



# Protinádorová terapie

Přehled cytostatik

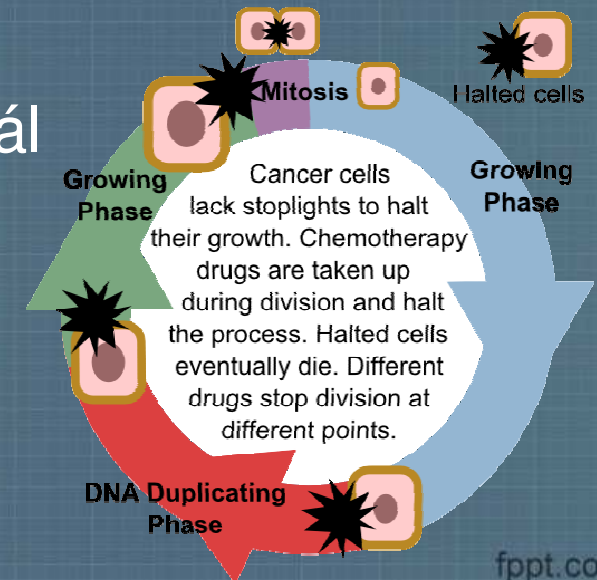
Nežádoucí účinky

Moderní protinádorová terapie

# Nádorové onemocnění

## Získané vlastnosti maligního nádoru:

- Soběstačnost v produkci **růstových faktorů**
- Necitlivost k signálům zastavujícím **buněčný cyklus**
- Poškození **apoptózy**
- Neomezený **replikační** potenciál
- Tvorba **metastáz**
- Posílení **angiogeneze**





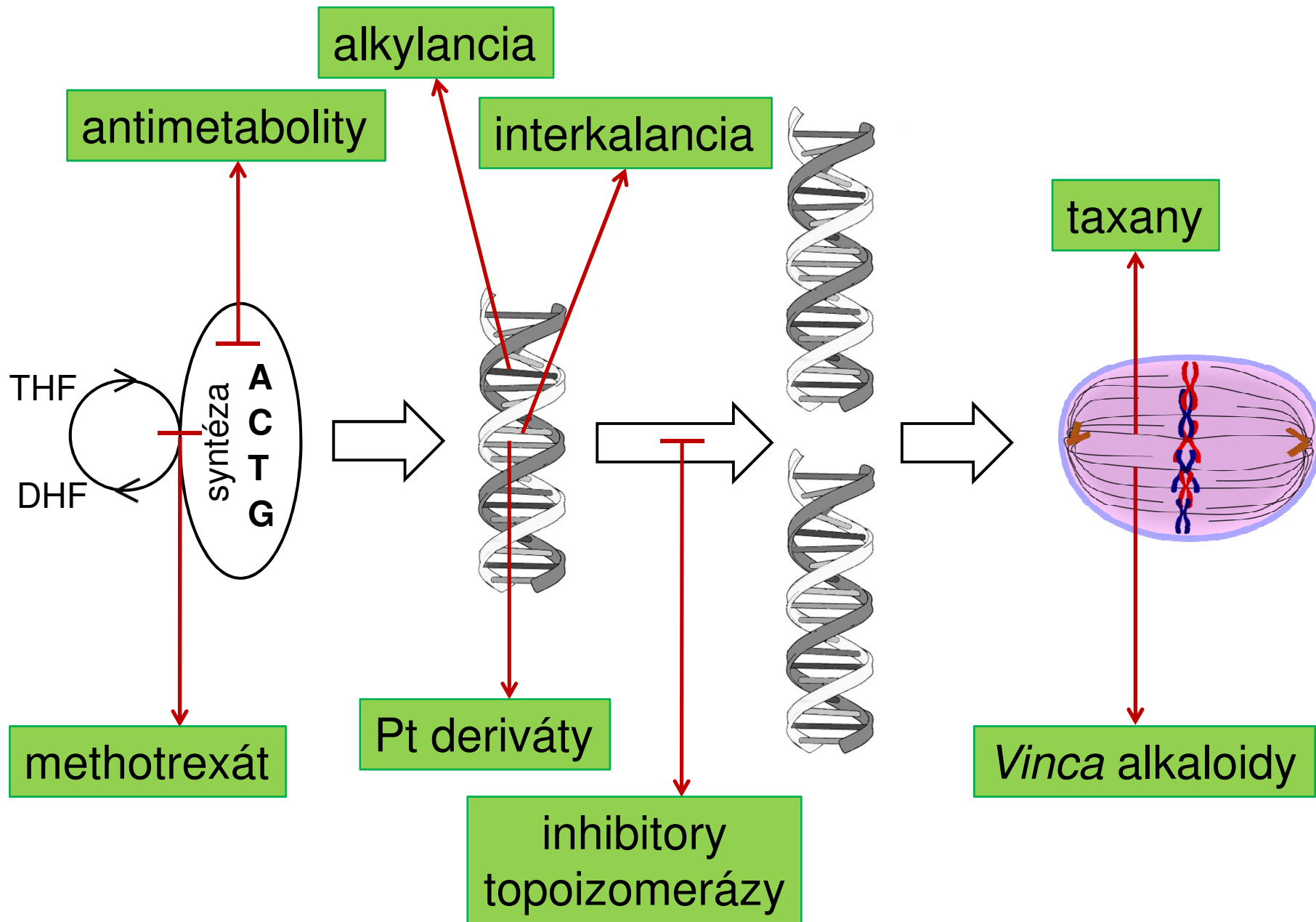
# Protinádorová terapie

- **Cytostatika**
  - Alkylancia
  - Antimetaboly
  - Rostlinné alkaloidy a lignany
  - Cytotoxická antibiotika
  - Ostatní
- **Hormonální léčba**
- **Cílená terapie**
  - Monoklonální protilátky
  - Inhibitory tyrozinkináz
- **Chirurgická léčba**
- **Radioterapie**

+ terapie NÚ

+ nutriční terapie







# Toxicita cytostatik

- **Myelotoxicita** – leukopenie, trombocytopenie, anemie
- **GIT toxicita** – nauzea, zvracení, průjem, zácpa, slizniční toxicita
- **Nefro- a urotoxicita** – tubulární patologie, hemoragická cystitida
- **Neurotoxicita** – periferní, centrální, autonomní neuropatie (poruchy hmatu, zraku, motoriky, zácpa, křeče)
- **Kardiotoxicita** – oxidativní stres, srdeční dekompenzace
- **Reprodukční toxicita a teratogenita**
- **Sekundární malignity** – mutagenní účinek
- **Effluvium a alopecie** – poškození vlasových folikulů
- **Lokální toxicita** – únik cytostatika extravazálně



# Alkylancia

- **MÚ:** **alkylace bazí NK** → zástava BC, smrt buňky
- **NÚ:** postižení rychle se dělících buněk (kostní dřeň, sliznice GIT), **sekundární malignity**

## CYKLOFOSFAMID

- Proléčivo
- Toxický metabolit **akrolein** – **urotoxicita**
- Lymfomy, leukémie, myelomy; Ca prsu, plic...
- **Silně emetogenní**

Antidotum: mesna





# Antimetabolity

- **MÚ: falešné substráty** = afinita k cílové struktuře, ale ztráta endogenního účinku → **blok syntézy NK**
- **Antagonisté purinů** – 6-merkaptopurin
- **Antagonisté pyrimidinů** – 5-fluorouracil
- **Antagonisté kyseliny listové** – methotrexát

## 6-MERKAPTOPURIN

- Polymorfismus v metabolismu – možnost ↑ toxicity
- **NÚ: Myelosuprese**, emeze
- Leukémie v pediatrické onkologii, imunosupresivum

## 5-FLUOROURACIL

- **MÚ: Inkorporace do RNA + inhibice thymidylátsyntetázy**
- **NÚ: Mukositidy, myelosuprese, neurotoxicita**
- Nádory GIT, **první léčivo kolorektálního Ca**

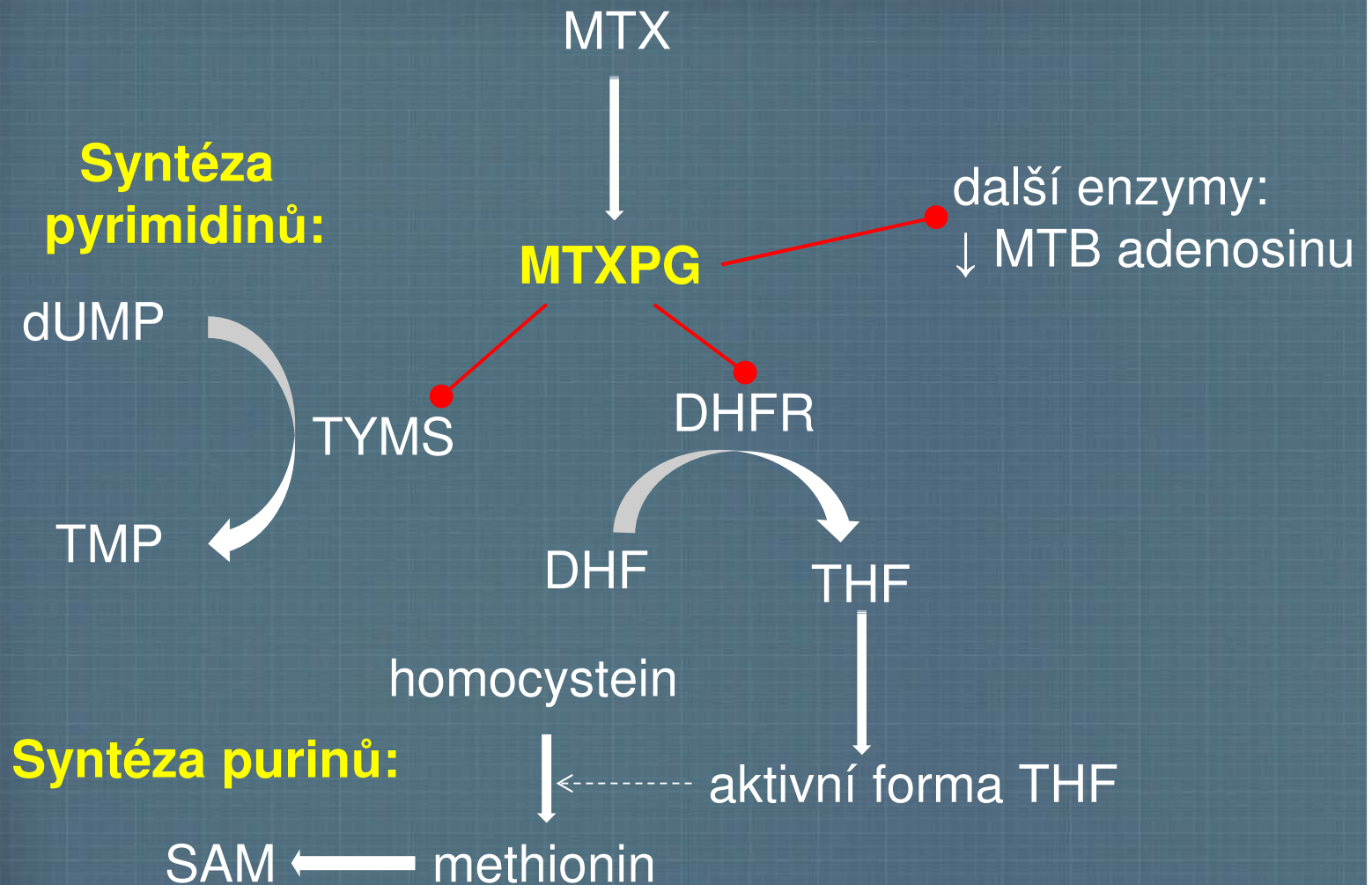


# Methotrexát

- **MÚ:** inhibitor DHF-reduktázy (DHFR)  
thymidylátsyntetázy (TYMS)
- Aktivní metabolit: **MTX-polyglutamát** (MTXPG)
- Nádorové buňky – mají ↑ úroveň polyglutamylace, MTXPG brání vstupu a ukládání folátů
- Zdravé buňky – exogenní foláty mohou vytěsnit MTX, méně MTXPG



# Intracelulární MÚ MTX





# Methotrexát

- Antidotum: **leukovorin** (folinová kyselina)
  - cca 2 dny po infuzi MTX → záchrana zdravých buněk = vytěsnění MTX, do nádorových buněk proniká méně
- **NÚ: nefrotoxicita** – krystalizace MTX a 7-OH-MTX v tubulech (akutní selhání ledvin)
  - Před infuzí: hydratace, ev. alkalizace moči
- **Další NÚ: mukositivity, pneumotoxicita**, poruchy KO
- Nízké dávky = **imunopresivum**
- Vysoké dávky = cytostatikum





# Rostlinné alkaloidy a lignany

## Cytostatika alterující mikrotubuly

- Alkaloidy – *Vinca* alkaloidy, taxany
- Lignany – podofylotoxiny
- **MÚ:** interakce s metabolismem tubulinu → porucha tvorby dělicího vřeténka, zástava dělení buněk
- **NÚ:**
  - *Vinca* alkaloidy: neurotoxicita, lokální toxicita, myelosuprese, GIT toxicita
  - Taxany: alopecie, mukositidy, myelosuprese
  - Podofylotoxiny: mukositidy, myelosuprese
- *Vinca minor*, *Catharanthus roseus*
- *Taxus brevifolia*, *Taxus baccata*
- *Podofylum peltatum*





# Alkaloidy

## Cytostatika alterující mikrotubuly

### Vinca alkaloidy

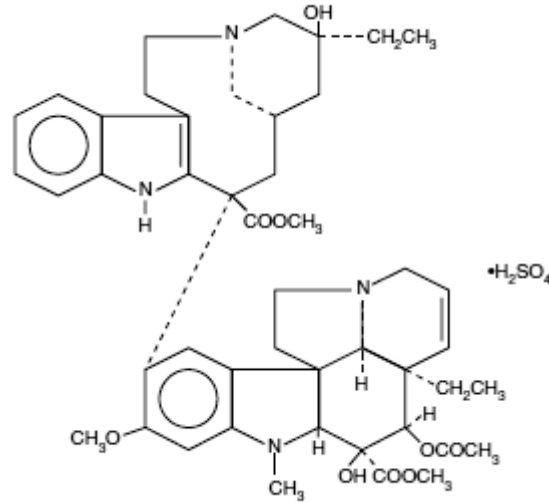
- **MÚ:** inhibice polymerizace, **převládá depolymerizace** → „rozpouštění“ dělicího vřeténka  
Ca prsu, varlat, NSCLC, lymfomy, leukémie
- **VINKRISTIN, VINBLASTIN**
- **VINDESIN, VINOURELBIN**

### Taxany

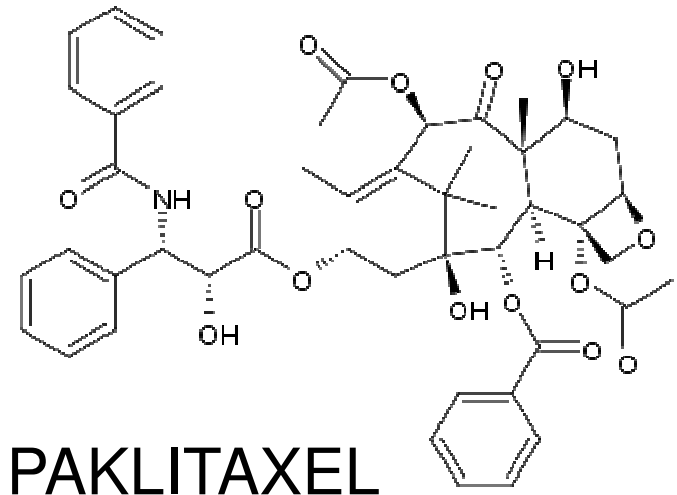
- **MÚ:** **stabilizace polymerů tubulinu** → nedochází k depolymerizaci, vlákno je rigidní
- Ca prsu, ovarií
- Metabolismus CYP450 3A4
- **PAKLITAXEL, DOCETAXEL**



[www.naturfoto.cz](http://www.naturfoto.cz)



**VINBLASTIN**



**PAKLITAXEL**





# Cytotoxická antibiotika

## Cytostatika poškozující strukturu DNA

### a) Antracyklinová antibiotika

- **MÚ:** interkalační cytostatika = vmezeření mezi páry bazí NK, inhibice topoizomerázy II + tvorba ROS
- **NÚ:** kardiotoxicita, myelosuprese, mukositivity, emeze, alopecie, reprodukční toxicita
- **DOXORUBICIN**
  - Lymfomy, myelomy, leukémie
  - Liposomální léková forma - ↓ NÚ
- **DAUNORUBICIN, IDARUBICIN, EPIRUBICIN**

### b) Glykopeptidová antibiotika – BLEOMYCIN

- **MÚ:** produkce ROS → fragmentace DNA
- „radiomimetikum“; lymfomy, Ca varlat, Ca hlavy a krku

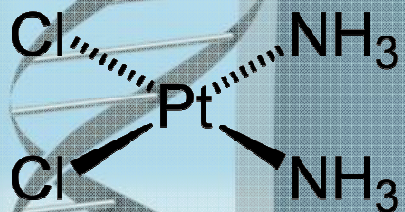


# Platinové deriváty

## Cytostatika poškozující strukturu DNA

- MÚ: Pt se **váže na báze, kroslinkuje** řetězce DNA

- **CISPLATINA**



- NÚ: **nejsilnější emetogen, nefrotoxicita** – tubulární nekrózy → hydratace před infuzí
- Ca UGT (močový měchýř, varlata, ovaria)

- **KARBOPLATINA**

- Nižší emetogenní potenciál, nižší nefrotoxicita

- **OXALIPLATINA**

- **Bez nefrotoxicity a emetogenity**
- Slabě myelosupresivní, možnost neuropatií



# Zvracení

- **MÚ:** a) poškození **entochromafinních buněk** střeva → uvolnění **5-HT** → podráždění n. vagus  
b) podráždění **centra zvracení** v prodl. míše
- Vysoce emetogenní: **cisPt**, cyklofosfamid, vysokodávkový MTX
- Středně emetogenní: doxorubicin, karboPt, 5-FU
- Nízce emetogenní: Vinca alkaloidy, nízkod. MTX
- **Setrony** = antagonisté 5-HT<sub>3</sub> receptorů
  - ONDANSETRON, **PALONOSETRON**
  - Nejúčinnější
- **Antagonisté D<sub>2</sub> receptorů**
  - Thiethylperazin, haloperidol; metoklopramid
- **NK-1 antagonisté** – aprepitant, netupitant
- **Glukokortikoidy** – dexamethason





# Cílená terapie

- „Biologická léčba“
- Léčiva zasahují cíleně do procesů kancerogeneze
- Cílené poškození nádorových buněk, ↓ NÚ
- **Monoklonální protilátky** – „-mab“
- **Inhibitory tyrozinkináz** – „-nib“
- **Inhibitory downstreamových signálních kaskád** – „-mus“

Příklady:

- Ovlivnění **receptoru pro EGF** – trastuzumab, erlotinib  
– EGF – buněčný růst, proliferace, ↓ apoptózy....
- Ovlivnění **receptoru pro VEGF** – bevacizumab, sorafenib
- Ovlivnění **mTOR dráhy** – sirolimus