimetabolity:
 - analoga nukleových bází
 - analoga kyseliny listové
- inhibitory topoizomeráz: kamptoteciny, podofylotoxiny



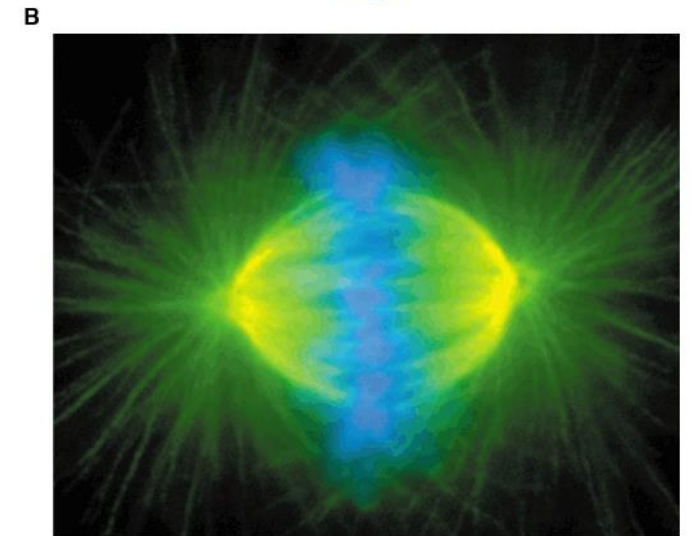
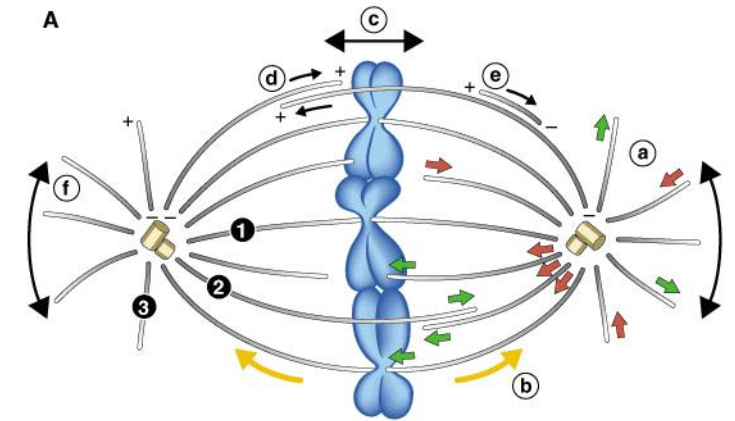
Jak cytostatika působí

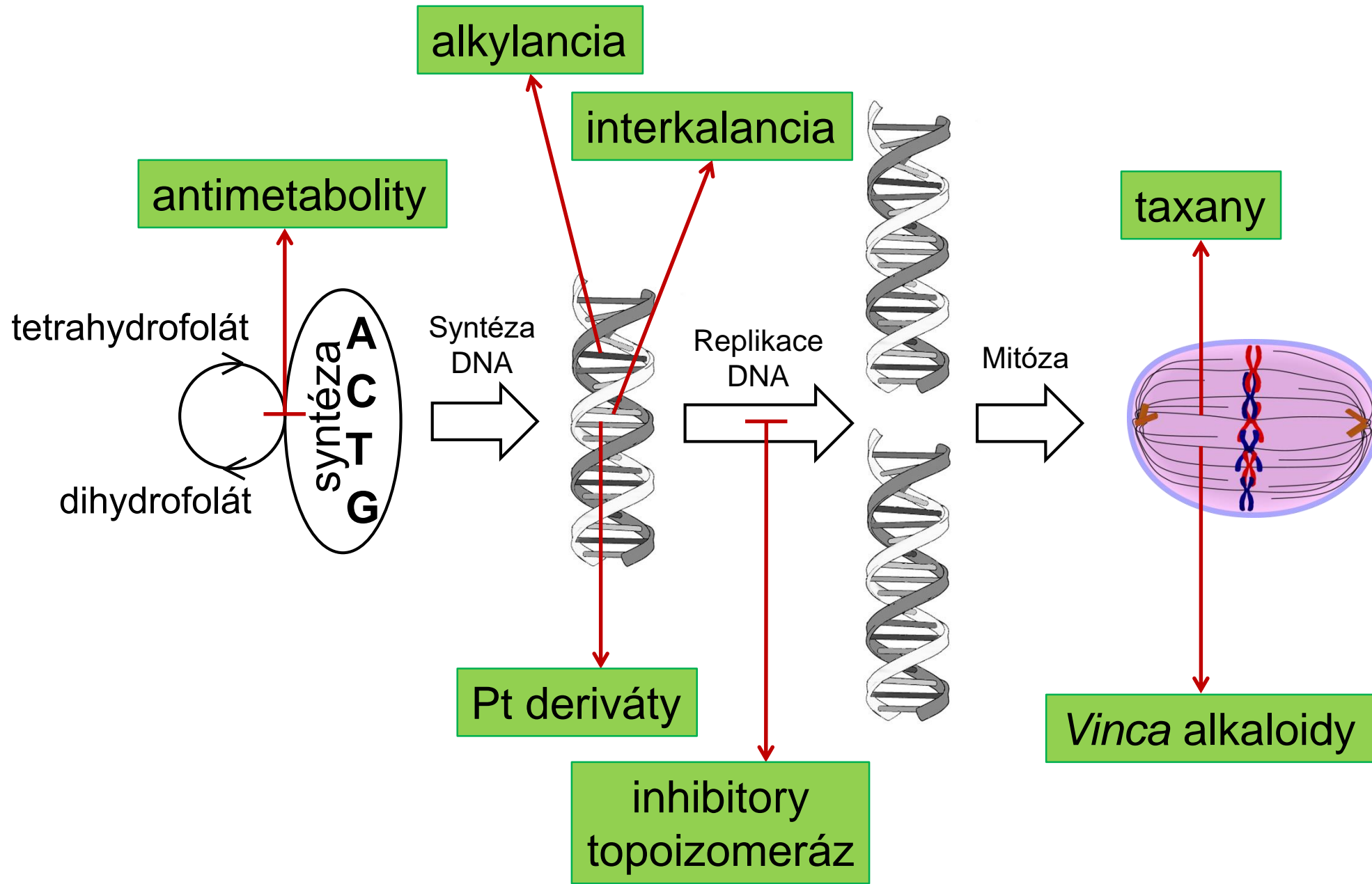
3.) Narušují funkci dělicího vřeténka

- inhibitory polymerizace tubulinu – *Vinca* alkaloidy
- inhibitory depolymerizace tubulinu – taxany

4.) Jinak

- potlačují proteosyntézu – asparagináza





Cytostatika nepůsobí jen na nádorové buňky

- Účinek **není cílený** = poškozují **všechny buňky, které se aktivně dělí**
- Buňky, které se fyziologicky dělí intenzivně, jsou k účinku cytostatik nejcitlivější – **kostní dřeň, epitelové buňky**
- **Toxicita cytostatik** je rozmanitá, některé NÚ společné, některé jsou typické pro jednotlivé skupiny nebo léčiva
- Projevy toxicity – mírné, středně těžké, i život ohrožující

stomatitida



nauzea, zvracení



ztráta chuti k jídlu



náchylnost k infekcím



únava, vyčerpání, slabost



alopecie

Typické projevy toxicity cytostatik

- **Myelotoxicita** (kostní dřeň) – neutropenie, leukopenie, trombocytopenie, anemie
- **GIT toxicita – mukositivity, nauzea, nechutenství, zvracení, průjem, zácpa**
- **Nefro- a urotoxicita** – porucha funkce ledvin, selhání ledvin, hemoragická cystitida
- **Kardiotoxicita** – srdeční selhání, srdeční arytmie
- **Neurotoxicita** – poruchy hmatu, zraku, motoriky, zácpa (porucha funkce VNS), svalové křeče, neuropatická bolest, poruchy kognitivních funkcí
- **Reprodukční toxicita** a teratogenita – poškození pohlavních buněk, embrya/plodu
- **Sekundární malignity** – nové nádorové onem. vzniklé kvůli předchozí protinádorové léčbě
- **Alopecie** – poškození vlasových folikulů

Onkologičtí pacienti jsou ohroženi poruchami výživy

- U dospělých často už **v době diagnózy**, dále **progreduje** → riziko malnutrice, kachexie
- **Negativní prognostický faktor** (kratší přežití)
- **Kachexie** → zhoršené hojení ran, kůže po ozáření, sliznic; snížení imunitních funkcí; zvyšuje riziko dekubitů (senioři!); vliv na farmakokinetiku cytostatik
- Váhové úbytky **ve skocích**, ztráty svalové hmoty

Péče o nutriční stav onkologicky nemocných

- Dobrý nutriční stav – nižší operační stres, lepší zotavení se z chemoterapie, radioterapie, nižší míra únavy, zachování růstu u dětí...
- **Sledování** výživy, návyků, chuti k jídlu, BMI – **podpora** anabolismu, enterální výživa, **sipping** a hlavně **edukace**
- Péče nutričního terapeuta je běžná v komplexních onkologických centrech
- **Parenterální výživa**, pokud nelze enterálně



Nauzea a zvracení vyvolané chemoterapií

- Indukovány:
 - Poškozením enterochromafinních buněk střeva → uvolnění serotoninu → **podráždění n. vagus**
 - Podrážděním **centra pro zvracení** v prodl. míše
- Různá míra emetogenity cytostatik (příklady):
 - Vysoce emetogenní – cisplatina
 - Středně emetogenní – doxorubicin
 - Nízce emetogenní – vinkristin

Profylaxe a léčba CINV

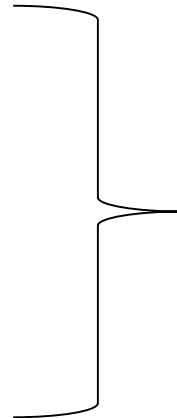
– Obvykle (dvoj, troj)kombinace antiemetik – p.o. a i.v.

– **Setrony**

– **NK-1 antagonisté**

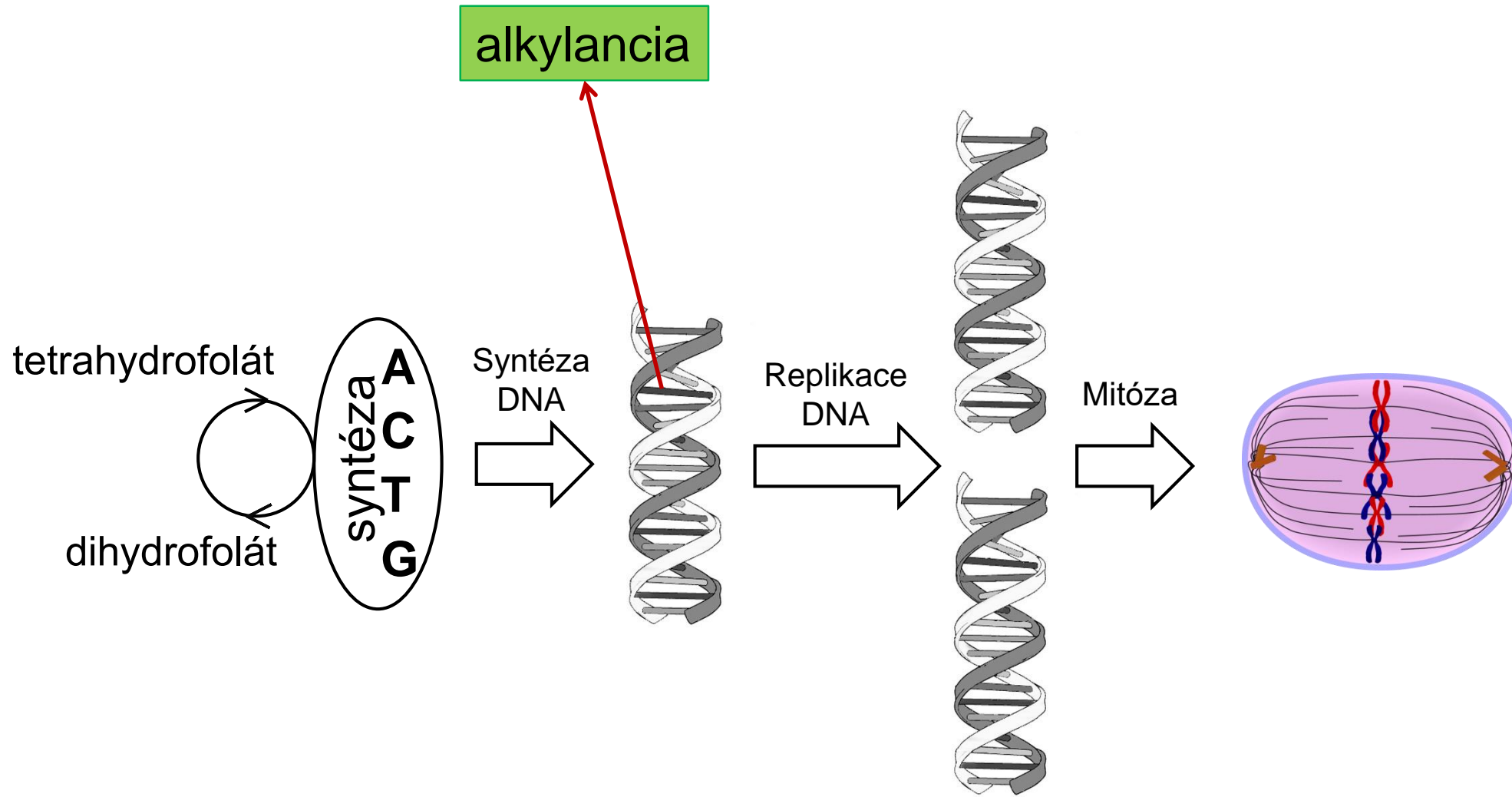
– **Antagonisté D₂ receptorů**

– **Glukokortikoidy**



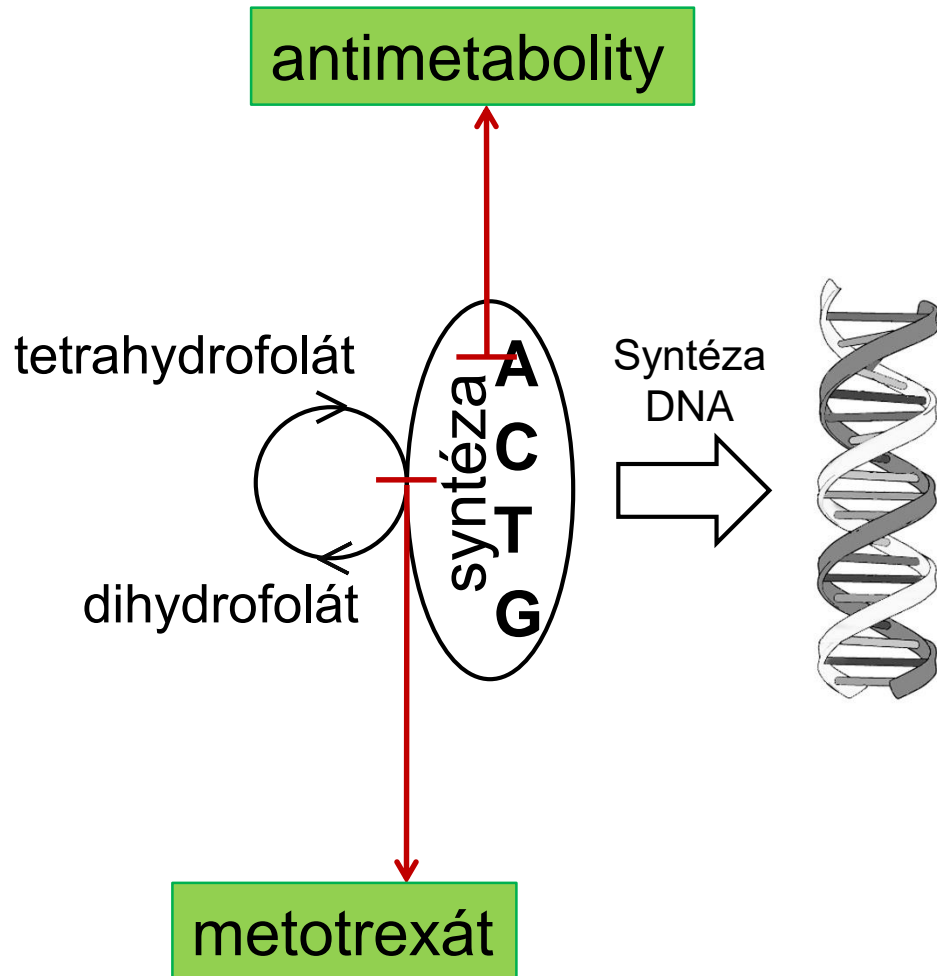
Příští přednáška

Vybraná cytostatika



Cyklofosfamid

- Typický a nejpoužívanější zástupce skupiny alkylancií
- MÚ: **alkylace bazí NK** → zástava buněčného cyklu, smrt buňky
- **Typické NÚ**: myelotoxicita, GIT toxicita, sekundární malignity, silně emetogenní, toxický metabolit akrolein – **urotoxicita** (hemoragická cystitida)
- Antidotum: **mesna** (ochrana urotelu, reaguje s akroleinem)
- Použití: hematologické malignity i solidních nádorů – např. prsu, plic...

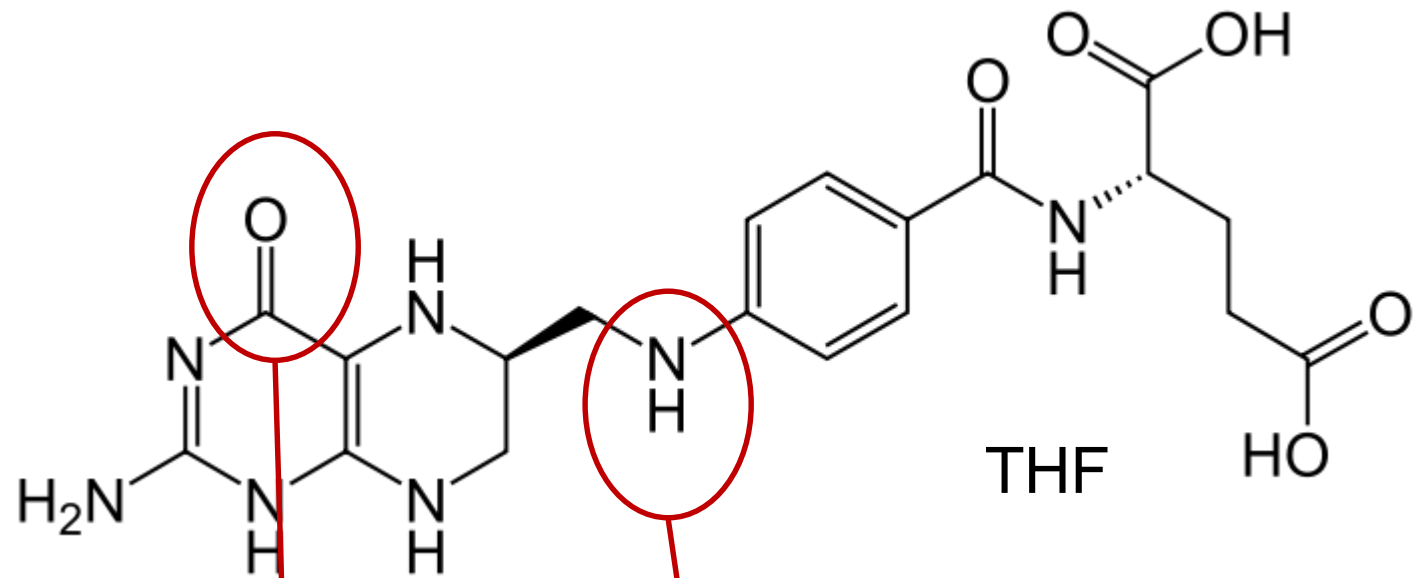


– **Antimetaboly blokují syntézu NK**

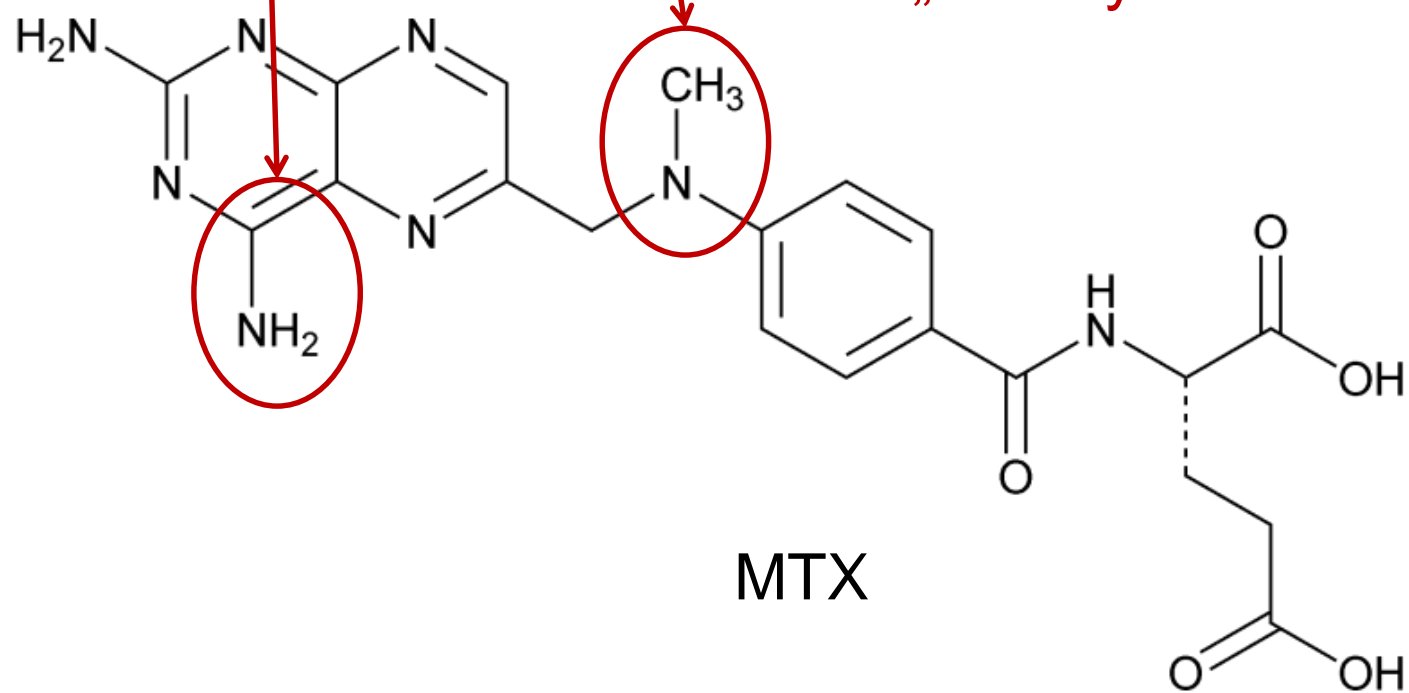
- Antagonisté nukleových bází
 - 6-merkaptopurin, 5-fluorouracil
- Antagonisté kyseliny listové – metotrexát

Metotrexát

- Antimetabolit, antagonist kyseliny listové
- MÚ: **inhibitor dihydrofolátreduktázy (DHFR)**
thymidylátsyntetázy (TYMS)
- Blokuje syntézu pyrimidinových i purinových nukleotidů
- Molekula je podobná THF = falešný substrát biochemických reakcí
(váže se do aktivního místa enzymu, ale zablokuje ho)



„falešný substrát“

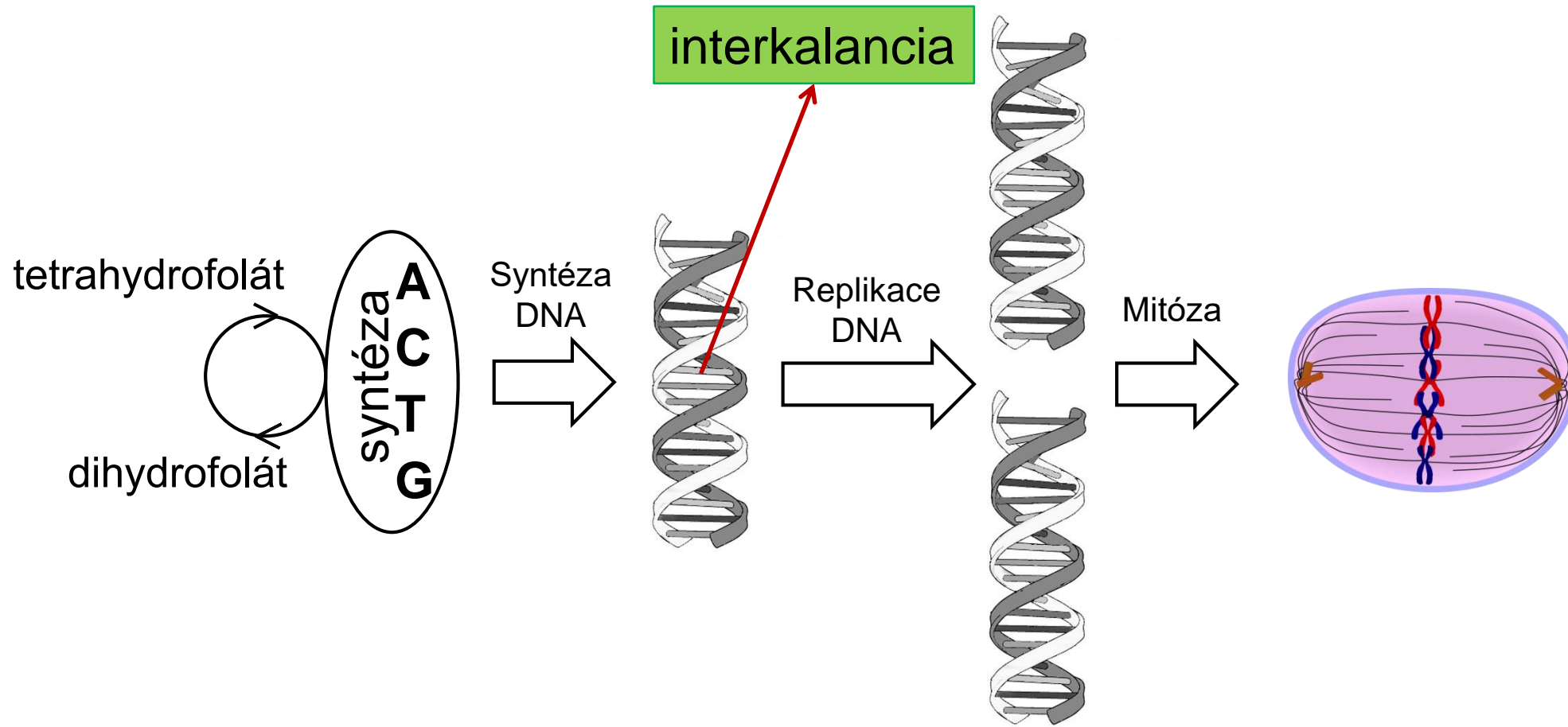


Polyglutamylace metotrexátu

- Proléčivo
- Aktivní metabolit: MTX-polyglutamát (MTXPG)
- Volný MTX lze z buněk vytěsnit, MTXPG nelze (vysoká M_R)
- Nádorové buňky – \uparrow úroveň polyglutamylace = \uparrow MTXPG = \uparrow účinnost (cytotoxicita)
- Zdravé buňky – méně MTXPG, volný MTX lze vytěsnit dodáním folátů – kyselina folinová (leukovorin) = antidotum, záchrana zdravých buněk

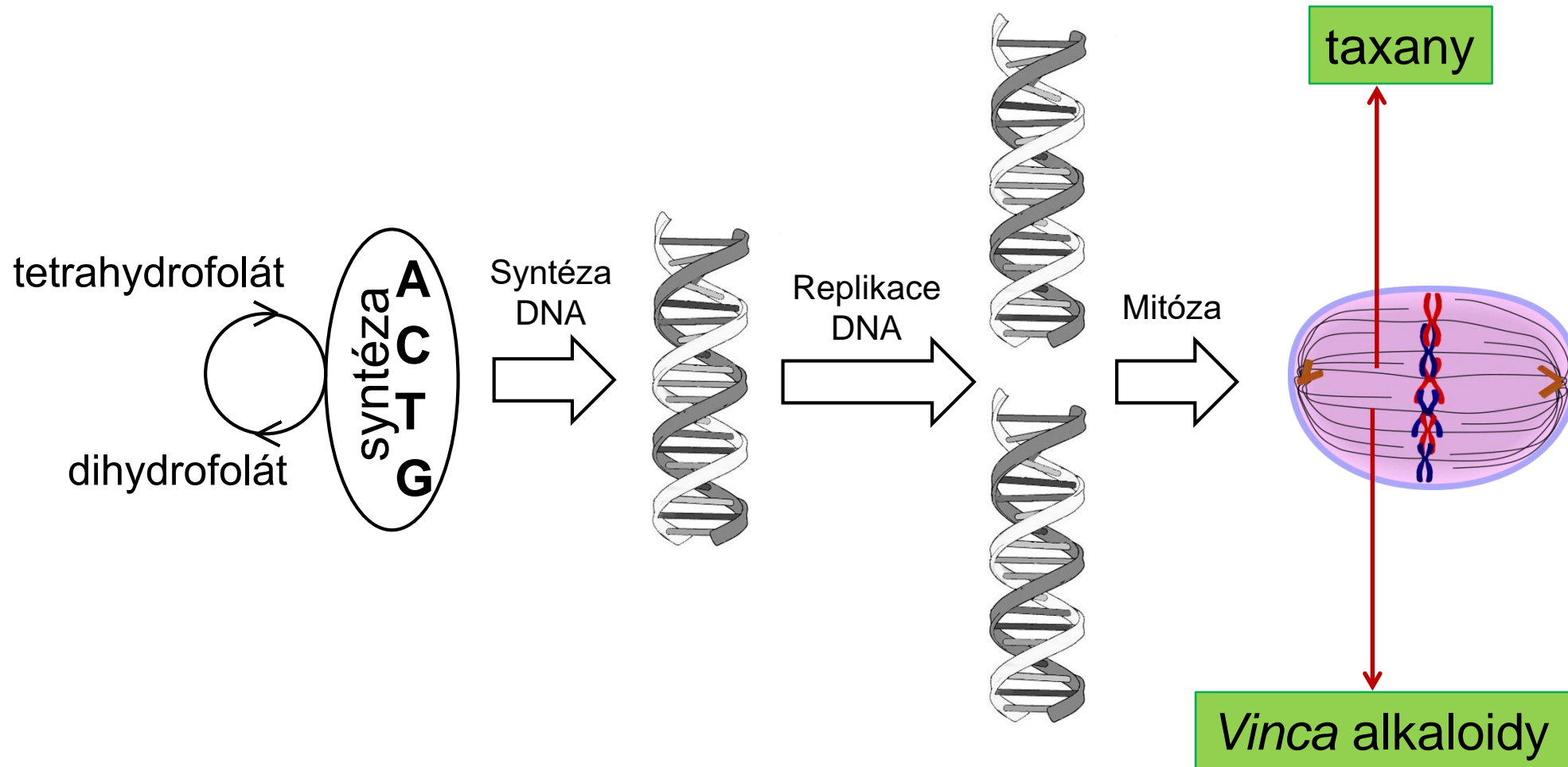
Metotrexát

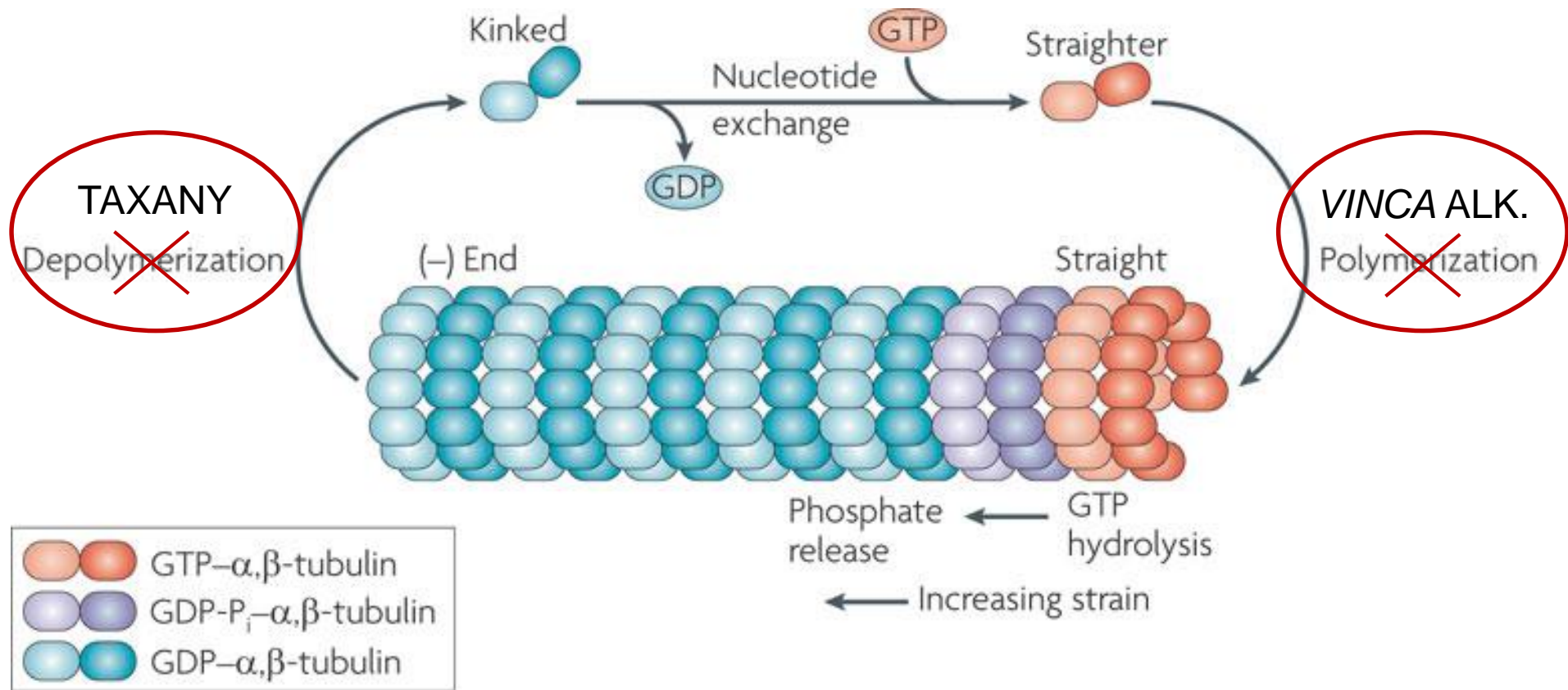
- Typické NÚ:
 - **Nefrotoxicita** – krystalizace v kyselé moči (→ akutní selhání ledvin) = nutná hydratace, alkalizace moči
 - GIT toxicita, myelotoxicita, **pneumotoxicita** (plicní fibróza)
- Použití:
 - Nízké dávky (1× týdně) = **imunopresivum** – léčba autoimunitních onemocnění, např. revmatoidní artritidy, lupénky...
 - Vysoké dávky = cytostatikum (hematologické malignity i solidní nádory)



Doxorubicin

- Patří mezi antracykliny, interkalační cytostatika
- MÚ: **interkalace** = vmezeření léčiva mezi páry bází DNA
 - + **inhibice topoizomerázy II + tvorba ROS**
- Typické NÚ: **kardiotoxicita** (srdeční selhání), myelotoxicita, GIT toxicita, emetogenita, sekundární malignity
- Použití: široce využívaný u solidních nádorů i hematologických malignit





Nature Reviews | Molecular Cell Biology

Vinkristin



- *Vinca* alkaloidy – barvínek menší (*Vinca minor*)
- MÚ: **interakce s metabolismem tubulinu** – inhibice polymerizace → porucha tvorby **dělicího vřeténka** → zástava proliferace
- Typické NÚ: **neurotoxicita** (tubulin – transport látek v neuronech), myelotoxicita, GIT toxicita
- Použití: nádory plic, vaječnicků, kostí; hematologické malignity

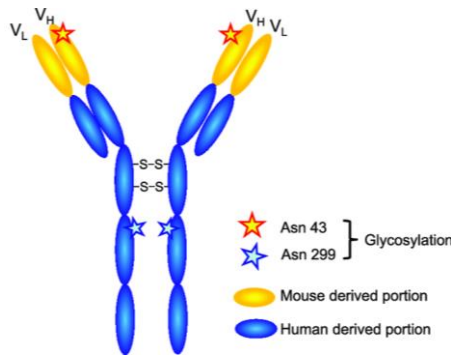
Cílená léčba nádorů

- Léčiva zasahují **přímo do patologických procesů/signálních drah**, které jsou pozměněné na základě **vrozené/získané mutace**
- Snaha o **cílené poškození** pouze nádorových buněk
- **Cílená imunoterapie** nádorů – snaha o obnovu protinádorové imunity

- Monoklonální protilátky – koncovka v názvu „-mab“
- Inhibitory receptorových tyrozinkináz – „-nib“

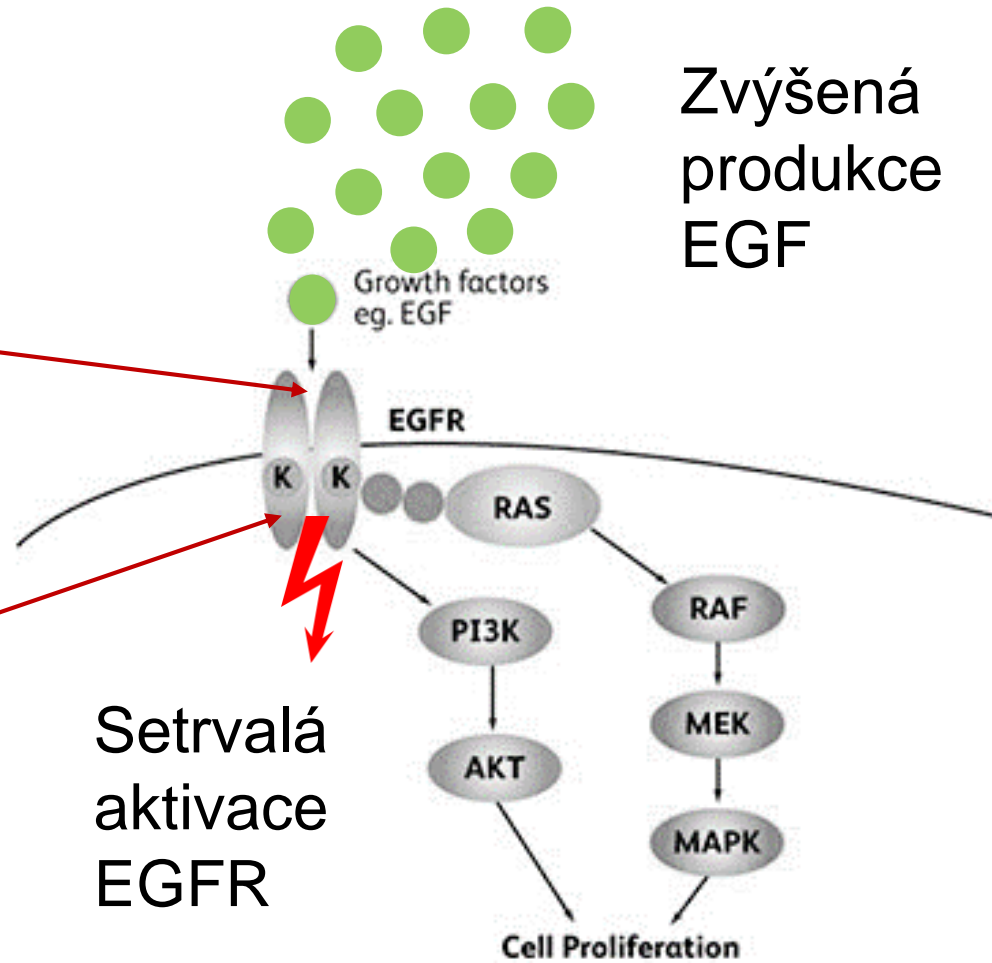
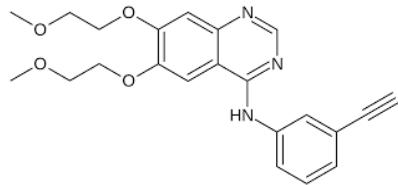
Příklad: Anti-EGFR cílená terapie

- EGF = **epidermální růstový faktor**, EGFR = receptor pro EGF
- EGF stimuluje buněčné dělení, u nádorů – mutace v genu pro EGF/EGFR, jejichž výsledkem může být:
 - **Zvýšená produkce EGF**
 - **Setrvalá aktivace EGFR** } = zvýšená proliferace buněk
- Léčiva cílená na účinek EGF:
 - cetuximab – MAb proti EGFR (nádory tlustého střeva a konečníku)
 - erlotinib – inhibitor EGFR tyrozinkinázy (nádory plic, slinivky)



Monoklonální protilátka cetuximab

Inhibitor tyrozinkináz erlotinib



Zvýšená produkce EGF

Setrvalá aktivace EGFR