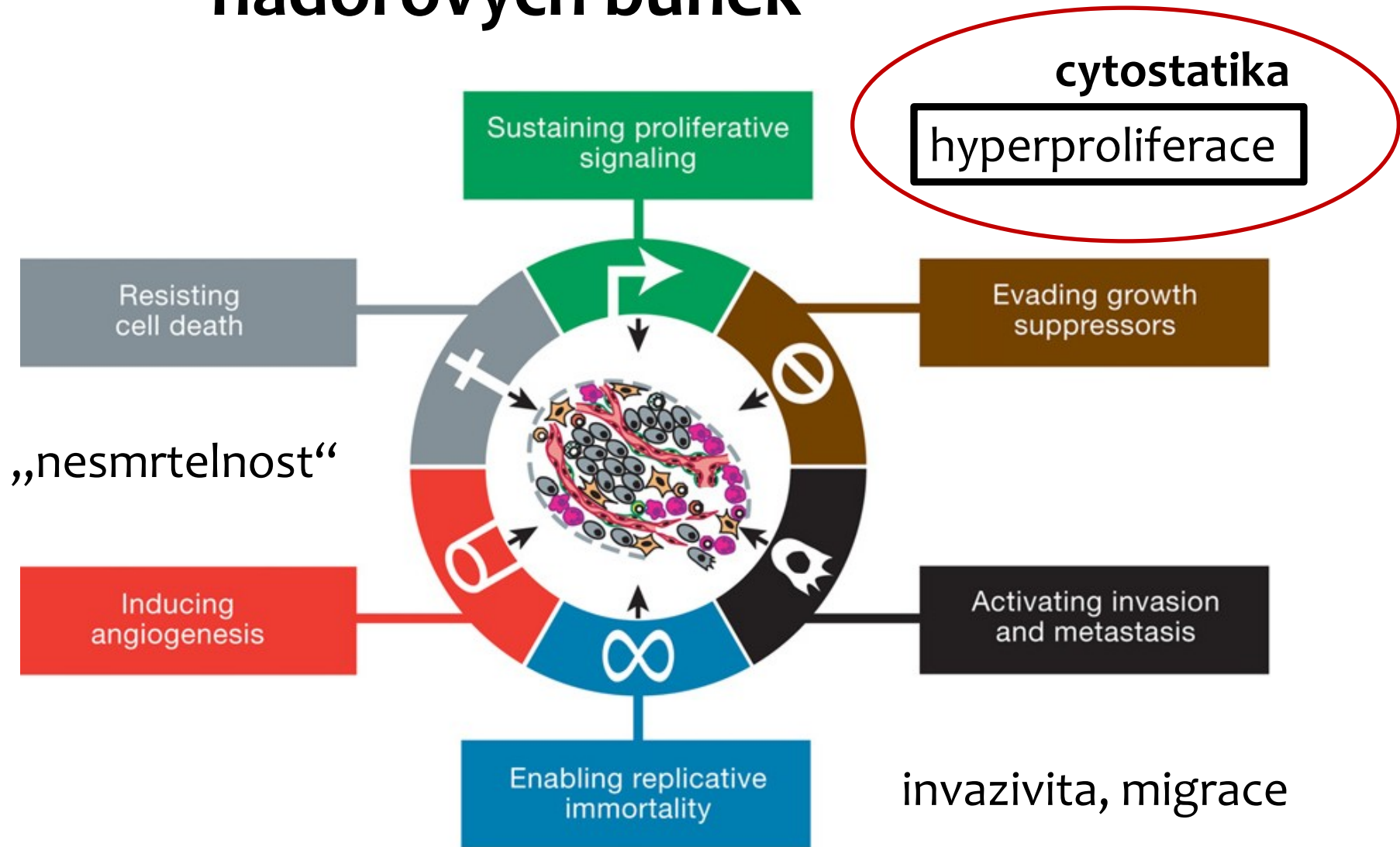


# Cytostatika

# Nádorové onemocnění

- definice = např. stav, kdy určitá populace vlastních buněk organismu relativně rychle a s určitou autonomií (nekontrolovaně) roste
- neoplastická transformace, kancerogeneze
  - postupný proces přeměny zdravé buňky v nádorovou
  - hromadění genetických a epigenetických změn
- Co odlišuje nádorovou buňku od zdravé?
- Jaké jsou charakteristické vlastnosti nádorových buněk?

# Charakteristické vlastnosti nádorových buněk



# Léčba nádorového onemocnění

## A) Farmakoterapie:

- **cytostatika**
  - klasifikace dle mechanismu účinku
- **hormonální terapie**
- **cílená terapie**
  - monoklonální protilátky
  - inhibitory tyrozinkináz
  - inhibitory intracelulárních signálních kaskád
  - ostatní
- **imunoterapie**
- **léčba bolesti, léčba NÚ, paliativní medicína**

## B) Chirurgická léčba

## C) Radioterapie

## D) Psychoterapie, rehabilitace a nutriční terapie

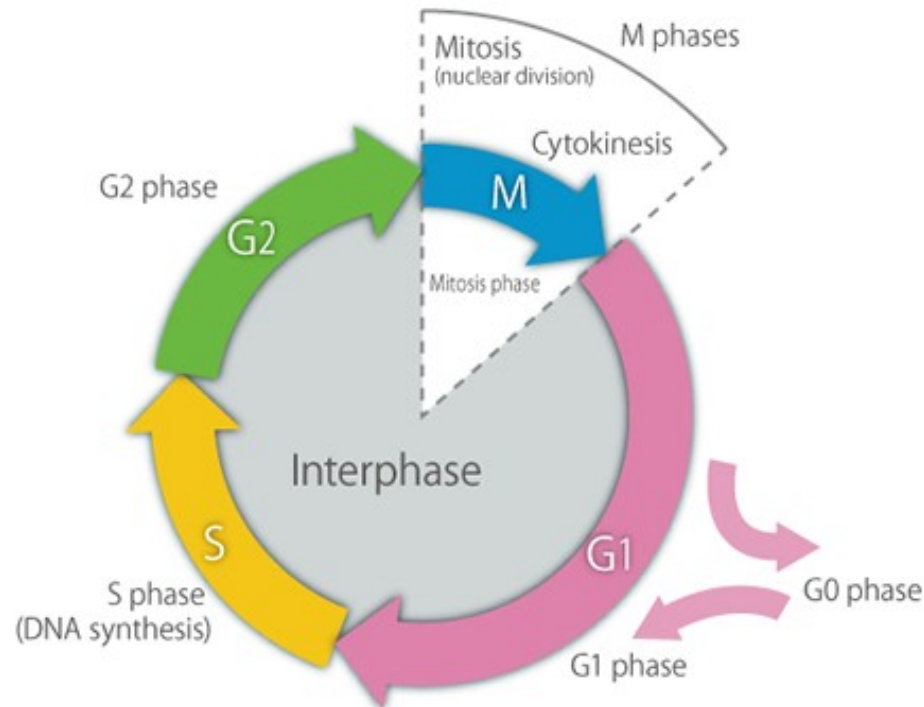
# Cytostatika, chemoterapie

- léčebný záměr kurativní, paliativní
- způsob podání:
  - parenterálně (i.v. bolus, infuze, intrathekálně, intravesikálně...)
  - perorálně
- dávka často v  $\text{mg}/\text{m}^2$  nebo  $\text{mg}/\text{kg}$
- monoterapie i kombinované režimy
- opakované podávání v cyklech
  - přestávka mezi cykly = rekonvalescence, prevence těžších NÚ, „probuzení“ buněk v  $G_0$  fázi

# Cytostatika, chemoterapie

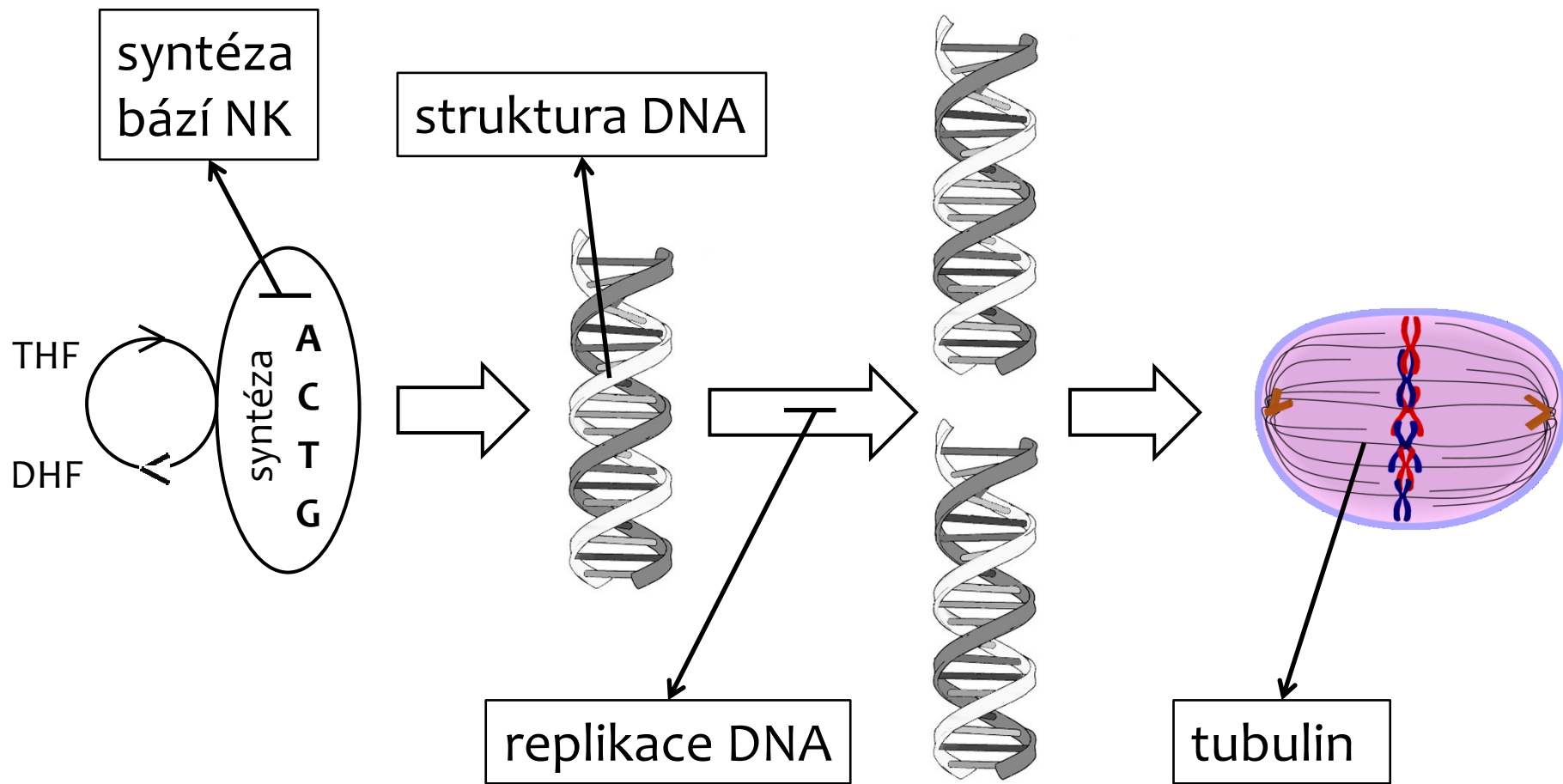
## Různá účinnost v rámci buněčného cyklu:

- *cyklus nespecifická cytostatika* (např. busulfan)
- *cyklus specifická cytostatika*:
  - fázově nespecifická (např. některá alkylancia)
  - fázově specifická (např. antimetabolyty, taxany)

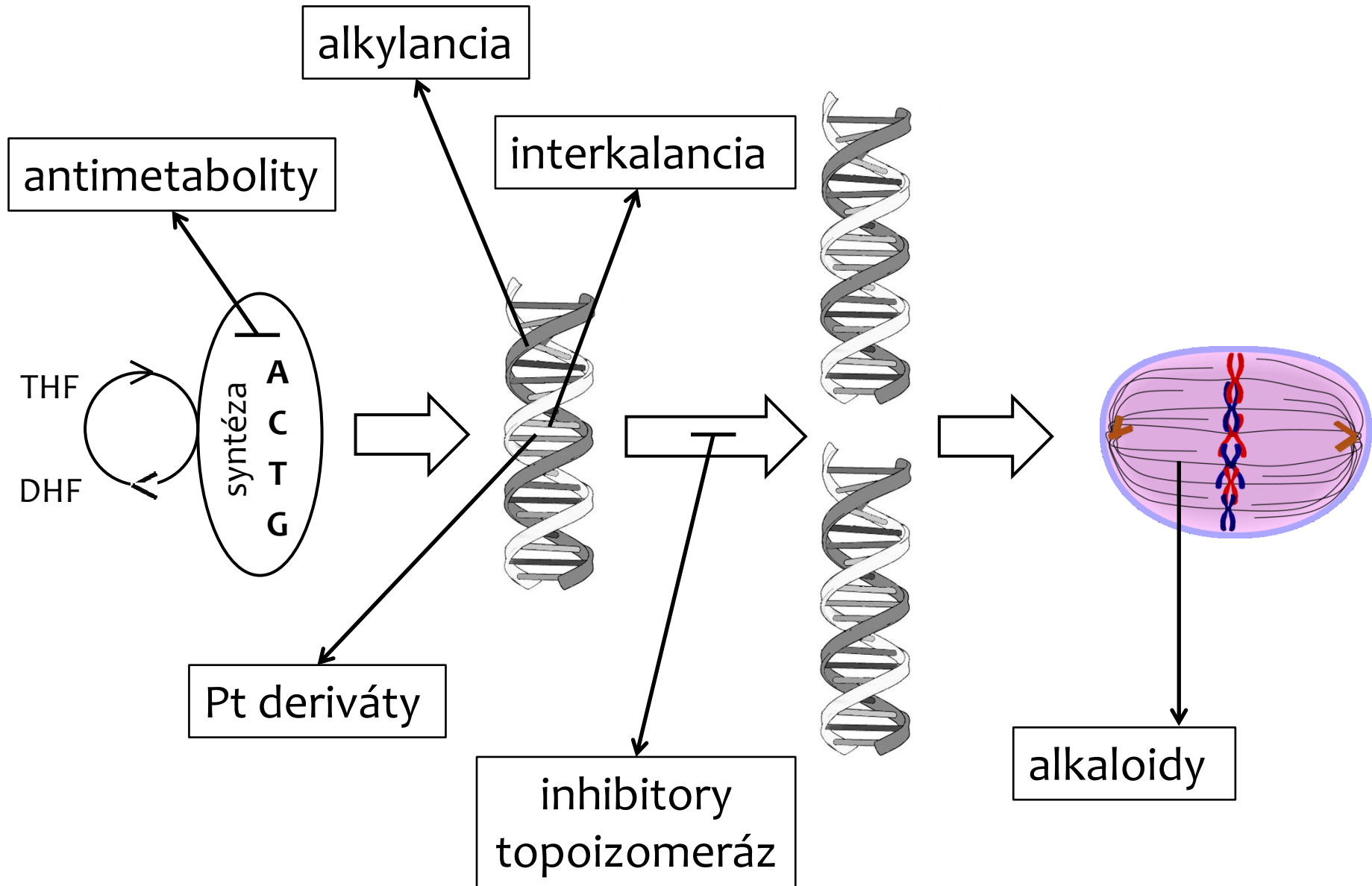


© CSLS/The University of Tokyo

# Cíle účinku cytostatik



# Mechanismy účinku





# Cytostatika dle MÚ

1. **Léčiva poškozující strukturu DNA**
  - a) Alkylační cytostatika
  - b) Platinové deriváty
  - c) Interkalační cytostatika
  - d) Bleomycin
2. **Léčiva inhibující klíčové enzymy metabolismu DNA**
  - a) Antimetaboly:
    - i. Analoga purinových bází
    - ii. Analoga pyrimidinových bází
    - iii. Analoga kyseliny listové
    - iv. Hydroxymočovina
  - b) Inhibitory topoizomeráz:
    - i. Inhibitory topoizomerázy I – kamptotheciny
    - ii. Inhibitory topoizomerázy II – podofylotoxiny
3. **Léčiva alterující mikrotubuly**
  - a) Inhibitory polymerizace tubulinu – *Vinca* alkaloidy
  - b) Inhibitory depolymerizace tubulinu – taxany
4. **Ostatní cytostatika**
  - a) Léčiva alterující proteosyntézu – L-asparagináza

# Časné NÚ cytostatik

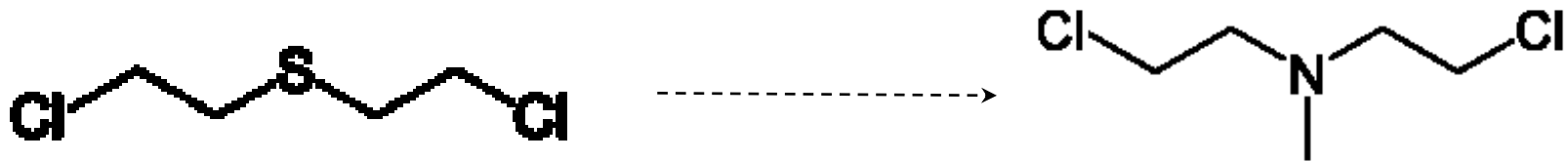
- nauzea, zvracení
- **nespecifické účinky:** pocení, horečka, únava, poleptání  
(extravazální únik, potřísnění)
- **specifické účinky:** alergie, akutní kardiotoxicita

# Pozdní NÚ cytostatik

- nauzea, zvracení
- **orgánová toxicita:**
  - myelosuprese (kostní dřeň)
  - mukositida = GIT slizniční toxicita
  - sterilita, poruchy reprodukce (pohlavní buňky)
  - alopecie (vlasové folikuly)
  - lokální toxicita
  - vznik sekundárních malignit

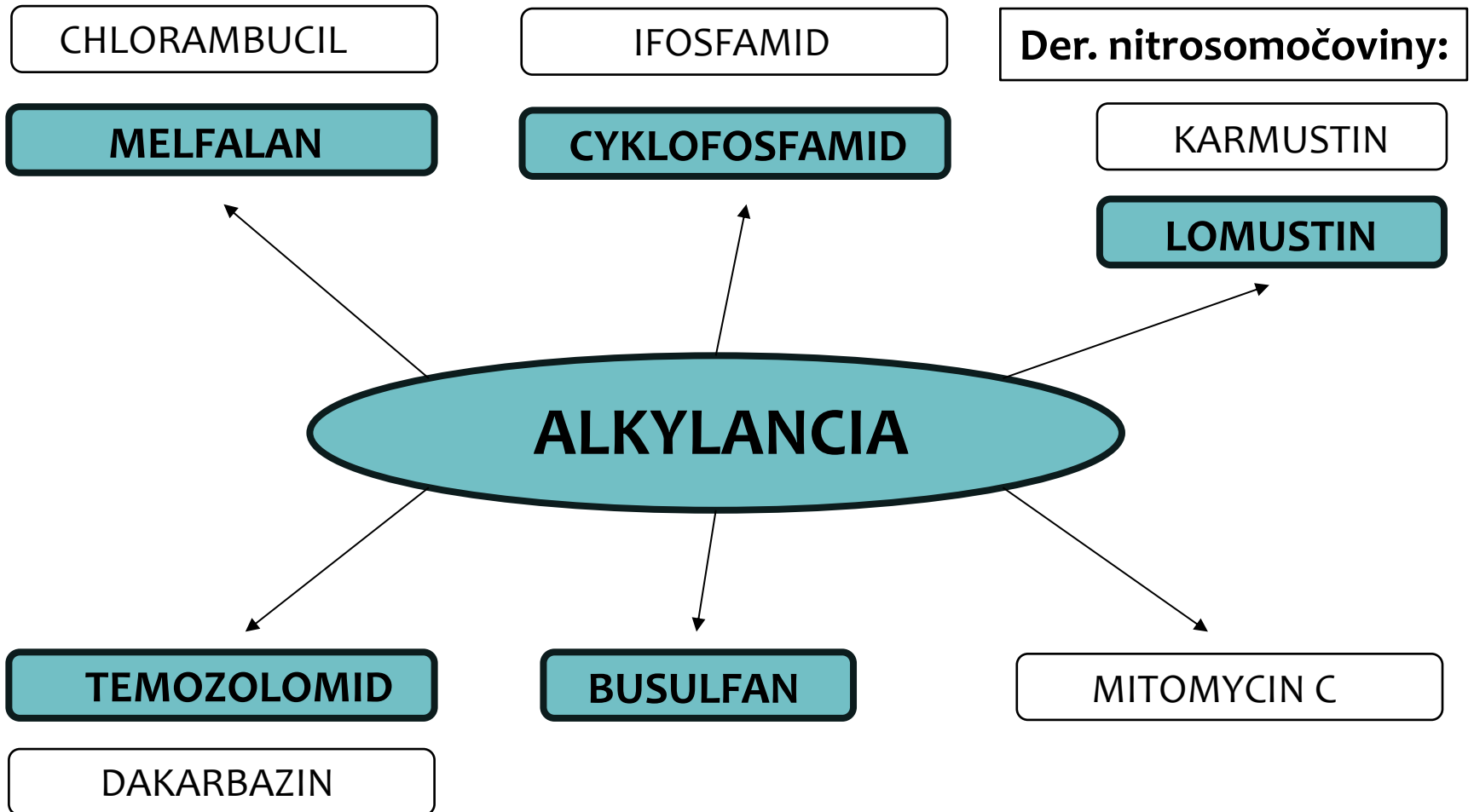
# Alkylační cytostatika

- **MÚ:** přenos alkylové skupiny na dusík báze DNA, kovalentní vazba mezi dvěma G jednoho nebo dvou řetězců
  - inhibice replikace, zástava buněčného cyklu
- 50. léta: 1. deriváty dusíkatého yperitu v klinické praxi



- **NÚ – typická toxicita:** sekundární malignity – hematologické

# Přehled vybraných zástupců



# Alkylační cytostatika

## Cyklofosfamid

- i.v., p.o. podání
- proléčivo → CYP450 → cytotoxické metabolity
- **NÚ:** urotoxicita, **emetogenita**
- nižší dávky – imunosupresivum
- léčba hematologických malignit i solidních nádorů

## Lomustin

- p.o. podání
- lipofilní, proniká HEB → léčba nádorů mozku

# Alkylační cytostatika

## Temozolomid

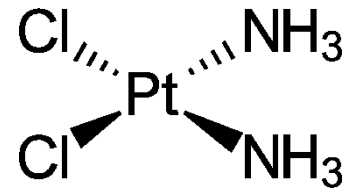
- 100 % biologická dostupnost po p.o. podání
- proniká HEB → léčba nádorů mozku

## Busulfan

- i.v., p.o. podání
- režimy transplantace kostní dřeně
- léčba hematologických malignit

# Platinové deriváty

- **MÚ:** vazba na DNA, vzájemné propojení řetězců DNA, inhibice topoizomeráz
- **nejvýznamnější NÚ: emetogenita, nefrotoxicita**
  - NÚ na dávce závislé
  - prevence nefrotoxicity: i.v. **hydratace**, forsírovaná diuréza
- **cisplatina** – silná nefrotoxicita
  - léčba solidních nádorů
- další zástupci:
  - karboplatina
  - oxaliplatina – typická **neurotoxicita**





# Interkalační cytostatika

## Antracykliny

- **MÚ: interkalace** = vmezeření mezi páry bází, vazba řetězců, inhibice topoizomerázy II, produkce ROS
- **NÚ – typická toxicita:** akutní i chronická kardiotoxicita
- Kumulativní dávka = kardioprotektivní limit celé terapie (např. doxorubicin 550 mg/m<sup>2</sup>)
- i.v. podání, intravesikálně
- **doxorubicin**
  - léčba hematologických malignit i solidních nádorů
  - moderní lék. forma (PEGylované liposomy) – vyšší kumulativní dávka (860 mg/m<sup>2</sup>)
- další zástupci: epirubicin...

# Bleomycin

- směs glykopeptidů
- **MÚ:** interkalace mezi báze DNA + inhibice zabudování T do DNA → zlomy, léze → fragmentace DNA („radiomimetikum“)
- i.v. podání
- léčba solidních nádorů
  
- **typické NÚ:** horečka, hyperkeratóza a hyperpigmentace kůže (tvar šlehnutí bičem)
  
- riziko anafylaktické reakce

# Antimetabolity

- **MÚ: falešné substráty** = afinita k cílové struktuře, ale ztráta endogenního účinku → blok syntézy NK, inhibice enzymů metabolismu nukleotidů, tvorba *non-sense* sekvencí DNA
- proléčiva: intracelulární aktivace (nejčastěji fosforylace)
  - a) *analoga purinů* – 6-merkaptopurin, azathioprin, fludarabin...
  - b) *analoga pyrimidinů* – 5-fluorouracil, kapecitabin, gemcitabin...
  - c) *analoga kyseliny listové* – metotrexát, pemetrexed...

# Antimetabolity – puriny

## 6-merkaptopurin

- **MÚ:** inhibice syntézy purinových bází *de novo*, inhibice vzájemné konverze purinových nukleotidů
- thiopurin-S-methyltransferáza (TPMT): 6-MP → 6-MeMP<sup>neúčinný</sup>
  - **genetický polymorfismus** – ↑ toxicity / ↓ účinek
  - dostupné farmakogenetické vyšetření TPMT
- p.o. podání, léčba hematologických malignit
- azathioprin – proléčivo 6-MP, imunosupresivum

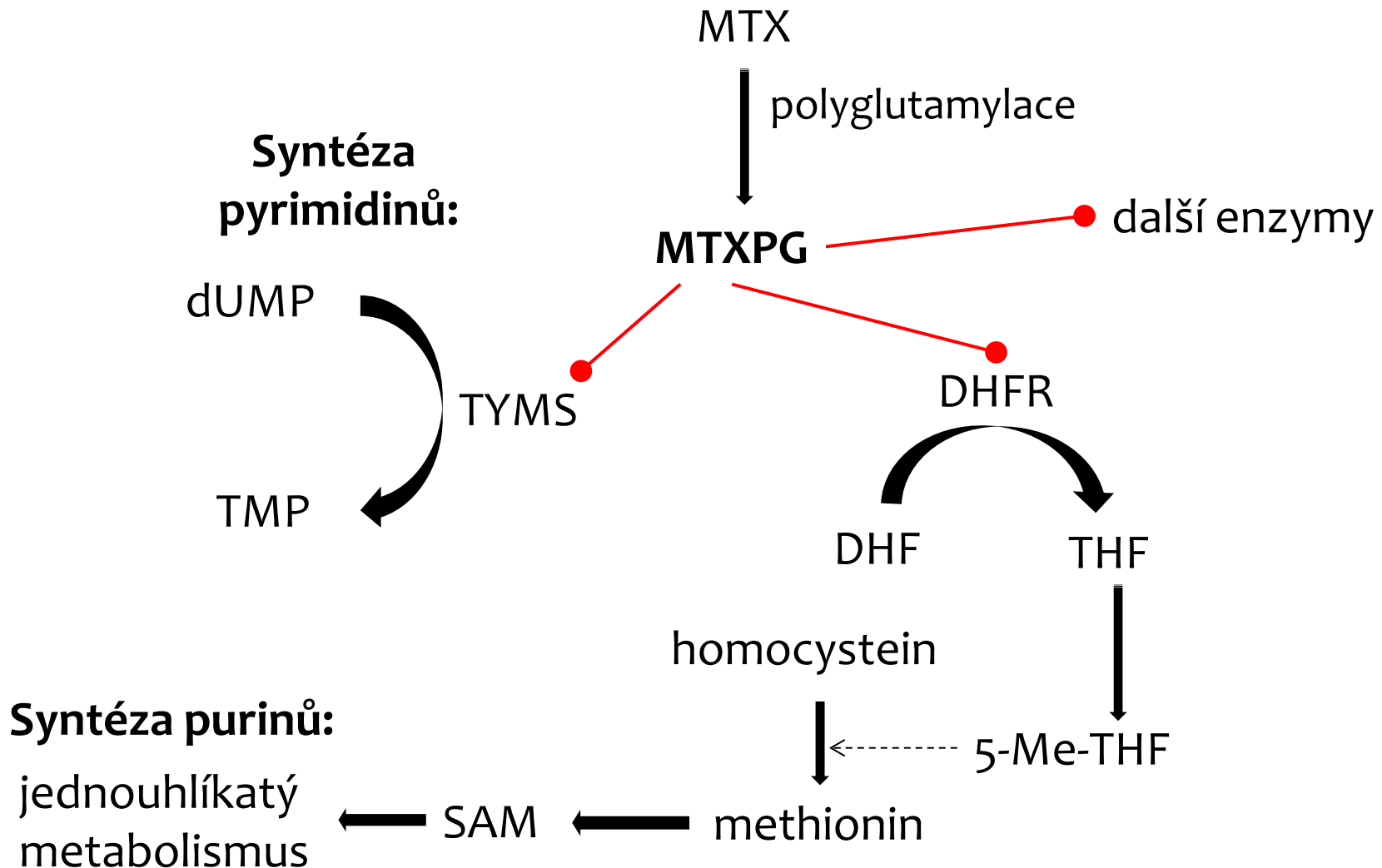
# Antimetabolity – pyrimidiny

## 5-fluorouracil

- **MÚ:** inkorporace do RNA + inhibice thymidylátsyntetázy
- kombinované režimy terapie mnoha solidních nádorů (i.v.)
- **NÚ – typická toxicita:** GIT slizniční toxicita
- biochemická modulace účinku: **leukovorin** (kyselina folinová)  
posiluje vazbu 5-FU na thymidylátsyntetázu, aplikace před cytostatikem
  - režim „FUFA“ = základ terapie kolorektálního Ca
- kapecitabin – prolečivo

# Antimetabolity – kys. listová

Metotrexát – intracelulární mechanismus účinku:



# Antimetabolity – kys. listová

## Metotrexát

- **MÚ:** inhibitor dihydrofolátreduktázy, tymidylátsyntetázy a dalších enzymů
- i.v., intrathekální podání, p.o.
- **leukovorin** (folinová kyselina) – „*rescue therapy*“, antidotum
  - vytěsňuje volný MTX, v nádorových buňkách intenzivnější polyglutamylace a MTXPG nelze vytěsnit
- **TDM** – výpočet časového odstupu pro podání leukovorinu, především u dětí, méně u dospělých
- **NÚ – typická toxicita:**
  - **nefrotoxicita** – krystalizace (až ak. selhání ledvin)
    - prevence: hydratace, alkalizace moči (pH 7–7,5)
  - pneumotoxicita
- nízké dávky = imunosupresivum (p.o.)
- vysoké dávky = hematologické malignity a agresivní sol. nádory

# Inhibitory topoizomeráz

## Inhibitory topoizomerázy I – kamptoteciny

- rostlinný původ – identifikace v kůře stromu kamptoteka ostrolistá (*Camptotheca acuminata*)
- deriváty: **irinotekan**, topotekan
  - léčba solidních nádorů

## Inhibitory topoizomerázy II – podofylotoxiny

- rostlinný původ – identifikace v rostlině noholist štítnatý (*Podophyllum peltatum*)
- deriváty: **etoposid**, teniposid
  - léčba solidních nádorů (etoposid) a hematologických malignit (teniposid)



# Vinca alkaloidy

- rostlinný původ
- **MÚ:** inhibice polymerizace dimerů tubulinu
  - inhibice tvorby dělicího vřeténka, převládá depolymerizace
- i.v. podání, někteří zástupci p.o. (vinorelbin)
- léčba hematologických malignit i solidních nádorů
- **NÚ – typická toxicita:** periferní neuropatie

## Zástupci:

- původní alkaloidy: **vinkristin**, vinblastin
- polosyntetické deriváty: vinorelbin, vindesin, vinflunin
  - vyšší afinita k mitotickému tubulinu, ↓ NÚ

# Taxany

- rostlinný původ
- **MÚ:** inhibice depolymerizace tubulinu
- i.v. podání – léčba solidních nádorů
- **NÚ – typická toxicita:** neurotoxicita
- **paklitaxel, docetaxel, kabazitaxel**
  
- moderní lék. forma: paklitaxel konjugovaný s nanočásticemi albuminu
  - vychytávání pomocí transportéru pro albumin v nádorových buňkách = lepší distribuce z oběhu do tkání
  - ↓ toxicita, ↑ účinnost